



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Radenko Koprivica

**RANA KAROTIDNA
ENDARTEREKTOMIJA NAKON
AKUTNOG NEUROLOŠKOG DEFICITA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor Prof dr Janko Pasternak

Novi Sad, 2016. god.

Zahvaljujem se na savetima, podršci i pomoći:

prof dr Janku Pasternaku

prof dr Vladanu Popoviću

prof dr Svetoliku Avramovu

majci Dobrili

stricu prof dr Milošu Koprivici

bratu Jadranku

Svetlani i Dunji

Posvećujem sinovima

Petru, Jovanu i Pavlu

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Radenko Koprivica
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof dr Janko Pasternak
Naslov rada: NR	Rana karotidna endarterektomija nakon akutnog neurološkog deficita
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	9 poglavlja/ 196 stranica/ 4 slike / 49grafikona / 107 tabela / 221 referenca /1 prilog
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina:	Vaskularna hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	karotidna endarterektomija; vreme intervencije; tranzitorni ishemijski atak; cerebrovaskularni insult; morbiditet; mortalitet; indeks težine bolesti; infarkt miokarda; faktori rizika; ishod terapije; neurološke manifestacije
UDK	616.133-089.87:616.8-07
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Novi Sad,Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
I z o d : I Z	<p>Ciljevi: Cilj ove studije je da ispita bezbednost rane karotidne endarterektomije (CEA) u odnosu na odložene CEA nakon akutnog ishemijskog neurološkog deficita (TIA/CVI). Drugi cilj je da istražimo da li postoji razlika u brzini neurološkog oporavka između navedenih grupa.</p> <p>Metode: Ukupno 157 ispitanika u prospektivnoj studiji je praćeno 30 dana postoperativno. Grupa I ili rana CEA, je imala 50 ispitanika operisanih od 3. do 14. dana po TIA/CVI događaju. Grupa II ili odložena CEA, je imala 107 ispitanika operisanih od 15. do 180. dana nakon TIA/CVI. Praćen je proceduralni opšti i specifični morbiditet i mortalitet u 30-dnevnom postoperativnom periodu. Rankin skor (mRS) smo koristili za procenu neurološkog invaliditeta. U odnosu na vrednost mRS skora smo formirali dve podgrupe mRS<3 i mRS3. U statističkoj analizi koristili smo Pirsonov hi test, Studentov test, ANOVU analizu varijanse, Boniferonijev test i multiplu analizu varijanse za ponovljena merenja (GLM- general line model), kao i parametarsku i neparametarsku korelaciju i regresiju. Nivo značajnosti je bio 0,05.</p> <p>Rezultati: Prosečna starost ispitanika je bila 66,72 godine uz 66,2% osoba muškog pola. U grupi I je prosečno vreme do intervencije bilo 9,5 dana, a u grupi II 72,22 dana. Grupe su homogene u odnosu na faktore rizika i komorbiditet. Grupa I je imala 54% nestabilnih aterosklerotskih plakova u poređenju sa grupom II gde ih je bilo 31,8% ($\chi^2 = 7.084$; $p < 0.01$). U grupi I TIA je imalo 50%</p>

	<p>ispitanika, a u grupi II CVI nalaza je bilo 68,2% ($\chi^2 = 4.825$; $p < 0.05$). CVI do 1 cm veličine je statistički značajno više zastupljen u grupi I, a CVI do 2 cm u grupi II ($\chi^2 = 6.913$; $p < 0.05$). Stopa CVI je u grupi I bila 2.0% a u grupi II je 2.8% ($F = 0.083$; $p > 0.05$). Stopa postoperativnog infarkta miokarda (IM) je u grupi I je 2.0% a u grupi II je 1.9%. Stopa specifičnog hirurškog morbiditeta je u grupi I 4.0% a u grupi II 3.7%. U grupi I ukupni morbiditet bio 6.0% a u grupi II 7.5%, razlika nije bila statistički značajna ($F = 0.921$; $p > 0.05$). Mortaliteta u obe grupe nije bilo. CVI/IM/smrt stopa je u grupi I bio 4.0% a u grupi II je bio 4.7% ($F = 0.122$; $p > 0.05$). Hiperlipidemija je signifikantan faktor rizika za CVI/IM/smrt ($\chi^2 = 4.083$; $p < 0.05$). Pобољшanje mRS je u grupi I imalo 52%, a u grupi II 31,8% pacijenata ($\chi^2 = 5.903$; $p < 0.01$). Relativni rizik je 2,4 odnosno toliko puta je veća šansa da kod bolesnika dođe do promene mRS ako je bolesnik u grupi I. Pad mRS koji nastupa između trećeg i desetog dana nakon CEA je statistički visoko značajno izraženiji u grupi ranih CEA ($F 3,701$ df 1 $p=0,029$). Kod bolesnika sa TIA u preko 60% slučajeva došlo je do pada mRS, a kod onih koji su imali CVI u oko 25.5% ($\chi^2 = 18.050$; $p < 0.01$). Kod Rankin skora podgrupe mRS<3 i mRS3 je pad bio značajan i po vremenu ($F 18,774$; df 6; $p=0,000$) i po podgrupi ali je daleko brži pad zapažen u podgrupi mRS<3 ($F 6,010$; df 1; $p=0,003$).</p> <p>Zaključak: Rana CEA je jednako bezbedna kao i odložena CEA u pogledu incidence perioperativnog morbiditeta i mortaliteta. Ranom CEA se postiže znatno brži neurološki oporavak pacijenata, naročito onih sa TIA i mRS<3 skorom.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN	27.3.2015.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. thesis
Author: AU	Radenko Koprivica
Mentor: MN	Prof dr Janko Pasternak
Title: TI	Early carotid endarterectomy after acute neurological deficit
Language of text: LT	Serbian (roman)
Language of abstract: LA	English/ Serbian (roman)
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 NoviSad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	9 chapters/ 196 pages/ 4 pictures/ 49 graphics/ 107 tables/ 221 references/ 1 annex
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Vascular surgery
Subject, Key words SKW	Endarterectomy, Carotid; Time-to Treatment; Ischemic Attack, Transient; Stroke; Morbidity; Mortality; Severity of Illness Index; Myocardial Infarction; Risk Factors; Treatment Outcome; Neurological Manifestations
UC	616.133-089.87:616.8-07
Holding data:	Library of Medical faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Serbia
No	
Abstract: AB	<p>Objectives: The aim of this study was to investigate the safety of early carotid endarterectomy (CEA) in relation to the delayed CEA after acute ischemic neurological events (TIA / CVI). The second objective was to investigate whether there is a difference in speed of neurological recovery between these groups.</p> <p>Methods: A total of 157 patients in the prospective study followed 30 days postoperatively. Group I or early CEA, had 50 patients operated from 3 to 14 days after TIA / CVI event. Group II or delayed CEA, had 107 patients operated from 15 to 180 days after the TIA / CVI. Accompanied by the general and specific procedural morbidity and mortality in 30-day postoperative follow up. Rankin score (mRS) were used for evaluation of neurologic disability. In relation to the value of mRS score we formed two subgroups mRS <3 i mRS3. In the statistical analysis we used the Pearson chi test, Student's test, ANOVA analysis of variance, Boniferyony test and multiple analysis of variance for repeated measures (GLM- general line model), as well parametric and nonparametric correlation and regression. The significance level was 0.05.</p> <p>Results: The mean age was 66.72 years with 66.2% of males. In Group I is the average time to intervention was 9.5 days, and in group II 72.22 days. The groups were homogeneous in relation to risk factors and comorbidities. Group I had 54% of unstable atherosclerotic plaques compared with group II, where it was 31.8% ($\chi^2 = 7.084$; $p < 0.01$). In the group I TIA had 50% of respondents, while in group II CVI was 68.2%</p>

	<p>($\chi^2 = 4.825$; $p < 0.05$). CVI to 1 cm in size were significantly more frequent in the group I, a CVI to 2 cm in group II ($\chi^2 = 6.913$; $p < 0.05$). CVI rate in the group I was 2.0%, and in group II was 2.8% ($F = 0.083$, $p > 0.05$). Postoperative myocardial infarction (MI) in the group I is 2.0%, and in group II was 1.9%. Specific surgical morbidity rate in the group I and 4.0% in the group II 3.7%. In group I total morbidity was 6.0% in group II 7.5%, the difference was not statistically significant ($F = 0.921$; $p > 0.05$). Mortality in both groups was not. CVI/IM/death rate in group I was 4.0% in group II was 4.7% ($F = 0.122$; $p > 0.05$). Hyperlipidemia is a significant risk factor for CVI/IM/death ($\chi^2 = 4.083$; $p < 0.05$). Improving mRS in the group I had 52% and in group II 31.8% of patients ($\chi^2 = 5.903$; $p < 0.01$). The relative risk was 2.4 times as much and is more likely to occur in patients mRS changes if the patient in group I. Improving mRS that occurs between the third and tenth days after CEA was highly statistically significantly greater in the group of early CEA ($F 3,701$ df 1 $p = 0.029$). In patients with TIA in 60% of cases there was a decline mRS, and those had CVI in about 25.5% ($\chi^2 = 18.050$; $p < 0.01$). In Rankin score subgroups mRS <3 i mRS 3 the decline was significant and time ($F 18,774$; df 6; $p = 0.000$) and in the subgroup but it is far more rapid decline observed in the subgroup mRS <3 ($F 6.010$; df 1; $p = 0.003$).</p> <p>Conclusions: Early CEA is as safe as the delayed CEA in respect incidence of perioperative morbidity and mortality. Early CEA is achieved significantly faster recovery of neurological patients, especially those with TIA and mRS <3 compared with delayed CEA.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	27.3. 2015.
Defended : DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. DOSADAŠNJA SAZNANJA.....	3
istorijat	3
moždani infarkt, CVI	6
definicija	6
klasifikacija	6
epidemiologija i faktori rizika	7
etiopatogeneza i patofiziologija	10
klinička slika i dijagnostički algoritam	17
lečenje i prevencija CVI	25
karotidna endarterektomija-CEA	29
karotidni stenting-CAS i poređenje CEA/CAS	35
izbor vremena intervencije i proceduralni rizici	39
kvalitet života nakon intervencije- QOL	42
3. HIPOTEZE.....	44
4. CILJEVI RADA.....	45
5. METODE I MATERIJAL.....	46
6. REZULTATI.....	55
deskripcija za atributivna obelježja	55
deskripcija za numerička obeležja	59
poređenje prema grupi ispitanika	63
poređenje prema polu ispitanika	85
morbiditet i mortalitet nakon CEA	104
brzina neurološkog oporavka nakon CEA mereno preko Rankin skora	121
poređenje mRS prema grupama ispitanika	121
poređenje mRS prema polu	128
poređenje po podgrupi mRS	131
poređenje Rankin skora po CVI/TIA	135
korelaciono-regresioni modeli	139
7. DISKUSIJA.....	144
deskripcija cele grupe, poređenje po grupi	144
poređenje po polu	155
morbiditet i mortalitet	155
brzina neurološkog oporavka po CEA	163
8. ZAKLJUČAK.....	170
9. LITERATURA.....	176-196

1. UVOD

Moždani infarkt (CVI) je treći uzrok smrti u razvijenim zemljama, posle kardiovaskularnih i malignih bolesti, a drugi uzrok smrti u celom svetu^{1,2}.

Procena je da u Sjedinjenim Američkim Državama (USA) ima oko 700000 obolelih svake godine¹. Incidenca CVI varira i iznosi od 100 do 300 novih slučajeva na 100000 stanovnika godišnje³. Prevalenca CVI varira od 63,5 do 273,4 smrtnih slučajeva na 100000 stanovnika godišnje³. Interesantno je da žene čine 43% obolelih od CVI, ali se na njih odnosi čak 62% smrtnih slučajeva^{1,3}. Populacione studije CVI su uglavnom regionalne, tako da se rezultati ne mogu generalizovati zbog geografskih varijacija. Podaci za Srbiju pokazuju da je od ukupnog broja smrtnih ishoda u 2003. godini, CVI bio prvi uzrok smrti kod žena (12,44% muškaraca i 18,38% žena), a prvi uzrok smrti u hospitalnim uslovima u 2002. godini⁴. U 2009 godini je CVI bio drugi uzrok ukupnog broja smrtnih slučajeva u populaciji Srbije. CVI karakteriše visok mortalitet, ali i najveći stepen invaliditeta. Računa se da se oko polovina svih preživelih vrati nekoj vrsti zaposlenja, a do 30% obolelih nije sposobno da se samostalno brine o sebi^{1,2,3,5}. Osim što drastično menja život bolenika i njegove porodice, CVI predstavlja i veliko materijalno opterećenje za društvo. Troškovi lečenja jednog bolesnika tokom života iznose od 60000 do 230000 američkih dolara^{1,2,6}. Učestalost CVI će se verovatno povećati kao posledica starenja stanovništva, možda i za 30% do 2030. godine^{3,7}. Imajući u vidu da je populacija u Republici Srbiji jedna od najstarijih u Evropi, jasno je koliko je zdravstveni sistem opterećen ovom bolešću. U zavisnosti od mehanizma nastanka CVI se klasifikuje u dve velike grupe:

-akutni ishemijski CVI (kao posledica okluzije krvnog suda trombom ili embolusom), javlja se u 75 do 80% bolesnika

-akutni hemoragijski CVI, javlja se u 20 do 25% bolesnika^{1,2,8}

Dakle oko 80% CVI su ishemijske prirode, a rizik od ponovljenog CVI je ekstremno visok u prvih nekoliko dana od simptomatskog događaja. Meta analize pokazuju da je recidivni CVI nakon tranzitornog ishemijskog ataka (TIA) 6,7% u prva 2 dana i 10% u prvih 7 dana^{8,9,10,11,12}. TIA predhodi CVI u 25% slučajeva^{8,13,14}.

Ponovljeni CVI kod pacijenata sa signifikantnom karotidnom stenozom je u prvih 24 sata 17%, i raste na 22% u 48 sati, pa do 25% u prvih 72 sata^{6,7,9,10}.

Pacijenti koji dožive neki oblik moždanog udara su kandidati za operativno lečenje, karotidnu endarterektomiju (CEA), ukoliko imaju simptomatsku karotidnu bolest koja je uzrok neuroloških promena^{3,7,15}. Vreme intervencije kod akutne simptomatske karotidne bolesti je kritični događaj^{9,10,15}. Vrlo rana CEA je operacija koja se izvodi unutar prvih 48 sati od neurološkog događaja^{9,10,16,17}. Rana CEA se izvodi od 3. do 14. dana po neurološkom događaju^{9,10,16,17}. Odložena CEA se izvodi između 15. i 180. dana po neurološkom događaju^{7,18}. Korist od rane hirurgije je velika ako se operise u prvih 14 dana po CVI, a rapidno opada ako se operacija radi odloženo^{10,18}. Karotidna endarterektomija do 6 nedelja po CVI bolje prevenira recidivne neurološke događaje nego odložena CEA, sa druge strane CEA posle 12 nedelja od akutnog neurološkog događaja ima minimalne koristi u smislu prevencije recidivnih neuroloških događaja, ali sa znatno nižim morbiditetom i mortalitetom^{6,11,18}. Međutim benefit od vrlo rane CEA je diskutabilan zbog potencijalno velikog morbiditeta i mortaliteta^{13,16,18,19}. Analiza u Carotid Endarterectomy Trialist Collaboration na 6000 randomiziranih pacijenata sugerise da je periproceduralni rizik rane CEA 10%, dakle više CVI će se sprečiti u dužem periodu ranom CEA, nego da hirurg čeka i odlaže CEA za 3 ili više nedelja i da operise sa malim ili skoro nikakvim rizikom^{9,15,10,18}. Dakle nove smernice sugerisu CEA u prva 2 dana ili u prvih 14 dana po inzultu, ali je praktično vreme čekanja pacijenata na neurološkim klinikama oko 12 dana, i samo je 35% bolesnika neurološki procenjeno i operisano unutar 7 dana^{10,11,16,17,18,19}. Uprkos svemu je vreme čekanja od moždanog infarkta do CEA u proseku od 2 do 4 nedelje^{10,11,16,17,18,19}.

2. DOSADAŠNJA SAZNANJA

2.1 ISTORIJAT

Prvi pisani tragovi o moždanom infarktu (šlog, stroke, moždani udar, apoplexia, cerebrovaskularni inzult, moždana kap, CVI) se pominju u spisima Hipokrata (460-370. godina pre Hrista). Galen je u drugom veku pre nove ere otkrio da arterije sadrže krv, te je zaključio da krv hrani mozak. Termin „karotida“ potiče iz grčkog jezika „karos“, što znači gubitak svesti ili tonjenje u san. Grci su zapazili da pritiskanje karotidne arterije izaziva gubitak svesti²⁰. Ambros Pare, Napoleonov hirurg, je u 17. veku shvatio da pritisak na karotidne arterije izaziva gubitak svesti, te ih je nazvao arterie soporales (arterije sna). Prvi je pokušao ligaturu karotidne arterije²¹. Hebenstreit je u osamnaestom veku izveo prvu uspešnu ligaturu karotidne arterije zbog krvarenja²². Uprkos svemu oboljenja karotidnih arterija se dugo nisu dovodila u vezu sa moždanim udarom (CVI). U radovima Abercrombie (1828.) i Virchow-a (1856.) se opisuje veza između okluzije karotidne arterije i CVI^{23,24}. Ipak tek 1905. godine je Chiari postavio postulat da trombotični depoziti iz karotidnog plaka izazivaju embolizaciju moždanih arterija i CVI²⁵. U radu koji je objavljen 1908. godine, Takayasu tvrdi da arteritis brahiocefaličnih arterija dovodi do ishemičnih lezija na retini²⁶. Međutim tek 1913. Hunt definitivno potvrđuje da tromboza karotidne arterije dovodi do kontralateralne hemiplegije²⁷. Uprkos tome i dalje je vladalo dogmatsko stanovište da je CVI Božija kazna i da je razlog nastanka „razmerkšanje malih krvnih sudova u mozgu“. Napokon su publikacije Miller Fisher-a iz 1951. godine definitivno prihvaćene i dokazuju korelaciju između patološkog nalaza na karotidnim arterijama i kliničke slike CVI. Fisher je predvideo velike mogućnosti operativnog lečenja karotidnih arterija kod CVI²⁸.

Prvu endarterektomiju je uradio portugalski hirurg Joao Cid Dos Santos u Lisabonu 1946. operišući okludiranu površnu femoralnu arteriju. Nakon toga 1951. su Carrea, Molins i Murphy uradili transpoziciju unutrašnje karotidne arterije (ACI) u spoljašnju karotidnu arteriju (ACE) zbog stenoze karotidnog bulbusa²⁹. U Londonu je 1954. godine Felix Eastcott resecirao stenozirani deo ACI i zdravi deo anastomozirao sa zajedničkom karotidnom arterijom (ACC) terminoterminalnom anastomozom. Par dana kasnije uradio je prvu karotidnu

endarterektomiju. Rad je publikovan u Lancetu i označava prekretnicu u razvoju karotidne hirurgije³⁰. Lin je 1956. rekonstruisao okludirani deo ACI interpozicijom autovenskog grafta³¹. Prvu pravu karotidnu endarterektomiju je uradio DeBakey 1953. godine i do danas je najčešće izvođena operacija u vaskularnoj hirurgiji³². Cooley je 1956. uradio prvi protektivni šant, ali su Javid i Thompson 1961. godine standardizovali upotrebu protektivnog intraluminalnog šanta^{20,33}. Lečenje subclavian steel sindroma je započeo Parrot 1964. uradivši prvu transpoziciju distalnog dela subklavijalne arterije (zbog okluzije proksimalnog dela subklavijalne arterije) u zajedničku karotidnu arteriju, a 1966. su Clark i Parry uradili prvu transpoziciju vertebralne arterije u karotidnu arteriju zbog okluzije početnog dela vertebralne arterije^{34,35}.

Uprkos brzom razvoju karotidne hirurgije brojne nedoumice i predrasude su bile prisutne u pogledu indikacija, rezultata, komplikacija i svrsishodnosti takvih operacija. U isto vreme su 1991. završene velike studije sa epohalnim rezultatima koje su nedvosmisleno dale odgovore na sumnje koje su postojale, jasno definišući indikacije za karotidnu endarterektomiju (CEA). Radi se o tri multicentrične prospektivne randomizirane studije :

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)³⁶
2. European Surgical Trial (EASCT)³⁷
3. Veterans Administration Symptomatic Study (VASC)³⁸

Karotidna balon angioplastika je prvi put primenjena 1980. godine, a karotidni stent 1989. nakon disekcije intime karotidne arterije posle angioplastike³⁹. Tokom 2004. je United States Food and Drug Administration (FDA), odobrila upotrebu karotidnog stent sistema (carotid artery stenting- CAS), na bazi više studija i registara^{39,40,41,42}. Odluka za primenu CAS-a bi trebalo da bude rezultat vaskularnog (neurovaskularnoradiološkog) multidisciplinarnog konzilijuma⁴³.

Moždani infarkt (CVI) je bolest koje dovodi do smrtnog ishoda, invalidnosti ali i do vaskularne demence, senilnosti, kognitivnih poremećaja koji menjaju mentalni status bolenika. Vekovima je lečenje moždanog udara bilo - čekanje i posmatranje^{44,45}. Od CVI su болоvali i umrli mnogi poznati lekari poput Marchella Malpighi-ja (otkriče kapilara, osnivač histologije) ili Louis Paster-a^{44,45}. Od

teških posledica CVI su bolovali i umrli najvažniji političari prošlog veka, počev od američkih predsednika FD Roosevelt-a, W Wilson-a, VI Lenjin, JV Staljina, W Churchill-a...⁴⁶. Ranih pedesetih godina XX veka je definitivno dokazan patoanatomski supstrat CVI i urađeni su pionirski operivni zahvati na karotidnim arterijama. Škotski lekar dr John Rankin iz Stobhill Hospital u Glasgow-u je 1957. godine uveo skalu za merenje invaliditeta ili zavisnosti u svakodnevnom životu ljudi koji su pretrpeli CVI⁴⁷. To je najrasprostranjenija skala za ocenu invaliditeta po CVI. Za potrebe UK-TIA studije je skala u kasnim osamdesetim godinama XX veka modifikovana od grupe profesor G. Warlow-a iz Western General Hospital u Edinburgu⁴⁸. Skala je brojčana od 0 do 6 i ide od savršenog zdravlja do smrti. Poboljšana je strukturnim upitnikom, koji se može i online koristiti prilikom intervjua, a koju je napravila grupa prof K. Lees-a sa Univerziteta u Glasgou^{49,50}.

Prekretnicu u lečenju je počela kada je prihvaćen koncept urgentnog lečenja moždanog infarkta (po uzoru na lečenje miokardnog infarkt), gde je vreme označeno kao krucijalni prediktor lečenja. Rezulati opsežnih studija iz 1997. godine su doprineli da se promeni koncept organizovanja zdravstvene službe⁵¹. Osnovni cilj u lečenju CVI je da se smanji akutno ishemijsko oštećenje mozga i da se obezbedi maksimalni oporavak bolesnika. To podrazumeva da se CVI leči po prvom stepenu hitnosti^{52,53}. Služba je organizovana kroz prehospitalne ekipe službe hitne medicinske pomoći i jedinice za lečenje moždanog infarkta- CVI, koje su definisane kao primarni centri za moždani infarkt i napredni (viši) centri za moždani infarkt⁵⁴.

Osim promene organizacione šeme lečenja CVI, 1995. godine je prvi put NINDS studija pokazala da rekanalizacija okludiranog krvnog suda trombolizom sa intravenskom primenom rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA) data u prva tri sata od nastanka CVI ima povoljne efekte na tok bolesti. Studija je obuhvatala 624 bolesnika u skoro 40 centara u USA i pokazala je da posle 90 dan 13% bolesnika ima bolji ishod lečenja⁵². Nakon toga je 1996. godine FDA registrovala lek, a u Evropi je od 2002. godine lek u rutinskoj upotrebi. Međunarodni, multicentrični, SITIS-IST registar od 2002. godine je potvrdio efikasnost trombolize a dokazan je i niži mortalitet ovih bolesnika⁵⁵. U Srbiji je prva tromboliza urađena 2006. i svi bolesnici se prijavljuju u SETIS (Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke) koji prati bezbednost i

efikasnost terapije⁵⁶. Meta analize tri velike studije (ATLANTIS, ECASS II i NINDS) pokazale su efikasnost trombolize u periodu i posle tri sata od nastanka CVI, kao i bolje ishode lečenja i manji mortalitet^{52,54,55}.

2.2 MOŽDANI INFARKT

2.2.1 Definicija

Cerebrovaskularna insuficijencija podrazumeva funkcionalne i organske lezije mozga koje nastaju zbog prolazne ili trajne cerebralne ishemije vaskularnog porekla⁵⁷.

Akutni moždani udar je fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji nastaje naglo, a posledica je poremećaja moždane funkcije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom⁵⁴.

Mozak čini 2-3% telesne mase odrasle osobe, a prima 20% krvi, koristi 25% kiseonika i 25% glukoze iz sistemske cirkulacije^{54,84}.

2.2.2. Klasifikacija

U zavisnosti od mehanizma nastanka, akutni moždani udar klasifikujemo u dve velike grupe:

- Akutni ishemijski moždani udar, infarkt (CVI) koji nastaje zbog okluzije krvnog suda, trombozom ili embolijom, jalja se u 75-80% slučajeva.
- Akutni hemoragični moždani udar koji se javlja u 20% bolesnika i deli se na
 - Intracerebralna hemoragija (ICH)
 - Subarahnoidalna hemoragija (SAH)
- Cerebralne venske tromboze
- Infarkti kičmene moždine⁵⁸

Kriterijumi za klasifikaciju cerebrovaskularnih bolesti su raznoliki i mogu biti:

- Patoanatomski supstrat (ishemičke i hemoragične bolesti)

- Patogeni mehanizam (trombotični, embolijski, hemodinamski)
- Topografija (lokalizacija i veličina lezije)
- Ekstenzivnost lezije (fokalne i globalne)
- Kliničke (asimptomatske i simptomatske)
- Klinički tok (akutne i hronične)^{46,54,57}.

Uzimajući u obzir sve navedene kriterijume, cerebrovaskularne bolesti se mogu podeliti na sledeće grupe:

- Asimptomatska cerebrovaskularna bolest
- Fokalni poremećaji funkcije mozga
 - akutni ishemijski moždani udar (tranzitorni ishemijski neurološki deficit-TIA, crescendo TIA, moždani infarkt-CVI)
 - akutni hemoragični moždani udar
- Vaskularne demencije
 - multiinfarktna demencija
 - demencija kod solitarnog infarkta
 - lakunarna stanja
 - Binswangerova bolest
 - mešovite degenerativne vaskularne demencije
 - normotenzivni hidrocefalus
- Hipertenzivna encefalopatija^{59,46,58,60}

2.2.3. Epidemiologija i faktori rizika

Moždani infarkt (CVI) je treći uzrok smrti u razvijenim zemljama, posle kardiovaskularnih i malignih bolesti, a drugi uzrok smrti u celom svetu^{1,2}. Procena je da u Sjedinjenim Američkim Državama (USA) ima oko 700000 obolelih svake godine¹. Incidenca CVI varira i iznosi od 100 do 300 novih slučajeva na 100000 stanovnika godišnje³. Prevalenca CVI varira od 63,5 do 273,4 smrtnih slučajeva na 100000 stanovnika godišnje³. Interesantno je da žene čine 43% obolelih od CVI, ali se na njih odnosi čak 62% smrtnih slučajeva^{1,3}. Populacione studije CVI su uglavnom regionalne, tako da se rezultati ne mogu generalizovati zbog

geografskih varijacija. Podaci za Srbiju pokazuju da je od ukupnog broja smrtnih ishoda u 2003. godini, CVI bio prvi uzrok smrti kod žena (12,44% muškaraca i 18,38% žena), a prvi uzrok smrti u hospitalnim uslovima u 2002. godini⁴. U 2009 godini je CVI bio drugi uzrok ukupnog broja smrtnih slučajeva u populaciji Srbije. CVI karakteriše visok mortalitet, ali i najveći stepen invaliditeta. Računa se da se oko polovina svih preživelih vrati nekoj vrsti zaposlenja, a do 30% obolelih nije sposobno da se samostalno brine o sebi^{1,2,3,5}. Osim što drastično menja život bolenika i njegove porodice, CVI predstavlja i veliko materijalno opterećenje za društvo. Troškovi lečenja jednog bolesnika tokom života iznose od 60000 do 230000 američkih dolara^{1,2,6}. Indirektni troškovi lečenja bolesnika sa CVI su značajno veći od direktnih troškova. Podaci za Veliku Britaniju procenjuju ukupne troškove na 7 milijardi funti, direktni troškovi za zdravstvenu zaštitu su 2.8 milijardi funti, a indirektni celih 4,8 milijardi, od toga 2.4 milijarde su troškovi kućne nege i 1.8 milijardi funti su troškovi zbog neproduktivnosti i nesposobnosti za rad^{1,2,3}. Učestalost CVI će se verovatno povećati kao posledica starenja stanovništva, možda i za 30% do 2030. godine^{3,7}.

Faktore rizika za CVI delimo na dokazane i nedokazane te na one na koje se ne može uticati i na one na koje možemo uticati (tabela 2.1)^{53,54}.

Faktori na koje se ne može uticati	Pol, starost, rasa i etnička pripadnost, hereditet
Faktori na koje se može uticati	<p><u>Dokazani faktori rizika</u></p> <p>Hipertenzija, Diabetes mellitus, hiperinsulinemija i poremećaj glikoregulacije, pušenje, dislipidemija, fibrilacija pretkomora, drugi kardiološki poremećaji</p> <p><u>Potencijalni faktori rizika</u></p> <p>Gojaznost, fizička neaktivnost, način ishrane, hiperhomocisteinemija, hormonska terapija, oralni kontraceptivi</p>

Tabela 2.1. Faktori rizika za moždani infarkt –CVI

Muškarci oboljevaju češće od žena, ali je smrtnost veća kod žena. Rizik od ponovljenog CVI značajno raste sa starošću i duplira se svakih deset godina posle 55 godine života. Crnci su dva puta više izloženi riziku od CVI u odnosu na belu populaciju. Pozitivna porodična anamneza je povezana sa povećanim rizikom za CVI^{54,46,53},

Dokazani faktori rizika za CVI su:

- Hipertenzija- bolesnici sa povećanim krvnim pritiskom imaju tri puta veći rizik za CVI,
- Incidenca CVI je dva puta veća kod dijabetičara
- Pušači imaju 50% veći rizik od CVI kod oba pola u svim starosnim grupama
- Nije dokazana direktna povezanost, ali regulacija lipidemije redukuje rizik od CVI
- Fibrilacija pretkomora, oko 20% CVI je emboligenog porekla, od toga je 50% izazvano fibrilacijom pretkomora
- Kardiološke bolesti u koje ubrajamo dilatativnu kardiomiopatiju, prolaps mitralne valvule, kongenitalni defekti, su značajni faktori rizika za CVI^{46,53,54,61,62}.

Potencijalni faktori rizika za CVI su:

- Gojaznost je često udružena sa starijom životnom dobi, hipertenzijom, dislipidemijom i dijabetesom
- Fizička neaktivnost
- Alkoholizam
- Način ishrane
- Hiperhomocistinemija, najčešće je posledica smanjenog unošenja vitamina B₁₂ i folne kiseline
- Hormonska terapija
- Oralna kontraceptivna terapija^{61,62, 63, 64}.

U studiji Svetske Zdravstvene organizacije od 1970. do 2008. godine je pokazano sniženje incidence CVI u razvijenim zemljama od 42%, a povećanje za više 100% u nerazvijenim i srednje razvijenim zemljama. Zaključak ove studije je da je nacionalni dohodak po glavi stanovnika najjači prediktivni faktor morbiditeta i mortaliteta od CVI^{65,66}.

2.2.4. Etiopatogeneza i patofiziologija

<p>1. Ateroskleroza</p>	<ul style="list-style-type: none"> - karotidnih arterija sa stenozom - bez stenoze (fibromuskularna displazija, kinking, coilling, lupus erithematodes, periarteritis nodosa, Takayashi arteritis, arteritis cranialis)
<p>2a. Kardioembolizacija Kardiološke bolesti sa velikim rizikom za embolizaciju</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Atrijalna fibrilacija - Mitralna stenoza - Veštačke valvule - Tromb leve pretkomore - Atrijalni miksom - Infektivni endokarditis - Dilatativna kardiomiopatija
<p>2b. Kardioembolizacija Bolesti sa manjim rizikom embolizacije</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prolaps mitralne valvule - Foramen ovale apertum - Kalcifikacija mitralne i aortne valvule - Akinezija dela zida leve komore
<p>3. Bolesti malih arterija(lakune)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mali infarkti dubokih perforantih grana mozga veličine 3-15 mm, kod bolesnika sa hipertenzijom, kardioembolizacijom ili infektivnim endokarditisom
<p>- <i>Drugi razlozi</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperkoagulabilna stanja - Hematološki poremećaji - Antifosfolipidni sindrom - Migrene, vazospazam kod subarahnoidalne hemoragije, narkomanija, alkoholizam, trudnoća, puerperijum
<p>- <i>Neutvrđeni uzroci</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Postojanje više mogućih uzroka - Nepoznat uzrok - Nije sprovedena sva neophodna dijagnostika

Tabela 2.2. Etiologija akutnog moždanog infarkta

Ateroskleroza je najčešći uzrok moždane ishemije (80-90%). Kardioembolizacija je razlog cerebralne ishemije u 8-10% slučajeva. Ateroskleroza je dinamičan skup degeneracijskih i regeneracijskih procesa u arterijskom zidu sa njegovim zadebljanjem, povećanjem rigiditeta, stenoziranjem lumena i distalnom ishemijom. To je sistemska, hronična, degenerativno-proliferativna bolest koja zahvata velike i srednje arterije⁴⁶.

Veza između arteriosklerotične lezije na ekstrakranijalnim arterijama i cerebralne ishemije dokazao je Miller Fisher-a 1951. godine²⁸. Emboligena teorija kaže da arteriosklerotični plak u ekstrakranijalnom segmentu arterijskog sistema ima značaj embolijskog žarišta, najčešće na karotidnoj bifurkaciji^{67,68,69}.

Aterogeneza podrazumeva nakupljanje lipoproteina u intimi, cellularnu proliferaciju glatkih mišićnih ćelija medije i migracija istih u intimu. Nakon toga dolazi do proliferacije vezivnotkivnih elemenata (glukozaminoglikana i elastina), i na kraju transformacija lokalnih monocita u aktivne makrofage, pa nagomilavanje fagocitovanih lipoproteina i nastanak „penastih ćelija“⁷⁰. U zavisnosti od stepena patogenetskog procesa razlikujemo ove stepene aterosklerotske bolesti:

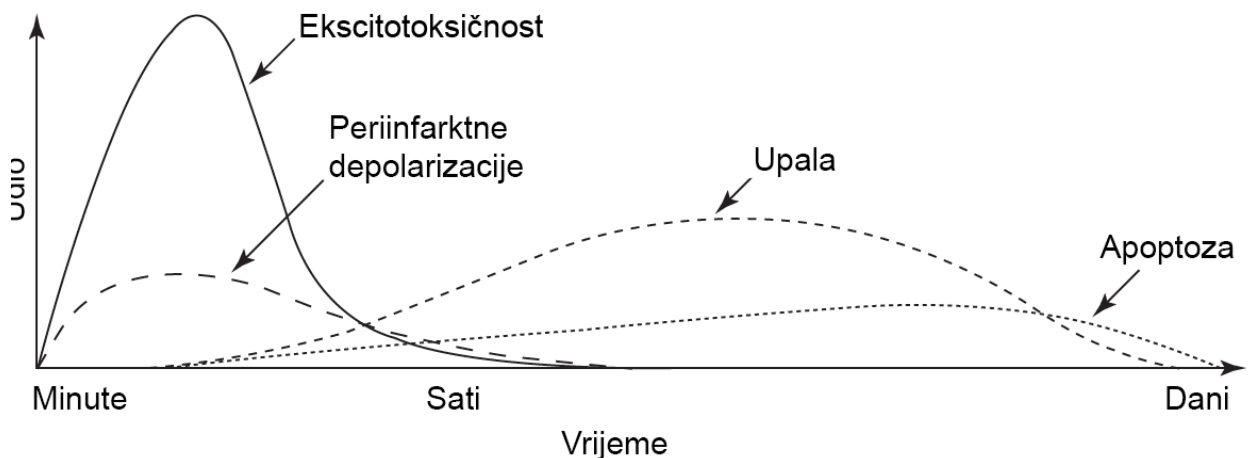
1. Lipidni depoziti- fatty streak
2. Fibroateromatozni plak
3. Komplikovani plak
 - a) Kalcifikovane lezije
 - b) Egulceracija plaka
 - c) Intraplakalna hemoragija
 - d) Tromboza-okluzija⁷¹.

Komplikovane aterosklerotske lezije su hemodinamski i emboligeno značajne^{70,71}. Fibrolipidni plak ima veliki kapacitet da veže kalcijum, koji se deponuje u kolagenu plaka. Kalcijumski depoziti smanjuju elastičnost plaka dovodeći do hemodinamski značajnih posledica^{70,71}. Intraplakalna hemoragija je krvarenje u unutrašnosti plaka, dovodi do nagle protruzije plaka, redukcije lumena krvnog suda i pogoršanja hemodinamike. Intraplakalna hemoragija nastaje u dubljim slojevima ateroma, tamo gde je visoka gustina neovaskularizacije. Angiogeneza- novi vasa vasorum, su fragilni krvni sudovi koji su nepoželjni u zoni progresije ateroskleroze ili u zoni proliferacije neointime nakon operativnog zahvara na rekonstuisanim arterijama^{73,74,75,76}. Tako kompromitovan protok pogoduje stvaranju tromboembolijskih komplikacija. Na kraju dolazi do prskanja endotela nad intraplakalnom hemoragijom i egzulceracije sa posledičnom

embolizacijom^{46,70,71}. Pacijenti koji imaju nestabilni, slabo organizovani plak, i karotidnu stenozu koja nije hemodinamski značajna (<70%) češće imaju tranzitorne ishemijske atake (TIA) i moždani infarkt (CVI)⁷². Kod TIA se najčešće javljaju heterogeni plakovi sa intraplakalnom hemoragijom^{71,72}. Egzulceracija karotidnog aterosklerotskog plaka podrazumeva rupturu endotela-fibrozne kape, sa erupcijom lipoproteinsko-holesterolskog detritusa u krvni tok. Tako karotidna stenozu postaje neurološki simptomatska. Mehanizam egzulceracije uključuje sile tenzije (između rigidnog plaka i elastičnog zdravog dela krvnog suda-mehanički stres), ishemičke procese u plaku i rupturu novoformiranih vasa vasorum sa intraplakalnom hemoragijom^{46,70,71,72,73,74}. Ateroembolizacija može biti i klinički nezapažena i dovesti do fokalnih, multiplih i rekurentnih ishemičnih neuroloških lezija. Takvi embolusi su obično mikroskopski i zaustavljaju se u perifernim arterijama veličine od 150-1100 mikrometara, dajući blage fokalne i tranzitorne efekte^{73,74}. U kliničkoj praksi govorimo o „nestabilnom karotidnom plaku“ što patogenetski podrazumeva nagli porast stepena stenozu, ulceracije, masivne intraplakalne hemoragije ili prizidne tromboze sa povećanim rizikom od ishemičnog deficita. Taj rizik je maksimalan neposredno pre i u toku prelaska stenozu u okluziju krvnog suda^{75,76}. Balans lipoproteina koji ulaze u intimu i njihovog odstranjenja iz nje regulisan je „monocitnim klirens sistemom“. Monociti i makrofazi odstranjuju suviše lipoproteine (pretežno LDL lipoproteini) a kada dođe do preopterećenja makrofaga oni postaju „penušave ćelije“ i gube sposobnost lipolize. U tom trenutku prestaje protektivna funkcija makrofaga i nastaje citonekroza i rasipanje lipozomalnih enzima koji dovode do lokalne nekroze tkiva, pucanja bazalne membrane, sa egzulceracijom i iniciranjem nestabilnog plaka^{77,78}. Aktivacija karotidnog plaka nastaje i zbog nekroze intime, usled pada koncentracije glukoze, glikogena i adenzotriposfata (ATP), to jeste zbog metaboličke insuficijencije ćelija koje su zadužene za otklanjanje lipoproteina⁷⁹. Na kraju tromboza aterosklerotskog plaka je jedan od mogućih ishoda progresije bolesti. Kod pacijenata prilikom karotidne endarterektomije (CEA) operisanih unutar 4 nedelje od TIA, u 66% slučajeva je nađen prizidni tromb ili labavo fiksirani ostaci tromba. Ako je interval između neurološkog događaja i operacije duži, lokalna prizidna tromboza se nađe u 21%^{37,67,80}. Tromb može progedirati do okluzije, smanjiti se usled lize ili se fragmentirati i izazvati distalnu embolizaciju^{67,80}. Tromboza je rezultat aktiviranja trombocita u prisustvu oštećenog endotela (komplikovani plak), gde se preko oslobađanja adenzodifosfata i aktiviranjem fosfolipaze

proizvodi tromboxan A₂, koji aktiviraju trombocite za dalju agregaciju. Potom se mobiliše fibrinogen formirajući intertrombocitne mostove. Trombin nastaje aktivacijom spoljašnjeg i unutrašnjeg puta koagulacije. Dalje se stimulacijom agregacije trombocita uz produkciju tromboxana A₂ i ekspresiju agregirajućih kofaktora na trombocitnoj membrani stvara rastresit, emboligeni tromb, ili se konvertovanjem fibrinogena u fibrin uz aktivni XII faktor koagulacije stabilizuje fibrinski tromb^{77,79,81,46}.

Ishemijsko oštećenje mozga rezultat je kompleksnog patofiziološkog događaja koji ima izrazitu vremensku i prostornu komponentu, a događa se usled privremenog ili stalnog smanjenja protoka krvi u mozgu. U ranoj fazi moždane ishemije (prvih par sati) dolazi do ekscitotoksičnosti, periinfarktne depolarizacije, nekroze i početnog inflamatornog odgovora, dok se u kasnijoj fazi odgovora javlja jasno izražena inflamacija i apoptoza ćelija⁸². Verovatnoća pojave pojedinih procesa zavisi od vremenskog perioda od okluzije krvnog suda i od prostorne udaljenosti područja od sredine nastale ishemične lezije⁸².

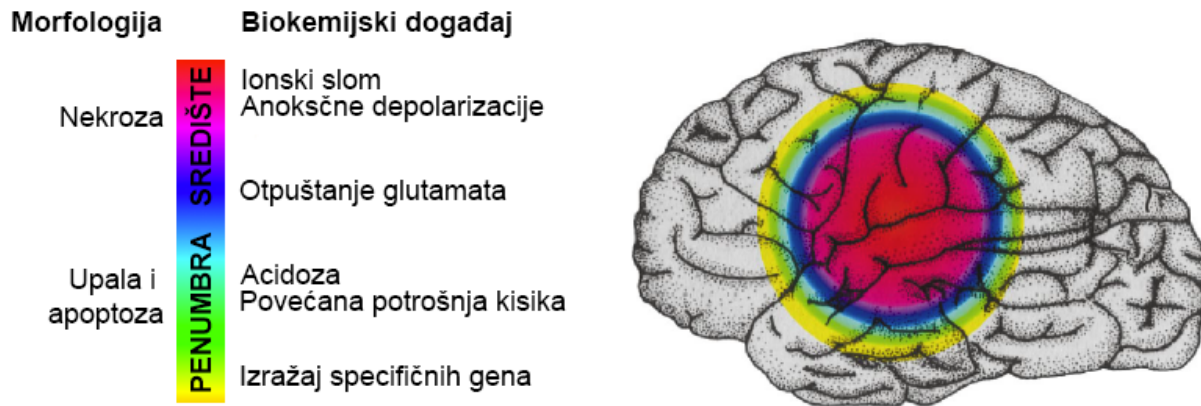


Grafikon 2.1. Kaskada patofizioloških događaja po CVI.

Vrlo rano nakon nastanka fokalnog perfuzijskog deficita, ekscitotoksični mehanizmi oštećuju neurone i glija ćelije. Nastaju potom periinfarktne depolarizacije, inflamacija i apoptoza ćelija (programirana ćelijska smrt)⁸². Ukoliko posle perioda ishemije nastupi ponovno uspostavljanje krvotoka kroz

začepljen krvni sud (reperfuzija), paradoksalno dolazi do naknadnog oštećenja u području ishemije, jer dolazi do pojačanog stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala koji složenim mehanizmima štetno deluju na preživle ćelije⁸³. Ovaj proces se naziva ishemijsko-reperfuzijski sindrom⁸³. Mozak čini 2-3% telesne mase odrasle osobe, a prima 20% krvi i koristi 25% kiseonika i 25% glukoze iz sistemske cirkulacije^{54,84}. Energetski metabolizam neurona se skoro isključivo odvija putem oksidativne fosforilacije⁸⁴. Kada je oštećen protok krvi onemogućen je dotok kiseonika i glukoze te je narušena proizvodnja energije kojim se održava membranski jonski gradijent neurona^{85,86}. Nedostatak energije dovodi do gubitka membranskog potencijala, sledi depolarizacija ćelije i posledično se aktiviraju kalcijumski kanali zavisni od napona, što dovodi do otpuštanje ekscitirajućih neurotransmitera u vanćelijski prostor^{85,86}. Zbog nedostatka energije onemogućeno je ponovno vraćanje neurotransmitera u presinaptički završetak i dolazi do nakupljanja neurotransmitera glutamata van ćelije. Aktivacijom NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora i metabotropnih glutamatnih receptora pojačava se aktivacija fosfolipaze C i inozitor-trifosfata (IP3), što dovodi do previsoke koncentracije kalcijuma u ćeliji⁸⁷. Menja se ravnoteža ulaska jona natrijuma i hlora u ćeliju i izlaska jona kalijuma van, te dolazi do ulaska vode u ćeliju. Makroskopski dolazi do edema mozga koji dodatno remeti vaskularizaciju oko središta ishemije. Kalcijum aktivira proteolitičke enzime koji degradiraju citoskelet (aktin, spektrin) a aktivacija kalcijum zavisne citoplazmatske fosfolipaze A2 dovodi do hidrolize fosfolipida membrane i oslobađanja slobodnih masnih kiselina (arahidonska kiselina)^{88,89}. Metaboliziranjem arahidonske kiseline stvaraju se slobodni kiseonični radikali, koji aktiviraju inflamaciju i apoptozu ćelije. Kalcijum zavisna sekretorna fosfolipaza A2 razara mitohondijski lanac i dodatno proizvodi slobodne kiseonične radikale koji sa azot oksidom stvaraju peroksinitrite i dodatno oštećuju tkivo^{89,90}. Slobodni kiseonični radikali uzrokuju oksidaciju bjelančevina koje učestvuju u transportu elektrona, što uzrokuje bubrenje mitohondrija, prestanak proizvodnje ATP (adenozintrifosfata), i začarani krug se ponavlja^{90,91}. Zbog stvaranja pora i propustljivosti mitohondrija dolazi do otpuštanja citohroma C iz mitohondrija u citoplazmu, što aktivira programiranu ćelijsku smrt-apoptozu^{91,92}. Hemodinamske, metaboličke i jonske promene ne zahvataju ravnomerno celo područje ishemične lezije. Nakon CVI nastaju dve zone: centralna zona nekroze u kojoj je protok krvi manje od 20% normalnog protoka (ispod 10 ml/100 grama moždanog tkiva u minuti) i periferna zona hipoperfuzije ili

zona penumbre⁹³. U zoni nekroze neuroni su u stanju trajne anoksične depolarizacije nekoliko minuta nakon nastanka ishemije. Bioenergetski slom dovodi do lipolize, proteolize i smrti ćelije⁹⁴. U zoni penumbre je oslabljen protok krvi, od 20 do 40% (između 10-20 ml/100grama tkiva/min) normalnog protoka kroz mozak. Energetski metabolizam je delimično očuvan, dakle funkcije plazma membrane i jonske pumpe su očuvane. U zoni penumbre nema elektrofizioloških funkcija ćelije^{82,93,95}.



Slika 2.1. Zona nekroze i zona penumbre- područje ishemijske lezije mozga sa delimično očuvanom perfuzijom, koja okružuje središte nekroze

Dakle zona penumbre je praktično region na koju je usmerena terapija moždanog infarkta⁴⁶. U nekrotičnoj zoni ćelije su u trajnoj anoksičnoj depolarizaciji i ne mogu se repolarizirati. U zoni penumbre je delimično očuvana perfuzija i uz pojačanu energetsku potrošnju ćelije se još mogu repolarizirati i depolarizirati kao odgovor na povećanu koncentraciju glutamata koji se nakuplja van ćelije i to zovemo „periinfarktne depolarizacije“. Kako broj depolarizacija raste, raste i oštećenje tkiva^{82,93,95}. Neuroni su ugroženi prevelikom aktivacijom glutamatnih receptora, prevelikom koncentracijom kalcijumovih jona, slobodnih kiseoničnih radikala, oštećenjem mitohondrija i mogu umreti procesom nekroze ili apoptoze⁹⁶. Nekroza je dominantna nakon akutne trajne okluzije arterije, dok je u zoni penumbre češća apoptoza (programirana ćelijska smrt)⁹⁷.

Rekanalizacija krvnog suda, nakon trombolize ili spontano, uspostavlja ponovnu cirkulaciju. U zoni tkiva sa minimalno očuvanom moždanom perfuzijom, može doći do očuvanja integriteta ćelije i minimalnih ili nikakvih posledica ishemije. Ukoliko reperfuzija nastupi u tkivu sa ireverzibilnim oštećenjem ćelija,

graničnom pojasu između zoni nekroze i zone penumbre, može doći do naknadnog oštećenja tkiva penumbre⁹⁸. U fazi reperfuzije slobodni kiseonični radikali se pojačano stvaraju u endotelu krvnog suda ishemičnog područje, potom povećan nivo kalcijuma u ćeliji aktivira endotelnu azot oksid sintetazu (eNOS) koja se vezuje za superoksid i nastaje vrlo jak oksidans peroksinitrit, te nastaje naknadno oštećenje krvno-moždane barijere i edem tkiva. Takođe dolazi do lipidne peroksidacije, dekonfiguracije enzima koji repariraju dezoksiribonukleinsku kiselinu (DNK)⁹⁹. Mozak na nastalo oštećenje aktivira kompleksini mehanizam označen pojmom „ endogena neuroprotekcija“ koja obuhvata lokalne i udaljene mehanizme zaštite sa ciljem smanjenja ishemične povrede i ponovnog uspostavljanje tkivne homeostaze^{99,100,101}. Ishemično oštećenje mozga putem aktivacije simpatičkog autonomnog sistema povećava krvni pritisak a lokalnim oslobađanjem vazodilatatora (adenzin, azot oksid) poboljšava lokalnu cirkulaciju, a usled energetske depresije smanjeni su energetske zahtevi ishemičnog moždanog tkiva, suprimiranjem neuralne aktivnosti i sinteze belančevina^{102,103}. Inhibitorni neurotransmiteri smanjuju sinaptičnu aktivnost, a inhibitori apoptoze Bcl-2 i IAP(inhibitor of apoptosis) i HSP(heat shock proteins- proteini toplotnog šoka) se pojačano luče, a aktivirani signalni put ublažava apoptozu stimulisanu ishemičnom¹⁰². Neuroprotektivni i antiinflamatorni citokini IL-10 (interleukin 10) i TGF-β (transforming growth factor beta- transformišući faktor rasta beta) koje luče T limfociti, deluju tako da ograničavaju invaziju leukocita i suprimiraju imunološki odgovor i tako štite preživle neurone¹⁰³. Protektivni faktori u kasnim fazama odgovora na ishemičnu stimuliraju reparatorne procese u oštećenom tkivu. Ćelije mikroglije, makrofagi, neuroni, astrociti i endotel luče faktore rasta od kojih neki kao, eritropoetin i IGF-1 (insulin like growth factor-faktor rasta nalik insulinu) dolaze iz daljine, a glutamergična sinaptična aktivnost indukuje neurotrofni faktor BDNF (brain derived neurotrophic factor- neurotrofni faktor poreklom iz mozga) putem aktivacije CREB (cAMP response element binding protein) faktora prepisivanja¹⁰⁶. Preživeli neuroni zbog toga dobijaju nove nastavke i pokušavaju da uspostave oštećene veze sa okolnim neuronima¹⁰⁷. Na eksperimentalnim životinjama je primećeno da neuronalne prekursorske ćelije dolaze u oštećeno područje, a ćelije poreklom iz koštane srži stvaraju mikrovaskularnu mrežu u mozgu^{108,109}. Uspostavljanje tkivne homeostaze ima za cilj reorganizaciju vanćelijskog matriksa, nadoknadu neurona i uspostavljanje oštećenih neuronskih krugova¹¹⁰. Na osnovu navedenog jasno je da se u vreme CVI istovremeno

odvijaju procesi koji dovode do ćelijske smrti, dok sa druge strane lokalni i sistemski zaštitni mehanizmi deluju kao protivteža ishemičnom oštećenju. Razorni patofiziološki procesi u CVI ipak prevagnu, ali neuroprotektivni mehanizmi stvaraju uslove potrebne za kasniji oporavak¹¹⁰.

2.2.5. Klinička slika i dijagnostički algoritam

- **Tranzitorni ishemijski atak – TIA**

TIA se definiše kao prolazna epizoda neurološke disfunkcije uzrokovanu fokalnom ishemijom mozga, kičmene moždine ili retine, bez akutnog infarkta u trajanju do 60 minuta^{1,2,3,109}. Definicija je 2009. godine data od strane Easton-a i sar.¹⁰⁹.

TIA je patofiziološki entitet sa prolaznim simptomima i bez trajnog oštećenja mozga u smislu ishemije. Standardnim neuroimaging procedurama se kod ovih bolesnika ne registruje prisustvo akutne ishemije mozga. Međutim savremenim neuroimaging procedurama kao DWI-MR (diffusion weighted imaging magnetic resonance) pokazano je prisustvo ishemičnih lezija u mozgu bolesnika koji su imali simptome duže od 60 minuta¹¹⁰. Stara definicija po kojoj TIA traje do 24 sata je napuštena zbog dokazanih definitivnih infarktne lezija koje se vide na CT (kompjuterizovana tomografija) ili MR (magnetna rezonanca), a najčešće DWI-MR pregledom. DWI-MR prikazuje akutno ishemijsko oštećenje već posle 15 minuta od nastanka, a meta analize su dokazale da 39% bolesnika sa TIA ima pozitivnu leziju sa DWI-MR^{110,111}. TIA u karotidnom arterijskom slivu može biti:

- Ocular TIA- amaurosis fugax (istostransko prolazno monokularno slepilo)
- Kontralateralna hemipareza, hemihiperestezija ili hemiparestezija
- Disfazija
- Kontralateralna hemianopsija
- Konfuzno stanje^{46,109,110}

Dok TIA u vertebrobazilarnom arterijskom slivu ima sledeće kliničke manifestacije:

- Vrtoglavice
- Prolazni poremećaji vida (scintilacijski skotomi, bljesak, hemianopsija, potpuni gubitak vida)
- Ataksije, sinkope

- Drop ataci (pad bez gubitka svesti)
- Diplopije, dizatrije, glavobolje,
- Kombinacija navedenih simptoma je najčešća^{46,111,112}.

TIA u vertebrobazilarnom slivu se češće javlja nego u karotidnom regionu^{113,46,2}.

Krešcendo TIA je naziv za dva ili više ataka unutar 24 sata i ovakvo stanje zahteva hitnu terapiju^{9,16}.

