

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Marko V. Dragaš

**Procena indikacija za primenu protektivnog
intraluminalnog šanta u karotidnoj hirurgiji**

doktorska disertacija

Beograd, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Marko V. Dragaš

**Evaluation of indications for the use of
protective intraluminal shunt in carotid
surgery**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015

MENTOR:

Prof. dr Lazar Davidović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr Marija Plješa-Ercegovac, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Živan Maksimović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Akademik Prof. dr Đorđe Radak, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Tatjana Simić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Prof. dr Nadežda Čovičković-Šternić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. Doc. dr Vladan Popović, docent Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

DATUM ODBRANE:

Profesoru Lazaru Davidoviću, mom mentoru, učitelju i prijatelju, dugujem najveću zahvalnost na nesebičnoj pomoći, stalnoj podršci i svemu što me je naučio, od mojih prvih koraka u hirurgiji.

Profesorki Mariji Plješi-Ercegovac, od koje je i potekla ideja za ovu studiju, iskreno se zahvaljujem na neiscrpnj energiji i velikoj pomoći koju mi je pružila tokom ovog istraživanja i izrade disertacije.

Profesoru Živanu Maksimoviću zahvaljujem se na korisnim savetima i velikoj podršci u mom akademskom radu.

Profesorki Tatjani Simić svesrdno zahvaljujem na nesebičnoj stručnoj i organizacionoj podršci tokom trajanja ovog istraživanja.

Magistri Milki Golubović se od srca zahvaljujem na nesebičnoj pomoći, neiscrpnj energiji, izuzetnoj dobroti i stalnoj težnji ka savršenstvu.

Mojim dragim prijateljima, asistentu Marku Ercegovcu i asistentu Igoru Končaru, iskreno zahvaljujem na brojnim savetima i velikoj pomoći u pripremi i sprovođenju ove studije.

Asistentkinji Vesni Ćorić i asistentkinji Sonji Šuvakov dugujem veliku zahvalnost za pomoć u prikupljanju uzoraka i izvođenju biohemijskih analiza.

Mojoj dragoj prijateljici Anđeli Gavrilović od srca se zahvaljujem na strpljenju i pomoći u statističkoj obradi podataka.

Nejiri Radosavljević, Aniti Budalić, Katarini Karaklajić, Ljiljani Stanković, Ljiljani Milinković, kao i ostalim koleginicama i kolegama sa Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS, zahvaljujem se na velikoj podršci, bez koje ovo istraživanje ne bi bilo moguće.

Mojim roditeljima, Eleonori i Vojislavu, s ljubavlju.

PROCENA INDIKACIJA ZA PRIMENU PROTEKTIVNOG INTRALUMINALNOG ŠANTA U KAROTIDNOJ HIRURGIJI

Marko Dragaš

REZIME

Uvod: Karotidna endarterektomija (CEA) se dokazala kao najbolji metod prevencije šloga kod simptomatskih i asimptomatskih pacijenata sa visokostepenom suženjem ekstrakranijalnog segmenta karotidnih arterija i u poslednje dve decenije postala najčešće izvođena procedura u rekonstruktivnoj vaskularnoj hirurgiji. Uprkos tome, više aspekata ove operacije su i dalje predmet debate, a jedan od najkontroverznijih je primena protektivnog intraluminalnog šanta tokom karotidne endarterektomije.

Cilj: Radi provere hipoteze da rutinska primena protektivnog intraluminalnog šanta tokom karotidne endarterektomije u regionalnoj anesteziji pruža zaštitu mozga od ishemijskog i reperfuzionog oštećenja, postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja: (1) utvrditi ishod i neposredne rezultate lečenja pacijenata podvrgnutih CEA sa i bez rutinske primene šanta; (2) utvrditi promene koncentracija biohemijskih pokazatelja moždanog oštećenja (neuron specifična enolaza, protein S-100B) u perifernoj krvi pacijenata podvrgnutih CEA sa i bez rutinske primene šanta; (3) utvrditi stepen oksidativnog oštećenja lipida i proteina određivanjem biohemijskih pokazatelja lipidne peroksidacije (malondialdehid) i aktivnosti slobodnih radikala (količina karbonilnih grupa, proteinskih tiol grupa i koncentracija nitrotirozina) u krvi ipsilateralne jugularne vene tokom CEA sa i bez rutinske primene šanta i (4) utvrditi promene u aktivnosti ključnih antioksidantnih enzima u perifernoj krvi pacijenata podvrgnutih CEA sa i bez rutinske primene šanta.

Metodologija: Prospektivna studija obuhvatila je pacijente podvrgnute karotidnoj endarterektomiji zbog hemodinamski značajne (>70%) stenoze unutrašnje karotidne arterije tokom 2012. godine (01.01. – 31.12.2012.), u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS. Od 89 pacijenata operisanih od strane autora tokom perioda istraživanja, 60 je ispunilo kriterijume za uključivanje u studiju, te su metodom slučajnog izbora preoperativno podeljeni u dve grupe od po 30 pacijenata: **grupa sa šantom (sCEA)** koja je operisana konvencionalnom tehnikom endarterektomije sa rutinskom primenom šanta i **grupa bez šanta (eCEA)**, operisana

everzionom tehnikom, bez primene šanta. Preoperativno su svi pacijenti podvrgnuti Dupleks ultrasonografiji karotidnih arterija, multidetektorskoj kompjuterizovanoj tomografiji mozga, detaljnom fizikalnom i neurološkom pregledu. Sve operacije su izvedene u regionalnoj anesteziji kombinacijom površnog i dubokog bloka cervikalnog pleksusa, uz monitoring kardiovaskularnog i respiratornog sistema. Monitoring regionalne cerebralne saturacije kiseonikom tokom cele operacije sproveden je od strane anesteziologa metodom “*near-infrared*” spektroskopije, a monitoring neurološke funkcije verbalnom komunikacijom i kontrolom motorike kontralateralne šake. Tokom trominutnog probnog klemovanja karotidne arterije, meren je retrogradni karotidni pritisak, a kod svih pacijenata koji su tolerisali karotidno klemovanje bez razvoja neuroloških smetnji, operacija je nastavljena shodno preoperativnoj randomizaciji, sa ili bez primene šanta. Pre operacije i 24h nakon operacije uzimana je krv iz periferne vene za određivanje koncentracija biohemijskih pokazatelja oštećenja mozga (neuron specifična enolaza, protein S-100B) i antioksidantnog kapaciteta (glutacion peroksidaza i superoksid dismutaza). Krv iz ipsilateralne unutrašnje jugularne vene za određivanje koncentracija biohemijskih pokazatelja reperfuzionog oštećenja mozga (proteinske tiol grupe, karbonilne grupe, nitrotirozin, malondialdehid) uzimana je neposredno pre klemovanja karotidne arterije, neposredno po deklemovanju, kao i 5 i 10 minuta po deklemovanju unutrašnje karotidne arterije. Iz uzoraka krvi, serum je izdvajan centrifugiranjem, alikvotiran i zamrznut na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, za kasnije analize na Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Rezultati: Kod ispitivanih pacijenata nisu zabeleženi smrtni ishodi, neurološke niti druge komplikacije. U sCEA grupi značajno češće su bili zastupljeni arterijska hipertenzija, šećerna bolest i hiperlipoproteinemija ($P<0.05$), dok su ostali kardiovaskularni faktori rizika bili podjednako zastupljeni u obe ispitivane grupe. Oko polovine ispitivanih pacijenata imali su simptomatsku karotidnu bolest, sa ravnomernom distribucijom među ispitivanim grupama. Vreme klemovanja karotidne arterije, usled upotrebe šanta, bilo je značajno kraće u sCEA grupi ($P<0.01$), dok je ukupno trajanje operacije u ovoj grupi bilo značajno duže ($P<0.01$). Kod pacijenata u sCEA grupi prvog postoperativnog dana je zabeležen značajan pad koncentracija NSE u odnosu na preoperativne vrednosti ($P<0.05$), dok je kod pacijenata operisanih bez primene šanta (eCEA grupa) zabeležen porast ovih koncentracija, što je rezultiralo

značajnom razlikom srednjih promena NSE između ispitivanih grupa ($P=0.036$). Analiza prema simptomatologiji pokazala je pad koncentracija NSE prvog postoperativnog dana u odnosu na preoperativne vrednosti kod asimptomatskih pacijenata operisanih sa ($P<0.05$) i bez ($P>0.05$) primene šanta, kao i simptomatskih pacijenata operisanih sa primenom šanta ($P>0.05$). Međutim, kod simptomatskih pacijenata operisanih bez šanta došlo je do porasta koncentracija NSE 24h nakon operacije, koji je bio na granici statističke značajnosti ($P=0.052$). Između ispitivanih grupa nisu zabeležene razlike u promenama koncentracija proteina S-100B. Takođe, između ispitivanih grupa nisu zabeležene značajne razlike u promeni koncentracija posmatranih biohemijskih pokazatelja oksidativnog oštećenja proteina, odnosno protein tiolskih grupa, karbonilnih grupa proteina i nitrotirozina ($P>0.05$). U obe grupe zabeležen je porast koncentracija malondialdehida po deklemovanju karotidne arterije, koji je bio daleko značajniji u grupi pacijenata operisanih bez primene šanta ($P<0.01$). U sCEA grupi, prvog postoperativnog dana nije zabeležena značajna promena aktivnosti ključnih antioksidantnih enzima plazme ($P>0.05$), dok su kod pacijenata operisanih bez primene šanta (eCEA grupa) aktivnosti superoksid dizmutaze i glutation peroksidaze bile značajno više u poređenju sa preoperativnim ($P<0.01$).

Zaključak: Procena neurološkog statusa budnog pacijenta u regionalnoj anesteziji, sa kliničkog aspekta predstavlja najpouzdaniju metodu procene razvoja kritične cerebralne hipoperfuzije i potrebe za šantom tokom CEA. Kod pacijenata koji u regionalnoj anesteziji tolerišu probno klemovanje karotidne arterije, nisu postojale razlike u kliničkom ishodu CEA u zavisnosti od intraoperativne primene šanta. Primena šanta dovodi do značajnog pada inicijalno visokih vrednosti NSE prvog postoperativnog dana kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata. Značajan porast koncentracija NSE prvog postoperativnog dana zabeležen samo kod simptomatskih bolesnika operisanih bez primene šanta, ukazuje da već postojeće oštećenje mozga verovatno povećava njegovu osetljivost na alteracije cerebralne perfuzije i pored odsustva neuroloških promena tokom karotidnog klemovanja. Rutinska primena šanta tokom CEA dovodi do značajno manjih promena nivoa pokazatelja oksidativnog oštećenja makromolekula i antioksidantnog kapaciteta.

KLJUČNE REČI: karotidna endarterektomija; protektivni intraluminalni šant; ishemijsko i reperfuziono oštećenje; oksidativni stres; subklinička cerebralna lezija.

EVALUATION OF INDICATIONS FOR THE USE OF PROTECTIVE INTRALUMINAL SHUNT IN CAROTID SURGERY

Marko Dragaš

SUMMARY

Introduction: Carotid endarterectomy (CEA) is well recognized as the best method for stroke prevention in symptomatic and asymptomatic patients with significant carotid stenosis, and in the past two decades has become the most frequently performed procedure in reconstructive vascular surgery. However, several aspects of this procedure are still under debate, and the most controversial is probably the use of protective intraluminal shunt during CEA.

Objective: To test the hypothesis that routine shunting during CEA in regional anesthesia protects the brain from ischemia and reperfusion injury, this research focused on following objectives: (1) to determine treatment outcome for CEA performed with and without routine shunting; (2) to evaluate the changes in serum concentrations of biochemical markers of cerebral injury (neuron specific enolase, protein S-100B) in patients undergoing CEA with and without routine shunting; (3) to evaluate the extent of lipid and protein oxidative damage by determining jugular concentrations of byproducts of lipid peroxidation (malondialdehyde) and free radical activity (carbonyl groups, protein thiol groups and nitrotyrosine) during CEA with and without routine shunting, and (4) to evaluate the changes in activity of key antioxidant enzymes in patients undergoing CEA with and without the routine use of shunt.

Methods: This prospective study was conducted on patients treated by the author for significant (>70%) carotid stenosis, during one-year period (01.01.2012.-31.12.2012.), at the Clinic for Vascular and Endovascular Surgery of the Clinical Center of Serbia. Of 89 patients operated by the author during the trial period, 60 patients met the inclusion criteria, and were preoperatively randomized in two groups with 30 patients each: *shunt group (sCEA)* operated with conventional endarterectomy technique and routine shunting, and *no shunt group (eCEA)* undergoing eversion endarterectomy without shunting. Preoperatively, all patients underwent carotid Duplex ultrasonography, brain multidetector computerized tomography, as well as thorough

physical and neurological examination. All operations were performed in regional anesthesia, with the combination of superficial and deep cervical plexus block, and cardiovascular and respiratory system monitoring. Throughout the operation the anesthesiologist monitored regional cerebral oxygen saturation with the method of *near-infrared spectroscopy*, while neurologic function was monitored by verbal communication and evaluation of the grip in the contralateral arm. Carotid stump pressure was measured during three-minute test clamping. In patients without neurologic deterioration during test clamping, the operation proceeded as determined by randomization, with or without the use of shunt. Before and 24h after surgery peripheral venous blood was sampled to determine the concentrations of biochemical markers of brain injury (neuron specific enolase, protein S-100B) and antioxidant capacity (glutathione peroxidase, superoxide dismutase). Blood from the ipsilateral jugular vein was sampled before carotid clamping, immediately after declamping, 5 minutes, and 10 minutes after declamping, for measurement of biomarkers of reperfusion injury (protein thiol groups, carbonyl groups, nitrotyrosine, malondialdehyde). Serum was separated by centrifugation, aliquoted and frozen at -70 °C, for further analysis at the Institute for Medical and Clinical Biochemistry of the Belgrade Medical Faculty.

Results: There were no deaths, neurologic or other complications. Hypertension, diabetes and hyperlipoproteinemia were more often in sCEA group ($P<0.05$), while the other cardiovascular risk factors were evenly distributed between the groups. Approximately half of the patients were symptomatic, without difference between the two groups. Carotid clamping time, due to the use of shunt, was significantly shorter in sCEA group ($P<0.01$), while total duration of surgery in this group was significantly longer ($P<0.01$). In sCEA group a significant decline of NSE concentrations was recorded on the first postoperative day compared to preoperative values ($P<0.05$). In patients operated without shunting (eCEA group) NSE concentrations increased, which accounted for a significant difference in mean NSE changes between the two groups ($P=0.036$). Sub-group analysis according to symptomatology revealed a decline of NSE concentrations 24h after surgery in asymptomatic patients operated with ($P<0.05$) and without a shunt ($P>0.05$), as well as symptomatic patients operated with the use of shunt ($P>0.05$). However, in symptomatic non-shunted patients a borderline significant increase of NSE

concentrations was recorded on the first postoperative day ($P=0.052$). There were no differences between the groups in changes of protein S-100B concentrations. Similarly, no differences in concentration changes of protein oxidative damage biomarkers were noted between the groups ($P>0.05$). In both groups increase of malondialdehyde was recorded upon carotid declamping, which was more significant in patients operated without the use of shunt ($P<0.01$). In sCEA group, no changes in the activity of key antioxidant enzymes were noted on the first postoperative day. However, in eCEA group, the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase was significantly higher 24h after surgery, compared to preoperative values ($P<0.01$).

Conclusion: Neurologic status monitoring in regional anesthesia, represents the most reliable clinical method for assessment of development of critical cerebral hypoperfusion and the need for shunt during CEA. In patients tolerating test clamping in regional anesthesia, there were no differences in clinical CEA outcome, regardless of intraoperative shunting. Shunting during CEA on the first postoperative day caused significant decline of NSE concentrations in symptomatic and asymptomatic patients. Significant increase of NSE levels only in non-shunted symptomatic patients suggests that pre-existing injury probably increases brain sensitivity to perfusion alterations, even in the absence of neurologic changes during carotid clamping. Routine shunting during CEA causes significantly less changes in concentrations of oxidative stress biomarkers and antioxidant capacity.

KEY WORDS: carotid endarterectomy; protective intraluminal shunt; ischemia and reperfusion injury; oxidative stress; discrete cerebral injury.

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1. Istorijat i razvoj hirurgije karotidnih arterija

1.2. Vaskularna anatomija i kolateralna cirkulacija mozga

1.2.1. Vertebro-bazilarni sistem

1.2.2. Karotidni sistem

1.2.3. Arterijski prsten baze mozga (circulus arteriosus cerebri - Willisi)

1.2.4. Ekstrakranijalno – intrakranijalni kolateralni putevi

1.3. Fiziologija i regulacija cerebralnog protoka

1.3.1. Regulacija cerebralnog protoka i metaboličke aktivnosti

1.3.2. Kritične vrednosti cerebralnog protoka krvi

1.3.3. Mehanizmi smrti neurona

1.4. Etiopatogeneza karotidne bolesti

1.5. Epidemiologija i faktori rizika cerebrovaskularne bolesti

1.6. Klinička slika i prirodni tok karotidne bolesti

1.6.1. Asimptomatska karotidna bolest

1.6.2. Simptomatska karotidna bolest

1.7. Dijagnostičke procedure

1.8. Principi lečenja karotidne aterosklerotske bolesti

1.8.1. Kontrola faktora rizika

1.8.2. Terapija statinima (inhibitorima HMG-CoA reduktaze)

1.8.3. Antitrombocitna terapija

1.8.4. Indikacije za karotidnu endarterektomiju

1.9. Karotidna endarterektomija

1.9.1. Anestezija

1.9.2. Hirurška tehnika

1.10. Cerebralna protekcija i neuromonitoring

1.10.1. Cerebralna protekcija tokom karotidne endarterektomije

1.10.2. Neuromonitoring tokom karotidne endarterektomije

1.10.3. Procena efikasnosti cerebralne protekcije – subkliničko oštećenje

1.11. Ishemijsko i reperfuziono oštećenje mozga

1.11.1. Patofiziološki mehanizmi ishemijsko-reperfuzionog oštećenja

1.11.2. Uloga ishemijsko-reperfuzionog oštećenja u cerebrovaskularnom
insultu i hirurgiji karotidnih arterija

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Radna hipoteza

2.2. Ciljevi istraživanja

3. METODOLOGIJA

3.1. Opšte karakteristike istraživanja

3.2. Preoperativna evaluacija

3.3. Operativni postupci

3.3.1. Premedikacija, anestezija i monitoring

3.3.2. Karotidna endarektomija

3.3. Postoperativna evaluacija

3.4. Biohemijske metode

3.4.1. Određivanje pokazatelja cerebralnog oštećenja u serumu

3.4.2. Određivanje gasnih analiza u jugularnoj venskoj krvi

3.4.3. Određivanje pokazatelja oksidativnog oštećenja u plazmi

3.4.4. Određivanje pokazatelja antioksidativnog kapaciteta u plazmi

3.5. Statistička analiza

4. REZULTATI

4.1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata uključenih u studiju

4.2. Intraoperativni i postoperativni parametri

4.3. Biohemijski pokazatelji cerebralnog oštećenja

4.4. Gasne analize jugularne krvi

4.5. Biohemijski pokazatelji oksidativnog oštećenja

5. DISKUSIJA

6. ZAKLJUČAK

7. LITERATURA

1. UVOD

1.1. ISTORIJAT I RAZVOJ HIRURGIJE KAROTIDNIH ARTERIJA

Od antičkih vremena i početaka medicine lekari su bili fascinirani velom misterije koji je obavijao funkciju mozga i njegovo snabdevanje krvlju [1]. Još je *Hipokrat* u IV veku pre naše ere opisao apopleksiju (*apoplexia*) kao udar kome često prethode neobični napadi trnjenja i anestezije [1,2]. Šest vekova kasnije *Galen* je kroz animalne disekcije otkrio da arterije i vene sadrže krv, a spletove krvnih sudova na bazi mozga nazvao je “*rete mirabile*”, upoređujući ih sa ribarskom mrežom. Njegova pretpostavka da se upravo ovde kreira životni duh (duša), ostala je kao dogma kroz mnoge vekove koji su usledili [3].

Poreklo termina karotida (grčki *karos* – tonjenje u san) potiče od starogrčkih zapažanja da pritisak na arterije vrata izaziva gubitak svesti [1-3]. Ovoga je bio svestan i veliki francuski vojni hirur *Ambroise Pare*, koji je u XVI veku karotidne arterije nazivao “*arteriae soporales*” ili “arterije sna”. Njemu se tokom Napoleonovih ratova pripisuje prva ligatura karotidne arterije nakon povrede, koja je rezultirala hemiplegijom i afazijom [4]. U XVII veku englez *Thomas Willis*, jedan od osnivača Kraljevskog lekarskog udruženja i vodeći neuroanatom svoga vremena, prvi je opisao heksagonalnu mrežu arterija na bazi mozga i ukazao na njihov fiziološki i patološki značaj [3].

Nemački hirur *Hebenstreit* 1793. godine izveo je i objavio uspešnu ligaturu karotidne arterije zbog krvarenja tokom operacije tumora vrata, koju je pacijent preživeo bez posledica [5]. Petnaest godina kasnije, *Sir Astley Cooper* je učinio prvu planiranu ligaturu karotidne arterije u cilju lečenja karotidne aneurizme, takođe bez posledica po pacijenta [6].

Abercrombie je 1828. godine konstatovao da karotidna bolest pogađa starije i poredio posledičnu “deterioraciju mozga” sa gangrenom ekstremiteta koja nastaje u slučajevima arterijske insuficijencije [7]. Poznati nemački patolog *Rudolf Virchow* 1856. godine opisuje trombozu karotidne arterije sa gubitkom vida [8]. Pored ovih izuzetnih zapažanja, u medicinskoj javnosti XIX veka pod uticajem velikih autoriteta kao što su *Osler*, *Jackson* i *Cohnheim*, vladalo je uverenje da “moždano razmekšanje”

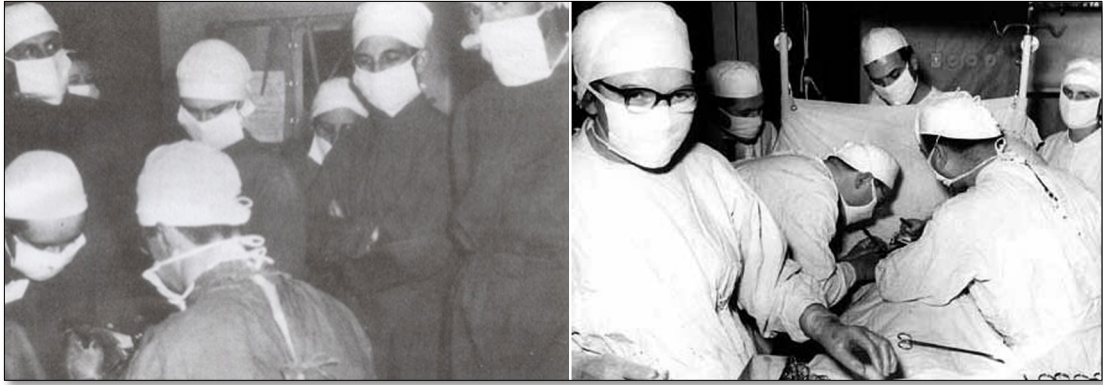
(infarkt) nastaje isključivo kao posledica okluzije intracerebralnih “terminalnih arterija”, zanemarujući ulogu ekstrakranijalnih sudova koje dovode krv u mozak [3].

Novi napredak došao je tek pola veka kasnije, u radovima *Chiari-a*, koji je u Pragu 1905. godine opisao trombe koji nastaju na bazi karotidnih plakova i hipotetisao da su upravo oni odgovorni za distalnu embolizaciju i šlog [9]. Osam godina kasnije *Hunt* je uspostavio odnos između hemiplegije i karotidne tromboze i naglasio značaj pregleda arterija vrata kod pacijenata sa simptomima moždane ishemije [10]. Portugalski radiolog i nobelovac *Egas Moniz* zaslužan je za razvoj karotidne arteriografije 1924. godine, koja je po prvi put omogućila ispitivanje oboljenja karotidnih arterija kod živih osoba [11].

Uprkos ovim pionirskim naporima, do pravog preokreta i konačnog prihvatanja oboljenja ekstrakranijalnog segmenta karotidnih arterija kao uzroka cerebralne ishemije dolazi tek polovinom XX veka. U svojim publikacijama 1951. i 1954. godine *Miller Fisher* je precizno korelirao kliničke znake cerebralne ishemije sa patološkim nalazom na karotidnim arterijama, jasno definisao osnovne probleme vezane za cerebrovaskularnu bolest i vizionarski anticipirao razvoj hirurškog lečenja koji je ubrzo potom i usledio [12,13]. Koristeći ovaj kliničko-patološki pristup, *Hutchinson* i *Yates* su 1956. godine na sličan način rasvetlili patologiju vezanu za vertebralne arterije i njene posledice na mozak [14].

Argentinski hirurzi *Carrea*, *Molins* i *Murphy* zaslužni su za prvu elektivnu operaciju na oboleloj karotidnoj arteriji [15]. Oni su 1951. godine u *Buenos Aires-u* izveli uspešnu ekskluziju obolelog karotidnog bulbusa i transpoziciju zdravog distalnog dela unutrašnje karotidne arterije na spoljašnju karotidnu arteriju [15].

U *St. Mary's* bolnici u Londonu 1954. godine *Eastcott*, *Pickering* i *Rob* su kod pacijentkinje sa tranzitornim ishemijskim atacima učinili resekciju stenoziranog karotidnog bulbusa, a protok u unutrašnjoj karotidnoj arteriji rekonstruisali termino-terminalnom anastomozom sa zajedničkom karotidnom arterijom [16]. Za protekciju mozga korišćena je hipotermija na 28⁰C, a nakon operacije pacijentkinja je oslobođena tegoba (Slika 1). Publikovanje ove antologijske operacije u prestižnom *Lancet-u* verovatno je najviše doprinelo daljem brzom razvoju karotidne hirurgije [16]. Manje od mesec dana kasnije, ista ekipa uspešno je uradila sledeću karotidnu rekonstrukciju, endarterektomijom [2].



Slika 1. Fotografije prve operacije na karotidnoj arteriji u *St. Mary's* bolnici. Operator je *dr Eastcott, Prof. dr Charles Rob* posmatra operaciju [2].

Iste godine *Denmann* je nakon resekcije obolelog segmenta karotidne arterije učinio rekonstrukciju interpozicijom homoarterijskog grafta [17], a dve godine kasnije *Lin* i saradnici su ovu operaciju uspešno izveli uz primenu venskog grafta [18].

Prvu karotidnu endarterektomiju (CEA) na način na koji se ona izvodi i danas uradio je čuveni *Michael DeBakey*, 7 avgusta 1953. godine, što je i publikovao više godina kasnije [19]. Pacijent, 53-godišnji vozač autobusa, operisan zbog rekurentnih tranzitornih ishemijskih ataka umro je 19 godina kasnije usled infarkta miokarda, bez daljih neuroloških komplikacija [19].

Prvu karotidnu endarterektomiju u Srbiji, izveo je *Prof. dr Borislav Vujadinović* 1966. godine, na tadašnjoj *II hirurškoj Klinici* [20]. (Slika 2)



Slika 2. *Prof. dr Borislav Vujadinović, Prof. dr Michael DeBakey, Prof. dr Vojislav Stojanović* (s desna na levo).

Kateterizaciona tehnika arteriografije koju je uveo *Seldinger* sredinom 60-ih godina, daleko bezbednija od dotadašnjih direktnih karotidnih punkcija, značajno je doprinela brzom dijagnostici pacijenata sa simptomima cerebralne ishemije i daljoj popularizaciji hirurškog lečenja [21]. Zahvaljujući svojoj jednostavnosti i dobrim inicijalnim i udaljenim rezultatima, endarterektomija je ubrzo potisnula druge metode rekonstrukcije karotidnih arterija i postala jedna od najčešće izvođenih procedura u hirurgiji uopšte [1-3].

Uvođenje svake nove revolucionarne procedure u hirurgiji pored usavršavanja tehničkih detalja same operacije, zahteva i preciznu klasifikaciju oboljenja, jasno definisanje indikacija i kontraindikacija, prepoznavanje komplikacija i kritičko ispitivanje rezultata lečenja. Tako je bilo i sa karotidnom endarterektomijom, kao jednom od najdelikatnijih. Uporedo sa pionirskim radovima, razvilo se više klasifikacija cerebrovaskularne bolesti, koje su pacijente grupisale uglavnom na osnovu simptomatologije (cerebrovaskularni insult, tranzitorna ishemija, hronična ishemija i asimptomatsko suženje karotidnih arterija), međutim nije bilo sasvim jasno koje od ovih pacijenata i kada treba operisati [22,23]. U odsustvu neinvazivnih dijagnostičkih metoda i protokola, najpristupačniji za hirurško razmatranje bili su pacijenti hospitalizovani zbog akutnog cerebrovaskularnog insulta, često i sa angiografski dokazanom okluzijom karotidne arterije [3]. Početni entuzijazam da se posledice akutne ishemije mozga mogu izbeći ili umanjiti hitnom revaskularizacijom, analogno drugim organima, nestao je početkom 70-tih godina, publikovanjem prvih serija operisanih bolesnika [24]. Mortalitet pacijenata operisanih u akutnom insultu kretao se od 20% do 60%, a kod manje od trećine je zabeležen neki stepen poboljšanja neurološke funkcije [3,24]. Prva velika studija vezana za karotidnu hirurgiju *Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion*, publikovana 1969. godine, jasno je ukazala na izuzetno loše rezultate operacija izvedenih u akutnoj fazi šloga, kao i kod pacijenata sa karotidnom okluzijom [25,26]. Razumevanje prevashodno preventivne (umesto kurativne) uloge karotidne endarterektomije i pažljiva selekcija pacijenata doveli su do dramatičnog poboljšanja rezultata hirurškog lečenja. U naredne dve decenije, ovome su značajno doprineli razvoj kompjuterizovane tomografije i ultrasonografije, kao i usavršavanje delikatne hirurške tehnike uz uvažavanje brojnih specifičnosti kao što su cerebralna ishemija tokom klemovanja, intraoperativna embolizacija i reperfuziono oštećenje mozga [27].

U eri medicine bazirane na dokazima, sporadični izveštaji iz pojedinih centara nisu bili dovoljni da otklone sumnje medicinske javnosti vezane za bezbednost i efikasnost karotidne endarterektomije. Velike kliničke prospektivne studije započete u drugoj polovini 90-tih godina prošlog veka u Sjedinjenim Američkim Državama (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial – NASCET [28-31]; Veterans Affairs Cooperative Study – VACS [32,33]; Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study – ACAS [34]*) i Evropi (*European Carotid Surgery Trial – ECST [35-37]; Asymptomatic Carotid Surgery Trial – ACST [38,39]*), zaslužne su za precizno definisanje indikacija, rizika i koristi karotidne endarterektomije i konačno utemeljenje ove procedure kao “zlatnog standarda” prevencije neuroloških insulta kod odabranih grupa pacijenata sa simptomatskim i asimptomatskim suženjem karotidnih arterija.

