

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Predrag R. Gajin

URGENTNA KAROTIDNA  
ENDARTEREKTOMIJA KOD PACIJENATA  
SA AKUTNIM NEUROLOŠKIM DEFICITOM  
U RAZVOJU

doktorska disertacija

**Beograd, 2013.**

UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE

Predrag R. Gajin

**URGENT CAROTID ENDARTERECTOMY  
IN PATIENTS WITH ACUTE  
NEUROLOGICAL ISCHEMIC EVENTS IN  
PROGRESSION**

Doctoral Dissertation

**Belgrade, 2013.**

**Mentor:**

Prof. dr. Goran Radak, dopisni član SANU, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet.

**Članovi komisije:**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

**Datum odbrane:** \_\_\_\_\_

## **Urgentna karotidna endarterektomija kod pacijenata sa akutnim neurološkim deficitom u razvoju**

### **Rezime**

**Cilj:** Analizirati uspešnost neurološkog oporavka ispitanika nakon urgentne karotidne endarterektomije (UKE), u zavisnosti od vrste akutnog preoperativnog neurološkog deficita, kao i analiza ranih i udaljenih rezultata UKE u odnosu na rezultate elektivne karotidne endarterektomije.

**Metodologija:** U periodu od januara 1998. do decembra 2012. godine, u Institutu za kardiovaskularne bolesti "Dedinje" uinjeno je 8244 endarterektomije karotidne arterije everzionom tehnikom. Kod 76 bolesnika, koji su podeljeni u dve grupe, je uinjena UKE zbog akutnog neurološkog deficita u razvoju. Prvu grupu činili su 61 ispitanik koji je imao krešendo TIA, dok II grupu činili su 15 pacijenata sa slikom moždanog udara (MU) u razvoju. UKE je uinjena u roku do šest sati od početka akutnog neurološkog događaja. CT endokranijuma je uinjeno pre, kao i postoperativno. Radi procene preoperativnog neurološkog poremećaja, kao i postoperativnog neurološkog stanja, korišćena je modifikovana skala Rankin skora (mRS).

**Rezultati:** Prosečni period praćenja iznosio je  $96,3 \pm 53,9$  meseci za I grupu, odnosno  $94,4 \pm 51,3$  meseca za II grupu. U ranom postoperativnom periodu, svi pacijenti "krešendo TIA" grupe kao i 11 bolesnika (73,3%) grupe "MU u razvoju" imali su odličan neurološki oporavak, dok je kod 4 pacijenta (26,7%) druge grupe postoperativni CT mozga bio pozitivan na ishemiju, ali uz značajan neurološki oporavak kod tri. U ranom postoperativnom periodu nije registrovan smrtni ishod. Tokom perioda praćenja, jedan bolesnik (1,6%) I grupe imao je manji MU sa uspešnim oporavkom, a kod dva bolesnika zabeležena je restenoza (>50%) unutrašnje karotidne arterije. Jedan pacijent (6,7%) grupe "MU u razvoju" imao je masivni MU praćen smrtnim ishodom.

**Zaključak:** UKE je metoda izbora hirurškog lečenja kod bolesnika sa krešendo TIA i verifikovanom karotidnom stenozom. MU u razvoju je prihvatljiva indikacija za UKE. Rani i udaljeni rezultati hirurškog lečenja ispitanika kod kojih je uinjena UKE zbog krešendo TIA, se ne razlikuju od rezultate lečenja pacijenata kod kojih je uinjena elektivna karotidna endarterektomija.

**ključne reči: Urgentna karotidna endarterektomija, křešendo TIA, Moždani udar.**

Medicina

Vaskularna hirurgija

UDK

## **Urgent carotid endarterectomy in patients with acute neurological ischemic events in progression**

### **Abstract**

**Objective:** The aim of this study was to analyze the outcome of urgent carotid endarterectomy (CEA) with respect to the type of preoperative acute neurological deficit, and an analysis of early and late results urgent CEA from the results of elective CEA.

**Methods:** From January 1998 to December 2012, 8244 eversion CEAs were done at „Dedinje“ Cardiovascular Institute. In 76 patients urgent CEA was performed for acute neurological ischemic events- 61 patients with crescendo TIA (group I) and 15 patients with stroke in progression (group II). All procedures were performed within 6 hours after symptoms appeared. Brain CT was done prior and after the surgery. Disability level was assessed prior to and after urgent CEA using modified Rankin scale (mRS).

**Results:** Median follow up was  $96.3 \pm 53.9$  months for group I and  $94.4 \pm 51.3$  months for group II. In the early postoperative period all patients in crescendo TIA group and eleven patients (73.3%) in stroke in progression group had excellent recovery while in patients with stroke in progression group 4 patients (26.7%) had brain CT positive for ischemia, yet neurological status significantly improved in 3 patients. In the early postoperative period there no lethal outcomes. During the follow-up, on patient (1.6%) of first group had minor stroke and fully recovered and in two patients was observed restenosis (> 50%) internal carotid artery. In stroke in progression group one patient (6.7%) had major stroke followed by lethal outcome.

**Conclusions:** Based on our results urgent CEA is a safe and effective treatment option for patients with crescendo TIA. Stroke in evolution is acceptable indication for urgent CEA. Early and late results of surgical treatment of patients who underwent urgent CEA for crescendo TIA, do not differ from the results of treatment of patients who underwent elective CEA.

**Key Words:** Urgent carotid endarterectomy, crescendo TIA, Stroke.

Medicine

Vascular surgery

UDK

## Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Istorija karotidne endarterektomije.....	1
1.2. Indikacije za elektivnu karotidnu endarterektomiju kod simptomatskih bolesnika i asimptomatske karotidne stenoze.....	4
1.3. Urgentna karotidna endarterektomija.....	6
<b>2. Hipoteza i cilj rada</b> .....	10
2.1. Radna hipoteza.....	10
2.2. Ciljevi istraživanja.....	10
<b>3. Metodologija</b> .....	11
3.1. Ispitanici i period studije.....	11
3.2. Preoperativne karakteristike ispitanika i dijagnostičke procedure.....	11
3.3. Hirurško lečenje.....	12
3.4. Postoperativno praćenje.....	13
3.5. Statistička analiza.....	13
<b>4. Rezultati</b> .....	15
4.1. Rezultati urgentne karotidne endarterektomije u zavisnosti od vrste akutnog neurološkog događaja.....	15
4.1.1. Demografski podaci, faktori rizika i komorbiditet.....	15
4.1.2. Preoperativna obeležja.....	16
4.1.3. Intraoperativni nalaz.....	17
4.1.4. Morfologija plaka.....	19
4.1.5. Pre i postoperativna ocena stepena neurološkog oštećenja.....	19
4.1.6. Neurološki oporavak i rani postoperativni period.....	21
4.1.7. Rane postoperativne komplikacije.....	22
4.1.8. Praćenje prema vremenu otpusta po operaciji.....	22
4.1.9. Postoperativno praćenje.....	23

4.2. Analiza rezultata urgentne karotidne endarterektomije u odnosu na rezultate le enja pacijenata kod kojih je u injena elektivna endarterektomija unutrašnje karotidne arterije.....	25
4.2.1. Rezultat urgentne karotidne endarterektomije - rani postoperativni period (30 dana) i restenoza.....	26
<b>5. Diskusija .....</b>	<b>29</b>
<b>6. Zaključak .....</b>	<b>37</b>
<b>7. Literatura .....</b>	<b>39</b>



## 1. Uvod

*" Ako sam video dalje od drugih, to je stoga što sam stajao na ple ima divova"*

*Sir Isaac Newton*

### 1.1. Istorija karotidne endarterektomije

" Ako sam video dalje od drugih, to je stoga što sam stajao na ple ima divova", pisao je Isaac Newton u pismu upu enom Robert Hooke-u 1676. godine.[1] Ovaj komentar je potpuno prikladan za opis razvoja karotidne endarterektomije (KE), koja kao i kompletna nauka, predstavlja seriju postepenih napredovanja, koja se oslanjaju na prethodna saznanja.

Mozak je najsavršenija struktura u nama znanom kosmosu, a karotidne arterije ga ishranjuju. Re "karotida" izvedena je iz gr kog termina "karos", što zna i tonjenje u duboki san ili gubitak svesti.[2]

Aterosklerotske lezije karotidnih arterija prvi opisuju Broadbent 1875. godine.[3]

Ramsay Hunt, neurolog Kolumbija Univerziteta, 1914. godine sugeriša da tromboza karotidne arterije dovodi do ishemi nog moždanog udara (MU) i kontralateralne hemiplegije.[4] Prvi ukazuje na injenicu da su stenozantne lezije karotidnih arterija odgovorne za ishemi ni infarkt mozga.[2,4]

Portugalac Egaz Moniz (slika 1.) 1927. godine razvija tehniku cerebralne arteriografije (slika 2.) radi lokalizacije cerebralnih tumora.[5,6] Insistira da cerebralni arteriogram mora da sadrži i snimak arterija vrata.[2] Time je, po prvi put, omogu en uvid u morfologiju karotidnih arterija *in vivo*. Moniz je bio prvi Portugalac koji je postao laureat Nobelovog komiteta. Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu je dobio 1949. godine, ali za proceduru prefrontalne leukotomije (lobotomije), koja je odavno napuštena.[2]



Slika 1. Egaz Moniz (1874-1955).



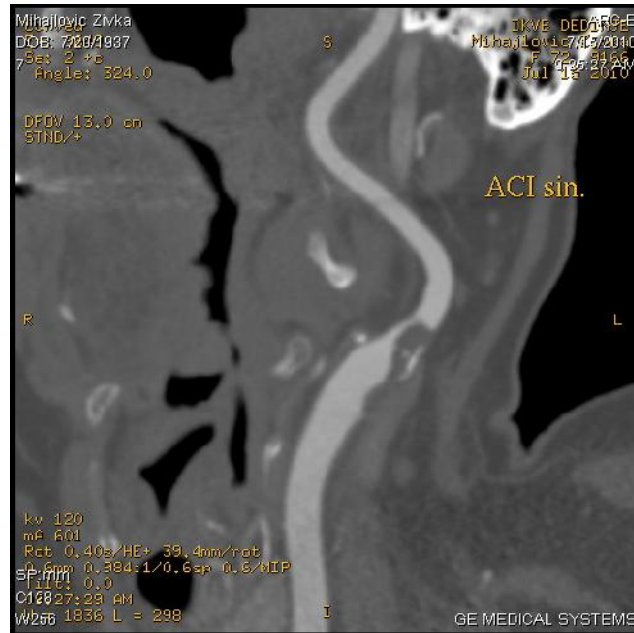
Slika 2. Originalni Monizov cerebralni arteriogram, publikovan 1954. godine, Eastcott i saradnici. [7]

Miller Fisher, kanadski neurolog, 1951. godine dokazuje vezu između patoloških lezija karotidnih arterija i cerebralne ishemije.[8] Razlikuje emboligene i hemodinamske uzroke moždane ishemije i potencira značaj ulceracije aterosklerotskog plaka (slika 3.) u nastanku fokalne simptomatologije.[9] Reafirmiše Hunt-ov koncept aterosklerotske lezije karotidne bifurkacije (slika 4.) i zaključuje da ni jedno vaskularno oboljenje mozga ne može biti potpuno evaluirano bez kompletnog ispitivanja karotidnih arterija.[8,9] Njegovo vizionarstvo u predviđanju mogući operativnog lečenja karotidnih arterija sagledava se u sledećem citatu:

*"... ako predviđam dan kada će vaskularni hirurg uspeti da premosti okludirani deo karotidne arterije... Anastomoza spoljašnje karotidne arterije, ili njenih grana i unutrašnje karotidne arterije (arteria carotis interna-ACI) iznad mesta suženja trebalo bi da bude izvodljiva."* [10]



Slika 3. Ulcerisan aterosklerotski plak.



Slika 4. Multislajсна CT (MSCT) arteriografija supraaortalnih grana- arkografija (ARC). Subkluzija leve unutrašnje karotidne arterije.