TIA nastaje naglo, uglavnom bez provokacija i često predhodi ishemijskom moždanom udaru. Uzroci nastanka TIA su hipoperfuzija i mikroembolizacija^{1,3,7}. U više od 25% slučajeva (7-40% zavisno od autora) TIA predhodi CVI^{8,13,18}. Rizik od ponovljenog cerebrovaskularnog događaja je ekstremno visok u prvih nekoliko dana po TIA, meta analize pokazuju da je recidivni CVI nakon TIA 6,7% u prva dva dana i 10% u prvih sedam dana, a unutar 30 dana 14%^{8,9,10,11,12,109}. Bolesnici sa TIA imaju rizik od ponovljenog TIA unutar tri meseca 13,7%, kao i rizik od kardiovaskularnog događaja od 2,6% unutar tri meseca¹⁰⁹. Pacijenti sa aterotromboznim definitivnim CVI su u 50% slučajeva imali TIA^{114,115}. TIA je prediktor CVI, pa se bolesnici sa TIA leče po istom konceptu kao i CVI, dakle po konceptu urgentnog zbrinjavanja („Time is brain“) ¹¹⁶. Zbog iste patofiziologije nastanka, dijagnostičke evaluacije i lečenja, istih mera primarne i sekundarne prevencije su preporuke za lečenje TIA i minor stroke-CVI (mali moždani infarkt, NIHSS<4, mRS<3) po aktuelnim vodičima isti^{2,54,117}.

Dijagnoza TIA je uglavnom retrospektivna, sa širokim diferencijalno dijagnostičkim dijapazonom, zahteva iskusnog ispitivača i heteroanamnezu od očevidaca događaja. Verovatno je zbog toga incidenca i prevalenca TIA različita i nepouzdana, ali se procenjuje da u USA godišnje ima oko 250000 novih slučajeva^{54,116,117}.

Koncept TIA kao urgentog stanja ističe potrebu stratifikacije rizika sa ciljem identifikacije bolesnika koji imaju najveći rizik za ponovljeni CVI u prvih 7 dana po TIA. Stratifikacija se radi na tri nivoa:

1. klinička procena
2. procena parenhimskog oštećenja
3. procena vaskularnog statusa^{66,54,2}

1. Klinička procena rizika treba da je brza, jednostavna, lako primenjiva u prijemnim ambulancama i da je pouzdana. Danas se najviše koristi ABCD² skoring sistem (tabela 2.3.)⁶⁶.

Po ovom sistemu se bolesnici svrstavaju u tri grupe:

- mali rizik od CVI 0-3 poena
- srednji rizik od CVI 4-5 poena
- visok rizik od CVI 6-7 poena (tabela 2.4.)⁶⁶.

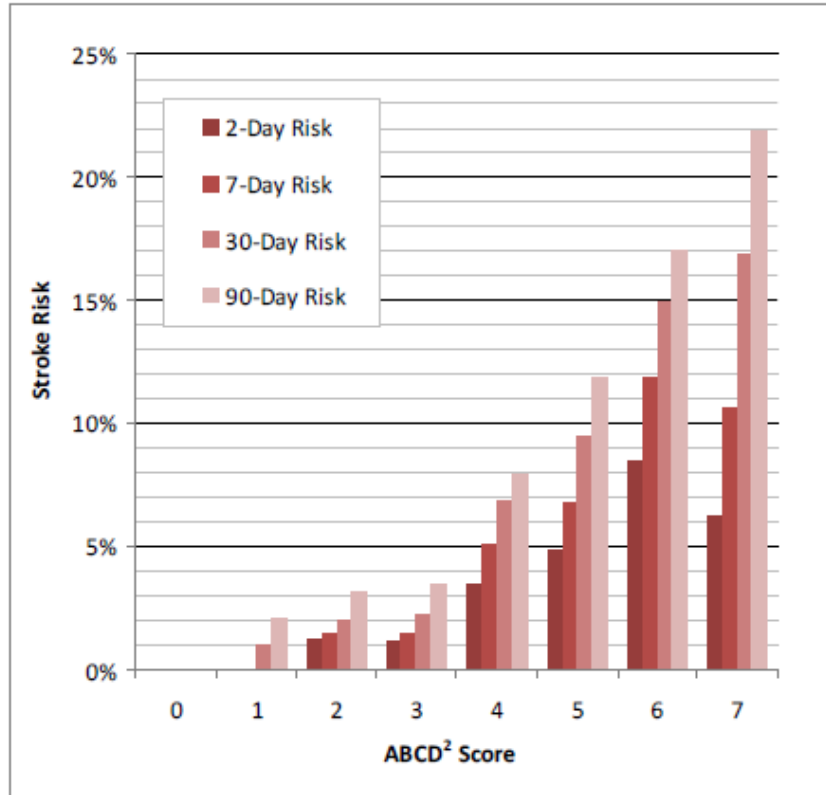
A-uzrast	>60 godina	1 poen
B- arterijski pritisak	sist.>140 i/ili diast. > 90 mmHg	1 poen
C- klinički simptomi	Hemipareza/plegija	2 poena
	Smetnje govora bez pareze	1 poen
D-trajanje simptoma	>60 minuta	2 poena
	10-59 minuta	1 poen
D2-dijabetes		1 poen

Tabela 2.3. ABCD² skor

ABCD ² score	2-dnevni rizik od CVI	komentar
0-3	1,0%	Hospitalizacija je nepotrebna ako nema drugih indikacija (npr. atrijska fibrilacija)
4-5	4,1%	Hospitalizacija opravdana
6-7	8,1%	Hospitalizacija obavezna, nivo dokaza A

Tabela 2.4. rizik za CVI po TIA u zavisnosti od grupe po ABCD² skoring sistemu

Evidentno je da pri ABCD² skoru od 0-3 svi rizici na 2,7,30 i 90 dana su manji od 5%, a pri ABCD² od maksimalnih 7 poena rizik od CVI u prva 2 dana iznosi 8,1% u prvih 7 dana 12%, u prvih 30 dana 17% i u prvih 90 dana 22% (grafikon 2.2.)⁶⁶.



Grafikon 2.2. rizik od CVI po TIA u zavisnosti od ABCD² skora

2. Procena parenhimskog oštećenja mozga se rutinski radi primenom CT za isključenje nevaskularnih uzroka TIA, ali nije dovoljna za procenu rizika CVI. MRI i DWI-MR su senzitivnije metode. DWI-MR prikazuje akutno ishemijsko oštećenje već posle 15 minuta od nastanka, a meta analize su dokazale da 39% bolesnika sa TIA ima pozitivnu leziju sa DWI-MR^{110,111}. Promene na DWI-MR su u korelaciji sa višim skorom ABCD², dužim trajanjem simptoma, atrijskom fibrilacijom i hemodinamski značajnom ipsilateralnom karotidnom stenozom¹⁰⁹.

3. Procena vaskularnog statusa u stratifikaciji rizika od CVI po TIA se inicijalno sprovodi kolor doplerom ultrazvukom ekstrakranijalnih krvnih sudova (CDS). Prisustvo karotidne bolesti označava visok stepen rizika za CVI, stenoze >50% uz hemisfernu ipsilateralnu TIA ima rizik za CVI unutar 3 meseca od 20%(rizik je najveći u prve tri sedmice po TIA)⁶⁶. Metoda omogućava da se utvrdi stepen stenoze, karakter i kompozicija aterosklerotskog plaka. Koristi se i CTA (kompjuterizovana angiotomografija) i MRA (magnetna rezonantna angiografija)^{2,111}. Visokostepena karotidna stenozna >70% je kod više od trećine

bolesnika usloвила ponovljeni ishemični događaj^{117,118,119}. Transkranijalni doppler ultrazvuk (TCD) koristimo za procenu intrakranijalne okluzivne bolesti, kao osnovnu metodu uz korelaciju sa CTA i MRA pregledom. TCD se takođe koristi i za detektovanje mikroembolusa (MES- mikroembolusni signali) kod ekstrakranijalnog ili kardijalnog embolizma, posle CEA (karotidne endarterektomije) ili CAS(karotidnog stentinga)^{118,119,54}.

Procena kardiološkog statusa podrazumeva fizikalni pregled, EKG, a kod sumlje na kardioembolizaciju, dodatno se radi i holter EKG i transkranijalni / transezofagealni ultrazvuk srca¹¹⁷.

Rutinske laboratorijske analize su standardna procedura.

Predložen je i novi scoring sistem koji kombinuje ABCD² i rezultate dijagnostičkih pregleda, označen je kao ABCD³ skor (tabela 2.5.)^{118,119}. U tabeli 2.6 je data sumarna procena rizika za CVI po TIA događaju^{111,118,119}.

ABCD ² skor	ABCD ²	0-7 poena
Dual TIA	Prisutna, unutar 7 dana	2 poena
neurodijagnostika	CDS/ CTA/MRI > 50% karotidne stenozе	2 poena
DWI-MR	Pozitivan nalaz	2 poena
ukupno		Max 13 poena

Tabela 2.5. ABCD³ scoring sistem

VISOK RIZIK ZA CVI	NIZAK RIZIK ZA CVI
TIA unutar 3 dana, krešcendo TIA	TIA jedna epizoda, ili TIA pre 7 dana
ABCD ² skor > 4	ABCD ² skor < 4
CDS karotidna stenozа >50%, EKG sa atrijalnom fibrilacijom	Nesignifikantan nalaz CDS, CT, EKG
HOSPITALIZACIJA, RANA TERAPIJA	ASPIRIN+ TERAPIJA FAKTORA RIZIKA-AMBULANTO LEČENJE

Tabela 2.6. procena faktora rizika za CVI po primarnoj TIA

- Moždani infarkt, cerebrovaskularni inzult, CVI

Moždani infarkt ima nagli početak i brz razvoj fokalnih neuroloških simptoma, dok su ređi oblici karakterisani sa postepenim razvojem simptoma¹²⁰. Klinička simptomatologija CVI je zavisna od lokalizacije infarkta, veličine infarktne lezije, i data je na tabeli 2.7.¹²⁰.

<p style="text-align: center;">LEVA (DOMINANTNA HEMISFERA) HEMISFERNI ILI KORTIKALNI CVI</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Afazija • Desnostrana hemipareza(plegija) • Desnostrani gubitak senzibiliteta • Denostrani prostorni neglect • Desnostrana homonimna hemianopsija • Poremećaj konjugovanog pogleda udesno(devijacija glave i bulbusa ulevo, bolesnik gleda u leziju)
<p style="text-align: center;">DESNA (NEDOMINANTNA HEMISFERA) HEMISFERNI ILI KORTIKALNI CVI</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Levostrana hemipareza (plegija) • Levostrani gubitak senzibiliteta • Levostrani prostorni neglect • Levostrana homonimna hemianopsija • Poremećaj konjugovanog pogleda ulevo(devijacija glave i bulbusa udesno, bolesnik gleda u žarište)
<p style="text-align: center;">SUBKORTIKALNI INFARKTI HEMISFERA ILI MOŽDANOG STABLA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Čista motorna ili senzorna hemipareza(plegija) • Dizarija, sindrom dizarija-nespretna ruka • Ataksična hemipareza • Nema nenormalnosti kognitivnih funkcija, govora i vida
<p style="text-align: center;">INFARKTI MOŽDANOG STABLA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Motorni ili senzitivni gubitak u sva četiri ekstremiteta • Alterni sindromi • Poremećaj konjugovanog pogleda • Nistagmus • Ataksija • Dizarija • disfagija
<p style="text-align: center;">INFARKTI MALOG MOZGA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ipsilateralna ataksija ekstremiteta • ataksija hoda i stajanja

Tabela 2.7 Klinička simptomatologija kod pacijenata sa CVI

U kliničkoj praksi CVI klasifikujemo kao^{2,46,47,49,53}:

1. mali moždani udar- minor stroke, nondisabling stroke (NIHSS<4, mRS<3)
2. veliki moždani udar -major stroke, disabling stroke (NIHSS>5, mRS>3) .

Za inicijalnu procenu i praćenje razvoja CVI , te odluku o načinu lečenja, razvijeni su bodovni sistemi na osnovu kojih vršimo procenu težine CVI. Najčešće se koristi NIHSS što je skraćenica od National Institutes of Health Stroke Scale ili NIH Stroke Scale^{121,2,53}. NIHSS se koristi za objektivnu kvalifikaciju oštećenja izazvanog CVI. Sastoji se od 11 delova, od kojih svaki ima skoring od 0 do 4, gde rezultat 0 podrazumeva normalnu funkciju, dok veći skor znači i teže oštećenje. Zbir pojedinačnih skoringa u svih 11 delova daje ukupni rezultat. Minimalna vrednost NIHSS je 0 a maksimalna je 42 poena (tabela 2.8)^{121,122,53}. U zavisnosti od skora NIHSS stepenujemo težinu CVI:

- NIHSS 0 nema simptoma CVI
- NIHSS 1-4 mali CVI, minor stroke, nondisabling stroke
- NIHSS 5-15 umereno teško oštećenje
- NIHSS 16-20 major stroke, teško oštećenje, disabling stroke
- NIHSS 21-42 vrlo teško oštećenje^{120,121,122,53}.

Škotski lekar dr John Rankin iz Stobhill Hospital u Glasgow-u je 1957. godine uveo skalu za merenje invaliditeta ili zavisnosti u svakodnevnom životu ljudi koji su pretrpeli CVI⁴⁷. To je najrasprostranjenija skala za ocenu invaliditeta po CVI. Za potrebe UK-TIA studije je skala u kasnim osamdesetim godinama XX veka modifikovana od grupe profesor G. Warlow-a iz Western General Hospital u Edinburgu (mRS)⁴⁸. Skala je brojčana od 0 do 6 i ide od savršenog zdravlja do smrti. Poboljšana je strukturnim upitnikom, koji se može i online koristiti prilikom intervjua, a koju je napravila grupa prof K. Lees-a sa Univerziteta u Glasgou^{49,50}. Mali moždani udar ima mRS <3, a veliki moždani udar je kvalifikovan sa mRS>3^{47,48,49,50}. Na tabel 2.9. je data tabela modifikovane Rankin skale-mRS.

Rana karotidna endarterektomija nakon akutnog neurološkog deficita

1a. Stanje svesti	0- budan 1- somnolentan 2- sopor 3- koma
1b. Stanje svesti- pitanja (kod kome-2, kod afazije,disfazije-1)	0- tačno odgovara 1- na 1 tačno odgovara 2- netačno odgovara
1c. Stanje svesti-nalozi (kod kome -3)	0- tačno izvršava 1- jedan tačno izvršava 2- netačno izvršava oba naloga
2. Pokreti bulbomotora (kod kome uočiti refleksne pokrete očiju, kod izolovanih lezija III,IV,VI skor 1)	0- normalni 1- paraliza pogleda 2- paraliza i devijacija pogleda
3. Širina vidnog polja (kod kome-3, kod neglekta-1, nesaradnja- proveriti sa naglim upadom prsta u vidno polje)	0- normalno 1- parcijalna hemianopsija 2- potpuna hemianopsija 3- slepilo
4. Mimična motorika Unilateralna centralna lezija-2, koma, bilateralne centralne lezije-3	0- normalna 1- minimalna pareza 2- parcijalna pareza 3- kompletna paraliza
5a. Motorika- leva ruka Test tonjenja, koma-4, amputacija-0	0- bez tonjenja posle 10 sec 1- pronacija i tonjenje u 10 s, ne dotiče krevet 2- ruka tone do kreveta, moguć otpor 3- ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4- bez pokreta
5b. Motorika –desna ruka Počinje se sa neparetičnom stranom Test tonjenja, koma-4, amputacija-0	0- bez tonjenja posle 10 sec 1- pronacija i tonjenje u 10 s, ne dotiče krevet 2- ruka tone do kreveta, moguć otpor 3- ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4- bez pokreta
6a. Motorika –leva noga Test tonjenja, koma-4, amputacija-0	0- bez tonjenja posle 5 s 1- tonjenje posle 5-10s, noga ne dotiče krevet 2- Noga tone, moguć otpor 3- Noga pada, nema otpora, minimalni pokret 4- Bez pokreta
6b. Motorika -desna noga Počinje se sa neparetičnom stranom Test tonjenja, koma-4, amputacija-0	0- bez tonjenja posle 5 s 1- tonjenje posle 5-10s, noga ne dotiče krevet 2- Noga tone, moguć otpor 3- Noga pada, nema otpora, minimalni pokret 4- Bez pokreta
- Ataksija ekstremiteta test prst-nos-prst i test peta –koleno kod amputacije, hemiplegije i kome-0	0- Ne postoji 1- Postoji na ruci i nozi 2- I na ruci i na nozi
- Senzibilitet Sopor i afazija-0 ili 1, koma, kvadriolegija-2	0- Normalan 1- Lakši ispad, spontana utrnulost 2- Teži ispad, postoji hiperestezija
- Govor Koma-3, ocenjuj spontani govor, razumevanje, pisanje ako ne govori	0- Nema afazije 1- Blaga do umerena disfazija 2- Teška disfazija 3- Globalna afazija
- Dizartrija Intubacija-o, koma-3	0- ne postoji 1- blaga do umerena 2- teška, nerazumljiv govor
- Fenomen neglekta Istovremeno audio, vizuelna i taktilna obostranska stimulacija, kod kome-2	0- ne postoji 1- parcijalni neglect 2- potpuni neglect

Tabela 2.8. NIHSS skoring sistem

mRS 0	Nema simptoma
mRS 1	Nema značajnog invaliditeta, može da obavlja sve uobičajene aktivnosti uprkos nekim simptomima
mRS 2	Blagi invaliditet, može da se brine o sopstvenim potrebama bez pomoći, ali ne može da sprovodi sve predhodne aktivnosti
mRS 3	Srednja invalidnost, zahteva malo pomoći, ali je u stanju da hoda bez pomoći
mRS 4	Umereno teška invalidnost, ne može da obavlja sve telesne aktivnosti bez pomoći i ne može da hoda bez pomoći
mRS 5	Težak invaliditet, zahteva stalnu negu, nepokretan, inkontinuitetan
mRS 6	smrt

tabela 2.9. modifikovana Rankin skala invaliditeta - mRS

2.3. Lečenje i prevencija CVI

Primarna prevencija CVI je od ključnog značaja, jer je više od 70% moždanih udara prezentuje kao primarni događaj¹²³. U delu 2.2.3 Epidemiologija i faktori rizika je detaljnije izložena problematika i prevencija faktora rizika. U studiji Svetske Zdravstvene Organizacije od 1970. do 2008. godine je pokazano sniženje incidence CVI u razvijenim zemljama od 42%, a povećanje za više od 100% u nerazvijenim i srednje razvijenim zemljama. Zaključak ove studije je da je nacionalni dohodak po glavi stanovnika najjači prediktivni faktor morbiditeta i mortaliteta od CVI^{65,66}. Primarna prevencija CVI se odnosi na kontrolu promenljivih faktora rizika: arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, dislipidemije, pušena, alkoholizma, ishrane i fizičke neaktivnosti, supstitucione estrogene postmenopauzalne terapije i hormonske oralne kontraceptivne terapije¹²³. Dokazana je korist od primene aspirina u primarnoj prevenciji CVI, pogotovu kod žena².

Prekretnicu u lečenju moždanog infarkta je počela kada je prihvaćen koncept urgentnog lečenja moždanog infarkta (po uzoru na lečenje miokardnog infarkt), gde je vreme označeno kao krucijalni prediktor lečenja. Rezultati opsežnih studija iz 1997. godine su doprineli da se promeni koncept organizovanja zdravstvene službe⁵¹. Osnovni cilj u lečenju CVI je da se smanji akutno ishemijsko oštećenje mozga i da se obezbedi maksimalni oporavak bolesnika. To podrazumeva da se CVI leči po prvom stepenu hitnosti^{52,53}. Služba je organizovana kroz prehospitalne

ekipe službe hitne medicinske pomoći i jedinice za lečenje moždanog infarkta-CVI, koje su definisane kao primarni centri za moždani infarkt i napredni (viši) centri za moždani infarkt⁵⁴. Prehospitalne mere lečenja su usmerene na održavanje vitalnih parametara i brz transport do bolnice. Tokom transporta preporučuje se, po Sinsinati prehospitalni skali, grubi neurološki pregled koji obuhvata: asimetriju lica, podizanje ruku i izmenjen govor, gde samo jedan izmenjen znak sugeriše CVI^{116,117,118}. Hospitalno lečenje se sprovodi u centrima za moždani udar, koji predstavljaju multidisciplinarni tim koji se isključivo bavi lečenjem CVI^{118,54}. Pacijenti koji su lečeni u specijalizovanim centrima za CVI imaju veću šansu da prežive, manji procenat invaliditeta, i kraće vreme lečenja od pacijenata lečenih na drugim mestima^{51,54}. U studiji Stroke Unit Trialists' Collaboraton je dokazano apsolutno smanjenje smrtnosti za 3%, invalidnosti za 5%, i 2% smanjenja invalidnosti vezane za specijalističku negu¹²⁴. U svim grupama bolesnika nevezano za pol, starost, vrstu i težinu CVI dokazana je korist od ovakvog načina lečenja^{124,51,54}.

Opšte mere lečenja se sprovode sa ciljem lečenja i sprečavanja opštih komplikacija i komplikacija od strane nervnog sistema. Tu spadaju tretman i regulacije arterijskog pritiska, srčanih aritmija i insuficijencije, regulacije hidroelektrolitskog balansa, lečenja i profilakse duboke venske tromboze i plućne embolije, infekcije, dekubitusa i respiratornih komplikacija te sprečavanje edema mozga, hemoragične transformacije ishemičnog CVI, tretman epileptičnih napada i psihomotorne agitiranosti^{55,124,125}.

Specifične mere lečenja se odnose na rekanalizaciju okludiranog arterijskog krvnog suda- trombolizu i delimično na neuroprotektivnu terapiju (koja nije dokazala terapijsko dejstvo)^{51,52,54,55}.

Studija NINDS je 1995. godine pokazala da rekanalizacija okludiranog krvnog suda trombolizom sa intravenskom primenom rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA) 0,09 mg/kg TT, data u prva tri sata od nastanka CVI ima povoljne efekat na tok bolesti. Studija je obuhvatala 624 bolesnika u skoro 40 centara u USA i pokazala je da posle 90 dan 13% bolesnika ima bolji ishod lečenja⁵². Nakon toga je 1996. godine FDA registrovala lek, a u Evropi je od 2002. godine lek u rutinskoj upotrebi. Međunarodni, multicentrični, SITIS-IST registar od 2002. godine je potvrdio efikasnost trombolize a dokazan je i niži mortalitet

ovih bolesnika⁵⁵. U Srbiji je prva tromboliza urađena 2006. i svi bolesnici se prijavljuju u SETIS (Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke) koji prati bezbednost i efikasnost terapije⁵⁶. Meta analize tri velike studije (ATLANTIS, ECASS II i NINDS) pokazale su efikasnost trombolize u periodu i posle tri sata od nastanka CVI, kao i bolje ishode lečenja i manji mortalitet^{52,54,55}. Inkluzioni i ekskluzioni kriterijumi izbora bolesnika za intravensku primenu trombolize su strogo definisani i dati su u tabeli 2.10.^{55,54,53,52,56}.

INKLUZIONI KRITERIJUMI ZA TROMBOLIZU	EKSKLUZIONI KRITERIJUMI ZA TROMBOLIZU
<ul style="list-style-type: none"> - Ishemijski CVI sa tačnim vremenom nastanka simptoma - Neurološki deficit merljiv po NIHSS - Isključeno postojanje intrakranijalnog krvarenja - Započeti terapiju u prvih 4,5 sati od pojave prvih simptoma CVI 	<ul style="list-style-type: none"> - Netačno vreme pojave CVI - Blag neurološki deficit ili potpuno povlačenje simptoma - CVI ili trauma glave u zadnja 3 meseca - Anamneza ranije intrakranijalne hemoragije - Veći operativni zahvati u predhodne dve sedmice - Krvni pritisak >185/110 mmHg - Gastointestinalno ili urogenitalno krvarenje u zadnje 3 sedmice - Arterijska punkcija u zadnjoj sedmici koja je nepodesna za kompresiju - Lumbalna punkcija u zadnjoj sedmici - Primena heparina u zadnjih 48 sati - INR>1,7 - Broj trombocita<100000 - Glikemija<2,7 mmol/l ili >22,2 mmol/l - Akutni infarkt miokarda u zadnja 3 meseca

Tabela 2.10. kriterijumi za primenu trombolize

Ponovljeni CVI je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta, a 25% svih CVI su ponovljeni moždani infarkti^{54,126}. Sekundarna prevencija CVI se postiže primenom:

- medikamentozne terapije (antiagregaciona, antitrombotska i statinska terapija)
- hirurškim lečenjem karotidne bolesti (karotidna endarterektomija-CEA i/ili karotidni stenting-CAS)

Tri antiagregacijska leka se smatraju prvim izborom, što zavisi od individualnih osobina bolesnika i to su: aspirin, klopidogrel i kombinacija

aspirin/dipiridamol^{54,126}. Aspirin se uvodi u terapiju odmah po CVI u dozi od 100-300 mg ili 24-48 sati po trombolitičnoj terapiji^{54,126}. Aspirin redukuje rizik od recidivnog CVI za 15%, efekat nije dozno zavisian, ali su komplikacije primene leka dozno zavisne^{99,100,101}. Kombinacija aspirin/dipiridamol je isto toliko efikasna kao i sam aspirin u sekundarnoj prevenciji CVI, ali je bolesnici lošije tolerišu¹²⁶. Klopidogetrel u dozi od 75 mg je blago efikasniji od monoterapije aspirinom, bezbednost mu je komparabilna sa aspirinom, i lek je izbora kod bolesnika sa digestivnim smetnjama i krvarenjem^{127,126,125}. U MATCH studiji koja je poredila primenu klopidogetrel 75mg plus aspirin 75mg nasuprot klopidogetrela 75 mg praćena je pojava primarnog kombinovanog događaja (CVI/ miokardni infarkt/ vaskularna smrt) nije dokazana prednost ove kombinacije, a rizik od krvarenja je bio znatno povećan¹²⁸. Kombinacija klopidogetrela/aspirina u poređenju sa monoterapijom aspirinom nije dala statistički značajno smanjenje rizika CVI, ali je rizik krvarenja bio veći¹²⁹. Ova kombinacija je indikovana kod akutnog koronarnog sindroma, NSTEMI infarkta miokarda i nedavnog vaskularnog stenta^{126,128,129}. Primena monoterapije ili dvojne antiagregacione terapije pri karotidnoj endarterektomiji (CEA) biće kasnije opisana. Oralna antikoagulantna terapija u prevenciji tromboembolizma je indikovana nakon CVI udruženog sa paroksizmalnom ili permanentnom atrijalnom fibrilacijom^{126,128}. Ukoliko je oralna antikoagulantna terapija kontraindikovana uvodi se aspirin^{126,127,128}. Smanjenje arterijske hipertenzije redukuje rizik za CVI 30-40%, sa napomenom da treba biti pažljiv pri sniženju pritiska kod bolesnika sa obostranom hemodinamski značajnom karotidnom bolešću¹³⁰. Korist je uočena već kod sniženja pritiska za 10/5 mmHg a normalan pritisak je definisan vrednošću 120/80 mmHg¹³⁰. Terapija šećerne bolesti je značajna u redukciji recidivnog CVI¹³¹. Uvođenje terapije statinima preporučuje se posle 48 sati od CVI. Statini stabiliziraju funkcije endotela, imaju profibrinolitičke, antioksidantne i imunomodulatorne efekte¹³². Terapija statinima počinje u dozi od 40-80 mg/dan redukuje učestalost kardiovaskularnih događaja, uključujući i CVI, što je dokazano SPARCL i Hearth protection studija^{132,133}. Ukidanje statina kod bolesnika sa povećanim kardiovaskularnim rizikom može povećati mortalitet i morbiditet¹³³.

2.3.1. Karotidna endarterektomija (CEA) u sekundarnoj prevenciji CVI

Prvu endarterektomiju je uradio portugalski hirurg Joao Cid Dos Santos u Lisabonu 1946. operišući okludiranu površnu femoralnu arteriju. Nakon toga 1951. su Carrea, Molins i Murphy uradili transpoziciju unutrašnje karotidne arterije (ACI) u spoljašnju karotidnu arteriju (ACE) zbog stenoze karotidnog bulbusa²⁹. U Londonu je 1954. godine Felix Eastcott resecirao stenozirani deo ACI i zdravi deo anastomozirao sa zajedničkom karotidnom arterijom (ACC) terminoterminalnom anastomozom. Par dana kasnije uradio je prvu karotidnu endarterektomiju. Rad je publikovan u Lancetu i označava prekretnicu u razvoju karotidne hirurgije³⁰. Lin je 1956. rekonstruisao okludirani deo ACI interpozicijom autovenskog grafta³¹. Prvu pravu karotidnu endarterektomiju je uradio DeBakey 1953. godine i ona je najčešće izvođena operacija u vaskularnoj hirurgiji³². Cooley je 1956. uradio prvi protektivni šant, ali su Javid i Thompson 1961. godine standardizovali upotrebu protektivnog intraluminalnog šanta^{20,33}. Lečenje subclavian steel sindroma je započeo Parrot 1964. uradivši prvu transpoziciju distalnog dela subklavijalne arterije (zbog okluzije proksimalnog dela subklavijalne arterije) u zajedničku karotidnu arteriju, a 1966. su Clark i Parry uradili prvu transpoziciju vertebralne arterije u karotidnu arteriju zbog okluzije početnog dela vertebralne arterije^{34,35}.

Uprkos brzom razvoju karotidne hirurgije brojne nedoumice i predrasude su bile prisutne u pogledu indikacija, rezultata, komplikacija i svrsishodnosti takvih operacija. U isto vreme su 1991. završene velike studije sa epohalnim rezultatima koje su nedvosmisleno dale odgovore na sumnje koje su postojale, jasno definišući indikacije za karotidnu endarterektomiju (CEA). Radi se o tri multicentrične prospektivne randomizirane studije :

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)³⁶
2. European Surgical Trial (ESCT)³⁷
3. Veterans Administration Symptomatic Study (VASC)³⁸

Karotidnu endarterektomiju kod asimptomatskih pacijenata nećemo razmatrati.

NASCET predstavlja jednu od ključnih studija koja je pokazala veliki značaj CEA u sekundarnoj prevenciji CVI³⁶. Hipoteza je bila da će pacijenti sa simptomatskom karotidnom bolešću imati manji rizik od recidivnog CVI posle CEA u odnosu na bolesnike tretirane samo medikamentozno. Pacijenti su randomizirani na osnovu stepena karotidne stenozе. Studija je prekinuta za simptomatske pacijente sa karotidnom stenozom od 70-99% nakon 18 meseci, jer je dobit od CEA bila značajna: u 328 pacijenata tretiranih sa CEA, kumulativni rizik od CVI posle 2 godine je bio 9%, a u 328 pacijenata lečenih medikamentozno rizik je bio 26%³⁶.

U ECST studiji randomizirano je 2518 pacijenata tokom 10 godina, podeljenih u tri kategorije: blaga karotidna stenozа 10-29%, srednja 30-69%, visokostepena 70-99%. Dokazana je dobit od CEA kod pacijenata sa stenozom većom od 70% u oba pola³⁷.

VASC studija je takođe poredila ishod lečenja simptomatskih hirurški lečenih i samo medikamentozno lečenih pacijenata. Studija je prekinuta posle randomizacije 189 pacijenata, i praćenja od 12 meseci jer je stopa mortaliteta, recidivnih CVI ili TIA, kod hirurških pacijenata bila 7,7% naspram 19,4% kod grupe lečene samo medikamentozno³⁸.

U tri navedene studije je randomizirano oko 3000 pacijenata, a 30-dnevni rizik od recidivnog CVI /smrti je 7,1% kod bolesnika kojima je urađena CEA kod stenozе veće od 70%¹³⁵

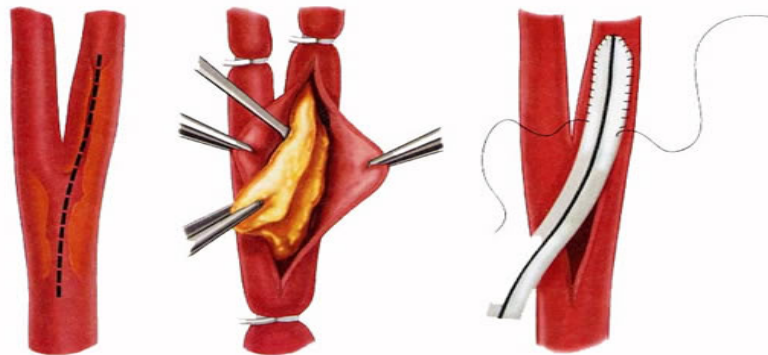
Nivo konsenzusa i zvaničnih važećih preporuka je sledeći^{2,3,5,6,7,10,11,13,36,37,126}:

- Operativno lečenje karotidne stenozе je apsolutno indikovano kod simptomatskih pacijenata sa stenozom > 70% dijagnostikovane neinvazivnim metodama i u pacijenata sa stenozom > 50% dijagnostikovanih konvencionalnom angiografijom sa niskim operativnim rizikom i sa predviđenom stopom perioperativnog mortaliteta i morbiditeta <6% (nivo dokaza A, stepen preporuke I).
- Svim simptomatskim bolesnicima preporučuje se pre, za i posle karotidne endarterektomije (CEA) terapija koja uključuje antiagregacione lekove (aspirin 75-100 mg ili klopidogrel 75 ml ili kombinacija aspirin/dipiridamol

25/200 mg), statine u dozi 40-80 mg i modifikovanje vaskularnih faktora rizika. (nivo dokaza A, stepen preporuke I).

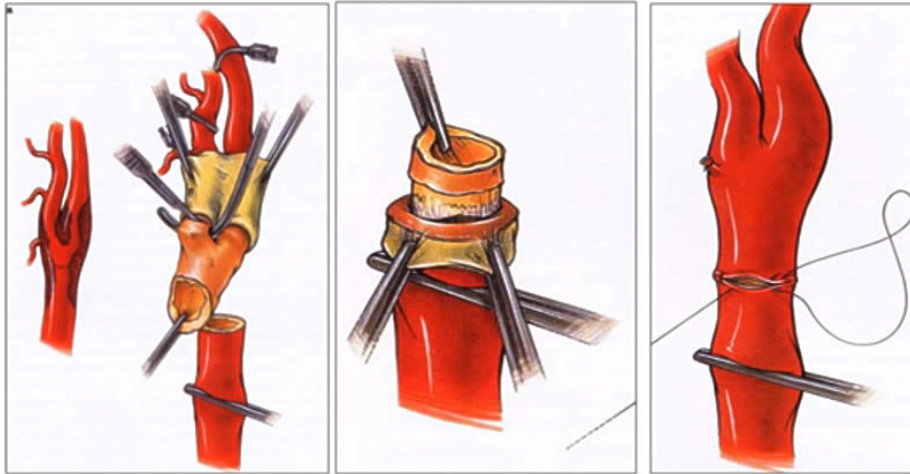
- Simptomatskim pacijentima sa ipsilateralnom karotidnom stenozom do 50-69%, u okviru 6 meseci od CVI, preporučuje se CEA, uzimajući u obzir komorbiditet, ako je rizik perioperativnog morbiditeta i mortaliteta <3% (nivo dokaza A, stepen preporuke III).
- Simptomatski pacijenti sa karotidnom stenozom < 50% nisu kandidati za hirurško lečenje (nivo dokaza A, stepen preporuke III).
- Kod simptomatskih pacijenata hirurško lečenje je indikovano u prvih 14 dana po neurološkom događaju (nivo dokaza B, stepen preporuke IIa).

Klasična ili standardna CEA, podrazumeva longitudinalnu inciziju unutrašnje karotidne arterije, endarektomiju sa /bez fiksacije distalne intime, suturu arterije sa/bez upotrebe pača, sa/bez upotrebe intraluminalnog šanta za protekciju mozga (slika 2.2.)⁴⁶. Restenoza nakon CEA se javlja od 2%-24% pacijenata. Zato je uvedena pač angioplastika, ali je ona produžila vreme operacije i vreme karotidne kleme, te povećala procenat infekcija, distalne stenoze i krvarenja^{137, 138}. „Cochrane“ meta analiza sedam studija dokazala je da pač plastika smanjuje procenat restenoza, bez razlike u pogledu perioperativnih komplikacija^{140,141,142,143,144,145,146}.



Slika 2.2 standarda CEA

Everzionu CEA je prvi uradio 1953. godine DeBakey učinivši transekciju distalne zajedničke karotidne arterije i endarterektomiju posuvraćanjem proksimalnog dela zajedničke karotidne arterije, endarterektomiju zajedničkog dela unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije, a potom je načinio anastomozu produžnim šavom³². Nedostatak tehnike je ograničena everzija i vizuelizacija intime distalnog dela unutrašnje karotidne arterije kod dugačkog plaka^{136,137}. Tehnika prve everziona CEA je prikazana na slici 2.3.



Slika 2.3. prva DeBakey everziona CEA



Slika 2.4. everziona CEA

Originalnu DeBakey everzionu CEA su 1989. godine odvojeno modifikovali Raithel, Kasparzak i Berguer, uradivši transekciju unutrašnje karotidne arterije na

nivou bulbosa, everziju sa endarektomijom i anatomsku reinplantaciju unutrašnje karotidne arterije (slika 2.4) ^{46,138,139}. Prednost ove tehnike je u dugoj liniji anastomoze između zajedničke i unutrašnje karotidne arterije i mogućnost vrlo duge everziona endarektomije sa odličnim uvidom u stanje distalne intime unutrašnje karotidne arterije ^{139,140}. Dve naizgled male prednosti, uslovile su manji procenat restenoze i smanjile procenat perioperativnih CVI, a takođe je omogućeno rešavanje kinkinga i coilinga unutrašnje karotidne arterije ^{136,138,139,140}.

Prednosti everziona CEA u odnosu na standardnu CEA ^{46,136,137,138,139,140}:

- Nema pač angioplastike, nema ugradnje stranog materijala, manji rizik od infekcije, pseudoaneurizme i rupture venskog pača
- Everziona CEA rešava problem patološke elongacije karotidnih arterija, kinkinga i coilinga
- Kraće vreme klemovanja u odnosu na standardu CEA, plasiran intraluminalni šant nije uvek garancija dobre moždane perfuzije
- Everziona CEA omogućava kompletnu dezobstrukciju dužeg segmenta unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije
- Bitno manji procenat restenoze. Reinplantacija unutrašnje karotidne arterije u anatomskoj poziciji poštuje morfologiju i hemodinamiku karotidne bifurkacije.

Nedostatci everziona CEA u odnosu na standardnu CEA ^{138,139,140,46}:

- Otežana upotreba intraluminalnog protektivnog šanta.

Nivo konsenzusa i zvaničnih važećih preporuka je sledeći:

- Kod standardne CEA pač angioplastika smanjuje rizik od restenoze i kombinovani rizik CVI/ smrt (nivo dokaza A, stepen preporuke I) ^{138,140,141,142,144,145,146}
- Postoji tendencija boljih rezultata everziona CEA u odnosu na standardnu CEA u pogledu postoperativnog CVI/smrti (kraće vreme klemovanja, bolja distalna vizualizacija intime) (stepen preporuke I, nivo dokaza B) ^{135,136,138,139,140}.

- Everziona CEA ima bitno manji procenat restenoza u odnosu na standardnu CEA(2,5% vs. 5,2%), kao i manji procenat postoperativnih okluzija (nivo dokaza B, stepen preporuke IIa) ^{137,138,139,147} .
- Everziona CEA omogućava znatno kraće vreme klemovanja karotidne arterije u odnosu na standardnu CEA (nivo dokaza B, stepen preporuke I) ^{137,138,139,140,146, 147}
- Izbor tipa CEA treba da bude zasnovan na sposobnosti i iskustvu svakog individualnog centra i hirurga (stepen preporuke IIb, nivo dokaza A)
- Nije registrovana statistička povezanost između postoperativnog rizika i upotrebe/neupotrebe intraluminalnog protektivnog šanta, intraoperativnog elektroencefalografskog monitoringa i tipa anestezije (lokalna, površni i duboki cervikalni blok/ opšte endotrahealna anestezije) ^{148,149} .

Starije osobe od 80 godina imaju benefit od CEA a starost ne predstavlja kontraindikaciju za operativno lečenje ^{36,37,135} . Ženski pol ima veći operativni rizik od muškog pola (10,4% vs. 5,4%), češću pojavu restenoza i manju dobit od operativnog lečenja ^{150,151,152} .

Komplikacije nakon CEA su prikazane u tabeli 2.11 . ^{36,37,38,51,52,53,54, 153,154,155}

Opšte postoperativne komplikacije	Specifične vaskularne komplikacije
<ul style="list-style-type: none"> • kardiološke 8,1% <ul style="list-style-type: none"> miokardni infarkt 1-1,7% aritmije hipertenzija 20% hipotenzija 5% • respiratorne • venski tromboembolizam • smrt 	<ul style="list-style-type: none"> • krvarenje, hematom 0,5-5% • postoperativni CVI 1,4-6% • restenoza 2,7-20% • infekcija 0,5-2,5% • povrede kranijalnih nerava 3-7% • smrt

Tabela 2.11. komplikacije nakon CEA

Kardiološke komplikacije se javljaju u oko 8% slučajeva, a najčešće su: hipe-

rtenzija u oko 20%, hipotenzija u 5% i perioperativni miokardni infarkt u oko 1%. Pacijenti operisani u dubokom cervikalnom bloku imaju manju stopu kardioloških komplikacija^{153,154,155}. Rizik od kardiovaskularnih komplikacija je zavistan od NYHA klase (New York Heart Association)-bitno slabiji rezultati su kod NYHA III i IV, starosti bolesnika, koronarne bolesti, ejskione frakcije srca (EF<30%), slabom respiratnom i renalnom funkcijom i svežim infarktom miokarda^{155,154}. Pacijenti sa hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću su izloženi većem riziku pneumonije i produžene mehaničke ventilacije^{154,155}. Bubrežna insuficijencija komplikovana dijalizom je nezavisni faktor rizika za pojavu kardiopulmonalnih komplikacija^{154,155}. Retke su infekcije rane, naročito kod everziona karotidne CEA (<1%), a hematoma se javlja u manje od 5% slučajeva i češći je nakon antiagregacione mono ili duoterapije^{36,37,38,126,129}. Međutim Betchelde i Naylor navode da rana dvojna antiagregaciona terapija (Aspirin i Klopido-rel) nakon CVI ne dovodi do signifikantnog povećanja perioperativnih krvarenja, ali značajno smanjenje recidivne neurološke događaje između CVI i CEA (u fazi čekanja na operaciju) i to: pet puta veću redukciju TIA u poređenju sa predhodnim studijama i četiri puta manje spontanih embolizacija, sa 30-dnevnim smrt/CVI indexom manjim od 1%¹⁵⁶. Povrede kranijalnih nerava se javljaju u 7% bolesnika, češće su kod visoke karotidne bifurkacije i produženog trajanja operacije (>2 puta), a trajno oštećenje ostaje u 1% operisanih^{157,149,135}. Restenoza nakon standardne CEA se javlja od 2%-24% pacijenata^{140,141,142,143,144,145,146}. Everziona CEA ima manji procenat restenoza u odnosu na standardnu CEA (2,5% vs. 5,2%), kao i manji procenat postoperativne okluzije^{137,138,139,147}. Rizik od CVI po CEA je veći kod simptomatskih u odnosu na asimptomatske pacijente, kod CVI nego kod okularne TIA, kod kontralateralne karotidne okluzije, kod urgentne CEA u odnosu na odloženu CEA, kod reoperacije zbog restenoze^{149,151,152,154,155}. Postoperativni CVI asimptomatskih bolesnika je oko 1,4-3%, a simptomatskih 3,3-6%^{36,37,38,54,99,116}.

2.3.2. Karotidni stenting (CAS) i poređenje CEA/CAS

Karotidna balon angioplastika je prvi put primenjena 1980. godine, a karotidni stent 1989. nakon disekcije intime karotidne arterije posle angioplastike³⁹. Tokom 2004. godine je Unated States Food and Drug Administration (FDA), odobrila upotrebu karotidnog stent sistema (carotid artery

stenting- CAS), na bazi više studija i registara^{39,40,41,42}. Odluka za primenu CAS-a bi trebalo da bude rezultat vaskularnog multidisciplinarnog konzilijuma⁴³. Indikacije za karotidni stenting- CAS su^{158,159,2,7,40,43,54}:

1. Pacijenti koji su visokorizični za CEA (po NASCET/ACAS kriterijumima)
 - Srčana insuficijencija (NYHA III/IV, left main)
 - Sveži miokardni infarkt
 - Nestabilna angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society class III/IV)
 - Otvorena hirurgija srca unazad 6 nedelja
 - Teška pulmonalna bolest

2. CAS je indikovao i kod bolesnika sa^{158,159,54,43} :
 - kontralateralnom paralizom laringealnog nerva
 - predhodnom radikalnom disekcijom vrata
 - predhodnom zračnom terapijom vrata
 - kod restenoze po CEA
 - kod visoke bifurkacije iznad C2 karotidne arterije
 - kod intrakranijalne extenzije karotidne boleti
 - kod tandem lezija na karotidnim arterijama
 - predhodne traheotomije

CAS je kontraindikovano kod^{158,159,54,43,2,7}:

- Pacijenta sa ekstenzivnom kalcifikacijom aorte i supraaortnih grana i gotskim aortnim lukom
- Kod udruženog kinkinga i kalcifikacije unutrašnje karotidne arterije
- Kod nestabilnih plakova na karotidnim arterijama –plakova sa visokim emboligenim potencijalom (egzulcerisani, intraplakalna hemoragija, trombogeni plakovi)
- Kod pacijenta sa teškim pristupom kroz femoralne arterije

U poređenu ekonomskog aspekta CEA i CAS, zaključak je da je CEA tri puta jeftinija metoda, i to su podaci FDA USA^{158,159,54,43,40,7,2}.

Više nerandomiziranih i randomiziranih studija je poredilo rezultate CEA i

CAS metode lečenja karotidne bolesti, pa ćemo ih ukratko analizirati.

CaRESS nerandomizirana studija (Carotid revascularization using endarterectomy or stenting system) je publikovana 2005. godine i poredila je ispitanike sa simptomatskom karotidnom stenozom >50% sa grupom asimptomatskih karotidnih stenoza >75%. Ukupno 397 bolesnika je podeljeno u dve grupe: CEA ili CAS u odnosu 2:1. U obe grupe je oko 85% pacijenata bilo hirurški visokorizično. Glavni cilj studije je 30-dnevni i 1-godišnji procenat postproceduralnih CVI/ smrt događaja. Nije dokazana statistički značajna razlika između CEA i CAS grupe^{160,161}.

EVA-3S (Endarterectomy versus Angioplasty in Symptomatic Severe carotis Stenosis) je randomizirana studija, rađena u 30 centara u Francuskoj na 527 ispitanika sa simptomatskom visokostepenom karotidnom stenozom. Rezultati su objavljeni 2008. godine. U CAS grupi je procenat neuroloških komplikacija bio više nego 2 puta veći od CEA grupe (9,6% vs. 3,9%) i zbog toga je studija prekinuta¹⁶².

SPACE (Stent supported percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy) randomizirana studija, na 1200 ispitanika u Švajcarskoj, Austriji i Nemačkoj publikovana je 2006. godine. Rezultati su favorizovali hirurško lečenje i studija je ranije prekinuta iz ekonomskih razloga. Pri CAS-u je u manjem procentu korišćena cerebralna protekcija¹⁶³.

SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with protection in patients at High Risk for Endarterectomy) je randomizirana studija publikovana 2004. godine. Uključivala je visokorizične bolesnike, i dokazala je prednosti CAS-a kod ovih bolesnika u odnosu na CEA¹⁶⁴.

ICSS (International carotid Stenting Study) je randomizirana studija publikovana 2010. godine. Rađena je na 1713 simptomatskih bolesnika podeljenih u skoro jednake grupe : CEA i CAS. Period praćenja je bio 4 meseca. Incidenca CVI/ smrt/ miokardni infarkt je u CAS grupi bila 8,5%, a u CEA grupi 5,2%¹⁶⁵.

CREST (Carotid Revascularisation Endarterectomy vs. Stenting Trial) randomizirana studija je publikovana 2010. godine. Uključeno je 2502 asimptomatičnih i simptomatičnih ispitanika u CAS grupi (1262) i CEA grupi (1240). Smatra se najboljom randomiziranim studijom koja je poredila vaskularni i endovaskularni tretman. Praćen je neželjeni događaj 30-dnevni CVI/ smrt/ miokardni infarkt (MI)

periproceduralno i u toku 4-godišnjeg perioda praćenja. CAS je u 96% rađen sa embolijskom protekcijom. 30-dnevna incidenca CVI/smrt/MI u CAS grupi je bila 5,2% a u CEA grupi 4,5%, bez statistički značajne razlike. Nakon 4-godišnjeg praćenja incidenca CVI/smrt/MI se ne razlikuje između grupa (CAS 7,2%, CEA 6,8%)¹⁶⁶. Autori su pokazali da je CEA efikasnija u starijih pacijenata, a CAS u mlađih od 70 godina, bez statističkih razlika kad je u pitanju pol i klinički status pacijenata. Kod asimptomatskih bolesnika incidenca CVI/ smrt u CAS grupi je bila 2,5%, a u CEA 1,4%. Incidenca CVI intraoperativno je skoro duplo veća u CAS grupi, a incidenca miokardnog infarkta je veća u CEA grupi^{166,190}.

U 2016. godini su Paraskevas, Kalmykov i Naylor objavili sistemski pregled svih studija od 2008. do 2015. godine sa bazom podataka od 1500000 intervencija, CEA i CAS, u dvadesetjednom registru¹⁹⁴. Uprkos tome što su do tada objavljene studije prijavile veću stopu CVI/smrt nakon CAS u odnosu na CEA, 2011. godine je AHA/ASA proširila indikacije za CAS delimično zbog CREST studije, a delom i zbog velikog uticaja industrije na CAS registre^{194,158,166}. Cilj je da se uporede rezultati CEA/CAS registara, da se ispita da li je došlo do pada rizika po CAS nakon AHA/ASA preporuka te i da se vidi da li je došlo do pada postoperativnih komplikacija u grupama¹⁹⁴. CVI/smrt nakon CAS je bio znatno veći nego posle CEA u registrima 11/21 (52%) koji uključuju "prosečan rizik za CEA" asimptomatskih pacijenata i 11/18 registrima (61%) koji uključuju "prosečan rizika za CEA" simptomatskih pacijenata. U narednih pet registara, CAS je povezan sa višim stopama CVI/ smrt, nego CEA za simptomatske i asimptomatske pacijenata, ali formalno statističko poređenje nije prijavljeno. CAS je povezan sa stopama CVI/ smrti koji je premašio prag rizika preporučen od AHA/ASA u registrima 9/21 (43%) koji uključuju "prosečan rizik za CEA" asimptomatskih pacijenata i 13/18 registrima (72%) koji uključuju "prosečan rizik za CEA" simptomatski pacijenti. U 5/18 registre (28%), proceduralni rizik nakon CAS u "proseku rizika" simptomatskih pacijenata >10%¹⁹⁴. U zaključku podaci iz savremenih registara ukazuju da je stopa CVI/ smrt CAS ostati znatno veća nego posle CEA i često prelaze prihvaćene AHA pragove. Nije bilo dokaza o održivom pada procesnog rizika posle CAS¹⁹⁴.

CEA je i dalje zlatni standard za lečenje simptomatske karotidne bolesti^{158,159}. CAS je alternativni metod lečenja pacijenata koji su visokorizični za CEA^{158,159}.

2.3.3. Izbor vremena intervencije i proceduralni rizici

Vreme operacije kod akutne simptomatske karotidne bolesti je kritični događaj^{9,10,15}. Ranom karotidnom endarterektomijom preveniramo recidivne neurološke događaje i smanjujemo morbiditet i mortalitet⁶. Rana intervencija smanjuje incidencu recidivnih neuroloških događaja, a sa druge strane povećava se morbiditet i mortalitet operativnog lečenja u poređenju sa odloženom operacijom⁶. Vrlo rana CEA je operacija koja se izvodi unutar prvih 48 sati od neurološkog događaja^{9,15,16,17}. Rana CEA se izvodi od 3. do 14. dana po neurološkom događaju^{9,15,16,17}. Odložena CEA se izvodi između 15. i 180. dana po neurološkom događaju^{9,18}. I rana CEA (3.-14. dan) i odložena CEA (15.-180. dan) kod bolesnika sa signifikantnom karotidnom stenozom i neurološkim događajem koji je prethodio hirurškoj intervenciji su opcije koje su opšte prihvaćene^{9,15,16,17,18, 158,159}.

U više od 25% slučajeva TIA predhodi CVI^{5,8,14}. Rizik od ponovljenog cerebrovaskularnog deficita je ekstremno visok u prvih nekoliko dana od simptomatskog događaja, meta analize pokazuju da je recidivni CVI nakon TIA 6,7% u 2 dana i 10% u 7 dana^{5,9,11,12,15}. CEA do 6 nedelja po CVI bolje prevenira recidivne neurološke događaje nego odložena CEA; isto tako CEA posle 12 nedelja ima minimalne benefite u smislu prevencije recidivnih neuroloških deficita, ali sa znatno nižim morbiditetom i mortalitetom^{7,9,10}. Preporuke vodećih udruženja za CVI idu do toga da treba uraditi CEA u prvih 48 sati po neurološkom deficit^{1,6,7}. 2008. godine je UKNSS (United Kingdom National Stroke Strategy) u aktuelnom vodiču preporučio da se intervencija uradi u prva 48 sata po neurološkom događaju¹⁷³. Aktuelni vodiči AHA/ASA (American Heart/Stroke Association) in ESVS (European Society of Vascular Surgery) preporučuju da se intervencija uradi u 14 dana nakon indeksiranog događaja.^{158,159} Korist od rane hirurgije je velika, ako se operise u prvih 14 dana po neurološkom događaju, a rapidno opada ako se operacija radi odloženo^{10,18}. Ako se CEA odlaže >12 nedelja po indeksiranom događaju samo osam CVI će se prevenirati u 5 godina na 1000 urađenih CEA¹⁷⁴. U međuvremenu Naylor izveštava da će CEA/CAS uređane u prvih 14 dana po indeksiranom događaju sa 10% rizikom, prevenirati oko 150 CVI u 5 godina na 1000 urađenih CEA, međutim odložena CEA/CAS >4 sedmice sa 3% rizika će prevenirati manje od 100 moždanih udara^{173,174}. Međutim benefit od vrlo rane CEA (0-2 dana) je diskutabilan zbog potencijalno velikog morbiditeta i mortaliteta^{5,16,18,19}. Prikazani su rezultati koji daju 4 puta veći rizik od smrti/CVI nakon CEA koja je urađena u prva 2 dana po događaju

gde je kumulativni periproceduralni rizik 11%^{11,16,19}. Publikovani su rezultati sa incidencom recidivnog CVI (od indeksiranog događaja do čekanja na intervenciju) od 17% u 24 sata nakon neurološkog deficita kod pacijenata sa signifikantom karotidnom stenozom, koja raste na 22% u 48 sati pa do 25% u 72 sata^{6,7,9,10}. Ovi podaci govore da rizik od ponovljenog CVI u prvih 3 dana mnogo veći od periproceduralnog rizika vrlo rane CEA^{7,9,10,11,19}. Analiza u Carotid Endarterectomy Trialist Collaboration na 6000 randomiziranih pacijenata sugerise da je periproceduralni rizik 10% (CEA urađena u prvih 14 dana) , više CVI će se sprečiti u dužem period , nego da hirurg čeka i odlaže CEA za 28 dana i da operiše sa skoro 0% rizika^{9,10,15,18}. Dakle nove smernice sugerišu CEA u prve dve nedelje po CVI, ali praktično vreme čekanja pacijenta na neurološkim klinikama je oko 12 dana, i samo 35% pacijenata je neurološki procenjeno i operisano u roku od 7 dana^{16,10,11,17,18,19}. Uprkos svemu vreme čekanja od nastanka akutnog neurološkog deficita do CEA je 2 do 4 nedelje^{10,11,16,17,18,19}.