1.2. VASKULARNA ANATOMIJA I KOLATERALNA CIRKULACIJA MOZGA

Snabdevanje mozga krvlju obavlja se preko dva velika sistema krvnih sudova: vertebro-bazilarnog (zadnjeg) i karotidnog (prednjeg) sistema. Vertebrobazilarne arterije snabdevaju krvlju posterioarne 2/5 velikog mozga, delove cerebeluma i moždano stablo, dok karotidne arterije vaskularizuju prednje 3/5 velikog mozga [40,41].

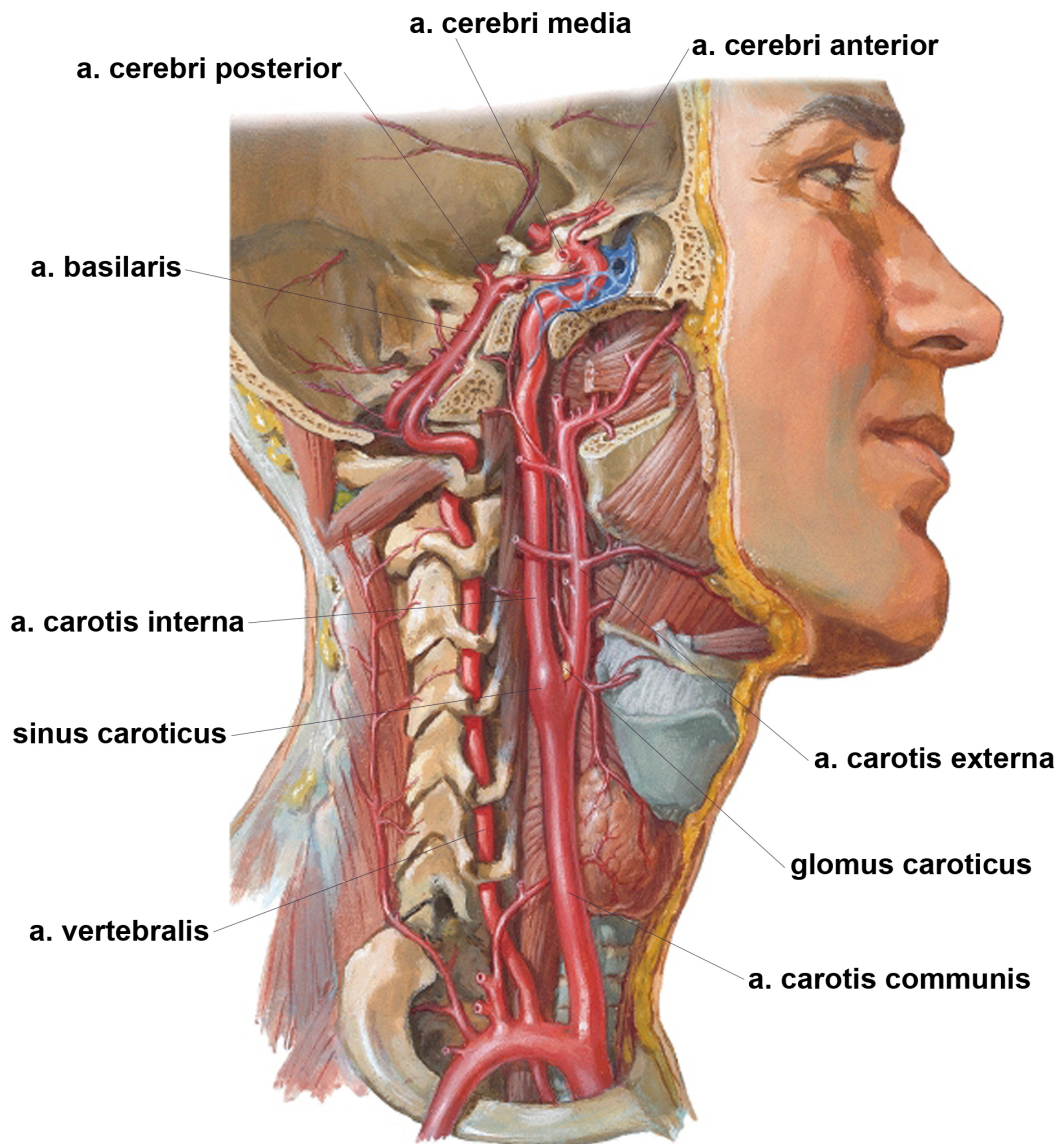
1.2.1. Vertebro-bazilarni sistem

Vertebralne arterije (*aa. vertebrales*) nastaju iz preskalenskog dela odgovarajuće potključne arterije. Po svom odvajanju arterija se pruža uspravno i naviše između skalenskih i prevertebralnih mišića, sve do otvora poprečnog nastavka (foramen transversarium) C₆ pršljena. Arterija ulazi u ovaj otvor i penje se uspravno prolazeći kroz poprečne otvore svih ostalih vratnih pršljenova. Kroz foramen magnum ulazi u lobanjsku duplju i oko sredine clivus-a se spaja sa arterijom suprotne strane gradeći jedno završno stablo *arteriae basilaris*. Bočne grane vertebralne arterije (*rr. spinales, a. spinalis posterior, a. spinalis anterior, a. inferior posterior cerebelli*) učestvuju u vaskularizaciji kičmene moždine i malog mozga. Bazilarna arterija pruža se između clivus-a i pons-a vaskularizujući svojim bočnim granama (*a. inferior anterior cerebelli, a. labyrinthi, aa. pontis, a. superior cerebelli*) mali mozak, unutrašnje uho i moždano stablo. U visini prednje ivice pons-a grana se na dve završne grane, levu i desnu *a. cerebri posterior*, koje vaskularizuju temporalne i okcipitalne lobuse i sa završnim granama unutrašnje karotidne arterije učestvuju u izgradnji *Willis-ovog arterijskog prstena baze mozga (circulus arteriosus cerebri)* [40,41].

1.2.2. Karotidni sistem

Zajedničke karotidne arterije (*aa. carotis communis*) nastaju iz luka aorte i to levo kao direktna grana luka, a desno kao grana brahiocefaličnog trunkusa (*truncus brachiocephalicus*). Po ulasku u vrat zajednička karotidna arterija je u bliskom odnosu sa n. vagusom i v. jugularis internom, sa kojima se nalazi u vezivnom omotaču (*vagina carotica*). Delimično prekrivena omohioidnim i sternokleidomastoidnim mišićem penje se ispred poprečnih nastavaka vratnih

pršljenova do gornje ivice tiroidne hrskavice gde se deli na svoje završne grane: spoljašnju (*a. carotis externa*) i unutrašnju karotidnu arteriju (*a. carotis interna*). Kod oko 75% individua karotidna bifurkacija se nalazi u nivou C₃-C₄ pršljena, dok u ređim slučajevima njena pozicija može varirati između C₂ i T₂. Na posteriornom zidu karotidne bifurkacije locirano je *karotidno telo*, ovoidna formacija dimenzija 5x2mm, koje preko hemoreceptora registruje promene u parcijalnom pritisku kiseonika i pH arterijske krvi. Aferentna nervna vlakna formiraju interkarotidnu granu *n. glossopharyngeus-a* kojom šalju impulse do produžene moždine. Pri smanjenju parcijalnog pritiska kiseonika ispod 50mmHg i pH krvi nižem od 7.35 dolazi do stimulacije respiratornog centra i hiperventilacije [40,41].



Slika 3. Arterije koje učestvuju u vaskularizaciji mozga [42].

Spoljašnja karotidna arterija po odvajanju daje više bočnih grana (*a. thyroidea superior*, *a. lingualis*, *a. facialis*, *a. pharyngea ascendens*, *a. occipitalis*, *a. auricularis posterior*) i ulazi u parotidnu ložu gde se deli na dve završne grane (*a. temporalis superficialis*, *a. maxillaris*). Ova arterija sa svojim granama učestvuje u vaskularizaciji organa vrata, a vaskularizuje skoro celu glavu, izuzev unutrašnjeg uha, organa očne duplje i mozga [40].

Početni deo **unutrašnje karotidne arterije** (*a. carotis interna*) odlikuje se fiziološkom dilatacijom koja je istog ili nešto većeg dijametra od završnog dela zajedničke karotidne arterije, a naziva se *karotidni sinus* (*karotidni bulbus*). Anteromedijalni deo zida karotidnog sinusa koji je posebno je tanak, distenzibilan i bogato inervisan, funkcioniše kao baroreceptorski mehanizam osetljiv na promene arterijskog pritiska. Aferentna nervna vlakna pridružuju se hemoreceptorskim i preko *n. glossopharyngeus-a* šalju impulse u *nucleus solitarius* produžene moždine. Pri niskim vrednostima arterijskog pritiska dolazi do povećanja simpatičke aktivnosti, što rezultuje povećanjem srčane frekvence, kontraktilnosti i perifernog vaskularnog otpora. Visoke vrednosti sistemskog pritiska dovode do smanjenja aktivnosti simpatikusa sa posledičnim smanjenjem kontraktilnosti i frekvence srčanog rada, kao i perifernog otpora [40,41].

U svom početnom delu *a. carotis interna* leži spolja i pozadi od *a. carotis externa*, ali ubrzo prelazi sa njene unutrašnje strane i penje se do baze lobanje kroz laterofaringealni prostor. Prolazi kroz *canalis caroticus* temporalne kosti i ulazi u lobanjsku duplju u kojoj leži u *sulcus caroticus-u* sfenoidne kosti, smeštena u venskom kavernozenom sinus (*sinus cavernosus*). Neposredno po izlasku iz kavernozenog sinusa daje jedinu bočnu granu (*a. ophthalmica*), probija duru i završava se na bazi mozga podelom na četiri završne grane:

1. ***a. cerebri anterior*** vaskularizuje fontalne režnjeve mozga zadužene za logičko razmišljanje, karakteristike ličnosti i voljne pokrete prvenstveno donjih ekstremiteta. Arterije leve i desne strane povezane su neparnim anastomotičnim sudom (*a. communicans anterior*) koji ima značajnu ulogu u kolateralnoj cirkulaciji mozga.
2. ***a. cerebri media*** predstavlja najveću završnu granu unutrašnje karotidne arterije. Ona snabdeva krvlju najveće delove frontalnih, temporalnih i

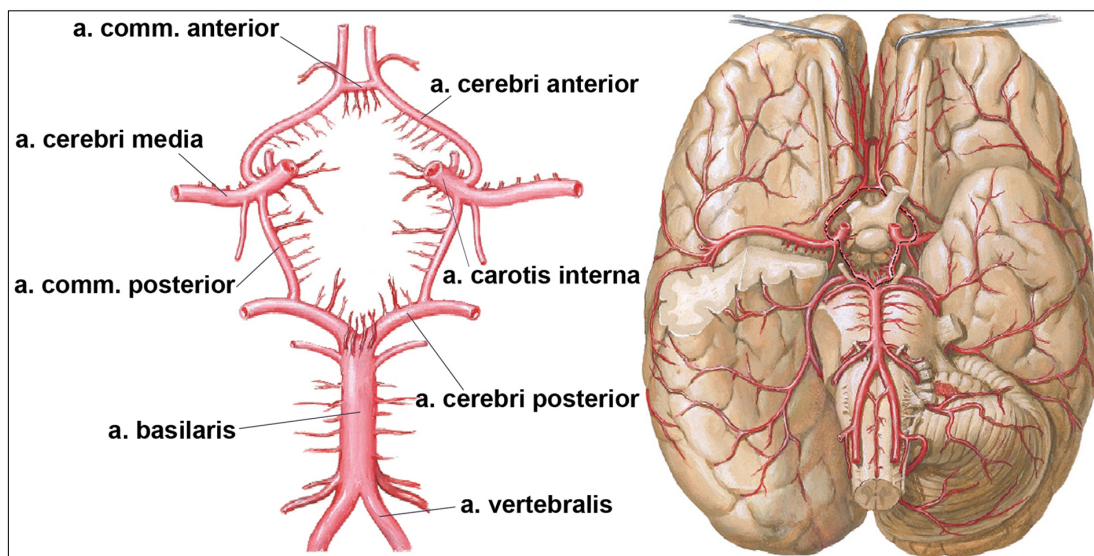
parijetalnih lobusa, uključujući primarne motorne i senzitivne zone lica, grla, ruke, šake, a u dominantnoj hemisferi i zone zadužene za govor (*Broca area* frontalnog i *Wernicke area* temporalnog režnja). Perforantne grane srednje moždane arterije (*aa. lenticulostriatae*) vaskularizuju najveći deo sive i bele mase hemisfere (*thalamus, globus pallidus, capsula interna*).

3. *a. communicans posterior* se pruža unazad ka *a. cerebri posterior* sa kojom se spaja. Učestvuje u vaskularizaciji optičkog traktusa i hijazme, kao i delova hipotalamusa i talamusa.
4. *a. choroidea anterior* prodire u lateralnu moždanu komoru gde daje grane za *nucleus caudatus, corpus amygdaloideum, hippocampus* i *tractus opticus* [41].

1.2.3. Arterijski prsten baze mozga (*circulus arteriosus cerebri - Willisii*)

Na bazi mozga završne grane bazilarne i unutrašnje karotidne arterije međusobno se anastomoziraju i formiraju arterijski prsten, nazvan po engleskom lekaru i anatomu *Thomas Willis-u*, koji ga je prvi opisao u XVII veku [41,43]. U izgradnji *Willis-ovog* kruga učestvuje devet (četiri parne i jedna neparna) arterija:

- *aa. cerebri anteriores*
- *a. communicans anterior*
- *aa. cerebri mediae*
- *aa. communicantes posteriores*
- *aa. cerebri posteriores*



Slika 4. Circulus arteriosus cerebri – *Willisi* [42].

Arterijska mreža baze mozga podleže čestim anatomskim varijacijama, a potpuno je kompletna u manje od 40% slučajeva. Praktični značaj ovog arterijskog kruga koji anastomozira karotidni i vertebralni sistem, ali i desnu i levu hemisferu je veliki, jer omogućava očuvanje distalne perfuzije mozga uprkos privremenoj ili trajnoj okluziji nekog od magistralnih arterijskih sudova [1,41,43].

1.2.4. Ekstrakranijalno – intrakranijalni kolateralni putevi

Pored *Willis-ovog* prstena kao najvažnijeg kolateralnog puta cerebralne cirkulacije postoji i nekoliko anastomoza između grana spoljašnje karotidne arterije i arterija mozga:

- anastomoze između angularnih i frontalnih grana *a. facialis* sa granama *oftalmične arterije*
- anastomoze između grana *okcipitalne arterije* i distalnog segmenta *vertebralne arterije*

U fiziološkim uslovima značaj ovih anastomoze je veoma mali, ali u slučaju okluzije neke od magistralnih moždanih arterija ove kolaterale mogu hipertrofisati i kompenzatorno povećati protok u cilju očuvanja cerebralne perfuzije [1,41,43].

1.3. FIZIOLOGIJA I REGULACIJA CEREBRALNOG PROTOKA

Adultni ljudski mozak teži oko 1350g i čini 2% ukupne telesne mase. Cerebralni krvni protok (CPK) međutim, iznosi 50ml/100g/min, odnosno 15% minutnog volumena srca [44]. Ovako visoke vrednosti protoka odraz su velike cerebralne metaboličke aktivnosti (CMA), a cerebralna potrošnja kiseonika od 50ml/min predstavlja oko 20% korišćenja kiseonika u celom organizmu. Protok krvi i metabolička aktivnost se značajno razlikuju u pojedinim delovima mozga, a približno su četiri puta veći u sivoj nego u belojoj moždanoj masi [44]. Oko 60% energije mozak troši na elektrofiziološke funkcije, dok je 40% angažovano na održavanju celularne homeostaze. Cerebralne rezerve kiseonika i metaboličkih supstrata su veoma male, što mozak čini izuzetno osetljivim na smanjenje krvnog protoka. Drastične redukcije cerebralnog protoka na manje od 10ml/100g/min dovode do brze smrti neurona, te ne iznenađuje što su se tokom evolucije razvili složeni mehanizmi regulacije cerebralnog protoka krvi [44].

1.3.1. Regulacija cerebralnog protoka i metaboličke aktivnosti

Cerebralni protok i metabolička aktivnost su neraskidivo povezani kroz kompleksne procese regulisane kombinacijom brojnih faktora. Ovi faktori se u načelu mogu podeliti na metaboličke, miogene, neurogene i reološke [44].

1.3.1.1. Metabolička, farmakološka i hemijska regulacija CPK

Metabolička aktivnost. Povećana neuronska aktivnost dovodi do povećanja CMA i proporcionalnog porasta cerebralnog protoka krvi. Iako precizni mehanizmi nisu do kraja razjašnjeni, pretpostavlja se da lokalni produkti metabolizma (laktat, adenzin, ATP, H⁺, K⁺) igraju važnu ulogu. Povećano oslobađanje neuronskog glutamata dovodi do sinteze i otpuštanja potentnog cerebralnog vazodilatatora azotnog oksida (NO), aktivacije i povećane produkcije laktata od strane glijalnih ćelija. Potencijalnu ulogu u uparivanju metaboličke aktivnosti i cerebralnog protoka imaju i peptidni neurotransmiteri (vazoaktivni intestinalni peptid, supstanca P, holecistokinin i somatostatin) [44].

Anestetički lekovi. Svi anestetički lekovi osim ketamina i azot oksidula (N₂O) izazivaju supresiju EEG aktivnosti, cerebralne metaboličke aktivnosti i proporcionalnu redukciju CPK. Smanjenje metabolizma izazvano anestheticima odnosi

se samo na elektrofiziološku aktivnost, dok aktivnost vezana za održanje celularnog integriteta ostaje nepromenjena. Povećanje doze anestetika iznad one neophodne za izazivanje kompletne supresije EEG-a ne dovodi do daljeg sniženja CMA [44,45].

Temperatura. Sniženje temperature izaziva redukciju metaboličke aktivnosti mozga od oko 6-7% po svakom $^{\circ}\text{C}$. Hipotermija od 18-20 $^{\circ}\text{C}$ izaziva potpunu supresiju EEG aktivnosti. Međutim, za razliku od anestetika, hipotermija primarno suprimira bazalnu komponentu cerebralnog metabolizma, čime se objašnjava njeno izrazito neuroprotektivno dejstvo. Cerebralna potrošnja kiseonika na 18 $^{\circ}\text{C}$ iznosi manje od 10% normotermijskih vrednosti. Povećanje temperature do 42 $^{\circ}\text{C}$ izaziva suprotne efekte, dok iznad ovih vrednosti dolazi do naglog pada u potrošnji kiseonika usled denaturacije proteina [44,45].

Parcijalni pritisci gasova arterijske krvi (PaCO_2 ; PaO_2). U okvirima fizioloških vrednosti cerebralni protok je upravno srazmeran PaCO_2 i menja se 1-2ml/100g/min za svaki milimetar živinog stuba promene u parcijalnom pritisku CO_2 arterijske krvi. Promene protoka zavise od varijacija pH ekstracelularne moždane tečnosti, a kao medijatori navode se NO i prostaglandini. Za razliku od PaCO_2 moždana cirkulacija je u fiziološkim okvirima mnogo manje osetljiva na promene PaO_2 . Međutim, pad PaO_2 ispod 60mmHg izaziva brzo povećanje CPK [44,45].

1.3.1.2. Miogena regulacija CPK (autoregulacija)

Autoregulacija cerebralnog protoka odnosi se na sposobnost moždane cirkulacije da promenama vaskularnog otpora održi cerebralni protok konstatnim i pored značajnih varijacija srednjeg arterijskog pritiska (SAP) u opsegu od 70-150mmHg. Pri vrednostima pritiska koje su van donjeg i gornjeg platoa autoregulacije CPK je pasivno zavistan i linearno varira sa srednjim arterijskim pritiskom. Kapacitet autoregulatornog mehanizma je pod značajnim uticajem postojećeg nivoa vazodilatacije i vazokonstrikcije (npr. PaCO_2 , anestetici), a precizni mehanizmi kojima se on odvija nisu razjašnjeni [44,45].

1.3.1.3. Neurogena regulacija CPK

Cerebralne arterije su ekstenzivno inervisane od strane autonomnog nervnog sistema, a broj nervnih vlakana opada sa kalibrom krvnog suda, te je neurogeni uticaj najjače ispoljen na većim cerebralnim arterijama. Iako poreklo i uticaj ovog

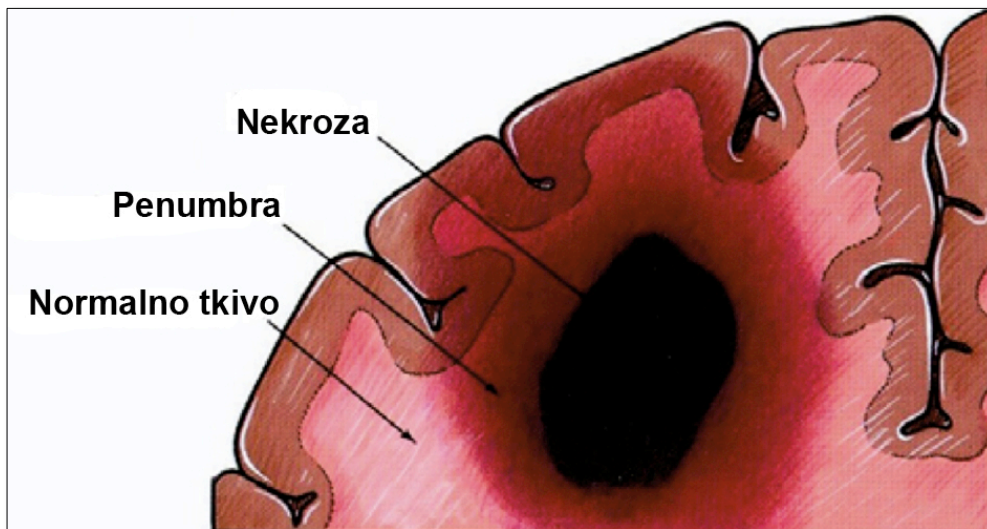
mehanizma na regulaciju CPK kod ljudi nisu potpuno razjašnjeni, primećeno je da se u stanjima povišenog simpatičkog tonusa (hemoragijski šok) registruju značajno niže vrednosti CPK, nego kada je hipotenzija izazvana simpatikolitičkim lekovima. Simpatička denervacija blokadom *ganglion stellatum-a* može izazvati povećanje CPK kod ljudi [44,46].

1.3.1.4. Reološki faktori

Smanjena viskoznost krvi, odnosno niže vrednosti hematokrita (Hct) kao najvažnije determinante viskoznosti, izaziva povećanje CPK. Praktični značaj reoloških faktora uočava se u stanjima fokalne cerebralne ishemije, kada je usled kompromitovanog snabdevanja kiseonikom vazodilatacija maksimalna [44]. Iako ima indicija da u stanjima fokalne moždane ishemije vrednosti Hct od 30-34% obezbeđuju optimalno snabdevanje kiseonikom, manipulacije sa viskoznosti krvi kod ovih pacijenata nisu pokazale korist u smislu smanjenja ekstenzivnosti ishemijske lezije [47].

1.3.2. Kritične vrednosti cerebralnog protoka krvi

Mozak ima visoku stopu korišćenja energije, a veoma male kapacitete za njeno skladištenje, što ga čini izuzetno vulnerabilnim na poremećaje snabdevanja kiseonikom i glukozom [44]. Pod normalnim okolnostima globalni CPK se održava na oko 50ml/100g/min. Pri smanjenju protoka funkcija neurona progresivno opada, sa značajnom fiziološkom rezervom. Tek pri redukciji CPK na 20ml/100g/min počinju da se javljaju elektroencefalografski (EEG) znaci ishemije, dok je pad CPK na 15ml/100g/min praćen izoelektričnim kortikalnim EEG-om [48]. Daljim smanjenjem CPK na 10-15ml/100g/min dolazi do teškog energetskeg deficita neurona, koji ukoliko potraje (nekoliko sati) vodi u ćelijsku smrt [44,49]. Moždano tkivo sa ovom potencijalno reverzibilnom (u slučaju brze restitucije protoka) disfunkcijom neurona naziva se *ishemijska penumbra* [49]. Ekstremno niske vrednosti CPK od 6ml/100g/min dovode do ireverzibilnog i brzog popuštanja ćelijske membrane i smrti neurona [44,49]. Slika 3 ilustruje zone nekroze i penumbre tokom ishemijskog oštećenja mozga [2].



Slika 5. Ishemijsko oštećenje mozga [2].

1.3.3. Mehanizmi smrti neurona

U prisustvu teških poremećaja cerebralne cirkulacije propadanje neurona se odigrava na dva načina: putem ćelijske nekroze ili apoptoze [50].

Nekroza neurona posredovana je *ekscitotoksičnom povredom* u čijoj je osnovi ekscesivna stimulacija glutamatskih receptora usled ishemijom posredovanog otpuštanja velikih količina ovog neurotransmitera u sinaptičku pukotinu. Karakteriše se piknozom jedra i brzim oticanjem ćelije, mitohondrija i endoplazmatskog retikuluma, kao i značajnom lokalnom inflamacijom koja dovodi do oštećenja okolnih neurona [50,51].

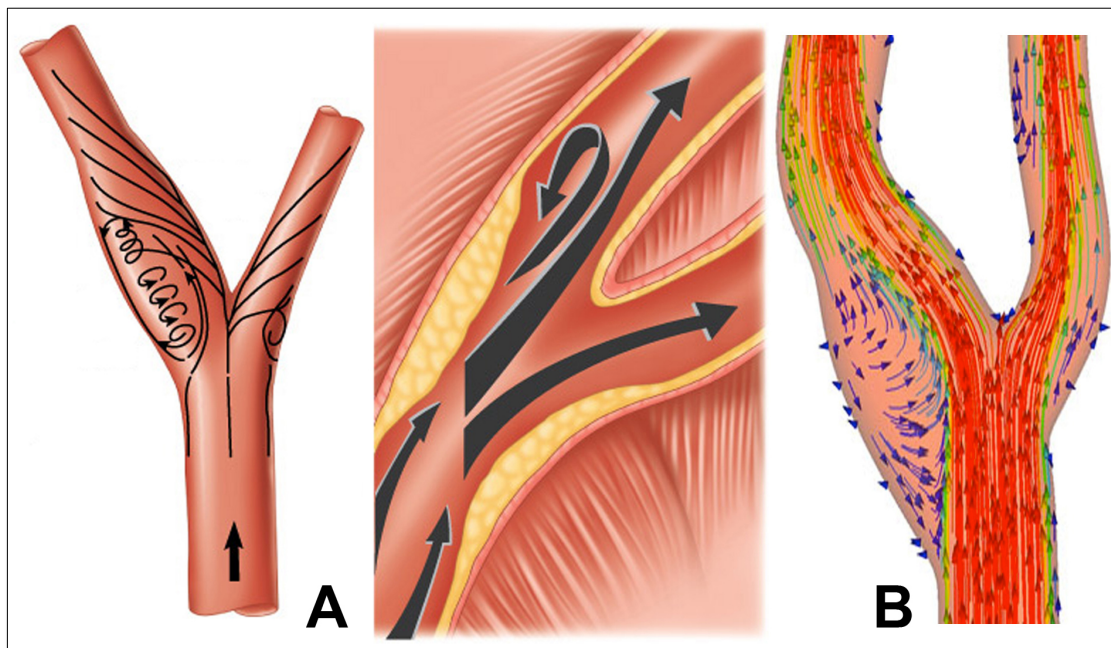
Neuronska apoptoza odvija se posredstvom *citohroma c* i sistema *caspara*, a karakterisana je kondenzacijom hromatina, skupljanjem i fragmentacijom ćelije na apoptotična tela, koja se uklanjaju iz mozga bez značajnije inflamatorne reakcije [52].

Propadanje neurona nakon kritičnog ishemijskog insulta je dinamički proces koji temporalno značajno prevazilazi samo trajanje ishemije i reperfuzije, a odvija se uz učešće oba mehanizma neuronske smrti [44,48-52].

1.4. ETIOPATOGENEZA KAROTIDNE BOLESTI

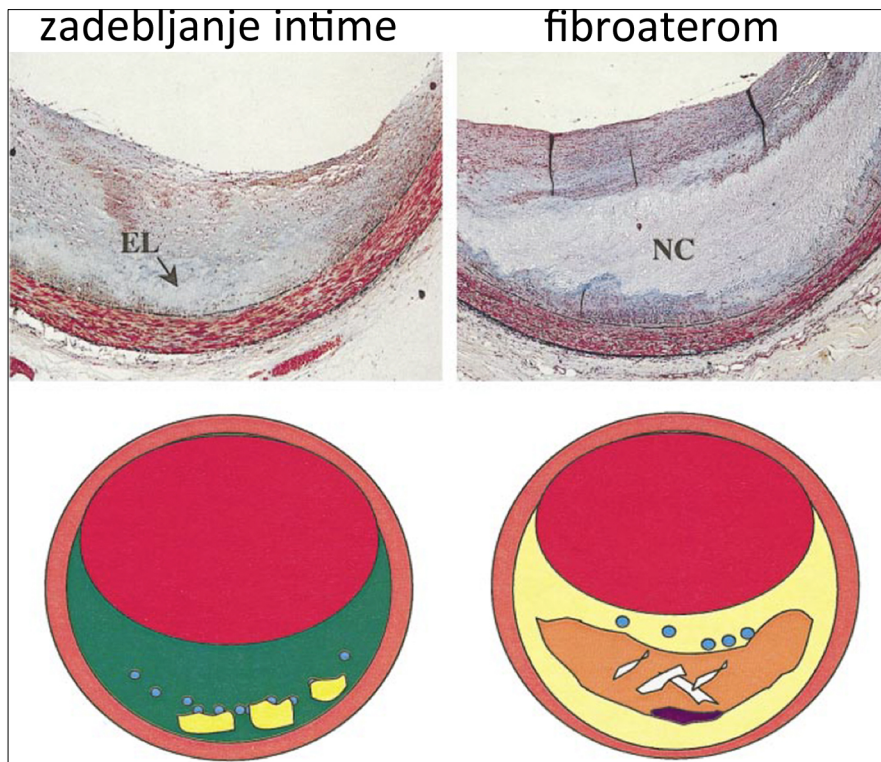
Ateroskleroza je daleko najčešći (u više od 90% slučajeva) uzrok stenozantno-okluzivnog oboljenja karotidnih arterija, dok su fibromuskularna displazija i arteritisi odgovorni za manje od 10% ovih lezija [53]. Hronična, degenerativno-proliferativna priroda ateroskleroze podrazumeva višedecenijsku evoluciju od inicijalnih lezija do zrelog aterosklerotskog plaka. Formirani plak se sastoji od lipidnog jezgra i fibrozne kape i ima tendenciju rasta, pri čemu dolazi do sve značajnije redukcije lumena karotidne arterije. Uporedo sa rastom, događaju se i daleko značajnije degenerativne promene u plaku koje vode njegovim komplikacijama (hemoragija, kalcifikacija, ulceracija), pa se zato komplikovani plakovi često nalaze udruženi sa arterijskim stenozama većeg stepena [1,2,53].