Fisher-ovu predvi anje rekonstrukcije stenozantno-okluzivne lezije karotidnih arterija ostvarili su Raul Carrea, Mahelz Molins i Guillermo Murphy 20. oktobra 1951. godine. [10] Argentinski hirurški trio je izveo prvu uspešnu rekonstrukciju karotidnih arterija u cilju le enja okluzivne bolesti. Distalni, o uvani deo ACI, iznad mesta stenozantne lezije, anastomozirali su sa spoljašnjom karotidnom arterijom, baš kao što je Fisher anticipirao.

Kona no, prvu uspešnu KE izveo je velikan kardio-vaskularne hirurgije Michael DeBakey (slika 5).[12] 07. avgusta 1953. godine u inio je desnu KE kod pedeset tri godine starog muškarca, voza a autobusa, koji je tridesetak meseci pre prijema u bolnicu imao povremene tranzitorne ishemi ne atake (TIA), koji su se manifestovali levostranom slaboš u. KE je izvedena konvencionalnom tehnikom, po u injenoj uzdužnoj inciziji zajedni ke i unutrašnje karotidne arterije. Arteriotomija je zatvorena direktnim šavom, bez upotrebe patch-a. Intraoperativni arteriogram je potvrdio prohodnu ACI. Postoperativni tok je bio uredan, a pacijent je otpušten osmog postoperativnog dana.[10,12]



Slika 5. Michael DeBakey (1908-2008.)

Narednih etrdesetak godina ovu operaciju prate mnogobrojne kontraverze prevashodno u domenu indikacija. Po objavljivanju rezultata tri velike prospektivne multicentri ne randomizovane studije (NASCET, ESCT i VACS) 1991. godine, razrešene su indikacione dileme vezane za simptomatsku karotidnu bolest.[13-15]

## **1.2. Indikacije za elektivnu karotidnu endarterektomiju kod simptomatskih bolesnika i asimptomatske karotidne stenozе**

NASCET predstavlja jednu od najzna ajnijih studija u kojoj je pokazan veliki zna aj KE.[13] Komitet za nadgledanje rezultata NASCET prekinuo je ovu studiju nakon 18 meseci pra enja, jer su prve statisti ke analize pokazale ubedljivo bolje rezultate u simptomatskih pacijenata sa stenozom karotidne arterije ve om od 70%, koji su operisani, u odnosu na medikamentozno le ene pacijente. Naime, kumulacioni rizik od

MU u distribuciji analizirane arterije posle dve godine iznosio je 26% u neoperisanih bolesnika, prema 9% u operisanih.

U ECST (European Carotid Surgery Trial) studiji koja je sprovedena u isto vreme kao i NASCET, randomizovano je 2518 pacijenata tokom 10 godina, sa srednjim vremenom praćenja od 3 godine.[14] U ovoj studiji pacijenti su podeljeni u 3 kategorije u zavisnosti od stepena stenozе karotidne arterije: blaga (10%-29%), srednja (30%-69%) i visoko stepena stenozа (70-99%). Rezultati ove studije su pokazali da pacijenti sa stenozom karotidne arterije od 70%-99% imaju značajnu dobit od KE, ali u pacijenata sa stenozom manjeg stepena nije pokazan benefit.

Slično kao i NASCET, VACS (Veterans Affairs Cooperative Study) studija u kojoj je poređen ishod lečenja u simptomatskih pacijenata hirurškim lečenjem uz medikamentnu terapiju ili samo sa medikamentnom terapijom je prekinuta posle randomizacije 189 pacijenata.[15] Posle srednjeg vremena praćenja od 11.9 meseci u pacijenata lečenih hirurški, stopa mortaliteta, MU ili TIA je bila 7.7% , naspram 19.4% u grupi lečenih medikamentno.

Rezultati ACAS i ACST studija su u velikoj meri odredile smernice za hirurško lečenje asimptomatskih pacijenata sa hemodinamski značajnom karotidnom stenozom.[16,17] ACAS studija je prekinuta posle randomizacije 1662 asimptomatskih pacijenta. Prednost KE u pacijenata sa stenozom karotidne arterije >60% (po NASCET kriterijumima) je postala oigledna u odnosu na terapiju aspirinom uz korekciju faktora rizika. Posle perioda praćenja od 2,7 godina, projektovana 5-godišnja stopa ipsilateralnog MU, perioperativnog MU i smrti bila je 5,1% u pacijenata lečenih hirurških, i 11% lečenih medikamentno.[18-22]

### 1.3. Urgentna karotidna endarterektomija

Indikacije za urgentnu KE (UKE) kod pacijenata sa akutnim neurološkim deficitom su ostale nedefinisane do danas. Prve studije opisuju loše rezultate UKE, prave visokom stopom mortaliteta (42-60%).[23-28] Rezultati UKE su uticali na preporuke da revaskularizaciju mozga treba odložiti dva meseca nakon MU.[29] Autori kasnije objavljenih radova izveštavaju da bi UKE mogla biti prihvatljiv tretman za pacijente sa skorim ishemičnim neurološkim događajem, uz manji procenat postoperativnih komplikacija u odnosu na rezultate prvih studija.[30-32] Najnovije studije su pokazale da UKE izvedena kod pacijenata sa "krešendo" TIA, kao i MU u razvoju, ima povoljan ishod.[33,34] Ipak, sistematski pregled literature ukazuje da su rezultati UKE i dalje lošiji u odnosu na rezultate nakon elektivne KE.[35,36]

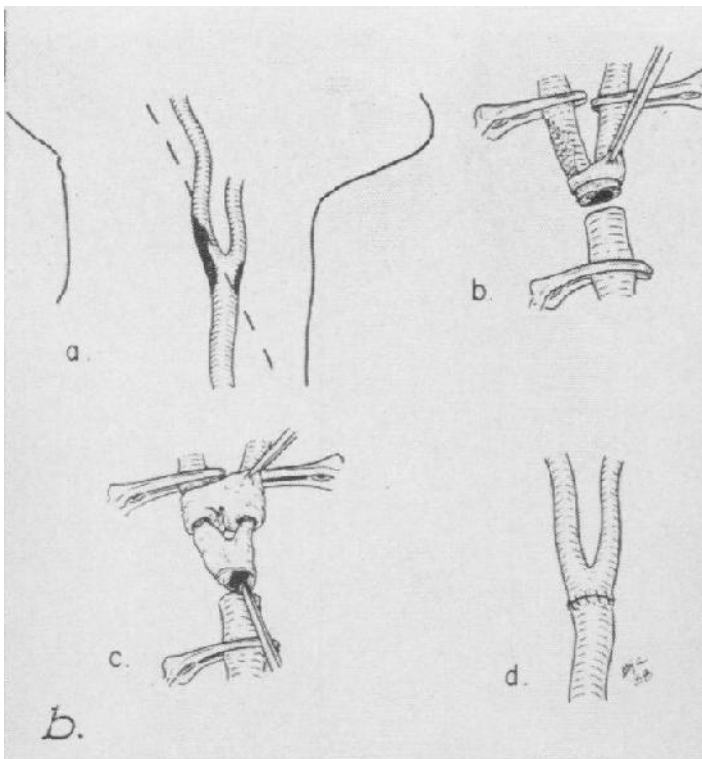


Slika 6. MSCT ARC. Segmentna okluzija unutrašnje karotidne arterije.

Pregledom literature, Mead i saradnici 1997. godine identifikuju više od 2000 pacijenata kod kojih je uinjena hitna KE i iznose dva razloga za UKE[29]:

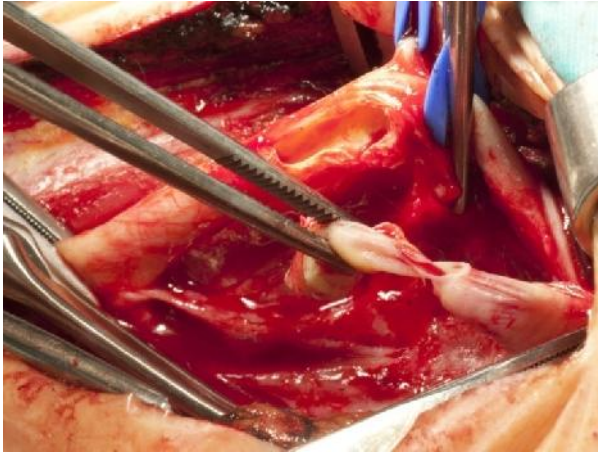
1. Hitna revaskularizacija mozga, u periodu reverzibilne cerebralne ishemije, može spremiti smrt neurona, naročito u zoni "ishemijske penumbre".
2. KE tokom i neposredno nakon neurološkog deficita u razvoju može spremiti ponovni, teži, neurološki događaj.

Kada cerebralna ishemija postane kritična javlja se ireverzibilno propadanje moždanog tkiva. Međutim, postoje značajni dokazi o postojanju ograničenog perioda reverzibilne ishemije za vreme kojeg bi kompromitovani neuroni mogli biti spašeni.[37-39] Thomson 1967. godine, na osnovu rezultata 100 operisanih bolesnika sa potpuno okludiranom karotidnom arterijom, zaključuje da se povoljan ishod najčešće postiže ukoliko se operacija izvrši unutar 6 sati od nastanka okluzije.[28] Postalo je jasno da postoji kritični vremenski period za izvođenje hitne dezopstrukcije ACI.[40]

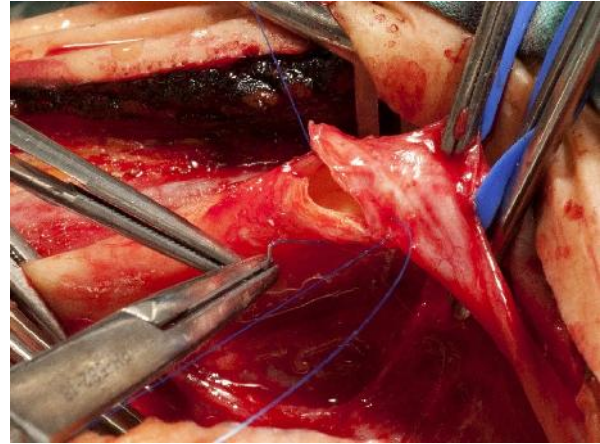


Slika 7. Crtež originalne tehnike everziona endarterektomije iz 1959. godine, DeBakey i saradnici.[3]

Studija McCormicka i saradnika pokazala je da veliki stepen preoperativnog moždanog oštećenja (koma) dovodi do loših rezultata nakon rane revaskularizacije mozga.[41] Tako je postalo jasno da postoji kritična težina neurološke lezije po kojoj urgentna operacija ne može biti od koristi.[40]



Slika 8. Karotidna endarterektomija everzionom tehnikom- odstranjivanje aterosklerotskog plaka.



Slika 9. Karotidna endarterektomija everzionom tehnikom- reimplantacija ACI.

"Ishemijska penumbra" podrazumeva zonu oko ishemijskog infarkta, u kojoj postoji poremećaj funkcije neurona, ali ne i njihove strukture.[42] Ako se blagovremeno u ovoj zoni izvrši revaskularizacija mozga, u zoni "ishemijske penumbre" može se struktura neurona oporaviti i funkcija oporaviti. Radi se o reverzibilnom i funkcionalnom oštećenju za razliku od zone ishemijske nekroze. Kolateralni krvotok određuje toleranciju moždanog tkiva prema ishemiji i pruža šansu za terapijsku intervenciju.[40]

Drugi razlog za UAE je prevencija ponovnog, težeg neurološkog događaja.[40] U NASCET studiji, 4,9% pacijenata sa MU i hemodinamski značajnom karotidnom stenozom imalo je ponovni MU unutar mesec dana od prvog insulta.[13] TIA predstavlja



znajajući faktor rizika za MU, sa stopom MU od 5% unutar 48 sati, odnosno stopom MU od 10% unutar tri meseca od prve epizode fokalnog neurološkog poremećaja.[43] Kod pacijenata sa znanim karotidnom bolešću, rizik od MU je još veći i po prvoj epizodi TIA i iznosi 20% u prvih tri meseca,[44] dok su bolesnici kod kojih je karotidna bolest praćena epizodama krešendo TIA pod najvećim rizikom od ranog MU.[45]

Detaljnijom analizom najnovijih radova o UKE zaključili smo da vreme proteklo od akutnog neurološkog događaja u razvoju do hitne operacije nije precizno definisano, kao i da princip "hitne" operacije za vreme i nakon akutnog neurološkog dešavanja zahteva detaljna istraživanja. Zbog toga prikazujemo naše rezultate UKE izvedene unutar šest sati od početka neuroloških simptoma kod pacijenata sa "krešendo" TIA i MU u razvoju.