Rantner sa saradnicima i Leicester grupa referišu da vrlo rana CEA ne povećava proceduralni rizik^{167,168}. Navodi se CVI/ smrt index od 4,4% za CEA urađen u prva 2 dana po neurološkom deficitu^{167,168}. Nasuprot njima rezultati Stromberga rađeni na bazi Švedskog nacionalnog vaskularnog registra-SwedVasc, objavljeni 2012. godine daju rezultat kombinovanog CVI/smrt u prva 2 dana po CVI od 11,5%⁷. U studiji je analiziran period od 2008.- 20011. godine na bazi od 2596 bolesnika¹⁶⁸. Kontrolne grupe u Stromberg⁷ i Ranter¹⁶⁷ studije su bili ispitanici operisani od 3 do 7 dana, od 8-14 dana i 15-180 dana po neurološkom deficitu. Stromberg i saradnici objavljuju rezultate kombinovanog rizik CVI/smrt od 11,5% u prva 2 dana po CVI, 3,6% kod operisanih od 3-7 dana, 4,0% kod operisanih 8-14 dan i 5,4% kod grupe operisane 15-180 dan (p<0,001 za četiri tretirane grupe)⁷. Rantner je u radu objavljenom 2015. godine imala kombinovani rizik CVI/smrt od 4,4% kod operisanih u prva 2 dana, 1,8% u grupi 3-7 dan, 4,4% u grupi 8-14 dan, i 2,5% u grupi 15-180 dan (p=0,25 za razliku između grupa)¹⁶⁷. Rezultati Sharpea i saradnika su slični rezultatima Rantnerove grupe (tabela 2.12)¹⁷⁰. Rezultati i preporuke ove dve grupe autora su dijametralno suprotni za vrlo ranu CEA (unutar 2 dana od CEA)^{7,167,168}. Međutim rezultati su slični za operisane od 3-14 i 15-180 dan, tj bez statistički značajne razlike u kombinovanom CVI/smrt ishodu između rane i odložene CEA^{7,167,168}. Halliday 2009. godine referiše o 20% simptomatskih karotidnih stenoza koje su operisane u prve 2 nedelje po neurološkom deficitu, a skoro trećina bolesnika čeka više od 12

nedelja na hirurški tretman¹⁶⁹. Samo 5,7% pacijenata u SwedVasc registry i 9% u Sharper's studiji je operisano u prvih 2 dana po neurološkom deficitu^{7,170}. Operativna taktika „operisati što pre“, zbog vrlo ranog recidivnog CVI u periodu od CVI/TIA do CEA je veoma značajna¹⁶⁸⁻¹⁷³. Rizik od recidivnog CVI na celoj kohorti od 397 pacijenata je 2,0% (CI 95% 0,6- 3,4) do 2 dana, 4,0% (CI 95% 2,0-5,9) do 7 dana, i 7,5% (CI 95% 4,4-10,6) do 30 dana. Rezultat je objavljen 2015 godine od strane Stromberga i saradnika¹⁷². Poredeći rezultate u periodu 2004-2005. i 2011-2013. godine, zapaža se redukcija prosečnog čekanja na CEA posle CVI/TIA sa 9 i 6 na 4 dana u pojedinim centrima, što je definitivni trend objavljen u više radova¹⁶⁷⁻¹⁷³.

autor	0-48h	3-7 dan	8-14dan	>14dana
Stromberg et al. (2012)⁷	17/148(11,5%)	29/849(3,6%)	26/677(4,0%)	52/967(5,4%)
Sharpe et al. (2013)¹⁷⁰	1/41(2,4%)	3/167(1,8%)	1/133(0,8%)	17/134(0,7%)
Rantner et al. (2015)¹⁶⁷	9/206(4,4%)	4/219(1,8%)	6/136(4,4%)	5/200(2,5%)

Tabela 2.12. 30-dnevni CVI/ smrt nakon CEA

AHA/ASA i ESVS preporuke govore da CAS u komparaciji sa CEA nije inferioran u pogledu rezultata CVI/ smrt/ IM^{158,159}.

Mnoge studije sugerišu da CAS urađen u prvih 14 dana po neurološkom događaju ima signifikantno veći proceduralni rizik (26% vs. 1,9%)^{175,176,177}. Pacijenti sa CAS urađenim u 7 dana po indeksiranom događaju imaju triputa veći rizik od CVI/smrt (9,4%) u poređenju sa bolesnicima operisanim-CEA tokom istog perioda (2,8%; p=.03)¹⁷⁵. Suprotne rezultate imamo u više studija. Groschel i sar. analiziraju grupu od 320 pacijenata sa prosečnim vremenom po CAS tretmanu od 19 dana¹⁷⁸. Rezultati CVI/ smrt za proceduru <14 dana po neurološkom deficitu je 7,0%, u poređenju sa 9,6% za > 14 dana¹⁷⁸. Lin i sar. prospektivno analiziraju CAS na 224 bolesnika, klasifikovane u ranu (<4 sedmice) i odloženu (>4 sedmice) tretiranu grupu¹⁷⁹. Prosečno vreme za rani CAS je 8, a 90 dana za odloženi CAS, sa periproceduralnim rizikom od 3,5% za rani CAS nasuprot 6% u odloženoj CAS grupi (p=.050). 30-dnevni rizik CVI/smrt/IM je

isti u obe grupe; u zaključku navode da je CAS bezbedna metoda za pacijente sa malim do umerenim invaliditetom po moždanom infarktu¹⁷⁹.

Proceduralni rizici nakon CEA (osim povremenih izuzetaka npr Swedvasc registry) u ranom postsimptomatskom periodu su prihvatljivi i niski. Međutim proceduralni rizik nakon CAS u ranom periodu po indeksiranom događaju su mnogo veći, osim za retke izuzetke. Hiruška manipulacija pri CEA kod simptomatske karotidne bolesti sa trombom i intraplakalnom hemoragijom i dalje ima manji rizik nego manipulacija pri CAS. Budući tehnološki napredak možda to promeni, ali u ovom momentu je CEA preferabilna terapija u ranom postsimptomatskom periodu po CVI¹⁶⁵⁻¹⁷⁹.

2.3.4. Kvalitet života nakon intervencije (QOL)

Moždani udar je ozbiljan problem javnog zdravlja koji obično izaziva stalnu nesposobnost i loš kvalitet života (QOL)^{180,181}. QOL je definisan kao percepciji pacijentovog zdravlja ocenjena u više domena^{182,183}. QOL se procenjuje na osnovu studijski dizajniranih upitnika kao i bolest-specifičnih i generičnih scoring sistema koji ocenjuju: fizičko, emocionalno i psihičko zdravlje, kao i socijalni i funkcionalni status pojedinca^{182,183}. Najčešće korišćeni upitnici su: Medical Outcomes Short Form 36 (SF-36), European Quality of Live EQ-5D Questionnaire (EQ-5D), Multidimensional Index of Live Quality Questionnaire (MILQ), Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL)^{184,185,186,187}. Prvi sistemski pregled i meta analizu svih do sada objavljenih studija o kvalitetu života (QOL) nakon karotidne revaskularizacije objavili su Shan i saradnici iz Australija juna 2015. godine¹⁸⁸. Analizirali su ukupno 20 studija sa 4224 pacijenta uključujući dve randomizirane studije, koristeći kvantitativnu i kvalitativnu analizu navedenih upitnika¹⁸⁸. Izdvojiću nekoliko zaključaka:

- Mortalitet i morbiditet

Nakon CEA, perioperativni mortalitet i stopa CVI u uključenim studijama su 0,0-2,0% i 2,1-4,1%^{166,188,189}. Perioperativni mortalitet i stopa CVI nakon CAS je 0,0-0,7% i 2,3-8,0%^{164,166,189,190}. Kombinovani perioperativni CVI/ smrt ili postproceduralni CVI je 2,3-3,6% za CEA i 2,1-4,4% za CAS^{161,188,190}. Perioperativni infarkt miokarda je 0,8-6,6% za CEA i 0,0-1,9% za CAS^{164,161,190}. Jednogodišnja stopa CVI za CEA i CAS je 5,5-5,8% i 7,7-9,8%^{161,191}.

- QOL posle CEA

Tri studije su poredile pre i postproceduralne rezultate QOL tokom CEA. Statistički značajana ali mala poboljšanja su identifikovana nakon CEA^{190,191,192}. Obe studije dokazuju da su nakon 2 nedelje po CEA (SF-36) fizičke funkcije, bol, vitalnost i socijalne funkcije lošije, ali su emocionalno, mentalno i opšte zdravlje iste u poređenju sa predoperativnim nalazom. Tri meseca posle CEA sve ispitivane funkcije su iste ili bolje. Ukupno 63-86% pacijenata ima bolji QOL i 57% ima isti QOL kao i pre CEA^{190,191,192}. Domen SF-36 skor je nakon CEA identičan u svim domenima (osim bola) u poređenju sa opštom populacijom na 6 meseci¹⁹³.

- QOL nakon CAS

Dve randomizirane studije su pokazale da CAS ne utiče negativno na SF-36 skor nakon 14 dana posle procedure, a svi domeni su bili poboljšani posle prvog meseca i identični sa SF-36 skorom nakon CEA u jednogodišnjem poređenju¹⁸⁹⁻¹⁹².

- QOL poređenje CEA/CAS

Cohen i sar. objavljuju da su fizičke (fizički status, vitalnost, telesni bol) i društvene funkcije bolje nakon CAS nego CEA posle 2 nedelje¹⁹⁰. Stolker izveštava da je samo vitalnost bolja kod CAS nakon 2 nedelje u odnosu na CEA¹⁹¹. Ove razlike se ne prezentuju nakon jedne godine i svi domeni za SF-36 i MILQ za CEA i CAS su identični^{161,190,191,192}.

U zaključku, analiza SF-36 upitnika posle CEA/CAS, je da su svi domeni bili na osnovnoj liniji po prvoj godine. Po QOL posle CAS nema početnog pada unutar 2 nedelje, a nakon jedne godine su rezultati CEA i CAS slični¹⁸⁸.

3. HIPOTEZA

Na osnovu dosadašnjih saznanja o etiopatogenezi i kliničkoj slici akutnog neurološkog deficita kao posledice karotidne bolesti, rezultata karotidne endarterektomije i izbora vremena operativnog lečenja, postavljamo radne hipoteze koje glase:

Hipoteza I

Rana karotidna endarterektomija u odnosu na odloženu karotidnu endarterektomiju je jednako bezbedna u smislu incidence ranih postoperativnih neuroloških komplikacija, perioperativnog morbiditeta i mortaliteta.

Hipoteza II

Rana karotidna endarterektomija u poređenju sa odloženom karotidnom endarterektomijom je efikasnija u smislu bržeg neurološkog oporavka bolesnika.

4. CILJEVI RADA

Formirana je lista ciljeva :

CILJ I

Ustanoviti stepen bezbednosti rane karotidne endarterektomije u odnosu na odloženu karotidnu endarterektomiju, u smislu incidence ranih postoperativnih neuroloških komplikacija, postoperativnog morbiditeta i mortaliteta.

CILJ II

Utvrđiti brzinu neurološkog oporavka bolesnika kod kojih je urađena rana karotidna endarterektomija u odnosu na bolesnike kod kojih je urađena odložena karotidna endarterektomija.

5. MATERIJAL I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Studija je rađena na Klinici za vaskularnu i transplantacionu hirurgiju, Kliničkog Centra Vojvodine, u Novom Sadu, u periodu od 1.11.2013. do 1.11.2015 godine. Dizajnirana je kao prospektivna, monocentrična, nerandomizirana analiza na uzorku od stopedesetsedam bolesnika (157). Svi ispitanici su imali akutni neurološki deficit (simptomatski bolesnici) i urađena im je operacija, karotidna endarterektomija (CEA). Studija je dobila dozvolu Kolegijuma Klinike za vaskularnu i transplantacionu hirurgiju i Etičkog komiteta Kliničkog Centra Vojvodine. Svi pacijenti su informisani o učešću u studiji, načinu izvođenja studije i dali su dobrovoljno, pismenim putem saglasnost za učešće u istraživanju.

Ispitanici su podeljeni u dve grupe, u zavisnosti od vremena proteklog od akutnog neurološkog deficita do operacije.

❖ Grupa I- RANA KAROTIDNA ENDARTEREKTOMIJA

Pacijenti operisani od 3. do 14. dana nakon akutnog neurološkog deficita. Grupa ima pedeset (50) bolesnika.

❖ Grupa II- ODLOŽENA KAROTIDNA ENDARTEREKTOMIJA

Pacijenti operisano od 15. do 180. dana nakon akutnog neurološkog deficita. Grupa ima 107 bolesnika.

Akutni neurološki deficit -moždani udar (CVI), definišemo kao fokalni neurološki poremećaj, cerebralni ili retinalni događaj sa simptomima, koji perzistira do ili duže od 24 sata, i koji je primarno kvalifikovan od strane neurologa. Vreme do intervencije, je vreme od kvalifikovanog akutnog neurološkog deficita (dan 0) do operacije (dan 3.-180.). Akutni neurološki deficit je kategoriziran u sledeće grupe:

1. Tranzitorni ishemijski atak (TIA), se definiše kao akutni, reverzibilni, fokalni neurološki poremećaj sa simptomima koji traju do 60 minuta.
2. Okular TIA ili amaurosis fugax, se definiše kao istostrano prolazno monokularno slepilo.
3. Krešcendo TIA (crescendo TIA) se odlikuje postepenim kliničkim pogoršanjem u toku 24 sata, uključujući moždani udar u razvoju i progresivni moždani udar.
4. Mali i umereni moždani udar (minor and moderate stroke) karakteriše se restitucijom u toku jedne nedelje ili minimalnom do umerenom disfunkcijom. Po Rankin skoru je to od 0 do 3 poena.
5. Veliki moždani udar(disabling stroke), je moždani udar sa posledičnim umereno teškim i teškim invaliditetom. Po Rankin skoru je to 4 i 5 poena.

Karotidnu endarterektomiju u zavisnosti od intervala od akutnog neurološkog deficita do operacije delimo na:

1. Urgentu CEA- u prvih 48 sati po CVI
2. Ranu CEA- od 3. do 14. dana po CVI
3. Odloženu CEA- od 15. do 180. dana

Bolesnici operisani nakon 180. dana od CVI se smatraju asimptomatičnim.

Da bi dokazao hipoteze i testirao ih kroz ciljeve studije, formirao sam listu zadataka koje treba ispitati:

1. Praćenje postoperativnog opšteg, specifičnog hirurškog i specifičnog neurološkog morbiditeta (novonastali neurološki deficiti postproceduralno).
2. Praćenje postoperativnog mortaliteta (opšteg i specifičnog neurološkog).
3. Praćenje brzine i stepena neurološkog oporavka bolesnika preko Rankin skora (mRS).

Navedene varijable se prate u periodu od 30 dana posle operativnog lečenja u obe grupe pacijenata.

Studija je izvođena u više faza i to:

- Preoperativna faza sa indentifikovanjem bolesnika koji su kandidati za CEA
 - Operativno lečenje
 - Postoperativno intrahospitalno praćenje i
 - Tridesetodnevno praćenje po operativnom lečenju
- ❖ Inicijalna selekcija bolesnika je rađena po kliničkim parametrima koji uključuju stepen cerebrovaskularne insuficijencije, te morfološkim parametrima.
1. Klinički parametri uključuju bolesnike sa akutnim neurološkim deficitom, CVI gradus I i gradus II sa proračunatim stepenom neurološke nemoći po modifikovanom Rankin skoru (mRS).
 2. Morfološki parametri su:
 - Procena stepena i kvaliteta karotidne stenozе kolor duplex ultrazvučnim pregledom karotidnih arterija (CDS)

- Procena stanja ukupne cerebrovaskularne cirkulacije preko magnetne rezonančne angiografije (MRA) ili kompjuterizovane tomografske angiografije (CTA)
- Procena opsega i lokalizacije ishemične moždane lezije preko kompjuterske tomografije (CT) ili magnetne rezonance (MR)

- ❖ Karotidna endarterektomija uključuje praćenje sledećih varijabli:
 - Anesteziološki skor (American Society of Anesthesiology-ASA) je preoperativna skala za procenu fizičkog stanja pacijenta i operativnog rizika
 - Tip anestezije: opšta
 - Tip karotidne endarterektomije: everziona ili klasična
 - Korišćenje intraluminalnog protektivnog šanta
 - Vreme trajanja karotidne kleme u minutima
 - Intraoperativna procena karotidnog plaka: stabilni plak je bio fibrolipidni ili fibrokalcifikovani neulcerisani plak ili stari ulcerisani plak. Nestabilni plak je bio svež ulcerisani plak, plak sa trombozom i plak sa intraplakalnom hemoragijom.
 - Registrovanje postojanja neuroloških poremećaja intraoperativno i neposredno po buđenju pacijenta iz anestezije

- ❖ Postoperativno praćenje postojećeg i novonastalog neurološkog deficita i evidentiranje brzine i kvaliteta oporavka periodičnim kliničkim kontrolnim pregledima. Tokom hospitalizacije procena je rađena 1, 2, 3 postoperativni dana. Po otpustu iz bolnice procena je rađena na ambulantim kontrolama 10, 20 i 30 postoperativnog dana.

Evidentiran je svaki novonastali neurološki događaj u datim terminima. Postoperativna promena stepena neurološke nemoći je evidentirana po Rankin skor-u-mRS. Pri proceni mRS tokom statističkih analiza smo formirali i dve podgrupe u zavisnosti od vrednosti Rankin skora i to mRS 3 i mRS<3.

Inkluzioni kriterijumi za ranu odnosno odloženu CEA

U studiju su uključeni bolesnici oba pola, stariji od 18 godina, stabilnog kardiovaskularnog statusa, bez poremećaja svesti sa znacima akutnog neurološkog deficita. Svi bolesnici su potpisali pristanak za učešće u studiji.

- Klinički parametri
 1. Bolesnici sa stadijumom CVI gradus I (TIA u varijacijama: mono TIA, ocular TIA, TIA, crescendo TIA)
 2. Bolesnici u stadijumu CVI gradus II (minor and moderate stroke)
 3. Uključeni su bolesnici sa vrednošću mRS skora 1, 2 i 3
- Morfološki parametri
 1. Karotidna stenoza >50-99% unutrašnje karotidne arterije (ACI), ipsilateralna i kontralateralna stenoza, kontralateralna okluzija, nestabilni karotidne plak.
 2. Verifikovana ishemična lezija mozga, sa CT ili MRI pregledom
 3. Odsustvo teškog oblika intrakranijalne arterijske okluzivne bolesti, verifikovane CT ili MRI pregledom

Svi pacijenti koji su zadovoljili inkluzione kriterijume su kategorisani u dve navedene grupe u zavisnosti od vremena koje je proteklo od CVI do hirurške intervencije.

Ekskluzioni kriterijumi za ranu odnosno odloženu CEA

1. Ispitanici nestabilnog kardiovaskularnog i pulmonalnog statusa
2. Ispitanici sa poremećajem svesti po CVI
3. Bolesnici u stadijumu CVI gradus III- major stroke (veliki moždani udar)
4. Pacijenti koji su imali moždani udar sa vrednošću mRS 4 i 5
5. Bolesnici sa indikacijama za urgentu CEA:
 - akutna karotidna tromboza nakon arteriografije ili plasiranja stenta u unutrašnju karotidnu arteriju (CAS- carotid artery stenting)
 - intraoperativno verifikovana akutna tromboza ili disekcija u toku CEA unutrašnje karotidne arterije
 - pacijenti nakon urgentne trombolize po CVI sa teškom simptomatskom karotidnom stenozom
6. Hemoragični CVI
7. Bolesnici sa predhodno urađenom karotidnom endarterektomijom

Pratili smo sociodemografske parametre te podatke sa prijema pacijenta u bolnicu, neurološke i hirurške anamnestičke podatke, neurološki i vaskularni funkcionalni status, laboratorijske parametre, medicinske i dijagnostičke testove, uključujući kolor dopler arterija vrata (CDS), kompjeterizovanu tomografiju endokranijuma (CT) i magnetna rezonanca (MRI) endokranijuma, oba sa i bez angiografija. Step en stenoz e unutrašnje karotidne arterije smo računali kao procenat dijametar redukcije po European Carotid Surgery Trial (ECST). Svi urgenti CT pregledi su rađeni u momentu postavljanja dijagnoze, po potrebi je novi CT rađen posle 24 sata. Moždana lezija- infarkcija je definisana kao hipodenzno područje (slab signal) na CT skenu u vaskularizacionoj teritoriji određene arterije.

Veličinu lezije smo klasifikovali kao lakunarni infarkt (lezija manja od 1 cm), ishemični nelakunarni infarkt (lezija veća od 1 cm) ili mešana infarkcija u anteriornom cirkulatornom području. Podaci su sakupljeni direktno od strane više istraživača, tokom ispitivanja „direktno lice u lice“ tokom kontakta sa bolesnicima i analizom dokumentacije. Preglede su radili kvalifikovani vaskularni hirurzi i neurolozi. Antiagregacionu terapiju su bolesnici dobili odmah po postavljanju dijagnoze. Karotidnu endarterektomiju su radili vaskularni hirurzi u opštoj endotrahealnoj anesteziji, uz korišćenje heparina u vrednosti 100 internacionalnih jedinica na kilogram telesne mase. Protamin rutinski nije korišćen. Procena cerebralne cirkulacije i korišćenja intraluminalnog šanta je rađena na osnovu preoperativnog statusa, preoperativnog nalaza CTA ili MRA, te procenom vrednosti pritiska retrogradnog protoka iz unutrašnje karotidne arterije. Korišćena je modifikovana Rankin skala (mRS) za procenu stepena neurološkog deficita. Neurološki pregled je imao svaki pacijent pre prijema na Kliniku za vaskularnu hirurgiju u vidu otpusne liste sa neuroloških odeljenja ili klinika. Postoperativno je kontrolni neurološki pregled obavljen dvadesetog dana kod svih pacijenata. U slučaju postoperativnih neuroloških komplikacija pregled je rađen neposredno na Klinici za vaskularnu hirurgiju od strane kvalifikovanog neurologa.

Statistička analiza

Tokom statističke analize postavljenog cilja istraživanja razlikujemo tri etape:

1. statističko posmatranje
2. grupisanje i sređivanje
3. statistička obrada podataka sa naučnom analizom rezultata

Prema vrsti prikupljenih podataka primenjujemo statističke metode za testiranje hipoteze:

- parametarski: za ona obeležja koja su parametarski definisana
- neparametarski: za ona obeležja koja nisu parametarski definisana, koja se mere frekvencijama, brojem ponavljanja u posmatranom uzorku.

Nultu hipotezu (hipotezu koju testiramo) definišemo kao hipotezu o nepostojanju razlike i radnu hipotezu koja predstavlja iskaz suprotan nultoj hipotezi.

Dobijeni podaci su obrađeni i prikazani na tabelama i grafikonima uz propratnu diskusiju istih a u zavisnosti od prirode posmatrane varijable.

Deskripcija numeričkih obeležja u našem radu urađena je klasičnim metodama opisne statistike i to aritmetičkom sredinom, i medijanom od srednjih vrednosti, a od mera varijabiliteta standardnom devijacijom, koeficijentom varijacije i standardnom greškom, kao i minimalnom i maksimalnom vrednoscu. Relativni brojevi su korišćeni u svim tabelama.

Distribucija numeričkih varijabli u radu proverena je testom po Kolmogorov Smirnovu, a testirana je normalna raspodela. Kod varijabli koje su zadovoljile ovaj kriterijum, odnosno imale normalnu raspodelu, u njihovoj daljoj analizi korišćene su parametarske metode, a ako nisu neparametarske.

U analizi rezultata, u zavisnosti od prirode samih varijabli, korišćeni su Pirsonov hi kvadrat test, i to u obliku testova slaganja i tablica kontingencija, za poređenje razlike između učestalosti kod neparametarskih obeležja i to za jedno odnosno dva obeležja.

Za poređenje prosečnih vrednosti parametarskih obeležja upotrebili smo Studentov ili t-test za dve grupe podataka. Kao neparametarske dopune kod nezavisnih uzoraka primenjen je test sume rangova a kod zavisnih test

ekvivalentnih parova. Ukoliko je bilo više od dve poređene grupe primenili smo parametarsku ANOVU analizu varijanse, kao i Boniferonijev test za međugrupna poređenja ukoliko je F količnik bio statistički značajan.

Kod analize povezanosti karakteristika upotrebljene su metode jednostruke parametarske korelacije i regresije, kao i neparametarska korelacija naravno u zavisnosti od raspodele podataka.

U identifikaciji promena Rankin skora u 7 pratećih vremena koristili smo multiplu analizu varijanse za ponovljena merenja (GLM generalne linearne modele).

U svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti bio je 0,05.

Za pravljenje baze i obradu podataka upotrebljen je program Instituta Katedre za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta u Beogradu.

6. REZULTATI

6.0 Deskripcija za atributivna obeležja sumarno i po grupi ispitanika

Ukupno je bilo 157 ispitanika podeljenih u dve grupe:

- Grupa I, rana CEA (karotidna endarterektomija), operisani od 3. do 14. dana po indeksiranom neurološkom deficitu, ukupno 50 ispitanika
- Grupa II, odložena CEA, operisani od 15. do 180. dana nakon indeksiranog neurološkog događaja, ukupno 107 ispitanika

osobina		grupa I		grupa II		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
pol	muski	28	56.0%	76	71.0%	104	66.2%
hipertenzija HTA	da	40	80.0%	86	80.4%	126	80.3%
diabetes DM	da	17	34.0%	42	39.3%	59	37.6%
hiperlipidemija HLP	da	24	48.0%	52	48.6%	76	48.4%
pušenje	da	29	58.0%	63	58.9%	92	58.6%
hronična opstruktivna plućna bolest HOPB	da	8	16.0%	24	22.4%	32	20.4%
kardiološke bolesti CMP	da	24	48.0%	53	49.5%	77	49.0%
periferna arterijska okluzivna bolest PAD	da	18	36.0%	41	38.3%	59	37.6%
simptomatska karotidna bolest	da	50	100.0%	107	100.0%	157	100.0%

grupa I- pacijenti operisani od 3. do 14. dana grupa II- operisani od 15. do 180. dana

Tabela 6.0.1. demografske karakteristike i faktori rizika ispitanika po grupama i sumarno

Rana karotidna endarterektomija nakon akutnog neurološkog deficita

osobina		grupa I		grupa II		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
TIA total	da	25	50.0%	34	31.8%	59	37.6%
Tranzitorni ishemijski atak TIA	TIA	13	26.0%	22	20.6%	35	22.3%
	ocular TIA	6	12.0%	8	7.5%	14	8.9%
	crescendo TIA	6	12.0%	4	3.7%	10	6.4%
Cerebrovaskularni inzult CVI	da	25	50.0%	73	68.2%	98	62.4%
CVI tip	lakunarni	5	20.0%	12	16.4%	17	17.3%
	ishemijski	15	60.0%	49	67.1%	64	65.3%
	oba	5	20.0%	12	16.4%	17	17.3%
veličina CVI	do 1 cm	12	48.0%	17	23.3%	29	29.6%
	1-2 cm	8	32.0%	37	50.7%	45	45.9%
	2-3 cm	3	12.0%	15	20.5%	18	18.4%
	> 3 cm	2	8.0%	4	5.5%	6	6.1%
lokalizacija CVI	kortikalni	11	44.0%	27	37.0%	38	38.8%
	subkortikalni	14	56.0%	46	63.0%	60	61.2%
stenozna ACI 50-69%	da	4	8.0%	1	0.9%	5	3.2%
stenozna ACI 70-89%	da	36	72.0%	87	81.3%	123	78.3%
stenozna ACI 90-99%	da	20	40.0%	46	43.0%	66	42.0%
kontralateralna ACI stenoza>70%	da	13	26.0%	29	27.1%	42	26.8%
kontralateralna ACI okluzija	da	3	6.0%	6	5.6%	9	5.7%
Vilisov circulus	kompletan	31	62.0%	67	62.6%	98	62.4%
	nekompletan	19	38.0%	40	37.4%	59	37.6%

Tabela 6.0.2. deskripcija po tipu neurološkog deficita i stepenu karotidne stenozne

osobina		grupa I		grupa II		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%
ASA skor (American Society of Anesthesiology)	ASA 2	34	68%	67	62,6%	101	64,6%
	ASA 3	16	32%	40	37,4%	56	35,7%
Tip anestezije	opsta	50	100.0%	107	100.0%	157	100.0%
Tip operacije	klasicna	6	12.0%	10	9.3%	16	10.2%
	everziona	44	88.0%	97	90.7%	141	89.8%
Upotreba šanta	da	6	12.0%	8	7.5%	14	8.9%
karakter aterosklerotskog plaka u ACI (arteria carotis interna)	stabilan	23	46.0%	73	68.2%	96	61.1%
	nestabilan	27	54.0%	34	31.8%	61	38.9%
opšti morbiditet	da	1	2.0%	3	2.8%	4	2.5%
tip opšteg morbiditeta	infarkt miokarda IM	1	2%	2	1,9%	3	1,9%
	respiratorni	0	0%	1	0,9%	1	0,6%
specifični hirurški morbiditet	krvarenje, hematom	2	4.0%	3	2.8%	5	3.2%
	lezije kranijalnih nerava	0	0.0%	1	0.9%	1	0.6%
spec. neurološke morbiditet	CVI	1	2.0%	3	2.8%	4	2.5%
mortalitet	ne	0	0%	0	0%	0	0%
CVI/IM/smrt	da	2	4.0%	5	4.7%	7	4.5%

Tabela 6.0.3.deskripcija sumarno i po grupi za CEA i postoperativni morbiditet i mortalitet

osobina		grupa I		grupa II		ukupno	
		n	%	n	%	n	%
Rankin skor preoperativno mRS	mRS 0	0	0%	6	5,6%	6	3,8%
	mRS 1	20	40%	15	14%	35	22,3%
	mRS 2	27	54%	64	59,8%	91	58%
	mRS 3	3	6%	22	20,6%	25	15,9%
Rankin mRS podgrupe	mRS<3	47	94.0%	85	79.4%	132	84.1%
	mRS 3	3	6.0%	22	20.6%	25	15.9%
promena mRS preoperativno-postoperativno	da	26	52.0%	34	31.8%	60	38.2%

Tabela 6.0.4. deskripcija funkcionalne neurološke nemoći merene po Rankin skoru- mRS

Na osnovu izloženog mogli bi definisati profil visokorizičnog bolesnika. U grupi I je to osoba: muškog pola, hipertoničar, pušač, sa TIA ili ishemijskim CVI veličine do 1cm, visokostepene stenozе ACI, sa nestabilnim aterosklerotskim plakom i stepenom invaliditeta po mRS skali manjim od 3 .

U grupi II je tipični bolesnik muškog pola, hipertoničar, pušač, sa ishemijskim subkortikalnim CVI veličine do 2 cm, visokostepene stenozе ACI, stabilnog aterosklerotskog plaka i stepenom neurološkog invaliditeta po mRS skali manjim od 3.

6.1. Deskripcija numeričkih obeležja sumarno i po grupi ispitanika

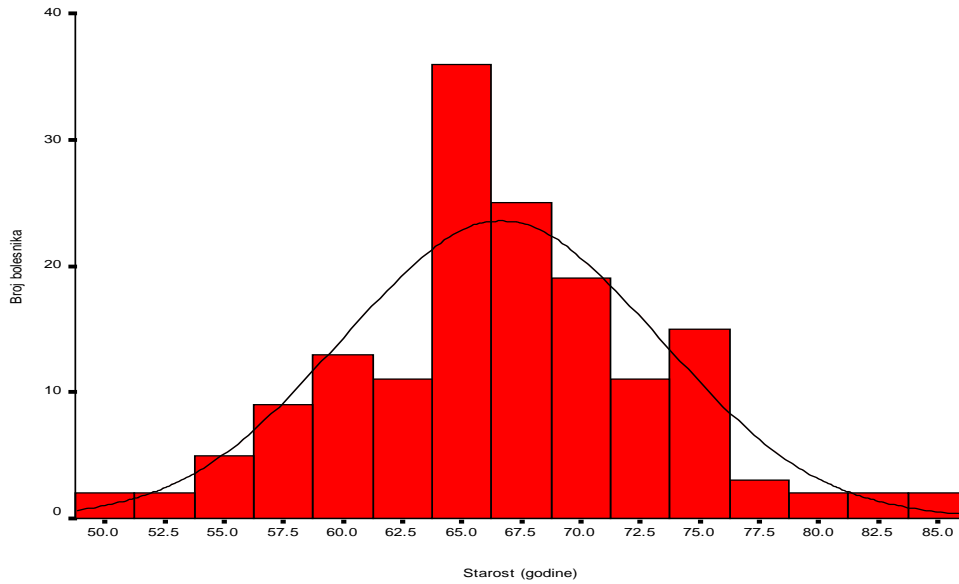
U radu je analizirano ukupno 157 bolesnika podeljenih u dve grupe, i to u grupi I bilo je 50 pacijenata operisanih od 3. do 14. dana po akutnom ishemijskom neurološkom deficitu a u grupi II bilo je 107 pacijenata kod kojih je odložena CEA urađena između 15. i 180. dana po akutnom ishemijskom neurološkom deficitu.

Osobine	n	minimum	maksimum	prosek	SD
starost	157	51.00	85.00	66.65	6.63
Broj dana od neurološkog događaja do operacije	157	4.00	175.00	52.24	35.71
mRS preoperativno (pre OP)	157	0.00	3.00	1.86	0.72
ASA score (od 1 do 5)	157	2.00	3.00	2.35	0.48
mRS 1 dan postoperativno (postOP)	157	0.00	3.00	1.84	0.73
mRS 2 dan post OP	157	0.00	3.00	1.84	0.73
mRS 3 dan post OP	157	0.00	3.00	1.85	0.72
mRS 10 dan post OP	157	0.00	3.00	1.79	0.78
mRS 20 dan post OP	157	0.00	3.00	1.57	0.93
mRS 30 dan post OP	157	0.00	3.00	1.45	0.95
dužina kleme na ACI (u min)	157	4.00	23.00	15.03	3.82

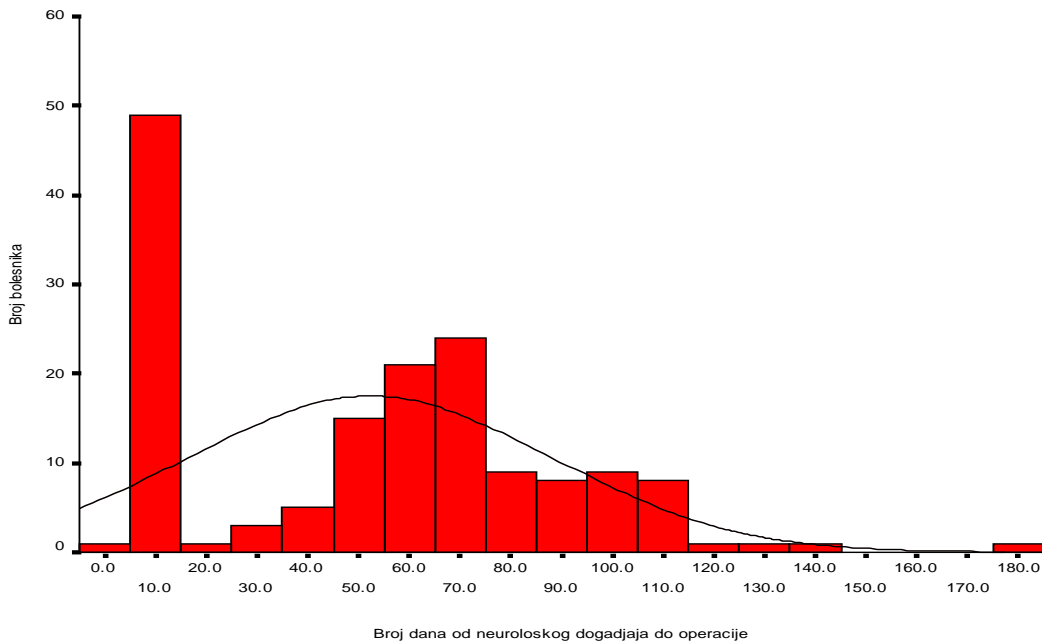
Tabela 6.1.1. deskriptivni parametri numeričkih obeležja sumarno

U tabeli broj 1. prikazani su deskriptivni parametri za sva numerička obeležja u našem radu, a u prvom koraku analize smo testirali normalnu raspodelu za sva numerička obeležja testom po Kolmogorov Smirnovu, u cilju provere mogućnosti dalje primene parametarskih metoda u analizi istih. Pokazalo se da je jedino starost bolesnika imala karakteristike bliske

normalnoj distribuciji ($z = 0.112$; $p > 0.05$), dok su sva ostala obeležja imala neparametarske raspodele (svuda je z bilo veće od 1.963 a $p < 0.05$), pa su u njihovoj daljoj analizi svi rezultati proveravani i neparametarskim metodama.



Grafikon 6.1.1. distribucija po starosti bolesnika



Grafikon 6.1.2. distribucija po vremenu od neurološkog događaja do operacije

	grupa	n	prosek	SD	SE
starost	Grupa I	50	66.440	6.9756	.9865
	Grupa II	107	66.757	6.4951	.6279
Broj dana od neurol. događaja do operacije	Grupa I	50	9.500	2.5173	.3560
	Grupa II	107	72.224	24.6865	2.3865
mRS preoperativno (preOP)	Grupa I	50	1.660	.5928	.0838
	Grupa II	107	1.953	.7571	.0732
ASA score	Grupa I	50	2.320	.4712	.0666
	Grupa II	107	2.374	.4861	.0470
mRS 1 dan post operativno (postOP)	Grupa I	50	1.620	.6024	.0852
	Grupa II	107	1.944	.7627	.0737
mRS 2 dan postOP	Grupa I	50	1.620	.6024	.0852
	Grupa II	107	1.944	.7627	.0737
mRS 3 dan postOP	Grupa I	50	1.640	.5980	.0846
	Grupa II	107	1.944	.7627	.0737
mRS 10 dan postOP	Grupa I	50	1.520	.7351	.1040
	Grupa II	107	1.916	.7785	.0753
mRS 20 dan postOP	Grupa I	50	1.240	.8935	.1264
	Grupa II	107	1.729	.9170	.0887
mRS 30 dan postOP	Grupa I	50	1.100	.9091	.1286
	Grupa II	107	1.626	.9268	.0896
dužina kleme na ACI (u min.)	Grupa I	50	13.600	3.9795	.5628
	Grupa II	107	15.701	3.5746	.3456

-grupa I- pacijenti operisani od 3. do 14. dana - grupa II- operisani od 15. do 180. dana

Tabela 6.1.2. deskriptivni parametri numeričkih osobina prema grupi operacije

Osobine	parametri testa		
	t	df	p
starost	0.278	155	0.781
Broj dana od neurološkog događaja do operacije	17.893	155	0.000**
mRS pre operativno (preOP)	2.414	155	0.017*
ASA score	0.653	155	0.515
mRS 1 dan postoperativno (postOP)	2.641	155	0.009**
mRS 2 dan postOP	2.641	155	0.009**
mRS 3 dan postOP	2.482	155	0.014*
mRS 10 dan postOP	3.021	155	0.003**
mRS 20 dan postOP	3.138	155	0.002**
mRS 30 dan postOP	3.334	155	0.001**
dužina kleme ACI (u min)	3.308	155	0.001**

* p < 0.05; ** p < 0.01

Mann-Whitney Test

osobine	uzrast	Broj dana od neurološkog dog. do OP	mRS preOP.	ASA score	mRS 1 dan postOP	mRS 2 dan postOP	mRS 3 dan postOP	mRS 10 dan postOP	mRS 20 dan postOP	mRS 30 dan postOP	klema ACI- u min
z	0.552	10.081	2.908	0.654	3.113	3.114	2.955	3.148	3.085	3.140	3.038
p	.576	.000**	.004**	.513	.002**	.002**	.003**	.002**	.002**	.002**	.002**

* p < 0.05; ** p < 0.01

Tabela 6.1.3. parametri testa i značajnost za upoređene numeričke osobine prema grupi operacije.

Dobijeni rezultati poređenja numeričkih obeležja u radu u odnosu na posmatrane grupe formirane prema vremenu proteklom od neurološkog događaja, pokazuju da je postojala statistički visoko značajna razlika prema prosečnom broju dana proteklom od neurološkog događaja do operacije, što je i očekivano jer je to bio kriterijum za formiranje grupa.

Takođe, grupe su se statistički značajno razlikovale i po svim praćenim vrednostima mRS skora, i uvek su prosečne vrednosti mRS skora bile veće u grupi odloženih CEA. Istovremeno, i prosečana dužina kleme na ACI (u minuti) je bila statistički značajno veći u grupi odloženih CEA.

Nije nađena značajna razlika u prosečnoj starosti i ASA skora kod ispitanika.

6.2. Poređenje prema grupi operisanih bolesnika

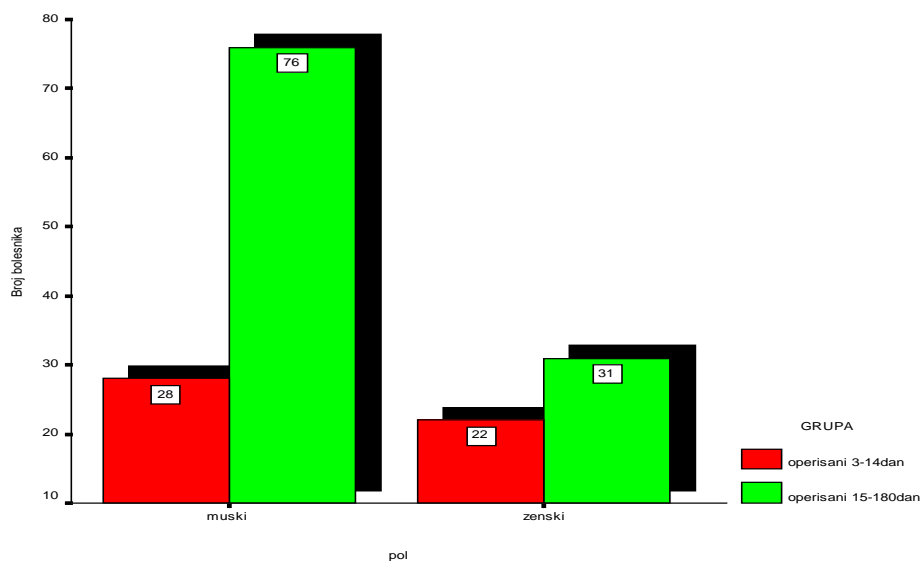
grupa * pol

Osobine		pol		Svega
		muški	ženski	
grupa	I (operisani 3-14 dan)	28	22	50
		56.0%	44.0%	100.0%
	II (operisani 15-180 dan)	76	31	107
		71.0%	29.0%	100.0%
Total		104	53	157
		66.2%	33.8%	100.0%

Tabela 6.2.1. poređenje prema grupa operacije/ pol

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na pol i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 3.441$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici muškog pola bili zastupljeniji u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.

Rana karotidna endarterektomija nakon akutnog neurološkog deficita



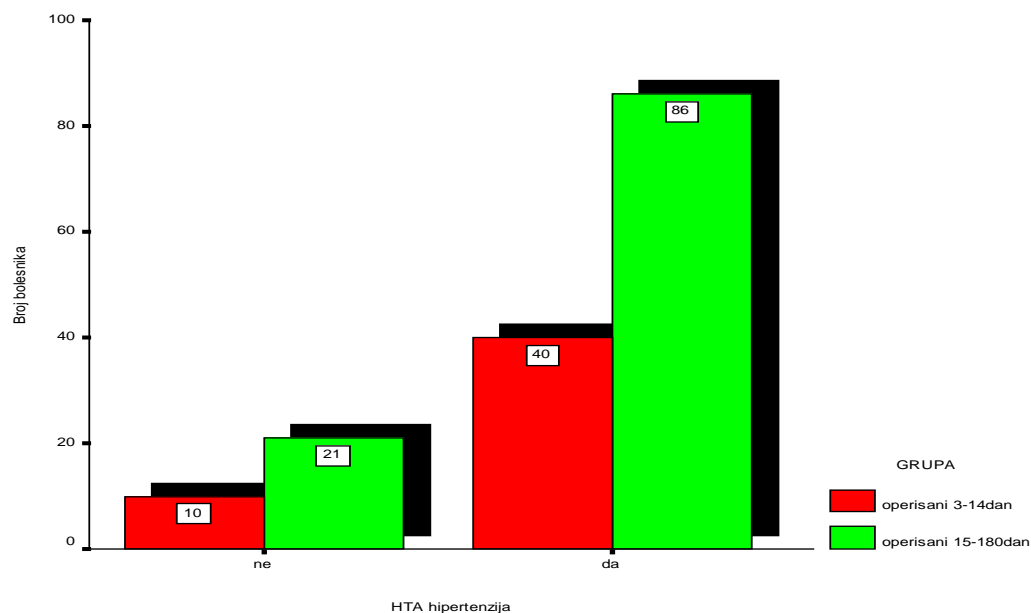
Grafikon 6.2.1. poređenje prema grupi operacije/ pol

grupa * HTA- hipertenzija

Osobine		Hipertenzija-HTA		Svega
		ne	da	
grupa	I-operisani 3-14 dan	10	40	50
		20.0%	80.0%	100.0%
	II-operisani 15-180 dan	21	86	107
		19.6%	80.4%	100.0%
Total		31	126	157
		19.7%	80.3%	100.0%

Tabela 6.2.2. poređenje prema grupa operacije/ hipertenzija

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo HTA i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.003$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici sa nalazom hipertenzije dominirali u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.



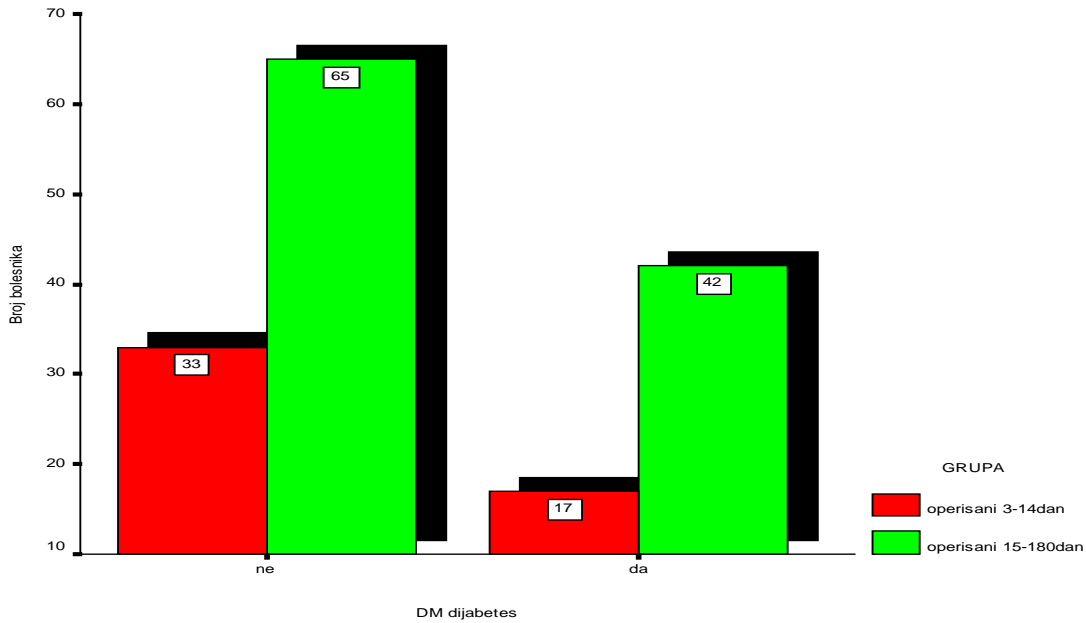
Grafikon 6.2.2. poređenje prema grupa operacije/ hipertenzija

grupa * DM diabetes mellitus

Osobine		Diabetes mellitus		Svega
		ne	da	
grupa	I-operisani 3-14dan	33	17	50
		66.0%	34.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	65	42	107
		60.7%	39.3%	100.0%
Total		98	59	157
		62.4%	37.6%	100.0%

Tabela 6.2.3. poređenje prema grupa operacije / diabetes mellitus

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo dijabetesa i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.401$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što je broj ispitanika koji nisu imali dijabetes bio češći u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.



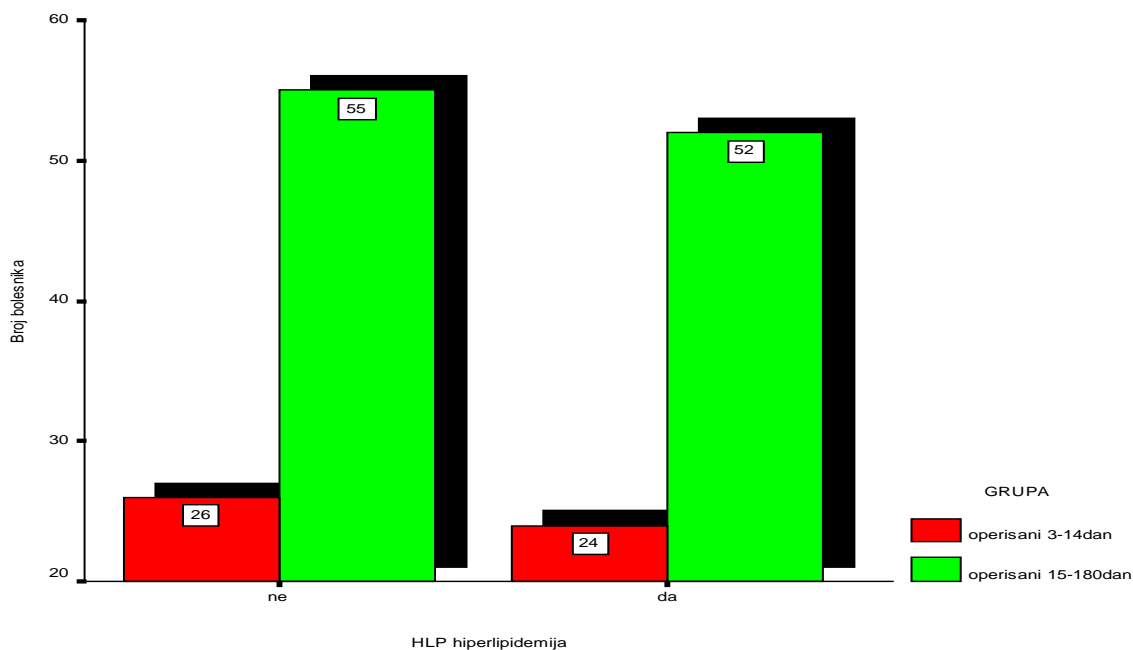
Grafikon 6.2.3. poređenje prema grupa operacije / diabetes mellitus

grupa * HLP hiperlipidemija

Osobine		HLP		Svega
		ne	da	
grupa	I-operisani 3-14dan	26	24	50
		52.0%	48.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	55	52	107
		51.4%	48.6%	100.0%
Total		81	76	157
		51.6%	48.4%	100.0%

Tabela 6.2.4. poređenje prema grupa operacije / hiperlipidemia

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo HLPa i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.005$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji nisu imali hiperlipidemiju bili nešto češći u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.



Grafikon 6.2.4. poređenje prema grupa operacije / hiperlipidemija

grupa * HOPB (hronična obstruktivna plućna bolest)

Osobine		HOBP		Svega
		ne	da	
grupa	I-operisani 3-14 dan	42	8	50
		84.0%	16.0%	100.0%
	II-operisani 15-180 dan	83	24	107
		77.6%	22.4%	100.0%
Total		125	32	157
		79.6%	20.4%	100.0%

Tabela 6.2.5. poređenje prema grupa operacije / hronična obstruktivna plućna bolest (HOPB)

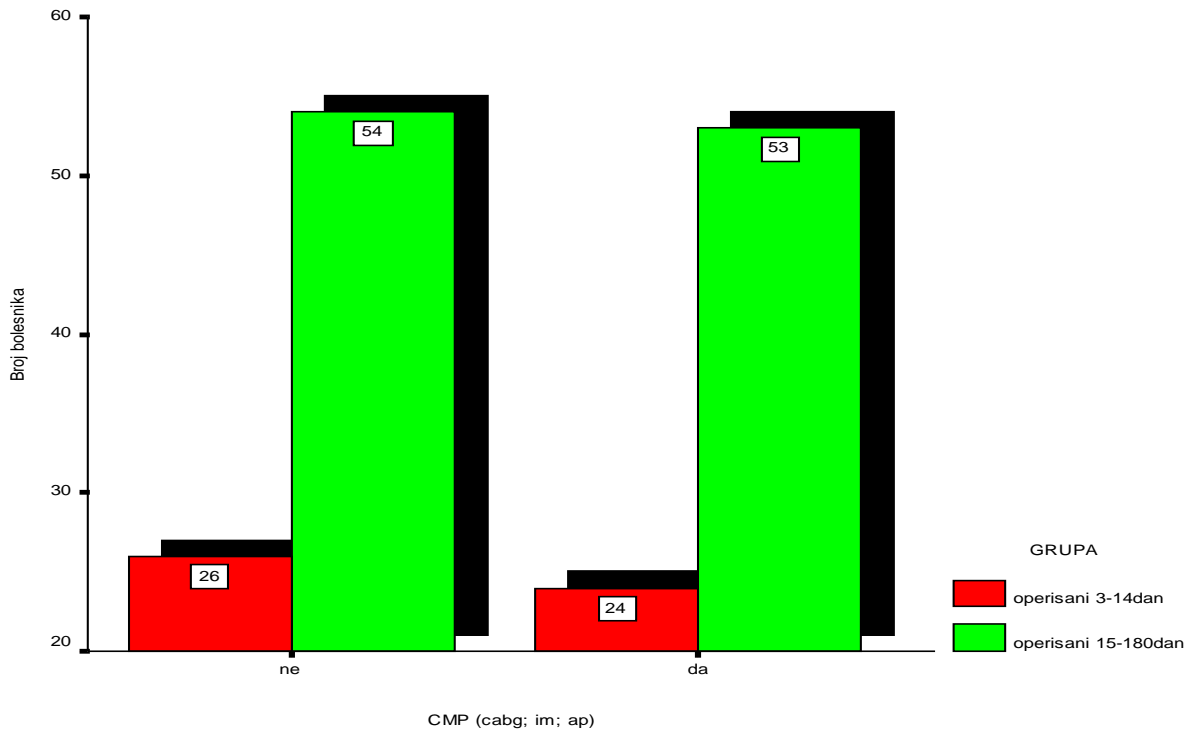
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo HOBPa i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.868$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji nisu imali HOBP bili češći u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.

grupa * CMP – kardiološke bolesti

Osobine			CMP-kardiološke bolesti		Svega
			ne	da	
grupa	operisani 3-14 dan	n	26	24	50
		%	52.0%	48.0%	100.0%
	operisani 15-180 dan	n	54	53	107
		%	50.5%	49.5%	100.0%
Total		n	80	77	157
		%	51.0%	49.0%	100.0%

Tabela 6.2.6. poređenje prema grupa operacije / kardiološke bolesti- CMP (infarkt miokarda, angina pectoris, st post bypass aortocoronarius, stent koronarnih arterija)

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CMP-a i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.032$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji nisu imali CMP bili nešto češći u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.



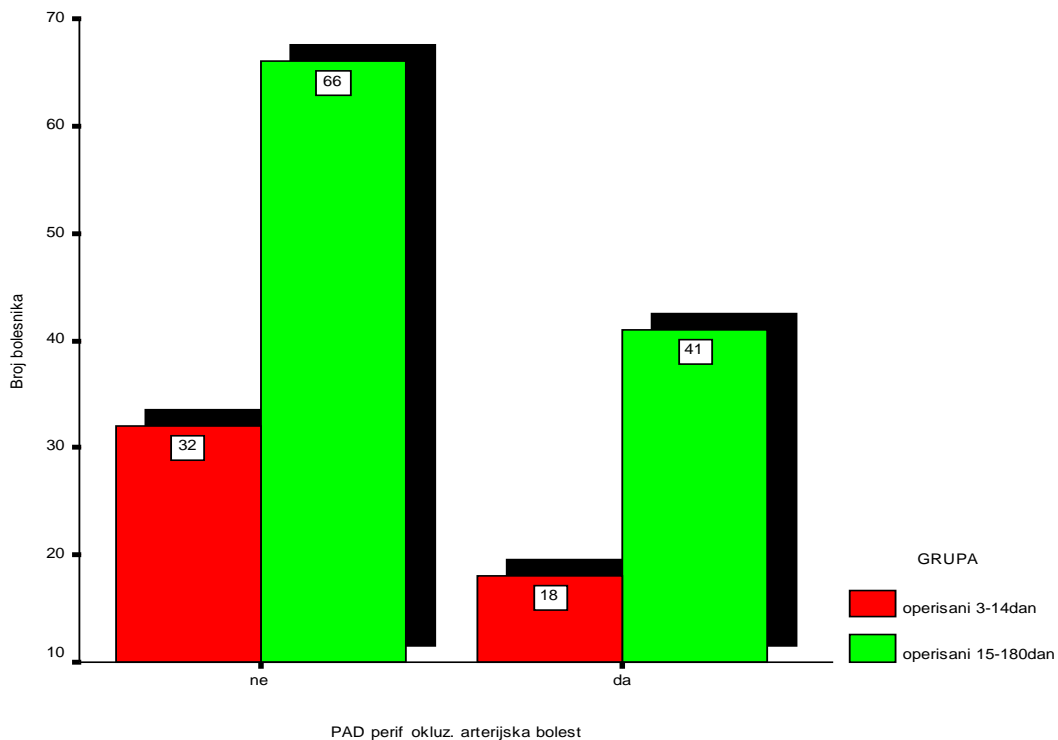
Grafikon 6.2.5. poređenje prema grupa operacije / kardiološke bolesti-CMP

grupa * PAD periferna okluzivna arterijska bolest

Osobine			PAD		Svega
			ne	da	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	32	18	50
		%	64.0%	36.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	66	41	107
		%	61.7%	38.3%	100.0%
Total		n	98	59	157
		%	62.4%	37.6%	100.0%

Tabela 6.2.7. poređenje prema grupa operacije / PAD- periferna arterijska okluzivna bolest

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo PADa i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.078$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji nisu imali PAD bili nešto češći u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.