Kompleksna hemodinamika karotidnog bulbosa objašnjava zašto je upravo njegov posterolateralni aspekt, nasuprot ishodišta spoljašnje karotidne arterije, predilekciono mesto formiranja karotidnog plaka [1,2,54,55]. Iznenadno preusmeravanje krvne struje na bifurkaciji u dilatirani karotidni bulbus dovodi do lokalnih hemodinamskih poremećaja (smanjenje shear-stresa, vrtložni i retrogradni tok krvi) upravo na ovom mestu, predisponirajući ga za hronično mehaničko oštećenje endotela [54,55]. (Slika 6)



Slika 6. Shematski prikaz (A) i *finite analysis* (B) turbulentnog protoka krvi u karotidnom bulbusu [54,55].

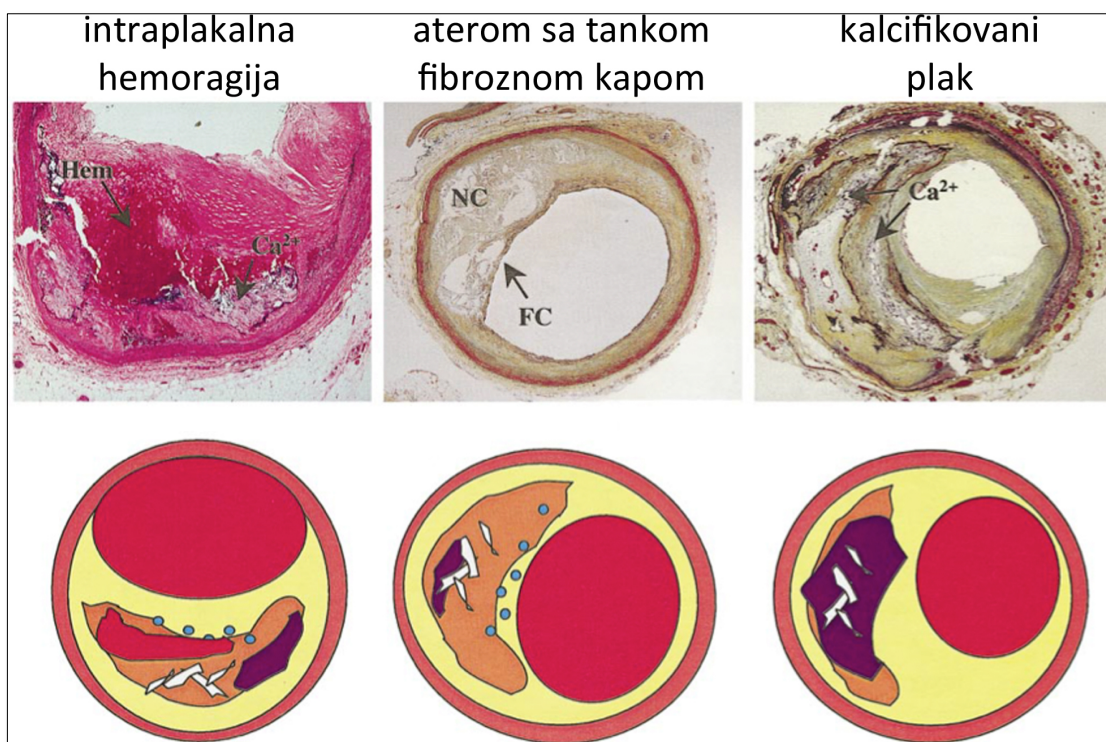
Endotelna disfunkcija dovodi do povećanja propustljivosti za lipoproteine male gustine (LDL) koji se nakupljaju u intimi, podležu oksidaciji i indukuju zapaljensku reakciju [56,57]. Dolazi do povećane adhezivnosti endotela za monocite i trombocite, koji se aktiviraju uz oslobađanje citokina i faktora rasta. Inflammatory reakcija takođe aktivira glatke mišićne ćelije medije, koje migriraju u intimu i intenzivno sintetišu glikozaminoglikane i elastin od kojih nastaje fibrozna kapa aterosklerotskog plaka. Usled lokalne hemotakse i povećane adhezivnosti oštećenog endotela dolazi do nakupljanja monocita koji se transformišu u makrofage. Oni procesom fagocitoze preuzimaju lipoproteine i pretvaraju se u karakteristične “penaste” (“*foam*”) ćelije. Njihovom nekrozom i raspadanjem nastaje kaša (*athera*) sastavljena od lipida i ćelijskog detritusa koja predstavlja lipidno jezgro aterosklerotskog plaka [56-58]. (Slika 7a)



Slika 7a. Progresija aterosklerotskog plaka. Početne lezije i formiran stabilni aterosklerotski plak [58].

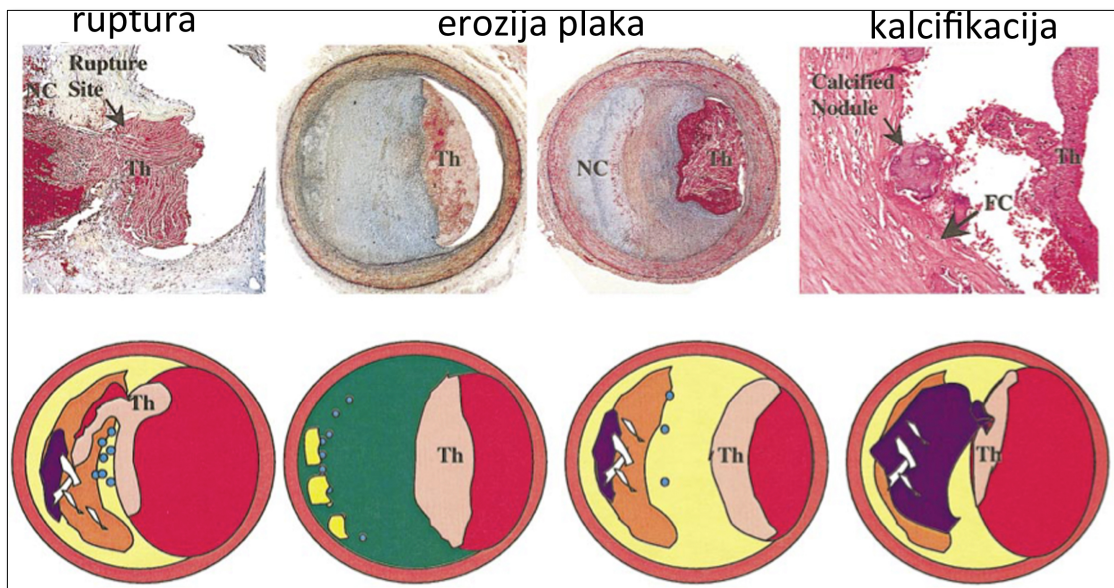
Ovako nastao aterosklerotski plak može se vremenom **stabilizovati** uz intenzivniju fibrozu, ili se može **komplikovati** na nekoliko načina [59-62]:

- a) progresivno uvećanje nekrotičnog lipidnog jezgra, istanjenje fibrozne kape i transformacija u **nestabilni plak** [58,59].
- b) **kalcifikacija** duž kolagenih vlakana koja dodatno menja elastična svojstva arterije.
- c) **intraplakalna hemoragija**, najčešće porekla novostvorenih *vasa vasorum*, koja izaziva naglu ekspanziju plaka, povećanje stepena stenozе i pogoršanje hemodinamske insuficijencije do arterijske okluzije. Ovo naglo uvećanje plaka može izazvati i njegovu rupturu [60-62]. (Slika 7b)



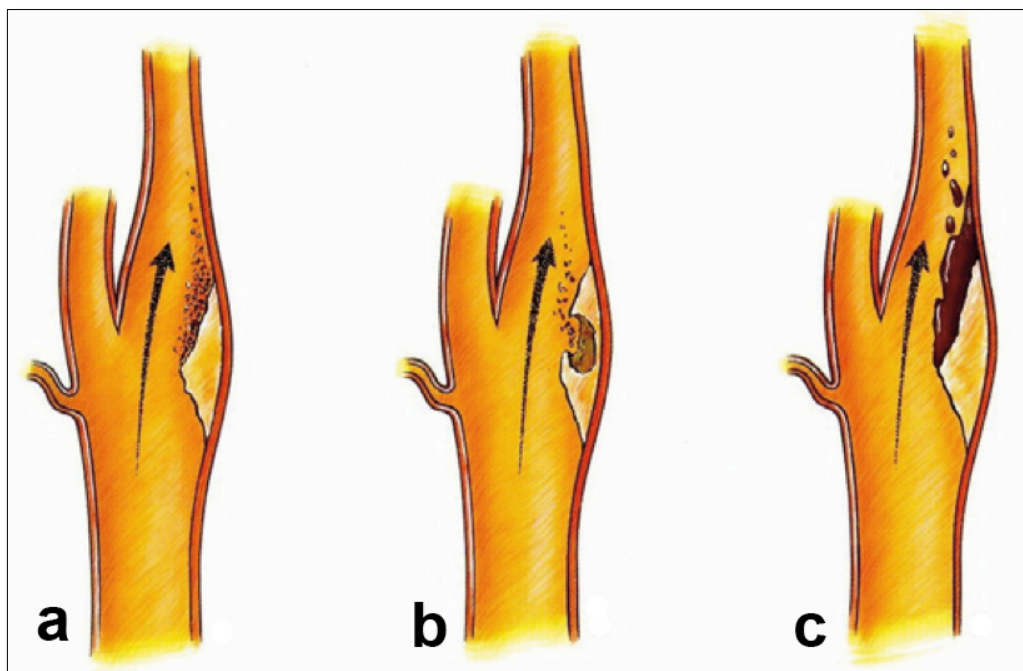
Slika 7b. Progresija aterosklerotskog plaka. Intraplakalna hemoragija, istanjenje fibrozne kape i razvoj kalcifikovanog plaka [58].

- d) **egzulceracija i ruptura plaka** sa oslobađanjem lipoproteinskog i ćelijskog detritusa u struju krvi i depozicijom tromba unutar i na površini ulcerisanog plaka. Ruptura plaka je kritični događaj, koji po pravilu izaziva simptome cerebralne ishemije. Ona može dovesti i do kompletne trombotske okluzije karotidne arterije, a nastaje usled intraplakalne hemoragije, ishemičnih procesa u samom plaku ili pod dejstvom sila mehaničnog stresa i tenzije. (Slika 7c)



Slika 7c. Progresija aterosklerotskog plaka. Ruptura i erozija plaka, stvaranje kompleksnih kalcifikovanih lezija [58].

Ulceracija karotidnog plaka može biti izvor cerebralnih embolizacija trombotičnim i fibrinskim agregatima, holesterolskim kristalima, ćelijskim detritusom i fragmentiranim delovima tromba [62]. (Slika 8)



Slika 8. Mehanizmi cerebralne embolizacije: (a) agregati trombocita i fibrina koji se formiraju niz struju krvi; (b) pražnjenje ateromskog detritusa ulcerisanog plaka; (c) fragmentacija tromba nastalog na bazi ruptуре plaka [1,2].

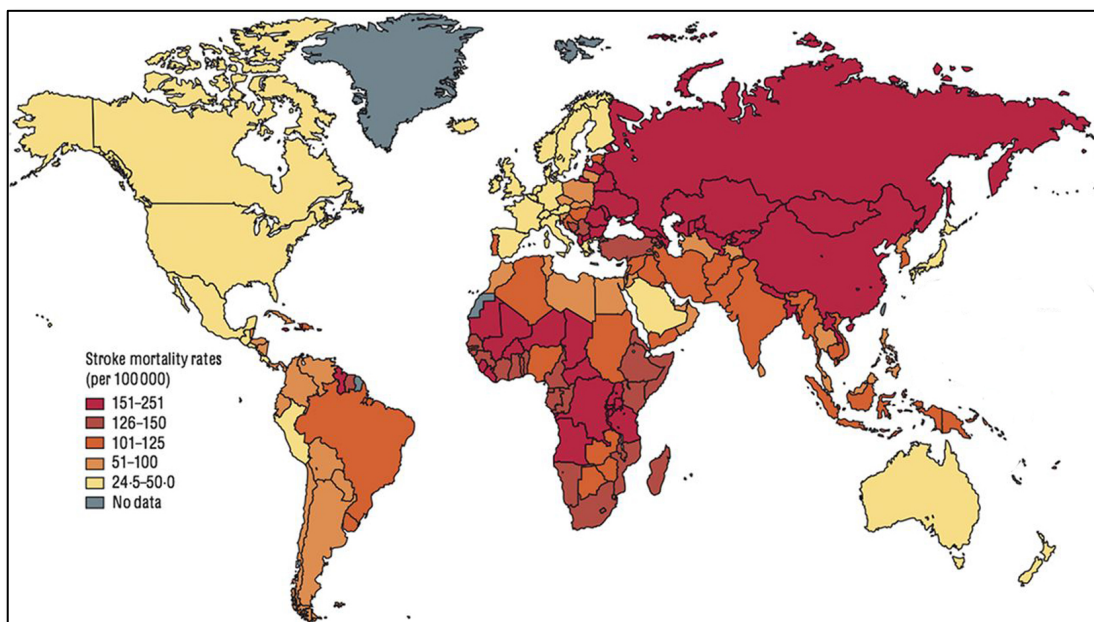
Postoji nekoliko mehanizama kojima suženje karotidnih arterija dovodi do cerebrovaskularne insuficijencije i simptoma moždane ishemije:

- *ateroembolizacija* delovima holesterolskog plaka, agregatima trombocita ili ateromskim debrisom iz ulcerisanog plaka.
- *arterijsko-arterijska embolizacija* fragmentima tromba koji se formira na bazi komplikovanog plaka.
- *akutna trombotična okluzija* unutrašnje karotidne arterije kao posledica progresije kritičnog suženja, ili češće komplikacija plaka.
- *redukovanje hemisferične perfuzije* usled kritične stenozе karotidne arterije predstavlja osnovu hemodinamskog mehanizma cerebralne ishemije. Imajući u vidu značajne kapacitete cerebralne autoregulacije protoka i anastomoza magistralnih arterija koje ishranjuju mozak preko *Willis-ovog kruga*, da bi ovaj mehanizam došao do izražaja, često je neophodno da postoje lezije na više nivoa cerebralne vaskularizacije [1,2,59-62].

Savremena saznanja govore u prilog tome da je opisani **embolijski mehanizam** na terenu komplikovanog karotidnog plaka daleko važniji u patogenezi simptomatske cerebralne ishemije od **hemodinamskog mehanizma** redukcije cerebralnog protoka usled visokostepene stenozе karotidne arterije. Činjenica da se simptomi moždane ishemije najčešće javljaju kod bolesnika sa značajnijim stenozama, posledica je hronologije procesa patogeneze, jer se komplikacije češće javljaju u uznapredovalim plakovima koji dugo traju [1,2,59-62].

1.5. EPIDEMIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA CEREBROVASKULARNE BOLESTI

Cerebrovaskularni insult predstavlja treći vodeći uzrok smrti u svetu, odmah iza srčanih i malignih oboljenja i jedan od vodećih uzroka invaliditeta [63]. Incidenca i mortalitet šloga dramatično variraju u odnosu na geografske i socio-ekonomske faktore populacije u opsegu od 60 do 500 novih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje, sa najvećim opterećenjem na nerazvijenim i zemljama u razvoju [63]. Skorašnje istraživanje procenjuje da je u 2010. godini zabeleženo 16.9 miliona novih slučajeva šloga u svetu, sa 5.9 miliona smrtnih ishoda [64]. Oko 70% ovih slučajeva zabeleženo je u zemljama nižeg i srednjeg stepena ekonomskog razvoja. U periodu od poslednjih 20 godina u ovim zemljama je zabeležen porast incidence i mortaliteta šloga od oko 10%, dok je u razvijenim zemljama konstatovan isti toliki pad incidence [64]. (Slika 9)



Slika 9. Distribucija mortaliteta šloga u svetskoj populaciji (na 100.000 stanovnika) [64].

Moždani udar je oko 1.5 puta češći kod muškaraca, a prevalenca raste sa starenjem od 0.4% u dobi od 45 godina, do 8% kod osoba starih 75 godina. Procenjuje se da je preko 85% cerebrovaskularnih insulta ishemijske etiologije, dok je manje od 15% hemoragijskih, sa podjednakom zastupljenošću subarahnoidne i intrakranijalne hemoragije [65,66].

Otpriblike jedna trećina bolesnika koji pretrpe moždani udar umire, kod jedne trećine ostaje značajan invaliditet, dok se preostala trećina u potpunosti ili velikoj meri oporavi. U našoj populaciji mortalitet ishemijskog šloga iznosi oko 50/100.000 za muškarce i 40/100.000 za žene, uz značajnu tendenciju porasta u poslednjoj deceniji [67].

Pored životnog doba i muškog pola, prema podacima iz *Framingham-ske studije (1991)* najvažniji faktori rizika za razvoj cerebrovaskularne bolesti su arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija, atrijska fibrilacija, dijabetes, pušenje i ranije epizode cerebrovaskularne insuficijencije [68].

Arterijska hipertenzija predstavlja važan faktor rizika za razvoj svih vrsta cerebrovaskularne bolesti, kao i razvoj i progresiju karotidne ateroskleroze, a rizik raste proporcionalno težini hipertenzije. Analizirajući rezultate 14 velikih opservacionih studija, *Collins i saradnici (1990)* su otkrili da medikamentozna korekcija dijastolnog pritiska za 5-6mmHg kod hipertenzivnih pacijenata brzo redukuje rizik od šloga za oko 42% [69]. Posmatrajući dugoročne efekte, autori su konstatovali da se redukcija rizika od 35-55% i održava za sniženja dijastolnog pritiska od 5-10mmHg u odnosu na početne vrednosti [69,70]. Nedavno publikovana studija sugeriše da bi najznačajniji efekat u redukciji rizika pored inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE), mogli imati blokatori kalcijumskih kanala [71].

Iako odnos **nivoa masnoća u krvi** i šloga nije sasvim razjašnjen, postoje indicije da niski nivoi lipoproteina velike gustine (HDL) povećavaju rizik od šloga kod starijih muškaraca [72]. Postoje jasni dokazi da upotreba statina značajno redukuje rizik od šloga. U studiji koja je obuhvatila preko 20.000 pacijenata *Collins i saradnici (2004)* su našli da simvastatin snižava rizik ishemijskog cerebrovaskularnog insulta za 28% [73]. Protektivni efekat je bio prisutan i kod pacijenata koji nisu imali povišene vrednosti lipida u krvi [73].

Diabetes mellitus značajno povećava rizik od šloga i progresije karotidne ateroskleroze. *Fritz i saradnici (1987)* su pronašli da dijabetes 3-4 puta povećava rizik od šloga, kao i da kod dijabetičara onesposobljavajućem insultu značajno ređe prethode epizode tranzitorne cerebralne ishemije u odnosu na pacijenate sa normalnom glikoregulacijom [74].

Pušenje je značajan faktor rizika za nastanak moždanog udara i restenoze operisane karotidne arterije. Rizik se povećava sa brojem popušanih cigareta, a smanjuje se prestankom pušenja [75].

Prethodni **tranzitorni ishemijski atak (TIA)** predstavlja jedan od najvažnijih faktora rizika i prediktora za razvoj šloga [76-80]. Prevalenca TIA u populaciji starijoj od 65 godina iznosi 2-4% [76]. Rizik od moždanog udara tokom tri meseca nakon TIA kreće se od 3% do 18%, a najveći je u prvih 30 dana [77-79]. Analizirajući ishod kod preko 1700 pacijenata sa TIA, *Johnston i saradnici (2000)* su našli da je 10.5% razvilo moždani udar unutar 90 dana, a čak 5.3% tokom prvih 48h od tranzitorne ishemije [80].

Suženje karotidne arterije predstavlja značajan faktor rizika za razvoj simptoma moždane ishemije, a rizik raste sa porastom stepena stenoze [81]. Procenjuje se da je oko 10-20% slučajeva ishemijskih cerebrovaskularnih insulta izazvano suženjem ekstrakranijalnog segmenta karotidnih arterija i potencijalno preventabilno karotidnom endarterektomijom [65,66,81].

1.6. KLINIČKA SLIKA I PRIRODNI TOK KAROTIDNE BOLESTI

Karotidna stenozantno-okluzivna bolest može biti asimptomatska ili se može manifestovati simptomima i znacima cerebralne ishemije.

1.6.1. Asimptomatska karotidna bolest

Karotidna aterosklerotska bolest može dugi niz godina ostati klinički nema i pored značajnih promena koje postoje na arterijama vrata. Suženje karotidnih arterija kod pacijenata koji nemaju neurološke simptome najčešće se otkriva rutinskim ultrasonografskim pregledom nakon auskultacije cervikalnog šuma ili u okviru skrininga u grupama povišenog rizika, kao što su pacijenti sa koronarnom ili perifernom okluzivnom vaskularnom bolesti [81-83]. Autori sa *Imperial College-a (2006)* pronašli su značajnu korelaciju između prisustva asimptomatskog karotidnog šuma i suženja dijametra karotidne arterije većeg od 50% kod pacijenata koji su pripremani za revaskularizaciju miokarda [82]. Imajući u vidu sistemsku prirodu ateroskleroze, ne iznenađuju nalazi studija koji ukazuju na činjenicu da više od 25% pacijenata sa perifernom arterijskom okluzivnom bolesti (PAOB) ima stenozu karotidne arterije veću od 60% [83].

Asimptomatska karotidna stenozna predstavlja važan faktor rizika za razvoj simptoma moždane ishemije. Ispitujući pacijente sa asimptomatskim cervikalnim šumom *Chambers i Norris (1986)* su pokazali da rizik značajno raste sa povećanjem stepena stenozne [81]. Autori su pronašli da on na godišnjem nivou iznosi 2.1% za pacijente sa suženjem manjim od 30%, 5.7% kod pacijenata sa suženjem od 30-74% i čak 19.5% kod pacijenata sa karotidnom stenozom većom od 75% [81]. *Nicolaidis i saradnici ACSRS studije (2005)* potvrdili su ove nalaze i pokazali da postoji linearna korelacija između stepena karotidne stenozne i rizika od cerebrovaskularnih incidenata [84,85].

Pored stepena stenozne, značaj ima i progresija bolesti. *Roederer i saradnici (1984)* su ustanovili da progresija asimptomatskog plaka na više od 80% lumena karotidne arterije nosi rizik za pojavu simptoma cerebralne ishemije ili okluzije karotidne arterije od 46% godišnje, u poređenju sa 1.5% rizika kod pacijenata kod kojih do ovog napredovanja bolesti nije došlo [86].

Oko 17-20% pacijenata sa klinički asimptomatskom stenozom karotidne arterije, na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) pokazuje zone moždanih infarkta (nemi infarkti), nastalih kao posledice mikroembolizacija [87]. Više studija pokazalo je značajnu korelaciju između nalaza mikroembolizacija, stepena stenozne karotidne arterije i povišenog rizika od neurološkog insulta [87-89].

Struktura plaka ima značajnu ulogu u embologenom potencijalu i riziku neuroloških insulta kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom. U svojoj studiji *O'Holleran i saradnici (1987)* su ustanovili da kalcifikovani i fibrozni homogeni plakovi nose značajno manji rizik od neuroloških komplikacija u odnosu na meke eholucentne plakove, što je potvrđeno i drugim studijama [90,91].

Podaci savremenih prospektivnih studija o prirodnom toku medikamentozno lečene asimptomatske karotidne bolesti (*ACAS, ACST*) ukazuju da petogodišnji rizik cerebrovaskularnog insulta kod pacijenata sa stenozom većom od 70% iznosi oko 12% [34,39].

1.6.2. Simptomatska karotidna bolest

Suženje karotidnih arterija može se manifestovati nizom simptoma i kliničkih znakova cerebralne ishemije. Zavisno od toga da li je kompromitovanje moždane cirkulacije nastalo embolijskim ili hemodinamskim mehanizmom, manifestacije karotidne stenozantno-okluzivne bolesti u načelu se mogu podeliti na *fokalne simptome* i *simptome globalne hipoperfuzije* [92]. Neurološki simptomi mogu biti *tranzitorni* ukoliko se radi o kratkotrajnom i reverzibilnom poremećaju funkcije neurona ili *trajni*, ukoliko je došlo do strukturnih oštećenja moždanog tkiva. Neurološki ispadi koji su posledica oboljenja karotidnih arterija klasifikuju se kao tranzitorni ishemijski atak (TIA) ili ishemijski cerebrovaskularni insult (CVI) [92].

Tranzitorni ishemijski atak (TIA) definiše se kao iznenadni neurološki deficit koji se potpuno i bez vidljivih posledica povlači unutar 24h, a koji se često može objasniti specifičnom vaskularnom distribucijom u centralnom nervnom sistemu [93]. Iako definicija TIA obuhvata period od 24 časa, ovi ataci karakteristično traju znatno kraće, najčešće ne duže od nekoliko minuta. Tranzitorni atak se smatra značajnim faktorom rizika za cerebrovaskularni insult i prethodi mu u 10-50% slučajeva [1,2,92]. Poseban rizik od moždanog udara imaju pacijenti sa učestalom pojavom tranzitornih

ishemijskih ataka (*crescendo TIA*). Etiologija tranzitornih ishemijskih ataka u karotidnom slivu je češće embolijska nego hemodinamska, a karakteristični simptomi su prikazani u Tabeli 1 [92].

Tabela 1. Karakteristični simptomi TIA u karotidnom slivu [92].

Simptom	Opis
<i>Embolijski (fokalni) simptomi</i>	
Amaurosis fugax	prolazno ipsilateralno slepilo ili ispad u vidnom polju
Disfazija / afazija	<i>Broca</i> i <i>Wernicke area</i> dominantne hemisfere
Monopareza	slabost jednog kontralateralnog ekstremiteta
Hemipareza	slabost kontralateralne polovine tela
Hemisenzorni deficit	poremećaj senzibiliteta kontralateralne polovine tela
<i>Hipoperfuzioni simptomi</i>	
“Bright light” amaurosis	prolazno slepilo pri izlaganju jakoj svetlosti zbog povećane metaboličke aktivnosti retine uz nemogućnost povećanja dotoka krvi (stenozna)
Presinkopalna stanja	najčešće udružena sa nekim od fokalnih simptoma

Ranija verovanja da tranzitorni ishemijski ataci predstavljaju isključivo reverzibilne funkcionalne neuronske poremećaje bez razvoja nekroze, promenila su novija istraživanja koja su pokazala da 20-25% pacijenata sa kliničkom slikom TIA ima znake infarkta mozga na CT-u [1,2,87-89,92].

Cerebrovaskularni insult (CVI, šlog) je prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) neurološki deficit cerebrovaskularnog porekla koji perzistira duže od 24h, ili je prekinut smrću unutar 24h [93]. Ishemijski infarkt mozga je odgovoran za oko 85% cerebrovaskularnih insulta, a mehanizam njegovog nastanka može biti *trombotički*, *embolijski* ili *hemodinamski*. Kada je oboljenje karotidnih arterija u pitanju, neurološki deficit obično nastaje naglo, a često mu mogu prethoditi epizode tranzitorne ishemije. Simptomi su slični ili identični onima kod tranzitornih ataka, ali se ne povlače. Ređi oblik šloga predstavlja “*insult u razvoju*” (*progressive stroke*) kod koga se neurološka simptomatologija pogoršava tokom više sati ili dana. Težina šloga ne zavisi samo od veličine moždanog infarkta, već prevashodno od zahvaćene regije mozga, odnosno njime izazvanog neurološkog deficita [1,2,92].

Simptomatsko suženje karotidne arterije predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za razvoj cerebrovaskularnog insulta. Medikamentozno tretirani pacijenti u *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)* sa suženjem karotidne arterije od 50-69% dijametra imali su petogodišnji rizik od ipsilateralnog šloga od 22.2% [31], dok je za pacijente sa dijametrom stenozom od 70-99% dvogodišnji rizik iznosio čak 26% [29-31]. Prema rezultatima *European Carotid Surgery Trial (ECST)* simptomatski, medikamentozno tretirani pacijenti sa stenozom karotidne arterije od 80-99% imali su rizik cerebrovaskularnog insulta od 20.6% tokom tri godine praćenja [37].

Rezultati ovih, kao i drugih studija pokazali su da je ovaj rizik najveći neposredno nakon inicijalnog neurološkog događaja i da iznosi oko 7% u prvih 48h, odnosno 10% u prvih 7 dana nakon tranzitornog ishemijskog ataka ili cerebrovaskularnog insulta [94,95]. Ovi nalazi ukazali su na potrebu za ekspeditivnim tretmanom pacijenata sa simptomatskom karotidnom stenozom. Da bi se procenilo koji su pacijenti u najvećem riziku od skorašnjeg cerebrovaskularnog insulta napravljeno je više kliničkih scoring sistema, od kojih je danas u najširoj upotrebi ABCD² skor [94,95]. (Tabela 2)

Tabela 2. ABCD² skor i rizik CVI nakon pojave neuroloških simptoma ishemije.

Broj poena	Godine	Arterijski pritisak	Kliničke karakteristike	Trajanje deficita	Dijabetes
0	<60g	normalan	bez poremećaja govora i unilateralne slabosti	<10min	odsutan
1	≥60g	povišen (≥140/90mmHg)	poremećaj govora bez unilateralne slabosti	10-59min	prisutan
2	-	-	unilateralna slabost	≥60min	-
Skor 1-3		nizak rizik	2 dana: 1.0%	7 dana: 1.2%	
Skor 4-5		umeren rizik	2 dana: 4.1%	7 dana: 5.9%	
Skor 6-7		visok rizik	2 dana: 8.1%	7 dana: 11.7%	

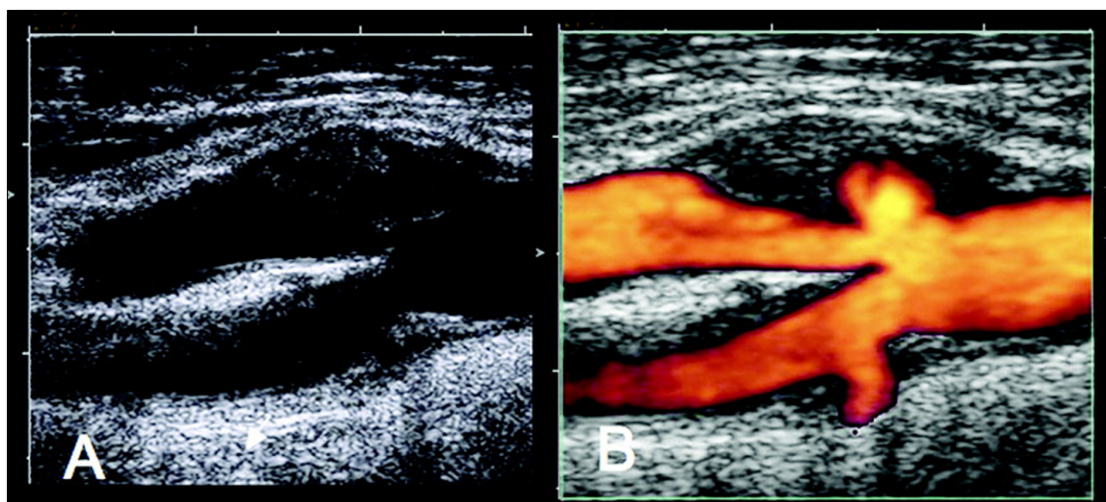
Johnston i saradnici (2007) su pronašli da se na osnovu rezultata (1-7) ovog jednostavnog kliničkog scoring sistema sa velikom verovatnoćom može predvideti rizik od skorašnjeg novog ili rekurentnog cerebrovaskularnog insulta [95].