## 2. Hipoteza i cilj rada

### 2.1. Radna hipoteza

Radi rešavanja indikacionih dilema vezanih za UAE postavili smo **radnu hipotezu**:

**Urgentna karotidna endarterektomija je metoda izbora hirurškog le enja kod bolesnika sa verifikovanim karotidnom stenozom i akutnim neurološkom deficitom u razvoju.**

### 2.2. Ciljevi istraživanja

Za proveru postavljene hipoteze formulisan je **prvi cilj** istraživanja:

**Analizirati uspešnost neurološkog oporavka ispitanika nakon urgentne karotidne endarterektomije, u zavisnosti od vrste akutnog preoperativnog neurološkog deficita.**

Tokom trajanja studije formulisan je i **drugi cilj** istraživanja:

**Analiza ranih i udaljenih rezultata hirurškog le enja ispitanika kod kojih je u injena urgentna karotidna endarterektomija, u odnosu na rezultate le enja pacijenata kod kojih je u injena elektivna endarterektomija karotidne arterije.**

### 3. Metodologija

#### 3.1. Ispitanici i period studije

Kohortnom studijom (do 2008. godine retrospektivna analiza prospektivne studije, a od 2009. godine prospektivna studija) su obuhvaćeni bolesnici, koji su u periodu od januara 1998. do decembra 2012. godine, hitno hirurški lećeni u Institutu za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", zbog akutnog neurološkog deficita u razvoju uzrokovanog verifikovanim signifikantnom karotidnom stenozom. Svim ispitanicima, kojih je bilo 76, a koji su ina e planski hospitalizovani radi elektivne operacije zbog stenozantne karotidne bolesti, u injena je UAE, u roku do šest sati od po etka akutnog neurološkog doga aja. Pacijenti su podeljeni u dve grupe, u zavisnosti od vrste akutnog neurološkog dešavanja. Prvu grupu ini 61 ispitanik koji je imao krešendo TIA. Drugu grupu ine 15 pacijenata sa slikom MU u razvoju, bez gubitka svesti. U istom periodu u injeno je 8168 elektivnih endarterektomija ACI everzionom tehnikom.

#### 3.2. Preoperativne karakteristike ispitanika i dijagnosti ke procedure

Svi ispitanici kod kojih je u injena UAE, su hospitalizovani na Institut radi elektivne KE. Indikacija za elektivnu KE je postavljena nakon u injene duplex-ultrasonografije magistralnih arterija vrata, odnosno MSCT angiografije. Karotidna stenoza je procenjivana na osnovu ESCT kriterijuma,[14] kao i kriterijuma opisanih od AbuRahma i saradnika.[46] Karotidna stenoza je procenjena kao zna ajna (>70%) ako je sistolna brzina bila >150 cm/s, odnosno dijastolna brzina >90 cm/s.[46]

MSCT ARC je bila indikovana kao dopuna duplex-ultrasonografiji u slu aju distalne propagacije aterosklerotske lezije u ACI, kod difuznih lezija zajedni ke karotidne arterije, kao i u slu aju patoloških elongacija supraaortalnih arterija vrata.

Tokom hospitalitacije, kod 91 pacijenta je registrovan akutni neurološki doga aj. Krešendo TIA je bio definisan kao dva ili više epizoda TIA unutar 24 asa, sa

kompletnim oporavkom izme u dve epizode TIA[45], dok je MU u razvoju bio definisan kao neurološki deficit koji je perzistirao najmanje šest sati.

Kod svakog od 91 ispitanika je, neposredno nakon registrovanja akutnog neurološkog događaja, u injen neurološki pregled, duplex-ultrasonografski pregled i CT endokranijuma (prevashodno radi detekcije intracerebralne hemoragije). Prohodnost arterije cerebri medije (ACM) je ispitivana transkranijalnim doplerom. Kod 11 pacijenata, kod kojih je duplex-ultrasonografijom verifikovana tromboza karotidne bifurkacije ili ACI (šest bolesnika), odnosno segmentna okluzija po etnog dela ACI (pet bolesnika), u injena je MSCT ARC radi sagledavalja prohodnosti distalnog segmenta ekstrakranijalnog dela ACI.

UKE je bila kontraindikovana kod 15 pacijenata[47] zbog gubitka svesti (šest bolesnika), cerebralne hemoragije (tri bolesnika) i okluzije ACM (šest pacijenata). Kod preostalih 76 bolesnika je u injena UKE.

Radi procene preoperativnog neurološkog poremećaja, kao i postoperativnog neurološkog stanja, korišćena je modifikovana skala Rankin skora (mRS), sa ocenom stepena neurološkog oštećenja od 0 do 5.[48]

UKE je u injena unutar nekoliko sati (najviše šest) od akutnog neurološkog događaja (za krešendo TIA od poslednje epizode TIA), po kompletiranju svih dijagnostičkih procedura.

### **3.3. Hirurško lečenje**

Svi bolesnici su operisani u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Karotidna endarterektomija je kod svih ispitanika izvedena everzionom tehnikom. Intraluminalni šant je korišćen samo ako je postojala i pridružena okluzija kontralateralne ACI (pet pacijenata), odnosno u uslovima oskudnog retrogradnog dotoka (jedan pacijent). Trombektomija Fogarty

kateterom je ra ena pri detekciji sveže tromboze karotidne bifurkacije i ACI (šest bolesnika).

Morfologija aterosklerotskog plaka je analizirana vizuelno i histopatološki. U neposrednom postoperativnom periodu (24 asa) u jedinici intenzivne nege bolesnike je kontrolisao hirurg, anesteziolog i neurolog. Neurološki oporavak je procenjen kao odli an ako je stepen neurološkog ošte enja po mRS bio 0 i 1, poboljšan ako je stepen neurološkog ošte enja bio bolji nego preoperativno, a nepromenjen ako je bio isti. Svim bolesnicima je u injen CT endokranijuma. U slu aju da postoperativni tok nije bio pra en komplikacijama, ispitanici su otpušteni ku i tre eg postoperativnog dana. Tokom mesec dana od UAE, pacijentima je ordinirana dvojna antiagregaciona terapija (aspirin 100 mg i klopidogrel 75 mg dnevno), u cilju profilakse ishemijskih kardiovaskularnih doga aja.[49-51]

### **3.4. Postoperativno pra enje**

Pacijenti su kontrolisani od strane hirurga i neurologa mesec dana nakon operacije, zatim nakon šest meseci, a nakon toga jednom godišnje. Prilikom svake kontrole ra ena je kontrolna duplex-ultrasonografije magistralnih arterija vrata. Prose ni period pra enja iznosio je  $96,3 \pm 53,9$  meseci (min 1, max 156) za I grupu, odnosno  $94,4 \pm 51,3$  meseca (min 1, max 156) za II grupu.

### **3.5. Statisti ka analiza**

Radi provere hipoteze koristili smo statisti ko posmatranje, grupisanje i sre ivanje i obradu sa nau nom analizom rezultata.

U radu su korišćene sledeće statističke metode:

Hi- kvadrat test

Studentov t-test

Wald-Wolfwitz runs test

Wilcoxon Signed Ranks test

Log Rank test

Kaplan-Meier-ova metoda

Obeležja posmatranja grupa ispitanika su analizirana uporeivanjem demografskih podataka, preoperativnih obeležja, faktora rizika za aterosklerozu, komorbiditeta, ranih i udaljenih rezultata hirurškog lečenja, neurološkog oporavka, postoperativnih komplikacija i vremena otpusta po operaciji.

## 4. Rezultati

### 4.1. Rezultati urgentne karotidne endarterektomije u zavisnosti od vrste akutnog neurološkog događaja

#### 4.1.1. Demografski podaci, faktori rizika i komorbiditet

Od ukupno 76 ispitanika kod kojih je uinjena UAE, 61 je hitno operisan zbog krešendo TIA-e (I grupa), dok je 15 bolesnika imalo MU u razvoju (II grupa). U I grupi osam pacijenata je imalo amaurosis fugax (13,1%), kod petoro (8,2%) se krešendo TIA manifestovala poremećajem govora, dok je ostalih 48 bolesnika (78,7%) imalo slabost ruke ili noge. Tabela 1 prikazuje demografske podatke, faktore rizika za aterosklerozu i prateći komorbiditet ispitanika.

Tabela 1. Demografski podaci, faktori rizika za aterosklerozu i komorbiditet

	Grupa I "krešendo" TIA (n=61) (%)	Grupa II MU u razvoju (n=15) (%)	p
<b>Pol (muški)</b>	38 (62,3)	11 (73,3)	NS
<b>Godine (god±SD)</b>	65,03±8,33	61,40±7,08	NS
<b>Arterijska hipertenzija</b>	45 (73,8)	11 (73,3)	NS
<b>Hiperlipidemija</b>	45 (73,8)	14 (93,3)	NS
<b>Dijabetes melitus</b>	17 (27,9)	3 (20,0)	NS
<b>Pušenje cigareta</b>	39 (69,9)	10 (66,7)	NS
<b>IBS</b>	16 (26,2)	4 (26,7)	NS
<b>Bubrežna insuficijencija</b>	3 (4,9)	/	NS
<b>HOBS</b>	3 (4,9)	2 (13,3)	NS
<b>PAOB</b>	13 (21,3)	2 (13,3)	NS

IBS- ishemijska bolest srca, HOBS- hronična opstruktivna bolest pluća, PAOB- periferna arterijska okluzivna bolest, NS- nesignifikantno, SD- standardna devijacija

Pore enjem **demografskih podataka, faktora rizika za aterosklerozu i komorbiditeta** (vršeno je Hi-kvadrat testom, a pore enje srednjih vrednosti prose ne starosti u posmatranim grupama vršeno je t-testom) nije na ena zna ajna razlika izme u dve grupe.

#### 4.1.2. Preoperativna obeležja

Pre prijema u Institut radi elektivne KE samo pet bolesnika (6,6%) nije imalo simptome moždane ishemije, dok je 71 pacijent ranije imao epizode TIA ili MU, odnosno neme ishemije sa pozitivnim CT nalazom endokranijuma na ishemiju (tabela 2).

Pore enjem **prethodnih ishemijskih simptoma i pozitivnih CT nalaza na ishemiju** (koriš en je Hi-kvadrat test) nije na ena zna ajne razlike izme u dve grupe.

Tabela 2. Ishemijski simptomi pre prijema na Institut

	Grupa I (b=61) (%)	Grupa II (b=15) (%)	p
<b>Prethodna TIA</b>	25 (41,0)	5 (33,3)	<b>NS</b>
<b>Prethodni MU</b>	13 (21,3)	3 (20,0)	<b>NS</b>
<b>CT ishemija mozga</b>	20 (32,8)	5 (33,3)	<b>NS</b>
<b>Asimptomatski</b>	3 (4,9)	2 (13,4)	<b>NS</b>

NS- nesignifikantno

U pripremi za elektivnu operaciju, MSCT arkografija kao dopuna duplex-ultrasonografiji je u injena kod 18 ispitanika (tabela 3).

Kod osam bolesnika (13,1%) I grupe i jednog bolesnika (6,7%) II grupe je detektovana hemodinamski zna ajna stenoza (>70%) suprotne ACI. Kod etiri pacijenta (6,6%) I grupe i jednog ispitanika (6,7) II grupe je registrovana okluzija suprotne ACI (tabela 3).



Pore enjem obeležja **dopunska arteriografija, hemodinamski zna ajna stenoza (>70%) i okluzija suprotne ACI** (koriš en je Hi-kvadrat test) nije na ena zna ajna razlike izme u dve grupe.