Grafikon 6.2.6. poređenje prema grupa operacije / PAD- periferna arterijska okluzivna bolest

grupa * pušenje

Osobine		pušenje		Svega
		ne	da	
grupa	I-operisani 3-14 dan	21	29	50
		42.0%	58.0%	100.0%
	II-operisani 15-180 dan	44	63	107
		41.1%	58.9%	100.0%
Total		65	92	157
		41.4%	58.6%	100.0%

Tabela 6.2.8. poređenje prema grupa operacije / pušenje

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo navike pušenja i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.011$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su pušači, bili češći u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.

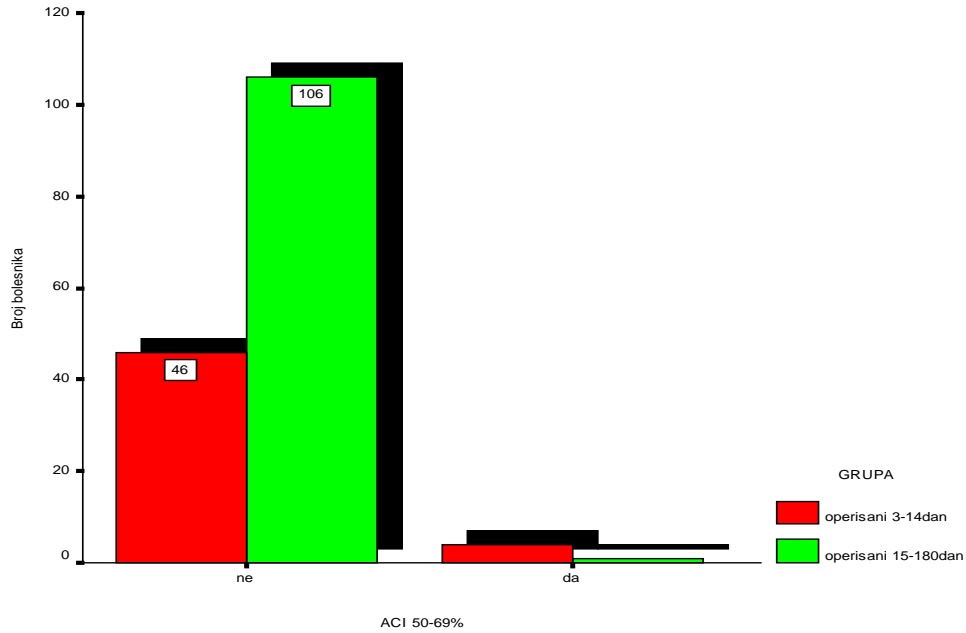
grupa * stenoza ACI 50-69%

Osobine			Stenoza ACI 50-69%			
			ne	da		
grupa	I-operisani 3-14dan	n	46	4	50	
		%	92.0%	8.0%	100.0%	
	II-operisani 15-180dan	n	106	1	107	
		%	99.1%	0.9%	100.0%	
Total			n	152	5	157
			%	96.8%	3.2%	100.0%

Tabela 6.2.9. poređenje prema grupa operacije / stenoza ACI 50-69%

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz stepen stenopze operisane ACI (u procentu 50-69%) i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika ($\chi^2 = 5.517$; $p < 0.01$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali stenozu ACI 50-69%

bili nešto češći u grupi ranije operisanih bolesnika, dok je u grupi operisanih posle 15 dana ovakav nalaz stenoze operisane ACI bio redak.



Grafikon 6.2.7. poređenje prema grupa operacije / stenoza ACI 50-69%

grupa * stenoza ACI 70-89%

Osobine			Stenoza ACI 70-89%		
			ne	da	
grupa	I-operisani 3-14 dan	n	14	36	50
		%	28.0%	72.0%	100.0%
	II-operisani 15-180 dan	n	20	87	107
		%	18.7%	81.3%	100.0%
Total		n	34	123	157
		%	21.7%	78.3%	100.0%

Tabela 6.2.10. poređenje prema grupa operacije / stenoza ACI 70-89%

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz ACI (u procentu 70-89%) i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 1.740$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali ACI 70-89% bili približno jednako zastupljeni i u grupi ranije operisanih bolesnika kao i u grupi operisanih posle 15 dana.

grupa * stenoza ACI 90-99%

Osobine			Stenoza ACI 90-99%		
			ne	da	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	30	20	50
		%	60.0%	40.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	61	46	107
		%	57.0%	43.0%	100.0%
Total		n	91	66	157
		%	58.0%	42.0%	100.0%

Tabela 6.2.11. poređenje prema grupa operacije / stenoza ACI 90-99%

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz ACI (u procentu 90-99%) i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.125$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali ACI 90-99% bili približno jednako zastupljeni i u grupi ranije operisanih bolesnika kao i u grupi operisanih posle 15 dana.

grupa * kontralateralna ACI stenoza >70%

Osobine			Kontralateralna stenoza ACI preko 70%		
			ne	da	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	37	13	50
		%	74.0%	26.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	78	29	107
		%	72.9%	27.1%	100.0%
Total		n	115	42	157
		%	73.2%	26.8%	100.0%

Tabela 6.2.12. poređenje prema grupa operacije / kontralateralna stenoza ACI > 70%

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz kontralateralne stenozе ACI veće od 70% i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.021$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali ACI stenozu veću od 70% bili približno jednako zastupljeni i u grupi ranije operisanih bolesnika kao i u grupi operisanih posle 15 dana.

grupa * kontralateralna ACI okluzija

Osobine			Kontralateralna ACI okluzija		
			ne	da	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	47	3	50
		%	94.0%	6.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	101	6	107
		%	94.4%	5.6%	100.0%
Total		n	148	9	157
		%	94.3%	5.7%	100.0%

Tabela 6.2.13. poređenje prema grupa operacije / kontralateralna ACI okluzija

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz kontralateralna ACI okluzija i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.010$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali ovakvu ACI okluziju bili približno jednako, a retko, zastupljeni i u grupi ranije operisanih bolesnika kao i u grupi operisanih posle 15 dana.

grupa * Vilisovog arterijski cirkulus

Osobine			Vilisov arterijski cirkulus		
			kompletan	nekompletan	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	31	19	50
		%	62.0%	38.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	67	40	107
		%	62.6%	37.4%	100.0%
Total		n	98	59	157
		%	62.4%	37.6%	100.0%

Tabela 6.2.14. poređenje prema grupa operacije / Vilisov art. cirkulus

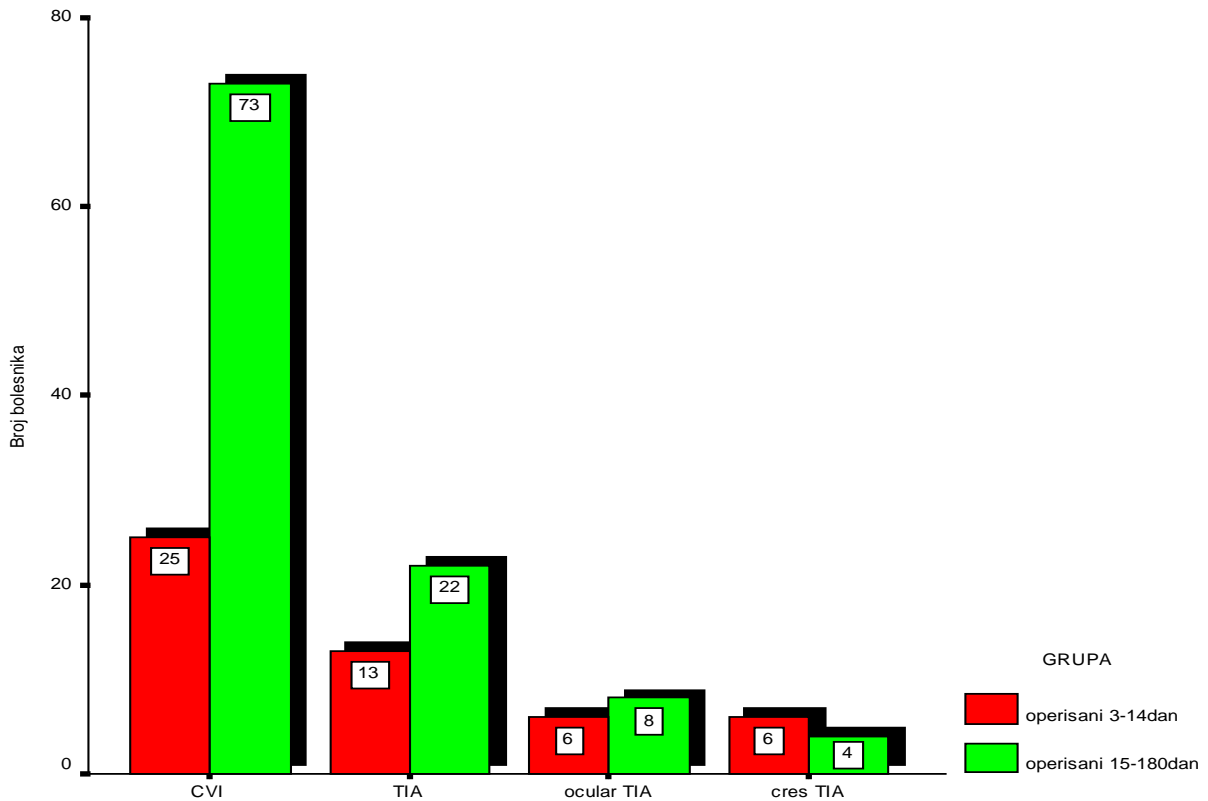
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz kompletnosti Vilisovog arterijskog cirkulusa i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.006$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali kompletan Vilisov arterijski circulus bili približno jednako, zastupljeni i u grupi ranije operisanih bolesnika kao i u grupi operisanih posle 15 dana.

grupa * TIA total

			TIA total				Total
			CVI	TIA	ocular TIA	cres. TIA	
grupa	I-operisani 3-14 dan	n	25	13	6	6	50
		%	50.0%	26.0%	12.0%	12.0%	100.0%
	II-operisani 15-180 dan	n	73	22	8	4	107
		%	68.2%	20.6%	7.5%	3.7%	100.0%
Total		n	98	35	14	10	157
		%	62.4%	22.3%	8.9%	6.4%	100.0%

Tabela 6.2.15. poređenje prema grupa operacije / TIA total

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo različitih tipova TIA i grupu po vremenu do operacije, pokazalo je da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 6.702$; $p < 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici svih tipova TIA nalaza bili više zastupljeni u grupi ranije operisanih. Najveća razlika je u crescendo TIA gde je u grupi ranije operisanih 3 puta više ovakvih nalaza nego kod kasnije operisanih.

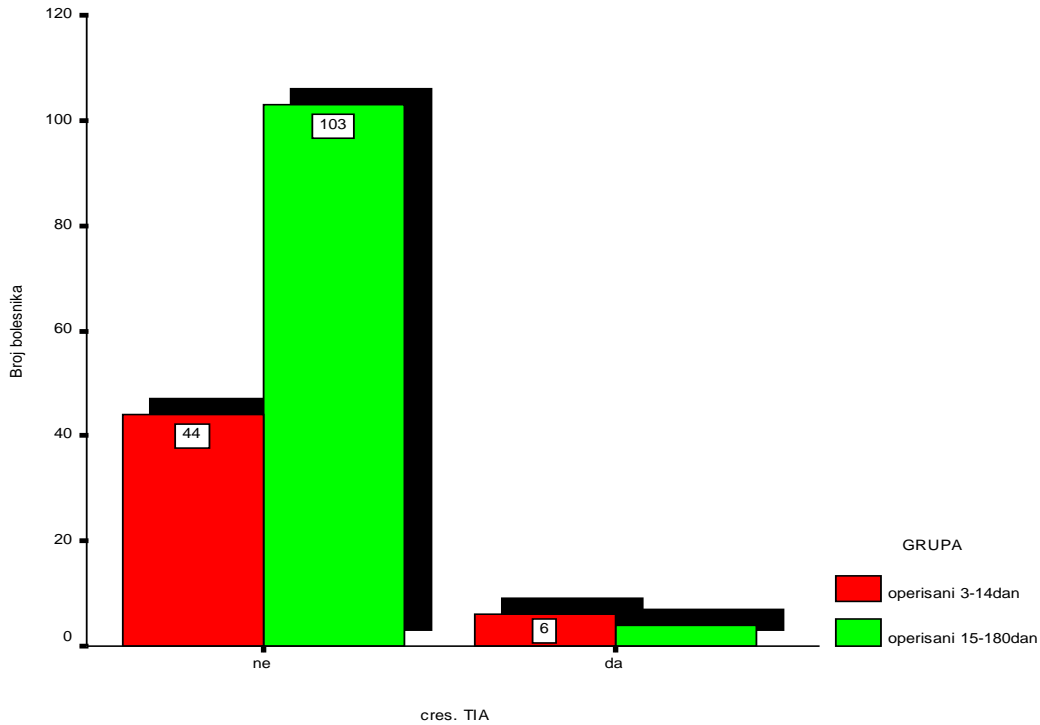


Grafikon 6.2.8. poređenje prema grupa operacije / TIA total

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo TIA i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.582$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su nisu imali TIA (imali CVI) bili češći u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo okularne TIA i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.858$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji nisu imali okularnu TIA bili češći u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo crescendo TIA i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 3.900$; $p < 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali cres TIA nalaz bili tri puta češći u grupi rane CEA u odnosu na odloženu CEA (12.0 prema 3.7%).



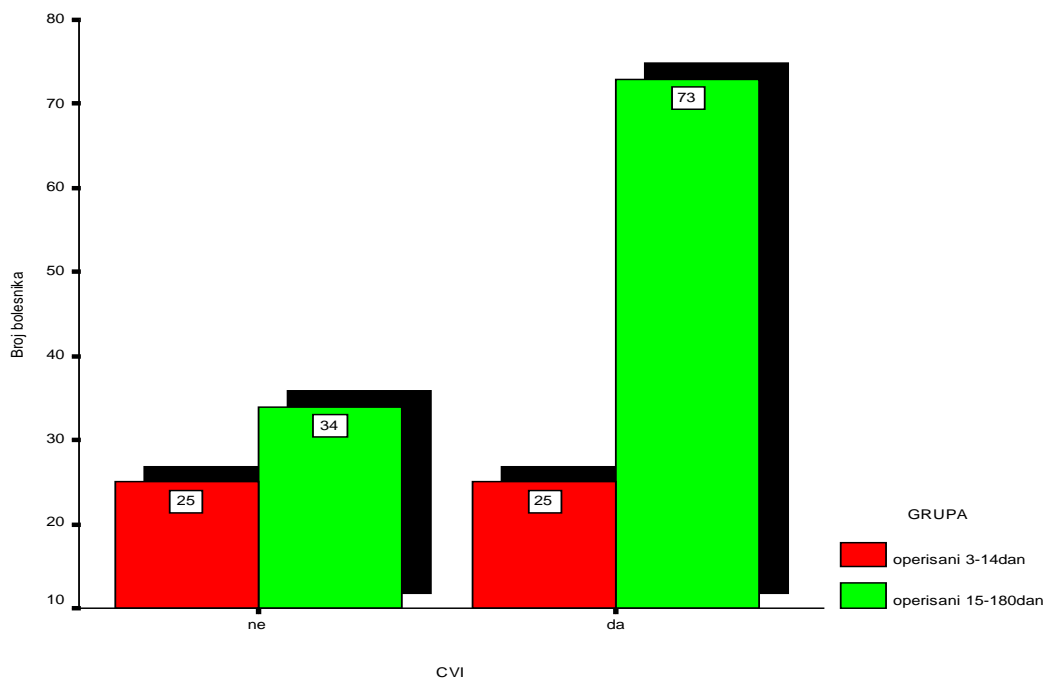
Grafikon 6.2.9. poređenje prema grupa operacije / crescendo TIA

grupa * CVI

Osobine			CVI		Svega
			ne	da	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	25	25	50
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	34	73	107
		%	31.8%	68.2%	100.0%
Total		n	59	98	157
		%	37.6%	62.4%	100.0%

Tabela 6.2.16. poređenje prema grupa operacije / CVI

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 4.825$; $p < 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali CVI nalaz bili češći u grupi odložene CEA u odnosu na ranu CEA (68.2 prema 50.0%).



Grafikon 6.2.10. poređenje prema grupa operacije / CVI

grupa * CVI tip

Osobine			CVI tip			Svega
			lakunarni	ishemični	oba	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	5	15	5	25
		%	20.0%	60.0%	20.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	12	49	12	73
		%	16.4%	67.1%	16.4%	100.0%
Total		n	17	64	17	98
		%	17.3%	65.3%	17.3%	100.0%

Tabela 6.2.17. poređenje prema grupa operacije / tip CVI

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na tip CVI-a i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.417$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su

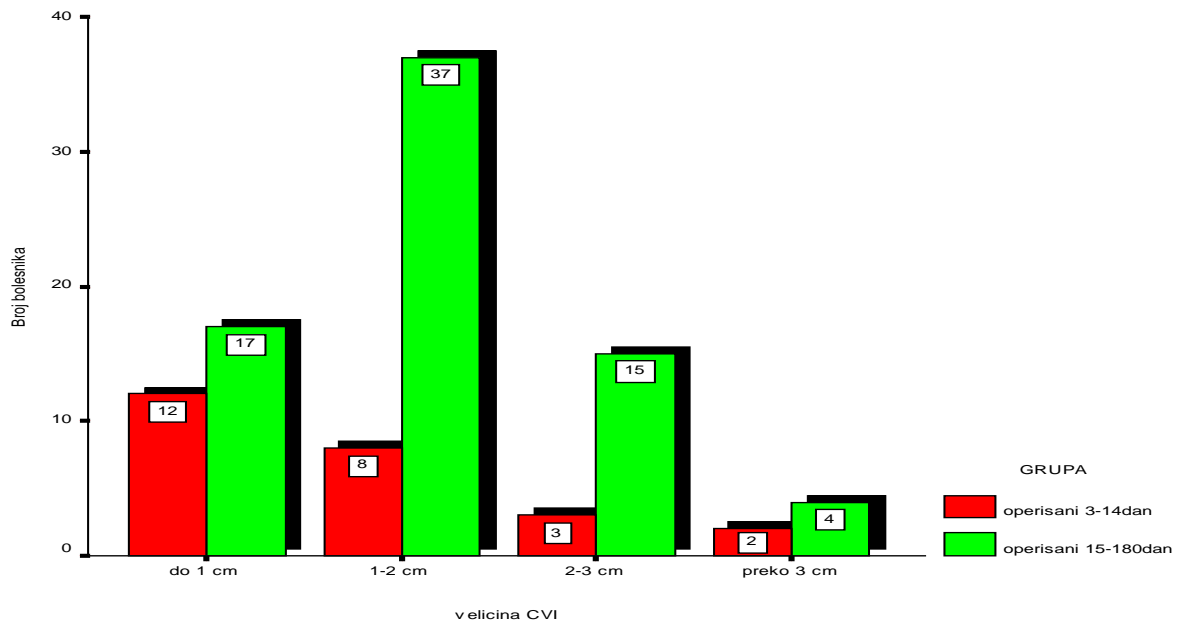
bolesnici koji su imali ishemični tip CVI-a bili približno jednako česti, a najviše zastupljeni u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.

grupa * veličina CVI

Osobine			veličina CVI-a				
			do 1 cm	1-2 cm	2-3 cm	preko 3 cm	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	12	8	3	2	25
		%	48.0%	32.0%	12.0%	8.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	17	37	15	4	73
		%	23.3%	50.7%	20.5%	5.5%	100.0%
Total		n	29	45	18	6	98
		%	29.6%	45.9%	18.4%	6.1%	100.0%

Tabela 6.2.18. poređenje prema grupa operacije / veličina CVI

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na tip CVI-a i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 6.913$; $p < 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali CVI veličine do 1 cm bili nešto češći u grupi ranije operisanih bolesnika, dok je u grupi operisanih posle 15 dana dominirala veličina CVI-a od 1 do 3 cm.



Grafikon 6.2.11. poređenje prema grupa operacije / veličina CVI

grupa * lokalizacija CVI

Osobine			lokalizacija CVI		
			kortikalni	subkortikalni	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	11	14	25
		%	44.0%	56.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	27	46	73
		%	37.0%	63.0%	100.0%
Total		n	38	60	98
		%	38.8%	61.2%	100.0%

Tabela 6.2.19. poređenje prema grupa operacije / lokalizacija CVI

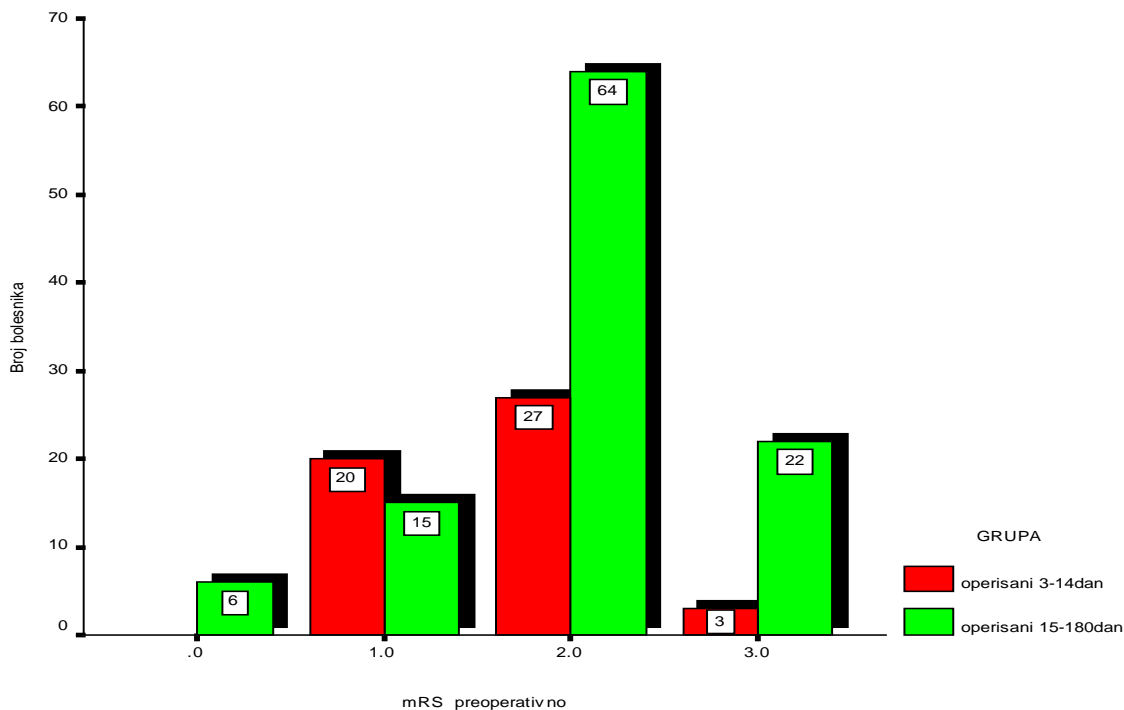
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na lokalizaciju CVI-a i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.386$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali subkortikalnu lokalizaciju CVI-a bili približno jednako česti, a više zastupljeni u obe analizirane grupe formirane po vremenu proteklom od neurološkog događaja do operacije.

grupa * mRS (Rankin scor) preoperativno

Osobine			mRS preoperativno				
			0	1	2	3	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	0	20	27	3	50
		%	0.0%	40.0%	54.0%	6.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	6	15	64	22	107
		%	5.6%	14.0%	59.8%	20.6%	100.0%
Total		n	6	35	91	25	157
		%	3.8%	22.3%	58.0%	15.9%	100.0%

Tabela 6.2.20. poređenje prema grupa operacije / mRS vrednost preoperativno

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na vrednosti Rankin skora preoperativno (mRS), i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika ($\chi^2 = 17.858$; $p < 0.01$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali Rankin skor 1 bili više zastupljeni u grupi ranije operisanih ispitanika, dok je u grupi operisanih posle 15 dana bilo više bolesnika sa skorom 3. Bolesnici sa skorom 0 su privremeno, kod analize promena skora u vremenu, bili izvojeni jer kod njih nije bilo moguće postići poboljšanje.



Grafikon 6.2.12. poređenje prema grupa operacije / vrednost mRS preoperativno

grupa * ASA score

			ASA skor		
			2	3	
grupa	I- operisani 3-14dan	n	34	16	50
		%	68.0%	32.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	67	40	107
		%	62.6%	37.4%	100.0%
Total		n	101	56	157
		%	64.3%	35.7%	100.0%

Tabela 6.2.21. poređenje prema grupa operacije / ASA skor

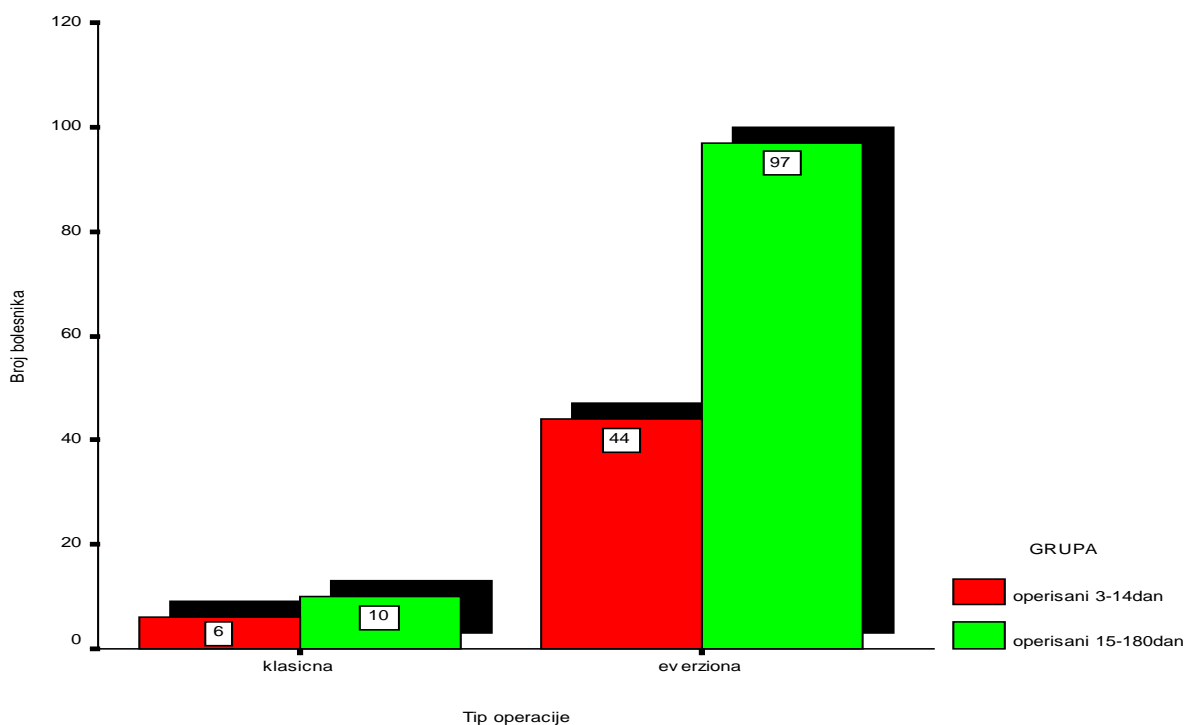
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na vrednosti ASA skora i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.430$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali ASA skor 2 bili nešto češći u obe analizirane grupe.

grupa * tip operacije

Osobine			Tip operacije		
			Klasična CEA	everziona CEA	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	6	44	50
		%	12.0%	88.0%	100.0%
	II- operisani 15-180dan	n	10	97	107
		%	9.3%	90.7%	100.0%
Total		n	16	141	157
		%	10.2%	89.8%	100.0%

Tabela 6.2.22. poređenje prema grupa operacije / tip operacije-CEA

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na tip urađene operacije i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.262$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su u obe grupe bolesnici pretežno operisani everzionom metodom, što je tip operacije isključilo kao faktor koji je doprinosaio razlici između analiziranih grupa.



Grafikon 6.2.13. poređenje prema grupa operacije / tip operacije-CEA

grupa * upotreba šanta tokom CEA

Osobine			Upotreba šanta tokom CEA		
			ne	da	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	44	6	50
		%	88.0%	12.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	99	8	107
		%	92.5%	7.5%	100.0%
Total		n	143	14	157
		%	91.1%	8.9%	100.0%

Tabela 6.2.23. poređenje prema grupa operacije / upotreba šanta tokom operacije

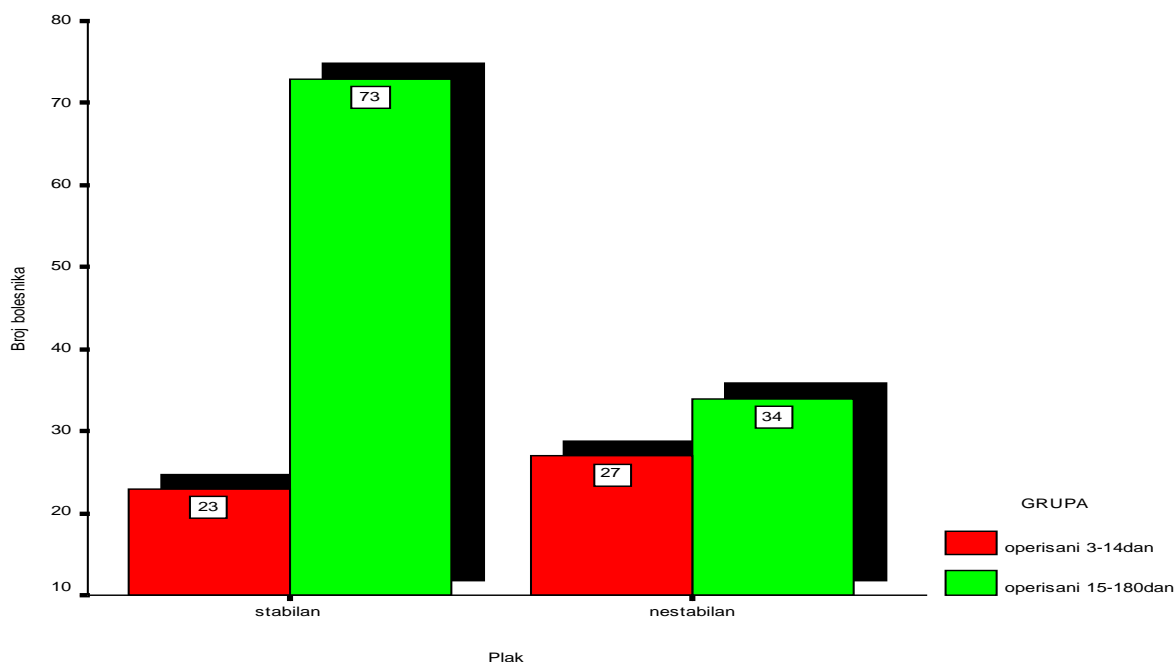
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na upotrebu šanta tokom CEA i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.858$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su u obe grupe bolesnici pretežno operisani bez upotrebe šanta.

grupa * karakter aterosklerotskog plaka u ACI (intraoperativni nalaz)

Osobine			Karakter aterosklerotskog plaka u ACI		
			stabilan	nestabilan	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	23	27	50
		%	46.0%	54.0%	100.0%
	II- operisani 15-180dan	n	73	34	107
		%	68.2%	31.8%	100.0%
Total		n	96	61	157
		%	61.1%	38.9%	100.0%

Tabela 6.2.24. poređenje prema grupa operacije / karakter aterosklerotskog plaka u ACI

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz karakter aterosklerotskog plaka u ACI (intraoperativni nalaz) i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika ($\chi^2 = 7.084$; $p < 0.01$), a ovo je posledica toga što su bolesnici sa nestabilnim plakom bili više zastupljeni u grupi ranije operisanih, dok je u grupi operisanih posle 15 dana bilo više nalaza stabilnog plaka.

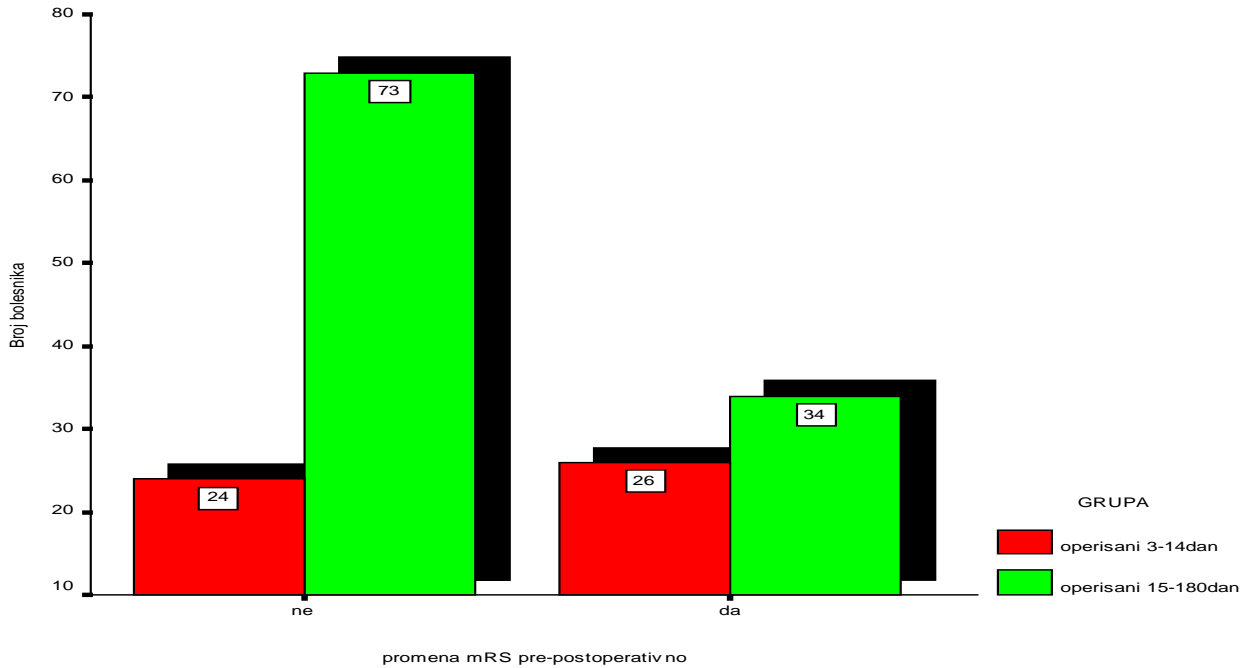


Grafikon 6.2.14. poređenje prema grupa operacije / karakter aterosklerotskog plaka u ACI

grupa * promena mRS preoperativno-postoperativno

Osobine		promena mRS			
		preoperativno-postoperativno			
			ne	da	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	24	26	50
		%	48.0%	52.0%	100.0%
	II- operisani 15-180dan	n	73	34	107
		%	68.2%	31.8%	100.0%
Total		n	97	60	157
		%	61.8%	38.2%	100.0%

Tabela 6.2.25. poređenje prema grupa operacije / promena mRS preoperativno-postoperativno



Grafikon 6.2.15. poređenje prema grupa operacije / promena mRS preoperativno-postoperativno

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na promenu vrednosti Rankin skora-mRS u odnosu na vrednosti istog preoperativno i postoperativno i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika ($\chi^2 = 5.903$; $p < 0.01$), a ovo je posledica toga što su bolesnici sa promenom skora bili daleko više zastupljeni u grupi ranije operisanih (G I), dok je u grupi operisanih posle 15. dana (G II) bilo više nalaza nepromenjenih mRS. Relativni rizik je 2,4 odnosno toliko puta je veća šansa da kod bolesnika dođe do promene mRS ako je bolesnik u grupi ranije u odnosu na grupu kasnije operisanih.

6.3. Poređenje prema polu bolesnika

Osobine	pol	n	prosek	SD	SE
starost	muski	104	66.20	6.43	.63
	zenski	53	67.54	6.96	.95
Broj dana od neurološkog događaja do operacije	muski	104	55.72	35.89	3.51
	zenski	53	45.47	34.67	4.76
mRS preOP	muski	104	1.83	.75	.07
	zenski	53	1.90	.65	.09
ASA skor	muski	104	2.36	.48	.04
	zenski	53	2.34	.47	.06
mRS 1 dan postOP	muski	104	1.82	.75	.07
	zenski	53	1.86	.68	.09
mRS 2 dan postOP	muski	104	1.82	.75	.07
	zenski	53	1.86	.68	.09
mRS 3 dan postOP	muski	104	1.83	.75	.07
	zenski	53	1.86	.68	.09
mRS 10 dan postOP	muski	104	1.79	.79	.07
	zenski	53	1.77	.77	.10
mRS 20 dan postOP	muski	104	1.58	.94	.09
	zenski	53	1.54	.93	.12
mRS 30 dan postOP	muski	104	1.45	.94	.09
	zenski	53	1.47	.97	.13
dužina kleme na ACI (u min)	muski	104	15.36	3.79	.37
	zenski	53	14.37	3.83	.52

Tabela 6.3.1. Deskriptivni parametri numeričkih osobina prema polu bolesnika

Osobine	parametri testa		
	t	df	p
starost	-1.204	155	.231
Broj dana od neurološkog događaja do operacije	1.996	155	.050*
mRS preOP	-.567	155	.571
ASA skor	.317	155	.752
mRS 1 dan postOP	-.332	155	.740
mRS 2 dan postOP	-.332	155	.740
mRS 3 dan postOP	-.255	155	.799
mRS 10 dan postOP	.184	155	.854
mRS 20 dan postOP	.249	155	.804
mRS 30 dan postOP	-.123	155	.902
dužina kleme na ACI- u min	1.538	155	.126

Tabela 6.3.2. Parametri T testa i značajnost za upoređene numeričke osobine prema polu ispitanika

Mann-Whitney test

	staros t	Broj dana od neur. dog. do oper.	mRS preOP.	ASA score	mRS 1 dan	mRS 2 dan	mRS 3 dan	mRS 10 dan	mRS 20 d.(neuro kontrola)	mRS 30 d.	Dužina kleme ACI- u min
Z	-.456	-1.528	-.466	-.318	-.213	-.213	-.122	-.259	-.210	-.198	-1.610
p	.649	.126	.641	.751	.831	.831	.903	.796	.834	.843	.107

* p < 0.05; ** p < 0.01

Tabela 6.3.3. Mann-Whitney test za numeričke osobine prema polu ispitanika

Dobijeni rezultati poređenja numeričkih obeležja u radu u odnosu na pol bolesnika pokazuju da je postojala statistički značajna razlika samo prema prosečnom broju dana proteklom od neurološkog događaja do operacije koji je bio značajno duži kod ispitanika muškog pola.

Nije nađena značajna razlika u prosečnim vrednostima ostalih praćenih numeričkih osobina u odnosu na pol naših bolesnika.

pol * HTA hipertenzija

Osobine			HTA hipertenzija		Total
			ne	da	
pol	muski	n	21	83	104
		%	20.2%	79.8%	100.0%
	zenski	n	10	43	53
		%	18.9%	81.1%	100.0%
Total		n	31	126	157
		%	19.7%	80.3%	100.0%

Tabela 6.3.4. poređenje prema pol/ hipertenzija

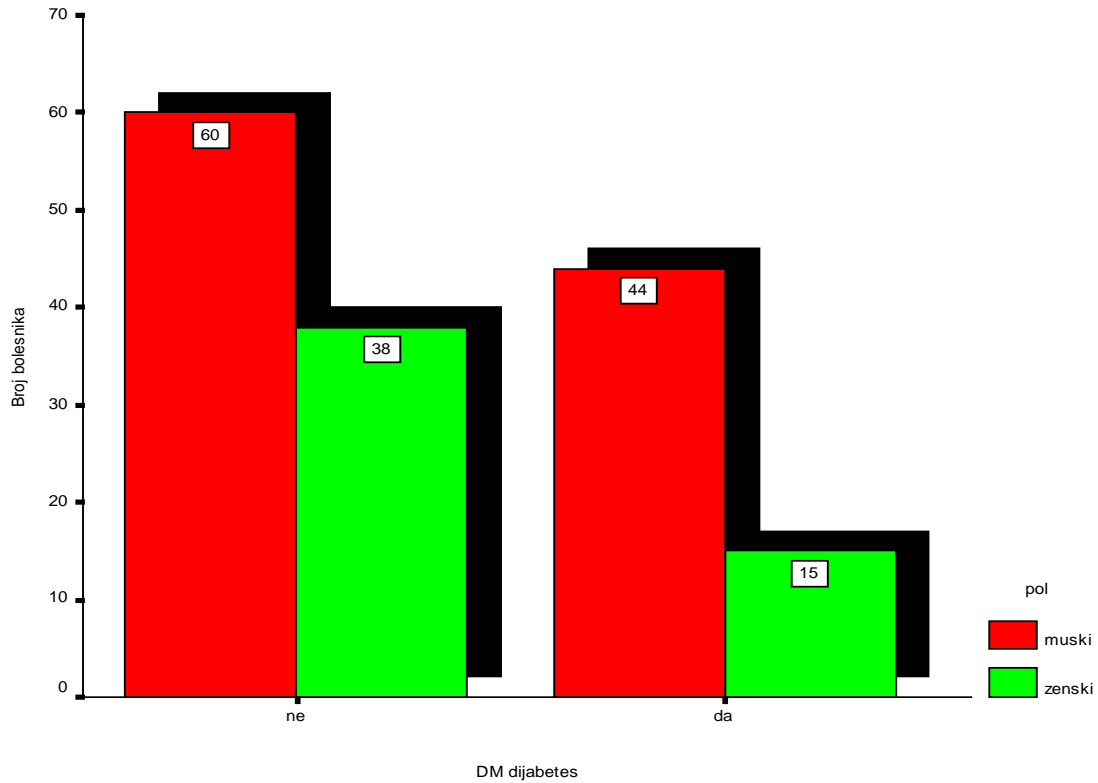
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje hipertenzije i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.039$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno, i vrlo često imali prisutan nalaz hipertenzije.

pol * DM diabetes mellitus

			Diabetes mellitus		Total
			ne	da	
pol	muski	n	60	44	104
		%	57.7%	42.3%	100.0%
	zenski	n	38	15	53
		%	71.7%	28.3%	100.0%
Total		n	98	59	157
		%	62.4%	37.6%	100.0%

Tabela 6.3.5. poređenje prema pol/ diabetes mellitus

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na pojavu dijabetesa i pol ispitanika pokazalo je da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 2.996$; $p < 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici sa prisustvom dijabetesa bili više zastupljeni u grupi bolesnika muškog pola.



Grafikon 6.3.1. poređenje prema pol/diabetes mellitus

pol * HLP hiperlipidemija

			HLP hiperlipidemija		Total
			ne	da	
pol	muski	n	51	53	104
		%	49.0%	51.0%	100.0%
	zenski	n	30	23	53
		%	56.6%	43.4%	100.0%
Total		n	81	76	157
		%	51.6%	48.4%	100.0%

Tabela 6.3.6. poređenje prema pol/ hiperlipidemija

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje hiperlipidemije u krvi i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.805$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno imali prisutan nalaz hiperlipidemije, mada je on prisutan nešto manje kod žena.

pol * HOPB

			HOPB		Total
			ne	da	
pol	muski	n	83	21	104
		%	79.8%	20.2%	100.0%
	zenski	n	42	11	53
		%	79.2%	20.8%	100.0%
Total		n	125	32	157
		%	79.6%	20.4%	100.0%

Tabela 6.3.7. poređenje prema pol/ HOPB

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje HOBP-a i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.017$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili bez nalaza HOBPa.

pol * CMP

			CMP		Total
			ne	da	
pol	muski	n	51	53	104
		%	49.0%	51.0%	100.0%
	zenski	n	29	24	53
		%	54.7%	45.3%	100.0%
Total		n	80	77	157
		%	51.0%	49.0%	100.0%

Tabela 6.3.8. poređenje prema pol/ CMP

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza CMPa i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.453$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno sa ovim nalazom, mada ih ima nešto manje kod žena.

pol * PAD perif okluzivna arterijska bolest

			PAD –periferna okluzivna arterijska bolest		Total
			ne	da	
pol	muski	n	64	40	104
		%	61.5%	38.5%	100.0%
	zenski	n	34	19	53
		%	64.2%	35.8%	100.0%
Total		n	98	59	157
		%	62.4%	37.6%	100.0%

Tabela 6.3.9. poređenje prema pol/ PAD

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza PADa i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.102$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili bez nalaza PADa.

pol * pušenje

			Pušenje		Total
			ne	da	
pol	muski	n	40	64	104
		%	38.5%	61.5%	100.0%
	zenski	n	25	28	53
		%	47.2%	52.8%	100.0%
Total		n	65	92	157
		%	41.4%	58.6%	100.0%

Tabela 6.3.10. poređivanje prema pol/ pušenje

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje navike pušenja i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 1.097$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili pušači, mada ih ima nešto manje kod žena.

pol * stenoza ACI 50-69%

			stenoza ACI 50-69%		Total
			ne	da	
pol	muski	n	100	4	104
		%	96.2%	3.8%	100.0%
	zenski	n	52	1	53
		%	98.1%	1.9%	100.0%
Total		n	152	5	157
		%	96.8%	3.2%	100.0%

Tabela 6.3.11. poređenje prema pol/ stenoza ACI 50-69%

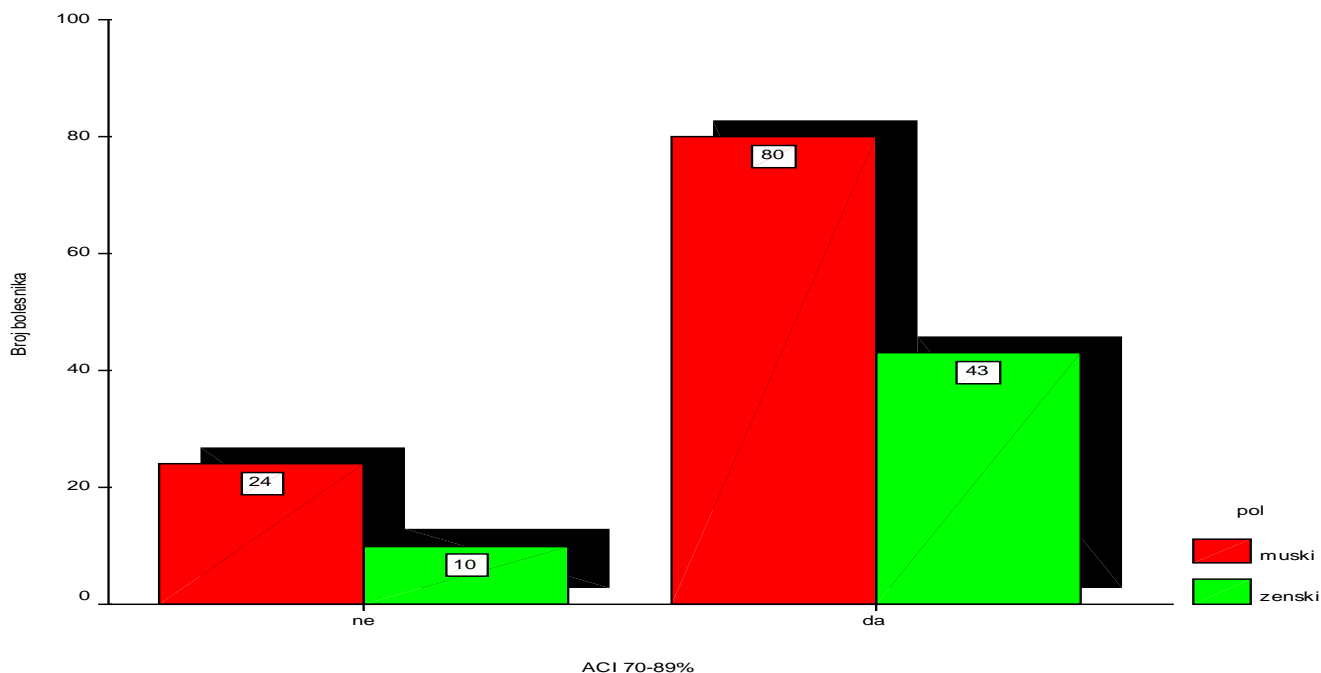
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza ACI od 50-69% i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.437$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili bez ovakvog nalaza, mada ih ima nešto više kod muškaraca.

pol * stenoza ACI 70-89%

			ACI 70-89%		Total
			ne	da	
pol	muski	n	24	80	104
		%	23.1%	76.9%	100.0%
	zenski	n	10	43	53
		%	18.9%	81.1%	100.0%
Total		n	34	123	157
		%	21.7%	78.3%	100.0%

Tabela 6.3.12. poređenje prema pol/ stenoza ACI 70-89%

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza ACI od 70-89% i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.067$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili sa ovakvim nalazom ACI, mada ih ima nešto više kod žena.



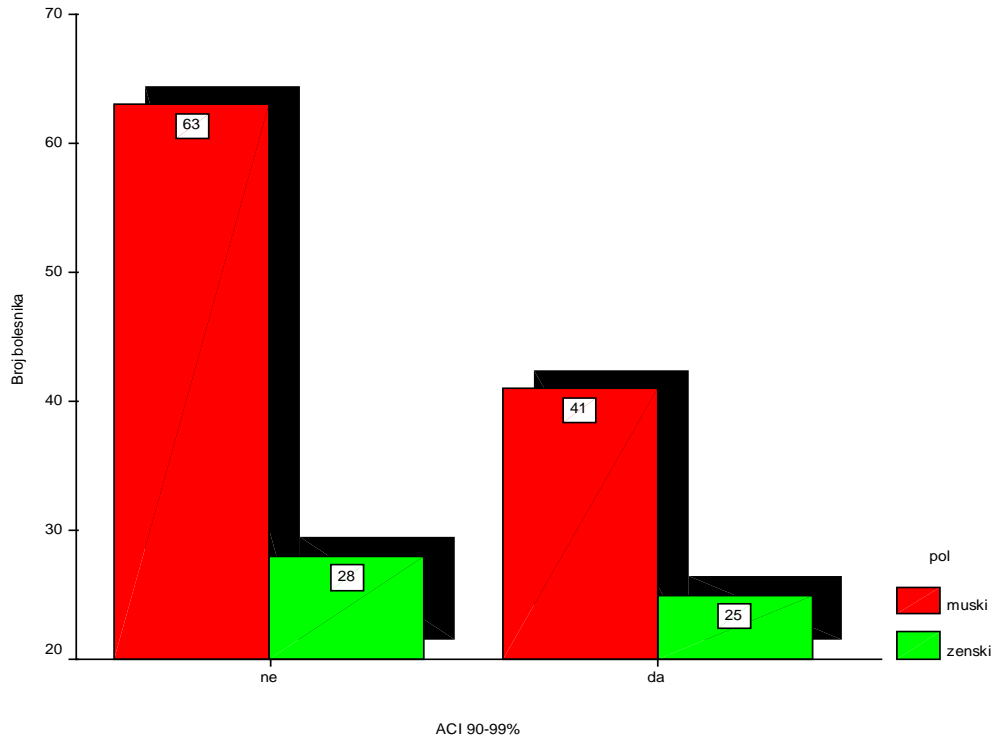
Grafikon 6.3.2. poređenje prema pol/ stenoza ACI 70-89%

pol * stenoza ACI 90-99%

			ACI 90-99%		Total
			ne	da	
pol	muski	n	63	41	104
		%	60.6%	39.4%	100.0%
	zenski	n	28	25	53
		%	52.8%	47.2%	100.0%
Total		n	91	66	157
		%	58.0%	42.0%	100.0%

Tabela 6.3.13. poređenje prema pol/ stenoza ACI 90-99%

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza ACI od 90-99% i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.865$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili bez ovakvog nalaza, mada ih ima nešto više kod žena.



Grafikon 6.3.3. poređenje prema pol/ stenozu ACI 90-99%

pol * kontralateralna ACI stenozu >70%

		kontralateralna ACI stenozu > 70%		Total	
		ne	da		
pol	muski	n	77	27	104
		%	74.0%	26.0%	100.0%
	zenski	n	38	15	53
		%	71.7%	28.3%	100.0%
Total		n	115	42	157
		%	73.2%	26.8%	100.0%

Tabela 6.3.14. poređenje prema pol/ kontralateralna ACI stenozu veća70%

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza kontralateralne ACI stenozu veće od 70% i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.098$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili bez ovakvog nalaza, mada ih ima nešto više kod žena.

pol * kontralateralna ACI okluzija

			Kontralateralna ACI okluzija		Total
			ne	da	
pol	muski	n	99	5	104
		%	95.2%	4.8%	100.0%
	zenski	n	49	4	53
		%	92.5%	7.5%	100.0%
Total		n	148	9	157
		%	94.3%	5.7%	100.0%

Tabela 6.3.15. poređenje prema pol/kontralateralna okluzija ACI

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza kontralateralne ACI okluzije i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.488$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili bez ovakvog nalaza, mada ih ima nešto više kod žena.

pol * Vilisovog arterijski cirkulus

			Vilisov arterijski cirkulus		Total
			kompletan	nekompletan	
pol	muski	n	63	41	104
		%	60.6%	39.4%	100.0%
	zenski	n	35	18	53
		%	66.0%	34.0%	100.0%
Total		n	98	59	157
		%	62.4%	37.6%	100.0%

Tabela 6.3.16. poređenje prema pol/ Vilisov arterijski cirkulus

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza Vilisovog cirkulusa i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.446$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili sa kompletnim Vilisovim cirkulusom, opet malo češćim kod žena.

pol * TIA total

Osobine			TIA total				Total
			CVI	TIA	ocular TIA	cres TIA	
pol	muski	n	67	22	8	7	104
		%	64.4%	21.2%	7.7%	6.7%	100.0%
	zenski	n	31	13	6	3	53
		%	58.5%	24.5%	11.3%	5.7%	100.0%
Total		n	98	35	14	10	157
		%	62.4%	22.3%	8.9%	6.4%	100.0%

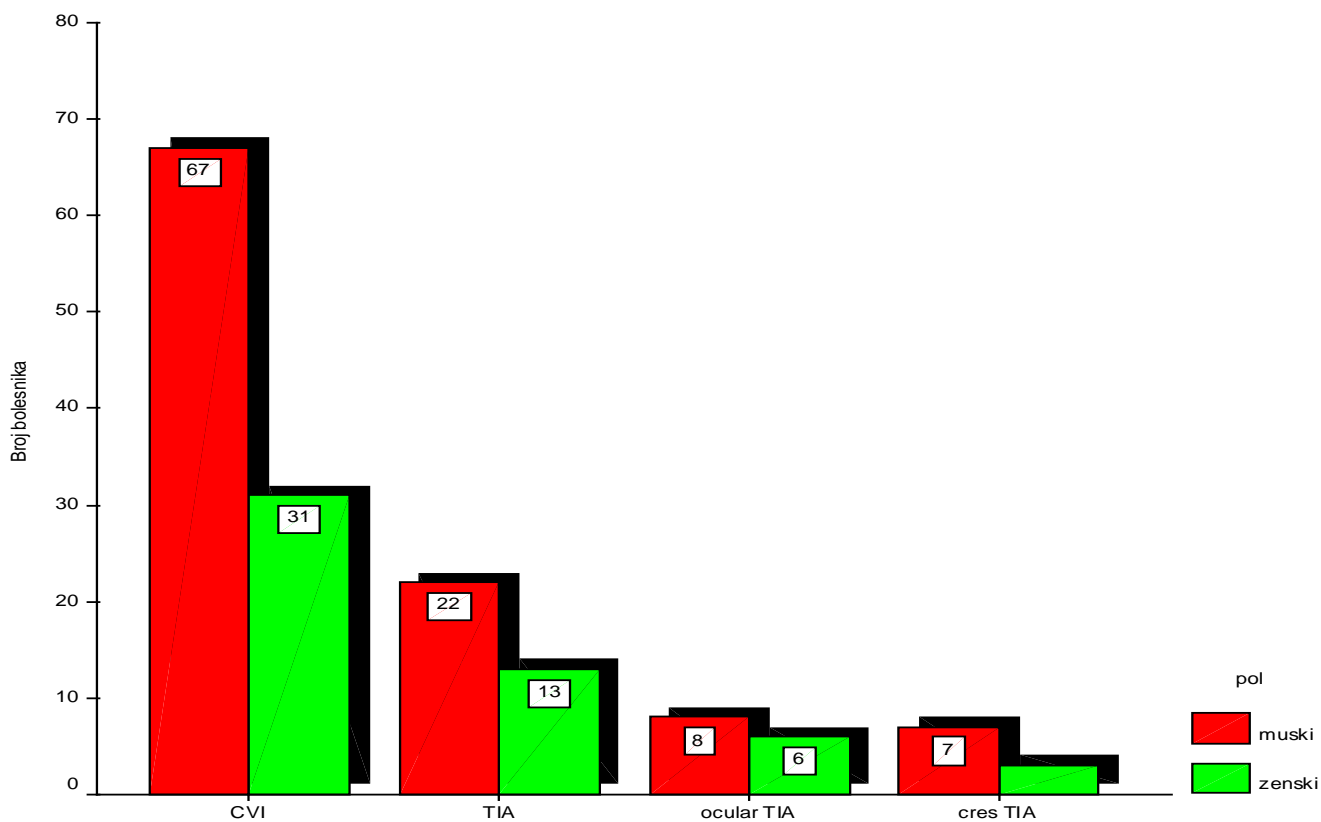
Tabela 6.3.17. poređenje prema pol/ TIA total

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo različitih tipova TIA i pol pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.959$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici svih tipova TIA nalaza bili relativno ravnomerno raspoređeni kod oba pola. Bolesnici koji nisu imali TIA nalaz imali su CVI preoperativno.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza TIA i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.231$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili bez nalaza TIA, mada ih ima nešto više kod žena.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza okularne TIA i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.569$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili bez ovakvog nalaza, mada ih ima nešto više kod žena.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza kreščendo TIA i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.067$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili bez ovakvog nalaza, mada ih ima nešto više kod muškaraca.