1.7. DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE

Pored detaljne anamneze i pažljivog fizikalnog pregleda dijagnostičko ispitivanje pacijenata sa stenozom karotidnih arterija podrazumeva više komplementarnih neinvazivnih i invazivnih procedura [2,96].

Fizikalni pregled. Imajući u vidu generalizovanu prirodu aterosklerotske bolesti, kod pacijenta sa sumnjom na suženje karotidnih arterija neophodan je detaljan pregled celog vaskularnog sistema. Oslabljen karotidni puls može ukazivati na proksimalnu stenozu zajedničke karotidne arterije, dok oslabljeni ili odsutni pulsevi na gornjim ekstremitetima ukazuju na suženje potključne arterije i mogućnost kompromitovane cirkulacije u vertebro-bazilarnom slivu. Auskultatorni šum nad karotidnim arterijama ukazuje na njihovo suženje, ali odsustvo šuma isto ne isključuje. Orijentacioni neurološki pregled sastavni je deo evaluacije ovih pacijenata, a ukoliko se konstatuju odstupanja od normalnog nalaza, neophodno je detaljno neurološko ispitivanje. Kod pacijenata sa okularnim simptomima (amaurosis fugax) potrebno je oftalmološko ispitivanje i pregled očnog dna [2,97].

Dupleks ultrasonografija predstavlja kombinaciju standardnog (B-mod) ultrasonografskog snimanja i pulsog *doppler* detektora protoka. Ova neinvazivna, široko dostupna metoda predstavlja osnovu dijagnostike karotidne stenozantno-okluzivne arterijske bolesti [2,96]. Pored stepena stenozе i parametara protoka, ultrasonografski se može proceniti i morfologija plaka (kalcifikovani, eholucentni, homogeni, nehomogeni), kao i prisustvo komplikacija (intraplakaalna hemoragija, ulceracija). Osim karotidne bifurkacije, pregledu su dostupni i ekstratorakalni delovi zajedničkih karotidnih arterija, kao i segmenti potključnih i vertebralnih arterija. Ova metoda ima senzitivnost od 97% i specifičnost od 89% u otkrivanju suženja karotidnih arterija većih od 70%. Osnovno ograničenje predstavlja otežana diferencijacija između subokluzije i kompletne okluzije unutrašnje karotidne arterije [2,61,96,98-100]. (Slika 10)

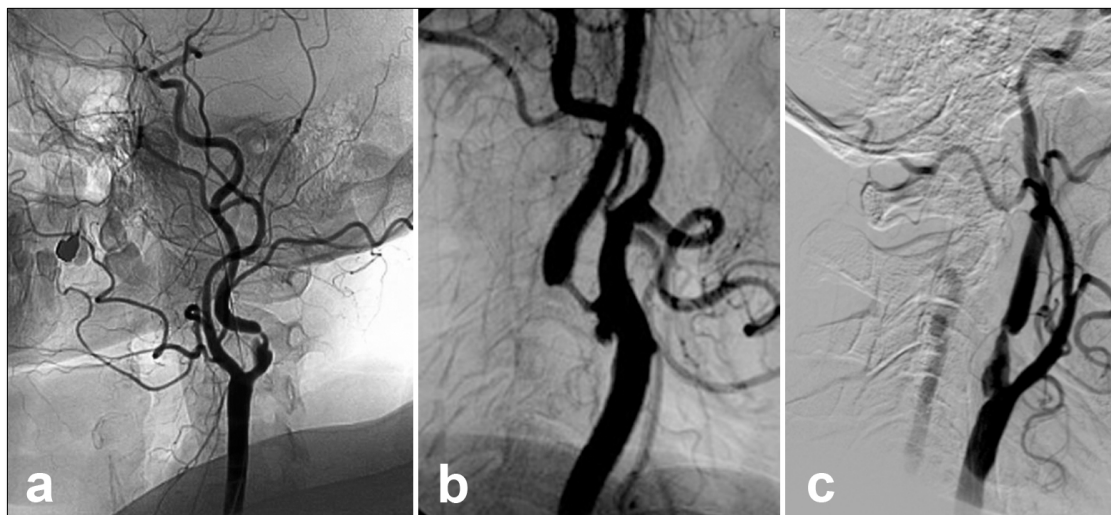


Slika 10. Duplex ultrasonografija eholucentnog ulcerisanog plaka karotidne arterije:
B-mod (A) i color-doppler (B)

Transkranijalni doppler (TCD) predstavlja metodu ultrazvučnog ispitivanja cerebralnih arterija kroz akustične prozore lobanjske duplje (temporalni, okcipitalni, orbitalni) [96]. Tokom pregleda se identifikuju cerebralne arterije i registruju hemodinamski parametri protoka u njima. Na osnovu izmenjenih brzina i spektralnih kriva protoka može se doći do zaključaka o postojanju eventualnih stenoza i okluzija na arterijama baze mozga i proceniti funkcionalnost i kompetencija *Willis-ovog* kruga. Tokom operacija na karotidnim arterijama TCD ima važnu ulogu u intraoperativnom monitoringu cerebralnog protoka i postavljanju indikacija za selektivnu upotrebu intraluminalnog protektivnog šanta [96].

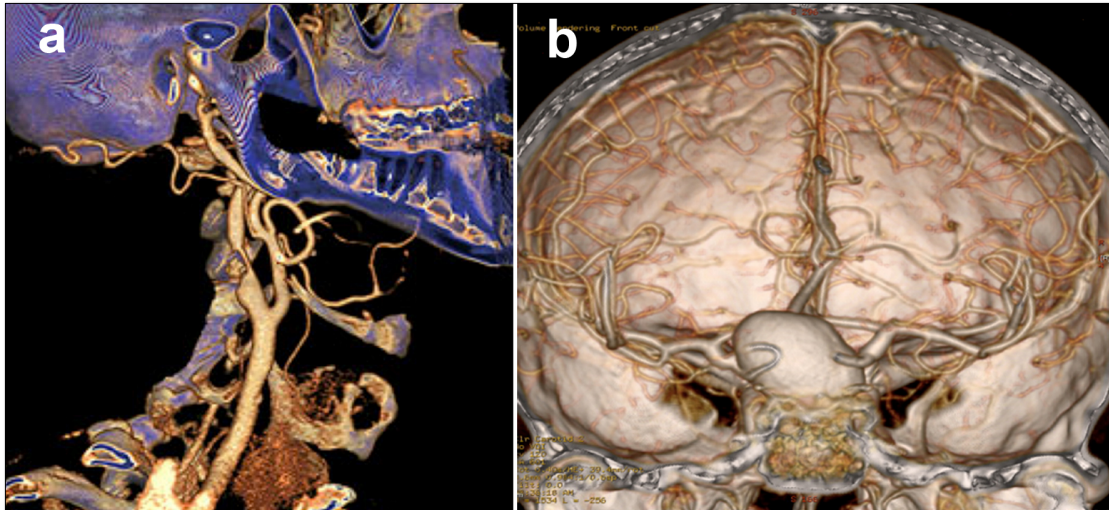
Arteriografija predstavlja invazivnu metodu vizualizacije arterija koje snabdevaju mozak krvlju, rentgenskim snimanjem nakon ubrizgavanja kontrasta kroz kateter plasiran transfemoralnim putem (*Seldinger-ova* tehnika). Adekvatno urađeno angiografsko ispitivanje podrazumeva prikazivanje intratorakalnog, cervikalnog i intrakranijalnog segmenta svih arterija koje učestvuju u vaskularizaciji mozga, od luka aorte do intrakranijalnih grana. Angiografija daje pouzdane podatke o stepenu i distribuciji promena i može precizno razlikovati subokluziju od kompletne arterijske okluzije. Osnovni nedostatak u poređenju sa ultrasonografijom predstavlja ograničena mogućnost procene morfologije i komplikacija aterosklerotskog plaka, kao i hemodinamskih posledica arterijskog suženja [2,96] (Slika 11). Pored lokalnih komplikacija na mestu femoralne punkcije i reakcija na kontrastno sredstvo,

invazivna priroda angiografije ogleda se i u neurološkim komplikacijama (fragmentacija i distalna embolizacija plaka luka aorte ili karotidne arterije) koje se javljaju sa incidencom od 0.2-0.5%. Rizik komplikacija uz izuzetan tehnološki napredak u poslednjoj deceniji, doprineli su da arteriografija izgubi primat “zlatnog standarda” dijagnostike oboljenja karotidnih arterija i bude potisnuta neinvazivnim procedurama [101,102].



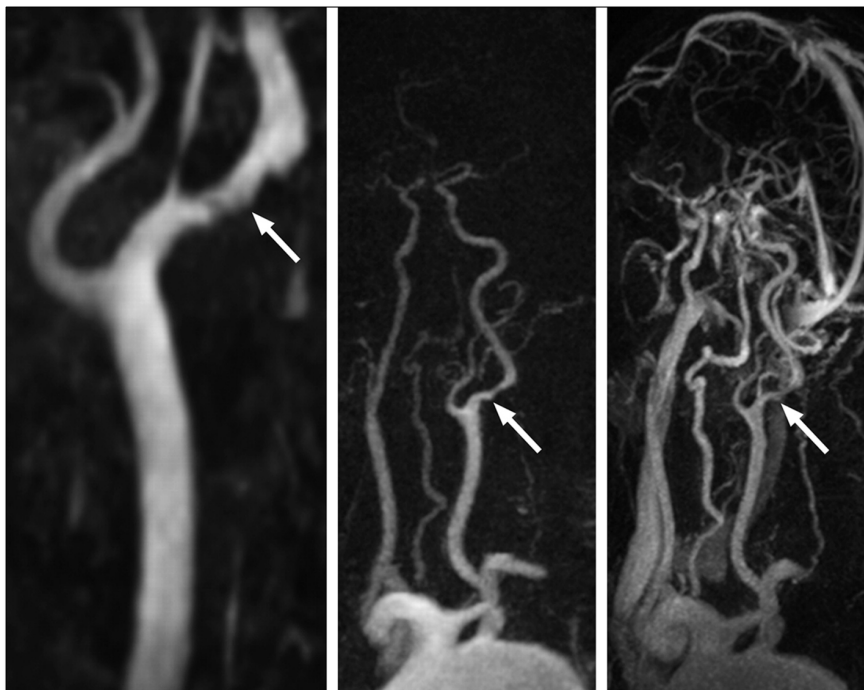
Slika 11. Angiografski nalaz kod pacijenata sa značajnim suženjem karotidne arterije.
(materijal KVEH KCS)

Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) predstavlja savremenu metodu neuroimidžinga koja ima veliki značaj u dijagnostici pacijenata sa oboljenjem karotidnih arterija. Kod simptomatskih pacijenata ukazuje na prisustvo, tačnu lokalizaciju i ekstenzivnost ishemijskih lezija mozga, kao i na eventualno postojanje drugih patoloških stanja (intrakranijalna hemoragija, tumori, arteriovenske malformacije). Rezultati više studija pokazuju da se kod oko 17% asimptomatskih pacijenata sa visokostepenom karotidnom stenozom MDCT-om može dokazati prisustvo ispilateralnih infarkta mozga (“*silent brain infarcts*”). Osim nativnog prikazivanja moždanog parenhima, uz intravensku aplikaciju kontrasta, savremenu kompjutersku analizu i trodimenzionalnu rekonstrukciju nalaza (**MDCT angiografija**) dobijaju se angiografski snimci supraaortnih grana i cerebralnih arterija (Slika 12), komparabilni ili superiorniji od nalaza konvencionalne arteriografije [2,96,101].



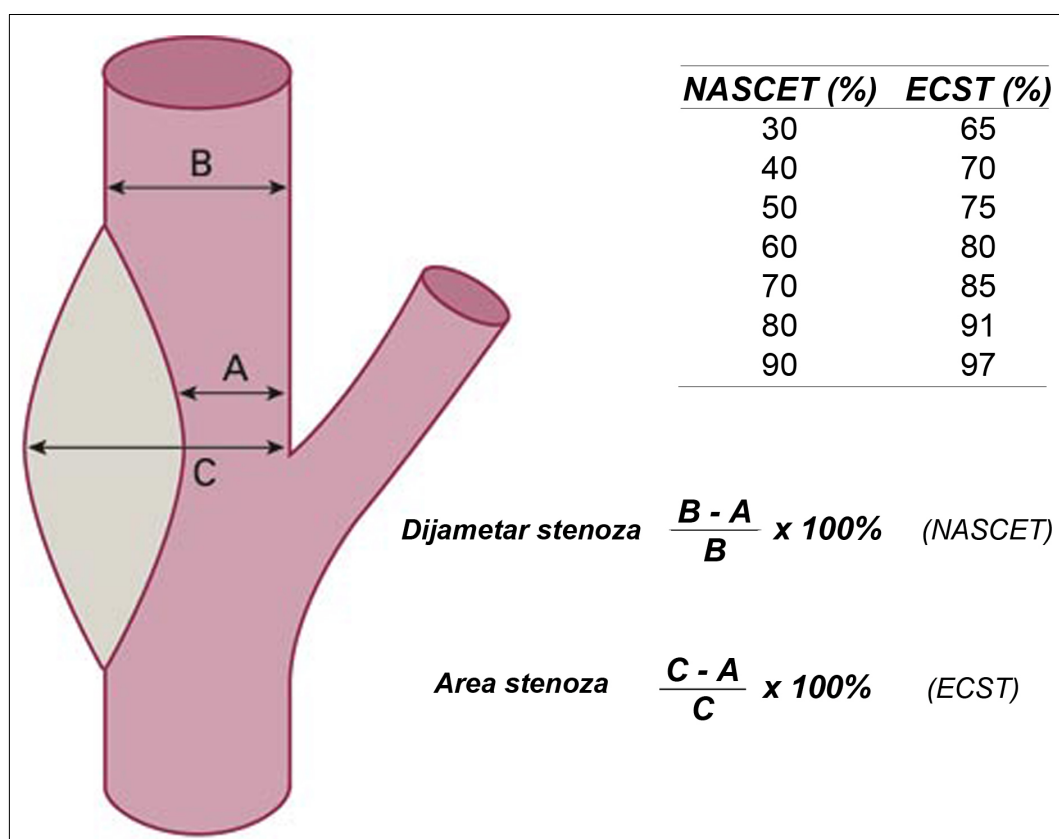
Slika 12. MDCT angiografija pokazuje značajno suženje unutrašnje karotidne arterije (a), kao i uredan nalaz na arterijama baze mozga (b) [2].

Nuklearna magnetna rezonanca (NMR) ima veću senzitivnost od MDCT-a u ranoj detekciji infarkta mozga i otkrivanju diskretnih lezija koje nastaju mikroembolizacijom, kao i procesa u regiji zadnje lobanjske jame. U angiografskom prikazu (*MR angiografija*) na savremenim uređajima, poseduje nešto veću senzitivnost i specifičnost od drugih dijagnostičkih modaliteta (Slika 13), ali je znatno viša cena i relativna nepristupačnost velikom broju pacijenata, ne čine dijagnostičkom metodom prvog izbora [2,96,101].



Slika 13. MR angiografija (MRA) prikazuje značajno suženje leve karotidne arterije.

Zavisno od primenjivane dijagnostičke metode (angiografske ili ultrasonografske), stepen karotidne stenozе može se izraziti u odnosu na gubitak dijametra ili površine poprečnog preseka karotidne arterije. Angiografska procena stepena karotidne stenozе, primenjivana u *NASCET studiji* [28], podrazumeva izračunavanje gubitka dijametra lumena karotidne arterije na mestu najvećeg suženja u odnosu na dijametar distalne, neizmenjene unutrašnje karotidne arterije. Metoda korišćena u *ECST studiji* [35] bazira se na poređenju najmanjeg rezidualnog dijametra lumena karotidne arterije u zoni stenozе sa procenjenim dijametrom karotidnog bulbusa i približna je gubitku površine poprečnog preseka karotidne arterije na mestu najvećeg suženja (Slika 14).



Slika 14. Formule za izračunavanje dijametar i area stenozе karotidne arterije, kao i međusobne korelacije stepena stenozе određenog dvema metodama [103].

Različite metode određivanja stepena stenozе karotidne arterije dovele su do otežane interpretacije i komparacije rezultata dve najveće prospektivne studije koje su ispitivale ulogu karotidne endarterektomije u lečenju pacijenata sa simptomatskom karotidnom stenozom (*NASCET* i *ECST*) [103]. Slika 14 shematski prikazuje formule za izračunavanje stepena karotidne stenozе *NASCET* i *ECST* metodom, kao i njihovu međusobnu korelaciju [103].

1.8. PRINCIPI LEČENJA KAROTIDNE ATEROSKLEROTSKE BOLESTI

Savremeni multimodalni pristup lečenju karotidne aterosklerotske bolesti podrazumeva kontrolu faktora rizika, upotrebu medikamenata i hirurško lečenje. Ovi modaliteti lečenja su međusobno komplementarni i tesno povezani u zajedničkom cilju prevencije cerebrovaskularnog insulta [104-106].

1.8.1. Kontrola faktora rizika

Promene dijetetskih i životnih navika podrazumevaju redukciju prekomerne telesne mase, restrikciju unosa natrijuma uz korišćenje namirnica bogatih kalijumom, povećanje fizičke aktivnosti, restrikciju unosa alkohola i prestanak pušenja. Pušenje predstavlja važan faktor rizika aterosklerotske cerebrovaskularne bolesti, a prestanak pušenja već nakon 5 godina rizik cerebrovaskularnog insulta redukuje na nivo koji imaju osobe koje nikada nisu upotrebljavale duvan [104-106].

Postoje brojni dokazi da lečenje hipertenzije značajno smanjuje rizik od nastanka moždanog udara [69-71,107,108]. Pored snižavanja povišenog arterijskog pritiska ACE inhibitori imaju i potencijal za usporavanje procesa ateroskleroze, te se preporučuju kod pacijenata sa cerebrovaskularnom bolesti [108].

Kod pacijenata sa cerebrovaskularnom bolesti i dijabetesom, pored postizanja normoglikemijskih vrednosti dijetom, upotrebom oralnih hipoglikemika ili insulina, veoma je važno istovremeno lečenje hipertenzije i hiperlipidemije, ukoliko su prisutne [74,104].

1.8.2. Terapija statinima (inhibitorima HMG-CoA reduktaze)

Hiperlipidemija predstavlja važan etiološki faktor ubrzane cerebrovaskularne ateroskleroze i ishemijske bolesti mozga. Rezultati više studija pokazali su da inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini) usporavaju razvoj karotidne bolesti i smanjuju rizik od cerebrovaskularnog insulta [109-116]. Istraživači *SPARCL studije (2006)* pronašli su da visoke doze atorvastatina (80mg/dan) značajno smanjuju rizik od cerebrovaskularnog insulta kod simptomatskih pacijenata [112]. Pored snižavanja nivoa lipida, statini mogu stabilizovati aterosklerotski plak, dodatno smanjujući rizik hirurškog lečenja karotidne okluzivne bolesti. *Mcgirt i saradnici (2005)* su u studiji na preko 1500 pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji našli da je terapija

statinima bila povezana sa značajno nižom incidenom cerebrovaskularnog insulta (1.2% prema 4.5%), tranzitornog ishemijskog ataka (1.5% prema 3.6%) i smrti (0.3% prema 2.1%) nakon 30 dana od operacije ($P < 0.01$) [114]. Rezultati *Kennedy-ja i saradnika (2005)* takođe su pokazali značajno niži rizik perioperativnog šloga i smrti kod simptomatskih pacijenata koji su u vreme karotidne endarterektomije (CEA) lečeni statinima [115], dok su *Lamuraglia i saradnici (2005)* našli značajno manju učestalost postoperativne karotidne restenoze i okluzije kod pacijenata na terapiji statinima [116].

1.8.3. Antitrombocitna terapija

Zahvaljujući brojnim dokazima akumuliranim u protekle dve decenije, da antiagregaciona terapija značajno smanjuje incidencu novih ili rekurentnih moždanih udara kod pacijenata visokog rizika ili onih koji se podvrgavaju hirurškom lečenju karotidne stenozе, antitrombocitni lekovi uz statine danas predstavljaju osnovu medikamentoznog lečenja ovih bolesnika [117-126]. Velika meta-analiza britanskih autora (*Antithrombotic Trialists Group*), koja je obuhvatila 287 prospektivnih studija o antiagregacionim lekovima, sa preko 210.000 randomiziranih pacijenata, pokazala je da primena antiagregacione terapije smanjuje rizik od moždanog udara za oko 25% [117]. Najčešće korišćeni lek bio je aspirin, a autori su demonstrirali da su male doze (75-150mg dnevno) u najmanju ruku podjednako efikasne kao veće doze acetil-salicilne kiseline. Autori su takođe pokazali da kombinacija aspirina i dipiridamola sa usporenim oslobađanjem smanjuje rizik od šloga za dodatnih 6% u poređenju sa monoterapijom aspirinom [117]. Slične rezultate publikovali su *Diener i saradnici (1996) ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2) studije* [118]. Autori su pronašli da kod simptomatskih pacijenata monoterapija aspirinom smanjuje rizik rekurentnog moždanog udara za 18.1%, dok kombinacija aspirina i dipiridamola redukuje rizik za 37% u poređenju sa placebom [118].

Više studija koje su ispitivale efikasnost klopidogrela u sekundarnoj prevenciji cerebrovaskularnog insulta, nisu pokazale njegove prednosti u odnosu na terapiju aspirinom [119-122]. Kod 6431 pacijenta sa skorašnjim cerebrovaskularnim insultom uključenih u *CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) studiju*, terapija klopidogrelom (75mg/dan) nije značajno smanjivala rizik ishemijskih događaja u odnosu na terapiju aspirinom (325mg/dan), iako je bila

povezana sa značajno manjom incidencom ozbiljnih gastrointestinalnih krvarenja ($P < 0.05$) [119]. Kod pacijenata u *MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients)* studiji kombinovana terapija klopidogrelom i aspirinom nije pokazala prednosti u prevenciji ishemijskog moždanog udara, infarkta miokarda i kardiovaskularne smrti u poređenju sa monoterapijom klopidogrelom. Istovremeno, kombinovana terapija bila je povezana sa 2-3 puta većim rizikom ozbiljnog krvarenja [120]. Od preko 12000 pacijenata uključenih u *CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)* studiju, kod 4320 pacijenata sa skorašnjim ishemijskim cerebrovaskularnim insultom nije dokazana prednost kombinovane terapije klopidogrelom i aspirinom u poređenju sa monoterapijom aspirinom u sekundarnoj prevenciji moždanog udara, uz veću učestalost hemoragijskih komplikacija kod pacijenata na kombinovanoj terapiji [121]. Naknadne analize rezultata ove studije ukazuju da dnevne doze aspirina od 75-81mg imaju optimalni odnos efikasnosti i bezbednosti u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih ishemijskih događaja [122-124].

1.8.3.1. Antitrombocitna terapija i karotidna endarterektomija

Analiza rezultata *NASCET studije* prva je ukazala na značaj preoperativne terapije aspirinom za smanjenje rizika neuroloških komplikacija kod pacijenata podvrgavanih karotidnoj endarterektomiji. Studija *Lindblad-a i saradnika (1993)*, sprovedena na 232 pacijenta pokazala je značajno manje cerebrovaskularnih insulta nakon 1 i 6 meseci od operacije kod pacijenata randomizovanih da dobijaju 75mg acetil-salicilne kiseline dnevno pre i tokom 6 meseci nakon karotidne endarterektomije u poređenju sa pacijenatima koji su primali placebo, bez razlike u učestalosti hemoragijskih komplikacija [125]. *Taylor i saradnici ASE studije (1999)* koja je randomizovala 2850 pacijenata zaključili su da su manje doze acetil-salicilne kiseline (81mg i 325mg) značajno efikasnije u prevenciji moždanog udara nakon karotidne endarterektomije od većih doza aspirina (650mg i 1300mg) [126].

Više autora pokazalo je da uz preoperativnu terapiju aspirinom, ordiniranje 75mg klopidogrela veće pre karotidne hirurgije značajno redukuje broj embolijskih signala registrovanih transkranijalnim doplerom (TCD) tokom i neposredno nakon karotidne endarterektomije i (indirektno) zaključili da ovaj pristup smanjuje rizik neuroloških komplikacija, bez značajno većeg rizika od krvarenja [127,128].

U Tabeli 3 sumirane su aktuelne preporuke za medikamentozno lečenje pacijenata sa aterosklerotskim oboljenjem ekstrakranijalnog segmenta karotidnih arterija [129,130].

Tabela 3. Preporuke za medikamentozno lečenje pacijenata sa aterosklerotskim oboljenjem ekstrakranijalnog segmenta karotidnih arterija [129,130].

	Preporuka	Klasa	Nivo dokaza
Hipertenzija	# Antihipertenzivnu terapiju prilagoditi tako da održava arterijski pritisak ispod 140/90mmHg	I	A
Pušenje	# Pacijente savetovati da odmah prekinu da puše	I	B
Hiperlipidemija	# Terapija statinima preporučuje se kod svih pacijenata sa ciljem redukcije LDL holesterola ispod 100mg/dL	I	B
	# Kod pacijenata sa dijabetesom i onih koji su pretrpeli ishemijski CVI cilj terapije statinima je redukcija LDL holesterola ispod 70mg/dL	IIa	B
	# Terapija statinima se preporučuje kod pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji u cilju prevencije ishemijskih događaja, bez obzira na serumske vrednosti lipida. Optimalni lek, doze i efikasnost terapije nisu utvrđeni	IIa	B
Antitrombotična terapija	# Antitrombotična terapija aspirinom (75-325mg/dan) se preporučuje za prevenciju ishemijskih kardiovaskularnih događaja (iako nije dokazana korist za prevenciju šloga kod asimptomatskih pacijenata)	I	A
	# Kod pacijenata sa simptomatskom bolesti (TIA, CVI) preporučuje se monoterapija aspirinom (75-325mg/dan), monoterapija klopidogrelom (75mg/dan) ili kombinovana terapija aspirinom i dipiridamolom (25mg + 200mg dva puta dnevno). Ova terapija se preferira u odnosu na kombinaciju aspirina i klopidogrela, a izbor leka treba prilagoditi pacijentu	I	B
	# Terapija aspirinom (81-325mg/dan) se preporučuje pre, kao i nakon planirane karotidne endarterektomije (CEA)	I	A
	# Za dugoročnu profilaksu ishemijskih kardiovaskularnih događaja nakon CEA preporučuje se monoterapija aspirinom (75-325mg/dan), monoterapija klopidogrelom (75mg/dan) ili kombinovana terapija aspirinom i dipiridamolom (25mg + 200mg dva puta dnevno)	I	B

1.8.4. Indikacije za karotidnu endarterektomiju

Aktuelne preporuke za hirurško lečenje pacijenata sa simptomatskim i asimptomatskim aterosklerotskim suženjem ekstrakranijalnog segmenta karotidnih arterija [129,130], baziraju se na rezultatima velikih randomiziranih multicentričnih studija sprovedenih od 90-tih godina prošlog veka do danas [28-39].

1.8.4.1. Simptomatski pacijenti

- **North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [28-31]**, sprovedena 1987-1996 godine, bazirana je na hipotezi da će simptomatski pacijenti sa stenozom ipsilateralne karotidne arterije od 30-99% imati značajno manje moždanih udara ukoliko pored medikamentozne terapije budu podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji u poređenju sa pacijentima koji su samo na medikalnoj terapiji [28]. Randomizacija 2885 pacijenata je stratifikovana prema stepenu suženja karotidne arterije na stenozu manjeg (30–69%) i stenozu visokog (70–99%) stepena [28-31]. Procenat suženja karotidne arterije je određivan na osnovu angiografskih nalaza, poređenjem dijametra lumena arterije na mestu najveće stenozu sa lumenom distalne unutrašnje karotidne arterije (dijametar stenozu), metodom originalno opisanom u *ECVD studiji*, 60-tih godina prošlog veka. Nakon samo 18 meseci praćenja *NASCET* je prekinut za pacijente sa visokostepenom (70–99%) stenozom, jer je značajna korist karotidne endarterektomije postala očigledna [29,30]. Kod 328 hirurških pacijenata kumulativni rizik ipsilateralnog šloga nakon 2 godine iznosio je 9%, dok je ovaj rizik kod 331 isključivo medikamentozno tretiranih pacijenata bio 26% (apsolutna redukcija rizika od 17% u korist hirurškog lečenja) [29,30]. U nastavku studije, istraživači su demonstrirali značajnu korist endarterektomije i za pacijente sa umerenom (50–69%) karotidnom stenozom [31]. Tokom dugoročnog praćenja pacijenti randomizovani za hirurgiju imali su kumulativni petogodišnji rizik ipsilateralnog cerebrovaskularnog insulta od 15.7% u poređenju sa rizikom od 22% kod medikamentozno tretiranih bolesnika. U ovoj grupi najviše koristi od endarterektomije imali su pacijenti muškog pola, oni koji su preležali moždani udar i oni koji su ranije imali hemisferne simptome cerebralne ishemije. Kod pacijenata sa suženjem karotidne arterije <50% nije bilo koristi od karotidne endarterektomije [31].
- **European Carotid Surgery Trial (ECST) [35-37]**, tokom 13 godina (1981-1994) randomizovala je 3024 pacijenata sa simptomima cerebralne ishemije i ipsilateralnom karotidnom stenozom na grupu koja je tretirana samo medikamentima i onu koja je uz medikamentozni tretman podvrgnuta karotidnoj endarterektomiji. Stepenu stenozu određivan je poređenjem minimalnog rezidualnog dijametra lumena u zoni suženja sa procenjenim dijametrom lumena karotidnog

bulbusa, na osnovu čega su pacijenti stratifikovani na one sa blagom (10–29%), umerenom (30–69%) i teškom (70–99%) karotidnom stenozom. Nakon prosečnog praćenja od 3 godine, istraživači su pokazali značajnu korist endarterektomije uz apsolutnu redukciju rizika od 9.6% kod pacijenata sa teškom (70–99%) stenozom, dok u grupama sa manjim stepenom suženja karotidne arterije nije dokazan benefit hirurgije [35-37].

- ***Veterans Affairs Cooperative Study (VACS) [32]***, tokom 3 godine (1988-1991) randomizovala je 189 pacijenata sa simptomatskom stenozom karotidne arterije većom od 50% na bolesnike tretirane medikamentozno (98 pacijenata) i one koji su pored lekova bili podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji (91 pacijent). Nakon prosečnog praćenja od godinu dana, autori su pronašli značajno manji rizik ipsilateralnih neuroloških događaja u grupi hirurških (7.7%) u poređenju sa medikamentozno tretiranim (19.4%) pacijentima (apsolutna redukcija rizika od 11.7% u korist endarterektomije; $P=0.011$). Pozitivan efekat hirurgije bio je značajniji kod pacijenata sa stenozom karotidne arterije $>70\%$ (apsolutna redukcija rizika 17.7%; $P=0.004$) [32].