Tabela 3. Dopunska arteriografija, hemodinamski zna ajna stenoza (>70%) i okluzija suprotne ACI

	Grupa I (b=61) (%)	Grupa II (b=15) (%)	p
<b>Dopunska arteriografija</b>	15 (25,9)	3 (21,4)	NS
<b>Stenoza suprotne ACI (&gt;70%)</b>	8 (13,1)	1 (6,7)	NS
<b>Okluzija suprotne ACI</b>	4 (6,6)	1 (6,7)	NS

ACI- unutrašnja karotidna arterija (arteria carotis interna), NS- nesignifikantno

#### 4.1.3. Intraoperativni nalaz

U II grupi, kod dva pacijenta je intraoperativno registrovana kompletna okluzija ekstrakranijalnog dela ACI svežim trombom (na odstopu je na ena hemodinamski zna ajna stenoza), dok je kod etiri bolesnika u istoj grupi na ena sekundarna tromboza karotidne bifurkacije na bazi visokostepene stenoze ACI (40,0%). Pet pacijenta ( 9,8%) u prvoj grupi imalo je segmentnu okluziju po etnog dela ACI, uz prohodan distalni ekstrakranijalni deo, bez sveže tromboze (tabela 4).

Segmentna okluzija po etnog dela ACI bila je statisti ki nezna ajna. Me utim, pore enjem obeležja **sveža tromboza karotidne bifutkacije i ekstrakranijalnog dela ACI**, na ena je **visoko zna ajna razlika (p<0,0001)**.

Tabela 4. Preoperativna procena stenozе ACI i intraoperativni nalaz

	Grupa I (b=61) (%)	Grupa II (b=15) (%)	p
<b>Stenoza 70-90% ACI</b>	22 (36,1)	5 (33,3)	<b>NS</b>
<b>Stenoza &gt;90% ACI</b>	33 (54,1)	10 (66,7)	<b>NS</b>
<b>Segmentna okluzija ACI</b>	5 (9,8)	/	<b>NS</b>
<b>Tromboza karotidne bifurkacije ili kompletna ekstrakranijalna tromboza ACI</b>	/	6 (40,0)	<b>&lt;0,0001</b>

ACI- unutrašnja karotidna arterija (arteria carotis interna), NS- nesignifikantno,

Tabela 5. Retrogradni dotok iz ACI i vreme trajanja kleme

	Grupa I (b=61) (%)	Grupa II (b=15) (%)	p
<b>Odli an/dobar retrogradni dotok</b>	61 (100)	14 (93,3)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Loš retrogradni dotok</b>	/	1 (6,7)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Vreme trajanja kleme (min±SD)</b>	12,41 ± 2,6	12,2 ± 2,1	<b>NS</b>

ACI- unutrašnja karotidna arterija (arteria carotis interna), NS- nesignifikantno,

SD- standardna devijacija

Kod svih pacijenata I grupe i 14 bolesnika (93,3%) II grupe registrovan je odli an, odnosno dobar retrogradni dotok iz ACI (tabela 5).

Pore enjem **retrogradnog dotoka** (koriš en je Hi-kvadrat test) izme u grupa na ena je **zna ajna razlika (p<0,05)**.

Pore enjem **prose nog vremena trajanje kleme** (koriš en je t-test) (tabela 5), nije na ena zna ajna razlika izme u dve grupe.

#### 4.1.4. Morfologija plaka

Kod 12 ispitanika I grupe kao i tri II grupe, vizuelno i histopatološkom analizom je registrovan fibrolipidni plak. Intraplakalna hemoragija je detektovana kod pet bolesnika (8,2%) I grupe i etiri bolesnika (26,7%) II grupe, dok je ulcerisan plak verifikovan kod 44 pacijenta (72,1%) I grupe i osam bolesnika (53,3%) II grupe (tabela 6).

Porencnjem obeležja **morfologija plaka** (Hi-kvadrat test) između u dve grupe, nije naena značajna razlika.

Tabela 6. Morfologija aterosklerotskog plaka

Morfologija plaka	Grupa I (b=61) (%)	Grupa II (b=15)(%)	p
<b>Fibrolipidni</b>	12 (19,7)	3 (20)	<b>NS</b>
<b>Intraplakalna hemoragija</b>	5 (8,2)	4 (26,7)	<b>NS</b>
<b>Ulcerisan</b>	44 (72,1)	8 (53,3)	<b>NS</b>

NS- nesignifikantno

#### 4.1.5. Pre i postoperativna ocena stepena neurološkog oštećenja

Radi procene pre i postoperativnog neurološkog poremećaja korišćena je modifikovana skala Rankin skora (mRS), sa ocenom stepena neurološkog oštećenja od 0 do 5. Tabela 7 prikazuje pre i postoperativnu ocenu stepena neurološkog oštećenja. Prosečna ocena preoperativnog oštećenja u I grupi iznosila je **0,93±0,44**, dok je u II grupi iznosila **2,93±0,70** (tabela 8). Prosečna ocena postoperativnog neurološkog oštećenja u grupi "krešendo TIA" iznosila je **0,07±0,25**, a u grupi "MU u razvoju" iznosila je **1,07±1,22**.

Tabela 7. Pre i postoperativna ocena stepena neurološkog oštećenja

	<b>Grupa I (b=61)</b>	<b>Grupa I (b=61)</b>	<b>Grupa II (b=15)</b>	<b>Grupa II (b=15)</b>
mRS	preoperativna ocena	postoperativna ocena	preoperativna ocena	Postoperativna ocena
0	8	57	/	6
1	49	4	/	5
2	4	/	4	2
3	/	/	8	1
4	/	/	3	1
5	/	/	/	/

mRS- modifikovana skala Rankin skora

Tabela 8. Pre i postoperativna prosečna ocena stepena neurološkog oštećenja

	<b>Preoperativna ocena</b>	<b>Postoperativna ocena</b>	<b>P</b>
	<b>mRS ±SD</b>	<b>mRS±SD</b>	
<b>Grupa I (b=61)</b>	0,93±0,44	0,07±0,25	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Grupa II (b=15)</b>	2,93±0,70	1,07±1,22	<b>p&lt;0,005</b>

mRS- modifikovana skala Rankin skora, SD- standardna devijacija

Poređenjem srednjih vrednosti obeležija **mRS preoperativno** i **mRS postoperativno** u I grupi (Wilcoxon Signed Ranks testom) nađeno je da postoji **visoko značajna razlika (nivo značajnosti p<0.001)** u srednjim vrednostima posmatranog obeležija.

Poređenjem srednjih vrednosti obeležija **mRS preoperativno** i **mRS postoperativno** u II grupi (Wilcoxon Signed Ranks testom) nađeno je da postoji **visoko značajna razlika (nivo značajnosti p<0.005)** u srednjim vrednostima posmatranog obeležija.

#### 4.1.6. Neurološki oporavak i rani postoperativni period

U prvih 30 postoperativnih dana nije zabeležen smrtni ishod u obe grupe. Kod četiri pacijenata (26,7%) II grupe postoperativni CT endokranijuma je bio pozitivan na ishemiju. Jedan bolesnik, od ova četiri sa pozitivnim postoperativnim CT nalazom, je imao neurološko pogoršanje nakon UKE (postoperativni mRS 4, nasuprot preoperativnom 3), dok je kod tri pacijenta neurološki nalaz bio u poboljšanju (mRS je bio bolji nego preoperativno). Nasuprot tome, svih 61 pacijenata I grupe je imalo odličan neurološki oporavak, bez pozitivnog postoperativnog CT nalaza na ishemiju (tabela 9).

Poređenjem **neurološkog oporavaka nakon UKE** između u krešendo TIA grupe i grupe MU u razvoju, naša je **visoko značajna razlika (nivo značajnosti  $p < 0,001$ )**.

Tabela 9. Rezultat UKE i neurološki oporavak- rani postoperativni period (30 dana)

	<b>Grupa I (b=61) (%)</b>	<b>Grupa II (b=15) (%)</b>	<b>p</b>
<b>Postoperativni CT nalaz pozitivan na ishemiju</b>	/	<b>4 (26,7)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Neurološki oporavak- odličan (mRS: 0 or 1)</b>	<b>61 (100)</b>	<b>11 (73,3)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Neurološki oporavak- poboljšán (mRS bolji nego preoperativno)</b>	/	<b>3 (20)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Smrtnost u prvih 30 dana</b>	/	/	/
<b>Vreme otpusta po operaciji (dan <math>\pm</math> SD)</b>	<b>4,03<math>\pm</math>1,8</b>	<b>5,93<math>\pm</math>3,3</b>	<b>&lt;0,01</b>

mRS- modifikovana skala Rankin skora, SD- standardna devijacija

Takođe, **postoperativna moždana ishemija** registrovana kod četiri pacijenta II grupe je bila **visoko značajna (nivo značajnosti  $p < 0,001$ )** ali je kod tri pacijenta došlo do neurološkog poboljšanja. Kod dva pacijenta je postoperativni mRS iznosio 2, nasuprot

preoperativnog 3 i 4, dok je kod jednog ispitanika preoperativno registrovan mRS 4, a nakon UAE iznosio je 3.

Ni jedan CT nalaz nije bio pozitivan na moždano krvarenje.

#### 4.1.7. Rane postoperativne komplikacije

Tabela 10 prikazuje rane postoperativne komplikacije, nevezane za centralni neurološki događaj.

Poređenje ranijih **postoperativnih komplikacija** (nevezane za centralni neurološki događaj) (korišten je Hi-kvadrat test) između dve grupe nisu nađene značajne razlike.

Tabela 10. Rane postoperativne komplikacije, nevezane za centralni neurološki događaj

	<b>Grupa I (b=61) (%)</b>	<b>Grupa II (b=15) (%)</b>	<b>p</b>
<b>Povreda kranijalnih nerava</b>	1 (1,6)	1 (6,7)	<b>NS</b>
<b>Hematom operativne rane</b>	1 (1,6)	1 (6,7)	<b>NS</b>
<b>Infekcija rane</b>	1 (1,6)	/	<b>NS</b>
<b>Infarkt miokarda</b>	1 (1,6)	/	<b>NS</b>
<b>Plužne komplikacije</b>	2 (3,3)	/	<b>NS</b>

NS- nesignifikantno

#### 4.1.8. Poređenje prema vremenu otpusta po operaciji

Srednja vrednost postoperativnog boravka u I grupi iznosila je **4,03±1,8** dana, a u II grupi **5,93±3,3** dana (tabela 9).

Poređenje prema **vremenu otpusta** po operaciji (korišćen je Wald-Walfovitc test) na ena je **visoko zna ajna razlika (nivo zna ajnosti  $p<0,01$ )** izme u dve grupe.

#### 4.1.9. Postoperativno pra enje

Prose ni period pra enja u I grupi iznosio je **96,3±53,9 meseci** (min 1, max 156), dok je u II grupi prose an period pra enja iznosio **94,4±51,3 meseca** (min 1, max 156). Ne postoji zna ajna razlika u prose nom periodu pra enja izme u posmatranih grupa.