Grafikon 6.3.4. poređenje prema pol/ TIA total

pol * CVI

			CVI		Total
			ne	da	
pol	muski	n	37	67	104
		%	35.6%	64.4%	100.0%
	zenski	n	22	31	53
		%	41.5%	58.5%	100.0%
Total		n	59	98	157
		%	37.6%	62.4%	100.0%

Tabela 6.3.18. poređenje prema pol/CVI

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje nalaza CVIa i pol bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.527$; $p > 0.05$), a ovo je posledica

toga što su kod oba pola bolesnici pretežno sa ovim nalazom, mada ih ima nešto više kod muškaraca.

pol * tip CVI

		tip CVI			Total	
		lakunarni	ishemicni	oba		
pol	muski	n	13	43	11	67
		%	19.4%	64.2%	16.4%	100.0%
	zenski	n	4	21	6	31
		%	12.9%	67.7%	19.4%	100.0%
Total		n	17	64	17	98
		%	17.3%	65.3%	17.3%	100.0%

Tabela 6.3.19. poređenje prema pol/ tip CVI

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na tip CVI nalaza i pol bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.663$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili sa ishemičnim tipom CVI, dok su se lakunarni i udruženi CVI javljali ređe kod bolesnika oba pola.

pol * vel CVI

		veličina CVI				Total	
		do 1 cm	1-2 cm	2-3 cm	preko 3 cm		
pol	muski	n	21	28	15	3	67
		%	31.3%	41.8%	22.4%	4.5%	100.0%
	zenski	n	8	17	3	3	31
		%	25.8%	54.8%	9.7%	9.7%	100.0%
Total		n	29	45	18	6	98
		%	29,6%	45.9%	18.4%	6.1%	100.0%

Tabela 6.3.20. poređenje prema pol/veličina CVI

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na veličinu CVI i pol bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 3.806$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod

oba pola bolesnici pretežno bili sa veličinom CVI do 2 cm (73% muškaraca i 80% žena ima ovakav nalaz). Vrlo retko je veličina CVI bila preko 3 cm, mada nešto češće kod žena.

pol * lok CVI

			lokalizacija CVI		Total
			kortikalni	subkortikalni	
pol	muski	n	26	41	67
		%	38.8%	61.2%	100.0%
	zenski	n	12	19	31
		%	38.7%	61.3%	100.0%
Total		n	38	60	98
		%	38.8%	61.2%	100.0%

Tabela 6.3.21. poređenje prema pol/lokazacija CVI

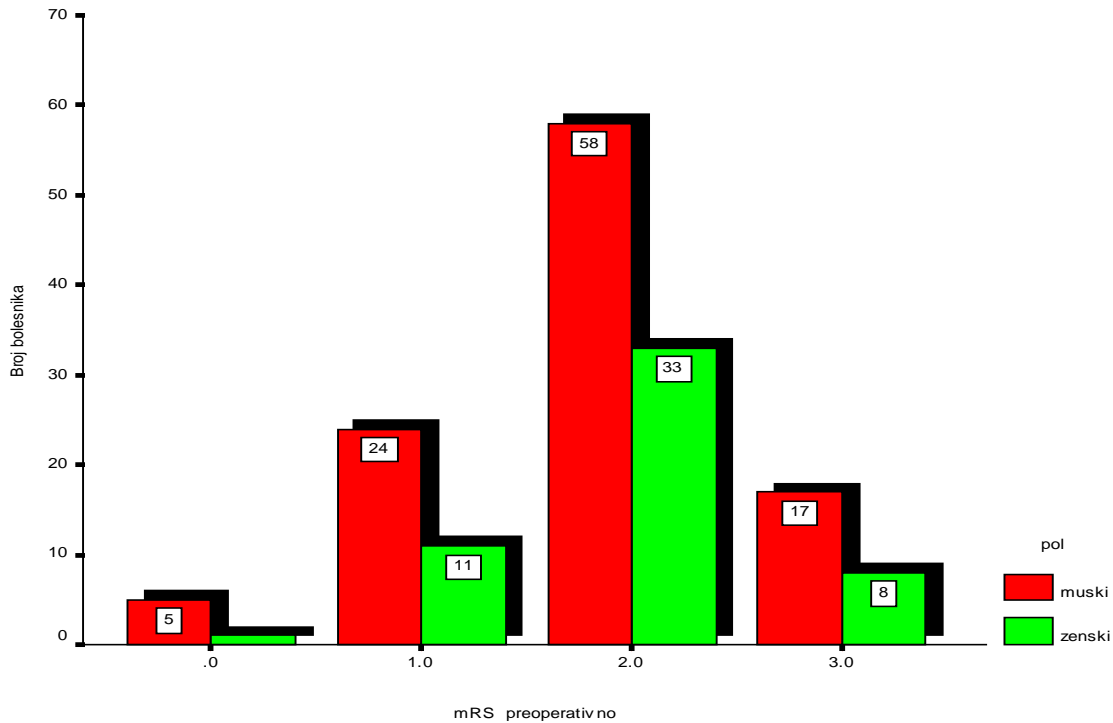
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na lokalizaciju CVI i pol bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.001$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili sa subkortikalnim CVI, i to skoro identično kod oba pola.

pol * mRS Rankin skor preoperativno

			mRS preoperativno				Total
			0	1	2	3	
pol	muski	n	5	24	58	17	104
		%	4.8%	23.1%	55.8%	16.3%	100.0%
	zenski	n	1	11	33	8	53
		%	1.9%	20.8%	62.3%	15.1%	100.0%
Total		n	6	35	91	25	157
		%	3.8%	22.3%	58.0%	15.9%	100.0%

Tabela 6.3.22. poređenje prema pol/mRS preoperativno

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na vrednosti Rankin skora pre operacije i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 1.159$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili sa vrednostima Rankin skora 2 i 3 (72% muškaraca i 77% žena je imalo ove vrednosti). Mali broj bolesnika sa vrednostima skora 0 bio je isključen iz analize promena skora u 7 praćenih vremena, jer kod njih poboljšanje nije ni bilo moguće.



grafikon 6.3.5. poređenje prema pol/ mRS preoperativno

pol * ASA skor

		ASA skor		Total	
		2	3		
pol	muski	n	66	38	104
		%	63.5%	36.5%	100.0%
	zenski	n	35	18	53
		%	66.0%	34.0%	100.0%
Total		n	101	56	157
		%	64.3%	35.7%	100.0%

Tabela 6.3.23. poređenje prema pol/ASA skor

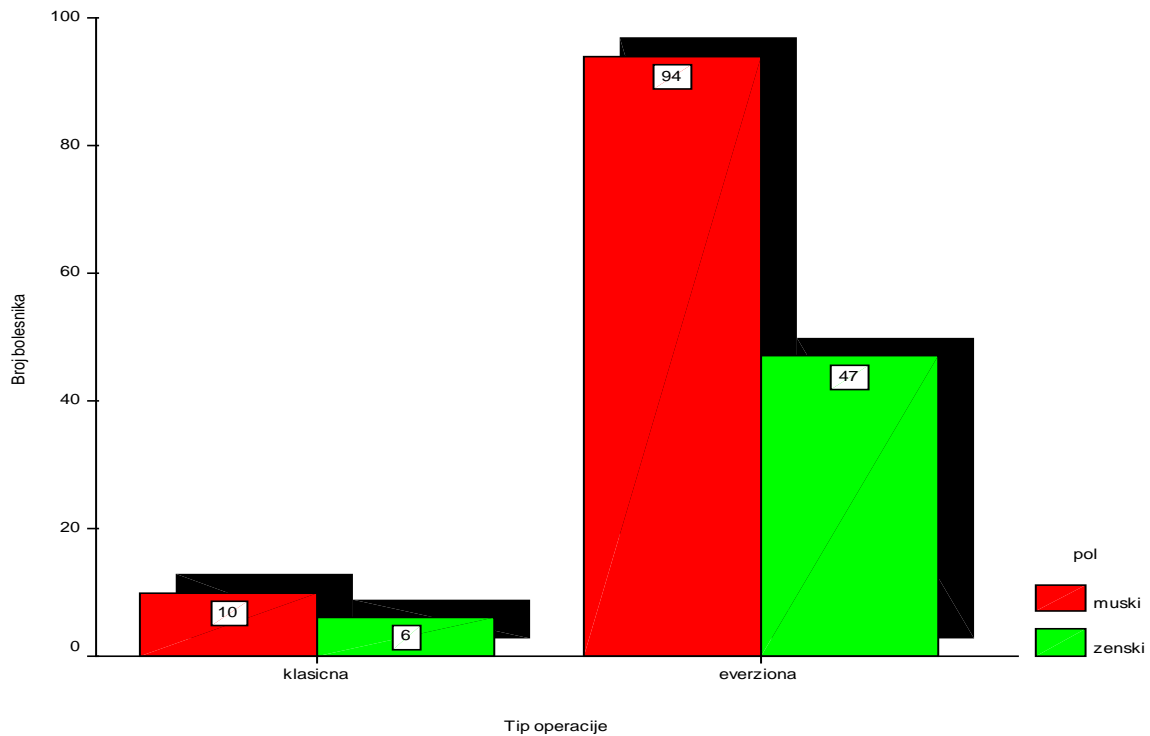
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na vrednosti ASA skora pre operacije i pola bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.102$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili sa vrednostima ASA skora 2 i to u približno 2/3 slučajeva.

pol * Tip OP

			Tip operacije		Total
			klasična	everziona	
pol	muski	n	10	94	104
		%	9.6%	90.4%	100.0%
	zenski	n	6	47	53
		%	11.3%	88.7%	100.0%
Total		n	16	141	157
		%	10.2%	89.8%	100.0%

Tabela 6.3.24. poređenje prema pol/tip operacije

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na tip primenjene operacije i pol bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.112$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili operisani everzionom metodom i to u približno 90% slučajeva.



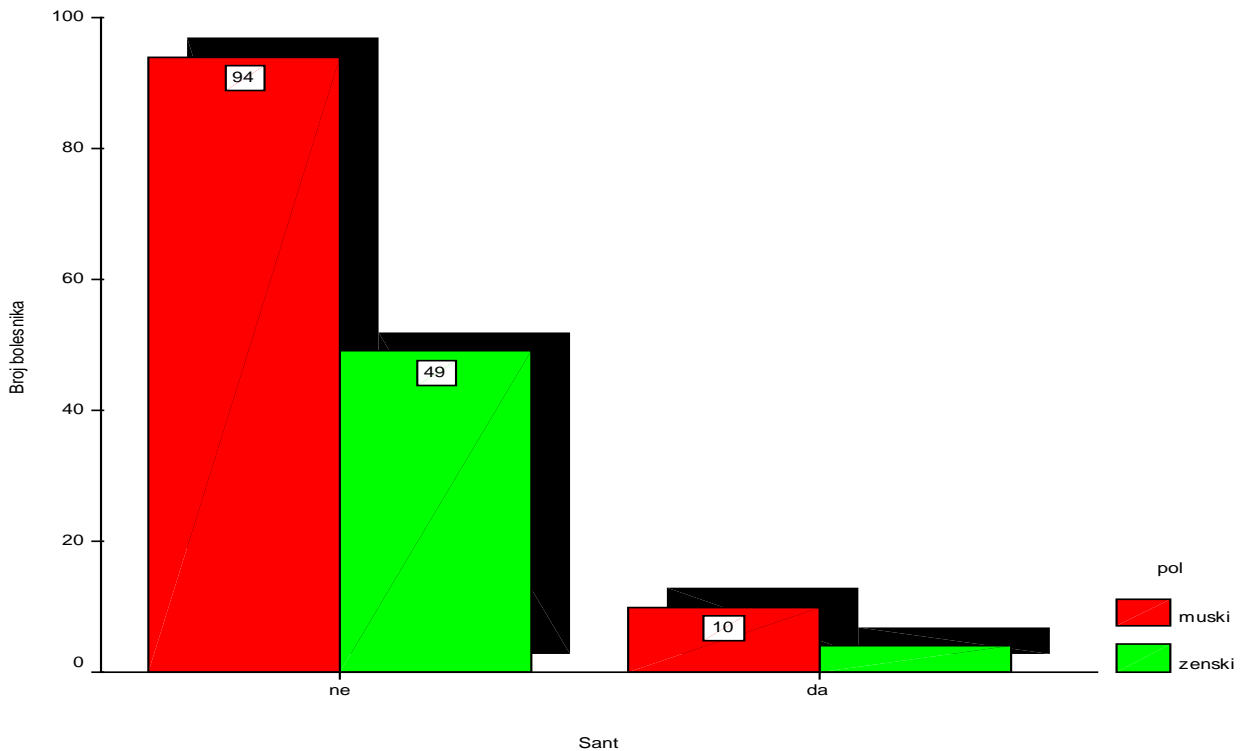
Grafikon 6.3.6. poređenje prema pol/tip operacije

pol * upotreba šanta tokom operacije

			Upotreba šanta tokom CEA		Total
			ne	da	
pol	muski	n	94	10	104
		%	90.4%	9.6%	100.0%
	zenski	n	49	4	53
		%	92.5%	7.5%	100.0%
Total		n	143	14	157
		%	91.1%	8.9%	100.0%

Tabel 6.3.25. poređenje prema pol/upotreba šanta

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje šanta i pol bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.185$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili operisani i nije došlo do pojave šanta, i to u približno preko 90% slučajeva.



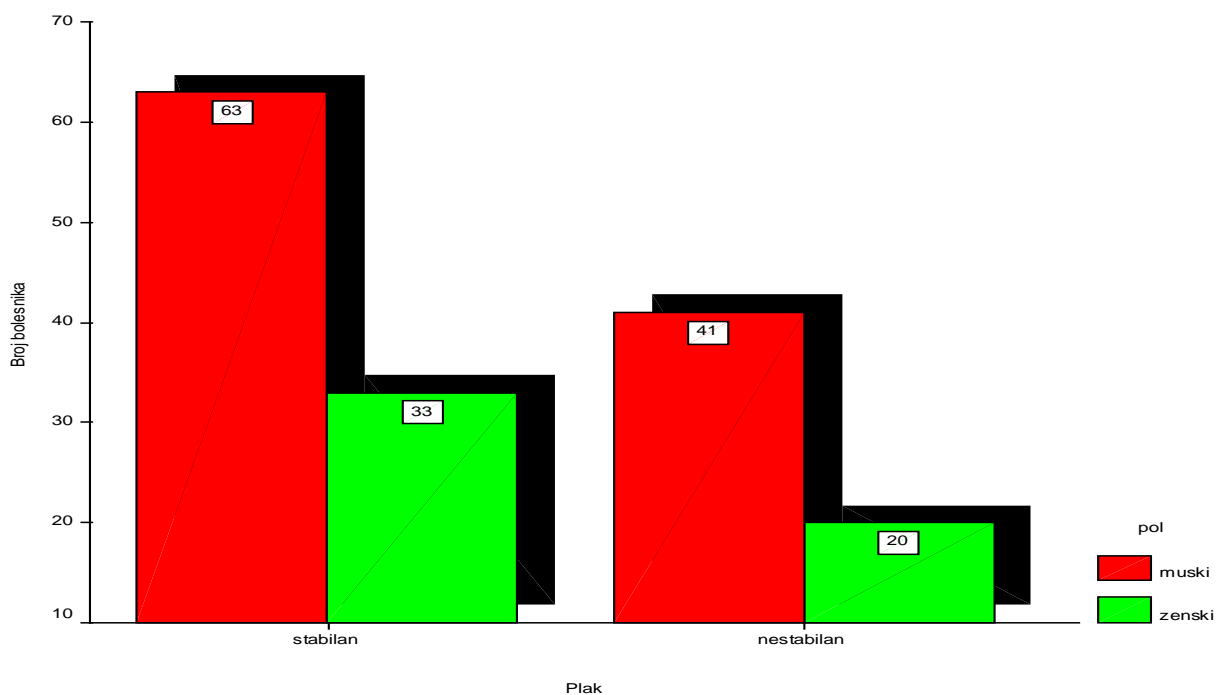
Grafikon 6.3.7. poređenje prema pol/upotreba šanta

pol * karakter aterosklerotskog plaka u ACI

		karakter aterosklerotskog plaka u ACI		Total	
		stabilan	nestabilan		
pol	muski	n	63	41	104
		%	60.6%	39.4%	100.0%
	zenski	n	33	20	53
		%	62.3%	37.7%	100.0%
Total		n	96	61	157
		%	61.1%	38.9%	100.0%

Tabela 6.3.26. poređenje prema pol/karakter aterosklerotskog plaka

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na postojanje i tip plaka i pol bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.042$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili operisani a plak je bio stabilan, i to u približno preko 60% slučajeva.



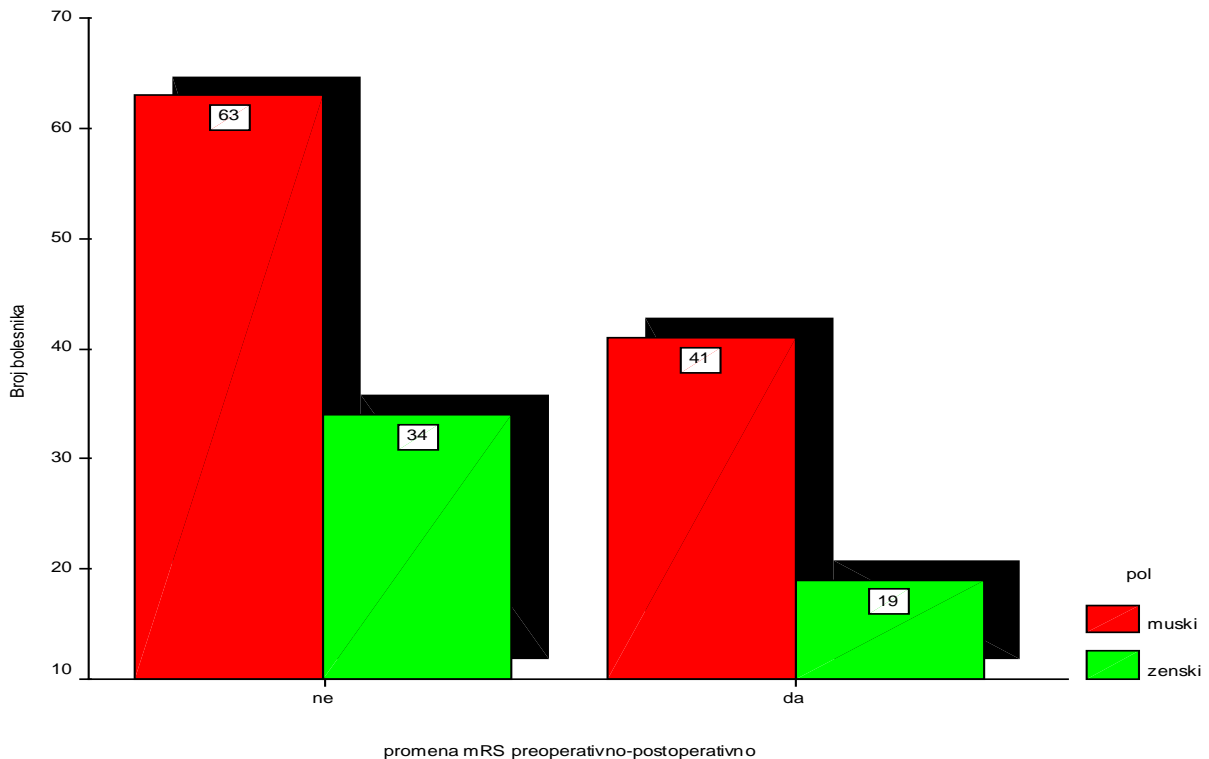
Grafikon 6.3.8. poređenje prema pol/karakter aterosklerotskog plaka u ACI

pol * promena mRS preoperativno-postoperativno

			promena mRS preOP-postOP		Total
			ne	da	
pol	muski	n	63	41	104
		%	60.6%	39.4%	100.0%
	zenski	n	34	19	53
		%	64.2%	35.8%	100.0%
Total		n	97	60	157
		%	61.8%	38.2%	100.0%

Tabela 6.3.27. poređenje prema pol/promena mRS preoperativno-postoperativno

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na promenu Rankin skora posle operacije i pol bolesnika pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.190$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su kod oba pola bolesnici pretežno bili bez promena Rankin skora, i to u približno preko 60% slučajeva.



Grafikon 6.3.9. poređenje prema pol/ promena mRS preoperativno-postoperativno

6.4. Morbiditet i mortalitet nakon karotidne endarterektomije

Opšti morbiditet

		n	%	Valid %	Cumulative %
Valid	ne	153	97.5	97.5	97.5
	da	4	2.5	2.5	100.0
	Total	157	100.0	100.0	

Tabela 6.4.1. opšti morbiditet u celom uzorku

Stopa opšteg morbiditeta je 2.5% a samo kardiološkog (infarkt miokarda- IM) morbiditeta je 1.9% (tabela 6.4.2.).

tip opštih komplikacija

		n	%	Valid %	Cumulative %
Valid	nema	153	97.5	97.5	97.5
	kardiološke	3	1.9	1.9	99.4
	respiratorne	1	.6	.6	100.0
	Total	157	100.0	100.0	

Tabela 6.4.2. tip opšteg morbiditeta- komplikacija u celom uzorku

Specifični hirurški morbiditet

		n	%	Valid %	Cumulative %
Valid	nema	151	96.2	96.2	96.2
	krvarenje, hematom	5	3.2	3.2	99.4
	lezije kranijalnih nerava	1	.6	.6	100.0
	Total	157	100.0	100.0	

Tabela 6.4.3. specifični hirurški morbiditet u celom uzorku

Stopa specifičnog morbiditeta je bila 3.8%.

Specifični neurološki morbiditet

		n	%	Valid %	Cumulative %
Valid	ne	153	97.5	97.5	97.5
	CVI	4	2.5	2.5	100.0
	Total	157	100.0	100.0	

Tabela 6.4.4. specifični neurološki morbiditet u celom uzorku

Stopa specifičnog neurološkog morbiditeta (CVI) je 2.5% a kada se sabere i IM onda je stopa **CVI/IM/smrt** bila 4.4%. Totalna stopa morbiditeta, iznosila je 8.8% za celu grupu.

Mortaliteta u obe grupe nije bilo, tj stopa je 0%.

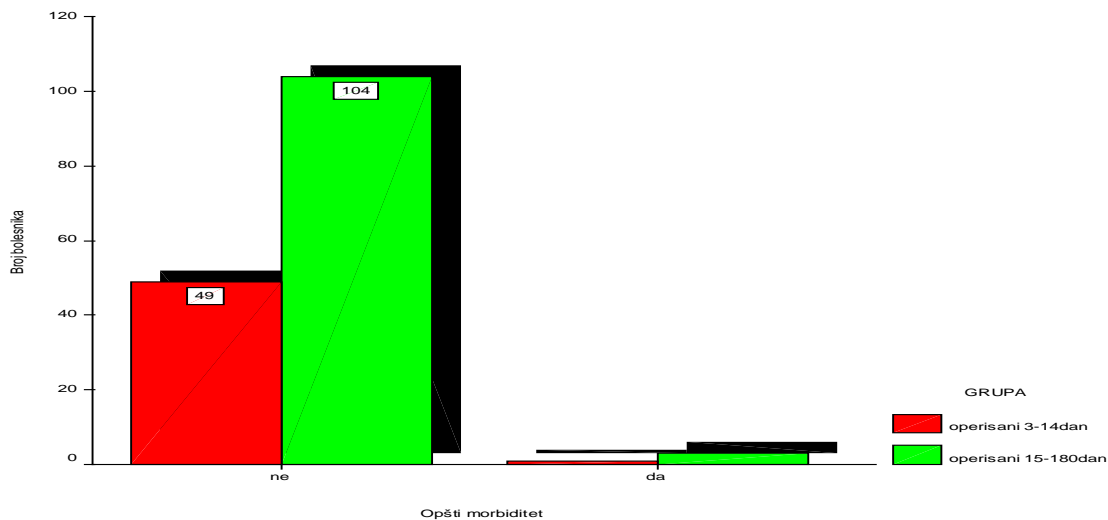
Poređenje morbiditet i mortalitet prema grupi operacije

grupa * opšti morbiditet

		Opšti morbiditet		Total
		ne	da	
grupa	I-operisani 3-14 dan	49	1	50
		98.0%	2.0%	100.0%
	II-operisani 15-180 dan	104	3	107
		97.2%	2.8%	100.0%
Total		153	4	157
		97.5%	2.5%	100.0%

Tabela 6.4.5. poređenje prema grupa operacije/ opšti morbiditet

Stopa opšteg morbiditeta je u I grupi 2.0% a u II je 2.8%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na opšti morbiditet je bio približno isti ($F = 0.194$; $p > 0.05$).

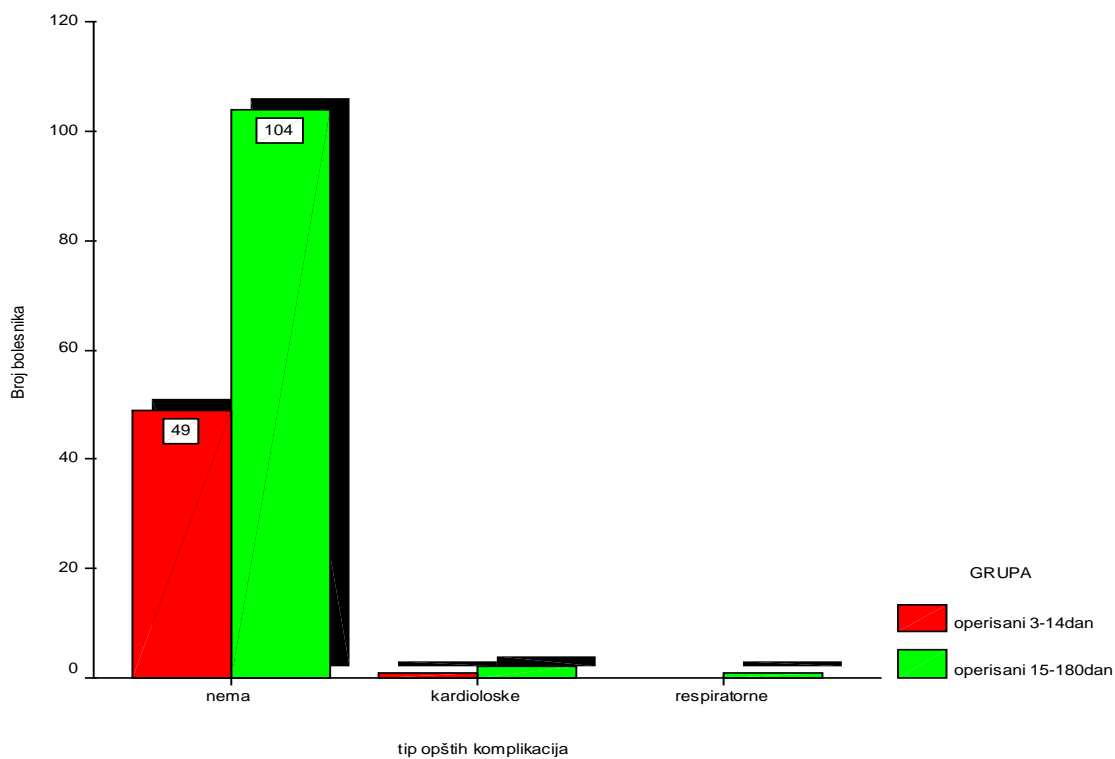


Grafikon 6.4.1. poređenje prema grupa operacije/ opšti morbiditet

grupa * tip opštih komplikacija

		tip opštih komplikacija			Total
		nema	kardiološke	respiratorne	
grupa	I-operisani 3-14dan	49	1	0	50
		98.0%	2.0%	0.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	104	2	1	107
		97.2%	1.9%	0.9%	100.0%
Total		153	3	1	157
		97.5%	1.9%	0.6%	100.0%

Tabela 6.4.6. poređenje prema grupa/ tip opštih komplikacija



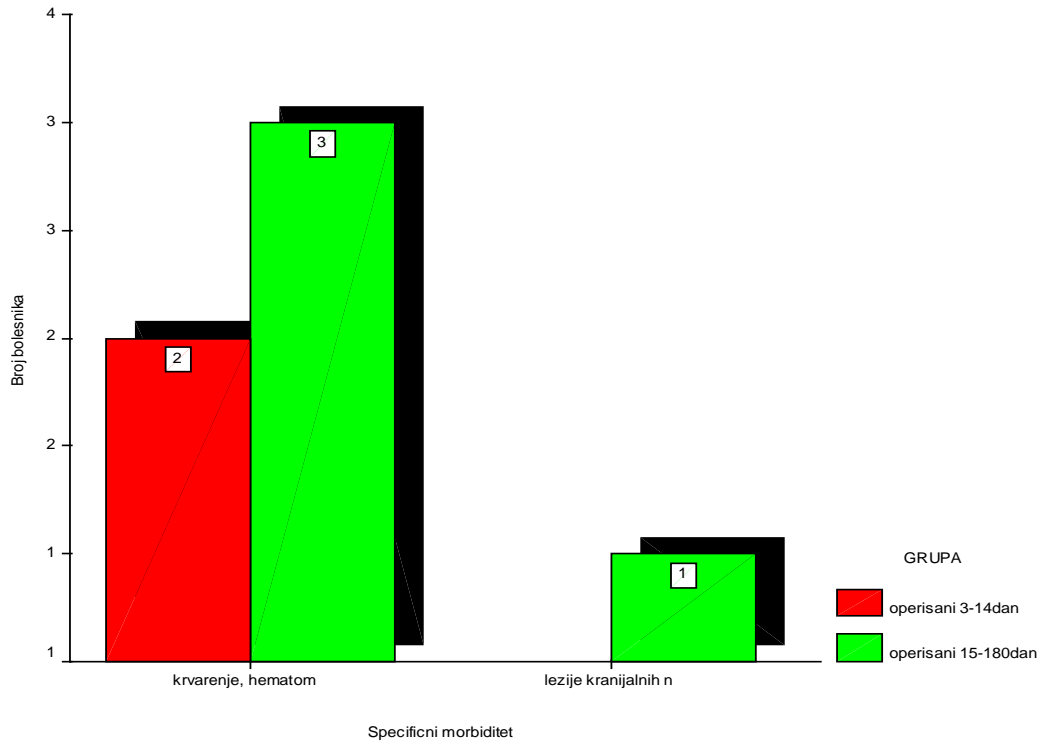
Grafikon 6.4.2. poređenje prema grupa/ tip opštih komplikacija

Stopa kardioloških komplikacija-IM (infarkta miokarda) je u I grupi 2.0% a u grupi II je 1.9%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na IM morbiditet je približno isti (F = 0.054; p > 0.05).

grupa * Specifični hirurški morbiditet

		Specifični hirurški morbiditet			Total
		nema	krvarenje, hematom	lezije kranijalnih nerava	
grupa	I-operisani 3-14dan	48	2	0	50
		96.0%	4.0%	0.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	103	3	1	107
		96.3%	2.8%	0.9%	100.0%
Total		151	5	1	157
		96.2%	3.2%	0,6%	100%

Tabela 6.4.7. poređenje prema grupa/ specifični hirurški morbiditet



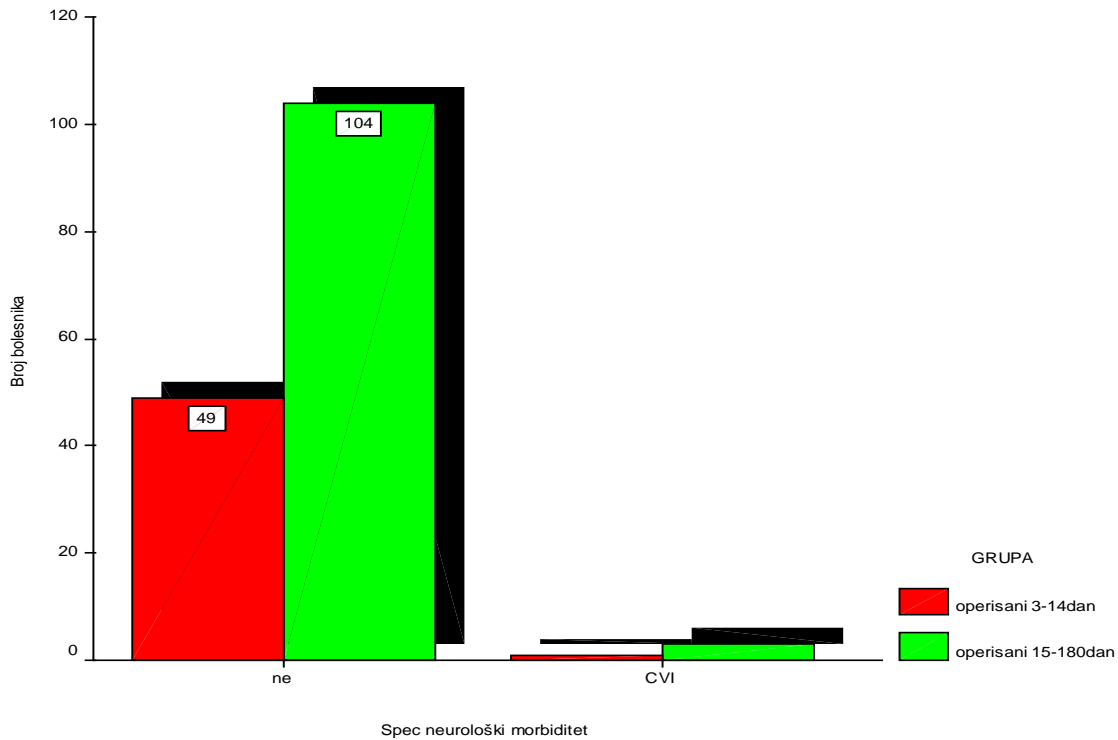
Grafikon 6.4.3. poređenje prema grupa/ specifični hirurški morbiditet

Stopa specifičnog hirurškog morbiditeta je u grupi I 4.0% a u grupi II 3.7%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na specifični morbiditet je bio približno isti ($F= 0.241$; $p > 0.05$).

grupa * Specifični neurološki morbiditet

		Spec. neurološki morbiditet		Total
		ne	CVI	
grupa	I -operisani 3-14dan	49	1	50
		98.0%	2.0%	100.0%
	II- operisani 15-180dan	104	3	107
		97.2%	2.8%	100.0%
Total		153	4	157
		97.5%	2.5%	100.0%

Tabela 6.4.8. poređenje prema grupa / specifični neurološki morbiditet



Grafikon 6.4.4. poređenje prema grupa / specifični neurološki morbiditet

Stopa CVI u grupi I je bila 2.0%, a u grupi II 2.8%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na CVI morbiditet je približno isti ($F = 0.083$; $p > 0.05$).

CVI/IM/smrt stopa u grupi I je 4.0%, a u grupi II 4.7%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na CVI/IM/smrt stopu je bio približno isti ($F = 0.122$; $p > 0.05$).

Kada se saberu svi morbiditeti onda je u grupi I ukupni morbiditet bio 6.0% a u grupi II je 7.5%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na totalni morbiditet je bio približno isti ($F = 0.921$; $p > 0.05$).

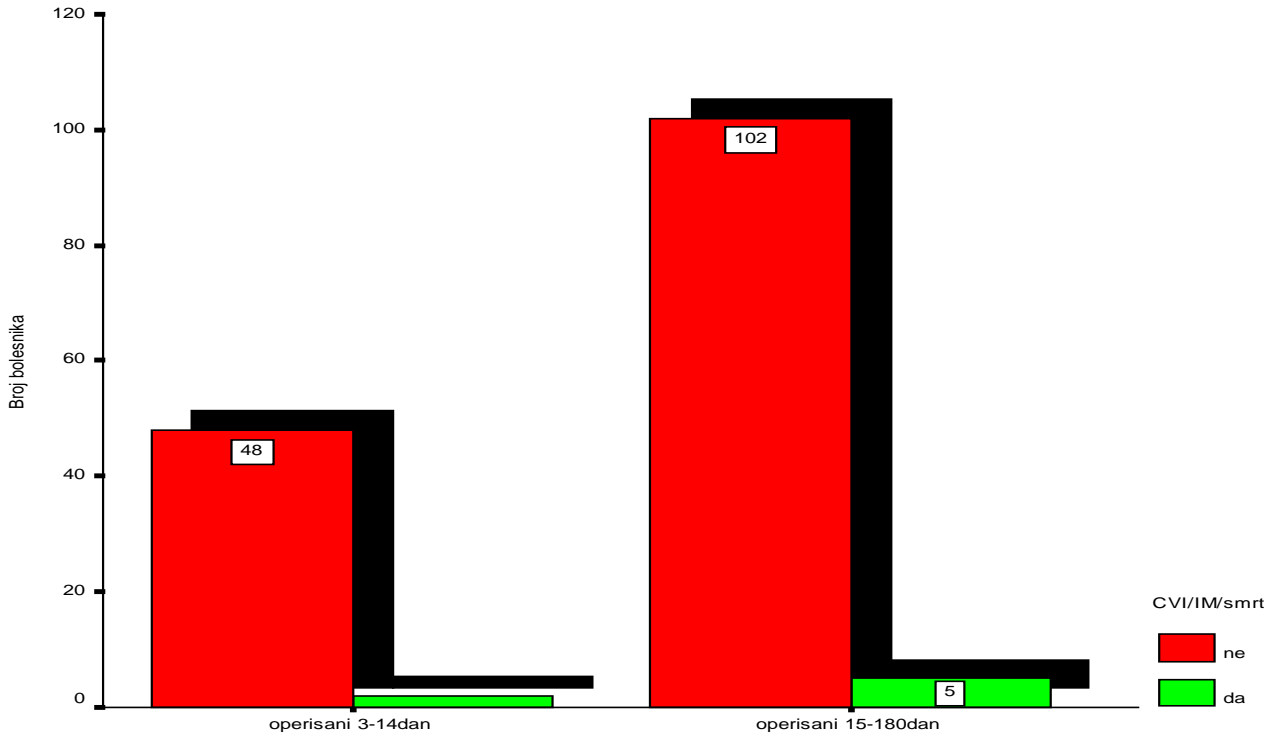
Poređenje prema CVI/IM/smrt stopi

Grupa* CVI/IM/smrt

Osobine			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
grupa	I- operisani 3-14dan	n	48	2	50
		%	96.0%	4.0%	100.0%
	II- operisani 15-180dan	n	102	5	107
		%	95.3%	4.7%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.9. poređenje prema grupa / CVI/IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i posmatranu grupu, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.036$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici kod obe analizirane grupe u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.



Grafikon 6.4.5. poređenje prema grupa / CVI/IM/smrt

pol * CVI/ IM/smrt

Osobine			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
pol	muški	n	99	5	104
		%	95.2%	4.8%	100.0%
	ženski	n	51	2	53
		%	96.2%	3.8%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.10. poređenje prema pol/ CVI/IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i pol, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.088$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici oba pola u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.

mRS podgrupe * CVI/ IM/smrt

			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
mRS skor	mRS<3	n	127	5	132
		%	96.2%	3.8%	100.0%
	mRS 3	n	23	2	25
		%	92.0%	8.0%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.11. poređenje prema mRS grupe/ CVI/IM/smrt

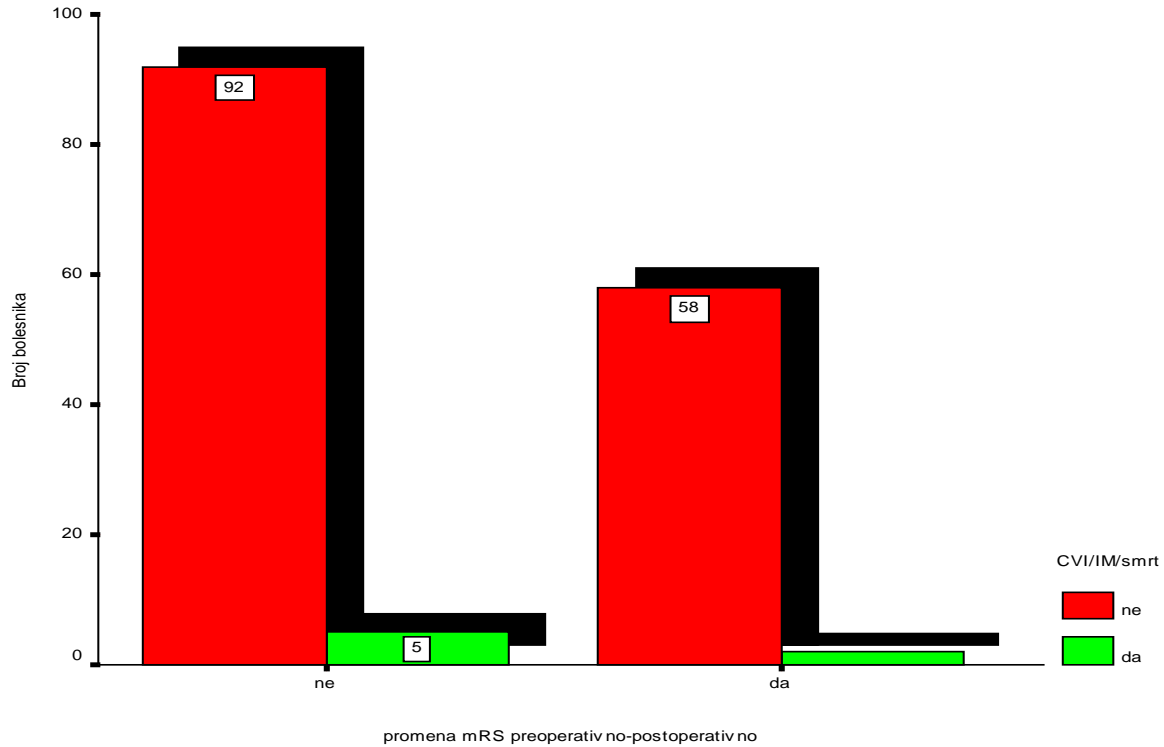
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i vrednosti preoperativnog mRS skora podeljenog u podgrupe, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.875$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici sa obe podgrupe vrednosti Rankin skora u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt, mada je vrednost bila granična.

promena mRS (preOP-postOP) * CVI/ IM/smrt

Osobine			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
promena mRS preOP-postOP	ne	n	92	5	97
		%	94.8%	5.2%	100.0%
	da	n	58	2	60
		%	96.7%	3.3%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.12. poređenje prema promena mRS/ CVI/IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i promene vrednosti preoperativnog Rankin skora, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.289$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici i sa promenom Rankin skora i bez nje u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.



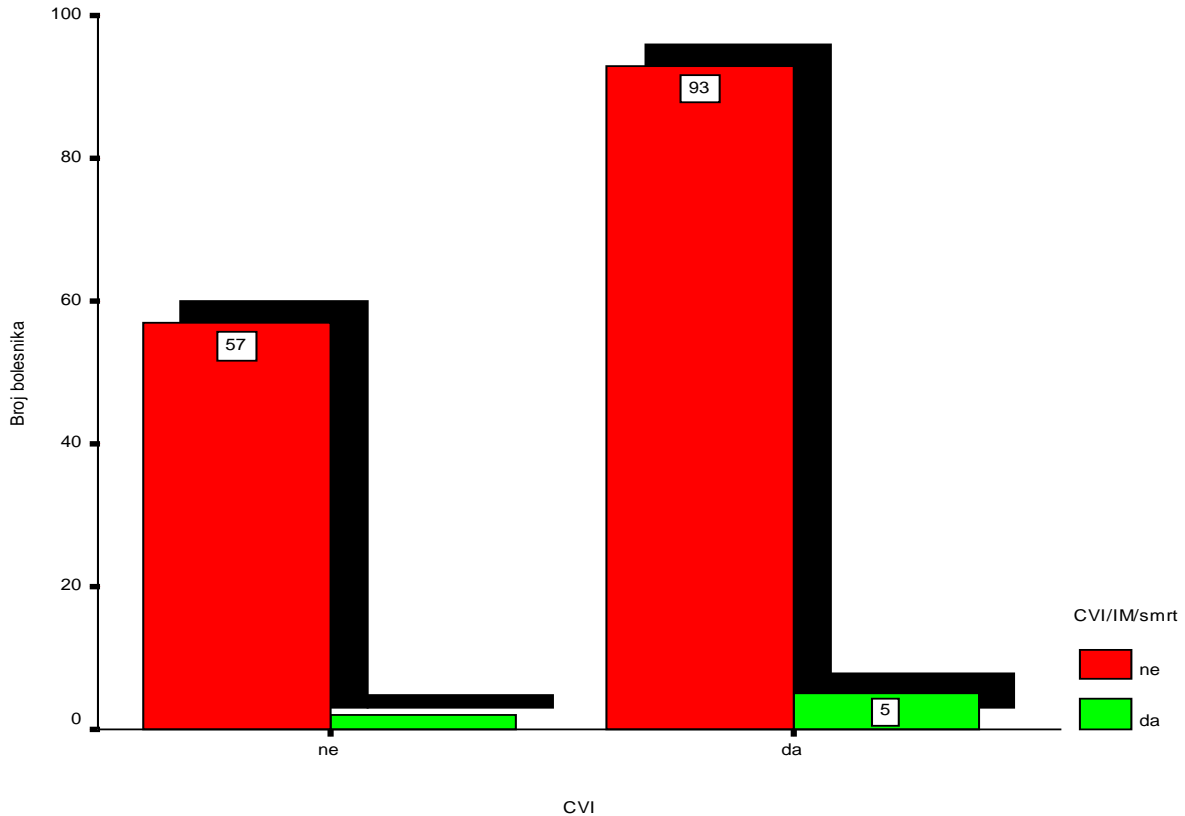
Grafikon 6.4.6. poređenje prema promena mRS / CVI/IM/smrt

CVI preoperativno * CVI/ IM/smrt

Osobine			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
CVI preoperativno	ne	n	57	2	59
		%	96.6%	3.4%	100.0%
	da	n	93	5	98
		%	94.9%	5.1%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.13. poređenje prema CVI preoperativno / CVI/IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i pojavu preoperativnog CVI, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.253$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici i sa i bez preoperativnog CVI u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.



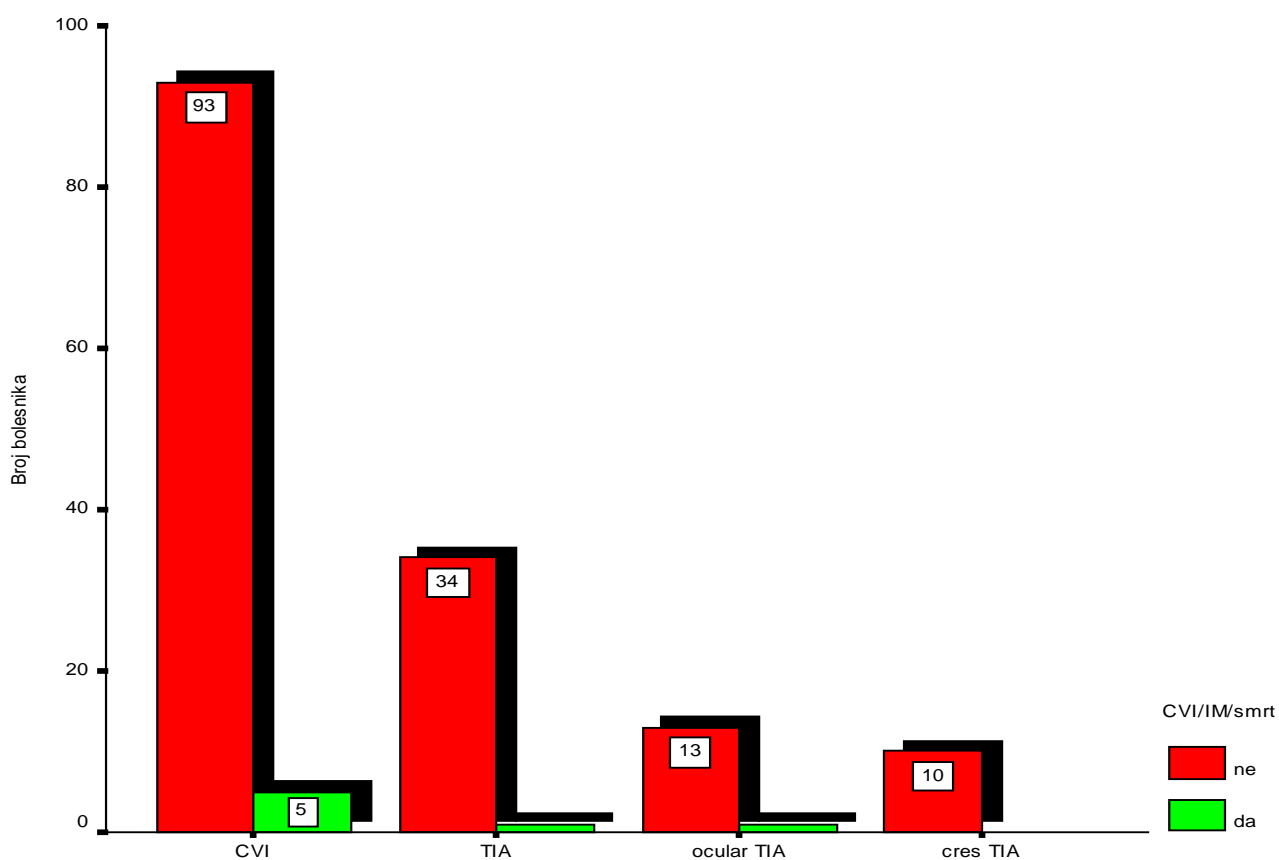
Grafikon 6.4.7. poređenje prema CVI preoperativno/ CVI/IM/smrt

TIA total preoperativno* CVI/ IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i pojavu i tip TIA total preoperativno, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 1.009$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici kod svih tipova TIA u približno jednakom broju imali nalaz CV/IM/smrt. Izuzetak je crescendo TIA gde CVI/IM/smrt nije ni bilo, ali zbog malog ukupnog broja ovih nalaza (7) razlika nije bila značajna.

Osobine			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
TIA total preoperativno	CVI	n	93	5	98
		%	94.9%	5.1%	100.0%
	TIA	n	34	1	35
		%	97.1%	2.9%	100.0%
	ocular TIA	n	13	1	14
		%	92.9%	7.1%	100.0%
	Cres. TIA	n	10	0	10
		%	100.0%	0.0%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.14. poređenje prema TIA total preoperativno * CVI/IM/smrt



Grafikon 6.4.8. poređenje prema TIA total preoperativno * CVI/IM/smrt

HTA hipertenzija * CVI/ IM/smrt

			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
HTA hipertenzija	ne	n	29	2	31
		%	93.5%	6.5%	100.0%
	da	n	121	5	126
		%	96.0%	4.0%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.15. poređenje prema HTA-hipertenzija/ CVI/IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i nalaz HTA hipertenzije, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.360$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici i sa i bez HTA u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.

DM diabetes mellitus * CVI/ IM/smrt

			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
DM diabetes mellitus	ne	n	94	4	98
		%	95.9%	4.1%	100.0%
	da	n	56	3	59
		%	94.9%	5.1%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.16. poređenje prema DM diabetes mellitus/ CVI/IM/smrt

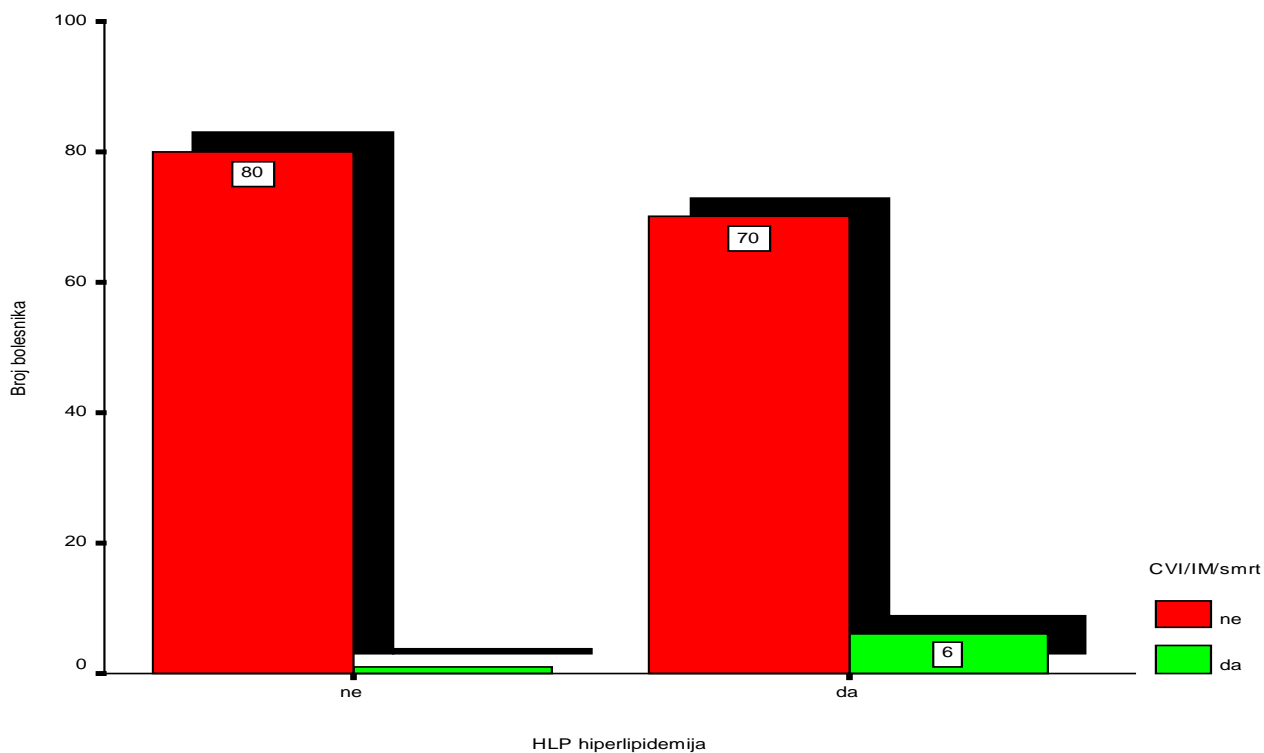
Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i nalaz diabetesa, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.087$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici i sa i bez diabetesa u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.