1.8.4.2. Asimptomatski pacijenti

- ***Veterans Affairs Cooperative Study (VACS) [33]***, publikovana 1993. godine, bila je prva značajnija studija koja je poredila efikasnost karotidne endarterektomije udružene sa medikamentoznom terapijom i samo terapije medikamentima u prevenciji TIA, CVI i smrti kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom. Tokom 54 meseca randomizovana su 444 pacijenta (211 CEA i 233 medikamentozno tretiranih pacijenata). Nakon 5 godina praćenja razlike u ishodu između posmatranih grupa dostigle su statističku značajnost, sa 10% nepovoljnih ishoda u hirurškoj i 20% u medikalno tretiranoj grupi pacijenata [33].
- ***Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) [34]***, tokom 6 godina (1988-1994) randomizovala je 1662 asimptomatska pacijenta sa dijametar stenozom karotidne arterije $>60\%$ na grupu tretiranu medikamentozno i grupu koja je pored ove terapija bila podvrgnuta i karotidnoj endarterektomiji. Nakon prosečnog praćenja pacijenata od 2.7 godina, autori su procenili da je kumulativni petogodišnji rizik cerebrovaskularnog insulta i smrti 5.1% u grupi hirurških, a 11% u grupi medikalno tretiranih bolesnika ($P=0.004$) i konstatovali da kod ovih

pacijenata postoji značajna korist od karotidne endarterektomije, ukoliko se ona izvodi sa periproceduralnim morbiditetom i mortalitetom manjim od 3% [34].

- **Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) [38,39]**, u periodu od 10 godina (1993-2003) 3120 pacijenata sa asimptomatskim (u prethodnih 6 meseci) suženjem karotidne arterije >60%, randomizovano je na grupu neposredno podvrgnutu karotidnoj endarterektomiji i grupu pacijenata tretiranu medikamentima, kod kojih je hirurško lečenje odloženo do eventualne pojave simptoma cerebralne ishemije [38]. Nakon srednjeg praćenja od 3.4 godine, autori su konstatovali da pacijenti podvrgnuti neposrednoj endarterektomiji imaju značajno manji petogodišnji rizik cerebrovaskularnog insulta od pacijenata inicijalno tretiranih medikamentoznom terapijom (6.4% prema 11.8%; $P < 0.0001$) [39].

U Tabeli 4 sumirane su aktuelne preporuke za hirurško lečenje pacijenata sa aterosklerotskim oboljenjem ekstrakranijalnog segmenta karotidnih arterija [129,130].

Tabela 4. Preporuke za hiruršku revaskularizaciju kod pacijenata sa aterosklerotskim oboljenjem ekstrakranijalnog segmenta karotidnih arterija [129,130]

	Preporuka	Klasa	Nivo dokaza
Simptomatski pacijenti	# Kod simptomatskih pacijenata (TIA, CVI) karotidna endarterektomija (CEA) je indikovana unutar 6 meseci ukoliko je izmereno suženje ipsilateralne karotidne arterije >70% korišćenjem neinvazivnih metoda (CDS), odnosno >50% na angiografskom nalazu, a očekivani perioperativni rizik šloga i smrti iznosi <6%	I	A
	# Ukoliko je kod simptomatskih pacijenata revaskularizacija indikovana i nema kontraindikacija za ranu revaskularizaciju, njeno sprovođenje unutar 2 nedelje od nastanka simptoma je racionalnije nego odlaganje hirurgije	IIa	B
Asimptomatski pacijenti	# Selekciju asimptomatskih pacijenata za karotidnu revaskularizaciju treba sprovoditi pažljivom procenom komorbidnih stanja, životne prognoze i individualnih karakteristika, a ona treba da uključi detaljnu diskusiju rizika i koristi procedure, uz poštovanje izbora samog pacijenta	I	C
	# Karotidna endarterektomija se preporučuje kod asimptomatskih pacijenata sa stenozom unutrašnje karotidne arterije >70% ukoliko je rizik perioperativnog šloga, infarkta miokarda i smrti nizak	IIa	A
Bez koristi revaskularizacije	# Osim u izuzetnim slučajevima, CEA se ne preporučuje kod pacijenata sa suženjem karotidne arterije <50%	III	A
	# CEA se ne preporučuje kod pacijenata sa hroničnom okluzijom ciljane karotidne arterije	III	C
	# CEA se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim invaliditetom usled ranijeg cerebrovaskularnog insulta	III	C

1.9. KAROTIDNA ENDARTEREKTOMIJA

Precizno i jasno definisanje indikacija i koristi karotidne endarterektomije (CEA), bazirano na čvrstim dokazima velikih prospektivnih randomiziranih studija, učinilo je ovu proceduru jednom od najčešće izvođenih operacija u vaskularnoj hirurgiji, sa preko 100.000 zahvata godišnje samo u SAD-u [131]. Međutim, preventivni karakter ove delikatne operacije, relativno visok procenat (1-6%) potencijalno katastrofalnih komplikacija (cerebrovaskularni insult, infarkt miokarda), kao i stalna težnja ka usavršavanju procedure u cilju postizanja optimalnih rezultata lečenja, doprineli su da karotidna endarterektomija takođe postane i jedna od najkontroverznijih oblasti hirurgije u poslednje dve decenije [131]. Izuzetna složenost mozga kao ciljnog organa i nedovoljno poznavanje kompleksne patofiziologije cerebralne cirkulacije i mehanizama neuralnog oštećenja, doprineli su razvoju značajno različitih pristupa i doktrina u samom izvođenju karotidne endarterektomije u pojedinim centrima. Ove razlike, između ostalog ogledaju se i u vrsti anestezije (opšta ili regionalna), tehnici CEA (everziona ili konvencionalna, upotreba patch-a), metodama neuromonitoringa (neurološki status budnog pacijenta, merenje retrogradnog karotidnog pritiska, elektroencefalografija, somatosenzorni evocirani potencijali, transkranijalni doppler, cerebralna oksimetrija), kao i metodama cerebralne protekcije tokom klemovanja karotidnih arterija (rutinska ili selektivna upotreba protektivnog šanta). Nezavisno od primenjene taktike i hirurške tehnike, u odsustvu definitivnih naučnih odgovora na mnoga pitanja vezana za revaskularizaciju mozga, publikovani izvanredni rani i udaljeni rezultati referentnih centara, opravdavaju različite pristupe hirurškom lečenju pacijenata sa suženjem karotidnih arterija [131-134].

1.9.1. Anestezija

Uzimajući u obzir činjenicu da su pacijenti koji se podvrgavaju karotidnoj endarterektomiji često opterećeni komorbidnim stanjima i aterosklerotskim faktorima rizika kao što su hipertenzija, hiperlipoproteinemija, dijabetes melitus i hronična obstruktivna bolest pluća, detaljna preoperativna priprema i evaluacija imaju veliki značaj. Rutinskim koronarnim angiografijama *Hertzer i saradnici (1985)* su pronašli značajnu, hirurški korektibilnu koronarnu bolest kod četvrtine od 506 bolesnika planiranih za karotidnu endarterektomiju [135]. Imajući u vidu da je postoperativni infarkt miokarda vodeći uzrok mortaliteta nakon karotidne endarterektomije, kod

pacijenata sa nalazom teške udružene koronarne bolesti treba razmotriti davanje prioriteta koronarnoj revaskularizaciji u slučaju asimptomatske, ili simultanu operaciju u slučaju simptomatske karotidne bolesti.

Anestezija u hirurgiji karotidnih arterija ima cilj da obezbedi:

- adekvatnu analgeziju i komfor pacijenta (i hirurga)
- protekciju mozga (i miokarda) od ishemijskih oštećenja
- održavanje hemodinamske stabilnosti
- smanjenje stresnog odgovora na hirurgiju
- mogućnost adekvatne evaluacije neurološkog statusa na kraju operacije [136].

Za ispunjenje ovih ciljeva tokom karotidne endarterektomije primenjuju se opšta ili regionalna anestezija [136].

1.9.1.1. Opšta anestezija (OA)

Glavne prednosti OA u karotidnoj hirurgiji su veći komfor za bolesnika i postojanje sigurnog vazdušnog puta za kontrolu ventilacije i arterijskog PaCO₂. Održavanje normokarbije tokom klemovanja karotidne arterije je od velike važnosti, jer promene PaCO₂ mogu značajno uticati na cerebralni protok krvi i pogoršati ishemiju ipsilateralne hemisfere [136]. Naime, hipokarbija može uzrokovati istostranu vazokonstrikciju uz povećanje zone ishemije, dok hiperkarbija vazodilatacijom arterija kontralateralne hemisfere može izazvati fenomen "krađe krvi" i produbiti ishemiju [136]. Za održavanje anestezije koriste se inhalacioni (sevofluran), ili intravenski (propofol) anestetici, koji imaju teoretsko neuroprotektivno dejstvo smanjujući nivo cerebralne metaboličke aktivnosti (CMA), dok se izbegavaju azotni oksidul i ketamin koji povećavaju CMA [136,137]. Kod pacijenata sa ranijim ishemijskim cerebrovaskularnim insultom, oštećena regija mozga nema sposobnost autoregulacije cerebralnog protoka krvi (CPK), već njena perfuzija zavisi od vrednosti srednjeg arterijskog pritiska (SAP). Ovo posebno naglašava važnost hemodinamske stabilnosti tokom CEA uz održavanje konstantnih vrednosti SAP tokom perioda klemovanja karotidne arterije [136,137]. Vrednosti SAP se održavaju na nivou od oko 20% iznad fizioloških, da bi se poboljšao kolateralni cerebralni protok i smanjio rizik ishemije ipsilateralne hemisfere [138]. Kako je OA često praćena labilnim krvnim pritiskom, za postizanje konstantnih i stabilnih vrednosti, često je neophodna intraoperativna i postoperativna primena vazoaktivnih lekova (fenilefrin, labetalol, nitroglicerina). Ipak, najveći nedostatak OA predstavlja nemogućnost pouzdane

procene neurološkog statusa pacijenta i adekvatnosti cerebralne perfuzije tokom klemovanja karotidne arterije, što zahteva primenu različitih metoda neuromonitoringa [136].

1.9.1.2. Regionalna anestezija (RA)

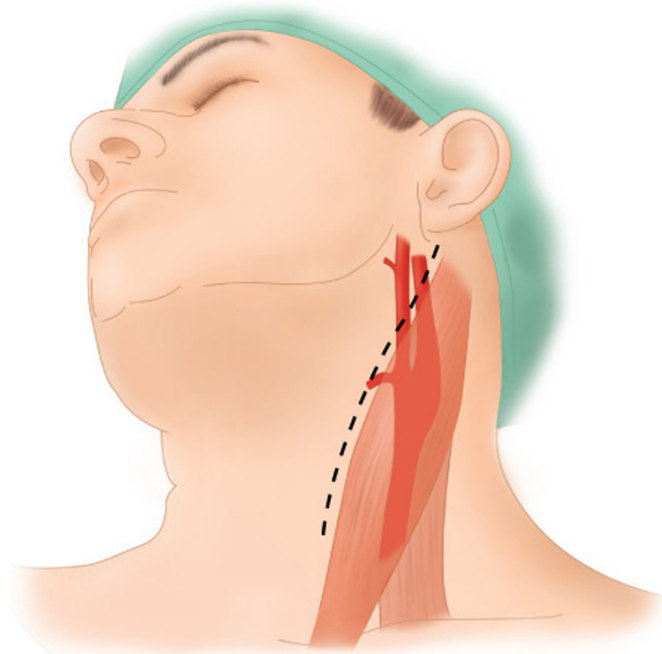
Podrazumeva operaciju na svesnom i budnom pacijentu uz analgeziju dermatoma C2 do C4 na strani vrata koja se operiše, najčešće postignutu blokadom cervikalnog pleksusa (površni ili kombinacija površnog i dubokog bloka cervikalnog pleksusa) [136,139]. Znatno ređe primenjuju se lokalna ili cervikalna epiduralna anestezija. Regionalna anestezija je nešto manje komforna za pacijenta i zahteva njegovu kooperativnost i odsustvo klaustrofobičnosti. Ukoliko se tokom operacije javi potreba za hitnim obezbeđivanjem disajnog puta (gubitak svesti, kloničko-tonički grčevi), usled položaja pacijenta intubacija može biti otežana. Najveća prednost regionalne anestezije je mogućnost praćenja neurološkog statusa budnog pacijenta, što omogućava egzaktnu procenu perfuzije mozga tokom klemovanja karotidne arterije i potrebe za korišćenjem protektivnog šanta. Kao ostale potencijalne prednosti regionalne anestezije navode se i veća hemodinamska stabilnost, manje potrebe za korišćenjem vazopresora, očuvana cerebralna autoregulacija protoka, kao i izbegavanje skupih i nedovoljno pouzdanih metoda neurološkog monitoringa [136,139].

Postoji više studija, baziranih pretežno na nerandomiziranim i retrospektivnim podacima, koje ukazuju na značajne prednosti regionalne u poređenju sa opštom anestezijom u hirurgiji karotidnih arterija [140,141]. Jedina velika randomizirana studija koja je poredila dve vrste anestezije u karotidnoj hirurgiji bila je *GALA (General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery) studija*, koja je tokom 8 godina (1999-2007) u 95 centara randomizovala 3526 pacijenata [142]. Primarni ishod studije definisan je kao ipsilateralni CVI, infarkt miokarda ili smrt unutar 30 dana od karotidne endarterektomije izvedene u opštoj ili regionalnoj anesteziji. Autori nisu našli značajne razlike između dve grupe pacijenata, kako u primarnom ishodu, tako ni u dužini hospitalizacije i kvalitetu života [142]. Zaključak ove studije je da u odsustvu dokaza o superiornosti bilo koje metode, odluku o vrsti anestezije za CEA treba prepustiti hirurško-anesteziološkom timu [142].

1.9.2. Hirurška tehnika

Za karotidnu endarterektomiju pacijent je pozicioniran na leđima, sa blago ekstendiranim vratom i licem okrenutim u kontralateralnu stranu. Incizija kože plasira

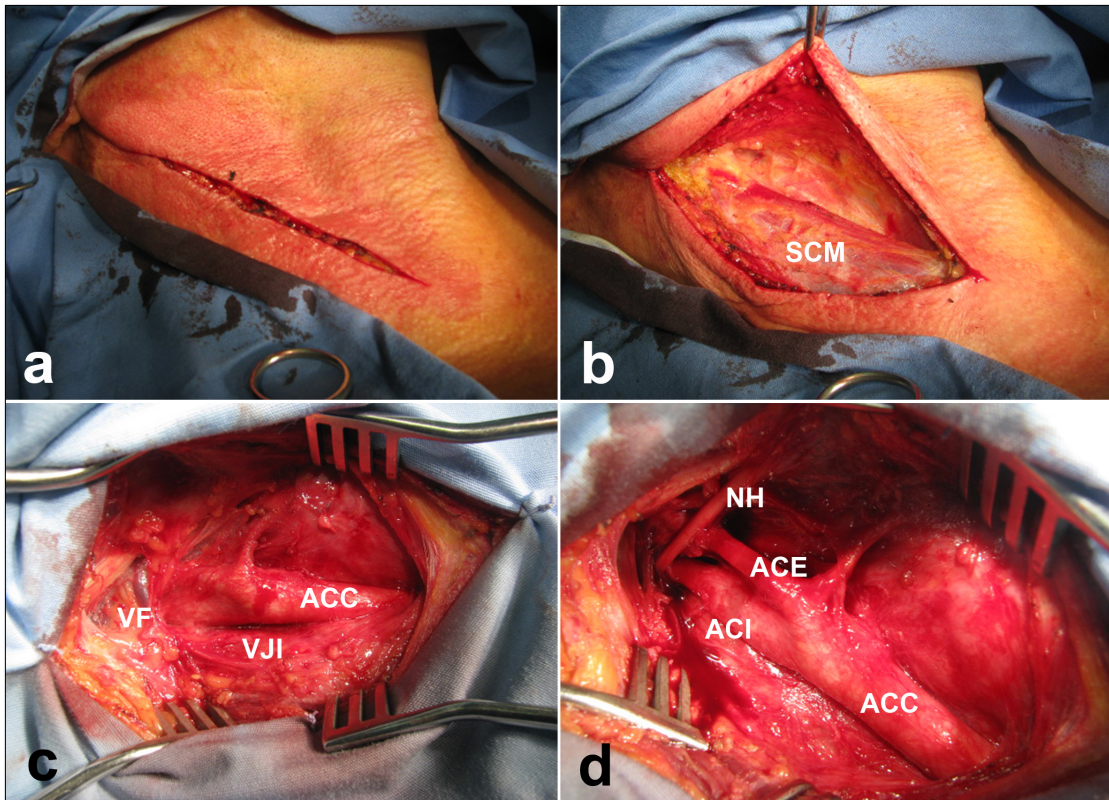
se po prednjoj ivici sternokleidomastoidnog mišića, od oko 1cm iza angulusa mandibule, do nekoliko cm iznad sternoklavikularnog zgloba [2,53]. (Slika 13)



Slika 13. Položaj pacijenta i plasiranje kožne incizije tokom CEA [53].

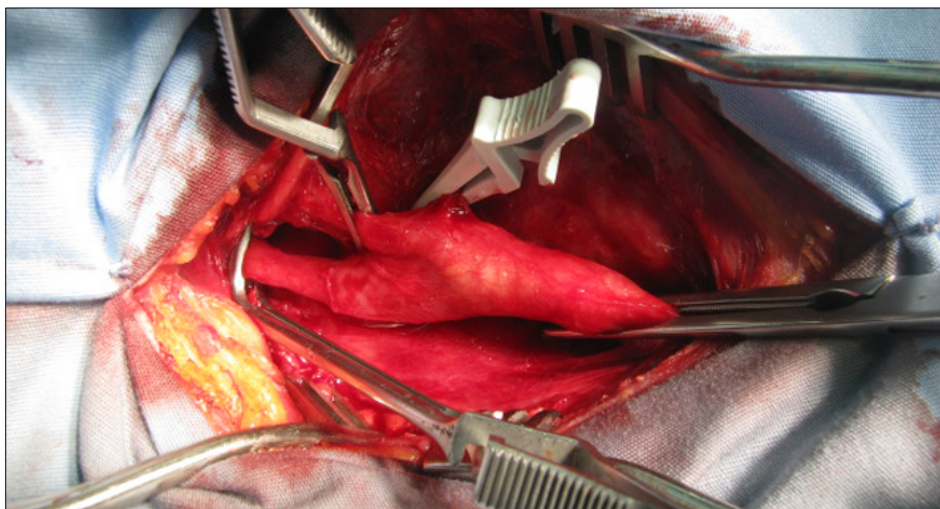
Nakon presecanja platizme i potkožnog tkiva i lateralnog ekartiranja sternokleidomastoidnog mišića, nailazi se na unutrašnju jugularnu venu. Ona se mobiliše presecanjem njenih medijalnih pritoka (facijalna, retromandibularna vena) i ekartira put lateralno, što eksponira zajedničku karotidnu arteriju koja se pažljivo zauzdava, vodeći računa o n. vagusu koji se nalazi posteriorno i između arterije i vene. Pažljivom disekcijom put distalno identifikuju se i zauzdavaju gornja tiroidna, kao i spoljašnja i unutrašnja karotidna arterija u njihovom zdravom distalnom segmentu, bez preparisanja i manipulacija obolelom karotidnom bifurkacijom zbog opasnosti distalne embolizacije fragmentima aterosklerotskog plaka [1,2,143]. (Slika 14)

Definitivnu disekciju same bifurkacije treba sprovoditi tek nakon klemovanja karotidne arterije. Koristeći ovaj pristup, *Yoshida i saradnici (2014)* su na postoperativnim NMR pregledima našli značajno manje cerebralnih mikroembolusa u poređenju sa pacijentima kod kojih je karotidna bifurkacija preparisana dok arterije nisu bile klemovane [144]. Prilikom distalne disekcije potrebno je identifikovati i prezervirati *n. hypoglossus* koji prelazi preko srednjeg segmenta spoljašnje i unutrašnje karotidne arterije. Visoka karotidna bifurkacija ili distalna ekstenzija lezije, ponekad zahtevaju njegovu mobilizaciju presecanjem sternokleidomastoidne grane spoljašnje karotidne arterije i prateće vene [1,2]. (Slika 14)



Slika 14. Hirurška disekcija karotidne bifurkacije: *SCM* - *m. sternocleidomastoideus*; *VJI* - *v. jugularis interna*; *VF* - *v. facialis*; *ACC* - *a. carotis communis*; *ACE* - *a. carotis externa*; *ACI* - *a. carotis interna*; *NH* - *n. hypoglossus*

Sistemski se ordinira heparin (100 IU/kg), te se po postizanju adekvatne antikoagulacije, arterije klemuju i procenjuje se potreba za korišćenjem protektivnog šanta. Ukoliko se operacija izvodi u RA evaluacija se vrši trominutnim praćenjem neurološkog statusa, a ako je pacijent u OA neophodna je primena neke od metoda neuromonitoringa. (Slika 15)

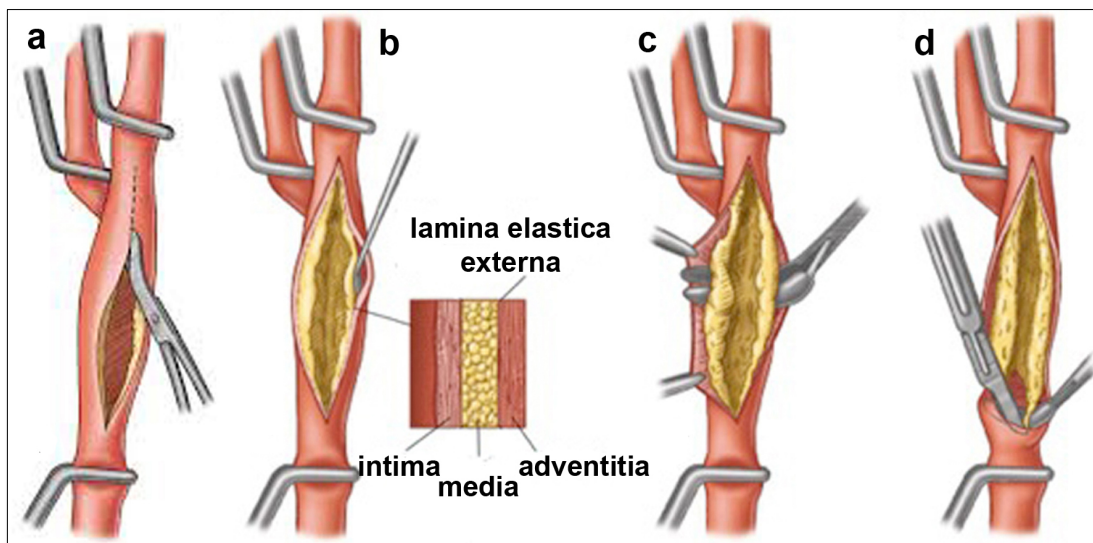


Slika 15. Probno klemovanje karotidne arterije u regionalnoj anesteziji.

Ukoliko se proceni da primena šanta nije indikovana, operacija se nastavlja karotidnom endarterektomijom, koja podrazumeva odstranjenje obolele aterosklerotski izmenjene intime i medije karotidne arterije. Ona se rutinski može izvesti konvencionalnom (klasičnom) ili everzionom tehnikom [2,145].

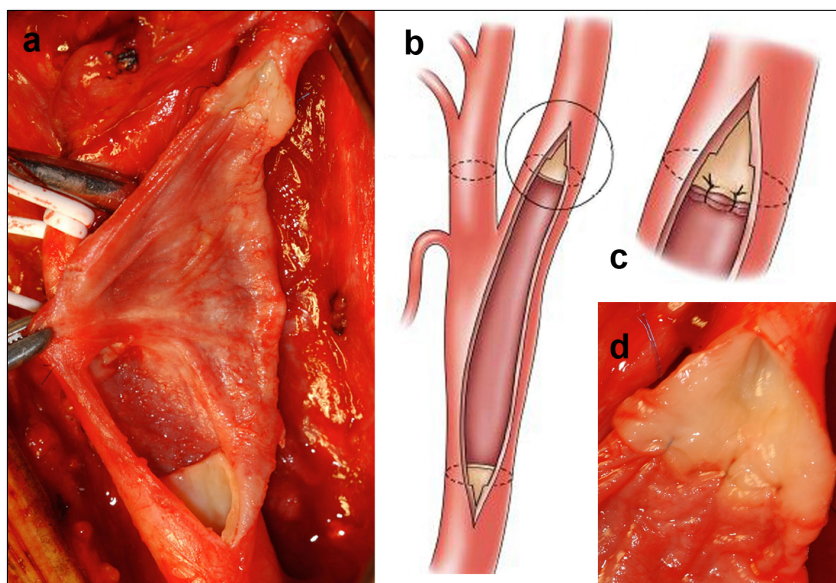
1.9.2.1. Konvencionalna karotidna endarterektomija

Konvencionalna karotidna endarterektomija (kCEA) se izvodi kroz uzdužnu arteriotomiju završnog dela zajedničke i početnog dela unutrašnje karotidne arterije. Arteriotomija mora biti dovoljno dugačka da obezbedi vizuelizaciju proksimalnog i distalnog kraja plaka, kako bi se osigurao adekvatan i gladak prelaz između endarterektomisane arterije i proksimalne i distalne neizmenjene intime. (Slika 16a) Pravi sloj endarterektomije se najlakše pronalazi na mestu najizraženijih aterosklerotskih promena, a najčešće se nalazi u nivou *laminae elasticae externae* [2]. (Slika 16b) Ostajući u istom sloju, plak se se mobilise celom cirkumferencom i na proksimalnom kraju oštro preseca, ostavljajući blagi prelaz adherentne intime zajedničke karotidne arterije na endarterektomisanu površinu. (Slika 16c,d)



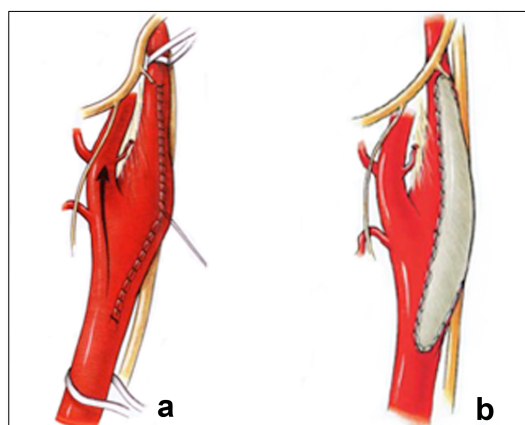
Slika 16. Konvencionalna CEA: **(a)** uzdužna arteriotomija; **(b)** identifikacija optimalnog sloja EA u nivou *laminae elasticae externae*; **(c)** oslobađanje plaka celom cirkumferencom arterije; **(d)** oštro presecanje plaka na njegovom proksimalnom kraju.

Endarterektomija se nastavlja put distalno, dezopstrukcijom ishodišta spoljašnje karotidne arterije. Ovako oslobođen i mobilisan plak konačno se pažljivo odstranjuje iz početnog dela unutrašnje karotidne arterije, ostavljajući glatku, netrombogenu endarterektomisanu površinu koja proksimalno i distalno blago prelazi u normalnu adherentnu intimu [1,2]. (Slika 17a,b)



Slika 17. Intraoperativni i shematski prikaz kompletirane karotidne endarterektomije (a,b) i fiksacije intime na distalnom kraju endarterektomije (c,d).

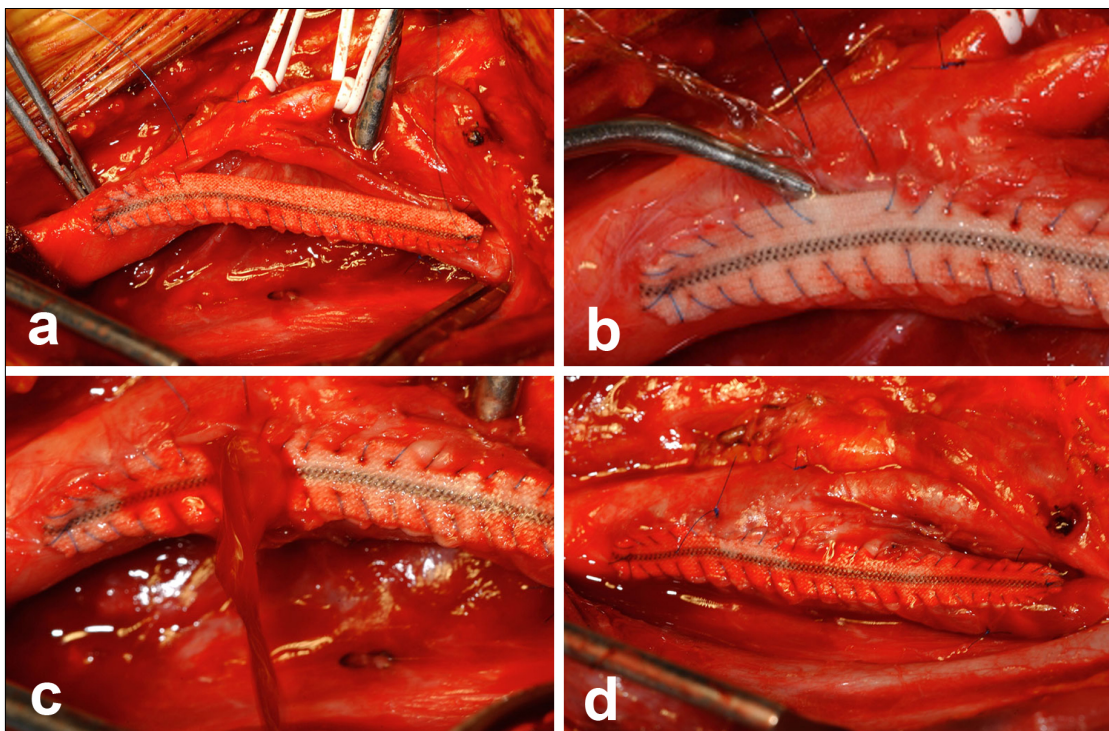
Distalni kraj endarterektomije je od posebnog značaja, jer nagli prelazi i neravnine pod strujom krvi mogu izazvati posuvraćanje distalne intime, disekciju i okluziju rekonstruisane arterije. Da bi se ovo sprečilo, u slučaju postojanja bilo kakve dileme vezane za tehničku perfekciju, distalna intima se može fiksirati sa nekoliko pojedinačnih polipropilenskih šavova (Slika 17c,d). Endarterektomisana površina se obilno ispira heparinizovanim fiziološkim rastvorom, a eventualni ostaci medije se odstranjuju pažljivom transverzalnom trakcijom [1,2]. Po postizanju zadovoljavajućeg rezultata, arteriotomija se može rekonstruisati direktnom suturom ili patch angioplastikom uz korišćenje autolognog (*v. saphena magna*, *v. jugularis externa*) ili sintetskog (*Dacron*, *ePTFE*) materijala. (Slika 18)



Slika 18. Rekonstrukcija arteriotomije nakon CEA: (a) direktnom suturom i (b) patch angioplastikom [1].