Tabela 11. Restenoza, novi neurološki doga aji i smrtni ishod tokom perioda pra enja

	<b>Grupa I (b=61) (%)</b>	<b>Grupa II (b=15) (%)</b>	<b>p</b>
<b>Restenoza (&gt;50%)</b>	2 (3,3)	/	<b>NS</b>
<b>TIA</b>	/	/	/
<b>Moždani udar</b>	1 (1,6)	1 (6,7)	<b>NS</b>
<b>Smrtni ishod uzrokovan neurološkim doga ajem</b>	/	1 (6,7)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Smrtni ishod uzrokovan neneurološkim doga ajem</b>	3 (4,9)	/	<b>NS</b>

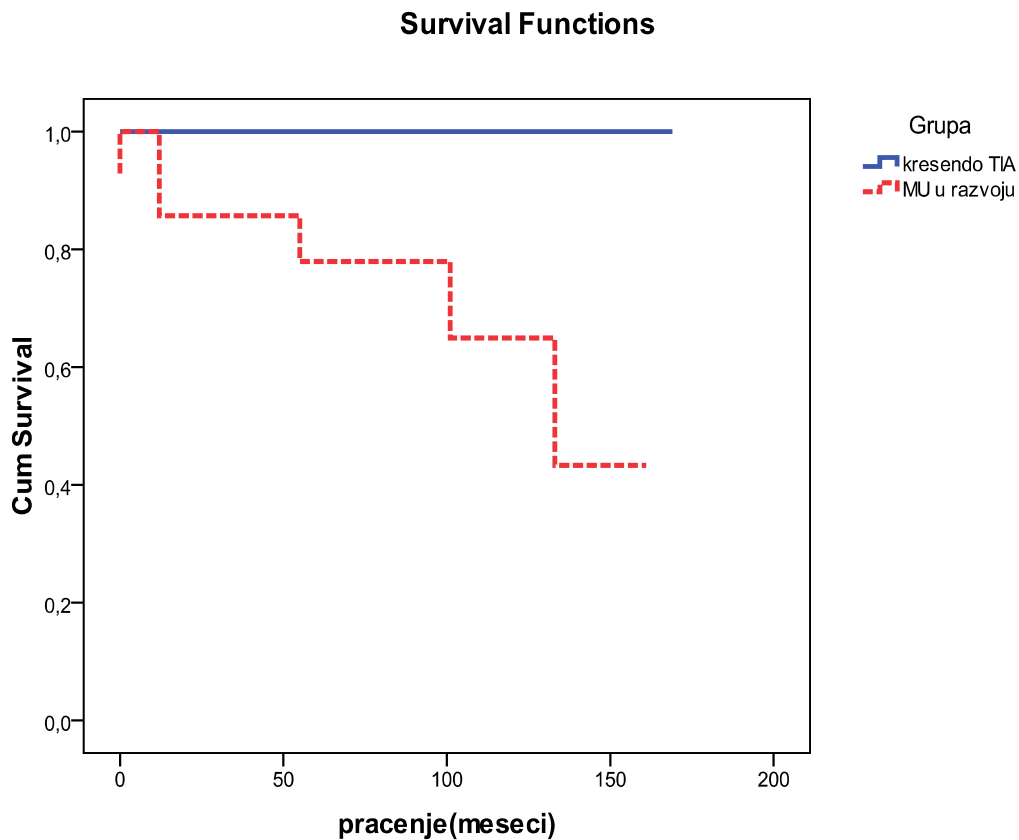
NS- nesignifikantno

U I grupi, godinu dana po operaciji, zabeležen je manji MU u irigacionom podru ju suprotne ACI uz kompletan oporavak, dok je u II grupi registrovan onesposobljavaju i MU nakon 50 meseci (tabela 11). U grupi II zabeležen je i jedan smrtni ishod uzrokovan moždanim udarom.

U I grupi registrovana su tri smrtna ishoda, kao posledica komplikacija infarkta miokarda, a kod dva bolesnika zabeležena je restenoza (>50%) ACI.

Pore enjem ishoda koji je definisan pojavom **restenoza, novog neurološkog doga aja i smrtniog ishoda uzrokovanog neneurološkim doga ajem** tokom perioda pra enja (Log Rank i Kaplan-Meier-ova metoda) nije na ena zna ajna razlika izme u posmatranih grupa.

Pore enjem obeležja **smrtni ishod uzrokovan neurološkim doga ajem** izme u dve grupe (Log Rank i Kaplan-Meier-ova metoda- slika10) na ena je **zna ajna razlika ( $p < 0,05$ )**.



Slika 10. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja- analiza smrtnog ishoda izazvanog neurološkim doga ajem u I i II grupi.



#### 4.2. Analiza rezultata urgentne karotidne endarterektomije u odnosu na rezultate le enja pacijenata kod kojih je u injena elektivna endarterektomija unutrašnje karotidne arterije

U periodu od januara 1998. do decembra 2012. godine, 76 bolesnika (61 je imao krešendo TIA a 15 MU u razvoju) je hitno hirurški le eni u Institutu za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", zbog akutnog neurološkog deficita u razvoju uzrokovanog verifikovanom signifikantnom karotidnom stenozom. Kontrolnu grupu (grupa elektivna KE), u odnosu na koju su analizirani rani i udaljeni rezultati UKE, ini 8168 pacijenata kod kojih je u istom periodu u injena elektivna endarterektomija ACI everzionom tehnikom.

Tabela 12 i 13 prikazuju demografske podatke, faktore rizika, simptome pre prijema u bolnicu, vreme trajanja kleme i vreme otpusta po operaciji pacijenata kod kojih je u injema elektivna KE.

Tabela 12. Demografski podaci i faktori rizika ispitanika u grupi elektivna KE

	Grupa Elektivna KE (n=8168) (%)
<b>Pol (muški)</b>	6289 (77,0)
<b>Godine (god±SD)</b>	64.6±10
<b>Arterijska hipertenzija</b>	7285 (89,2)
<b>Hiperlipidemija</b>	5635 (69,0)
<b>Dijabetes melitus</b>	2131 (26,1)
<b>Pušenje cigareta</b>	2973 (36,4)

SD- standardna devijacija

Tabela 13. Simptomi pre prijema u bolnicu, vreme trajanja klemе i vreme otpusta po operaciji ispitanika u grupi elektivna KE

	Grupa elektivna KE (b=8168) (%)
<b>Prethodni MU</b>	3512 (43,0)
<b>TIA</b>	4492 (55,0)
<b>Asimptomatski pacijenti</b>	164 (2,0)
<b>Vreme trajanja klemе (min±SD)</b>	11,9±3,2
<b>Vreme otpusta po operaciji (dan ± SD)</b>	3,7±1,7

SD- standardna devijacija

#### 4.2.1. Rezultat urgentne karotidne endarterektomije - rani postoperativni period (30 dana) i restenoza

Tabela 14. Rezultat UKE (krešendo TIA)- rani postoperativni period i restenoza

	Grupa I “krešendo” TIA (b=61) (%)	Grupa elektivna KE (b=8168) (%)	p
<b>Centralni neurološki deficit</b>	/	74 (0,91)	<b>NS</b>
<b>Hematom operativne rane</b>	1 (1.6)	141 (1,73)	<b>NS</b>
<b>Povrede kranijalnih nerava</b>	1 (1.6)	65 (0,8)	<b>NS</b>
<b>Infekcija rane</b>	1 (1.6)	58 (0,71)	<b>NS</b>
<b>Neurološka smrtnost</b>	/	43 (0,52)	<b>NS</b>
<b>Ukupna smrtnost</b>	/	107 (1,31)	<b>NS</b>
<b>Restenoza (&gt;50%)</b>	2 (3.3)	351 (4,3)	<b>NS</b>

Tabela 14 prikazuje rane (do 30 dana) neurološke i neneurološke komplikacije, neurološku i ukupnu smrtnost i uestalost restenoze kod pacijenata "krešendo TIA" grupe i grupe "elektivna KE". U grupi "krešendo TIA" nije zabeležen ni jedan postoperativni centralni neurološki događaj (svi ispitanici su imali odličan neurološki oporavak, bez pozitivnog postoperativnog CT nalaza na ishemiju), kao ni letalni ishod. Kod jednog ispitanika registrovan je hematoma, infekcija rane i povreda kranijalnog nerva (facijalni nerv). Tokom perioda praćenja, koji je iznosio **96,3±53,9 meseci**, kod dva pacijenta je detektovana restenoza.

Poređenjem obeležja **rane postoperativne komplikacije, neurološki i ukupni mortalitet i restenoza** između "krešendo TIA grupe" i grupe "elektivna KE" **nisu nađene značajne razlike.**

Tabela 15. Rezultat UKE (MU u razvoju)- rani postoperativni period (30 dana) i restenoza

	<b>Grupa II MU u razvoju (b=15) (%)</b>	<b>Grupa elektivna KE (b=8168) (%)</b>	<b>p</b>
<b>Centralni neurološki deficit</b>	4 (3*) (26,7)	74 (0,91)	<b>p&lt;0.0001</b>
<b>Hematoma operativne rane</b>	1 (6,7)	141 (1,73)	<b>NS</b>
<b>Povrede kranijalnih nerava</b>	1 (6,7)	65 (0,8)	<b>p&lt;0.05</b>
<b>Infekcija rane</b>	/	58 (0,71)	<b>NS</b>
<b>Neurološka smrtnost</b>	/	43 (0,52)	<b>NS</b>
<b>Ukupna smrtnost</b>	/	107 (1,31)	<b>NS</b>
<b>Restenoza (&gt;50%)</b>	/	351 (4,3)	<b>NS</b>

\* kod tri pacijenta neurološki nalaz je bio u poboljšanju (mRS je bio bolji nego preoperativno)

Kod četiri pacijenata (26,7%) grupe "MU u razvoju" postoperativni CT endokranijuma je bio pozitivan na ishemiju. Jedan bolesnik, od ova četiri sa pozitivnim postoperativnim CT nalazom, je imao neurološko pogoršanje nakon UKE (postoperativni mRS 4, nasuprot preoperativnom 3), dok je kod tri pacijenta neurološki nalaz bio u poboljšanju (mRS je bio bolji nego preoperativno) (tabela 15). Tokom perioda praćenja, koji je iznosio **94,4±51,3 meseca**, restenoza nije registrovana ni kod jednog ispitanika.

Postoperativno obeležje **centralni neurološki deficit** registrovano kod 4 pacijenta grupe "MU u razvoju" je bilo **visoko značajno (nivo značajnosti  $p<0,0001$ )** u odnosu na grupu "elektivna KE", ali je kod tri pacijenta došlo do neurološkog poboljšanja u odnosu na preoperativni nalaz.

Poređenjem obeležja **povrede kranijalnih nerava** između grupe "MU u razvoju" i grupe "elektivna KE", **nađena je značajna razlika ( $p<0.05$ )**.

Poređenjem **rane neurološke smrtnosti, ukupne smrtnosti do 30 dana i obeležja restenoza** između grupe "MU u razvoju" i grupe "elektivna KE", **nije nađena značajna razlika**.

## 5. Diskusija

Rezultati ovog rada pokazuju da je UAE izvedena unutar šest sati od početka akutnog neurološkog dešavanja pouzdan i izuzetno uspешan metod hirurškog leenja kod pacijenata sa krešendo TIA i pridruženom, hemodinamski značajnom, karotidnom stenozom. Svi pacijenti "krešendo TIA" grupe, kao i 11 bolesnika (73,3%) grupe "MU u razvoju" imali su potpuni neurološki oporavak. Kod četiri pacijenta (26,7%) grupe II registrovan je postoperativni CT endokranijuma pozitivan na ishemiju, ali uz značajni neurološki oporavak kod tri ispitanika.

Rezultati obuhvaćeni prvim studijama o UAE bili su ohrabrujući, uz visok postoperativni mortalitet, uglavnom povezan sa hemoragijskom transformacijom moždanog infarkta.[23-28] Za razliku od rezultata tih studija, Huber i saradnici iznose dokaze da UAE nije praćena visokom stopom hemoragijske transformacije moždane ishemije(1%).[52] Dorigo i saradnici nisu registrovali moždano krvarenje nakon UAE.[34] U našoj studiji, nismo registrovali ni jedan slučaj postoperativne moždane hemoragije.