HLP hiperlipidemija * CVI/ IM/smrt

			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
HLP hiperlipidemija	ne	n	80	1	81
		%	98.8%	1.2%	100.0%
	da	n	70	6	76
		%	92.1%	7.9%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.17. poređenje prema HLP hiperlipidemija / CVI/IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i nalaz HLP, pokazalo je da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 4.083$; $p < 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici sa hiperlipidemijom u daleko većem broju imali nalaz CVI/IM/smrt.



Grafikon 6.4.9. poređenje prema HLP hiperlipidemija / CVI/IM/smrt

PUŠENJE * CVI/ IM/smrt

			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
PUŠENJE	ne	n	63	2	65
		%	96.9%	3.1%	100.0%
	da	n	87	5	92
		%	94.6%	5.4%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.18. poređenje prema pušenje/ CVI/IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i naviku pušenja, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.497$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su i pušači i nepušači u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.

HOPB * CVI/ IM/smrt

			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
HOPB	ne	n	119	6	125
		%	95.2%	4.8%	100.0%
	da	n	31	1	32
		%	96.9%	3.1%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.19. poređenje HOPB/ CVI/IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i nalaz HOBPa, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.168$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici i sa i bez HOBPa u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.

CMP * CVI/ IM/smrt

			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
CMP –kardiološke bolesti	ne	n	76	4	80
		%	95.0%	5.0%	100.0%
	da	n	74	3	77
		%	96.1%	3.9%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.20. poređenje prema CMP/ CVI/IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i nalaz CMPa, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.112$; $p > 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici i sa i bez CMPa u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.

PAD perif okluz. art.bolest * CVI/ IM/smrt

			CVI/IM/smrt		Total
			ne	da	
PAD (periferna okluzivna arterijska bolest)	ne	n	92	6	98
		%	93.9%	6.1%	100.0%
	da	n	58	1	59
		%	98.3%	1.7%	100.0%
Total		n	150	7	157
		%	95.5%	4.5%	100.0%

Tabela 6.4.21. poređenje PAD/ CVI/IM/smrt

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i nalaz PADa, pokazalo je da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2 = 2.995$; $p < 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici bez PADa u nešto većem broju imali nalaz CVI/IM/smrt. Dakle, PAD nije bio faktor koji pospešuje pojavu CVI/IM/smrt.

T-Test prema CVI/ IM/smrt

	CVI/ IM/smrt	n	prosek	SD	SError
starost	ne	150	66.59	6.74	0.55
	da	7	68.00	3.51	1.32
ASA score	ne	150	2.34	0.47	0.03
	da	7	2.57	0.53	0.20

Tabela 6.4.122. T test prema CVI/IM/smrt

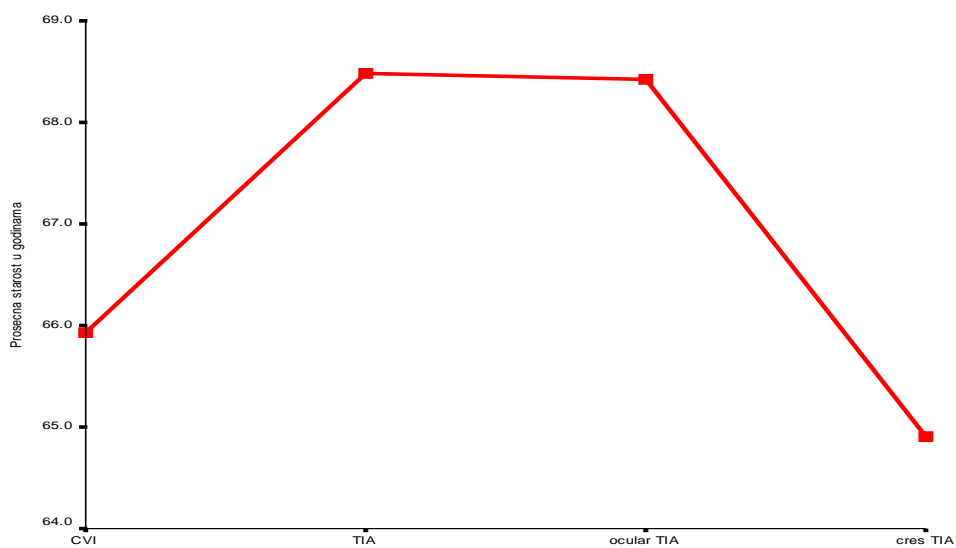
Poređenje prosečnih vrednosti starosti i ASA skora bolesnika u odnosu na prisustvo odnosno odsustvo CVI/IM/smrt pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika (t je bilo manje od 1.996 a $p > 0.05$ u oba slučaja). Neparametarska provera potvrdila je dobijene rezultate, ASA skor je nešto veći kod bolesnika sa CVI/IM/smrt, ali ne i značajno.

Jednofaktorska parametarska ANOVA prema TIA/CVI

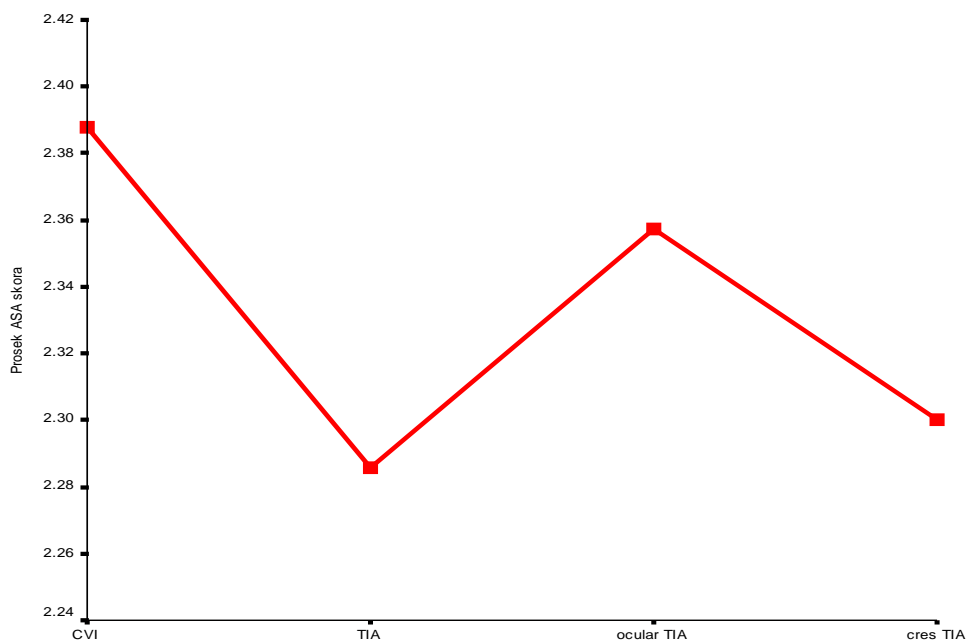
Osobine		n	prosek	SD	SE	Min	Max
starost	CVI	98	65.92	6.64	0.67	51.00	83.00
	TIA	35	68.48	6.16	1.04	55.00	84.00
	ocular TIA	14	68.42	7.56	2.02	60.00	85.00
	cres TIA	10	64.90	5.74	1.81	55.00	74.00
	Total	157	66.65	6.63	0.52	51.00	85.00
ASA score	CVI	98	2.38	0.48	0.04	2.00	3.00
	TIA	35	2.28	0.45	0.07	2.00	3.00
	ocular TIA	14	2.35	0.49	0.13	2.00	3.00
	cres TIA	10	2.30	0.48	0.15	2.00	3.00
	Total	157	2.35	0.48	0.03	2.00	3.00

Tabela 6.4.23. jednofaktorska parametarska ANOVA prema TIA/CVI

Poređenje prosečnih vrednosti starosti i ASA skora bolesnika u odnosu na pojavu i vrstu TIA pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika (F je bilo manje od 1.816 a $p > 0.05$ u oba slučaja). Neparametarska provera potvrdila je dobijene rezultate, ASA skor je nešto veći kod bolesnika sa CVI preoperativnim ali ne i značajno.



Grafikon 6.4.10. poređenje u odnosu na pojavu CVI/ TIA prema starosti bolenika



Grafikon 6.4.11. poređenje u odnosu na CVI/ TIA prema ASA skoru

6.5. Brzina neurološkog oporavka nakon karotidne endarterektomije merena promenom Rankin skora

6.5.1. Poređenje Rankin skora po grupi

Broj bolesnika je nešto manji jer oni koji su imali proceduralni CVI nakon CEA su isključeni iz analize. Dobijeni rezultati pokazuju da je promena, pad mRS, bila statistički visoko značajna i po vremenu i po grupi. Ako se posmatra vreme u 7 posmatranih tačaka, odnosno u periodu preoperativno i zaključno sa 30-dnevnim praćenjem, promena Rankin skora bila je statistički značajna u smislu pada koji nastupa između 3-10 dana postoperativno. Taj pad se nastavlja sve do 30 dana posle intervencije, pri čemu promene u prva tri dana u odnosu na preoperativni skor nisu bile značajne.

I grupe se među sobom razlikuju, pa je pad Rankin skora koji nastupa između 3 i 10 dana od intervencije daleko izraženiji u grupi I (operisani 3.-14. dan) iako su promene u obe posmatrane grupe statistički značajne (grafikon 6.5.1.1.). Promene mRS skora u grupama se, takođe, razlikuju posle trećeg dana jer je daleko brži pad skora zabeležen u grupi I.

Tabela 6.5.1.1. promena mRS skora u sedam posmatranih vremena

vreme	skor po vremenima
Nivo 1	mRS preoperativno
Nivo 2	mRS 1 dan postoperativno
Nivo 3	mRS 2 dan postoperativno
Nivo 4	mRS 3 dan postoperativno
Nivo 5	mRS 10 dan postoperativno
Nivo 6	mRS 20 dan postoperativno
Nivo 7	mRS 30 dan postoperativno

mRS u 7 vremena	grupa	prosek	SD	n
mRS preoperativno	Grupa I	1.660	.5928	50
	Grupa II	1.953	.7571	101
	Total	1.860	.7202	151
mRS 1 dan postOP	Grupa I	1.620	.6024	50
	Grupa II	1.944	.7627	101
	Total	1.841	.7295	151
mRS 2 dan postOP	Grupa I	1.620	.6024	50
	Grupa II	1.944	.7627	101
	Total	1.841	.7295	151
mRS 3 dan postOP	Grupa I	1.640	.5980	50
	Grupa II	1.944	.7627	101
	Total	1.847	.7265	151
mRS 10 dan postOP	Grupa I	1.520	.7351	50
	Grupa II	1.916	.7785	101
	Total	1.790	.7847	151
mRS 20 dan postOP	Grupa I	1.240	.8935	50
	Grupa II	1.729	.9170	101
	Total	1.573	.9351	151
mRS 30 dan postOP	Grupa I	1.100	.9091	50
	Grupa II	1.626	.9268	101
	Total	1.459	.9506	151

Tabela 6.5.1.2. poređenje numeričkih obeležja prema grupi ispitanika

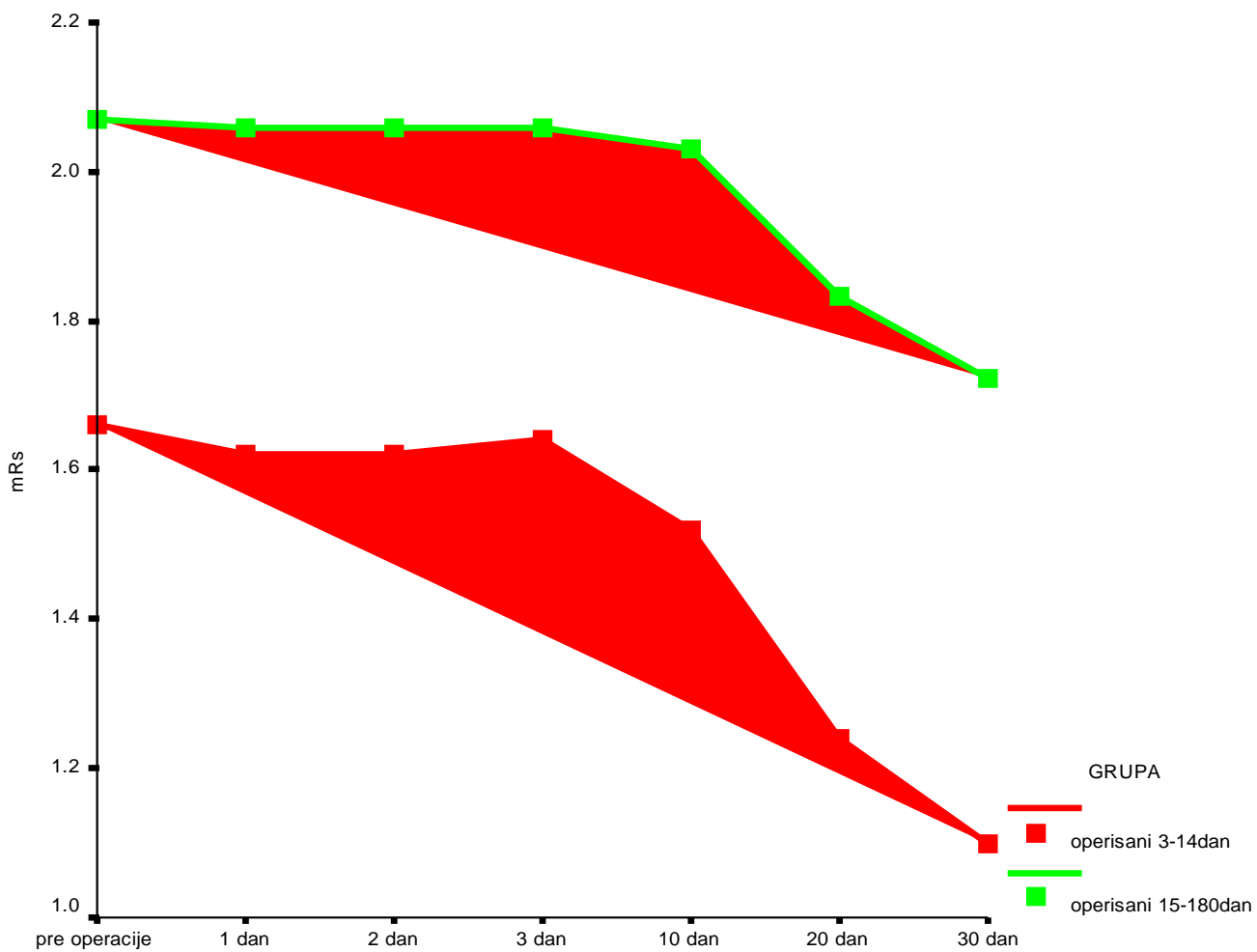
Rezultati Anova testa za tabelu 6.5.1.2.

poređeno	F	df	p
vreme	65.106	6	0.000**
vreme * grupa	3.701	1	0.029*

- * $p < 0.05$
- ** $p < 0.01$

Rezultati Anova testa za tabelu 6.5.1.2.

Faktor	kategorije vremena	F	p
vreme	Nivo 2 naprema nivo 1	0.419	.147
	Nivo 3 naprema nivo 2	0.078	.837
	Nivo 4 naprema nivo 3	0.050	.823
	Nivo 5 naprema nivo 4	11.762	.001**
	Nivo 6 naprema nivo 5	58.203	.000**
	Nivo 7 naprema nivo 6	96.370	.000**
vreme * grupa	Nivo 2 naprema nivo 1	1.705	.194
	Nivo 3 naprema nivo 2	1.705	.194
	Nivo 4 naprema nivo 3	.380	.539
	Nivo 5 naprema nivo 4	3.986	.048*
	Nivo 6 naprema nivo 5	4.424	.037*
	Nivo 7 naprema nivo 6	5.317	.022*



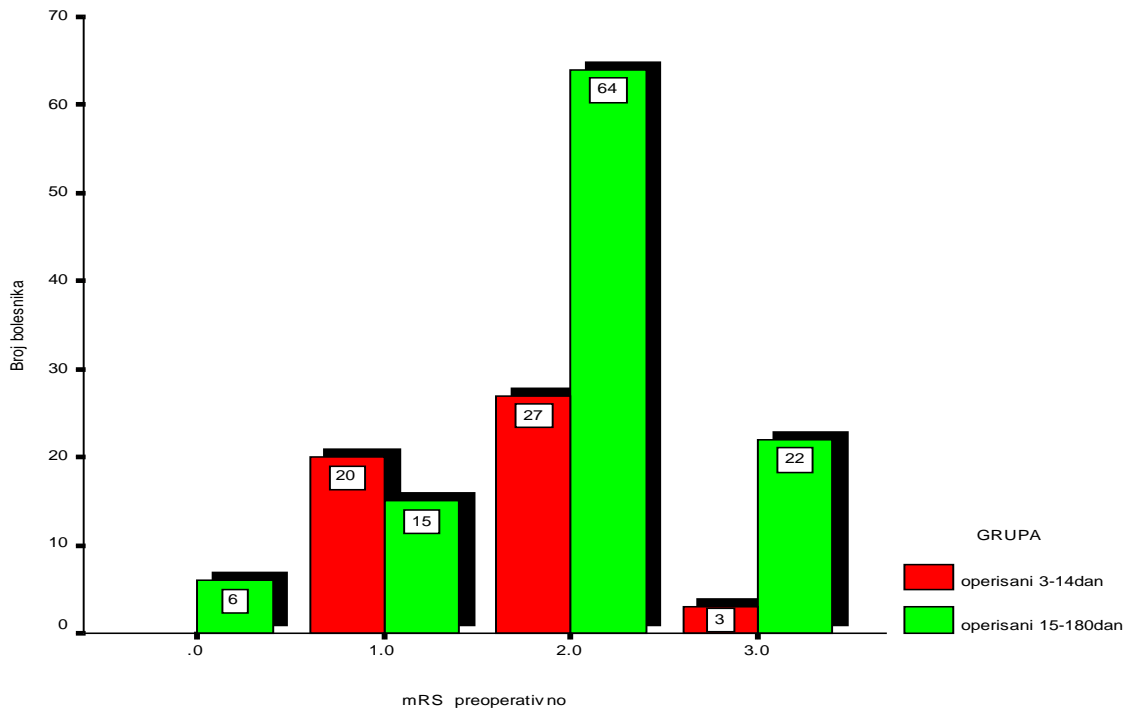
grafikon 6.5.1.1. promena mRS prema grupi operacije u 30-dnevnom praćenju

grupa * mRS (Rankin scor) preoperativno

Osobine			mRS preoperativno				
			0	1	2	3	
grupa	I-operisani 3-14dan	n	0	20	27	3	50
		%	0.0%	40.0%	54.0%	6.0%	100.0%
	II-operisani 15-180dan	n	6	15	64	22	107
		%	5.6%	14.0%	59.8%	20.6%	100.0%
Total		n	6	35	91	25	157
		%	3.8%	22.3%	58.0%	15.9%	100.0%

Tabela 6.5.1.3. poređenje prema grupa operacije / mRS vrednost preoperativno

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na vrednosti Rankin skora preoperativno (mRS), i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika ($\chi^2 = 17.858$; $p < 0.01$), a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali Rankin skor 1 bili više zastupljeni u grupi ranije operisanih ispitanika, dok je u grupi operisanih posle 15 dana bilo više bolesnika sa skorom 3. Bolesnici sa skorom 0 su privremeno, kod analize promena skora u vremenu, bili izvojeni jer kod njih nije bilo moguće postići poboljšanje.

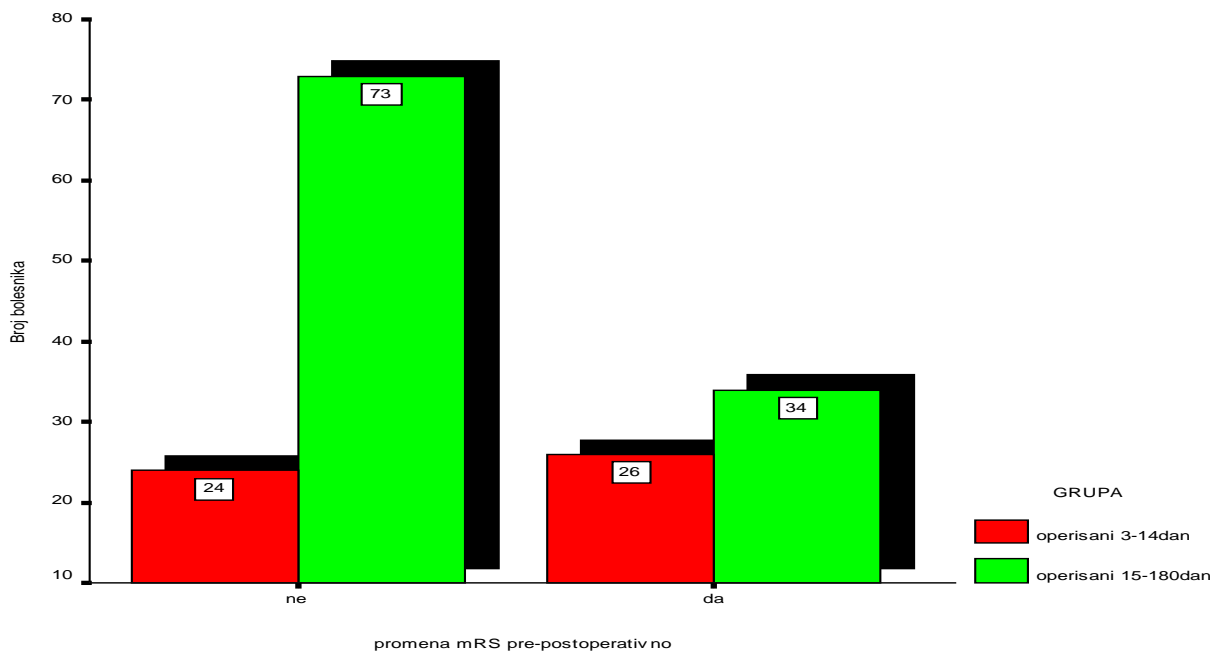


Grafikon 6.5.1.2. poređenje prema grupa operacije / vrednost mRS preoperativno

grupa * promena mRS preoperativno-postoperativno

Osobine			promena mRS		
			preoperativno-postoperativno		
			ne	da	
grupa	I -operisani 3-14dan	n	24	26	50
		%	48.0%	52.0%	100.0%
	II -operisani 15-180dan	n	73	34	107
		%	68.2%	31.8%	100.0%
Total		n	97	60	157
		%	61.8%	38.2%	100.0%

Tabela 6.5.1.4. poređenje grupa operacije / promena mRS preoperativno-postoperativno



Grafikon 6.5.1.3. poređenje grupa operacije / promena mRS preoperativno-postoperativno

Poređenje učestalosti naših bolesnika u odnosu na promenu vrednosti Rankin skora-mRS u odnosu na vrednosti istog preoperativno i postoperativno i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika ($\chi^2 = 5.903$; $p < 0.01$), a ovo je posledica toga što su bolesnici sa promenom skora bili daleko više zastupljeni u grupi ranije operisanih, dok je u grupi operisanih posle 15. dana bilo više nalaza nepromenjenih mRS. Relativni rizik je 2,4 odnosno toliko puta je veća šansa da kod bolesnika dođe do promene mRS ako je bolesnik u grupi ranije u odnosu na grupu kasnije operisanih.

6.5.2. Poređenja Rankin skora po polu

Tabela 6.5.2.1. promena mRS skora u sedam posmatranih vreme

vreme	skor po vremenima
Nivo 1	mRS preoperativno
Nivo 2	mRS 1 dan postoperativno
Nivo 3	mRS 2 dan postoperativno
Nivo 4	mRS 3 dan postoperativno
Nivo 5	mRS 10 dan postoperativno
Nivo 6	mRS 20 dan postoperativno
Nivo 7	mRS 30 dan postoperativno

mRS u 7 vremena	pol	prosek	SD	n
mRS pre OP	muski	1.929	.6429	99
	zenski	1.942	.6076	52
	Total	1.934	.6290	151
mRS 1 dan post OP	muski	1.919	.6496	99
	zenski	1.904	.6343	52
	Total	1.914	.6423	151
mRS 2 dan post OP	muski	1.919	.6496	99
	zenski	1.904	.6343	52
	Total	1.914	.6423	151
mRS 3 dan post OP	muski	1.929	.6429	99
	zenski	1.904	.6343	52
	Total	1.921	.6379	151
mRS 10 dan post OP	muski	1.889	.6982	99
	zenski	1.808	.7420	52
	Total	1.861	.7122	151
mRS 20 dan post OP	muski	1.667	.8921	99
	zenski	1.577	.9149	52
	Total	1.636	.8980	151
mRS 30 dan post OP	muski	1.525	.9074	99
	zenski	1.500	.9600	52
	Total	1.517	.9227	151

Tabela 6.5.2.2. poređenje numeričkih obeležja prema polu ispitanika

Rezultati Anova testa za tabelu 6.5.2.2.

Efekat	F	df	p
vreme	56.949	6	0.000**
vreme * pol	0.690	1	0.590

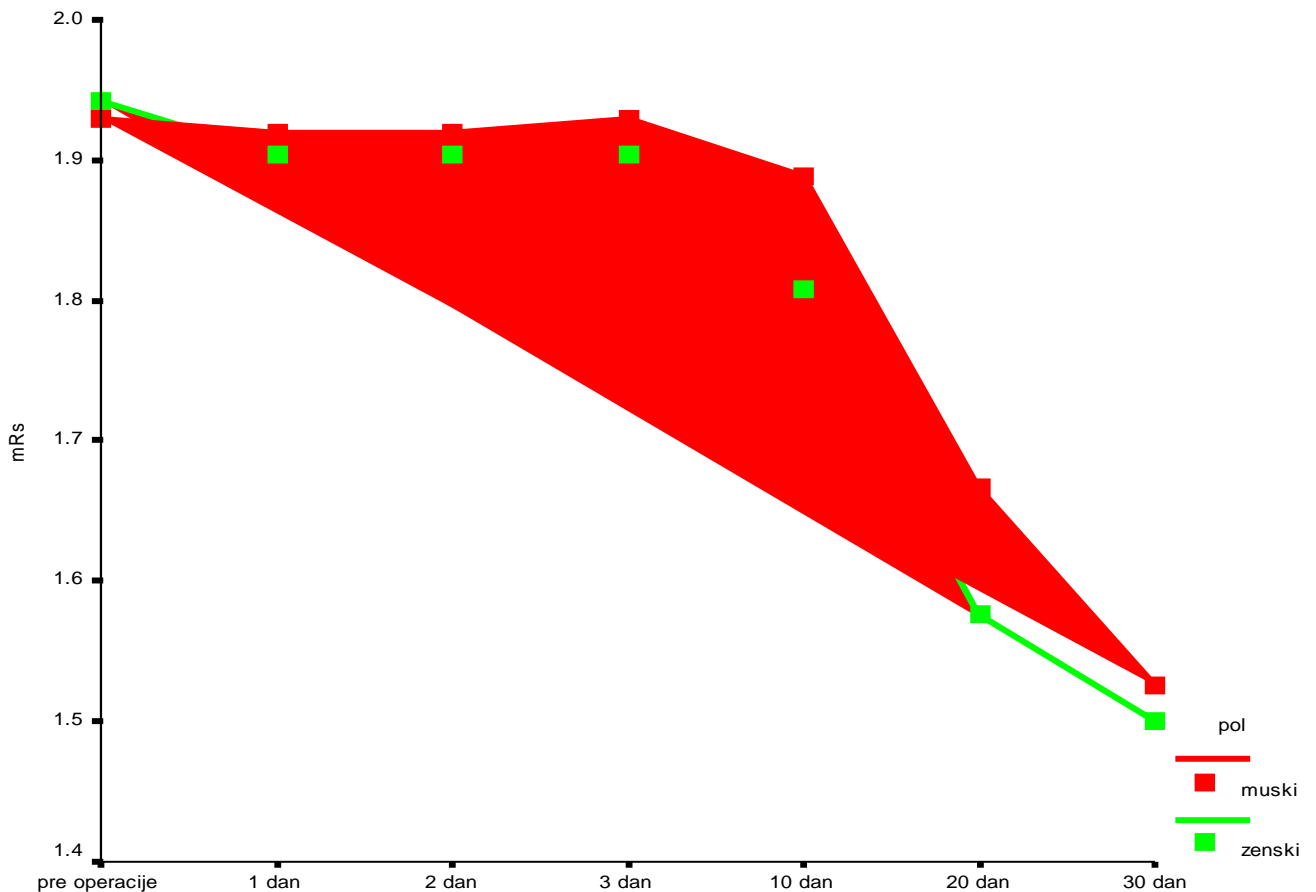
- * $p < 0.05$
- ** $p < 0.01$

Rezultati Anova testa za tabelu 6.5.2.2.

Faktor	kategorije vremena	F	p
vreme	Nivo 2 naprema nivo 1	0.186	.442
	Nivo 3 naprema nivo 2	0.186	.442
	Nivo 4 naprema nivo 3	.157	.693
	Nivo 5 naprema nivo 4	10.749	.001**
	Nivo 6 naprema nivo 5	51.742	.000**
	Nivo 7 naprema nivo 6	80.322	.000**
vreme * pol	Nivo 2 naprema nivo 1	1.476	.226
	Nivo 3 naprema nivo 2	1.476	.226
	Nivo 4 naprema nivo 3	1.486	.225
	Nivo 5 naprema nivo 4	2.798	.096
	Nivo 6 naprema nivo 5	.868	.353
	Nivo 7 naprema nivo 6	.000	1.000

Dobijeni rezultati pokazuju da je promena, pad Rankin skora (mRS) bila statistički visoko značajna po vremenu ali ne i po polu. Ako se posmatra vreme u 7 posmatranih tačaka, odnosno u periodu preoperativno i zaključno sa 30-dnevnim praćenjem, promena Rankin skora bila je statistički značajna, odnosno pad koji između 3.-10. dana od intervencije značajan. Taj pad se nastavlja sve do 30 dana posle intervencije, pri čemu promene u prva tri dana u odnosu na preoperativni skor nisu bile značajne.

Međutim, posmatrane grupe po polu se među sobom ne razlikuju statistički značajno u odnosu na brzinu promene mRS, pa je pad Rankin skora koji nastupa posle 3 dana od intervencije skoro jednako izražen kod oba pola.



Grafikon 6.5.2.1. promena mRS prema polu u 30-dnevnom praćenju

6.5.3. Poredjenje po podgrupi Rankin skora

vreme	posmatrane kategorije
Nivo 1	mRS preoperativno
Nivo 2	mRS 1 dan postoperativno
Nivo 3	mRS 2 dan postoperativno
Nivo 4	mRS 3 dan postoperativno
Nivo 5	mRS 10 dan postoperativno
Nivo 6	mRS 20 dan postoperativno
Nivo 7	mRS 30 dan postoperativno

Tabela 6.5.3.1. promena mRS skora u sedam posmatranih vremena

osobine	grupe	prosek	SD	n
mRS preOP	mRS<3	1.722	.4497	126
	mRS 3	3.000	.0000	25
	Total	1.934	.6290	151
mRS 1 dan postOP	mRS<3	1.698	.4608	126
	mRS 3	3.000	.0000	25
	Total	1.914	.6423	151
mRS 2 dan postOP	mRS<3	1.698	.4608	126
	mRS 3	3.000	.0000	25
	Total	1.914	.6423	151
mRS 3 dan postOP	mRS<3	1.706	.4573	126
	mRS 3	3.000	.0000	25
	Total	1.921	.6379	151
mRS 10 dan postOP	mRS<3	1.635	.5456	126
	mRS 3	3.000	.0000	25
	Total	1.861	.7122	151
mRS 20 dan postOP	mRS<3	1.373	.7347	126
	mRS 3	2.960	.2000	25
	Total	1.636	.8980	151
mRS 30 dan postOP	mRS<3	1.254	.7583	126
	mRS 3	2.840	.3742	25
	Total	1.517	.9227	151

- podgrupa mRS <3
- podgrupa mRS 3

Tabela 6.5.3.2. poredjenje numerickih obeležja podgrupa mRS

Rezultati Anova testa za tabelu 6.5.3.2.

Efekat	F	df	p
vreme	18.774	6	0.000**
vreme * podgrupa	6.010	1	0.003**

- * $p < 0.05$
- ** $p < 0.01$

Rezultati Anova testa za tabelu 6.5.3.2.

faktor	kategorije vremena	F	p
vreme	Nivo 2 naprema nivo 1	.602	.439
	Nivo 3 naprema nivo 2	.602	.439
	Nivo 4 naprema nivo 3	.000	1.000
	Nivo 5 naprema nivo 4	1.651	.201
	Nivo 6 naprema nivo 5	13.494	.000**
	Nivo 7 naprema nivo 6	31.822	.000**
vreme * podgrupa	Nivo 2 naprema nivo 1	.602	.439
	Nivo 3 naprema nivo 2	.602	.439
	Nivo 4 naprema nivo 3	.000	1.000
	Nivo 5 naprema nivo 4	1.651	.201
	Nivo 6 naprema nivo 5	8.151	.005**
	Nivo 7 naprema nivo 6	5.891	.016*

Dobijeni rezultati pokazuju da je promena pad Rankin skora bila statistički značajna i po vremenu i po analiziranoj podgrupi mRS<3 i mRS 3. Ako se posmatra vreme u 7 posmatranih tačaka, odnosno u periodu preoperativno i zaključno sa 30-dnevnim praćenjem, promena Rankin skora bila je statistički visoko značajna, odnosno pad koji nastupa posle 10 dana od intervencije je značajan. Taj pad se nastavlja sve do 30 dana posle intervencije, pri čemu promene u prva četiri analizirana vremena u odnosu na preoperativni skor nisu bile značajne.



Grafikon 6.5.3.1. promena mRS prema podgrupi mRS u 30-dnevnom praćenju

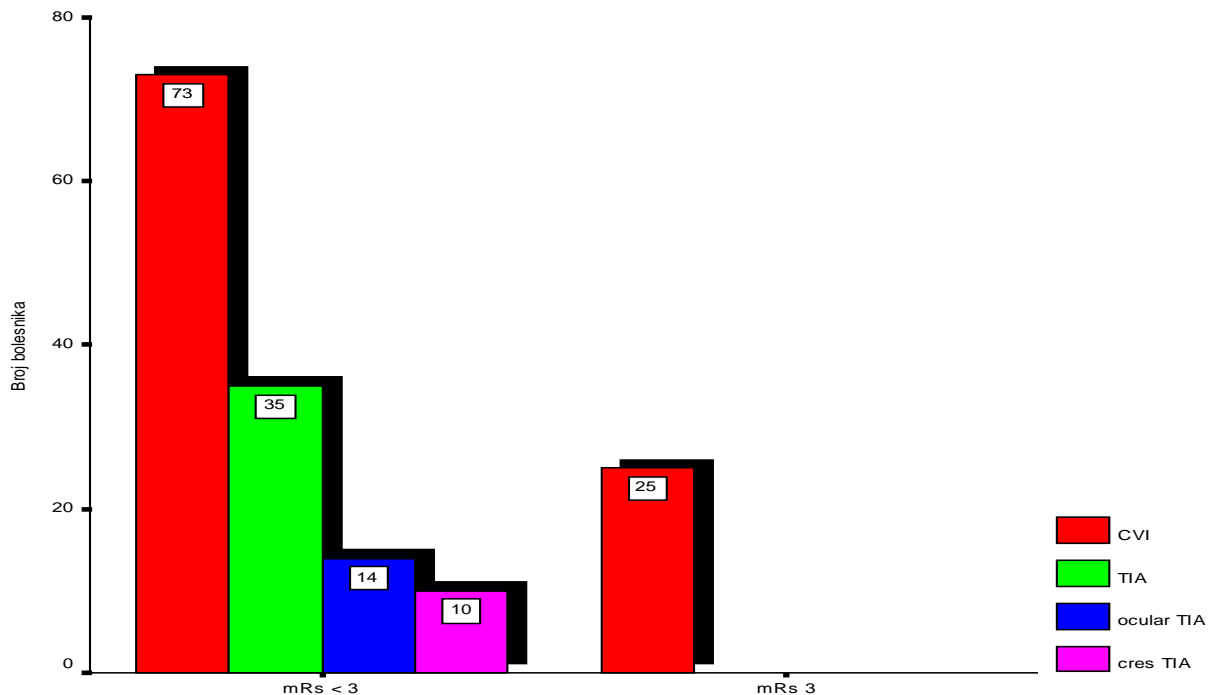
Iako su promene u obe posmatrane podgrupe statistički visoko značajne, pad skora u podgrupama se, takođe, razlikuje posle 10. dana, a posledica je daleko bržeg pada skora zabeleženog u podgrupi bolesnika koji su na početku imali mRS<3 , nego kod onih sa mRS 3.

mRS grupe * CVI/ TIA total

Osobine			CVI/ TIA total				Total
			CVI	TIA	ocular TIA	cres TIA	
mRS skor	mRS < 3	n	73	35	14	10	132
		%	55.3%	26.5%	10.6%	7.6%	100.0%
	mRS 3	n	25	0	0	0	25
		%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		n	98	35	14	10	157
		%	62.4%	22.3%	8.9%	6.4%	100.0%

Tabela 6.5.3.3. poređenje mRS grupa/ CVI/TIA total

Poređenje učestalosti naših bolesnika u odnosu na prisustvo različitih tipova TIA i vrednosti preoperativnog Rankin skora podeljenog u 2 grupe, mRS<3 i mRS 3, pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika ($\chi^2 = 17.902$; $p < 0.01$), a ovo je posledica toga što su bolesnici svih tipova TIA nalaza bili daleko više zastupljeni u grupi mRS<3. Praktično, u grupi bolesnika sa mRS 3 su svi imali CVI.



grafikon 6.5.3.2. poređenje mRS grupa* CVI/ TIA total

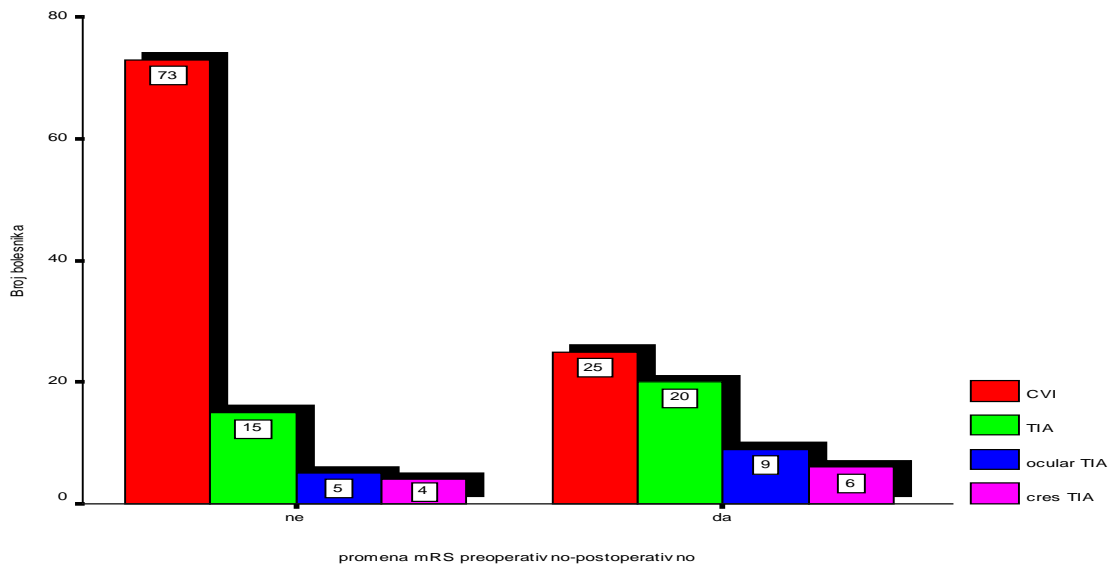
6.5.4. Poređenje Rankin skora prema CVI/ TIA

promena mRS (pre OP-post OP) * CVI/ TIA total

Osobine			CVI/ TIA total				Total
			CVI	TIA	ocular TIA	cres TIA	
promena mRS preOP-postOP	ne	n	73	15	5	4	97
		%	75.3%	15.5%	5.2%	4.1%	100.0%
	da	n	25	20	9	6	60
		%	41.7%	33.3%	15.0%	10.0%	100.0%
Total		n	98	35	14	10	157
		%	62.4%	22.3%	8.9%	6.4%	100.0%

Tabela 6.5.4.1. poređenje promena mRS* CVI/ TIA total

Poređenje učestalosti naših bolesnika u odnosu na prisustvo različitih tipova CVI/TIA total i promenu vrednosti Rankin skora postoperativno u odnosu na preoperativno, pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika ($\chi^2 = 18.050$; $p < 0.01$), a ovo je posledica toga što su bolesnici kod kojih je došlo do promene vrednosti mRS skora bili brojno više zastupljeni kod onih koji su imali TIA nalaz preoperativno. Praktično, kod bolesnika sa bilo kojim tipom TIA u preko 60% slučajeva došlo je do pada mRS-Rankin skora, a kod onih su imali CVI u oko 25.5% zabeležen je pad skora.



grafikon 6.5.4.1. poređenje promena mRS * CVI/ TIA total

Vremena	CVI/ TIA total	prosek	SD	n
mRS preOP	CVI	2.214	.5026	98
	TIA	1.171	.6636	35
	ocular TIA	1.429	.5136	14
	cres TIA	1.400	.6992	10
	Total	1.860	.7202	157
mRS 1 dan postOP	CVI	2.204	.5169	98
	TIA	1.143	.6482	35
	ocular TIA	1.357	.4972	14
	cres TIA	1.400	.6992	10
	Total	1.841	.7295	157
mRS 2 dan postOP	CVI	2.204	.5169	98
	TIA	1.143	.6482	35
	ocular TIA	1.357	.4972	14
	cres TIA	1.400	.6992	10
	Total	1.841	.7295	157
mRS 3 dan postOP	CVI	2.204	.5169	98
	TIA	1.171	.6636	35
	ocular TIA	1.357	.4972	14
	cres TIA	1.400	.6992	10
	Total	1.847	.7265	157
mRS 10 dan postOP	CVI	2.194	.5307	98
	TIA	1.029	.7065	35
	ocular TIA	1.214	.5789	14
	cres TIA	1.300	.6749	10
	Total	1.790	.7847	157
mRS 20 dan postOP	CVI	2.041	.7023	98
	TIA	.829	.7065	35
	ocular TIA	.714	.8254	14
	cres TIA	.800	.7888	10
	Total	1.573	.9351	157
mRS 30 dan postOP	CVI	1.929	.7357	98
	TIA	.629	.6897	35
	ocular TIA	.714	.8254	14
	cres TIA	.800	.7888	10
	Total	1.459	.9506	157

Tabela 6.5.4.2. poređenje numeričkih obeležja prema CVI/TIA total ispitanika

Rezultati Anova testa za tabelu 6.5.4.2.

Efekat	F	df	p
vreme	62.845	6	0.000**
vreme * grupa	4.780	1	0.000**

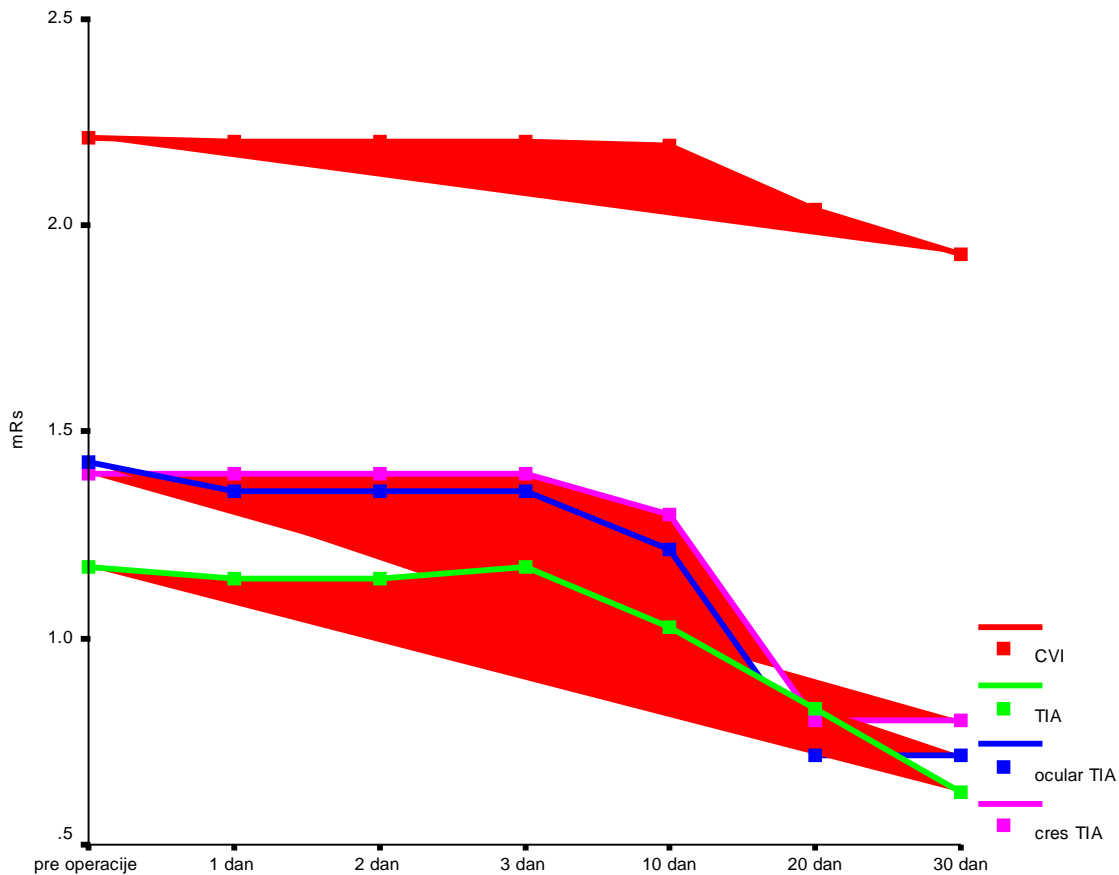
- $p < 0.05$
- ** $p < 0.01$

Rezultati Anova testa za tabelu 6.5.4.2.

Faktor	vreme 7	F	p
vreme 7	Nivo 2 naprema nivo 1	3.059	.082
	Nivo 3 naprema nivo 2	3.114	.077
	Nivo 4 naprema nivo 3	1.238	.268
	Nivo 5 naprema nivo 4	12.294	.001**
	Nivo 6 naprema nivo 5	73.483	.000**
	Nivo 7 naprema nivo 6	83.675	.000**
vreme 7 * CVI/TIA total	Nivo 2 naprema nivo 1	.933	.426
	Nivo 3 naprema nivo 2	.971	.403
	Nivo 4 naprema nivo 3	.731	.535
	Nivo 5 naprema nivo 4	2.747	.045*
	Nivo 6 naprema nivo 5	7.541	.000**
	Nivo 7 naprema nivo 6	4.822	.003**

Dobijeni rezultati pokazuju da je promena, pad mRS bila visoko statistički značajna i po vremenu ali i po analiziranoj grupi (CVI, TIA, ocular TIA, crescendo TIA; podela na bolesnike po različitim tipovima CVI/TIA total preoperativno). Ako se posmatra vreme u 7 posmatranih tačaka, odnosno u periodu preoperativno i zaključno sa 30-dnevnim praćenjem, promena Rankin skora bila je statistički visoko značajna, odnosno pad koji nastupa između 3.-10. dana od operacije je značajan. Taj pad se nastavlja sve do 30 dana postoperativno, pri čemu promene u prva tri analizirana vremena u odnosu na TIA tip podelu nisu bile značajne.

U odnosu na grupe formirane na osnovu tipa TIA i CVI nalaza, one se među sobom razlikuju statistički visoko značajno, odnosno pad Rankin skora koji nastupa između 3.-10. dana postoperativno je vrlo oštar u tri analizirane grupe sa različitim tipovima TIA dok je u grupi preoperativni CVI taj pad daleko blaži i manje izražen.



Grafikon 6.5.4.2. promena mRS prema CVI/TIA total u 30-dnevnom praćenju

6.5.5. Korelaciono-regresioni model

Kod ishodi lečenja na osnovu tipa TIA i CVI nalaza, ispitivana je njihova povezanost sa vrednostima Rankin skora na početku i kraju praćenja, u cilju formiranja regresionih modela koji bi definisali odnose skorova TIA i CVI nalaza. Kako su oba korelaciona koeficijenta pokazala postojanje statistički visoko značajne povezanosti sa vrednostima Rankin skora (mRS), formiran je logistički regresioni model koji ima sledeću jednačinu:

$$\text{pojava TIA} = 4.950 - 2.171 * \text{mRS preOP} - 1.187 * \text{mRS 30 dan postOP}$$

$$\text{pojava CVI} = 4.955 + 0.726 * \text{mRS preOP} + 0.224 * \text{mRS 30 dan postOP}$$

Parametarska korelacija za CVI/ TIA total

		CVI	mRS preOP	mRS 30 dan postOP	TIA total
TIA total	r	-.852	-.495	-.523	.852
	p	.000	.000	.000	.000
	n	157	157	157	157
CVI	r		.636	.639	-1.000
	p		.000	.000	.000
	n		157	157	157
mRS preOP	r			.834	-.636
	p			.000	.000
	n			157	157

- * p < 0.05
- ** p < 0.01

Tabela 6.5.5.1. parametarska korelacija za logistički regresioni model na osnovu CVI/TIA total

Neparametarska korelacija CVI/ TIA total

Osobine		TIA total	CVI	mRS preOP
TIA total	ro		-.972	-.609
	p		.000**	.000**
	n		157	157
CVI	ro	-.972		.647
	p	.000**		.000**
	n	157		157
mRS preOP	ro	-.609	.647	
	p	.000**	.000**	
	n	157	157	
mRS 30 dan postOP	ro	-.608	.636	.829
	p	.000**	.000**	.000**
	n	157	157	157

- * $p < 0.05$
- ** $p < 0.01$

Tabela 6.5.5.2. neparametarska korelacija za logistički regresioni model na osnovu CVI/TIAtotal

Analiza povezanosti, koja je proverena i neparametarskom korelacijom, pokazala je da na vrednosti mRS skora pre operacije, najjači statistički visoko značajan uticaj, je imao broj dana proteklih do operacije, dok ostala obeležja nisu pokazala uticaj na vrednosti skora pre operacije.

Veći broj dana proteklih do operacije povezan je sa većim vrednostima mRS, odnosno lošijim stanjem bolesnika a jednačina regresije je

$$\mathbf{mRS \text{ pre operacije} = 1.629 + 0.004 * \text{broj dana do OP}}$$

Na broj dana do operacije statistički značajan uticaj imala je i razlika vrednosti Rankin skora pre operacije i 30 dana posle iste. Ova povezanost je bila negativna, što znači da duže vreme proteklo do operacije dovodi do manjih razlika u Rankin skoru, do slabijeg oporavka bolesnika i obrnuto, kraće vreme dovodi do većih razlika u skoru. Jednačina regresije je

$$\mathbf{Razlika u mRS = 0.622 - 0.004 * \text{broj dana do OP}}$$

Interesantno je da je na vrednosti ASA skora statistički visoko značajan uticaj imala razlika vrednosti Rankin skora pre operacije i 30 dana posle operacije. Ova povezanost je bila negativna, što znači da manje vrednosti ASA skora dovode do većih razlika u Rankin skoru, do bržeg oporavka bolesnika i obrnuto, veće vrednosti ASA skora dovode do manjih razlika u skoru, do slabijeg oporavka. Jednačina regresije je

$$\mathbf{Razlika u mRS = 0.753 - 0.144 * \text{ASA skor}}$$

Parametarska korelacija

Obeležja		Broj dana od neurološkog događaja do operacije	ASA score	mRS preoOP	mRS 30 dan postOP	mRS razlika
starost	r	.052	.155	-.068	.040	-.165*
	p	.521	.052	.398	.615	.039
	N	157	157	157	157	157
veličina CVI	r	.175	.040	.283**	.329**	-.210*
	p	.085	.698	.005	.001	.038
	N	98	98	98	98	98
Broj dana od neurološkog događaja do operacije	r		.036	.219**	.301**	.242**
	p		.652	.006	.000	.002
	N		157	157	157	157
ASA skore	r	.036		.071	.145	-.163*
	p	.652		.375	.070	.041
	N	157		157	157	157
mRS preOP	r	.219**	.071		.834**	-.137
	p	.006	.375		.000	.086
	N	157	157		157	157
mRS 30 dan postOP	r	.301**	.145	.834**		-.661**
	p	.000	.070	.000		.000
	N	157	157	157		157
mRS razlika	r	-.242**	-.163*	-.137	-.661**	
	p	.002	.041	.086	.000	
	N	157	157	157	157	

- * p < 0.05
- ** p < 0.01

Tabela 6.5.5.3. parametarska korelacija za logistički regresioni model u odnosu na vreme od CVI do operacije, ASA skor, promenu mRS

Neparametarska korelacija

Obeležja		vel CVI	Broj dana od neurološkog dog. do operacije	ASA skore	mRS preOP	mRS 30 dan	mRS razlika
starost	ρ	.077	.062	.130	-.076	.050	-.190*
	p	.452	.441	.105	.342	.538	.017
	N	98	157	157	157	157	157
veličina CVI	ρ		.189	.071	.253*	.321**	-.209*
	p		.063	.490	.012	.001	.039
	N		98	98	98	98	98
Broj dana od neurološkog dogadjaja do operacije	ρ	.189		.060	.265**	.337**	-.285**
	p	.063		.454	.001	.000	.000
	N	98		157	157	157	157
ASA skor	ρ	.071	.060		.076	.159*	-.185*
	p	.490	.454		.343	.046	.020
	N	98	157		157	157	157
mRS preOP	ρ	.253*	.265**	.076		.829**	-.194*
	p	.012	.001	.343		.000	.015
	N	98	157	157		157	157
mRS 30 dan postOP	ρ	.321**	.337**	.159*	.829**		-.689**
	p	.001	.000	.046	.000		.000
	N	98	157	157	157		157
mRS razlika	ρ	-.209*	-.285**	-.185*	-.194*	-.689**	
	p	.039	.000	.020	.015	.000	
	N	98	157	157	157	157	

- * $p < 0.05$
- ** $p < 0.01$

Tabela 6.5.5.4. neparametarska korelacija za logistički regresioni model u odnosu na vreme od CVI do operacije, ASA skor, i promenu mRS

7. DISKUSIJA

Pregledom savremene literature uočava se evidentan trend što ranijeg operisanja bolesnika po akutnom ishemijskom neurološkom deficitu^{1,6,7,9,10,15,159, 173}. Tendencija skraćanja vremena čekanja od akutnog ishemijskog neurološkog deficita do operacije (vreme do intervencije) u zadnjih par godina je vrlo aktuelna u karotidnoj hirurgiji^{116,16, 17,18,19,159}. Takođe se iskristalisao stav da u akutnom periodu CEA ima prednost nad CAS zbog statistički značajno manjeg broja komplikacija^{212,166,174,190}. I rana CEA (3.-14. dan) i odložena CEA (15.-180. dan) kod bolesnika sa signifikantnom karotidnom stenozom i neurološkim događajem koji je prethodio hirurškoj intervenciji su opcije koje su opšte prihvaćene^{9,15,16,17,18,158,159}.