Pre plasiranja poslednjih šavova na karotidnoj arteriji zaostali vazduh i eventualni detritus se evakuišu kroz anastomozu naizmeničnim puštanjem zajedničke, spoljašnje i unutrašnje karotidne arterije, kako bi se izbegla embolizacija mozga (*flushing*). Iz istog razloga, po kompletiranju anastomoze protok se prvo uspostavlja u spoljašnjoj, a tek onda u unutrašnjoj karotidnoj arteriji [1,2]. (Slika 19)

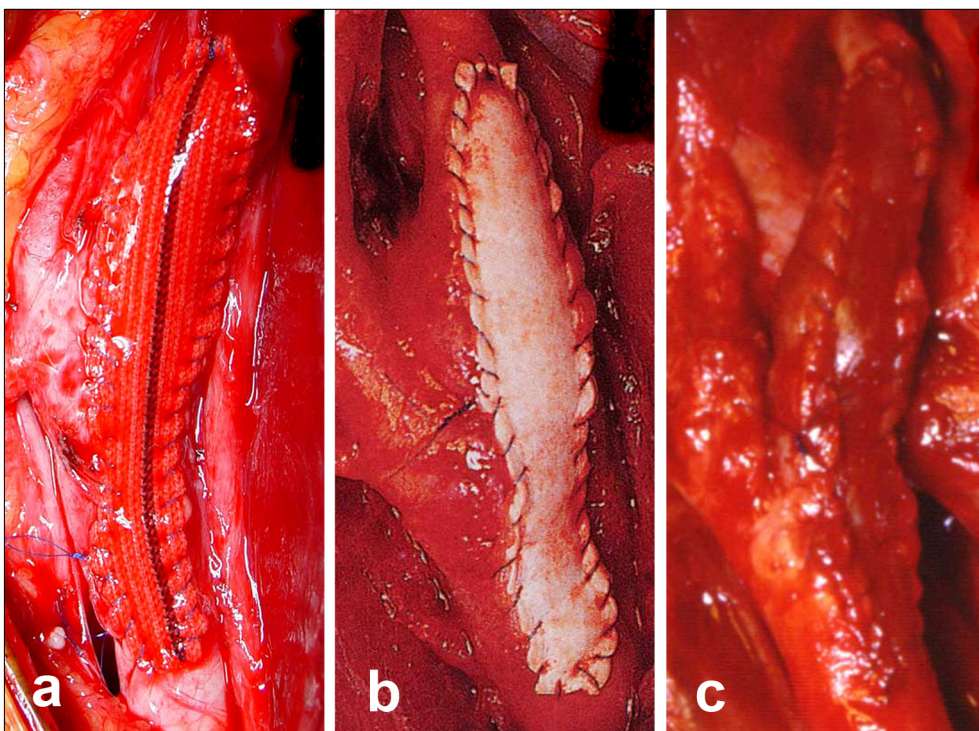
Postoje brojni dokazi (I nivoa) da je patch angioplastika daleko bezbednija i superiornija metoda zatvaranja karotidne arterije u poređenju sa njenom direktnom suturom, koja je opravdana samo u slučaju izuzetno velikog dijametra karotidne arterije (distalna ACI > 5mm) [146-151].



Slika 19. Tehnika patch angioplastike karotidne arterije: **(a)** Šavna linija ide sa oba kraja i **(b)** završava se na najširem delu arterije. **(c)** Pre plasiranja poslednjih šavova evakuiše se vazduh i eventualni debrisi naizmeničnim otpuštanjem klema (*flushing*). **(d)** Protok se uspostavlja prvo u ACE radi sprečavanja embolizacije mozga.

Analizom rezultata 7 prospektivnih randomizovanih studija, *Bond i saradnici* (2004) su našli da korišćenje patch-a značajno smanjuje kako rani rizik ipsilateralnog šloga (1.6% patch; 4.5% sa direktnom suturom), tako i rizik kasne restenoze operisane karotidne arterije (4.8% patch; 18.6% sa direktnom suturom) [149]. U randomizovanoj studiji *AbuRahma i saradnici* (1999) su pokazali da patch angioplastika nosi značajno manji rizik postoperativnog šloga i kasne restenoze

karotidne arterije u poređenju sa direktnom suturom [150], dok su *Mannheim i saradnici (2005)* kod karotida rekonstruisanih direktnom suturom našli četvorostruko veći rizik kasne restenoze u poređenju sa rekonstrukcijama uz korišćenje patch-a [151]. Ni jedna studija nije jasno dokazala prednost autolognog (*v. saphena magna*) u odnosu na sintetske materijale od ekspaniranog politetrafluoroetilena (*ePTFE*) ili polipropilena (*Dacron*), za karotidnu angioplastiku. Zbog komparabilnih ranih i udaljenih rezultata, kao i jednostavnosti njihove primene, većina autora pribegava upotrebi sintetskih materijala za karotidnu patch angioplastiku. (Slika 20)



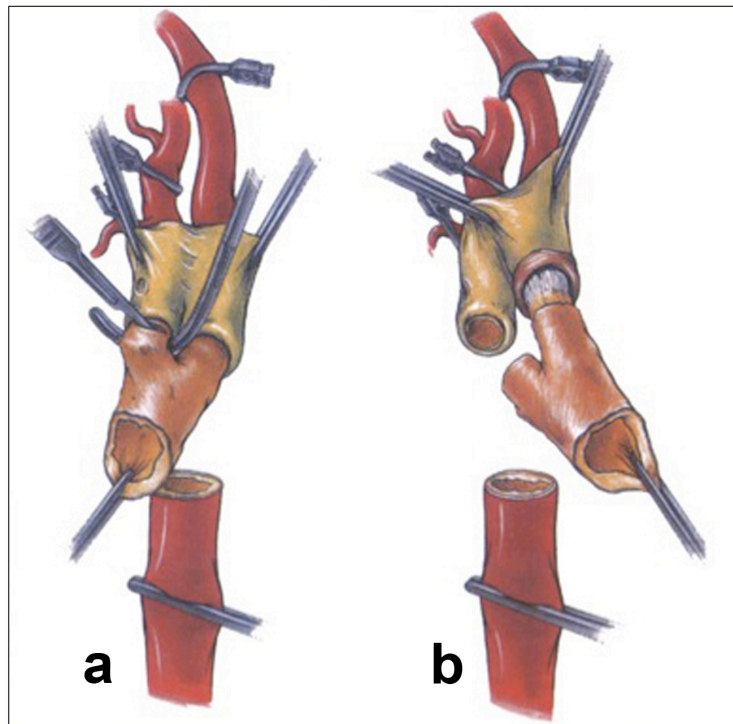
Slika 20. Tipovi patch-a za karotidnu angioplastiku: (a) Dacron; (b) ePTFE; (c) VSM.

1.9.2.2. Everziona endarterektomija

Everziona karotidna endarterektomija (eCEA) je alternativna hirurška tehnika koja je zbog svoje jednostavnosti i potencijalnih prednosti stekla veliku popularnost u poslednjih 20 godina. Metoda podrazumeva kompletnu transekciju karotidne arterije, identifikaciju endarterektomijskog sloja i ekstrakciju plaka pažljivim izvrtanjem periadventicijalnog dela arterije u pomenutom nivou *laminae elasticae externae*. Po kompletiranoj endarterektomiji, arterija se jednostavno rekonstruiše primarnom anastomozom, bez upotrebe patch-a [145,146].

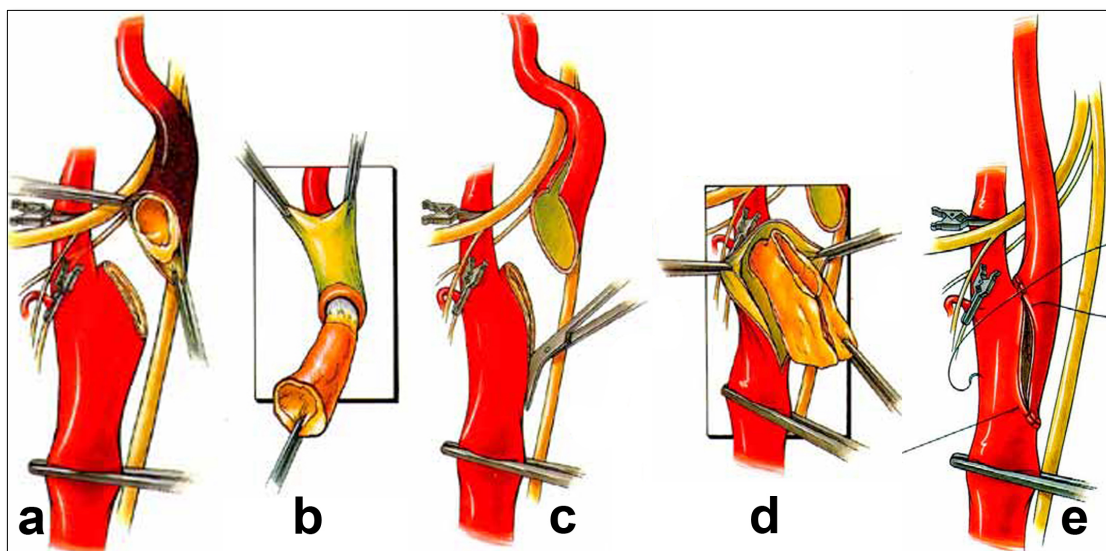
Originalna tehnika opisana od strane *DeBakey-a* [152], koju je popularizovao

Etheridge [153], podrazumeva poprečno presecanje zajedničke karotidne arterije ispod njene bifurkacije, everzionu endarterektomiju bifurkacije, spoljašnje i unutrašnje karotidne arterije, a po potrebi i everzionu EA proksimalne zajedničke karotidne arterije. Po kompletiranoj endarterektomiji, arterija se rekonstruiše jednostavnim termino-terminalnom anastomozom. Ova tehnika je posebno pogodna za lezije koje zahvataju bifurkaciju i duže segmente zajedničke karotidne arterije, ali nije uvek jednostavno izvodljiva kod plakova koji se pružaju u distalni segment unutrašnje karotidne arterije [1,152,153]. (Slika 21)



Slika 21. DeBakey – Etheridge tehnika everzione endarterektomije.

Danas najčešće izvođena, je modifikacija ove tehnike koju su predložili *Kasprzak, Raithel* [154] i *Kieny* [155], a sastoji se u presecanju unutrašnje karotidne arterije na njenom ishodištu, u nivou karotidnog bulbusa (Slika 22a). Nakon što se identifikuje adekvatan sloj na unutrašnjoj karotidnoj arteriji, izvodi se njena endarterektomija everzijom periadventicijalnog tkiva u nivou *laminae elasticae externae* preko aterosklerotskog plaka (Slika 22b).



Slika 22. Tehnika eCEA: **(a)** Presecanje ACI na ishodištu; **(b)** everziona EA ACI; **(c)** ACC se otvara po prednjem, a ACI po zadnjem zidu da bi se olakšala EA i korigovala eventualna elongacija ACI; **(d)** endarterektomija karotidne bifurkacije i ishodišta ACE; **(e)** reimplantacija ACI [1,2].

Posebna pažnja neophodna je na distalnom kraju plaka, gde se postepeno prelazi u površnji endarterektomijski sloj, što obezbeđuje glatki prelaz endarterektomisane površine u distalnu intimu [1,2]. Produžavanjem incizije na prednjem zidu zajedničke karotidne arterije olakšava se njena endarterektomija i jednostavno koriguje eventualna elongacija unutrašnje karotidne arterije, ukoliko postoji (Slika 22c). Na sličan način odstranjuje se plak sa karotidne bifurkacije i ishodišta spoljašnje karotidne arterije, te se po postizanju zadovoljavajućeg rezultata unutrašnja karotidna arterija jednostavno reimplantira na ishodište polipropilenskim (6-0) šavom (Slika 22d,e) [1,2,154-157].

1.9.2.3. Poređenje tehnika karotidne endarterektomije

Obe navedene tehnike danas se uspešno koriste za lečenje pacijenata sa aterosklerotskim oboljenjem karotidnih arterija. Zagovornici **konvencionalne tehnike** kao njene prednosti navode:

- jednostavnu upotrebu šanta ukoliko je on indikovano
- direktnu kontrolu distalnog i proksimalnog kraja endarterektomije i jednostavnu fiksaciju intime ukoliko je potrebna
- manji rizik okluzije i restenoze gracilnih arterija zbog upotrebe patch-a
- odsustvo potrebe za ekstenzivnom disekcijom karotidne bifurkacije i manji rizik

lezije perifernih nerava [2].

Pristalice **everzione tehnike** smatraju da je ona superiornija iz više razloga:

- anatomska rekonstrukcija karotidne arterije njenom reimplantacijom
- kraća i transverzalno položena šavna linija što smanjuje rizik restenoze
- jednostavno rešavanje elongacije unutrašnje karotidne arterije, resekcijom ekscesivnog arterijskog segmenta
- izbegavanje primene patch-a i svih komplikacija vezanih za njegovu upotrebu (pseudoaneurizma venskog patch-a, infekcija sintetskog patch-a, stenoza distalnog kraja rekonstruisanog segmenta usled neointimalne hiperplazije)
- skraćanje vremena klemovanja karotidne arterije i trajanja operacije
- iako je primena šanta tokom eCEA tehnički zahtevnija, ona nije isključena, a zbog kraćeg klemovanja karotidne arterije on je neophodan značajno ređe nego kod konvencionalne CEA [2].

Više studija poredilo je everzionu (eCEA) i konvencionalnu karotidnu endarterektomiju sa patch angioplastikom (kCEA) [158-166]. *Ballotta i saradnici (1999)* pronašli su da je eCEA povezana sa kraćim klemovanjem karotidnih arterija ($P=0.01$), ređom upotrebom šanta (1.2% prema 28.1%; $P<0.01$), manjom incidencom perioperativnog šloga (0% prema 2.9%; $P=0.03$) i manjom stopom kasne okluzije i restenoze operisane karotidne arterije (0% prema 4.9%; $P=0.003$), u poređenju sa kCEA [158]. Isti autori u studiji na 86 pacijenata sa bilateralnom CEA kod kojih je jedna strana operisana everziona, a druga konvencionalno sa upotrebom patch-a konstatovali su značajno manju incidencu kasne restenoze u slučaju eCEA [159]. *Radak i saradnici (2000)* su u petogodišnjoj prospektivnoj studiji na preko 2800 karotidnih endarterektomija konstatovali značajno manju incidencu perioperativnog šloga pri korišćenju everzione u poređenju sa standardnom tehnikom (0.5% prema 1.3%; $P<0.05$) [160]. U analizi sopstvenih rezultata tokom perioda od 20 godina, *Cambria (2007)* nije našao razlike u incidenci perioperativnog šloga i restenoze karotidne arterije kod pacijenata operisanih konvencionalnom i everzionom tehnikom [161]. U prospektivnoj nerandomizovanoj studiji koje je uključila 469 pacijenata sa 514 karotidnih endarterektomija *Cao i saradnici (1997)* su našli da je rizik restenoze nakon 3 godine značajno manji korišćenjem everzione tehnike (2.2% prema 6.9%; $P=0.03$), dok su rani rezultati bili komparabilni [162]. Ova studija poslužila je kao pilot za najveću multicentričnu randomiziranu studiju koja je poredila dve tehnike karotidne endarterektomije. *EVEREST studija (1998, 2000)* uključila je 1353

pacijenta koji su randomizovani na grupu podvrgnutu konvencionalnoj (675 pacijenata) i everzionoj (678 pacijenata) endarterektomiji [163]. Autori nisu našli značajne razlike između grupa u incidenci perioperativnih insulta i smrti (1.3% u obe grupe), kao ni incidenci lezije kranijalnih nerava, hematoma operativne rane i infarkta miokarda ($P>0.05$) [163]. Nakon prosečnog praćenja od 33 meseca autori su konstatovali da je direktna sutura karotidne arterije nakon kCEA značajno povezana sa rizikom kasne restenoze, dok su everziona endarterektomija i patch angioplastika indentifikovani kao negativni prediktori restenoze [164]. Slične rezultate pokazala je i meta-analiza istih autora publikovana nekoliko godina kasnije [165]. Međutim, skorašnja meta-analiza *Antonopoulos-a i saradnika (2011)* bazirana na analizi 21 studije i 16251 karotidne endarterektomije, dala je drugačije rezultate [166]. Autori su našli da je eCEA u poređenju sa kCEA povezana sa značajno manjim rizikom perioperativnog šloga, ranog i kasnog mortaliteta. Ova razlika bila je značajna i kada su razmatrani samo pacijenti rekonstruisani patch angioplastikom [166].

1.10. CEREBRALNA PROTEKCIJA I NEUROMONITORING

Zahvaljujući veoma velikoj cerebralnoj metaboličkoj aktivnosti (CMA) i izuzetno malim rezervama energije, mozak predstavlja najosetljiviji organ u ljudskom telu. Ekstremne redukcije cerebralnog protoka krvi (CPK) u trajanju od samo nekoliko minuta mogu izazvati smrt neurona i ireverzibilna oštećenja CNS-a. Kod najvećeg broja ljudi (85%) tokom prekida protoka (klemovanja) jedne karotidne arterije, neophodnog za njenu rekonstrukciju, kolateralni krvni sudovi baze mozga (*Willis-ov arterijski prsten*) obezbeđuju adekvatnu perfuziju ipsilateralne hemisfere preko suprotne karotidne i vertebralnih arterija. Međutim, kod jednog broja pacijenata (10-20%) ovaj anastomotični sistem je anatomski ili funkcionalno inkompetentan, što može dovesti do pada protoka ispod kritičnih vrednosti i klinički evidentnog ishemijskog oštećenja mozga [43,167].

1.10.1. Cerebralna protekcija tokom karotidne endarterektomije

Upravo protekcija mozga od ishemijskog oštećenja tokom karotidnog klemovanja, kao i identifikacija pacijenata koji ovu protekciju zahtevaju, predstavljaju predmete najintenzivnije debate vezane za hirurgiju karotidnih arterija, još od antologijske operacije učinjene u *St. Mary's* bolnici pre 60 godina. Za cerebralnu protekciju *Eastcott i saradnici* su koristili umerenu sistemsku hipotermiju na 28⁰C, koja je zbog potencijalnih komplikacija i uvođenja jednostavnijih metoda ubrzo napuštena. Danas načelno postoje tri metode koje se koriste u različitim centrima u cilju protekcije mozga od ishemijskog oštećenja tokom karotidne endarterektomije [167].

1.10.1.1. Opšta anestezija

Saznanja da većina volatilnih i intravenskih anestetika značajno smanjuje cerebralnu metaboličku aktivnost (CMA) dovela su do shvatanja neuroprotektivnog efekta OA i njenog rutinskog korišćenja za CEA u mnogim centrima [133,140,141]. Međutim, teoretska korist OA u sprečavanju ishemijskog oštećenja mozga tokom klemovanja karotidne arterije nije dovoljno poznata, niti adekvatno dokazana. Naime, mnogi autori ističu da se smanjenje CMA izazvano anestheticima prevashodno odnosi na deo neuronalnog metabolizma vezan za eletrofiziološku aktivnost, dok bazalna metabolička aktivnost zadužena za održavanje ćelijske homeostaze ostaje

nepromenjena. Pored ovoga, svi anestetici pored sniženja CMA izazivaju i proporcionalno smanjenje cerebralnog protoka krvi (CPK) [44,136,137]. Cerebralna protekcija visokim dozama barbiturata (tiopental) tokom OA, predložena od strane *Frawley-a i saradnika (1996)*, zbog njihovih nepovoljnih dejstava nije naišla na šire prihvatanje [168]. Iz istog razloga se ni ranije predlagane manipulacije sa PaCO₂ (hiperkarbija i hipokarbija) više ne koriste u cilju teoretskog poboljšanja cerebralne perfuzije tokom CEA.

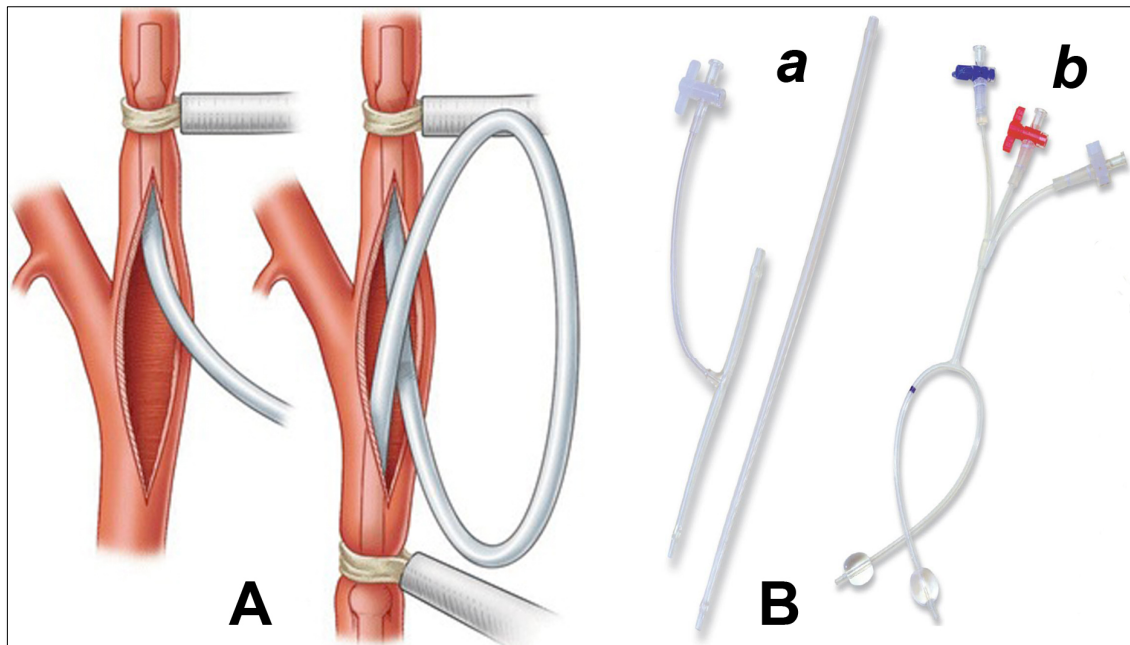
1.10.1.2. Indukovana sistemska hipertenzija

Kod pacijenata sa kritičnom karotidnom stenozom, a posebno onih sa ranijim ishemijskim cerebrovaskularnim insultom, autoregulacija cerebralnog protoka u ipsilateralnoj hemisferi je često narušena i u najvećoj meri zavisna od promena u sistemsom srednjem arterijskom pritisku (SAP) [169]. U cilju poboljšanja cerebralnog kolateralnog perfuzionog pritiska i prevencije ishemije mozga, mnogi autori predlažu indukovanje sistemske hipertenzije neposredno pre i tokom klemovanje karotidne arterije [136,170]. U nedavno publikovanoj studiji *LeSar-a i saradnika (2014)* preventivna medikamentozna (*fenilefrin*) indukcija sistemske hipertenzije za oko 30% početnih vrednosti kod pacijenata u regionalnoj anesteziji dovela je do značajno ređe pojave neurološkog deficita nakon klemovanja karotidne arterije u poređenju sa pacijentima kod kojih je SAP održavan u normalnim vrednostima (0.86% prema 18.1%; P<0.01) [138]. U svojoj studiji međutim, *Aleksić i saradnici (2007)* nisu pronašli povezanost između varijacija sistemske arterijske pritiska i pojave neurološkog deficita tokom karotidnog klemovanja [171]. Imajući u vidu rizike ekstremne hipertenzije (intracerebralna hemoragija, opterećenje miokarda) [172], tokom CEA se ipak ne preporučuju manipulacije srednjim arterijskim pritiskom koje prevazilaze 20% inicijalnih vrednosti [136,170].

1.10.1.3. Protektivni šant

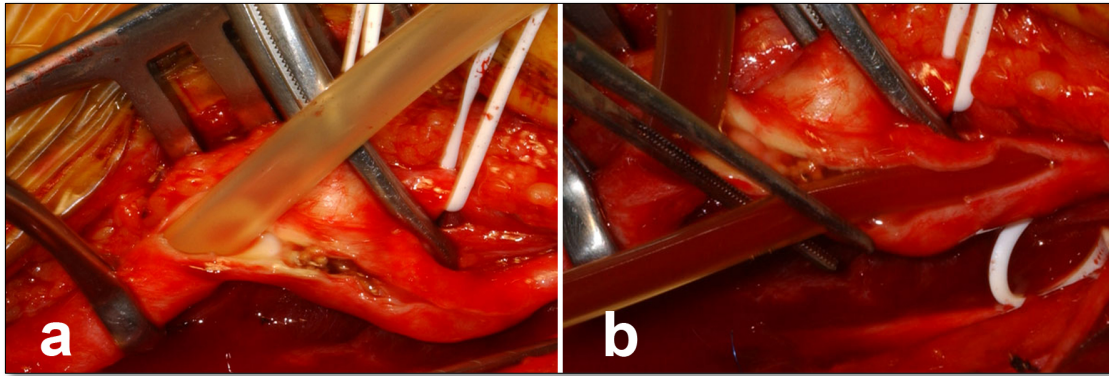
Na ideju da tokom operacije karotidne arterije obezbedi distalnu cerebralnu perfuziju i protekciju mozga prvi je došao *Denton Cooley* [173]. On je 1956. godine konstruisao *ekstraluminalni šant* koji se sastojao od polivinilske cevčice sa iglom na svakom kraju. Direktnom punkcijom proksimalne zajedničke i distalne unutrašnje karotidne arterije uspostavio je protok kroz šant i perfuziju ipsilateralne hemisfere tokom izvođenja CEA [173]. Nekoliko godina kasnije, na sugestiju *Stanley Crawford-*

a, gotovo istovremeno *Thompson* i *Javid* su u upotrebu uveli *intraluminalni protektivni šant*, silikonsku cevčicu zatupljenih krajeva koja se nakon arteriotomije karotidne arterije intraluminalno plasira proksimalno u zajedničku, a distalno u unutrašnju karotidnu arteriju, omogućavajući neometanu perfuziju mozga tokom endarterektomije i rekonstrukcije karotidne arterije [174,175]. Uz manje tehničke modifikacije *Javid-ov* šant se primenjuje i danas. Savremeniju varijantu predstavlja *Pruitt-Inahara* šant, koji na svojim krajevima poseduje okluzivne balone, što klemovanje arterija čini nepotrebnim [176]. (Slika 23)



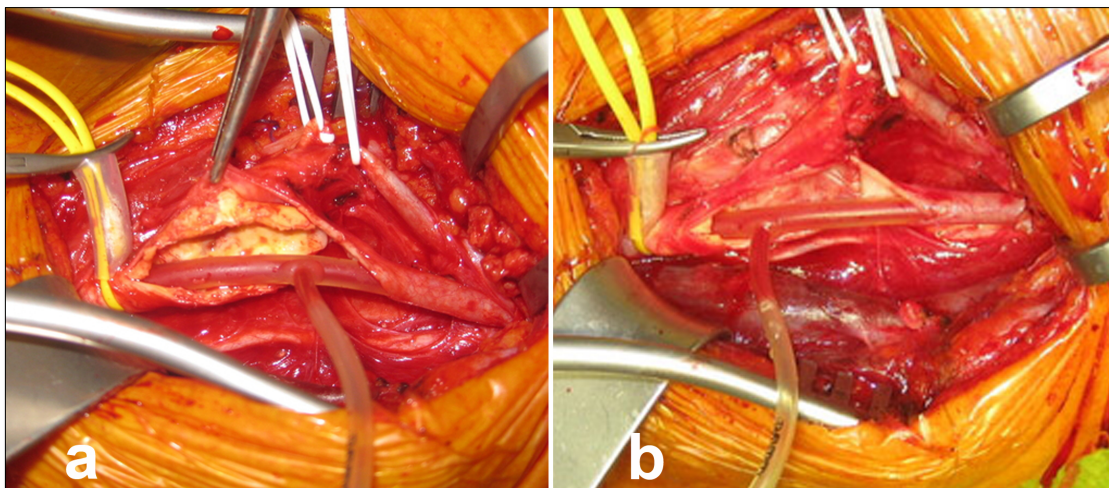
Slika 23. (A) Shematski prikaz primene *Javid-ovog* šanta; (B) Vrste šantova koji su danas u upotrebi: (a) modifikacije *Javid-ovog* šanta i (b) *Pruitt-Inahara* šant.

Iako nije inkompatibilna sa everzionom, upotreba protektivnog intraluminalnog šanta favorizuje konvencionalnu tehniku endarterektomije sa patch angioplastikom. Nakon uzdužne arteriotomije karotidne arterije jedan kraj šanta se plasira proksimalno u zajedničku karotidnu arteriju i osigura *tourniquet-om*. Proksimalna klema se kratkotrajno otpušta kako bi struja krvi evakuisala sav vazduh iz šanta, a zatim se distalni kraj šanta pažljivo plasira u distalnu unutrašnju karotidnu arteriju u dužini od oko 2cm i takođe osigura *tourniquet-om* ili posebno konstruisanom *Javid-ovom* klemom. (Slika 24)



Slika 24. Plasiranje šanta: (a) šant se plasira proksimalno u ACC. (b) Privremenim otpuštanjem kleme evakuiše se vazduh iz šanta, a zatim se pažljivo plasira distalni kraj šanta u ACI u dužini od oko 2cm.

Po uspostavljanju protoka kroz šant, operacija se nastavlja karotidnom endarterektomijom na klasičan način. (Slika 25)



Slika 25. Javid-ov šant plasiran u karotidnu arteriju (a) pre i (b) nakon endarterektomije.

Kod visokih i ekstenzivnih lezija, prisustvo šanta ponekad otežava adekvatnu kontrolu distalnog kraja endarterektomije, pa neki autori u ovim situacijama predlažu plasiranje šanta nakon učinjene endarterektomije [177]. Ovaj pristup se može koristiti i u slučaju potrebe za šantom prilikom everziona EA [178]. Po kompletnom uklanjanju plaka, arterija se rekonstruiše patch angioplastikom koja se uobičajeno završava na sredini arteriotomije. Pre plasiranja poslednjih nekoliko šavova na

karotidnoj arteriji, zahvaljujući svojoj elastičnosti šant se jednostavno ekstrahuje, drastično skraćujući vreme klemovanja.

Intraluminalni šant svakako predstavlja superiornu i najpouzdaniju metodu cerebralne protekcije tokom klemovanja karotidne arterije. Ipak, mišljenja o njegovoj upotrebi među hirurzima koji izvode karotidnu endarterektomiju su podeljena. Značajan broj vaskularnih hirurga zalaže se za ***rutinsku primenu šanta***, obrazlažući ovaj stav sledećim argumentima:

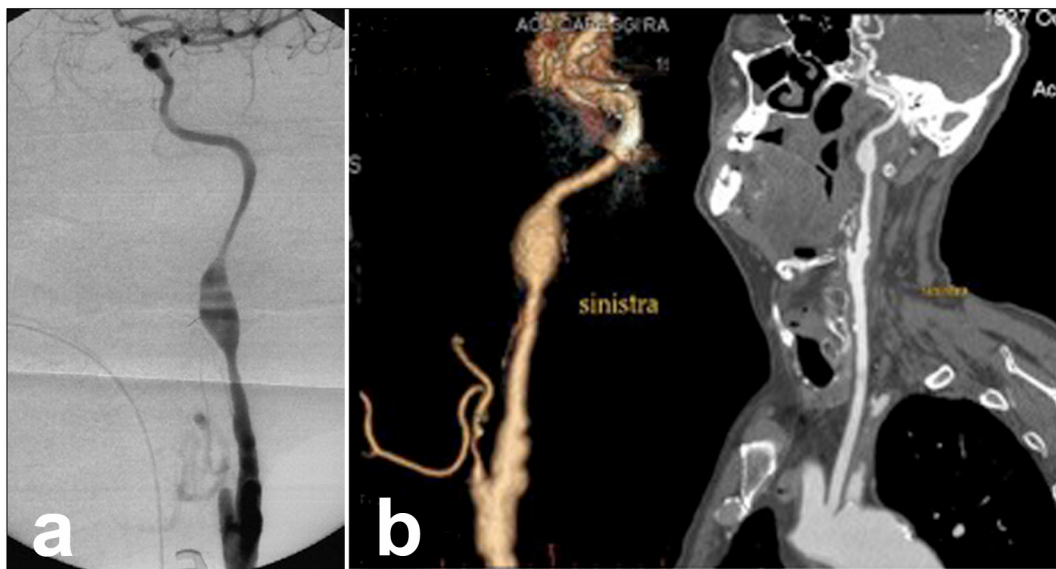
- sprečava ishemijsko oštećenje mozga kod pacijenata sa neadekvatnom kolateralnom cirkulacijom
- sprečava reperfuziono oštećenje nakon perioda kritične ili relativne ishemije
- omogućava duži period bezbednog rada radi postizanja tehničke perfekcije
- omogućava bezbedno izvođenje CEA u opštoj anesteziji, bez potrebe za kompleksnim i nedovoljno pouzdanim metodama neuromonitoringa
- redukuje stres kod hirurga
- rutinska upotreba šanta doprinosi standardizaciji procedure i izbegavanju tehničkih grešaka usled sporadičnog korišćenja [179-182].