U kasnije objavljenim studijama izveštava se o boljim rezultatima UAE. Međutim, to su bile male studije, bez jasno definisanog vremena proteklog od početka neurološkog događaja do izvođenja UAE.[30-32]

Pregledom literature, Mead i saradnici 1997. godine identifikuju više od 2000 pacijenata kod kojih je uvođena "hitna" UAE (termin "hitna karotidna hirurgija" mnogi autori koriste liberalno, obuhvataju čak i vremenski period od više sedmica) i izveštavaju da je stopa postoperativnog morbiditeta i mortaliteta krajnje varijabilna, uz zapažanje da je lakši stepen preoperativnog neurološkog deficita povezan sa nižom stopom postoperativne smrtnosti.[29] Isti u neophodnost randomizacije ispitanika, uz zapažanje da jedino u okviru "Joint study of extracranial artery occlusion" pokušana "randomizacija".[23] Sa druge strane, Ricco zapaža da su u Joint study of extracranial artery occlusion bili uključeni i ispitanici, koji su neposredno pre UAE bili komatozni.[53]

Mead i saradnici tako e zaklju uju da preoperativni CT endokranijuma nije potpuno pouzdan u detekciji primarne cerebralne hemoragije, dok Dosick i saradnici zapažaju da preoperativni CT moždanog parenhima nije presudan u inicijalnom prepoznavanju moždane ishemije.[54]

Kasper i saradnici 2001. godine izveštavaju o povoljnom ishodu nakon hitne trombendarterektomije zbog akutne tromboze ACI kod 23 (79%) od ukupno 29 ispitanika sa akutnim neurološkim deficitom (10 bolesnika je imalo krešendo TIA, uklju uju i i tri ispitanika sa amaurosis fugax, dok su dva pacijenta imala MU u razvoju).[55] Zaklju uju da su za bolje rezultate, u odnosu na ranije, zaslužne nove i usavršene "imaging" tehnike, kao i bolja selekcija pacijenata. U našem radu, kod 11 pacijenata, kod kojih je duplex-ultrasonografijom verifikovana tromboza karotidne bifurkacije ili ACI (šest bolesnika), odnosno segmentna okluzija po etnog dela ACI (pet bolesnika), u injena je MSCT arteriografija radi verifikacije distalne prohodnosti ACI.

Rezultati najnovijih studija ukazuju da UKE izvedena kod pacijenata sa akutnim neurološkim deficitom ima povoljan ishod.[33,34,56,57] U svim ovim studijama nije jasno definisan pojam "hitne" operacije, odnosno period od po etka prvih neuroloških simptoma pa do izvo enja KE.[35,36]

Mussa i saradnici 2009. godine analiziraju rezultate UKE izvedene kod 27 pacijenata.[33] Termin "krešendo TIA" koriste za više od etiri TIA unutar 24 asa, uprkos ordiniranja antikoagulantne terapije heparinom. Akutni MU definišu kao fiksirani neurološki deficit koji perzistira 24 asa, a "MU u razvoju" kao akutni insult sa postepenim pogoršanjem neurološke funkcije. Kona no, KE definišu kao "hitnu" ako je izvedena unutar 24 asa od po etka neuroloških simptoma. Zaklju uju da se UKE može izvesti uspešno, uz stopu postoperativnog insulta od 7% i smrtnost od 4%.[33]

Karkos i saradnici 2007. godine prikazuju rezultate UKE izvedene kod 42 pacijenta zbog krešendo TIA.[56] Pod krešendo TIA podrazumevaju više od 3 TIA unutar sedam dana.

Ispitanici sa manje od 3 TIA su bili izuzeti iz studije. Prose an vremenski period od pojave TIA do izvo enja KE iznosio je tri dana. Izveštavaju o kombinovanoj stopi MU/smrtni ishod od 7%, uz zna ajne kardiološke komplikacije od 7%. Zaklju uju da su postoperativne komplikacije nakon UKE zbog krešendo TIA zna ajno više nego nakon elektivne KE, ali prihvatljive ako se uzme u obzir prirodan tok bolesti kod bolesnika sa nestabilnim neurološkim simptomima.[56]

Dorigo i saradnici 2011. godine iznose rezultate hitnog hirurškog le enja 75 pacijenata zbog akutnog ili nedavnog ishemijskog neurološkog doga aja.[34] Nedavni TIA definišu kao pojedina nu epizodu TIA, unutar 24 asa, dok pod krešendo TIA podrazumevaju dve ili više epizode TIA unutar 24 asa sa kompletnim oporavkom izme u svake epizode. MU u razvoju definišu kao progresivni neurološki deficit koji treje najmanje 24 asa, a nedavni šlog kao fiksirani deficit koji se zbio unutar poslednjih pet dana. Detaljnom analizom njihove studije može se zaklju iti da je UKE zapravo u injena samo kod 40% njihovih ispitanika (28 pacijenata sa krešendo TIA i 2 bolesnika sa MU u razvoju) (tabela 16). Kod 45 bolesnika u injena je elektivna KE (23 bolesnika je operisano zbog skorašnje TIA, a 22 zbog nedavnog MU). Prose an vremenski period od pojave prvih neuroloških simptoma pa do izvo enja UKE iznosio je 52,5 asova. Stopa kumulativnog tridesetodnevnog mortaliteta je bila zna ajno viša u MU grupi (8,3%), u odnosu na TIA grupu, u kojoj nije registrovan ni jedan smrtni ishod.

Capoccia 2012 godine prikazuje rezultate hirurškog le enja 48 pacijenata (26 bolesnika je imalo MU u razvoju a 22 krešendo TIA) kod kojih je u injena UKE unutar 24 asa od po etka simptoma (prose no  $10,2 \pm 7h$ ).[57] Svi pacijenti krešendo TIA grupe, kao i 25 ispitanika grupe MU u razvoju su imali odli an neurološki oporavak. Registrovan je jedan smrtni ishod, kao posledica ishemijskog MU i postoperativne hemoragijske transformacije.

Tabela 16. Prikaz broja ispitanika, vremena proteklog od pojave ishemijskih simptoma pa do u injene UKE i tridesetodnevna smrtnost u publikovanim studijama o UKE

<b>Autor, godina</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Vreme (od pojave simptoma pa do UKE) (h)</b>	<b>Smrtnost u prvih 30 dana (%)</b>
Schneider[58], 1999.	43	20	/
Kasper[55], 2001.	29	192	3,6
Huber[52], 2003.	67	48	3
Karkos[56], 2007.	42	72	4,8
Weis-Muller[47], 2008.	35	25±17	6
Musa[33], 2009.	27	24	4
Dorigo[34], 2010.	30*	52,5	3
Capoccia[57], 2012	48	10,2±7	2
<b>Gajin, Radak</b>	<b>76</b>	<b>&lt;6</b>	<b>/</b>

\* Dorigo iznosi rezultate hitnog hirurškog le enja 75 pacijenata (detaljnou analizom se može zaklju iti da je UKE izvedena samo kod 30 ispitanika[34]

U odnosu na sve nama poznate studije, naš rad obuhvata najve i broj ispitanika kod kojih je u injena UKE zbog akutnog neurološkog doga aja u razvoju (tabela 16). Krešendo TIA smo definisali kao dva ili više epizoda TIA unutar 24 asa, sa kompletnim oporavkom izme u dve epizode TIA, dok smo MU u razvoju definisali kao neurološki deficit koji je perzistirao najmanje 6 sati.

Ono što ovaj rad suštinski razlikuje od svih drugih publikovanih studija je vreme od šest i manje sati proteklo od pojave prvih ishemijskih simptoma pa do u injene UKE (tabela 16). To bi mogao biti i jedan od glavnih razloga dobrih postoperativnih rezultata prikazanih u ovom radu (tabela 16). Pored toga, svi vaskularni hirurzi našeg Instituta imaju respektabilno iskustvo u oblasti karotidne hirurgije. [59-80] Oni su dobro obu eni da prepoznaju i brzo reaguju u slu aju iznenadnog neurološkog ishemijskog doga aja. Svim ispitanicima, kojih je bilo 76, a koji su ina e hospitalizovani radi elektivne KE,



duplex-ultrasonografija magistralnih arterija vrata je već bila uključena, a kada je došlo do akutnog ishemijskog događaja uključena je i dodatna dijagnostika, a zatim i UAE.

Izkuštvo naših vaskularnih hirurga u oblasti karotidne hirurgije, uz koordinaciju radioloških, neuroloških, anestezioloških i hirurških ekipa doprinosi brzom reagovanju u slučaju akutnog neurološkog događaja, što rezultira brzom dijagnostikom i hitnim hirurškim tretmanom (manje od šest sati).

Smatramo da se samo UAE u uključena neposredno nakon prve pojave ishemijskih simptoma (unutar i manje od šest sati) , u cilju prevencije MU, može nazvati "hitnom", dok UAE u uključenu nakon nekoliko dana od TIA ili MU treba smatrati "ranom", ali ne i urgentnom, odnosno hitnom.

Neophodno je striktno definisati pojam "urgentna" ili "hitna" UAE, da bi formulisanje zvaničnih smernica za ovu vrstu operacije bilo moguće. Dorigo 2007. godine ukazuje da su u italijanskom vodiču za prevenciju MU[81] preporučuje UAE kod pacijenata sa hemodinamski značajnom stenozom karotidnih arterija i nedavnom TIA-om, koja se manifestovala unutar 24 sata.[82]

Jedna od osobenosti ovog rada je i rutinsko ne korišćenje intraluminalnog šanta tokom UAE. Naime, nema pouzdanih dokaza za rutinsku upotrebu intraluminalnog šanta tokom elektivne UAE. Nakon opsežne analize ECST studije u 1729 pacijenata, nije registrovana statistička povezanost između u postoperativnog rizika i upotrebe šanta, patch-a, intraoperativnog EEG monitoringa ili odabira tipa anestetika. [83] Nedavno objavljena studija ukazuje da bi hirurzi trebalo da primenjuju svoju rutinsku tehniku tokom UAE, te bi selektivno, ne standardno korišćenje intraluminalnog šanta moglo biti povezano sa povećanom stopom postoperativnih komplikacija.[84]

Naš Institut je visoko specijalizovani centar za UAE inverzionom tehnikom, sa oko 10 hiljada uključenih UAE tokom poslednjih 20 godina. [66] Originalnu tehniku inverzione UAE, kao alternativu uzdužnoj endarterektomiji, opisao je Michael DeBakey 1959. godine

(slika 7-uvod) [3] Porede i konvencionalnu i everzionu tehniku KE, pet studija je analiziralo 2465 pacijenata odnosno 2589 tretiranih arterija. [85-87] Nije opisana statistička značajna razlika u stopi perioperativnog MU i smrti, kao i MU tokom postoperativnog praćenja, mada postoji tendencija boljih rezultata primenom everzione tehnike, što se objašnjava kraćim vremenom klemovanja karotidne arterije kao i boljom vizualizacijom distalnog dela plaka. Publikovani su rezultati pojedinih kliničkih studija u kojima everziona KE pokazuje bolje rane, a naročito udaljene rezultate. Everziona tehnika je povezana sa značajno manjom stopom restenoza >50% tokom praćenja. (2.5% nasuprot 5.2%).[59,61,64]

Rezultati nekoliko studija su pokazali da klinike u kojima se uradi manje od 100 KE godišnje imaju lošije rezultate u odnosu na centre sa većim brojem operacija.[88,89]

Naša hirurška doktrina je zasnovana na brzom ali preciznom uklanjanju karotidnog aterosklerotskog plaka, uz kratko vreme trajanja kleme karotidnih arterija i nisku stopu postoperativnih komplikacija i smrtnog ishoda.[59-80]

Svim pacijentima uključenim u ovaj rad (61 sa krešendo TIA i 15 sa slikom MU u razvoju) uinjirana je UAE nekoliko sati od pojave prvih neuroloških simptoma (najkasnije do šest sati).

Svi pacijenti "krešendo TIA" grupe imali su odličan postoperativni neurološki oporavak (mRS 0 ili 1), bez CT verifikovane ishemijske lezije. Tokom perioda praćenja nije registrovan ni jedan smrtni događaj uzrokovan MU. Jedan bolesnik (1,6%) je imao manji MU u irigacionom području suprotne ACI, uz potpuni oporavak. Registrovana su i tri smrtna ishoda, kao posledica komplikacija infarkta miokarda, a kod dva bolesnika zabeležena je restenoza (>50%) ACI.