Deskripcija celog rada i poređenje prema grupi operacije

U radu je analizirano 157 ispitanika podeljenih u dve grupe u zavisnosti od vremena proteklog od neurološkog deficita, do karotidne endarterektomije –CEA. Prosečna starost bolesnika u celom uzorku je bila 66,65 godina, sa rasponom vrednosti od 51 do 85 godina. Grupa I je imala 50 bolesnika (rana CEA, urađena od 3.-14. dana po indeksiranom neurološkom događaju), prosečne starosti 66,44 godine, a grupa II 107 bolesnika (odložena CEA, urađena od 15.-180. dana), prosečne starosti 66,76 godina. U grupi I je bilo 56%, u grupi II 71% muškaraca, sumarno u celom uzorku 66,2%, pa je poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na pol i posmatranu grupu pokazalo da ne postoji statistički značajna razlika. Grupe su bile homogene, odnosno starost bolesnika je imala karakteristike bliske normalnoj distribuciji.

Stromberg izveštava o prosečnoj starosti ispitanika od 72.6 godina (3.-14. postoperativni dan) i 71 godina (15.-180. postoperativni dan)⁹. Rantner navodi prosečnu starost ispitanika 70.9 godina (3.-7. postoperativni dana), 71 godinu (8.-14. postoperativni dan) i 68.5 godina (15.-180. postoperativni dan)¹⁶⁷. Takođe Rathenborg i saradnici prikazuju prosečnu starost od 71 i 72 godine²⁰⁷. Batchelder navodi prosečnu starost od 74 godine¹⁵⁶. Rantner¹⁶⁷, Stromberg⁹, Rathenborg²⁰⁷ i Batchelder¹⁵⁶ su imali zastupljenost muškog pola u uzroku od 73% vs. 66,7% vs

68% vs 67,6%. Uporedivši sa rezultatima u ovom radu vidimo da su ispitanici u Srbiji mlađi u proseku 5 godina od objavljenih rezultata, sa sličnim procentom zastupljenosti muškog pola.

Prosečno vreme do intervencije u celom uzorku je bilo 52,24 dana sa rasponom od 4 do 175 dana. U Grupi I je prosečno vreme do intervencije bilo 9,5 dana a u grupi II 72,22 dana, i postojala je statistički visoko značajna razlika. Ovo je očekivano jer je vreme do intervencije bilo kriterijum za formiranje grupa.

Analizirajući period od 2007. do 2012. godine den Hartog je na seriji od 555 CEA imao značajnu redukciju prosečnog vremena od prvog neurološkog događaja do CEA sa 53 dana 2007. na 21 dan 2012. godine²⁰⁴. Vreme između najnovijeg neurološkog događaja do CEA je skraćeno sa 45 dana na 17 dana²⁰⁴. Tokom 2010. godine je promenjen hospitalni proces sa ciljem smanjenja vremena čekanja na CEA, što je podrazumevalo poboljšanje pristupa do lekara, dijagnostike i operacione sale²⁰⁴. Zaključio je da male promene u organizaciji prijema signifikantno redukuju čekanje od indeksiranog neurološkog događaja do CEA, ali je 2012. još uvek to vreme bilo iznad preporučenih 14 dana po indeksiranom događaju²⁰⁴. Definicija „indeksiranog događaja“ ima veliki uticaj na dužinu čekanja, i mora se uniformisati za sve studije²⁰⁴. Pacijenti sa CVI su mnogo brže transportovani do jedinica za lečenje moždanog udara od pacijenata sa TIA^{204,198,116}. Ako se zna da je rizik od ponovljenih neuroloških deficita sa 5-7% u prva dva dana narastao na više od 12% u 14 dana jasno je zašto je važno operisati čim pre¹¹⁶. Zaključak je da se mora skratiti interval između prvog pregleda lekara i prve posete vaskularnom hirurгу, jer je multivarijantana analiza ovu varijablu izdvojila kao važan faktor za redukciju čekanja na hirurgiju^{173,174,204}. Prosečno vreme čekanja do pregleda vaskularnog hirurga je skraćeno sa 10 na 3 dana^{173,204}. CEA treba klasifikovati kao poluurgentna procedura i tako bi se bitno redukovalo vreme kašnjenja^{204,116,172}.

Ballota referiše o prosečnom čekanju na CEA od 18 dana u grupi ranih CEA (< 30 dana od neurološkog događaja do CEA) i 59 dan u grupi odloženih CEA (>30 dana po neurološkom događaju)¹⁹⁵.

Salem i Naylor su 2011. godine imali vreme do intervencije prosečno 9 dana, a od prijema na vaskularnu hirurgiju do operacije od 4 dana¹⁶⁸. Samo 1,8%

ispitanika je operisano unutar dva dana od indeksiranog događaja, 41,3% od 3.-7. dana, a 33,9% unutar 8.-14. dana, i posle 14. dana od TIA/CVI su operisali 22,9%¹⁶⁸. Razlozi zbog kojih je operacija odložena posle 2 sedmice od indeksiranog neurološkog događaja su: zakasnela prezentacija, promena kliničkog statusa pacijenta, kašnjenje sa prijemom u jedinice za lečenje moždanog udara, nesposobnost za anesteziju, kašnjenje u predstavljanju pacijenta vaskularnom hirurgu, i na kraju odbijanje pacijenta da se operiše i nedostupnost hirurga¹⁶⁸.

Leicester grupa (Ali, Stephenson i Naylor) je 2013. godine imala prosečno vreme do intervencije 8 dana, a 2006. godine 40 dana²⁰⁵. Pri tom kod 85% bolesnika CEA je urađena do 14 dana po indeksiranom događaju, a unutar 7 dana kod 45% bolesnika²⁰⁵. Međutim 11% pacijenata još uvek ima recidivne simptome pre operacije²⁰⁵. Razlozi kašnjenja urgentne CEA (u prva 48 sata) su sledeći: prijem neposredno ili za vikend kada nema operacija, pacijenti premešteni za sledeću utorak/petak operativnu listu, produžena preoperativna priprema zbog komorbiditeta, i ostali uzroci²⁰⁵.

U radu objavljenom 2015. godine Batchelder je imao prosečno vreme od neurološkog simptoma do operacije 8 dana¹⁵⁶. Prosečno kašnjenje između transfera bolesnika sa TIA klinike do CEA je 3 dana¹⁵⁶. U poređenju sa grupom koja je operisana dve godine ranije smanjenje je za 1,5 dan u prosečnom čekanju od indeksiranog neurološkog događaja do CEA¹⁵⁶.

Gorlitzer i saradnici¹⁴ su imali prosečno vreme od indeksiranog neurološkog događaja do CEA četiri dana (9 h-12 dana). Wang je imao prosečno vreme od inicijalnog simptoma do operacije od 2,7 meseci²¹¹.

Doig u International Carotid Stenting Study (ICSS) je imao prosečno vreme do intervencije od 40 dana, sa tim da je samo 18% bolesnika operisano unutar 14 dana od simptoma²⁰⁹.

Reid i saradnici su analizirali razloge zašto preporučeno vreme od 48 sati od simptoma do CEA nije očekivano³. Vreme do intervencije je retko manje od dve sedmice³. Jedan od šest pacijenata ignoriše simptome, manje od polovine se obrati lekaru opšte prakse unutar prva dva dana od simptoma³. Zanimljivo je da su pacijenti sa kolapsom (koji nije simptom insuficijencije u karotidnoj teritoriji) shvaćeni mnogo ozbiljnije i preko 70% je upućeno na sekundarni nivo zdravstvene zaštite, a svega 2% pacijenata ignoriše probleme³. Pacijenti sa TIA i okularnom

TIA su u oko 13-16% ignorisali simptome, a lekaru opšte prakse se obratilo od 47-56% bolesnika, pri čemu je 43% pravilno interpretiralo simptome³. Dakle nove smernice sugerišu CEA u prva 2 dana ili u prvih 14 dana po neurološkom deficitu, ali je praktično vreme čekanja pacijenata na neurološkim klinikama oko 12 dana, i samo je 35% bolesnika neurološki procenjeno i operisano unutar 7 dana^{10,11,16,17,18,19}. Uprkos svemu je vreme čekanja od moždanog infarkta do CEA u proseku od 2 do 4 nedelje^{10,11,16,17,18,19}.

Kod den Hartoga i saradnika je trend skraćennja čekanja na CEA izgledao ovako: tokom 2007. godine je bilo 10,5%, a 2009. godine već 15,4% i 2012. godine 32,4% operisanih unutar dve nedelje po prvom neurološkom događaju²⁰⁴. Tokom 2007. godine je prosečno vreme čekanja od TIA/CVI do CEA bilo 53 dana, 2009. godine 47,5 dana i 2012. godine 21 dan²⁰⁴.

Poredeći rezultate u periodu 2004-2005. i 2011-2013. godine, zapaža se redukcija prosečnog čekanja na CEA posle CVI/TIA sa 9 i 6 na 4 dana u pojedinim centrima, što je definitivni trend objavljen u više radova¹⁶⁷⁻¹⁷³

Ukupno je u celom uzorku 80,3% ispitanika imalo hipertenziju (HTA), u grupi I 80% i grupi II 80,4%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo HTA i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika. Gorlitzer¹⁴, Stromberg⁹, Batchelder¹⁵⁶ su imali prisutnu hipertenziju u 60,9% vs 77,4% - 79,6% (u zavisnosti od grupe) vs 76%. U grupi simptomatičnih pacijenata je Kadoglou imao 87,5% ispitanika sa hipertenzijom²¹⁰. Wang referiše o 65,2% pacijenata sa hipertenzijom²¹¹.

Šećernu bolest je imalo 37,6% i to u grupi I 34% i grupi II 39,3% ispitanika. Ne postoji statistički značajna razlika između posmatranih grupa u odnosu na prisustvo šećerne bolesti. Wang-ova²¹¹ studija je imala 28,3% dijabetičara, Švedska studija Stromberga⁹ od 19,2% do 20,1%. Kadoglou²¹⁰ izveštava o 26,3%- 30% a Leicester grupa¹⁵⁶ 22% i 33%, dok je najveću učestalost dijabetičara od 42,9% do 44,4% imao Gorlitzer iz Bečke istraživačke grupe¹⁴.

Hiperlipidemiju (HLP) je imalo 48,4%, i to grupi I 48% i grupi II 48,6%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo hiperlipidemije i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika. Gorlitzer je imao 39,4% ispitanika sa hiperlipidemijom u celoj seriji i čak 75% u grupi urgentih CEA¹⁴. Taurino²⁰⁶ u 35% - 44,2%, a Rothwell¹³⁵ u 34,9% su imali

prisustvo hipelipidemije u objavljenim serijama. U ovom radu je učestalost HLP bila veća od objavljenih rezultata .

Hroničnu opstruktivnu plućnu bolest (HOPB) je imalo 20.4% , u grupi I 16% i grupi II 22.4%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo HOPB i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika. Taurino²⁰⁶ je imao 9.2 % , a Gorlitzer¹⁴ u grupi urgentih CEA 17.9% i u grupi odloženih CEA 25.5% ispitanika sa HOPB.

Kardiološke bolesti (CMP) je ukupno imalo 49% ispitanika, u grupi I 48% i grupi II 49.5%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CMP-a i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika. Brinjikji je u grupi asimptomatskih CEA imao 40%, a u grupi simptomatska CEA operisanih > 2 sedmice 24% i grupi CEA operisane <2 sedmice 35,4% ispitanika sa kardiološkim bolestima¹⁶⁹. Sličan rezultat od 37% je imao i Paty²⁰⁰. Dorigo²⁰¹ je imao 32,8%, Wang²¹¹ 21,7%, i Kadoglou²¹⁰ u grupi simptomatskih CEA 40% i u grupi asimptomatskih CEA 44,7% kardioloških oboljenja. Johansson izveštava o 36% bolesnika sa kardiološkim komorbiditetom u grupi od 230 CEA²⁰².

Perifernu arterijsku okluzivnu bolest (PAD) je ukupno imalo 37,6%, po grupama: I 36% i II 38,3%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo PAda i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika. Pennekam referiše o 23% bolesnika sa PAD²⁰³. Dorigo i saradnici su imali 31,2 % PAD ispitanika²⁰¹. Ballotta i saradnici su imali 38% do 41% PAD nalaza¹⁹⁵.

Od 157 ispitanika pušača je bilo 58,6%, u grupi I 58% i grupi II 58.9%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo navike pušenja i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika. U radu Brinjikja i saradnika aktivnih pušača je u grupi simptomatskih pacijenata operisanih <2 nedelje bilo 18.4% a u grupi operisanih > 2 nedelje 21.2%¹⁶⁹. Bivših pušača je bilo u obe grupe 41.3% i 43.2%¹⁶⁹. Paty i saradnici²⁰⁰ su 34% pušača pronašli u uzorku od 228 ispitanika. U Strombergovoj studiji aktivnih pušača je bilo 20.9% vs 21.6% vs 20.2% vs 18.6% vs 20.1% u grupi pacijenata kojima je CEA urađena 0-2 dana vs 3-7 dana vs 8-14 dana vs 15-180 dan po indeksiranom neurološkom događaju⁹. Johansson referiše o 19% aktivnih pušača²⁰². Batchelder prikazuje

učestalost od 70% aktivnih i pasivnih pušača¹⁵⁶. Broj pušača u ovoj studiji isti je kod oba pola uz skoro tri puta veću učestalost poredeći sa objavljenim rezultatima.

Ipsilateralnu stenozu operisane unutrašnje karotidne arterije (ACI) od 50-69%, ukupno je imalo 3,2%, i to u grupi ranih CEA(I) 8,0% i u grupi odložena CEA (II) 0,9%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz stepena stenozе operisane ACI i posmatrane grupe pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali stenozu ACI 50-69% bili češći u grupi rane CEA , dok je u grupi odložene CEA ovakav nalaz bio redak.

Zašto je više simptomatskih karotida se hemodinamsko neznačajnom stenozom operisano u grupi I? Analiziraćemo karakter aterosklerotskog plaka u operisanoj ACI. Ukupno je u celoj studiji bilo 61,1% stabilnih aterosklerotskih plakova i 38,9% nestabilnih plakova. Međutim u grupi rana CEA (I 3.-14. dan) je bilo 54% nestabilnih plakova a u grupi odložena CEA (grupa II 15.-180. dan) 31,8%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz karakter aterosklerotskog plaka u ACI (intraoperativni nalaz) i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici sa nestabilnim plakom bili više zastupljeni u grupi rana CEA (I), dok je u grupi odložena CEA (II) bilo više nalaza stabilnog plaka. Nestabilni aterosklerotski plak ACI je uzrok TIA/CVI, pa je zbog toga i statistički visoko značajno prisutniji u grupi rane CEA. Nestabilni aterosklerotski plakovi su češći u grupi ranih CEA, jer se ti bolesnici operišu relativno brzo posle neurološkog ishemijskog deficita. Reparatorni mehanizmi u prve dve nedelje po disrupciji plaka nisu dovoljni da stabilizuju plak što se i detektuje na ranim operacijama, nasuprot odloženim CEA gde je veći procenat stabilnih plakova.

Kod pacijenata prilikom karotidne endarterektomije (CEA) operisanih unutar 4 nedelje od TIA, u 66% slučajeva je nađen prizidni tromb ili labavo fiksirani ostaci tromba. Ako je interval između neurološkog događaja i operacije duži, lokalna prizidna tromboza se nađe u 21%^{37,67,80}. Rezultat mog rada je kompatibilan sa radovima Gunninga, Harrisona i ECST (European Carotid Surgery Trial) studije. Da li se može predvideti koji su plakovi nestabilni i eventualno sprečiti posledični CVI? Serumska koncentracija galectin-3 je u limitiranim serijama pokazala korelaciju sa nestabilnim koronarnim plakom²¹⁹.

Međutim serumska koncentracija galectin-3 nije pokazala korelaciju sa vulnerabilnošću karotidnog plaka²¹⁰. Kadoglou i saradnici sa dokazali statistički značajnu povezanost između niske koncentracije galectin-3 u vulnerabilnom karotidnom plaku i ipsilateralnog ishemičnog CVI²¹⁰. Galectin-3 je predominantno antiinflamatorni medijator čija se koncentracija u karotidnom plaku višestruko povećava terapijom statinima. Dakle niska koncentracija galectin -3 korelira sa kliničkom i ultrazvučnom definicijom nestabilnog plaka²¹⁰. Dugotrajna upotreba statina indukuje povećanje intraplakalne koncentracije galectin-3 koji posreduje stabilizaciju karotidnog plaka²¹⁰.

Iz navedenog je jasno da nemanifestan nestabilni karotidni plak osim ultrazvučne dijagnostike za sada ne može biti detektovan sigurnim laboratorijskim testom. Veliki broj nestabilnih plakova u grupi I je direktna uzrok CVI i preporučljivo je da pacijenti čim pre započnu terapiju statinima radi stabilizacije plaka čime se redukuje i procenat moždanih i koronarnih infarkta.

Na uzorku od 9308 CEA su Halm i saradnici¹⁹⁹ (od kojih je 72% asimptomatskih) imali ulcerisan nestabilni plak u 5,6% i to plitak ulcerisani plak u 4,7% i dubok ulcerisan plak u 0,9%. Ballota je u grupi ranih CEA (<30 dana od TIA/CVI do CEA) imao 33% ulcerisanih nestabilnih plakova, a u grupi odložene CEA (>30 dana do CEA) 27%¹⁹⁵. Rothwell je na bazi od 5893 pacijenta iz ECST i NASCET baze podataka identifikovao 43,3% iregularnih ili ulcerisanih plakova¹³⁵.

Stenozi ipsilateralne ACI od 50-70% je u radu koji je objavio Pennekamp imalo 6% operisanih, sa rasponom u zavisnosti od grupe od 5% i 12%²⁰³. U grupi ranih CEA stenozi ACI do 70% je imalo 17,8% i u odloženoj grupi 17 % u retrospektivnoj studiji na 1000 ispitanika Rodckmana i saradnika¹⁹⁸.

Stenozi ACI od 70-89% je imalo 78,3% operisanih u celom uzorku. U grupi I 72% i grupi II 81,3%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz stenoza ACI od 70-89% i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika.

Prosečnu stenozu ACI od 70-90% u grupi ranih CEA od 85% i u grupi odloženih CEA od 83% referiše i Ballotta sa Univerziteta Padova¹⁹⁵. Prosečan stepen stenoze od 79,8% je objavio i Taurino²⁰⁶.

Sbarigia je na simptomatskoj strani imao 51% stenoza ACI od 70-89% i 32,3% stenoza ACI 90-99%¹⁹⁷. U radu objavljenom 2015. godine Rantner i saradnici referišu o 69,45%-72,1% stenoza simptomatske ACI od 75-90%. Kontralateralnu stenozu su imali u 6,6%-10,1 % ispitanika¹⁶⁷. Ipsilateralnu stenozu ACI >80% učestalosti 69,8% do 87% u radu objavljenom iste godine referiše grupa istraživača iz Geteborga¹⁷².

Stenozu ACI od 90-99% je imalo 42% ispitanika, i to u grupi I 40% i grupi II 43%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na nalaz ACI i posmatranu grupu pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika.

Stenozu kontralateralne ACI >70% u celom uzorku je imalo 26,8% i to u grupi I 26% i grupi II 26,8%. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u odnosu na ovo obeležje.

Okluziju kontralateralne ACI je ukupno imalo 5,7% ispitanika, sa sledećom distribucijom : grupa I 6 % i II 5,6%, bez statistički značajne razlike između grupa u odnosu na posmatrano obeležje.

Pennekamp i saradnici su imali kontralateralnu stenozu ACI>70% u 16%²⁰³. U studiji je bilo 88% simptomatskih karotidnih stenoza²⁰³. Sbarigia je imao samo 11% kontralateralnih stenoza ACI >70% uključujući i 6% okluzija ACI¹⁹⁷. Pennekamp referiše okluziju kontralateralne karotide od 13%²⁰³. Stromberg je kontralateralnu okluziju ACI imala u 10,9% ispitanika bez statistički značajne razlike po grupama⁹. Okluziju kontralateralne ACI učestalosti 11,2% i 14,7% prikazuje i Rockman¹⁹⁸.

Vilisov arterijski cirkulus na bazi mozga je bio kompletan kod 62,4% pacijenata, bez statistički značajne razlike među grupama.

Tranzitorne ishemijske atake (TIA), uključujući okularnu TIA, krešcendo TIA i TIA, u celom uzorku je imalo 37,6% ispitanika. U grupi I je bilo 50% svih tipova TIA nalaza, a u grupi II 31,8%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo različitih tipova TIA i grupa je pokazalo da postoji statistički značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici svih tipova TIA nalaza bili više zastupljeni u grupi ranije operisanih (I). Poređenje po okularnoj TIA i TIA među

grupama nije pokazalo statistički značajnu razliku. Najveća razlika je u krešćendo TIA gde je u grupi ranije operisanih 3 puta više ovakvih nalaza nego kod grupe II.

Sve tipove TIA je imalo 82% bolesnika a CVI 18% u grupi od 212 ispitanika kojim su objavili Batchelder i saradnici iz Leicestera¹⁵⁶. U grupi ranih CEA je Stromberg imala okularnu TIA u 17,6%, a TIA u 36,6% , što ukupno iznosi 54,2%¹⁷². Sve tipove TIA u grupi 0-2 dan je bilo 47,3%, grupa 3-7 dan 45,1%, grupa 8-14 dan 41,2% i 15-180 dan 34% uz postojanje statistički značajne razlike između grupa⁹. Rantner je u grupi operisanih: od 0-2 dana vs 3-7 dana vs 8-14 dana vs 15-180 dana imala TIA- okular TIA u sledećem procentu: 55,8%-18% vs 41,6%-23,3% vs 39,7%-24,3% vs 22,5%-20,5%¹⁶⁷. Ukupno u seriji od 761 ispitanika je bilo svih tipova TIA 61,4%¹⁶⁷. Poredeći sa našim rezultatima u grupi 3-14 dan je procenat svih tipova TIA manji od rezultata objavljenih u literaturi (50% vs. 61,4 % u Ranter grupi vs. 54,2% u Stromberg grupi). Kompatibilno je da su u grupi ranih CEA dominirali nalazi TIA u više od 2/3 ispitanika u poređenju sa CVI.

Moždani infarkt (CVI) je ukupno imalo 62,4% bolesnika. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali CVI nalaz bili češći u grupi odložene CEA u odnosu na ranu CEA (68.2 % prema 50.0%).

Stromberg referiše o 45,8% CVI¹⁷². Stromberg je u grupi operisanih od 3-7 dana imala CVI u 37,3%, od 8-14 dana 40,9% i od 15-180 dana 39,2%⁹. Procenat CVI u seriji Rantnera je 38,6% a po grupama : 0-2 dana vs 3-7 dana vs 8-14 dana vs 15-180 dana je učestalost sledeća 26,2% vs 35,2% vs 36% vs 57%¹⁶⁷. U ovom radu je u odloženoj grupi (II) procenat CVI kompatibilan sa rezultatima objavljenim u literaturi. CVI nalaz je dominantan u grupi odloženih operacija posle 15 dana po indeksiranom neurološkom događaju. U radu den Hartoga u periodu od 2007. do 2012. godine na 555 CEA je procenat prezentujućih simptoma bio ovako raspoređen: 2007. godine je bilo TIA 47,5%, okularne TIA 21,1% i CVI 31,5%. Tokom 2012. je bilo (grupi od 105 CEA) 52,4% TIA, okular TIA 27,6% i CVI 20%²⁰⁴. Rockman je na 1046 ispitanika imao 62,7% TIA i 37,3% CVI nalaza¹⁹⁸.

Moždani infarkt do 1 cm veličine u grupi I je imalo 48% a u grupi II 23,3% ispitanika. Veličina CVI do 2 cm je dominirala u grupi II gde je bilo 50,3% ovakvih nalaza, nasuprot grupe I sa 32%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na veličinu CVI-a i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali CVI veličine do 1 cm bili nešto češći u grupi ranih CEA, dok je u grupi odložene CEA dominirala veličina CVI-a od 1 do 2 cm.

Subkortikalnih CVI je bilo 61,2% a kortikalnih 38,8%, bez statistički značajne razlike između grupa za posmatrano obeležje.

Paty referiše o 35% kortikalnih i 75% subkortikalnih infarkta²⁰⁰. Prosečna veličina infarktne lezije mozga je 1,17 cm +/- 1,42²⁰⁰. U radu Ballotta i saradnika je po CT nalazu moždani infarkt klasifikovan kao: mali ili lakunarni (< 2 cm), te veliki ili nelakunarni (>2cm) i mešani infarkt¹⁹⁵. Subkortikalnih infarkta je bilo 70% a kortikalnih 30%¹⁹⁵. Veličina infarkta je u grupi dubokih subkortikalnih lezija bila 4,8+/- 2,7 mm, u prelaznoj zoni 15,7+/-7,6 mm i u kortikalnoj zoni 28,1+/-8,2 mm¹⁹⁵.

Prosečni ASA (American Society of Anesthesiology) skor za ceo uzorak je bio 2,35, u grupi I 2,32 i u grupi II 2,37. U celom uzorku je bilo 64,3% ASA 2 i 35,7% ASA 3. U grupi I je bilo 68% ispitanika sa ASA 2 skorom, i 32% sa ASA 3. U grupi II je bilo 62,6% sa ASA 2 i 37,4% sa ASA 3 skorom. Poređenje učestalosti grupa u odnosu na ASA skor nije pokazalo statistički značajnu razliku.

Insbruška grupa istraživača je na uzorku od 226 CEA imala ASA 2 skor u 42%²¹³. Zaključili su da je skor ASA>2 kod pacijenata operisanih u kratkom periodu posle neurološkog događaja (<12 dana) signifikantan prediktor povećanog perioperativnog morbiditeta i mortaliteta²¹³. Rankin skor mRS 2 i manje je imalo 66% ispitanika²¹³. U istom radu su ASA>2 i mRS >2 skor signifikantni prediktori povećanog perioperativnog morbiditeta i mortaliteta u grupi ranih CEA nakon TIA/CVI događaja²¹³. Takođe pacijenti rangirani kao ASA 2 i mRS 2 mogu se bezbedno operisati u kraćem vremenskom intervalu nakon indeksiranog neurološkog događaja²¹³.

Everziona CEA je dominantni tip operativnog lečenja sa 89,8% u poređenju sa standardnom CEA koja je urađena kod 10,2% pacijenata. Nije bilo statistički

značajne razlike po grupi ispitanika u odnosu na tip urađene operacije, što je tip CEA isključilo kao faktor koji je doprinosaio razlici među grupama.

Strombergova grupa je everzionu CEA izvodila u 27,1% ispitanika, sa statistički značajnom razlikom između grupa, gde je u grupi 3-7 dan rađeno 32% everzionih CEA naspram grupe 15-180 dan u kojoj je 22,3% operacija učinjeno everzionom tehnikom⁹. Nasuprot ovom radu Paty dominantno koristi everzionu CEA u 68% slučajeva.

Svi pacijenti u ovoj studiji su operisani u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Zavisno od stavova procenat opštih anestezija kod CEA se kreće od 20% do 100%^{6,10,15,200}. Pošto su svi pacijenti operisani u opštoj anesteziji to je ovo obeležje isključilo kao faktor mogućih razlika između posmatranih grupa. Doig referiše o 79,2% operisanih u opštoj anesteziji²⁰⁹.

Intraluminalni protektivni šant je upotrebljen u ukupno 8,9% operisanih, i to u grupi I 12% i grupi II 7,5%, bez statistički značajne razlike po posmatranoj grupi, a to je posledica toga što u obe grupe operisanih bolesnika u 88-92,5% slučajeva nije korišćen šant, što je ovo obeležje isključilo kao varijablu od značaja za rezultate koje sam dobio.

U zavisnosti koji tip CEA preferira pojedini istraživač su i učestalosti upotrebe protektivnog šanta različite. U načelu kod klasične CEA veći je procenat upotrebe šantova, od toga da se koriste rutinski ili po potrebi, a kod everzione CEA šant se uglavnom upotrebljava po potrebi. Bourke je u 10-15% CEA koristio šant²²⁰. Šant je u Stromberg studiji korišćen u 21,3%⁹. U radovima gde je dominantna everziona CEA elektivna upotreba šanta je bila 9%, a urgentna 7%²⁰⁰. U ICSS studiji šant je korišćen u 39,5% uz naznaku da je standardna CEA rađena kod 80% bolesnika²⁰⁹.

Prosečna dužina vaskularne kleme na ACI tokom CEA, za celu grupu je bila 15,03 minuta, u grupi I 13,60 minuta i u grupi II 15,70 minuta.. Rezultati i vreme klemovanja ACI su kompatibilni sa objavljenim u literaturi^{168,167,178}. Doig je u grupi od 821 CEA u sklopu ICSS (International Carotid Stenting Study) imao prosečno vreme klemovanja ACI od 23 minuta, pri čemu je 20% operisanih korišćena tehnika everzione CEA²⁰⁹. Wang je imao prosečno vreme karotidne kleme od 11,7+/- 3,4 minuta pri everzionim CEA²¹¹.

Bourke i saradnici su objavili rezultate u kojima su pacijenti kod kojih je urađena klasična CEA sa šantom u poređenju sa everzionom CEA imali statistički značajno više neuroloških lezija detektovanih DWI-MRI pregledom²²¹. Pregled je rađen DWI-MRI neuroimagingom 2 dana pre i 5 dana nakon CEA, pri čemu su svi bolesnici operisani u lokalnoj anesteziji i šant je rađen samo kod onih koji su po klemovanju pokazivali šant zavisnost. Sve bolesnike je operisao isti hirurg sa skoro 2000 urađenih CEA²²¹. Kod simptomatskih CEA je bilo 15% pozitivnih DWI-MRI nalaza. Jedana od osam CEA je razvila novu DWI leziju. Budni pacijenti sa šantom su visoko statistički značajno asocirali sa razvojem nove DWI lezije u poređenju sa nešant everzionom CEA tehnikom²²¹. Zaključili su da je everziona CEA bez šanta imala protektivni efekat za cerebralnu ishemiju u odnosu na šant grupu rađenu klasičnom CEA²²¹.

Poređenju prema polu bolesnika

Dobijeni rezultati poređenja numeričkih obeležja u odnosu na pol bolesnika pokazuju da je postojala statistički značajna razlika samo prema prosečnom broju dana proteklom od neurološkog događaja do operacije koji je bio značajno duži kod ispitanika muškog pola. Osobe muškog pola su imale prosečno vreme do intervencije 55,72 dana, a osobe ženskog pola 45,47 dana. Zastupljenost muškog pola u celom uzorku je 66,2%. Nije nađena značajna razlika u prosečnim vrednostima ostalih praćenih numeričkih osobina u odnosu na pol bolesnika.

Poredeći učestalost svih neparametarskih obeležja u odnosu na pol ispitanika nije nađena statistički značajna razlika, osim u slučaju šećerne bolesti. Poređenje učestalosti pacijenata u odnosu na pojavu dijabetesa i pol ispitanika pokazalo je da postoji statistički značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici sa prisustvom dijabetesa bili više zastupljeni kod muškog pola. Osobe muškog pola su u 42,3% slučajeva imale šećernu bolest, nasuprot ženskom polu gde je učestalost bila 28,3%.

Morbiditet i mortalitet nakon CEA

Ukupna stopa opšteg morbiditeta je bila 2.5%, a samo kardiološkog - infarkt miokarda (IM) morbiditeta je bila 1.9%, dok je stopa respiratornog morbiditeta bila 0,6%.

Ukupna stopa specifičnog hirurškog morbiditeta je bila 3.8%, pri čemu je hematom rane imalo 3,2% a lezije kranijalnih nerava 0,6% ispitanika.

Ukupna stopa specifičnog neurološkog morbiditeta -CVI je bila 2.5%, a kada se sabere i IM onda je stopa **CVI/IM/smrt** bila 4.4%. Totalna stopa morbiditeta, iznosila je 8.8% za celu bazu.

Mortaliteta u obe grupe nije bilo, stopa je 0%.

Stopa opšteg morbiditeta je u grupi I je bila 2.0% a u grupi II 2.8%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na opšti morbiditet je bio približno isti.

Stopa IM (infarkta miokarda) je u grupi I 2.0% a u grupi II je 1.9%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na IM je približno isti. Stopa respiratornih komplikacija u grupi I je 0%, a u grupi II 0,9%.

Stopa specifičnog hirurškog morbiditeta je u grupi I 4.0% a u grupi II 3.7%. U grupi ranih CEA (I) smo imali 2 hematoma rane i nije bilo lezija kranijalnih nerava. U grupi odloženih CEA (II) je bilo 3 hematoma rane i 1 lezija kranijalnih nerava. U grupi II je bilo 2,8% hematoma rane i 0,9% lezija kranijalnih nerava. Ukupno je bilo 5 hematoma rane i svi su reintervenisani. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na specifični morbiditet je bio približno isti.

Stopa CVI je u grupi I (3-14 dan) bila 2.0% a u grupi II (15-180 dan) je 2.8%. U grupi I je bio jedan minor CVI, a u grupi II tri minor CVI. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na CVI morbiditet je približno isti. Svi proceduralni CVI su registrovani u nultom i prvom danu nakon CEA.

Kada se saberu svi morbiditeti onda je u grupi I ukupni morbiditet bio 6.0% a u grupi II 7.5%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na totalni morbiditet je bio približno isti .

CVI/IM/smrt stopa je u grupi I (3-14 dan) bio 4.0% a u grupi II (15-180 dan) je bio 4.7%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na CVI/IM/smrt stopu je bio približno isti.

Poredeći rezultate na 228 CEA urađenih od I do IV nedelje po neurološkom deficitu Paty je dobio sledeće rezultate: pacijenti operisani u I nedelji su imali perioperativni CVI u 2,8%, u II nedelji 3,4%, u III nedelji 3,4% i u IV nedelji 2,6%²⁰⁰. Našao je vezu između preoperativne veličine infarkta i verovatnog neurološkog deficita nakon CEA²⁰⁰.

Brinjikji je u grupi simptomatskih bolesnika operisanih do dve i posle dve nedelje od neurološkog deficita, imao kombinovani CVI/IM/smrt 3,8% i 6,4%, te je jedino vreme operacije relevantna varijabla koja asocira sa postoperativnim komplikacijama¹⁶⁹. Takođe je perioperativni infarkt miokarda imalo 0,4-1% ispitanika¹⁶⁹. Perioperativni infarkt miokarda u velikoj meta analizi koja je uključila 4224 pacijenata je imalo 0,8-6,6% ispitanika¹⁸⁸.

Ukupni 30 dnevni morbiditet i mortalitet posle CEA u multicentričnoj italijanskoj studiji je bio 7,3%¹⁹⁷. U multicentričnoj studiji austrijskih i nemačkih autora na 226 CEA je ukupna 30 dnevna CVI/smrt stopa bila 8,4%²¹³.

Rezultati Paty i saradnika su sledeći : kod grupe operisane od 7.-14. dana posle TIA/CVI je učestalost hematoma na vratu bila 3,4%, kardioloških komplikacija je bilo 1,7%, i povreda kranijalnih nerava u 0%²⁰⁰. Kod grupe operisane 2.-3. sedmice je hematom rane imalo 3,4% i grupa operisana od 3.-4. nedelje po moždanom udaru je imala hematom u 2,6%, kardiološke komplikacije u 1,3% i povrede nerava u 1,4%. Ukupno je bilo hematoma rane u celoj grupi 1,6%, kardioloških komplikacija u 0,8%, i povreda nerava u 0,4%²⁰⁰.

U grupi od 555 CEA su Brinjikji i saradnici imali 1,7% hematoma na vratu i parezu/paralizu kranijalnih nerava nakon CEA u visokih 10,7%¹⁶⁹.

Taurino je u grupi standardnih S-CEA na uzorku od 260 pacijenata imao hematom rane u 3%, a kod Chevalier everzione Ch-CEA na 120 ispitanika je hematom rane imalo 3,3%²⁰⁶. 58,3% pacijenata nije prestajalo da uzima antiagregacionu terapiju. Kardiovaskularne komplikacije u grupi Ch-CEA su uključivale atrijalnu fibrilaciju u 0,8% te infarkt miokarda u 2,5%, ukupno 3,3%²⁰⁶.

U grupi S-CEA je taj procenat bio 1,1%²⁰⁶. Perioperativni mortalitet je bio u S-CEA 0,3% i u Ch-CEA 0,8%. Nije bilo statistički značajne razlike u perioperativnom 30-dnevnom CVI između dve grupe. U grupi Ch-CEA je TIA imalo 0,8%, minor CVI 1,6%, ukupno 2,5% a u grupi S-CEA je TIA je imalo 1,9%, minor CVI 0,7% i major CVI 0,3%, ukupno u grupi 3% ispitanika²⁰⁶.

Doig i saradnici iz ICSS studije su imali 5,5% paraliza kranijalnih nerava i 3,4% hematoma vrata uz signifikantnu međuzavisnost između perioperativnih hematoma i povreda kranijalnih nerava²¹⁵. Nezavisni faktori rizika su bili: kardiološka oboljenja, ženski pol, stepen kontralateralne karotidne stenozе i vreme do operacije duže od 14 dana²¹⁵.

Aktuelne baze podataka sugerišu da je kombinovani CVI/ IM/smrt nakon CEA 3,2-6,7% za simptomatske bolesnike¹⁸⁸.

Bolesnici operisani do 14. dana nakon TIA/CVI su imali 30 dnevnu CVI/smrt stopu od 2,4%, a 4,3% kod pacijenata operisanih u vremenu do 7 dana od indeksiranog događaja¹⁶⁸.

Pennekamp je u seriji od 151 CEA imao ukupni perioperativni 30 dnevni CVI od 2,6% i to minor CVI 0,6% i major CVI u 2%²⁰³.

Leicester grupa je smanjila vreme od transfera sa TIA klinike do CEA na tri dana¹⁵⁶. Salem¹⁶⁸ izveštava o 15% rekurentnih simptoma tokom 3- dnevnog perioda između transfera do CEA. Ali je imao 11% neuroloških deficita u istom periodu pre hirurģije²⁰⁵. Da li rana dvojnа antiagregacijska terapija može redukovati rekurentne neurološke događaje između transfera do hirurģke jedinice i operativnog lečjenja (u ovom slučaju 3 dnevni interval), a da se pri tom ne poveća procenat hemoragičnih komplikacija? Aspirin u dozi od 300 mg i simvastatin u dozi 40 mg dobija svaki pacijent sa suspektim neurološkim deficitom odmah, a nakon trijaže po ABCD² sistemu i sprovedene dijagnostike svi bolesnici sa 50-99% stenozom se premeštaju na vaskularno odeljenje i noć pre operacije dobijaju klopidogrel u dozi od 75mg¹⁵⁶. Bilo je 3% hemoragičnih komplikacija perioperativno (dva hematoma na vratu, jedana hemoragična transformacija rekurentnog ishemijskog infarkta)¹⁵⁶. U grupi koja nije imala dvojnу antiagregacionu terapiju bilo je 3,3% hematoma na vratu¹⁵⁶. U zaključku rada je da nije bilo signifikantne statističke razlike u poređenju sa predhodnom studijom iste

grupe autora u kojoj su pacijenti koristili samo aspirin¹⁵⁶. Analiza je pokazala petostruko smanjenje recidivnih neuroloških događaja nakon dvojne antiagregacione terapije (13% u grupi bez dvojne i 3% u grupi sa dvojnog antiagregacionom terapijom) a što korelira sa četvorostrukim smanjenjem spontanih embolizacija mereno preoperativno transkranijalnim doplerom¹⁵⁶.

U seriji od 5264 CEA u studiji grupe iz Nove Engleske, USA, je reoperacije zbog hematoma vrata bila kod 1,5% pacijenata bez antiagregacione terapije, 1,2% kod pacijenata koji su uzimali aspirin, 0,7% kod korišćenja klopidogetela i 1,4% kod dvojne antiagregacione terapije²¹⁴.

Gonzales i saradnici su ispitivali efekte polimorfizma CYP2C19 gena i ultra ili standardne doze klopidogetela na funkciju trombocita nakon 30 dana od CAS²²⁰. Zaključili su da su pušači imali bolji odgovor na klopidogetel a da je manje od 1% pacijenat imalo loš metabolički odgovor na lek, te da nema statističke značajne razlike između upotrebe visokih naspram standardnih doza klopidogetela na funkciju trombocita²²⁰.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i posmatranu grupu i pol, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici kod obe analizirane grupe i oba pola, u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i vrednosti preoperativnog mRS skora podeljenog u dve grupe, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici sa obe grupe vrednosti Rankin skora u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt. U grupi mRS<3 je bilo 3,8% CVI/IM/smrti a u grupi mRS 3 8%. Procenat CVI/IM/smrt u grupi mRS 3 je veći nego u grupi mRS<3 ali ne značajno.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i pojavu preoperativnog CVI, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici i sa i bez preoperativnog CVI u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i pojavu i tip TIA total preoperativno, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika,

a ovo je posledica toga što su bolesnici kod svih tipova TIA u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt. Izuzetak je kresčendo TIA gde CVI/IM/smrt nije ni bilo, ali zbog malog ukupnog broja ovih nalaza (7) razlika nije bila značajna.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i nalaza hipertenzije, dijabetesa, pušenja, CMP, HOPB, pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici sa navedenim obeležjima u približno jednakom broju imali nalaz CVI/IM/smrt.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i nalaz hiperlipidemije, pokazalo je da postoji statistički značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici sa hiperlipidemijom u daleko većem broju imali nalaz CVI/IM/smrt. Pacijenti koji su imali hiperlipidemiju su u 7,9% slučajeva imali CVI/IM/smrt, nasuprot 1,2% istog nalaza kod grupe bolenika koji nisu imali HLP.

Hiperlipidemija je indentifikovana kao signifikantan faktor rizika za postoperativne komplikacije, u grupi od 28 urgentih CEA urađenih prosečno 4 dana nakon indeksiranog neurološkog deficita u radu Gorlitzera i saradnika¹⁴.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI/IM/smrt i nalaz PADa, pokazalo je da postoji statistički značajna razlika a ovo je posledica toga što su bolesnici bez PADa u nešto većem broju imali nalaz CVI/IM/smrt. Dakle, PAD nije bio faktor koji pospešuje pojavu CVI/IM/smrt.

Poređenje prosečnih vrednosti starosti i ASA skora bolesnika u odnosu na prisustvo/odsustvo CVI/IM/smrt pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika. Neparametarska provera potvrdila je dobijene rezultate, ASA skor je nešto veći kod bolesnika sa CVI/IM/smrt, ali ne i značajno. U grupi koja je imala CVI/IM/smrt je prosečni ASA skor 2,57, a u grupi koja nije imala CVI/IM/smrt je prosečni ASA skora 2,34.

Poređenje prosečnih vrednosti starosti i ASA skora bolesnika u odnosu na pojavu i vrstu TIA pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika. Neparametarska provera potvrdila je dobijene rezultate, ASA skor je nešto veći kod bolesnika sa CVI preoperativnim ali ne i značajno.

U sklopu ISCC studije je u grupi od 821 pacijenta kojima je urađena CEA rizik od CVI/IM/smrt bio 4%²⁰⁹. Rizik je bio visok kod osoba ženskog pola i kod povećanog bazalnog dijastolnog krvnog pritiska, pri čemu je multivarijantna analiza samo povećan dijastolni krvni pritisak registrovala kao jedini nezavisni prediktor povećane stope CVI/IM/smrti²⁰⁹. Srednji bazalni dijastolni krvni pritisak je bio 78 mmHg (SD 13 mmHg)²⁰⁹. Stopa CVI nakon 30-dnevnog praćenja je bila 3,3%²⁰⁹. 88,5% bolesnika je uzimalo antiagregacionu terapiju prije CEA²⁰⁹. Nije evidentirano da su ASA skor, stepen stenozе ACI, upotreba šanta, tip operacije, vrsta anestezije statistički značajni prediktori rizika za CVI/IM/smrt²⁰⁹.

Rantner sa saradnicima i ispitivači iz Leicester grupe referišu da vrlo rana CEA ne povećava proceduralni rizik^{167,168}. Navodi se CVI/ smrt index od 4,4% za CEA urađen u prva 2 dana po neurološkom deficitu^{167,168}. Nasuprot njima rezultati Stromberga rađeni na bazi Swed Vasc registra, objavljeni 2012. godine daju rezultat kombinovane CVI/smrt stope u prva 2 dana po CVI od 11,5%⁷. U studiji je analiziran period od 2008 - 2011. godine na bazi od 2596 bolesnika¹⁶⁸. Kontrolne grupe u Stromberg⁷ i Rantner¹⁶⁷ studije su bili ispitanici operisani od 3 do 7 dana, od 8-14 dana i 15-180 dana po neurološkom deficitu. Stromberg i saradnici objavljuju rezultate kombinovanog rizik CVI/smrt od 11,5% u prva 2 dana po CVI, 3,6% kod operisanih od 3-7 dana, 4,0% kod operisanih 8-14 dan i 5,4% kod grupe operisane 15-180 dan (p<0,01)⁷. Rantner je u radu objavljenom 2015. godine imala kombinovani rizik CVI/smrt od 4,4% kod operisanih u prva 2 dana, 1,8% u grupi 3-7 dan, 4,4% u grupi 8-14 dan, i 2,5% u grupi 15-180 dan (p=0,25)¹⁶⁷. Rezultati Sharpea i saradnika su slični rezultatima Rantnerove grupe (tabela 2.12)¹⁷⁰.

autor	0-48h	3-7 dan	8-14dan	>14dana
Stromberg et al. (2012)⁷	17/148(11,5%)	29/849(3,6%)	26/677(4,0%)	52/967(5,4%)
Sharpe et al. (2013)¹⁷⁰	1/41(2.4%)	3/167(1.8%)	1/133(0,8%)	17/134(0.7%)
Rantner et al. (2015)¹⁶⁷	9/206(4.4%)	4/219(1,8%)	6/136(4,4%)	5/200(2,5%)

Tabela 2.12. 30-dnevni CVI/ smrt nakon CEA

Rezultati i preporuke ove dve grupe autora su dijametralno suprotni za vrlo ranu

CEA (unutar 2 dana od CEA)^{7,167,168}. Međutim rezultati su slični za operisane od 3-14 i 15-180 dan, tj bez statistički značajne razlike u kombinovanom CVI/smrt ishodu između rane (3-14 dan) i odložene (15-180 dan) CEA^{7,167,168}. Halliday 2009. godine referiše o 20% simptomatskih karotidnih stenoza koje su operisane u prve 2 nedelje po neurološkom deficitu, a skoro trećina bolesnika čeka više od 12 nedelja na hirurški tretman¹⁶⁹. Samo 5,7% pacijenata u SwedVasc registry i 9% u Sharper's studiji je operisano u prvih 2 dana po neurološkom deficitu^{7,170}. Operativna taktika „operisati što pre“, zbog vrlo ranog recidivnog CVI u periodu od neurološkog deficita do CEA je veoma značajna¹⁶⁸⁻¹⁷³. Rizik od recidivnog CVI na celoj kohorti od 397 pacijenata je 2,0% do 2 dana, 4,0% do 7 dana, i 7,5% do 30 dana. Rezultat je objavljen 2015 godine od strane Stromberga i saradnika¹⁷².

Poredeći rezultate u ovom radu sa objavljenim studijama u zadnje tri godine vidimo da su učestalosti morbiditeta i mortaliteta kompatibilni sa prezentovnim stopama specifičnog i opšteg morbiditetu. Mortaliteta u mojoj studiji nije bilo. Takođe je dokazano da nema statistički značajne razlike u procentu komplikacije između grupe I (rana CEA, operisani od 3. do 14. dana) i grupe II (odložena CEA, operisani od 15.-180. dana) što je opet uporedivo sa aktuelnim podacima u literaturi. Tokom komparativne analize CVI/IM/smrti prema drugim varijablama našao sam statistički značajnu povezanost samo za hiperlipidemijom. U mnogim studijama su objavljeni rezultati u kojima su nezavisni faktori rizika za CVI/IM/smrt bili: ASA skor, Rankin (mRS) skor, ženski pol, vrednost bazalnog krvnog pritiska, kontralateralna karotidna stenoza ili okluzija, vreme do operacije^{213,209,215}. Nasuprot ovim studijama objavljeni su rezultati u kojima nema statistički značajnih nezavisnih prediktora perioperativnih CVI/IM /smrt iz grupe gore nabrojanih, već su to veličina infarktne lezije, hiperlipidemija, dijabetes melitus, dvojna antiagregaciona terapija^{14,156,200}. U ovom radu smo dokazali statistički značajnu povezanost CVI/IM/ smrt i hiperlipidemije. ASA skor je bio nešto veći u grupi koja je imala CVI/IM/smrt ali bez statističke značajnosti. Takođe u podgrupi Rankin skor mRS3 smo imali 8% CVI/IM/smrt nalaza, ali razlika nije bila statistički značajna. Kao i u ASA skoru i u mRS 3 grupi je razlika bila jako blizu statistički značajne.

Za smanjenje proceduralnog rizika posle CEA je krucijalno razumevanje mehanizma perioperativnog CVI. U ovom radu su bila tri postproceduralna ishemijska CVI (dan 0 i 1 nakon CEA), kao i jedan intraoperativni CVI, neposredno

nakon CEA tokom potpunog buđenja pacijenta po opštoj anesteziji u prvih 3 sata nakon intervencije. Bila su tri ipsilateralna i jedan kontralateralni CVI. Kod tri bolesnika je pojava CVI prethodila hemodinamska nestabilnost sa ili bez bradikardije/tahikardije.

Huiber i saradnici sa ICSS studije su na 1713 simptomatskih karotidnih stenoza, randomiziranih u CEA i CAS grupu, analizirali mehanizme proceduralnog moždanog udara²⁰⁸. U celoj seriji je bilo 4,9% proceduralnih CVI, u CEA grupi 3,3% i CAS grupi 7,3%²⁰⁸. Proceduralni CVI je bio predominantno ishemijski etiologije, događao se nakon procedure, lokalizovan je na ipsilateralnoj strani i klinički je bio minor moždani infarkt (mRS<3)²⁰⁸. Mehanizam CVI je najčešće bio: hemodinamski, tromboza-okluzija ACI, karotidno-embolijski, hiperperfuzioni, kardio-embolijski i drugi multipli uzroci²⁰⁸. Referisali su 32% intraoperativnih i 64% postoperativnih CVI. Skoro svi CVI su bili ipsilateralni²⁰⁸. U CAS grupi 85% minor CVI se desilo nultog dana nakon CAS-a, što sugerise karotidnu embolizaciju kao mehanizam nastanka CVI tokom manipulacije nestabilnim plakom u ACI²⁰⁸. U CEA grupi je bilo više CVI u postoperativnoj fazi, češći su bili major CVI i najčešći mehanizam nastanka moždanog udara je bio hipoperfuzioni²⁰⁸. Pažljiva kontrola krvnog pritiska (RR<180 mmHg) može bitno smanjiti učestalost hemodinamskog mehanizma proceduralnog CVI²⁰⁸.

Brzina neurološkog oporavka nakon CEA

Stepen preoperativne neurološke nemoći meren Rankin skorom (mRS) je u celoj grupi distribuiran ovako: mRS0 3,8%, mRS1 22,3% , mRS2 58% i mRS3 15,9%. U grupi I učestalost je bila: mRS0 0%, mRS1 40%, mRS2 54% i mRS3 6%. U grupi II učestalost je : mRS0 5,6%, mRS1 14%, mRS2 59,8% i mRS3 20,6%. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na vrednosti mRS i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici koji su imali mRS1 bili više zastupljeni u grupi I- rana CEA, dok je u grupi II-odloženih CEA bilo više bolesnika sa mRS3 vrednošću.

Prosečni preoperativni stepen neurološke nemoći, meren po Rankin skoru je u celom uzorku bio 1,84, u grupi I 1,620 a u grupi II 1,944. Nakon 30- dnevnog praćenja prosečan mRS za celu grupu je bio 1,45, u grupi I 1,10, a u grupi II 1,626.

Učestalost Rankin skora u seriji Rantnera i saradnika (226 CEA) je distribuiran na sledeći način: mRS0 4,4%, mRS1 24,4%, mRS2 u 37,3%, mRS3 kod 18,7% te mRS4 u 14,2% i mRS5 u 0,9%²¹³.

U grupi CEA operisanih unutar 30 dana nakon indeksiranog neurološkog događaja Ballota i saradnici referišu preoperativni mRS skor 0/1 u 60% i mRS skor 2 u 40%. U odloženog grupi CEA > 30 dana je mRS 0/1 imalo 73% a mRS2 27% pacijenata, pri čemu razlike među grupama po ovom obeležju nisu bile statistički značajne¹⁹⁵.

U mom radu su bolesnici u grupi I u 84,1% imali mRS<3, a u grupi II je 79,4% imalo mRS<3. Dakle predominirali su pacijenti sa malim neurološkim invaliditetom. Distribucija mRS skorova je kompatibilna sa objavljenim u literaturi.

U grupi rana CEA (I) je obeležje: „promenu mRS preoperativno- 30. postoperativni dan“ imalo 52% bolesnika, u grupi odložena CEA (II) promenu mRS je imalo 31,8% ispitanika. Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na promenu mRS preoperativno i postoperativno i posmatranu grupu pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici sa promenom mRS skora bili daleko više zastupljeni u grupi rana CEA (I), dok je u grupi odložena CEA (II) bilo više nalaza nepromenjenih mRS. Relativni rizik je 2,4 odnosno toliko puta je veća šansa da dođe do promene mRS ako je bolesnik u grupi rana CEA (I) u odnosu na grupu odložena CEA (II).

Gorlitzer i saradnici su u skoro 47% pacijenata imali mRS 3, a 43% je imalo mRS 4. U grupi koja je imala mRS 4, 58% je postoperativno popravilo skor za jednu jednicu odnosno prešli su u mRS skor 3, ali bez navođenja u kojem vremenskom periodu se to dogodilo¹⁴.

Analizirana je promena Rankin skora po grupama preoperativno i u 30-dnevnom postoperativnom periodu. Dobijeni rezultati pokazuju da je pad mRS, bio statistički visoko značajan i po vremenu i po grupi. Ako se prati kategorija vreme u sedam tačaka, odnosno u periodu preoperativno i zaključno sa 30-dnevnim praćenjem, promena Rankin skora bila je statistički značajna u smislu pada koji nastupa između 3-10-og postoperativnog dana. Taj pad se nastavlja sve

do 30 dana posle intervencije, pri čemu promene u prva tri dana u odnosu na preoperativni skor nisu bile statistički značajne.

I grupe se među sobom razlikuju, pa je pad Rankin skora koji nastupa između 3-10-og dana od intervencije daleko izraženiji u grupi I (operisani 3.-14. dan) iako su promene u obe posmatrane grupe statistički značajne. Promene mRS skora u grupama se, takođe, razlikuju posle trećeg dana jer je daleko brži pad skora zabeležen u grupi I.

Dobijeni rezultati pokazuju da je pad Rankin skora (mRS) bilo statistički visoko značajan po vremenu ali ne i po polu. Ako se prati kategorija vreme u sedam tačaka, odnosno u periodu preoperativno i zaključno sa 30-dnevnim praćenjem, promena Rankin skora bila je statistički značajna, odnosno pad između 3.-10. dana postoperativno je statistički značajan. Taj pad se nastavlja sve do 30 dana posle intervencije, pri čemu promene u prva tri dana u odnosu na preoperativni skor nisu bile statistički značajne.

Međutim, posmatrane grupe po polu se među sobom ne razlikuju statistički značajno u odnosu na brzinu promene mRS, pa je pad Rankin skora koji nastupa posle trećeg dana od intervencije skoro jednako izražen kod oba pola.

Dobijeni rezultati pokazuju da je pad Rankin skora bio statistički značajan i po vremenu i po analiziranim podgrupama : mRS<3 i mRS3. Ako se posmatra vreme u sedam tačaka, odnosno u periodu preoperativno i zaključno sa 30-dnevnim praćenjem, promena Rankin skora bila je statistički visoko značajna, odnosno pad koji nastupa posle 10 dana od intervencije je značajan. Taj pad se nastavlja sve do 30 dana posle intervencije, pri čemu promene u prva četiri analizirana vremena u odnosu na preoperativni skor nisu bile značajne.

Iako su promene u obe posmatrane podgrupe statistički visoko značajne, pad se takođe, razlikuje posle 10-og dana, a posledica je daleko bržeg pada skora zabeleženog u podgrupi bolesnika koji su na početku imali mRS<3 , nego kod onih sa mRS 3.