Koristeći ovaj pristup, mnogi autori publikuju izvanredne rezultate hirurškog lečenja karotidne stenozе sa incidencom perioperativnih neuroloških komplikacija u intervalu od 0.7-2% [179-182]. U izveštaju sa *Cleveland klinike* pri rutinskom korišćenju šanta *Hertzer (1997)* je konstatovao incidencu perioperativnog šloga od 1.8% [179], dok su *Bellosta i saradnici (2006)* nakon 742 karotidne endarterektomije zabeležili neurološke komplikacije u samo 0.7% slučajeva [180].

Međutim, upotreba šanta ima svoje nedostatke i rizike potencijalnih komplikacija, kao što su:

- distalna embolizacija mozga vazduhom, ateromskim detritusom ili delovima plaka
- lezija intime ili disekcija distalne unutrašnje karotidne arterije
- otežana i rizična upotreba kod arterija malog dijametra
- malperfuzija mozga usled disfunkcije šanta
- otežana endarterektomija, posebno distalnog kraja plaka usled prisustva šanta

- tehnički zahtevno korišćenje tokom everziona endarterektomije, a posebno u prisustvu elongacije karotidne arterije (*kinking, coiling*)
- tehničko usložnjavanje i produžavanje trajanja procedure [183-185]. (Slika 26)



Slika 26. Kontrolni intraoperativni (a) i MDCT angiografski (b) prikaz traumatske aneurizme distalne ACI na mestu okluzivnog balona *Pruitt-Inahara* šanta [185].

Imajući u vidu moguće komplikacije, kao i činjenicu da je u većini (85%) slučajeva šant nepotreban, postoji dosta hirurga koji se protive njegovoj upotrebi i izvode karotidnu endarterektomiju **rutinski bez primene šanta** [133,186,188]. Zagovornici ove strategije većinom su pristalice everziona tehnike endarterektomije u opštoj anesteziji i smatraju da značajno kraće vreme klemovanja ovom metodom, uz neuroprotektivni efekat OA i indukovane hipertenzije čine primenu šanta izlišnom u svim slučajevima. Iz centara sa ovom praksom dolaze takođe izveštaji o izvanrednim ranim i udaljenim rezultatima hirurškog lečenja. *Samson i saradnici (1998)* su u retrospektivi svog desetogodišnjeg iskustva CEA bez šanta konstatovali su ukupnu učestalost neuroloških komplikacija od 3%, dok je incidenca perioperativnog šloga iznosila 1.7% [186]. Kod 259 pacijenata sa teškom stenozom ili okluzijom kontralateralne karotidne arterije *Frawley i saradnici (1996)* su za cerebralnu protekciju tokom endarterektomije u OA koristili samo visoke doze barbiturata uz kombinovani postoperativni neurološki morbiditet i mortalitet od 1.6% [168]. Analizirajući 20 godina iskustva sa everzionom EA u opštoj anesteziji bez primene šanta, *Radak i saradnici (2012)* su u jednoj od najvećih publikovanih serija sa skoro

10.000 pacijenata, demonstrirali progresivni pad perioperativnog neurološkog morbiditeta, koji je u poslednjim godinama studije iznosio 1.1% [133]. *Kieffer i saradnici (1991)* su međutim kod 130 pacijenata sa kontralateralnom okluzijom imali kombinovani neurološki morbiditet i mortalitet karotidne endarterektomije bez šanta od 9.8% [187]. Autori su konstatovali da u prisustvu kontralateralne okluzije treba razmotriti korišćenje različitih metoda neurološkog monitoringa i cerebralne protekcije [187]. U poslednjoj publikovanoj *Cochrane analizi (2010)*, koja je poredila rutinsku primenu šanta i njegovo rutinsko nekorišćenje, *Rerkasem i Rothwell* su na osnovu rezultata lečenja 686 randomizovanih bolesnika zaključili da između dve grupe pacijenata ne postoje značajne razlike u incidenci perioperativnog šloga (3.4% kod pacijenata operisanih sa šantom prema 4.5% bez šanta; $P>0.05$) [188].

Pored izvanrednih i komparabilnih rezultata koji se u referentnim centrima postižu primenom ovih suprotstavljenih hirurških taktika, obe metode sa sobom nose određeni rizik perioperativnog cerebrovaskularnog insulta [189]. Za očekivati je da je makar jedan deo perioperativnih neuroloških događaja u rukama hirurga koji šant nikada ne koriste posledica hipoperfuzije mozga tokom klemovanja karotidne arterije. Isto tako je logično razmišljanje da je jedan deo postoperativnih insulta kod rutinski šantovanih pacijenata posledica komplikacija vezanih za samu primenu šanta [189]. U pokušaju da poboljšaju rezultate hirurškog lečenja, koristeći šant samo kod onih pacijenata kojima je neophodan, a izbegavajući njegove potencijalne komplikacije kod bolesnika sa adekvatnom cerebralnom kolateralnom cirkulacijom, mnoge savremene hirurške škole se zalažu za **selektivnu primenu šanta**. Radi identifikacije pacijenata kod kojih je primena šanta neophodna i indikovana, ovaj pristup zahteva primenu različitih metoda direktne i indirektno intraoperativne procene adekvatnosti moždane cirkulacije, odnosno razvoja kritične cerebralne hipoperfuzije nakon klemovanja karotidne arterije [167,189].

1.10.2. Neuromonitoring tokom karotidne endarterektomije

U proceni indikacija za primenu protektivnog šanta, zavisno od tehničke opremljenosti i afiniteta pojedinih centara, koristi se više različitih metoda neuromonitoringa:

- *procena neurološkog statusa budnog pacijenta*
- *vrednosti retrogradnog karotidnog pritiska (RP)*

- *elektroencefalografija (EEG)*
- *somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP)*
- *transkranijalna doppler ultrasonografija (TCD)*
- *cerebralna oksimetrija (CO)*

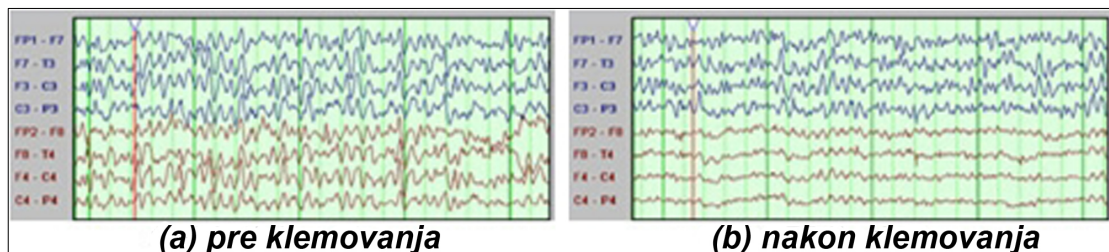
Samo postojanje brojnih metoda neuromonitoringa, govori o nedovoljnoj senzitivnosti i specifičnosti svake od njih [167,189].

a) Procena neurološkog statusa. Postavljanje indikacije za primenu šanta na osnovu promena u neurološkom statusu pacijenta podrazumeva izvođenje CEA u regionalnoj anesteziji, na budnom i kooperativnom pacijentu. Nakon klemovanja karotidne arterije, a pre početka EA, tokom nekoliko minuta se procenjuje stanje svesti, verbalna, kognitivna i motorna funkcija bolesnika. Ukoliko dođe do razvoja bilo kakve promene neurološkog statusa, indikovana je primena šanta, koja brzo dovodi do restitucije neurološke funkcije. Ovo je najpouzdanija metoda detekcije intraoperativne cerebralne hipoperfuzije i služi kao merilo efikasnosti svih ostalih modaliteta neuromonitoringa [136,167,189]. Analizirajući 314 CEA u regionalnoj anesteziji, *Hans i Jareunpoon (2007)* su konstatovali da neurološki status pacijenta, koji je indikovao plasiranje šanta u 10% slučajeva, ima značajno veću senzitivnost i specifičnost u poređenju sa EEG monitoringom i merenjem retrogradnog karotidnog pritiska (RP) [190]. Autori su konstatovali da vrednosti RP (<50mmHg i <40mmHg) imaju visoku specifičnost (98%), ali veoma malu senzitivnost (30-57%), dok je EEG dao 1% lažno pozitivnih i čak 40.6% lažno negativnih rezultata, u poređenju sa praćenjem neurološkog stanja pacijenta [190]. U sličnoj studiji koja je uključila 474 CEA, *Calligaro i saradnici (2005)* su na osnovu neurološkog monitoringa plasirali šant u samo 7.2% slučajeva uz perioperativni neurološki morbiditet od 1% [191]. Da je bila bazirana na vrednostima RP, incidenca plasiranja šanta bi iznosila 29% (za RP <50mmHg), odnosno 15% (za RP <40mmHg). Autori su takođe ukazali na značajne finansijske prednosti regionalne anestezije u poređenju sa EEG monitoringom [191]. U drugoj studiji, *McCarthy i saradnici (2001)* su našli da u poređenju sa procenom neurološkog statusa budnog pacijenta transkranijalni doppler (TCD) ima senzitivnost od 83-92%, a specifičnost od 49-77% i da predstavlja značajno inferiorniju metodu procene indikacija za plasiranje šanta [192]. Uprkos brojnih dokaza o superiornosti procene cerebralne

hipoperfuzije na osnovu neurološkog statusa budnog pacijenta, izvođenje CEA u opštoj anesteziji je ustaljena praksa u mnogim centrima, što zahteva primenu drugih metoda neuromonitoringa.

- b) Retrogradni karotidni pritisak (RP).** Koncept da se adekvatnost cerebralnog kolateralnog protoka može objektivizovati i ustanoviti potreba za primenom šanta na osnovu retrogradnog pritiska izmerenog u unutrašnjoj karotidnoj arteriji prvi je uveo *Michal*, 1966. godine [193]. Tehnički, merenje se izvodi tako što se kanila koja je povezana sa *transducer-om* nakon klemovanja zajedničke i spoljašnje karotidne arterije plasira u zajedničku karotidnu arteriju iznad nivoa kleme i izvrši merenje. U proceni se najčešće koristi vrednost srednjeg arterijskog pritiska, mada postoje oni koji upotrebljavaju vrednosti sistolnog pritiska. Većina autora se slaže da su vrednosti RP <40-50mmHg indikacija za primenu šanta [189]. U seriji od 1135 CEA u opštoj anesteziji, *Jacob i saradnici (2007)* su na osnovu vrednosti RP manjeg od 45mmHg koristili šant kod 21% pacijenata, uz incidencu perioperativnog šloga od 1% [194]. Koristeći RP manji od 40mmHg kao indikaciju za primenu šanta *AbuRahma i saradnici (2010)* su u prospektivnoj studiji dokumentovali samo 1% perioperativnih cerebrovaskularnih insulta. U ovoj studiji autori nisu pronašli razliku u neurološkom morbiditetu pri rutinskoj i selektivnoj primeni šanta [181]. Drugi autori međutim, dovode u pitanje upotrebu RP kao indikatora cerebralne hipoperfuzije tokom CEA, naglašavajući veoma malu senzitivnost (35-55%) u poređenju sa drugim metodama neuromonitoringa [190,195].
- c) Elektroencefalografija (EEG).** Početkom 80-tih godina autori sa *Mayo klinike* pokazali su da su promene u kontinuirano registrovanom EEG pouzdaniji pokazatelj cerebralne ishemije tokom klemovanja karotidne arterije od izmerenih vrednosti RP [196]. Potvrđujući ova zapažanja, *Harada i saradnici (1995)* su našli da u poređenju sa EEG, vrednosti RP <50mmHg imaju pozitivnu prediktivnu vrednost od samo 36% [195]. Autori su zaključili da bi 11% bolesnika sa ishemijskim promenama u EEG bilo operisano bez šanta, dok bi 64% pacijenata sa RP <50mmHg bilo nepotrebno šantovano [195]. Metoda podrazumeva intraoperativni standardni kontinuirani EEG monitoring, a promene indikativne za cerebralnu hipoperfuziju i primenu šanta uključuju usporavanje alfa i beta aktivnosti, kao i redukciju amplituda od 50% [167,189]. Brojne publikovane studije govore u prilog elektroencefalografije kao adekvatne metode

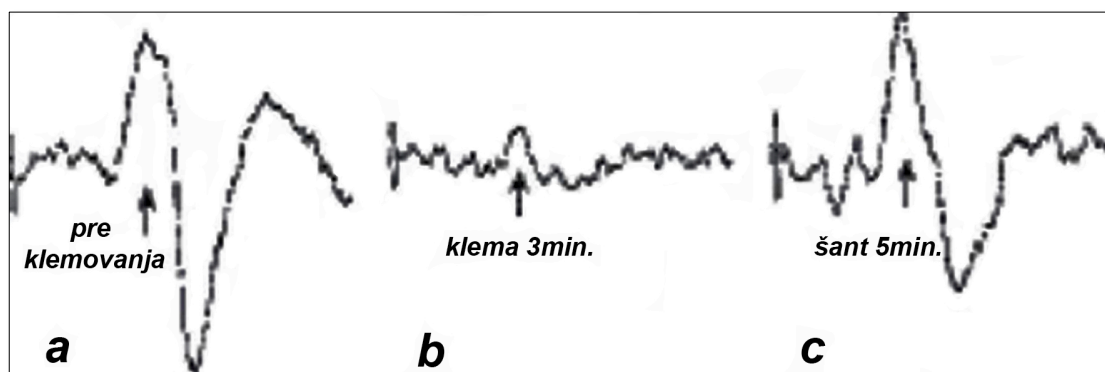
neuromonitoringa. *Pinkerton (2002)* je isključivo na osnovu EEG promena koristio šant u 22% od 1661 CEA sa incidencom perioperativnog šloga od 1.9%. Promene u EEG nalazu bile su najčešće kod pacijenata sa okluzijom kontralateralne karotidne arterije (55%) i pri vrednostima RP <25mmHg (63%) [197]. Poredeći rutinsku sa selektivnom primenom šanta, *Woodworth i saradnici (2007)* su našli da rutinski šantovani pacijenti imaju sedam puta veći rizik za perioperativni CVI od pacijenata kod kojih je šant primenjivan selektivno na osnovu nalaza EEG monitoringa ($P < 0.01$) [198]. Pored činjenice da promene elektrofiziološke aktivnosti mozga mogu varirati zavisno od vrste i doze anestetika, osnovni nedostatak ove metode je što interpretacija nalaza u značajnoj meri zavisi od iskustva i obučenosti neurofiziologa ili neurologa koji vrši očitavanje. Pojedini autori ipak ukazuju na nedovoljnu preciznost ove metode. Ispitujući prediktivnu vrednost EEG-a u detekciji cerebralne ishemije tokom operacija u regionalnoj anesteziji, *Stoughton i saradnici (1998)* su konstatovali značajan broj lažno pozitivnih (7%) i lažno negativnih (5%) nalaza u poređenju sa procenom neurološkog statusa bolesnika [199]. (Slika 27)



Slika 27. Intraoperativni EEG monitoring: **(a)** normalan nalaz pre klemovanja ACI i **(b)** značajna redukcija amplituda nakon klemovanja koja indikuje upotrebu šanta.

d) Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP). Metoda podrazumeva registrovanje SSEP iznad senzornih zona mozga (parijetalni N20) koji nastaju stimulacijom *n. medianus-a* na zglobov ručja. Kriterijumi koji ukazuju na cerebralnu ishemiju su pad amplitude registrovanih N20 potencijala na manje od 50% početnih vrednosti, ili povećanje latence odgovora za više od 1ms. Teoretska prednost SSEP u odnosu na EEG je mogućnost procene perfuzije i dubljih, subkortikalnih struktura mozga [167,189]. U komparativnoj studiji na 288 pacijenata *Astarci i saradnici (2007)* su na osnovu vrednosti SSPE plasirali šant u 16.3% slučajeva i dokumentovali samo jedan (0.3%) perioperativni insult, uz zaključak da promene u SSEP dobro

koreliraju sa vrednostima RP <45mmHg [200]. Većina autora je pak mišljenja, da je određivanje SSEP inferiornije u poređenju sa drugim metodama neuromonitoringa. U studiji *Moritz-a i saradnika (2007)* ova metoda se pokazala manje pouzdanom za prepoznavanje cerebralne ishemije od određivanja RP, transkranijalnog doppler-a i cerebralne oksimetrije [201]. (Slika 28)



Slika 28. Monitoring SSEP: (a) normalan N20 potencijal pre klemovanja; (b) značajan pad amplitude nakon klemovanja i (c) restitucija nakon uspostavljanja šanta.

- e) **Transkranijalni doppler (TCD).** Krajem 90-tih godina *Schneider i saradnici (1988)* su predložili hemodinamski monitoring cerebralne cirkulacije tokom CEA registrovanjem brzine protoka u ACM (*a. cerebri media*) pomoću transkranijalnog doppler-a [202]. Pad brzine protoka u ACM za 60-70% u odnosu na vrednosti pre klemovanja predložen je kao prediktor cerebralne ishemije. Pored toga što se iz anatomskih razloga (odsustvo temporalnog akustičnog prozora) ne može primeniti kod 15-20% ljudi, osnovna mana TCD-a je mala senzitivnost (80-90%), te se većina autora slaže da nije bezbedno njegovo korišćenje kao jedinog modaliteta neuromonitoringa tokom CEA [192,203]. Prednosti ove metode sastoje se u potencijalu perioperativne detekcije cerebralnih mikroembolusa, kao i predikcije hiperperfuzionog sindroma nakon CEA [189,204].
- f) **Cerebralna oksimetrija (CO).** Suština ove neinvazivne i praktične metode je detekcija promena u regionalnoj cerebrovaskularnoj saturaciji kiseonikom (rSO₂) primenom "near infrared" spektroskopije (NIRS) [189]. Pored toga što su pojedini autori konstatovali da pad rSO₂ korelira sa promenama u EEG-u, pokušaji da se odrede granične vrednosti promene rSO₂ pri kojima je indikovana upotreba šanta (orijentaciono, redukcija 20-50%) ostali su bez uspeha, te se ova metoda

preporučuje samo u kombinaciji sa drugim modalitetima neuromonitoringa [205-207].

Više studija pokušalo je da identifikuje preoperativne parametre koji bi mogli da predvide razvoj cerebralne hipoperfuzije i potrebe za šantom tokom klemovanja karotidnih arterija. *Aleksić i saradnici (2004)* pokazali su korelaciju između preoperativno angiografski dokazanog kolateralnog protoka iz kontralateralne hemisfere i odsustva potrebe za upotrebom šanta [208]. Slične rezultate demonstrirali su *Wain i saradnici (1999)* u svojoj studiji [209]. *Pennekamp i saradnici (2013)* su pronašli korelaciju između MR angiografski prikazanih diskontinuiteta u *Willis-ovom* arterijskom prstenu i rizika nastanka EEG znakova hemisferične hipoperfuzije tokom karotidnog klemovanja [210]. U studiji *Tan-a i saradnika (2009)*, okluzija kontralateralne karotidne arterije je bila najčešći prediktor selektivne upotrebe šanta, što su zaključili i drugi autori [211,212]. Iako nemaju dovoljnu senzitivnost i specifičnost za postavljanje indikacija za primenu šanta, ovi parametri mogu sa određenom verovatnoćom ukazati na pacijente povišenog rizika za razvoj cerebralne ishemije tokom CEA [208-213].

Nalazi koji se dobijaju primenom raznih metoda neuromonitoringa se ne mogu adekvatno i linearno komparirati, obzirom da se baziraju na proceni kvalitativno različitih kliničkih (neurološki status), hemodinamskih (RP, TCD), elektrofizioloških (EEG, SSEP) ili spektroskopskih (CO) parametara. Korelacije između intraoperativno nastalih promena u ovim parametrima i razvoja ishemijskog neurološkog oštećenja, takođe nisu dovoljno poznate. Ovo najbolje ilustruje studija *Bluma i saradnika (1986)*, koji su kod bolesnika sa jasnim intraoperativnim EEG znacima ishemije mozga operisanih bez šanta, našli postoperativni neurološki deficit u samo 9% slučajeva [214]. Izvanredni rezultati centara koji rutinski CEA izvode bez šanta i neuromonitoringa u opštoj anesteziji sa minimalnim morbiditetom (0.5-3%), iako je poznato da oko 15% (7-22%) pacijenata operisanih u regionalnoj anesteziji razvija neurološki deficit nakon klemovanja karotidne arterije, nameću dodatna pitanja koja su još uvek bez adekvatnog odgovora [133,136,139,186,188].

1.10.3. Procena efikasnosti cerebralne protekcije – subkliničko oštećenje

Imajući u vidu izražene regionalne varijacije u strukturi, funkciji i regulaciji protoka pojedinih delova mozga, kao i činjenicu da mozak (kao i pojedinačni neuroni)

na različite stepene ishemije ne reaguju po principu “*sve ili ništa*”, razumljivo je da sve metode neuromonitoringa mogu samo, sa manjom ili većom preciznošću, da procene prisustvo poremećaja funkcije, eletrofiziološke aktivnosti ili protoka krvi u pojedinim delovima mozga tokom klemovanja karotidne arterije. Poznato je međutim, da poremećaj funkcije, kao i propadanje (smrt) mnogih neurona u različitim delovima mozga, mogu postojati bez prisustva očiglednog akutnog kliničkog supstrata [44,49,50,215].

Istorijski gledano, tranzitorni ishemijski atak (TIA) i cerebrovaskularni insult (CVI, šlog) su kliničke dijagnoze, bazirane na prisustvu neuroloških simptoma i znakova. Upravo postoperativno odsustvo ovih kliničkih pokazatelja cerebralne ishemije predstavlja osnovno merilo uspeha karotidne endarterektomije u savremenoj kliničkoj praksi i svim studijama koje su se bavile procenom efikasnosti karotidne endarterektomije, cerebralne protekcije i različitih metoda neuromonitoringa [215].

U poslednje dve decenije mnogi autori su neuropsihološkim testiranjem pacijenata podvrgnutih revaskularizaciji mozga, u pojedinim slučajevima konstatovali postoperativni pad kognitivne funkcije različitog stepena i dužine trajanja [216-218]. Iako nije specifična za karotidnu endarterektomiju, relativno česta pojava postoperativne kognitivne disfunkcije (PKD) nakon ove operacije (15-25% slučajeva) dovela je do hipoteze **diskretnog (subkliničkog) moždanog oštećenja**. Ova hipoteza pretpostavlja suptilne funkcionalne i strukturne lezije moždanog parenhima nastale usled ishemije i reperfuzije ili intraoperativne mikroembolizacije, koje ne proizvode očigledan neurološki deficit i u većini slučajeva imaju subklinički tok [216-218]. Razvoju ove teorije doprineo je i izuzetan tehnološki napredak neuroimidžing metoda (*difuziona magnetna rezonanca – DW MRI*), koji je omogućio vizuelizaciju diskretnih promena u cerebralnom parenhimu, nedostupnih konvencionalnoj multidetektorskoj kompjuterizovanoj tomografiji (MDCT) ili magnetnoj rezonanci (NMR) [219]. Više studija pokazalo je da se kod značajanog broja pacijenata (12-35%) sa klinički urednim postoperativnim tokom, nakon CEA difuzionom MRI mogu registrovati novonastale promene moždanog parenhima, koje koreliraju sa lošijim rezultatima neuropsiholoških testova [218-220].

Ispitujući ove fenomene međutim, drugi autori su dobili oprečne rezultate [221-225], ukazujući na metodološku nekonzistentnost psihometrijskih studija

(različiti testovi i vreme testiranja, uticaj anestezije, hirurške tehnike) i potrebu za objektivizacijom i kvantifikacijom eventualnog oštećenja mozga nastalog tokom CEA, analogno troponinu i MB izomeru kreatin-kinaze kod ishemijskih oštećenja miokarda [226]. Kao potencijalni biomarkeri cerebralnog oštećenja najviše su izučavani neuron specifična enolaza (NSE) i protein S100B [226-236].

Neuron specifična enolaza (NSE, γ -enolaza) predstavlja izoenzim glikolitičkog puta, koji je predominantno prisutan u citoplazmi neurona. Ovaj hidrosolubilni protein, koji čini oko 1.5% ukupne mase proteina mozga, se nakon lezije nervnog tkiva otpušta u krv i likvor, sa biološkim poluživotom od 48h. Osim neurona, u značajnim koncentracijama se nalazi još samo u eritrocitima i ćelijama nekih tumora neuroendokrinog porekla (neuroblastom, seminom, mikrocelularni karcinom itd.). Povišene koncentracije NSE u serumu i cerebrospinalnom likvoru, kao i njihove korelacije sa težinom oštećenja moždanog tkiva pronađene su kod pacijenata sa akutnim cerebrovaskularnim insultom [226-229].

Protein S-100B je kalcijum-vezujući protein, koji se u najvećim koncentracijama nalazi u glijalnim ćelijama (astrociti i oligodendrociti). Pretpostavlja se da su povišene serumske i likvorne koncentracije ovog proteina koje se nalaze pri različitim insultima (globalna i fokalna moždana ishemija, cerebralna trauma, ekstrakorporalna cirkulacija) posledica otpuštanja i sekrecije iz astrocita. Protein S-100B ima kratak biološki poluživot (oko 2h) i izlučuje se urinom [230].

Više studija ispitalo je značaj *NSE* i *S-100B* kao biomarkera subkliničkog moždanog oštećenja tokom karotidne endarterektomije sa kontroverznim rezultatima. U prospektivnoj studiji *Connolly i saradnici (2001)* su ustanovili značajnu korelaciju između postoperativno povišenih serumskih vrednosti S-100B i razvoja kognitivne disfunkcije [231]. Ispitujući ulogu vrste anestezije *Wijeyaratne i saradnici (2009)* su konstatovali značajno više vrednosti NSE kod pacijenata operisanih u opštoj anesteziji, hipotetišući o mogućem protektivnom efektu regionalne anestezije [232], dok su *Kalimeris i saradnici (2013)* zapazili značajno veću incidencu PKD i povišenih vrednosti biomarkera cerebralnog oštećenja kod pacijenata kod kojih je za održavanje opšte anestezije korišćen propofol u poređenju sa sevofluranom [233]. Za razliku od ovih studija, *Godet i saradnici (2001)* nisu utvrdili povezanost između postoperativnih vrednosti S-100B i razvoja klinički evidentnog neurološkog deficita

[234]. Takođe, *Rasmussen i saradnici (2000)* nisu pronašli korelaciju između razvoja PKD i vrednosti biomarkera cerebralnog oštećenja nakon nekomplikovane CEA [235].

U jednoj studiji koja je poredila pojavu kognitivne disfunkcije i promene u serumskim vrednostima NSE i S-100B u zavisnosti od upotrebe protektivnog šanta, *Palombo i saradnici (2007)* nisu pronašli značajne razlike između dve grupe pacijenata [236].

1.11. ISHEMIJSKO I REPERFUZIONO OŠTEĆENJE MOZGA

Kompleksni mehanizmi regionalnih hemodinamskih, metaboličkih i biohemijskih promena koji nastaju u ispilateralnoj hemisferi ljudskog mozga tokom smanjenog protoka izazvanog klemovanjem i nakon reperfuzije deklemovanjem karotidne arterije nisu dovoljno poznati. Takođe nije sasvim razjašnjeno ni kakve posledice ove promene i njihova dinamika imaju na funkciju i strukturni integritet neurona u različitim delovima mozga.

Dosadašnja istraživanja ukazuju da neuroni u različitim delovima CNS-a nisu jednako osetljivi, odnosno podložni poremećaju funkcije ili ćelijskoj smrti u prisustvu specifičnih patofizioloških stanja. Ovaj fenomen *selektivno vulnerabilnih neurona (SVN)* najverovatnije je posledica kombinacije više faktora, kao što su potreba za visokoenergetskim fosfatima (ATP), metabolizma specifičnih neurotransmitera, različitih interakcija između nervnih ćelija, regionalne cirkulatorne anatomije i lokalne regulacije mikrocirkulacije [237-239].

Rezultati eksperimentalnih studija pokazali su da oštećenje mozga koje nastaje tokom ishemije i reperfuzije ima nekoliko važnih karakteristika koje su posledica različitih patofizioloških mehanizama:

- *Gubitak visokoenergetskih fosfata.* Cerebralne zalihe ATP-a zavise od konstantne perfuzije i potpuno se iscrpljuju nakon samo 4 minuta kompletne ishemije. Nastali energetske deficit povezan je sa depolarizacijom i gubitkom normalnog gradijenta Ca^{2+} , što pokreće lanac događaja koji uključuju lipolizu u periodu ishemije praćenu metabolizmom slobodnih masnih kiselina (SMK) i stvaranjem superoksidnih radikala (O_2^-) tokom reperfuzije. Tokom reperfuzije zalihe ATP-a se brzo oporavljaju i u roku od 15 minuta vraćaju na normalne vrednosti [240].
- *Reperfuziono oštećenje.* Morfološke studije ishemijskog cerebralnog oštećenja su pokazale da lezije tkiva najvećim delom nastaju u periodu reperfuzije i identifikovale zone selektivno vulnerabilnih neurona (hipokampalni CA1 piramidalni neuroni, kao i kortikalni piramidalni neuroni u slojevima 3 i 5). Reperfuziono oštećenje je dinamički proces koji prolazi kroz dve faze. Nakon 15 minuta reperfuzije u SVN se uočava pojava citoplazmatskih mikrovakuola,

dok nakon 6h dolazi do razvoja progresivnog neuronskog oštećenja koje u roku od 48-72h vodi u njihovu dezintegraciju [237,239,240].