U drugoj grupi 11 ispitanika (73,3%) je imalo odličan neurološki oporavak (mRS 0 ili 1) i kod njih je hitnom operacijom sprečeno teže neurološko oštećenje, dok je kod tri pacijenta (20%) registrovano poboljšanje (kod dva pacijenta je postoperativni mRS

iznosio 2, nasuprot preoperativnog 3 i 4, dok je kod jednog ispitanika preoperativno registrovan mRS 4, a nakon UAE iznosio je 3). Kod jednog bolesnika, od četiri sa pozitivnim postoperativnim CT nalazom na ishemiju, je postoperativno registrovano neurološko pogoršanje (postoperativni mRS 4, nasuprot preoperativnom 3). Tokom perioda praenja jedan bolesnik iz grupe "MU u razvoju" (6,7%) je imao teži šlog sa smrtnim ishodom.

Analiza ranih i udaljenih rezultata hirurškog leenja ispitanika kod kojih je uinjena UAE zbog krešendo TIA, pokazala je da se ne razlikuju od rezultata leenja pacijenata kod kojih je, u istom vremenskom periodu, uinjena elektivna endarterektomija ACE. Postoperativne ishemijske neurološke komplikacije u grupi "MU u razvoju" su bile značajno više nego u grupi "elektivna KE", ali poreenjem neurološke i ukupne smrtnosti do 30 dana nije naena značajna razlika.

Ovim radom su prikazani odlični rezultati UAE sa odsustvom ranog mortaliteta, kao i stopom neurološke smrtnosti od 1,3% tokom ukupnog perioda praenja.

Verujemo da je UAE kod pacijenata sa verifikovanom karotidnom stenozom i kontralateralnim akutnim neurološkim simptomima ključna u prevenciji MU. U slučaju kada se vaskularni hirurg suo i sa akutnim neurološkim događajem kod bolesnika u pripremi za elektivnu KE, prvo treba da posumnja da je ishemijska komplikacija posledica visokostepene stenozne karotidne arterije. Nakon prepoznavanja ovog neekvivanog hitnog stanja treba odmah uiniti dodatne dijagnostičke procedure (duplex-ultrasonografija, transkranijalni dopler, CT endokranijuma i MSCT arteriografija), te ako ne postoje kontraindikacije (gubitak svesti, cerebralna hemoragija i okluzija ACE), uiniti hitnu KE. Rekonstruktivna procedura koja e biti uraenjena treba da zavisi od iskustva hirurških timova ustanove u kojoj se izvodi urgentna operacija, kao i specifičnosti i lokalizacije lezije kod svakog pacijenta ponaosob.

Uspešne rezultate treba o ekivati u visokospecijalizovanim vaskularnim klinikama u kojima se sve neophodne dijagnostičke procedure mogu uiniti neposredno po prepoznavanju akutnih ishemijskih simptoma.

Smatramo da je vreme proteklo od pojave prvih neuroloških simptoma pa do hitno izvedene KE presudno za uspeh operacije.

## 6. Zaključak

U periodu od januara 1998. do decembra 2012. godine, u Institutu za kardiovaskularne bolesti "Dedinje" kod 76 bolesnika je uinjena UKE zbog akutnog neurološkog deficita u razvoju uzrokovanog verifikovanom signifikantnom karotidnom stenozom. U istom periodu, kod 8168 bolesnika je uinjena elektivna endarterektomija ACI everzionom tehnikom.

Gubitak svesti, cerebralna hemoragija i okluzija ACM predstavljaju kontraindikaciju za izvođenje UKE.

Smatramo da je UKE kod pacijenata sa verifikovanom karotidnom stenozom i kontralateralnim akutnim neurološkim simptomima ključna u prevenciji MU, kao i da je vreme proteklo od pojave prvih neuroloških simptoma pa do hitno izvedene KE presudno za uspeh operacije.

UKE treba uiniti unutar par sati od akutnog neurološkog događaja (za kresendo TIA od poslednje epizode TIA), po kompletiranju svih dijagnostičkih procedura.

Neophodno je striktno definisati pojam "urgentna" ili "hitna" KE, da bi formulisanje zvaničnih smernica za ovu vrstu operacije bilo moguće.

Konačno, na osnovu dobijenih činjenica koje su proistekle iz prethodnog istraživanja, zaključujemo:

- 1. Svi pacijenti kresendo TIA grupe su imali odličan postoperativni neurološki oporavak, bez pozitivnog postoperativnog CT nalaza na ishemiju.**
- 2. Neurološki oporavak ispitanika nakon urgentne karotidne endarterektomije zavisi od vrste akutnog preoperativnog neurološkog deficita.**

3. Rani i udaljeni rezultati hirurškog le enja ispitanika kod kojih je u injena UKE zbog krešendo TIA, se ne razlikuju od rezultate le enja pacijenata kod kojih je u injena elektivna endarterektomija ACI.
4. Postoperativne ishemijske neurološke komplikacije u grupi "MU u razvoju" su bile zna ajno više u odnosu na grupu "elektivna KE" ( $p < 0.0001$ ), ali pore enjem neurološke i ukupne smrtnosti do 30 dana nije na ena zna ajna razlika.
5. UKE je metoda izbora hirurškog le enja kod bolesnika sa krešendo TIA i verifikovanom karotidnom stenozom.
6. UKE je prihvatljiv na in le ena kod pacijenata sa MU u razvoju, a radi prevencije cerebrovaskularnog insulta.

## 7. Literatura

1. Hawking S. On the shoulders of giants. Alnari, Beograd, 2011.
2. Radak . Vrlo kratka istorija revaskularizacije mozga. U: Revaskularizacija mozga. Radak . Ed. 1-7. AKADEMSKA MISAO, Beograd, 2001.
3. DeBakey ME, Ceawford SE, Cooley DA, Morris GC. Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavian, and vertebral arteries. *Ann Surg.* 1959; 149: 690-710.
4. Hunt JR. The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain, with remarks certain special features of the symptomatology. *Am J Med Sci.* 1914; 147: 704.
5. Moniz E. L'encephalographie arterielle. Son importance dans la localization des tumeurs cerebrales. *Rev Neurol.* 1927; 2: 72.
6. Moniz E, Mila A, de Lacerda R. Hemiplegies par thrombose de la carotide interne. *Prese Med.* 1939; 52: 977.
7. Eastcott HHG, Pickering GW, Rob C. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet.* 1954; 2: 994.
8. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiat.* 1951; 65: 346.
9. Fisher M, Adams RD. Observation on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. *J Neuropath Exp Neurol.* 1951; 10: 92.
10. Friedman SG. Operation on the Carotid artery. In *A history of Vascular surgery.* Friedman SG. Ed. 157-171. Futura Publishing Company, Inc. Mount Kisco, New York 10549, 1989.
11. Carrea R, Molins M, Murphy G. Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck. carotid-carotideal anastomosis. report of a case. *Acta Neurol Latinoamer.* 1955; 1: 17.
12. DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow up. *JAMA.* 1975; 233: 1083.

13. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigations. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. *Stroke*. 1991; 22: 816-7.
14. European Carotid Surgery Trialists, 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.
15. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F et al. Carotid endarterectomy and prevention cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialists Group. *JAMA*. 1991; 266 (23): 3289-94.
16. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995; 273: 1421-8.
17. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. Steering Committee. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. *Eur J Vasc Surg*. 1994; 8: 703-10.
18. Bates ER, Babb JD, Casey DE Jr, et al. ACCF/SCAI/SVMB/ SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/ SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 126-70.
19. The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. *Stroke*. 1989; 20: 844-9.
20. Moore WS, Vescera CL, Robertson JT, et al. Selection process for surgeons in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke*. 1991; 22: 1353-7.
21. Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1994; 25: 2523-4.
22. Moore WS, Young B, Baker WH, et al. The ACAS Investigators. Surgical results: a justification of the surgeon selection process for the ACAS trial. *J Vasc Surg*. 1996; 23: 323-8.



23. Blaisdell WF, Clauss RH, Galbraith JG, Imparato AM, Wylie EJ. Joint study of extracranial arterial occlusion. *J.A.M.A.* 1969; 209: 1889-95.
24. Wylie EJ, Hein MF, Adams JE. Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. *J. Neurosurg.* 1964; 21: 212-8.
25. Golstone J, Moore WS. A new look at emergency carotid artery operations for the treatment of cerebrovascular insufficiency. *Stroke.* 1976; 9: 599-602.
26. Hunter JA, Julian OC, Dye WS, Javid H. Emergency operation for acute cerebral ischaemia due to carotid artery obstruction: review of 26 cases. *Am. Surg.* 1965; 162: 901.
27. Rob CG. Operation for acute completed stroke due to thrombosis of the internal carotid artery. *Surgery.* 1969; 65: 862-5.
28. Thompson JE, Austin DJ, Patman PD. Endarterectomy of the totally occluded internal carotid artery for stroke, results in 100 operations. *Arch Surg.* 1967; 95: 791-801.
29. Mead GE, O'Neill PA, McCollum CN. Is the role for carotid surgery in acute stroke? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997; 13: 112-21.
30. Whittemore AD, Ruby ST, Couch NP, Mannick JA. Early carotid endarterectomy in patients with small fixed neurological deficits. *J Vasc Surg.* 1984; 1: 795-9.
31. Piotrowski JP, Bernhard VM, Rubin JR et al. Timing of carotid endarterectomy after acute stroke. *J Vasc Surg.* 1990; 11: 45-52.
32. Little JR, Moufarriji NA, Furlan AJ. Early carotid endarterectomy after cerebral infarction. *Neurosurgery.* 1989; 24: 334-8.
33. Mussa F, Aaronson N, Lamparello PJ, Maldonado T, Cayne N, Adelman MA, Riles TS, Rockman CB. Outcome of Carotid Endarterectomy for Acute Neurological Deficit. *Vasc Endovasc Surg.* 2009; 43 (4): 364-9.
34. Dorigo W, Pulli R, Nesi M, Innocenti A, Pratesi G, Inzitari D, Pratesi C. Urgent carotid endarterectomy in patients with recent/crescendo transient ischaemic attacks or acute stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41: 351-7.
35. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke.* 2009; 40: 564-72.

36. Karkos CD, Hernandez-Lahoz I, Naylor AR. Urgent carotid surgery in patients with crescendo transient ischaemic attacks and stroke-in-evolution: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 37: 279-88.
37. Heiss WD, Hayaki T, Waltz AC. Cortico-neuronal function during ischemia. *Arch Neurol.* 1976; 33: 813-20.
38. Sundt MT Jr, Waltz AG. Cerebral ischemia and reactive hyperemia . Studies of cortical blood flow and microcirculation before, during and after temporary occlusion of the MCA of the squirrel monkey. *Circ Res.* 1971; 28: 426-33.
39. Weiloch T, Siesjo BK. Ischemic brain injury: the importance of calcium, lipolytic activities, and free fatty acids. *Pathol Biol.* 1982; 30: 269-77.
40. Radak . Indikacije za urgentnu karotidnu endarterektomiju. U: *Revaskularizacija mozga.* Radak . Ed. 179-185. AKADEMSKA MISAO, Beograd, 2001.
41. McCormick PW, Spetzler RF, Bailes JE, Joseph MZ, Frey JL. Thrombendarterectomy of the symptomatic occluded internal carotid artery. *J Neurosurg.* 1992; 76: 752-8.
42. Lassen NA, Fieschi C, Lenzi GL. Ischaemic penumbra and neuronal death: Comments on the therapeutic window in acute stroke with particular reference to thrombolytic therapy. *Cerebrovasc Dis.* 1991; 1(Suppl. 1): 32-5.
43. Johnston SG, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *J Am Med Assoc.* 2000; 284: 2901-6.
44. Eliaziv M, Kennedy J, Hill MD, Buchad AM, Barnett HJ. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal disease. *Can Med Assoc. J.* 2004; 170: 1105-9.
45. Wilson SE, Mayberg MR, Yatsu F, Weiss DG. Crescendo transient ischemic attacks: a surgical imperative. *J Vasc Surg.* 1993; 17: 249-56.
46. AbuRahma AF, Robinson PA, Strickler DL, Alberts S, Young L. Proposed new duplex classification for threshold stenoses used in various symptomatic and asymptomatic endarterectomy trials. *Ann Vasc Surg.* 1998; 12: 349-58.
47. Weis-Muller BT, Huber R, Spivak-Dats A, Turowski B, Siebler M, Sandmann W. Symptomatic acute occlusion of the internal carotid artery: Reappraisal of urgent