Poređenje učestalosti ispitanika u odnosu na prisustvo različitih tipova TIA i vrednosti preoperativnog Rankin skora podeljenog u 2 podgrupe, mRS<3 i mRS3, pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika , a ovo je posledica toga

što su bolesnici svih tipova TIA nalaza bili daleko više zastupljeni u podgrupi mRS<3. Praktično, u podgrupi bolesnika sa mRS3 su svi imali CVI.

Poređenje učestalosti bolesnika u odnosu na prisustvo CVI i različitih tipova TIA i promenu vrednosti Rankin skora, pokazalo je da postoji statistički visoko značajna razlika, a ovo je posledica toga što su bolesnici kod kojih je došlo do promene vrednosti mRS skora bili više zastupljeni kod onih koji su imali TIA nalaz preoperativno. Praktično, kod bolesnika sa bilo kojim tipom TIA u preko 60% slučajeva došlo je do pada mRS skora, a kod onih su imali CVI u oko 25.5% zabeležen je pad skora.

Dobijeni rezultati pokazuju da je promena mRS bila visoko statistički značajna i po vremenu ali i po analiziranoj grupi (CVI, TIA, ocular TIA, crescendo TIA). Ako se posmatra vreme u sedam tačaka, odnosno u periodu preoperativno i zaključno sa 30-dnevnim praćenjem, promena Rankin skora bila je statistički visoko značajna, odnosno pad koji nastupa između 3-10-og dana od operacije je značajan. Taj pad se nastavlja sve do 30-og dana postoperativno, pri čemu promene u prva tri analizirana vremena u odnosu na TIA tip podelu nisu bile značajne.

Kako bi izgledao prosečan rizični pacijent na osnovu naših rezultata?

U grupi I je to osoba: muškog pola, hipertoničar, pušač, sa podjednakom zastupljenošću TIA i CVI veličine do 1cm, visokostepene stenoze ACI sa nestabilnim aterosklerotskim plakom i stepenom invaliditeta po mRS skali manjim od 3 jedinice.

U grupi II je tipični bolesnik muškog pola, hipertoničar, pušač, sa ishemijskim subkortikalnim CVI veličine do 2 cm, visokostepene stenoze ACI i stabilnog aterosklerotskog plaka i stepenom neurološkog invaliditeta po mRS skali manjim od 3.

U odnosu na grupe formirane na osnovu tipa TIA i CVI nalaza, one se među sobom razlikuju statistički visoko značajno, odnosno pad Rankin skora koji nastupa između 3.-10. dana postoperativno je vrlo oštar u tri analizirane grupe sa tipovima TIA dok je u grupi preoperativni CVI taj pad daleko blaži i manje izražen.

Kao ishodi lečenja na osnovu tipa TIA i CVI nalaza, ispitivana je njihova povezanost sa vrednostima Rankin skora na početku i kraju praćenja, u cilju formiranja regresionih modela koji bi definisali odnose skorova TIA i CVI nalaza. Kako su oba korelaciona koeficijenta pokazala postojanje statistički visoko značajne povezanosti sa vrednostima Rankin skorova, formiran je logistički regresioni model koji ima sledeću jednačinu:

$$\text{pojava TIA} = 4.950 - 2.171 \times \text{mRS preOP} - 1.187 \times \text{mRS 30 dan postOP}$$

$$\text{pojava CVI} = 4.955 + 0.726 \times \text{mRS preOP} + 0.224 \times \text{mRS 30 dan postOP}$$

Analiza povezanosti, koja je proverena i neparametarskom korelacijom, pokazala je da na vrednosti mRS skora pre operacije najjači, statistički visoko značajan, uticaj je imao broj dana proteklih do operacije, dok ostala obeležja nisu pokazala uticaj na vrednosti skora pre operacije.

Veći broj dana proteklih do operacije povezan je sa većim vrednostima skora, odnosno lošijim stanjem bolesnika a jednačina regresije je

$$\text{mRS pre operacije} = 1.629 + 0.004 \times \text{broj dana do OP}$$

Na broj dana do operacije statistički značajan uticaj imala je i razlika vrednosti Rankin skora pre operacije i 30 dana posle CEA. Ova povezanost je bila negativna, što znači da duže vreme proteklo od neurološkog deficita do operacije, dovodi do manjih razlika u Rankin skoru, odnosno do slabijeg oporavka bolesnika i obrnuto, kraće vreme dovodi do većih razlika u mRS, odnosno do bržeg oporavka. Jednačina regresije je

$$\text{Razlika u mRS} = 0.622 - 0.004 \times \text{broj dana do OP}$$

Interesantno je da je na vrednosti ASA skora statistički visoko značajan uticaj imala razlika vrednosti Rankin skora pre operacije i 30 dana posle iste. Ova povezanost je bila negativna, što znači da manje vrednosti ASA skora dovode do većih razlika u Rankin skoru, i bržeg oporavka bolesnika i obrnuto, veće vrednosti ASA skora dovode do manjih razlika u skoru, i sporijeg oporavka. Jednačina regresije je

$$\text{Razlika u mRS} = 0.753 - 0.144 \times \text{ASA skor}$$

Pretražujući baze podataka za karotidnu endarterektomiju i brzinu promene Rankin skora našao sam 12 radova starih do 10 godina, ali se niti jedan ne bavi promenom Rankin skora postoperativno u prvih mesec dana^{213,218,217,216,215,188}. Naročito ne u smislu odnosa brzine i važnosti promene mRS u poređenju sa grupom pacijenata, polom, te odnosom promene Rankin skora prema preoperativnom neurološkom deficitu^{217,216,215,188}. U pojedinim radovima date su razlike u brzini oporavka među različitim vrednostima preoperativnog Rankin skora i procenta oporavka posle jedne godine nakon CEA^{213,217,218}. Sa druge strane objavljen je aktuelni rad (2016. god.) o uticaju CEA na cerebralnu reperfuziju i kognitivne funkcije kod visokostepenih karotidnih stenoza mereno PWI-MR (perfuziona imidžing magnetna rezonanca) i DWI-MR (difuzioni gradijent imidžing magnetna rezonanca)²¹¹. Cerebralna perfuzija je merena jednu sedmicu pre i šest sedmica posle CEA. Kognitivne funkcije su procenjene sa Mini Mental statističkim testom (MMSE) i Montreal kognitivnim testom (MoCA) koji su rađeni u isto vreme kada i testovi procene cerebralne perfuzije²¹¹. Tehnikom PWI i DWI-MR je komparirana pre i postoperativna cerebralna perfuzija i ustanovljeno je statistički značajno povećanje perfuzije postoperativno na ipsilateralnoj strani nakon CEA²¹¹. MMSE test je bio isti pre i postoperativno. Međutim MoCA test je pokazao signifikanto poboljšanje šest sedmica nakon operacije. Linearna zavisnost između TTP perfuzionog parametra (vreme do maksimalne perfuzije) i MoCA testa je statistički dokazana²¹¹. Pad TTP parametra nakon operacije je imao odličujući uticaj na poboljšanje mentalnog kognitivnog MoCA testa²¹¹. Šećerna bolest je jedini signifikanti faktor negativnog uticaja na postoperativno poboljšanje kognitivnih funkcija²¹¹. Zaključili su da CEA poboljšava cerebralnu perfuziju i promoviše oporavak kognitivnih funkcija šest sedmica nakon CEA²¹¹.

U mom radu je tokom jednomesečnog praćenja nakon operacije kod pacijenata sa TIA i mRS<3 u 60% slučajeva došlo do poboljšanja funkcionalnog statusa mereno mRS skorom. Objektivizacija ovog nalaza se nalazi u predhodnom radu gde je jasno dokazano poboljšanje cerebralne perfuzije na ipsilateralnoj strani mozga nakon CEA. Merenje DWI i PWI-MR je rađeno šest sedmica nakon CEA, taj termin je određen metodologijom. Korelacijom nalaza poboljšanja Rankin skora u mom radu sa Wang²¹¹ studijom može se zaključiti da možda poboljšanje cerebralne perfuzije nastaje znatno brže. Naime u mom radu je statistički značajno poboljšanje mRS nastalo u drugoj sedmici posle CEA. Bilo bi zanimljivo proveriti

rezultate cerebralne perfuzije i kognitivnih funkcija u intervalu oko sedmog do desetog postoperativnog dana.

Kazmierski i saradnici su tokom jednogodišnjeg postoperativnog praćenja analizirali kvalitet života i stepen neurološkog oporavka ispitanika²¹⁸. CEA je urađena u prve tri nedelje posle neurološkog događaja²¹⁸. Koristili su NIHSS skalu (National Institutes of Health Stroke Scale), modifikovani Rankin skor (mRS) a kvalitet života je analiziran preko Likert skale²¹⁸. Imali su prosečni preoperativno NIHSS od 2,76 poena a nakon jedne godine je poboljšan na 2,05 što je bilo statistički visoko značajno²¹⁸. Funkcionalni status ocenjen Rankin skorom je poboljšan kod 42,2%, što je bilo statistički značajno²¹⁸. Kvalitet života je signifikantno poboljšano kod 66,7% ispitanika²¹⁸.

U mom radu ukupno poboljšanje mRS nakon 30-dnevnog praćenja je bilo 38,2%, što je kompatibilno sa objavljenim rezultatom Kazmierskija i saradnika. Korelaciono regresiona analiza je dokazala međuzavisnost tipa preoperativnog neurološkog deficita, vremena intervencije i ASA skora. Stepenu neurološkog oporavka je bio slabija kod pacijenata sa CVI nalazom i vrednošću mRS 3, koji su duže čekali na operaciju, i koji su imali veći ASA skor. Brže su se oporavljali ispitanici sa TIA nalazom, mRS<3, koji su operisani u prve dve nedelje po neurološkom deficitu, i koji su imali manji ASA skor.

Dao sam model korelaciono-regresionih formula za definisanje TIA i CVI događaja, zatim model za izračunavanje preoperativnog mRS na osnovu broja dana nakon operacije i model za predviđanje veličine promene mRS pre i postoperativno u zavisnosti od vremena do operacije (broj dana posle indeksiranog neurološkog deficita do CEA) i vrednosti ASA skora. U analiziranoj literaturi nisam našao slične modele koji bi statistički mogli definisati ove parametre.

8. ZAKLJUČAK

- Prosečna starost ispitanika je bila 66,72 godine uz 66,2% osoba muškog pola. Nije bilo statistički značajne razlike po starosti i polu između posmatranih grupa.
- U grupi I je prosečno vreme do intervencije bilo 9,5 dana, a u grupi II 72,22 dana, za ceo skup je prosečno vreme bilo 52,24 dana.
- Grupe su homogene u odnosu na faktore rizika i komorbiditet.
- Grupa I je imala statistički značajno više operisanih ipsilateralnih stenoza ACI od 50-69%. U grupi I je bilo 8% a u grupi II 0,9% stenoza ipsilateralne ACI do 70% ($\chi^2 = 5.517$; $p < 0.01$).
- Grupa I je imala 54% nestabilnih aterosklerotskih plakova ACI sto je bilo statistički visoko značajno ($\chi^2 = 7.084$; $p < 0.01$) u poređenju sa grupom II gde ih je bilo 31,8%
- Stenoza ACI od 70-89% i 90-99% u obe grupe ispitanika nije pokazala statistički značajnu razliku.
- Stenoza kontralateralne ACI > 70% i okluzija kontralateralne ACI nisu pokazale statistički značajnu razliku između grupa.
- Tranzitorni ishemijski atakci - TIA u grupi I su zastupljeni u 50% ispitanika, a u grupi II u 31,8% sto je statistički značajna razlika ($\chi^2 = 6.702$; $p < 0.05$).
- Ispitanici sa moždanim infaktom su statistički značajno više bili zastupljeni u grupi II. U grupi I je bilo 50% a u grupi II 68,2% CVI nalaza ($\chi^2 = 4.825$; $p < 0.05$).
- CVI do 1 cm veličine je statistički značajno više zastupljen u grupi I , a CVI do 2 cm u grupi II ($\chi^2 = 6.913$; $p < 0.05$).
- Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u poređenju po subkortikalnoj i kortikalnoj lokalizaciji CVI .

- Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u odnosu na vrednost ASA skora.
- Everziona karotidna endarterektomija bez upotrebe intraluminalnog šanta u opštoj endotrachealnoj anesteziji je dominantna operativna tehnika, bez signifikantne razlike između grupa u odnosu na navedena obeležja.
- Šećerna bolest je statistički značajno dominirala u osoba muškog pola 42,3% u odnosu na ženski pol gde je bilo 28,3% ($\chi^2 = 2.996$; $p < 0.05$).
- Vreme čekanja na intervenciju je signifikantno duže kod osoba muškog pola .

Morbiditet i mortalitet

- Stopa opšteg morbiditeta u grupi I je 2.0% a u grupi II 2.8%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na opšti morbiditet je bio približno isti ($F = 0.194$; $p > 0.05$).
- Stopa postoperativnog infarkta miokarda (IM) je u grupi I 2.0% a u grupi II 1.9%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na IM morbiditet je približno isti ($F = 0.054$; $p > 0.05$).
- Stopa specifičnog hirurškog morbiditeta je u grupi I 4.0% a u grupi II 3.7%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na specifični morbiditet je bio približno isti ($F = 0.241$; $p > 0.05$).
- Stopa CVI u grupi I je 2.0% a u grupi II 2.8%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na CVI morbiditet je približno isti ($F = 0.083$; $p > 0.05$).
- Morbiditeta u obe grupe nije bilo.

- CVI/IM/smrt stopa u grupi I je bila 4.0% a u grupi II 4.7%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe u odnosu na CVI/IM/smrt stopu je bio približno isti ($F = 0.122$; $p > 0.05$).
- Kada se saberu svi morbiditeti onda je u grupi I ukupni morbiditet bio 6.0% a u grupi II 7.5%. Dobijena razlika nije bila statistički značajna, odnosno rizik u obe grupe je bio približno isti ($F = 0.921$; $p > 0.05$).
- Hiperlipidemija je identifikovana kao signifikantan faktor rizika za CVI/IM/smrt ($\chi^2 = 4.083$; $p < 0.05$), a ovo je posledica toga što su bolesnici sa hiperlipidemijom u daleko većem broju imali nalaz CVI/IM/smrt.
- Sva druga poređenja u odnosu na CVI/IM/smrt nisu bila statistički značajna.
- Vrednost ASA skora i preoperativnog mRS 3 skora u grupi pacijenata koji su imali CVI/IM/smrt je bila granično povećana ali bez statistički značajne razlike.
- *Zaključak je da je rana karotidna endarterektomija jednako bezbedna u odnosu na odloženu karotidnu endarterektomiju u smislu incidence perioperativnog opšteg i specifičnog morbiditeta i mortaliteta, čime je potvrđena hipoteza I.*

Brzina neurološkog oporavka nakon CEA

- Step en invaliditeta meren Rankin skorom je bio statistički visoko značajno različit između posmatranih grupa, jer je u grupi I više zastupljenih mRS 1, a u grupi II mRS 3 vrednosti ($\chi^2 = 17.858$; $p < 0.01$).
- Poboljšanje Rankin skora u 30-dnevnom praćenju je statistički visoko značajno različito između posmatranih grupa, gde je u grupi I 52%, a u grupi II 31,8% imalo poboljšanje mRS ($\chi^2 = 5.903$; $p < 0.01$).

- Relativni rizik je 2,4 odnosno toliko puta je veća šansa da kod bolesnika dođe do promene mRS ako je bolesnik u grupi ranije u odnosu na grupu kasnije operisanih.
- Pad Rankin skora, odnosno poboljšanje neurološkog nalaza je bilo visoko statistički značajano i po grupi i po vremenu.
- Pad Rankin skora koji nastupa između trećeg i desetog dana nakon CEA je statistički visoko značajno izraženiji u grupi ranih CEA (F 3,701 df 1 p=0,029).
- Ako se prati kategorija promene Rankin skora po vremenu, zaključno sa 30-dnevnim praćenjem, pad je statistički visoko značajan u obe grupe, a nastupa između trećeg i desetog dana sa tendencijom pojačanja do tridesetog postoperativnog dana (F 65,106 df 6 p=0,00)-
- Promena Rankin skora nije bila statistički značajna po polu.
- Kod Rankin skora podgrupe mRS<3 i mRS 3 je pad bio značajan i po vremenu i po podgrupi. Po vremenu je pad bio statistički visoko značajan posle desetog dana od intervencije (F 18,774 df 6 p=0,000). Po podgrupi je pad Rankin skora bio statistički značajan ali je daleko brži pad zapažen u podgrupi mRS<3(F 6,010 df 1 p=0,003).
- U podgrupi mRS<3 su daleko više bili zastupljeni ispitanici sa TIA nalazom u poređenju sa podgrupom mRS 3 gde su svi bolesnici imali CVI.
- Kod bolesnika sa bilo kojim tipom TIA u preko 60% slučajeva došlo je do pada Rankin skora, a kod onih koji su imali CVI u oko 25.5% zabeležen je pad mRS. Postoji statistički visoko značajna razlika ($\chi^2 = 18.050$; $p < 0.01$).
- Promena Rankin skora je bila visoko statistički značajna i po vremenu ali i po analiziranoj grupi (CVI, TIA, ocular TIA, crescendo TIA). Promena Rankin skora bila je statistički visoko značajna, odnosno pad koji nastupa između 3.-10. dana od operacije je značajan. Taj pad se nastavlja sve do 30 dana postoperativno.

- U odnosu na grupe formirane na osnovu tipa TIA i CVI nalaza, one se među sobom razlikuju statistički visoko značajno, odnosno pad Rankin skora koji nastupa između 3.-10. dana postoperativno je vrlo oštar u tri analizirane grupe sa tipovima TIA dok je u grupi preoperativni CVI taj pad daleko blaži i manje izražen.
- Veći broj dana proteklih od neurološkog deficita do operacije povezan je sa većim vrednostima Rankin skora, odnosno lošijim stanjem bolesnika a jednačina regresije je

$$\text{mRS pre operacije} = 1.629 + 0.004 \times \text{broj dana do OP}$$

- Duže vreme proteklo od neurološkog deficita do operacije, dovodi do manjih razlika u Rankin skoru, odnosno do slabijeg oporavka bolesnika i obrnuto, kraće vreme dovodi do većih razlika u skoru i bržeg oporavka. Jednačina regresije je

$$\text{Razlika u mRS} = 0.622 - 0.004 \times \text{broj dana do OP}$$

- Manje vrednosti ASA skora dovode do većih razlika u Rankin skoru, do bržeg oporavka bolesnika i obrnuto, veće vrednosti ASA skora dovode do manjih razlika u skoru. Jednačina regresije je

$$\text{Razlika u mRS} = 0.753 - 0.144 \times \text{ASA skor}$$

- *Na osnovu napred navedenog zaključujem da je rana karotidna endarterektomija u poređenju sa odloženom karotidnom endarterektomijom efikasnija u smislu bržeg neurološkog oporavka bolesnika, čime je potvrđena hipoteza II.*

Predlog preporuka za promene u vodičima dobre kliničke prakse na nivou Republike Srbije:

- Karotidnu endarterektomiju nakon akutnog ishemijskog neurološkog deficita treba tretirati kao poluurgentnu proceduru.
- Operisati u prvih 14 dana nakon indeksiranog akutnog ishemijskog neurološkog deficita, prevashodno TIA ili malog CVI sa mRS<3.
- Potrebna je aktivna kampanja usmerena prema stanovništu kojom se mora edukovati o važnosti što ranijeg pregleda i operativnog lečenja simptomatske karotidne bolesti sa akutnim neurološkim ishemijskim deficitom.
- Potrebna je aktivna stručna kampanja koja bi promovisala među lekarima važnost problema, po uzoru na organizaciju lečenja akutnog koronarnog sindroma.
- Da bi pacijenti bili operisani u navedenom vremenskom intervali treba promeniti proceduru za hospitalizaciju ovih bolesnika, što podrazumeva skraćenje vremena od prvog pregleda do transfera na vaskularnu hirurgiju, od nivoa lekara službe hitne medicinske pomoći, opšte prakse, neurologa do vaskularnih hirurga.
- Razmisliti o organizaciji dnevnih bolnice po tipu TIA klinika gde bi se sprovela dijagnostičko terapijske procedure i čim pre napravio transfer do vaskularnog centra radi operativnog lečenja.
- Odrediti vaskularne centre koji bi operisali bolesnike u ranom periodu po CVI. Preporuka je da to budu centri koji bi pokrivali regiju do jednog miliona stanovnika, sa stopom morbiditeta i mortaliteta <6% i dostupom do vaskularnog hirurga u roku od tri do pet dana po prezentaciji pacijenta od strane kvalifikovanog neurologa.

9. LITERATURA

1. Heart Disease and Stroke Statistic 2009 Update. Dallas, Texas. American Heart Association. 2009.
2. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457-507.
3. Reid TD, Finney LJ, Hedgs AR. The National Stroke Strategy. *Ann R Coll Surg Eng.* 2009; 91: 641-644.
4. Atanacković-Marković Z, Bjegović B i sar.: Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji, sažetak. Beograd, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2003
5. Toner MC, Abbott WM, Wong DR, Hua HT, Lamuragia GM, Kwolek CJ. Defining the high-risk patient for carotid endarterectomy: an analysis of the prospective National Surgical Quality Improvement Program Database. *J Vasc Surg.* 2006;43(2):285-295, discussion 295-6.
6. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of operative risk of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke.* 2009;40:564-572.
7. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg.* 2011;54(3):e1-31.
8. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2006;113:85-151.
9. Stromberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergstrom GML, Karlstorm L, Osterberg K. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke.* 2012; 43: 1331-1335.
10. Bruls S, Van Damme H, Defraigne JO. Timing of carotid endarterectomy: a comprehensive review. *Acta chir Belg.* 2012;55(6):1611-7.
11. Leseche G, Alsac JM, Houbbalah R, Castrier Y, fady F, Mazighi M, Amarenco P. Carotid endarterectomy in the acute phase of stroke-in-evolution and in selected patients. *J Vasc Surg* 2012; 55(3): 701-7.

12. Matsen SL, Chang DC, Perler BA, Roseborough GS, Williams GM. Trends in the in-hospital stroke rate following carotid endarterectomy in California and Maryland. *J Vasc Surg* 2006; 44(3): 488-95.
13. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *NEJM* 1998;339:1415-1425.
14. Gorlitzer M, Froeschl A, Puschnig D, Locker E, Skyllouriotis P, Meinhardt J, Kaucky M, Grabenwoeger M. Is the carotid endarterectomy in patient with acute neurological symptoms a safe procedure? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2009; 8: 534-537.
15. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Biello A, Montelione N, Fiorani P. The need for emergency surgical treatment in carotid –related stroke in evolution and crescendo transient ischemic attack. *J Vasac Surg*. 2012; 55(6): 1611-7.
16. Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, Labate C, Berardi G, Pecchio A, Piazza S, Ripepi M, Nassi FS. A retrospective study on elderly carotid endarterectomy within 48 hours after transient ischemic attack and stroke in evolution. *Ann Vasc Surg*. 2014; 28(1): 227-38.
17. Barbeta I, Carmo M, Mercandalli G, Lattuada P, Mazzaccaro D, Settembrini AM, Dallatana R, Settembrini PG. Outcomes of urgent carotid endarterectomy for stable and unstable acute neurological deficits. *J Vasc Surg*. 2014; 59(2): 440-6.
18. Annambhotla S, Park MS, Keldahl ML, Morasch MD, Rodriguez HE, Pearce WH, Kibbe MR, Eskandari MK. Early versus delayed carotid endarterectomy in symptomatic patients. *J Vasc Surg*. 2012;56(5): 1296-302.
19. Bazan HA, Caton G, Talebinejad S, Hoffman R, Smith TA, Vidal G, Gaines K, Sternberg WC. A stroke/vascular neurology service increases the volume of urgent carotid endarterectomies performed in a tertiary referral center. *Ann Vasc Surg*. 2013; 2:213-16.
20. Thompson JE. Carotid surgery; The past is prologue: The John Homans Lecture. *J Vasc Surg*. 1997; 25(1): 131-140.
21. Pare A. *The Workes of that Famous Chirurgeon Ambrose Parey. Translate out of Latine and compared with the French. By th. Johanson, 4th English ed. London, 1678 (Reprinted, New York, Milford House, 1968).*

22. Hebensteit EBG. Zusatze zu Benj. Bells abhandlung von den Geschweren und deren Behandlung. Germany, 1793.
23. Abercrombie J. Pathological and Practical Research on Diseases of the Brain and the Spinal Cord. Waugh Innes, Edinburgh, 1828.
24. Virchow R. Trombose und Embolie: Gefassen Endungen und septische injection in gesammelte Abhandlungen fur wissenschaftlichen Medicin. AM Medinger, Frankfurt, 1856.
25. Chiari H. Uber das Verhalten das Teilungswinkels der Carotis bei der Endarteritis chronica deformans. Verh. Dtsch. Pathol. Ges. 1905.
26. Takayasu M. A case with peculiar changes of the central retinal vessels. Acta. Soc. Ophthalmol. Jpn. 1908, 12: 554.
27. Hunt JR. The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain, with remarks on certain special features of symptomatology. In: Proceedings of the American Neurological Association Meeting, 1913, 704.
28. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. Arch. Neurol. Psychiatry 1951; 65: 347.
29. Carrea R, Molins M, Marphy G. Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck. Carotid-carotid anastomosis. Acta Neurol Latinam 1955, 1:71.
30. Eastcott HHG, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. Lancet 1954, 11: 994-6.
31. Lin PM, Javid H, Doyle EJ. Partial internal artery occlusion treated by primary resection and vein graft. J. Neurosurg. 1956, 13: 236.
32. DeBakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Moriss CG Jr. Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavian and vertebral arteries. Ann Surg 1959, 149: 690-710.
33. Cooley DA, Al-Naaman YD, Carton CA. Surgical treatment of arteriosclerotic occlusion of common carotid artery. J. Neurosurg. 1956; 13:500-506.
34. Parrot JC. The subclavian steel syndrome. Arch Surg. 1964; 88:661.
35. Clark K, Perry MO. Carotid- vertebral anastomosis: An technique of the subclavian steel syndrome. Ann. Surg. 1966; 163: 414.

36. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigations. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis in the internal carotid artery. *Stroke* 1991;22:816-7.
37. European Carotid Surgery Trialist, Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-43.
38. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies program 309 Trialis Group. *JAMA* 1991;266:3289-94.
39. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishakel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N England J Med* 2004;351:1493-1501.
40. Committee CS. Carotid revascularisation using endarterectomy or stenting systems (CARESS): Phase I clinical trial. *J Endovasc Ther* 2003;10:1021-1030.
41. Shawl F, Kadro W, Domanski MJ, Lapetina FL, Iqbal AA, Dougherty KG, Weisher DD, Marquez JF, Shahab ST. Safety and efficacy of elective carotid artery stenting in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1721-1728.
42. Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, yadav JS, Gomez CR, Kuntz R. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis - a 5 year prospective analysis. *Circulation* 2001;103:532-537.
43. McPhee JT, Hill JS, Ciocca RG et al. Carotid endarterectomy was performed with lower stroke and death rates than carotid artery stenting in the unated States in 2003 and 2004. *J Vasc Surg.* 2007;46:1112-8.
44. Thompson JE. The evolution of surgery of the treatment and prevention of stroke. *Stroke*, 1996;27:1427-133.
45. Fields WS, Lemark NA. A history of stroke, New York, NY: Oxford University Press; 1989.
46. Radak Đ. Revaskularizacija mozga, Akademska misao, Beograd , 2001.
47. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. *Scot Med J.* 1957;2:200-2015(210).

48. Farrel B, Goldwin J, Richards S, Warlow C, et al. The United Kingdom transient ischemic attack (UK_TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(12):1044-1054.
49. Wilson JL, Hareendran A, Hendry A, et al. "Reliability of the Modified Rankin Scale Across Multiple Raters: Benefits of a Structured Interview.". *Stroke*. 2005; 36 (4): 777–781.
50. Quinn TJ, Lees KR, Hardemark HG, et a. "Initial experience of a digital training resource for modified Rankin scale assessment in clinical trials.". *Stroke*. 2007; 38 (8): 2257–2261.
51. Adams HP Jr, Bendixen BH, kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicentric clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in Acute Stroke Treatmen. *Stroke*. 1993; 24(1): 35-41.
52. ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
53. European Stroke Executive Committee and the Eusi writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for Stroke management-Update 2003. *Cerebrovas Dis* 2003;16:311-337.
54. The European Stroke organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008 2008; 25:457-507.
55. Ahmed n, Wahlgren N , Grond M, Hennerci M, Lees KR, Mikulik R, Parson M, Roine RO, Toni D, Ringleb P. SITIS investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet neurol*. 2010;9:866-74.
56. Jovanović DR, Beslač Bumbaširević LJ, Budimkić T, Pekmezović T, Živković M, Kostić VK. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? A Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111:729-732.
57. American Heart Association. Stroke Statistics. Heart and Stroke Guide,1998.
58. Amarenco P, Bogusslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerci MG. Clasification of stroke subtyps. *Cerebrovas Dis* 2009;27(5):493-501.
59. Whisnant JP, Basford IR, Badernstein EF et al. Classification of Cerebrovascular Disease III. *Stroke* 1990;21:637.

60. Očić G, Stefanova E, Pavlović D. Terapija demencije, u monografiji „Novine u lečenju neuroloških bolesti“. Beograd: medicinski fakultet Univerziteta u beogradu, CIBIF,1997.
61. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.
62. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68:556-562.
63. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid hormone Contraception. Ischemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case control study. *Lancet* 1996;348:498-505.
64. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1969-1974.
65. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159:1248-1253.
66. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huyruth MN, Giles MF, et al. Validation and refinement of scores to predict very early risk after transient ischemic attack. *Lancet* 2007;369:283-292.
67. Gunning AJ, Pikerling GW, Rob-Smith AHT, et al. Mural thrombus of the internal carotid artery and subsequent embolism. *Am J Med.* 1964;33:155-156.
68. Ehrenfeld WK, Hoyt WF, Wylie EJ. Embolization and transient blindness from carotid atheroma. Surgical consideration. *Arch. Surg* 1966;93:787-788.
69. Moore WS, Hall AD. Ulcerated atheroma of the carotid artery. A cause of transient cerebral ischemia. *Am J Surg.* 1968; 116: 237-238.
70. Hennerici M, Kleophas W, Gries FA. Regression of carotid plaques during low density lipoprotein cholesterol elimination. *Stroke.*1991;22(8):989-992.
71. Berry CL. The lesions of atherosclerosis. In: Diseases of the arterial wall. Ed by: JP, Camilleri CL, Berry JN, Fiessinger J, Bariety J. Springer-Verlag, London. 1987;164-172.
72. Langsfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ: The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc Surg.* 1989;9:548-557.
73. Senin U, Parnetti L, Mercuri M, Lupattelli G et al. Evolutionary trends in carotid arteriosclerotic plaques. Results of a two year follow-up study using an ultrasound imaging system. *Angiology* 1988;39(5):429-436.

74. Bassiouny HS, Davis H, Massawa N, Gewertz BL, Glagov S, Zarins CK. Critical carotid stenosis morphologic and chemical similarity between symptomatic and asymptomatic plaques. *J Vasc Surg.* 1989;9(2):202-212.
75. Lennihan L, Kupsky WJ, Mohr JP, Houser WA, Correll JW. Lack of association between carotid plaque hematoma and ischemic cerebral symptoms. *Stroke.* 1987; 18: 879-881.
76. Alpern-Elran H, Mortog N, Robert F, Hoover G, Kalant N. Angiogenic activity of the atherosclerotic carotid artery plaque. *J Neurosurg.* 1989; 70(6):942-945.
77. Yatsu FM, Alam R, Alam S. Scavenger activity in monocyte-derived macrophages from atherothrombotic strokes. *Stroke.* 1986;17:709-713.
78. Yatsu FM, deGraba TJ. Prevention of atherothrombotic brain infarction: role of lipids. In : *Prevention of stroke*; ed by JW Norris, VC Hachinski, Springer Verlag, New York, 1991;37-52.
79. Heinle N. Metabolite concentration gradients in the arterial wall of experimental atherosclerosis. *Exp Mol Pathol.* 1987; 46(3):312-320.
80. Harrison MJG, Marshall JM. The finding of thrombus at carotid endarterectomy and its relationship to timing of surgery. *Br J Surg.* 2000; 64:511-512.
81. Legrand YJ, Drouet LO. Role of platelets in atherosclerosis and its complications. In: *Diseases of the arterial wall.* Ed by : Camillieri JP, Berry CL, Fiessinger JN, Bariety J. Springer Verlag, London,1987,210-217.
82. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz M. Pathobiology of ischemic stroke: An integrated view. *Trends Neurosci* 1999,22:391-397.
83. Gursoy-Ozdemir Y, Yemisci M, Dalkara T. Microvascular protection is essential for successful neuroprotection in stroke. *J Neurochem* 2012; 123(S2):2-11.
84. Magisretti PJ, Pellerin L, Martin JL. Brain energy metabolism. *ur. Bloom FE, Kupfer DJ. Psychopharmacology-4th generation of progress. An integrated perspective.* Raven Press, New York, 1995.
85. Martin RL, Lloyd HG, Cowan AI. The early events of oxygen and glucose deprivation: setting the scene for neuronal death? *Trends Neurosci* 1997;17:251-7.
86. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron* 2010;67:181-198.
87. Park CK, Nehls DG, Teasdale GM, McCulloch J. Effect of the NMDA antagonist MK-801 on local cerebral blood flow in focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:617-22.
88. Chen ZL, Strickland S. Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. *Cell* 1997;91:917-25.

89. Mukalikirishna Adibhatla R, Hatcher JF. Phospholipase A2, reactive oxygen species, and lipid peroxidation in cerebral ischemia. *Free Radic Biol Med* 2006;40:376-87.
90. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996;271:C1424-37.
91. Kristian T, Siesjo BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998;29:705-18.
92. Fujimura M, Morita-Fujimura Y, Murakami K, Kawase M, Chan PH. Cytosolic redistribution of cytochrome after transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:1239-47.
93. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994;36:557-65.
94. Siesjo BK, Kristian T, Katsura K. *Cerebrovascular Disease*, ur. Ginberg MD, Bogousslavsky J, Blackwell Science, 1998, str. 1-13.
95. Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Tomas Willis lecture 2003;34:214-223.
96. Leist M, Nicotera P. Apoptosis, excitotoxicity, and neuropathology. *Exp Cell Res* 1998;239:183-201.
97. Du C, Hu R, Csernansky CA, Hsu Cy, Choi DW. Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis? *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:195-201.
98. Schaller B, Graf R. Cerebral ischemia and reperfusion: The pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy. *J Cereb Blood Flow metab* 2004;24:351-371.
99. Chinese Acute Stroke Trial (CAST)n Collaborative Grup. A randomised trial of easy aspirin use in 20000 patients with acute ischemic strok. *Lancet* 1997;349:1641-49.
100. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC et al. The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection; Evaluation and Treatment of High Blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
101. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
102. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke* 1996;27:415-420.
103. Demaerschalk BM. Diagnosis and management of stroke (Brain attack). *Semin neurol* 2003;23:241-251.

104. Di Angrelantonio E, Fiorelli M, Falcou A et al. Prospective assessment of myocardial injury in patients admitted to an acute stroke unit. *Cerebrovascular Dis* 2002;13(suppl 3):3.
105. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ: on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogel compared with clopidogel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
106. Kitagawa K. CREB and cAMP response element-mediated gene expression in the ischemic brain. *FEBS J* 2007;274:3210-3217.
107. Clarkson AN, Huang BS, Macisaac SE, Mody I, Carmichael ST. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature* 2010;468:305-309.
108. Iadecola C, Anrather J. Stroke research at a crossroad: asking the brain for directions. *Nat Neurosci* 2011;14:1363-1368.
109. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A Scientific Statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*, 2009;40:2276-2293.
110. Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, Fujioka S, Uchino M. DWI abnormalities and clinical characteristics in TIA patients. *Neurology* 2004;62:376-38.
111. Messe SR, Jauch EC. Transient ischemic attack: diagnostic evaluation. *Ann Emerg Med* 2008;52:517-526.
112. Šternić N. Asimptomatska karotidna stenoza, u monografiji“ Niške sveske- prvi jugoslovenski simpozijum o moždanom udaru“. Niš, Prosveta, 1998.
113. Lević Z. Osnovi savremene neurologije. Beograd; Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1998.
114. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 1988; 19: 1083-1092.
115. Broderick JP, Phillips SJ, O Fallon WM, et al. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.
116. Naylor AR. Time is brain. *Surgeon*. 2007; 1: 23-30.
117. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Stroke: diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic*

attack (TIA). London (UK): National Institute for health and Clinical excellence;2008. Available:

www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG68NICEGuideline.pdf.

118. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ; for the WASID investigators. Predictor of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.
119. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W. The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-52.
120. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, Del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB et al. Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-1083.
121. Glymour M, berkman L, Ertel K, Fay M, Grass T, Furie K. Lesion characteristics, NIH Stroke Scale, and functional recovery after stroke. *Am J of Phys Med&Rehabilitation* 2007;86(9):725-733.
122. Eissa A, Krass I, Bajorek B. "Optimizing the management of acute ischaemic stroke: a review of the utilization of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA). *Journal Of Clinical Pharmacy & Therapeutics*. 2012;37(6):620-629.
123. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hard RG, Hunchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on cardiovascular nursing, Council on Epidemiology and prevention, Council High Blood Pressure and Council on Peripheral vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of care and Outcomes Research. *Stroke* 2011;42:517-584.
124. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007;(4):CD000197.
125. Adams HP Jr, Del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adlts with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association, Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular radiology and Intervention Council and the Atherosclerotic peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American

- Academy of neurology affirms the value of this guideline as an education tool for neurologist. *Stroke* 2007;38:1655-711.
126. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiageale B, Paresch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil- Smoller S, Turan TN, Wentworth D, on behalf on the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Stroke* 2011;42(1):227-76.
 127. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J,Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, machnig T, Pais P, Roberts R, Skortsova V, Teal P, Toni D, Vandermeal C, Voigt T, Weber M, Yoon BW: PROfESS Study Group. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogel for recurrent stroke. *N Eng j Med* 2008;359:1238-1251.
 128. Diener HC, Bogousslavsky J, brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogel compared with clopidogel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
 129. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PA, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, mas J, Montalescot g, Pearson T, Steg p, Steinhubl S, Weber M, brennan D, faby-Ribaudo L, Booth j, Toplo E. CHARISMA investigators. Clopidogel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
 130. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, erprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of ba prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26.
 131. Wilcox R, Bousser MG, betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macrovascular events 04). *Stroke* 2007;38:865-73.
 132. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Eng j Med* 2006;355:549-59.

133. Blanco M, Nombela F, Castellanos M , et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-10.
134. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
135. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett CP. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinic subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004, 363:915-24.
136. Reigner B, Reveilleau P, Gayral M, Papon X, Enon B, Chevalier JM. Eversion endarterectomy of the internal carotid artery: midterm results of a new technique. *Ann Vasc Surg* 1995;9(3):241-246.
137. Darling RC, Paty PS, Shah DM, Chang BB, Leather RP. Eversion endarterectomy of the internal carotid artery. Technique and results in 449 procedures. *Surgery* 1996;120(4):635-640.
138. Raithel D. Optimum technique for carotid redo surgery. In Veith FJ, *Current Critical problems in Vascular Surgery*. Vol 4. St Louis, Missouri, Quality Medical Publishing 1992.
139. Raithel D. Recurrent carotid disease: optimum technique for redo surgery. *J Endovasc Surg*. 1996;3:69-75.
140. Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, Palombo D, Spartera C, Strancanelli V, Vecchiati E. A randomised study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design an preliminary results. The EVEREST trial. *J Vasc Surg* 1998;27:595-605.
141. AbuRahma AF, Khan JH, Robinson PA et al. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with primary closure and patch angioplasty with saphenous vein, jugular vein and polytetrafluoroethylene: perioperative (30 day) results. *J vasc Surg* 1996;24:998-1007.
142. De Vleeschauwer P, Wirthle W, Holler L, krause E, Horsch S. Is venous patch grafting after carotid endarterectomy able to reduce the rate of restenosis? Prospective randomized pilot study with stratification. *Acta Chirurgica Belgica* 1987;87:242-246.
143. Eikelboom BC, Ackerstaff RGA, Hoeneveld H et al. Benefits of carotid patching: a randomized study. *J Vasc Surg* 1988;7:240-247.
144. Katz D, Snyder SO, Gandhi RH et al. Long-term follow up for recurrent stenosis: a prospective randomized study of explanded polytetrafluoroethylene patch angioplasty versus primary closure after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1994;19:198-205.
145. Lord RSA, Raj TB, Sary DL et al. Comparasion of saphenous vein patch, polytetrafluoroethylene patch, and direct arteriotomy closure after

- carotid endarterectomy. Part I: perioperative results. *J Vasc Surg* 1989;9:521-529.
146. Ballotta E, De Giau G, Saladin M et al. Carotid endarterectomy with patch closure versus carotid eversion endarterectomy and reimplantation: a prospective randomized study. *Surgery* 1999;125:271-279.
147. Cao PG, De Rango P, Zannetti S et al. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke.(systemic review) Cochrane Stroke Group Cochrane Database of Systemic reviews. 1, 2006.
148. Bond R, Rerkasem k, Rothwell Pm. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting. (Systemic Review) Cochrane Stroke Group Cochrane Database of Systemic Eeviews.1, 2006.
149. Bond R, Warlow Cp, Naylor AR, Rothwell PM. European Carotid Surgery Trialists' Colaborative Group. Variation in surgical and anesthetic technique and associations with operative risk in the European carotid surgery trial. Implications for trialis of ancillary techniques. *Eur J Vasc Endovas Surg* 2002;23:117.126.
150. Debring E, Von kemp K, van den Brande p. Gender differences in cardiovascular risk faktors in a carotid endarterectomy poplualtion. *Int angiol* 2006;25:18-25.
151. Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett Hj. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke* 2005;36:27-31.
152. Bates ER, Babb JD, Casey DE Jr et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/-ASITN 2007 clinical consesus document on carotid stenting: a report of the American College of cardiology Foundation task Force on Clinical Expert Consesus Document (ACCF/SCAI/SVMS/SIR/ASITN Clinical explert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:126-70.
153. Sternbach Y, Illig KA, Zhang R, et al. Hemodynamic benefits of regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2002;35:333-9.
154. Stoner MC, Abbott WM, Wong DR et al. Defining the high-risk patient for carotid endarterectomy: an analysis of the prospective national Surgical Quality Improvement Program database. *J Vasc Surg* 2006;43:285-95.
155. De Borst GJ, Schermerhorn M, Moll FL. Why the definition of high risk has been inappropriately used in previous carotid trials. *J Cardiovasc Surg* 2015;56:145-52.
156. Batchelder A, Hunter J, Cairns V, Sandford R, Munshi A, Naylor AR. Dual antiplatelet therapy prior to expedited carotid surgery reduces resurrent

- events prior to surgery without significantly increasing perioperative bleeding complications. *Eur J of Vasc Endovasc Surg* 2015;50:412-419.
157. Maroulis J, Karkanevatos A, Papakostas k et al. Cranial nerve dysfunction following carotid endarterectomy. *Int Angiol* 2007;19:237-41.
158. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. American Heart Association. American Stroke Association. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/-SNIS/SVM/SVS *J Vasc Surg.* 2011;54(3):e1-31.1002-44.
159. ESVS Guidlelines. Invasive Treatment for carotid Stenosis: Indications , techniques. *Eur J of Vasc Endovasc Surg* 2009;37(1):S1-S16.
160. Carotid revascularisation using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS): phase I clinical trial. *J Endovasc Ther.* 2003;10:1021-30.
161. Carotid revascularisation using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS): phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg.* 2005;42:213-9.
162. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy versus angioplasty in Patients with symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial:results up to 4 years from a randomised multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:885-92.
163. Eckstein HH, Ringleb R, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele M, Fiechler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-protected Angioplasty versus carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 year: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neur* 2008;7(10):893-902.
164. SAPHIRE Investigators (Stenting and Angioplasty with protection in Patients an High Risk for Endarterectomy). Protected carotid- Artery stenting versus Endarterectomy in High Risk patients. *N Eng J Med* 2004;351:1493-15001.
165. ICSS investigators (International carotid Stenting Study). Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (ICSS) n: an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 375(9719) : 985-997.
166. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23.
167. Rantner B, Schmidauer C, Knoflach m, Fraedrich G. Very urgent carotid endarterectomy does not increase the procedural risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49:129-136.
168. Salem MK, Sayers RD, Brown MJ, Everson DJ, Robinson TG, Naylor AR. Rapid access carotid endarterectomy can be performed in the

- hyperacute period without a significant increase in procedural risks. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:222-228.
169. Halliday AW, Lees T, Kamugasha D, Grant R, Hoffman A, Rothwell PM, et al. Waiting times for carotid endarectomy in UK: observational study. *BJM* 2009;338:b1847.
170. Sharpe R, Sayers RD, London NJ, Bown MJ, McCarty MJ, Nasim A, et al. Procedural risk following carotid endarterectomy in the hyperacute period after onset of symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46(5):519-24.
171. Brinjikji W, Rabinstein AA, Meyer FB; Piepgras DG, Lanzino G. Risk of early carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2010;41:2186-2190.
172. Stromberg S, Nordanstig A, Bentzel T, Osterberg K, Bergstrom GML. Risk of early stroke in symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49:137-144.
173. Naylor AR, Sillesen H, Schroeder TV. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with symptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:513-23.
174. Naylor AR. Part one: For the motion. Carotid endarterectomy is safer than stenting in the hiperacute period after onset of symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49:623-633.
175. Roffi M, Sievert H, Grey WA, White CJ, Torsello G, Cao PG. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparasions? *Lancetneuro* 2010,9:339-41.
176. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G for the Carotid Stenting Triallists Collaboration. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg* 2013;57:619-26.
177. Kim LK, Yang DC, Swaminathan RV, Minutello RM, Okin PM, Lee MK et al. Comparasion of trends and outcomes of carotid artery stenting and endarterectomy in the United states 2001-2010. *Circ Cardiovasc Interv* 2014,7:692-700.
178. Groschel K, Knauth M, Ernemann U, Pilgram SM, Schnaudigel S, Kastrup A. Early treatment after a symptomatic event is not associated with an increased risk of stroke in patients undergoing carotid stenting. *Eur J Neurol* 2008;15:2-5.
179. Lin R, Nazighi M, Yadav j, Abou.Chebl A. The impact of timing on outcomes of carotid artery stenting in recently symptomatic patients. *J Neurointervent Surg* 2010;2; 55-8.

180. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blish MJ, et al. Heart disease and stroke statistics- 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-292.
181. Sprigg N, Selby J, Fox L, Berge E, Whynes D, Bath PM. Efficacy of Nitric Oxide in Stroke Investigators. Very low quality of life after acute stroke: data from the efficacy of nitric oxide in stroke trial. *Stroke* 2013;44:3458-62.
182. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835-40.
183. Urbach DR. Measuring quality of life after surgery. *Surg Innov* 2005;12:161-5.
184. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36 –item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual Framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
185. Euroqol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
186. Avis NE, Smith KW, Hambleton RK, Feldman HA, Selwyn A, Jacobs A. Development of the multidimensional index of life quality. A quality of life measure for cardiovascular disease. *Med Care* 1996;34:1102-20.
187. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.
188. Shan L, Shan J, Saxena A, Robinson D. Quality of Life and Functional Status after carotid revascularisation: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:634-645.
189. Kazmierski P, Kasielska A, Bogusiak K, Lysakowski M, Stelagowski M. Influence of internal carotid endarterectomy on patients' life quality. *Pol Przegl Chir* 2012;84:17-22.
190. Cohen DJ, Stolker JM, Wang K, Magnuson EA, Clark WM, Denaerschalk BM, et al. Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid revascularisation Endarterectomy Versus Stenting Trial). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1577-65.
191. Stolker JM, Mahoney EM, Safley DM, Pomposelli Jr FB, Yadav JS, Cohen DJ. SAPHIRE Investigators. Health-related quality of life following carotid stenting versus endarterectomy: results from the SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) trial. *JACC cardiovasc Interv* 2010;3:515-23.
192. Lloyd AJ, Hayes PD, London NJ, Bell PR, Naylor AR. Does carotid endarterectomy lead to a decline in cognitive function or health related quality of life? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:817-25.

193. Abelha FJ, Quevedo S, Barros H. Quality of life after carotid endarterectomy. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:33.
194. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberg O, Wallesch CW, Goertler M. Risk of stroke, transient ischemic attack and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002, 33: 1057-1062.
195. Ballotta E, Giau GD, Baracchini C, Abbruzzese E, Saladini M, Meneghetti G. Early versus delayed carotid endarterectomy after a nondisabling ischemic stroke: a prospective randomized study. *Surgery* 2002;131: 287-93.
196. Rantner B, Pavelka M, Posch L, Schmidauer C, Fraedrich G. carotid endarterectomy after ischemic stroke- is there a justification for delayed surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 36-40.
197. Sbarigia E, Toni D, Speziale F, Acconcia MC, Fiolrani P. Early carotid endarterectomy after ischemic stroke: the results of a prospective multicenter Italian study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 229-235.
198. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Cayne NS, Gagne PJ, Riles TH. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg* 2006; 44: 480-7.
199. Halm EA, Tuhim S, Wang JJ, Rockman C, Riles TM, Chassin MR. Risk factors for perioperative death and stroke after carotid endarterectomy: results of the New York carotid artery surgery study. *Stroke* 2009;40:221-9.
200. Paty PSK, Darling III RC, Feustel PJ, Bernardini GL, Mehta M, Ozsvath KJ, Choi D, Roddy SP, Chang BB, Kreinberg PB, Shah DM. Early carotid endarterectomy after acute stroke. *J Vasc Surg* 2004;39:148-54.
201. Dorigo W, Pulli R, Barbanti E, Azas L, Troisi N, Pratesi G, Innocenti AA, Pratesi C. Carotid endarterectomy in patients with acute neurological symptoms : a case control study. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2007; 6: 369-373.
202. Johansson EP, Arnerlov C, Wester P. Risk of recurrent stroke before carotid endarterectomy: the ANSYSCAP study. *International Journal of Stroke* 2013; 8: 220-227.
203. Pennekamp CWA, Immink RV, den Ruijter HM, Kappelle LJ, Bots ML, Buhre WF, Moll FL, de Borst GJ. Near- infrared spectroscopy to indicate selective shunt use during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 46: 397-403.
204. den Hartog AG, Moll FL, van der Worp HB, Hoff RG, Kappelle LJ, de Bost GJ. Delay to carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47: 233-9.

205. Ali M, Stephenson J, Naylor AR. Delay prior to excised carotid endarterectomy: a prospective audit of practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 46: 404-10.
206. Taurino M, Filippi F, Tirotti C, Dito R, Brancadoro D, Rizzo L. Hemodynamic changes in chevron eversion versus conventional carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48: 514-520.
207. Rathenborg LK, Venermo M, Troeng T, Jensen LP, Vikatmaa P, Wahlgren C, Ijas P, Bjorck M, Kragsterman B. Safety of carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a case-controlled multicentre registry study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48: 620-625.
208. Huibers A, Calvet D, Kennedy F, Czuriga-Kovacs KR, Featherstone RL, Moli FL, Brown MM, Richards T, de Borst GJ. Mechanism of procedural stroke following carotid endarterectomy or carotid artery stenting within the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50: 281-288.
209. Doig D, Turner EL, Dobson J, Featherstone RL, de Bost GJ, Stansby G, Beard JD, Engelter ST, Richards T, Brown MM, on behalf of the ICSS investigators. Risk factors for stroke, myocardial infarction, or death following carotid endarterectomy: results from the International Carotid Stenting Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50: 688-694.
210. Kadoglou NPE, Sfyroeras GS, Spathis A, Gkekas C, Gastounioli A, Mantas G, Nikita KS, Karakitsos P, Liapis CD. Galectin-3, carotid plaque vulnerability and potential effect of statin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015, 49: 4-9.
211. Wang Q, Zhou M, Zhou Y, Ji J, Raithel D, Qiao T. Effects of carotid endarterectomy on cerebral reperfusion and cognitive function in patients with high grade carotid stenosis: a perfusion weighted magnetic resonance imaging study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50: 5-12.
212. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/Death rates following carotid artery stenting and carotid endarterectomy in contemporary administrative dataset registries: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51(1):3-12.
213. Ranter B, Eckstein HH, Ringleb P, Woelfe KD, Bruijnen H, Schmidauer C, Fraedrich G. American Society of Anesthesiology and Rankin as predictive parameters for the outcome of carotid endarterectomy within 28 days after an ischemic stroke. *J Stroke Cardiovasc Dis* 2006; 15(3):114-20.

214. Stone DH, Goodney PP, Shanzer A, Nolan BW, Adams JE, Powell RJ et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral artery surgery. *J Vasc Surg* 2011;54:779-84.
215. Doig D, Turner EL, Dobson J, Featherstone RL, de Bost GJ, Brown MM, Richards T, on behalf of the ICSS investigators. Incidence, impact and predictor of cranial nerve palsy and haematoma following carotid endarterectomy in the International Carotid Stenosis Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48:498-504.
216. Watanabe J, Ogata T, Hamada O, Nonaka M, Abe H, Higashi T, Shiota E, Inoue T. Improvement of cognitive function after carotid endarterectomy—a new strategy for the evaluation of cognitive function. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(6):1332-6.
217. Hasagawa H, Inoue T, Tamara A, Saito I. Emergent intracranial surgical embolectomy in conjunction with carotid endarterectomy for acute internal carotid artery terminus embolic occlusion and tandem occlusion of the cervical carotid artery due to plaque rupture. *Journal of Neurosurgery* 2015;122(4): 939-947.
218. Kazmierski P, Stelagowski M, Kasielska-Trojan A, Bogusiak K, Glabinski A. Neurological and functional long-term outcome after carotid endarterectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(4): 686-93.
219. Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, Bozzini S, D'Angelo A, Schirinzi S et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 905-13.
220. Gonzales A, Moniche F, Cayuela A, Garcia-Lozano JR, Torrecillas F, Escudero-Martinez I, Gonzalez-Marcos JR, Mayol A, Montaner J. Effect of CYP2C19 polymorphisms on the platelet response to clopidogrel and influence on the effect of high versus standard dose clopidogrel in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 175-186.
221. Bourke VC, Bourke BM, Beiles CB. Operative factors associated with the development of new brain lesions during awake carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 167-173.

PRILOG 1

Spisak skraćenica :

ACI- unutrašnja karotidna arterija

ACE- spoljašnja karotidna arterija

ASA- American Society of Anesthesiology

ADL - Katz Index of Independence in Activities of Daily Living

CaRESS- Carotid revascularization using endarterectomy or stenting system

CREST - Carotid Revascularisation Endarterectomy vs. Stenting Trial

CVI- moždani infarkt, cerebrovaskularni inzult

CEA- karotidna endarterektomija

CTA- kompjuterizovana tomografska angiografija

CAS- karotidni stenting arterije (carotid artery stenting)

CDS – kolor dopler ultrazvuk

EASCT - European Surgical Trial

EKG- elektrokardiogram

EVA-3S - Endarterectomy versus Angioplasty in Symptomatic Severe carotis Stenosis

EQ-5D - European Quality of Life EQ-5D Questionnaire

FDA- United States Food and Drug Administration

ICSS - International carotid Stenting Study

IM- infarkt miokarda

MRA- magnetne rezonancne angiografije

DWI-MR - diffusion weighted imaging magnetic resonance

PWI-MR -perfuziona imidžing magnetna rezonanca

MES- mikroembolusni signali

mRS- modifikovani Rankin skor

MMSE -Mini Mental statističkim testom

MoCA- Montreal kognitivni test

MILQ - Multidimensional Index of Live Quality Questionnaire

NASCET - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NYHA- New York Heart Association

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

VASC - Veterans Administration Symptomatic Study

TIA- tranzitorni ishemijski atak

TCD- transkranijalni dopler

SETIS - Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke registar

SPACE - Stent supported percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy

SAPPHIRE- Stenting and Angioplasty with protection in patients at High Risk for Endarterectomy

SF-36 - Medical Outcomes Short Form 36

QOL- Kvalitet života nakon intervencije