- vascular reconstruction based on current stroke imaging. *J Vasc Surg.* 2008; 47: 752-9.
48. Huybrechts KF, Caro JJ, Xenakis JJ, Vemmos KN. The prognostic value of the modified Rankin Scale score for long-term survival after first-ever stroke. Results from the Athens Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 26(4): 381-7.
  49. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348: 1329–39.
  50. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL., Furie KL. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1444 –51.
  51. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1706 –17.
  52. Huber R, Muller BT, Seitz RJ, Seibler M, Modder U, Sandman W. Carotid surgery in acute symptomatic patients. *Eur j Vasc Endovasc Surg.* 2003; 25: 60-7.
  53. Ricco JB, Illuminati G, Bouin-Pineau MH, et al. Early carotid endarterectomy after a nondisabling stroke: A prospective study. *Ann Vasc Surg.* 2000; 14: 89-94.
  54. Dosick SM, Whalen RC, Gale SS, Brown OW. Carotid endarterectomy in the stroke patient: computerized axial tomography to determine timing. *J Vasc Surg.* 1985; 2: 214–9.
  55. Kasper GC, Wladis AR, Lohr JM, et al. Carotid thromboendarterectomy for recent total occlusion of the internal carotid artery. *J Vasc Surg.* 2001; 33: 242–50.
  56. Karkos CD, McMahan G, McCarthy MJ, Dennis MJ, Sayers RD, London NJM, Naylor AR. The value of urgent carotid surgery for crescendo transient ischemic attacks. *J Vasc Surg.* 2007; 45(6):1148-54.
  57. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, et al. The need for emergency surgical treatment in carotid-related stroke in evolution and crescendo transient ischemic attack. *J Vasc Surg.* 2012; 55(6): 1611-7.

58. Schneider C, Johansen K, Konigstein R, Metzner C, Oettinger W. Emergency carotid thromboendarterectomy: safe and effective. *World J surg.* 1999; 23: 1163-7.
59. Radak DJ, Ilijevski NS, Nenezic D, et al. Temporal trends in eversion carotid endarterectomy for carotid atherosclerosis: single-center experience with 5,034 patients. *Vascular.* 2007; 15: 205-10.
60. D. Radak, S. Tanaskovic, N. Ilijevski, L. Davidovic, J. Kolar, S. Radak, P. Otasevic. Eversion carotid endarterectomy versus best medical treatment in symptomatic patients with near total internal carotid occlusion: a prospective nonrandomized trial. *Ann Vasc Surg.* 2009; 24: 185-9.
61. Radak D, Davidovic L, Vukobratov V, et al. Carotid artery aneurysms: Serbian multicentric study. *Ann Vasc surg.* 2007; 21(1): 23-9.
62. Ilijevski N, Gajin P, Neskovic V, Kolar J, Radak D. Postendarterectomy common carotid artery pseudoaneurysm. *Vascular.* 2006; 14(3): 177-80.
63. Ilijevski N, Krivokapic B, Smiljanic B, Nenezic D, Popov P, Sagic D, Radak D. Carotid endarterectomy in cervical block anesthesia in patients with occluded contralateral internal carotid artery. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(3-4): 122-8.
64. Radak D, Radevic B, Sternic N, et al. Single center experience on eversion versus standard carotid endarterectomy: a prospective non-randomized study. *Cardiovasc Surg.* 2000; 8(6): 422-8.
65. Radak D, Davidovic L, Tanaskovic S, Koncar I, Babic S, Kostic D, Ilijevski N. Surgical treatment of carotid restenosis after eversion endarterectomy--Serbian bicentric prospective study. *Ann Vasc Surg.* 2012; 26(6): 783-9.
66. Radak D, Tanaskovi S, Mati P, Babi S, Aleksi N, Ilijevski N. Eversion carotid endarterectomy--our experience after 20 years of carotid surgery and 9897 carotid endarterectomy procedures. *Ann Vasc Surg.* 2012; 26(7): 924-8.
67. Radak D, Tanaskovi S, Vukoti M, et al. Surgical treatment of internal carotid artery restenosis following eversion endarterectomy. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(9-10): 577-82

68. Nenezic D, Tanaskovic S, Radak D, Babic S, Gajin P. Primary repair of internal carotid artery aneurysm secondary to kinking and cystic medial degeneration. *Vasc Endovascular Surg.* 2013 [in press].
69. Gajin P, Radak D, Tanaskovic S, Babic S, Nenezic D. Urgent carotid endarterectomy in patients with acute neurological ischemic events within six hours after symptoms onset. *Vascular.* 2013 [in press].
70. Maravic-Stojkovic V, Lausevic-Vuk LJ, Obradovic M, et al. Copeptin Level After Carotid Endarterectomy and Perioperative Stroke. *Angiology.* 2013 [in press].
71. Radak D, Sotirovic V, Tanaskovic S, Isenovic ER. Intracranial aneurysms in patients with carotid disease: not so rare as we think. *Angiology.* 2013 [in press].
72. Radak D, Tanaskovi S, Babi S, Aleksi N. Clinical significance of internal carotid artery restenosis following carotid endarterectomy. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(7-8): 528-32.
73. Radak D, Babi S, Tanaskovi S, et al. Are the carotid kinking and coiling underestimated entities? *Vojnosanit Pregl.* 2012; 69(7): 616-9.
74. Babic S, Mitrasinovic A, Gajin P, Ilijevski N, Radak D. Missed dissection as a result of the ascending pharyngeal artery arising from the internal carotid artery. *Ann Vasc Surg.* 2011; 25(5): 701.e5-8.
75. Radak D. Carotid endarterectomy should be performed early after a cerebral ischemic event in order to be most effective. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68(2):166-9.
76. Matic P, Ilijevski N, Radak S, Kolar J, Radak D. Recanalization of chronic carotid occlusion: case report and review of the literature. *Vascular.* 2009; 17(5): 281-3.
77. Radak D, Davidovi L. Why carotid endarterectomy is method of choice in treatment of carotid stenosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2008; 136(3-4): 181-6.
78. Ilijevski N, Krivokapi B, Smiljani B, Nenezi D, Popov P, Sagi D, Radak D. Carotid endarterectomy in cervical block anesthesia in patients with occluded contralateral internal carotid artery. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(3-4): 122-8.
79. Radak D, Popovic AD, Radicevi S, Neskovi AN, Boji M. Immediate reoperation for perioperative stroke after 2250 carotid endarterectomies: differences between intraoperative and early postoperative stroke. *J Vasc Surg.* 1999; 30(2): 245-51.

80. Gajin P, Tanaskovic S, Nenezic D, Matic P, Ilijevski N, Radak D. Emergency carotid endarterectomy following one-stage contralateral carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting within one day. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012; 19(2): 117-8.
81. Stroke prevention and educational awareness diffusion (SPREAD). Ischemic stroke: Italian guidelines on prevention and treatment. IV edition. Pubblicazioni Catel. Milano. 2005; 323-45.
82. Dorigo W, Pulli R, Barbani E, et al. Carotid endarterectomy in patients with acute neurological symptoms: a case-control study. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2007; 6: 369-73.
83. Bond R, Warlow CP, Naylor AR, Rothwell PM. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Variation in surgical and anaesthetic technique and associations with operative risk in the European carotid surgery trial: implications for trials of ancillary techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; 23: 117-26.
84. Goodney PP, Wallaert JB, Scali ST, et al. Vascular Study Group of New England. Impact of practice patterns in shunt use during carotid endarterectomy with contralateral carotid occlusion. *J Vasc Surg*. 2012; 55: 61-71.
85. Ballotta E, Da Giau G, Saladini M et al. Carotid endarterectomy with patch closure versus carotid eversion endarterectomy and reimplantation: a prospective randomized study. *Surgery*. 1999; 125: 271-9.
86. Ballotta E, Renon L, Da Giau G, et al. A prospective randomized study on bilateral carotid endarterectomy: patching versus eversion. Clinical outcome and restenosis. *Ann Surg*. 2000; 232: 119-25.
87. Cao P, Giordano G, De Rango. Pand collaborators of the EVEREST Study Group. A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results: the EVEREST trial. *J Vasc Surg*. 1998; 27: 595-605.

88. Nazarian SM, Yenokyan G, Thompson RE, et al. Statistical modeling of the volume-outcome effect for carotid endarterectomy for 10 years of a statewide database. *J Vasc Surg.* 2008; 48: 343–50.
89. Deen HG. Surgeon volume and carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg.* 2003; 196: 826 –7.

## Skrajenice

KE -	karotidna endarterektomija
MU -	moždani udar
ACI -	(arteria carotis interna) unutrašnja karotidna arterija
MSCT -	multislajski CT
ARC -	arkografija
TIA -	tranzitorni ishemični atak
UKE -	urgentna karotidna endarterektomija
ACM -	arterija cerebri medija
mRS -	modifikovana skala Rankin skora
IBS -	ishemijska bolelost srca
HOBS -	hronična obstruktivna bolelost pluća
PAOB -	periferna arterijska okluzivna bolelost
NS -	nesignifikantno
SD -	standardna devijacija



## Skra enice

KE -	karotidna endarterektomija
MU -	moždani udar
ACI -	(arteria carotis interna) unutrašnja karotidna arterija
MSCT -	multislajski CT
ARC -	arkografija
TIA -	tranzitorni ishemi ni atak
UKE -	urgentna karotidna endarterektomija
ACM -	arterija cerebri medija
mRS -	modifikovana skala Rankin skora
IBS -	ishemijska boleost srca
HOBS -	hroni na opstruktivna boleost plu a
PAOB -	periferna arterijska okluzivna boleost
NS -	nesignifikantno
SD -	standardna devijacija

## Biografija

Predrag Gajin je rođen u Zemunu, 21.05.1967. godine.

Diplomirao je 1994. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, sa prosečnom ocenom 9,87.

Specijalizaciju iz opšte hirurgije zapeo je 1997. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a završio je 2002. godine sa odličnim uspehom.

Rad uže specijalizacije iz vaskularne hirurgije odbranio je maja 2013. godine.

Magistarsku tezu pod nazivom "Warrenov šant i parcijalna resekcija slezine" odbranio je 2004. godine, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

2011. godine izabran je u zvanje kliničkog asistenta za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom (opšta hirurgija-vaskularna hirurgija) na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Autor je i koautor 31 rada koji su objavljeni u stranim i domaćim časopisima. Učestvovao je na stranim i domaćim kongresima sa 23 rada. Koautor je zvanog udžbenika za posle diplomsku nastavu iz vaskularne hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Pored toga, autor je knjige "Proširene vene", a koautor je 11 poglavlja u tri udžbenika.

Od 1996. godine je zaposlen na Klinici za vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti "Dedinje".

Samostalno je izveo više od 2000 hirurških procedura iz vaskularne hirurgije (800 operacija supraaortnih grana, 500 operacija aneurizmi abdominalne aorte, aortobifemoralnih i femoropoplitealnih rekonstrukcija, 700 operacija varikoziteta proširenih vena), uz 7000 asistencija.

**Prilog 1.**

**Izjava o autorstvu**

Potpisani Predrag R. Gajin

broj upis \_\_\_\_\_

**Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Urgentna karotidna endarterektomija kod pacijenata sa akutnim neurološkim deficitom u razvoju“

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

**Potpis doktoranda**



U Beogradu, 28.11.2013. godine

**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora: Predrag R. Gajin

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada: „Urgentna karotidna endarterektomija kod pacijenata sa akutnim neurološkim deficitom u razvoju“

Mentor: Prof. dr. Goran Radak, dopisni član SANU

Potpisani Predrag R. Gajin

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

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

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

**Potpis doktoranda**



U Beogradu, 28.11.2013. godine

### **Prilog 3.**

## **Izjava o koriš enju**

Ovlaš ujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Markovi “ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Urgentna karotidna endarterektomija kod pacijenata sa akutnim neurološkim deficitom u razvoju“

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

**Potpis doktoranda**



U Beogradu, 28.11.2013. godine