- *Postishemijska hipoperfuzija.* Kvalitativne i kvantitativne studije su pokazale da nakon 10-20 minuta indukovane globalne ishemije mozga slede duži (90 minuta) periodi kapilarne hipoperfuzije sa vrednostima od oko 30% normalnih. Obzirom da se uprkos kapilarnoj hipoperfuziji rezerve ATP-a brzo obnavljaju, ovaj fenomen najverovatnije nije involviran u propadanje neurona. U prilog tome govore i podaci da pojedine supstance kao što su kalcijumski antagonisti, superoksid dizmutaza i deferoxamin inhibiraju kapilarnu hipoperfuziju, ali imaju veoma malo uticaja na preživljavanje neurona [240].
- *Inhibicija sinteze proteina.* Tokom postishemijske reperfuzije, sinteza proteina u selektivno vulnerabilnim neuronima je značajno suprimirana [240].

1.11.1. Patofiziološki mehanizmi ishemijsko-reperfuzionog oštećenja

Postoje dve aktuelne teorije koje pokušavaju da objasne selektivnu osetljivost i patofiziološke mehanizme oštećenja neurona tokom ishemije i reperfuzije mozga. *Ekscitotoksična teorija* je predominantno bazirana na događajima tokom ishemije, dok se *teorija oksidativnog oštećenja* uglavnom zasniva na patofiziološkim događajima tokom reperfuzije [240].

1.11.1.1. Ekscitotoksično oštećenje

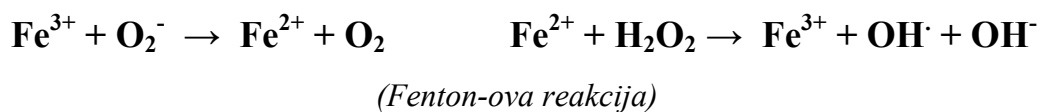
Ova teorija prepostavlja da tokom ishemijom uzrokovane depolarizacije selektivno vulnerabilni neuroni (SVN) u sinaptičke pukotine otpuštaju velike količine neurotransmitera glutamata, što izaziva ekscitativnu stimulaciju *ionotropnih (NMDA i AMPA)* i *metabotropnih glutamatskih receptora (mGluR)*. Stimulacija NMDA receptora otvara Ca^{2+} kanale, izazivajući influks Ca^{2+} u ćeliju, dok stimulacija AMPA receptora izaziva influks Na^+ . Povećane intracelularne koncentracije Na^+ , ometajući normalni $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ transportni sistem, sa svoje strane dodatno utiču na povećanje intracelularnog Ca^{2+} . Visoke koncentracije intracelularnog Ca^{2+} ispoljavaju citotoksične efekte i izazivaju ćelijsku smrt. Depolarizacija i povećane koncentracije Ca^{2+} takođe aktiviraju lipaze, izazivaju intenzivnu lipolizu povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina (SMK). Istovremeno je inhibirano preuzimanje i uklanjanje glutamata od strane presinaptičkih neurona i glije usled energetskog deficita izazvanog ishemijom, prisustvom arahidonske kiseline i produkata lipidne

peroksidacije. Prisustvo glutamata i povećanje intracelularne koncentracije Ca^{2+} (sa $\sim 70\text{nM}$ na $\sim 30\mu\text{M}$), sa svoje strane dodatno stimulišu oslobađanje glutamata iz presinaptičkih vezikula, zatvarajući krug ekscitotoksičnog oštećenja [240].

1.11.1.2. Oksidativno oštećenje

Teorija oksidativnog oštećenja pretpostavlja da su strukturna oštećenja tokom reperfuzije posledica ekscesivnog i nekontrolisanog stvaranja kiseoničnih slobodnih radikala (KSR), čija količina prevazilazi antioksidantni kapacitet ćelija i ekstracelularne tečnosti. Izuzetna reaktivnost KSR koja je posledica jednog nesparenog elektrona, uslovljava peroksidaciju drugih molekula (prvenstveno lipida, a zatim proteina, DNK, ugljenih hidrata) i započinjanje lančane reakcije stvaranja novih, sekundarnih radikala i progresivnog oštećenja tkiva [240].

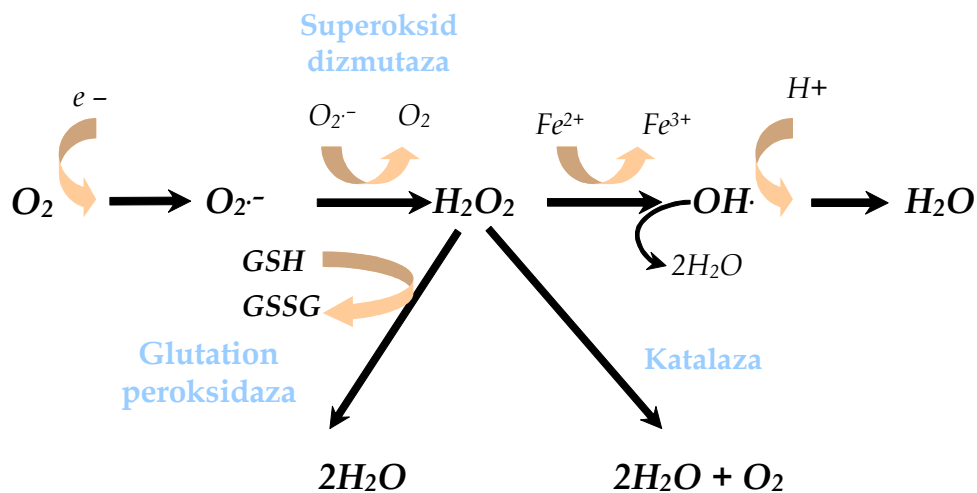
Tokom perioda ishemije usled aktivacije fosfolipaze C (depolarizacijom) i fosfolipaze A_2 (povišen intracelularni Ca^{2+}), dolazi do oslobađanja slobodnih masnih kiselina (SMK), a posebno arahidonske kiseline, čije povišene koncentracije perzistiraju i tokom ranih faza reperfuzije. Lipoliza je značajno veća u selektivno vulnerabilnim u poređenju sa drugim regijama mozga. Smatra se da bi upravo metabolizam slobodne arahidonske kiseline iniciran reperfuzijom mogao da predstavlja osnovni izvor prekomerne produkcije KSR. U reakciji katalizovanoj ciklooksigenazom, arahidonskoj kiselini se dodaju dva molekula O_2 , pri čemu nastaje prostaglandin PGG, koji se brzo peroksidacijom pretvara u PGH uz oslobađanje superoksidnog anjona (O_2^-) [240]. U različitim reakcijama superoksid ima potencijal stvaranja drugih potentnih oksidanasa kao što su vodonik peroksid (H_2O_2), hidroksilni radikal (OH^\cdot) i peroksinitrit (ONOO^-). Hidroksilni radikal je veoma reaktivan i toksičan i bez diskriminacije reaguje sa svakim molekulom u svojoj okolini, izazivajući oštećenje molekula DNK, proteina, ugljenih hidrata i lipida [242]. Stvara se u prisustvu prelaznih metala kao što je gvožđe (Fe^{3+}), koje se u velikim količinama nalazi u glijalnim ćelijama u obliku feritina i transferina:



Peroksinitrit (ONOO^-) nastaje reakcijom superoksida (O_2^-) sa azot-oksidom (NO) koga produkuje neuronalna azot-oksid sintetaza (NOS), i smatra se da ovaj

radikal ima važnu ulogu u inicijaciji lipidne peroksidacije. Produkti nitrozilacije tirozina (nitrotirozin) posredovane peroksinitritom mogu se naći u SVN nakon reperfuzije [240].

Hipoteza slobodnih radikala pretpostavlja da su SVN posebno osetljivi na oštećenje, jer su deficitarni u glutation peroksidazi (jedan od glavnih enzimskih Se-zavisnih antioksidativnih sistema), a istovremeno okruženi glijalnim ćelijama koje sadrže i otpuštaju gvožđe tokom ishemije i reperfuzije. Slika 29 prikazuje reakcije eliminacije kiseoničnih slobodnih radikala enzimskim antioksidantnim sistemom [242].



Slika 29. Reakcije eliminacije KSR enzimskim antioksidantnim sistemom: *Superoksid dizmutaza (SOD) prevodi $O_2^{\cdot-}$ u H_2O_2 , dok se H_2O_2 aktivnošću glutation peroksidaze (GPx) ili katalaze redukuje u H_2O . U slučaju da je povećana aktivnost SOD u odnosu na aktivnost GPx i/ili katalaze dolazi do nagomilavanja H_2O_2 , koji može biti preveden u toksični OH^{\cdot} . Posledica smanjene aktivnosti SOD u odnosu na aktivnost GPx i/ili katalaze je nagomilavanje $O_2^{\cdot-}$, što ukazuje na značaj ravnoteže između različitih enzima antioksidantnog sistema [242].*

Lipidna peroksidacija predstavlja niz KSR-posredovanih lančanih reakcija, koje u prisustvu tranzicionih metala mogu da se šire geometrijskom progresijom, izazivajući značajan gubitak polinezasićenih masnih kiselina. Nastale promene u konformaciji membranskih lipida dovode do promena permeabiliteta ćelijske membrane, poremećaja ionskog transporta i stvaranja citotoksičnih degradacionih

metabolita lipidnih peroksida [242]. Produkti lipidne peroksidacije prevode se u aldehide, kao što je malondialdehid, čije se nagomilavanje u periodu reperfuzije može dokazati u *Golgi* kompleksu selektivno vulnerabilnih neurona. Pomenuti fenomen postishemijske kapilarne hipoperfuzije je verovatno takođe delimično uzrokovan lipidnom peroksidacijom, jer se može inhibirati superoksid dizmutazom i deferoksaminom. Proces lipolize nije ograničen samo na period ishemije, već se nastavlja i tokom reperfuzije, delujući sinergistički sa lipidnom peroksidacijom u procesu destrukcije ćelijske membrane [240].

Oksidativni stres i hiperprodukcija slobodnih radikala se *in vivo* mogu dokazati i kvantifikovati direktnim i indirektnim metodama:

- a) *Direktno određivanje slobodnih radikala* u živom organizmu je zbog njihove velike reaktivnosti i kratkog poluživota veoma teško. Oni se direktno mogu meriti samo *in vitro* primenom fizičko-hemijskih metoda kao što je rezonanca elektronskog spina (ESR) ili pulsna radioliza. U živim organizmima oni se mogu direktno ispitivati samo ukoliko se sa specifičnim jedinjenjima "uhvate u klopku" ("*spin traps*"), a zatim se na osnovu energije apsorpcije *ex vivo* mogu ispitivati metodom elektronske rezonance spina [243].
- b) *Indirektno određivanje aktivnosti slobodnih radikala* je najčešće primenjivano u kliničkoj praksi, a najveći broj tehnika se bazira na metodama "*otisaka prstiju*" ("*fingerprint*"). Ovim metodama se otkriva i meri aktivnost slobodnih radikala, odnosno hemijske promene koje oni prouzrokuju u interakciji sa ciljnim molekulima, kao što su lipidi (proizvodi lipidne peroksidacije), proteini (karbonilne grupe, tiol grupe) i DNK (8-hidroksi-2-deoksiguanozin ili 5-OH metiluracil u urinu). Najveći broj markera oksidativnog oštećenja reflektuju posledice ataka slobodnih radikala na polinezasićene masne kiseline u klasičnom putu, koji uključuje lipidnu peroksidaciju, stvaranje hidroperoksida, endoperoksida, dugoživećih aldehida i krajnjih proizvoda njihove degradacije. Najčešće su korišćene metode određivanja količine malondialdehida (MDA) i reaktanata sa tiobarbiturnom kiselinom (TBARs) u biološkom materijalu kao pokazatelja intenziteta lipidne peroksidacije i indirektno oksidativnog stresa. Delujući na katalitičke i strukturne proteine, KSR takođe izazivaju njihovu oksidativnu modifikaciju. Međutim, pojava karbonilnih grupa u proteinima nije apsolutno specifična za oksidativnu modifikaciju, jer one mogu biti dodate na

ostatke aminokiselina i u procesu glikozilacije proteina. Oksidativni stres se *in vivo* indirektno može pratiti i određivanjem promena koncentracije enzimskih (SOD, GPx) i ne-enzimskih (proteini koji vezuju prelazne metale, proteinske SH grupe, antioksidansi male molekulske mase) antioksidanasa u humanoj plazmi, eritrocitima ili tkivu [243-245].

Oksidativna i ekscitotoksična teorija nisu međusobno isključive i najverovatnije zajedno učestvuju u oštećenju neurona nakon ishemije i reperfuzije. Međutim, veoma skroman uspeh terapijskih pristupa usmerenih na blokadu ekscitotoksičnih neurotransmitera, kao i mehanizama slobodnih radikala govori u prilog tome da su u propadanje i smrt vulnerabilnih neurona pored ovih, verovatno uključeni i drugi kompleksni mehanizmi kao što su na primer kalpainom-posredovana proteoliza, promene regulacije sinteze proteina i apoptoza [240].

1.11.2. Uloga ishemijsko-reperfuzionog oštećenja u cerebrovaskularnom insultu i hirurgiji karotidnih arterija

Ogromna većina dokaza vezanih za ulogu oksidativnog oštećenja mozga tokom ishemije i reperfuzije zasniva se na eksperimentalnim zapažanjima na laboratorijskim životinjama i ćelijskim kulturama. Postoji znatno manje relevantnih kliničkih studija koje su se bavile istraživanjem uloge ishemijsko-reperfuzionog oštećenja i oksidativnog stresa u akutnom ishemijskom cerebrovaskularnom insultu kod čoveka [246-259]. Nekoliko studija japanskih autora pokazalo je efikasnost terapije *edaravonom*, potentnim antioksidansom i skavendžerom slobodnih radikala, u poboljšanju funkcionalnog ishoda nakon akutnog cerebrovaskularnog insulta [247-249]. U kontrolisanoj prospektivnoj studiji na 250 pacijenata, autori su na otpustu i nakon tri meseca prema modifikovanoj Rankin skali pronašli značajno funkcionalno poboljšanje kod pacijenata randomizovanih da primaju edaravon poređenju sa placeboom [247]. *Feng i saradnici* su u *Cochrane analizi (2011)* demonstrirali slične rezultate [248]. *Uno i saradnici (2005)* su kod pacijenata sa akutnim CVI tretiranim ovim antioksidativnim lekom konstatovali značajno niže vrednosti biomarkera lipidne peroksidacije (OxLDL) i moždanog oštećenja (protein S100B) u poređenju sa pacijentima na terapiji placeboom [249]. *Lees i saradnici SAINT (Stroke - Acute Ischemic NXY Treatment) studije (2006)*, su pokazali da terapija drugim jedinjenjem koji uklanja slobodne radikale (NXY-059) u akutnoj fazi CVI, poboljšava distribuciju

skora modifikovane Rankin skale nakon 90 dana u poređenju sa placebo. U grupi pacijenata podvrgnutih trombolizi (*alteplase*), autori su kod onih na terapiji sa NXY-059 takođe našli značajno manju incidencu hemoragijske transformacije šloga (P=0.001) i simptomatske intrakranijalne hemoragije (P=0.036) [250].

S obzirom da karotidna endarterektomija predstavlja klinički model diskretne epizode fokalne cerebralne hipoperfuzije praćene reperfuzijom (klemovanje i deklemovanje karotidne arterije), više autora je ispitivalo ulogu oksidativnog stresa u hirurgiji karotidnih arterija. Rezultati ovih studija ukazuju da postoji značajna produkcija KSR u mozgu nakon deklemovanja karotidne arterije, koja ima značajne kliničke implikacije [251-259]. Direktno određujući KSR u ipsilateralnoj jugularnoj veni pre, tokom i nakon klemovanja ACI "spin trap" metodom *Holm i saradnici (2001)* su konstatovali da povećanje aktivnosti KSR korelira sa stepenom karotidne stenozе [251], dok su *Bacon i saradnici (1996)* našli značajno smanjenje antioksidantnog kapaciteta jugularne, u poređenju sa sistemskom plazmom nakon karotidnog deklemovanja [252]. U studiji na 24 pacijenta operisana sa rutinskim korišćenjem šanta *Soong i saradnici (1996)* su u ipsilateralnoj jugularnoj veni pronašli značajan porast koncentracije malondialdehida (MDA) 60 sekundi nakon deklemovanja karotidne arterije [253]. Koncentracije MDA su korelirale sa dužinom klemovanja, a autori su hipotetisali da čak i kratki periodi hipoperfuzije neophodni za zatvaranje arteriotomije nakon ekstrakcije šanta (do 3 minuta) mogu izazvati značajno povećanje oksidativnog stresa mozga tokom reperfuzije [253]. Kod 90 pacijenata operisanih bez šanta, *Suga i saradnici (2007)* su nakon karotidnog deklemovanja u jugularnoj veni našli značajno povišene koncentracije produkata lipidne peroksidacije (MDA-LDL) u odnosu na početne vrednosti i pretpostavili korelaciju između oksidativnog stresa i postoperativnog razvoja sindroma cerebralne hiperperfuzije [254]. Ista grupa istraživača pokazala je da se razvoj hiperperfuzionog sindroma može prevenirati preoperativnom terapijom antioksidativnim lekovima (*edaravonom*) [255]. U drugoj studiji, ispitujući jugularne koncentracije istog biomarkera oksidativnog stresa, ovi autori su pronašli korelaciju između povišenih vrednosti MDA-LDL (*malondialdehid-oksidativno izmenjeni LDL*) nakon karotidnog deklemovanja i razvoja postoperativne kognitivne disfunkcije [256]. *Kalimeris i saradnici (2013)* su dokazali da je korišćenje propofola u poređenju sa sevofluranom za anesteziju tokom CEA povezano sa značajno nižim jugularnim koncentracijama biomarkera

oksidativnog stresa (MDA-LDL) i učestalosti kognitivne disfunkcije i spekulirali da ovi efekti mogu biti povezani sa antioksidativnim svojstvima propofola [233]. *Weigand i saradnici (1999)* su pokazali da kod pacijenata sa promenama u SSEP tokom klemovanja karotidne arterije dolazi do značajnog povećanja relativnih jugularnih vrednosti MDA, u poređenju sa pacijentima sa nepromenjenim nalazom SSEP, uprkos značajno kraćem vremenu relativne ishemije (6 min. prema 30 min.) [257]. Takođe analizirajući selektivnu upotrebu šanta, *Parsson i saradnici (2000)* su kod pacijenata šantovanih na osnovu vrednosti RP <40mmHg našli značajno niže jugularne vrednosti medijatora inflamatornog odgovora (IL-1 β) u poređenju sa pacijentima operisanim bez šanta [258].

Grupa istraživača sa *Heidelberg i Semmelweis univerziteta* demonstrirala je da pored akutnih implikacija tokom i neposredno nakon CEA, oksidativno oštećenje igra važnu ulogu i u razvoju restenoze endarterektomisane karotidne arterije. Autori su pokazali da sprečavanje lančanih reakcija oksidativnog stresa (superoksid-dizmutaza mimeticima i skavendžerima peroksinitrita) značajno inhibira stvaranje neointime na mestu karotidne endarterektomije [259,260].

U aktuelnoj literaturi nedostaju klinička istraživanja koja bi ispitivala uticaj ishemije i reperfuzije tokom karotidne endarterektomije na oksidativno oštećenje mozga komparirajući pacijente operisane sa i bez rutinske upotrebe šanta.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. RADNA HIPOTEZA

Na osnovu dosadašnjih saznanja i dostupnih literaturnih podataka, formulisana je radna hipoteza:

Rutinska primena protektivnog intraluminalnog šanta tokom karotidne endarterektomije u regionalnoj anesteziji pruža zaštitu mozga od ishemijskog i reperfuzionog oštećenja, što se može dokazati komparativnom analizom kliničkih i biohemijskih pokazatelja ishemijskog i reperfuzionog oštećenja mozga kod pacijenata operisanih sa i bez primene šanta.

2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Za proveru postavljene hipoteze, postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja:

- utvrditi ishod i neposredne rezultate lečenja pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji sa i bez rutinske primene protektivnog šanta
- utvrditi promene koncentracija biohemijskih pokazatelja moždanog oštećenja (neuron specifična enolaza, protein S-100B) u perifernoj krvi pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji sa i bez rutinske primene šanta
- utvrditi promene koncentracije laktata u jugularnoj krvi pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji sa i bez rutinske primene šanta
- utvrditi stepen oksidativnog oštećenja lipida određivanjem promena biohemijskih pokazatelja lipidne peroksidacije (malondialdehid) u krvi ipsilateralne jugularne vene tokom karotidne endarterektomije sa i bez rutinske primene šanta
- utvrditi stepen oksidativnog oštećenja proteina određivanjem promena biohemijskih pokazatelja aktivnosti slobodnih radikala (količina karbonilnih grupa proteina, proteinskih tiol grupa i koncentracija nitrotirozina) u krvi ipsilateralne jugularne vene tokom karotidne endarterektomije sa i bez rutinske primene šanta
- utvrditi promene u aktivnosti ključnih antioksidantnih enzima u perifernoj krvi pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji sa i bez rutinske primene šanta

3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

3.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISTRAŽIVANJA

Prospektivna studija obuhvatila je pacijente Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS kod kojih je u periodu od 01.01.2012. godine do 31.12.2012. godine, od strane jednog hirurga istraživača učinjena karotidna endarterektomija zbog hemodinamski značajnog (>70%), aterosklerotskog suženja karotidne arterije. Indikacija za hirurško lečenje je u svim slučajevima postavljena od strane Konzilijuma Klinike, na osnovu duplex ultrasonografskog pregleda, a shodno aktuelnim vodičima i preporukama za lečenje karotidne bolesti [129,130,261].

Pacijenti su uključeni u studiju na osnovu zadovoljenih sledećih kriterijuma:

- ultrasonografski dijagnostikovana hemodinamski značajna stenoza najmanje jedne unutrašnje karotidne arterije veća od 70%
- pismeni pristanak pacijenta na učešće u studiji

Sledeći kriterijumi definisani su kao ekskluzioni:

- ranija operacija na ipsilateralnoj karotidnoj arteriji
- urgentna karotidna endarterektomija
- hirurški zahvati, uključujući i operaciju kontralateralne karotidne arterije u prethodnih 90 dana
- ultrasonografski, angiografski ili intraoperativno konstatovano udruženo postojanje patoloških elongacija (kinking, coiling) ili dilatacija (aneurizma) karotidnih arterija
- prisustvo intrakranijalnog patološkog supstrata na CT-u (ekspanzivne lezije, intrakranijalne aneurizme, AV malformacije)
- ranije kraniocerebralne povrede
- ranija dijagnoza sistemske inflamatorne ili maligne bolesti
- nemogućnost primene loko-regionalne anestezije
- ekstenzivne lezije karotidnih arterija koje zahtevaju upotrebu grafta
- razvoj neuroloških poremećaja tokom trominutnog probnog klemovanja karotidnih arterija

Nakon što su detaljno informisani, svi pacijenti su dali pismeni pristanak za učešće u studiji. Etički komitet Medicinskog fakulteta u Beogradu odobrio je izvođenje studije (odluka br. 440/X-17).

Metodom slučajnog izbora pacijenti su preoperativno podeljeni u dve grupe:

- a) grupa sa šantom (sCEA)* – pacijenti operisani konvencionalnom tehnikom endarterektomije uz rutinsku primenu šanta
- b) grupa bez šanta (eCEA)* – pacijenti operisani everzionom tehnikom endarterektomije bez primene šanta.

3.2. PREOPERATIVNA EVALUACIJA

Preoperativna evaluacija bolesnika podrazumevala je detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, doppler i duplex ultrasonografsko ispitivanje, teleradiografiju grudnog koša, elektrokardiografski pregled uz kardiološku evaluaciju, neurološki pregled, multidetektorsku kompjuterizovanu tomografiju (MDCT) endokranijuma, kao i laboratorijsko ispitivanje.

Anamnestički su dobijeni podaci vezani za osnovnu bolest (simptomatologija karotidne bolesti), kao i detaljni podaci o pratećim oboljenjima, kardiovaskularnim faktorima rizika, prethodnoj terapiji, ranijim hospitalizacijama i operacijama, kao i eventualnim alergijama.

Fizikalni pregled uključio je i doppler ultrasonografsku evaluaciju arterijskog statusa donjih ekstremiteta određivanjem pedo-brahijalnih indeksa (PBI) u vaskularnoj ambulanti KCS (Elcat, Vasolab 5000).

U svim slučajevima indikacija za hirurško lečenje i stepen stenozе obolele, kao i kontralateralne karotidne arterije potvrđeni su duplex ultrasonografskim pregledom u vaskularnoj ambulanti Kliničkog centra Srbije, od strane iskusnog angiologa (Siemens, Acuson S1000). Stepен suženja karotidne arterije izražavan je u procentu gubitka površine poprečnog preseka lumena na mestu najvećeg suženja, prema ECST metodi [35,103].

Jedan dan pre planirane operacije svi pacijenti su podvrgnuti detaljnom neurološkom pregledu od strane nezavisnog specijaliste neurologije, kao i multidetektorskoj kompjuterizovanoj tomografiji (MDCT) endokranijuma (GE Medical Systems, LightSpeed¹⁶). Na osnovu anamnestičkih podataka i neurološkog nalaza svi pacijenti su klasifikovani na one sa *simptomatskom* i *asimptomatskom* karotidnom bolešću. Na osnovu interpretacije snimaka od strane neuroradiologa i neurologa, svi nalazi MDCT-a su klasifikovani kao *uredni* ili *patološki*.

Na dan planirane operacije, nakon 12h gladovanja pacijentima je iz periferne vene uzet uzorak krvi za određivanje biohemijskih pokazatelja ateroskleroze i inflamacije (holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, hilomikroni, Apo A1, Apo A2, Apo B, Apo E, HbA_{1C}, homocistein, interleukin 6, hsCRP).

3.3. OPERATIVNI POSTUPCI

3.3.1. Premedikacija, anestezija i monitoring

Svi bolesnici su premedicirani midazolamom (0.07 mg/kg telesne mase) intramuskularno, 30 minuta pre uvida u operacionu salu. U vene kontralateralnog gornjeg ekstremiteta plasirane su dve plastične kanile (16 G) za administriranje lekova i infuzionih rastvora, kao i uzimanje uzoraka venske krvi tokom i nakon operacije [262].

Po uvodu u operacionu salu plasirana je intraarterijska kanila (20 G) u radijalnu arteriju kontralateralne ruke za invazivno merenje arterijskog pritiska i uspostavljen je monitoring kardiovaskularnog i respiratornog sistema koji je podrazumevao kontinuirano praćenje petokanalnog elektrokardiograma (EKG), direktno invazivno merenje arterijskog pritiska i pulsnu oksimetriju [262]. Monitoring regionalne cerebralne saturacije kiseonikom (rSO₂) tokom operacije izvođen je metodom “near-infrared” spektroskopije (NIRS) uz pomoć aparata INVOSTM 5100C (Covidien, Boulder CO, USA), sa po jednim senzorom postavljenim na frontalnu regiju pacijenta za svaku hemisferu. Tokom klemovanja karotidnih arterija, sniženje apsolutne vrednosti rSO₂ ipsilateralne hemisfere ispod 50, ili za više od 20% u odnosu na početne vrednosti, smatrane su značajnim [263-265].

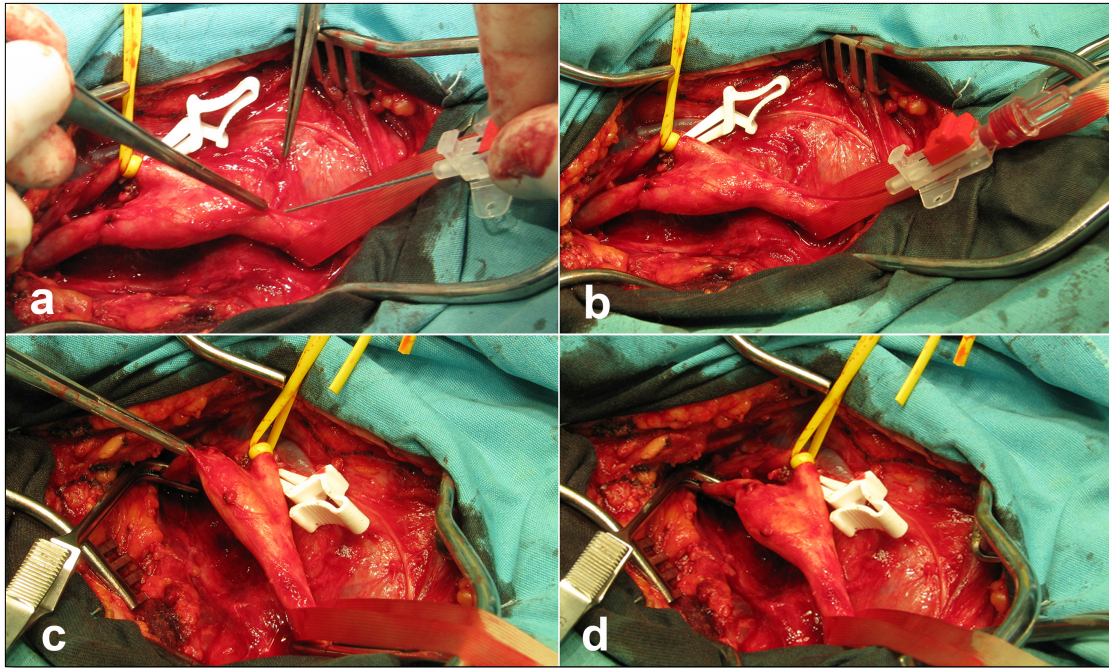
Sve operacije izvedene su u regionalnoj anesteziji koja je postignuta kombinacijom duboke i površne blokade cervikalnog pleksusa, mešavinom 20ml 0.5% bupivakaina i 14ml 2% lidokaina.

Monitoring neurološke funkcije sproveden je tokom cele procedure od strane anesteziologa, održavanjem verbalne komunikacije sa bolesnikom i kontrolom motorike kontralateralne šake. Kod pacijenata bez promena neurološke funkcije nakon trominutnog probnog klemovanja karotidnih arterija, operacija je nastavljena shodno preoperativnoj odluci o primeni protektivnog šanta. Pacijenti koji su razvili neurološke smetnje tokom probnog klemovanja isključeni su iz studije i povrnuti karotidnoj endarterektomiji uz obavezno plasiranje intraluminalnog protektivnog šanta.

3.3.2. Karotidna endarterektomija

Po postizanju regionalne anestezije, dezinfekciji i sterilnoj izolaciji operativnog polja, karotidnim arterijama je pristupano uzdužnim rezom po prednjoj ivici sternokleidomastoidnog mišića, u anatomskoj projekciji karotidne bifurkacije. Po ekspoziciji karotidnog omotača operativna rana je dodatno irigirana sa 10ml 2% lidokaina. Od strane anesteziologa je sistemski ordiniran heparin u dozi od 100 i.j./kg telesne mase u intravenskom bolusu. Nakon otvaranja karotidnog omotača učinjena je pažljiva disekcija zajedničke, spoljašnje i unutrašnje karotidne arterije, koje su zauzdane gumenim trakama. Plasirana je plastična kanila (20 G) u ipsilateralnu unutrašnju jugularnu venu za intraoperativno uzorkovanje jugularne venske krvi.

Po kompletnoj disekciji, zajednička i spoljašnja karotidna arterija su probno klemovane, te je direktno izmeren retrogradni pritisak u unutrašnjoj karotidnoj arteriji preko plastične kanile (22 G) plasirane u zajedničku karotidnu arteriju i povezane sa transdjuserom za invazivno merenje pritiska (Slika 30 a, b).



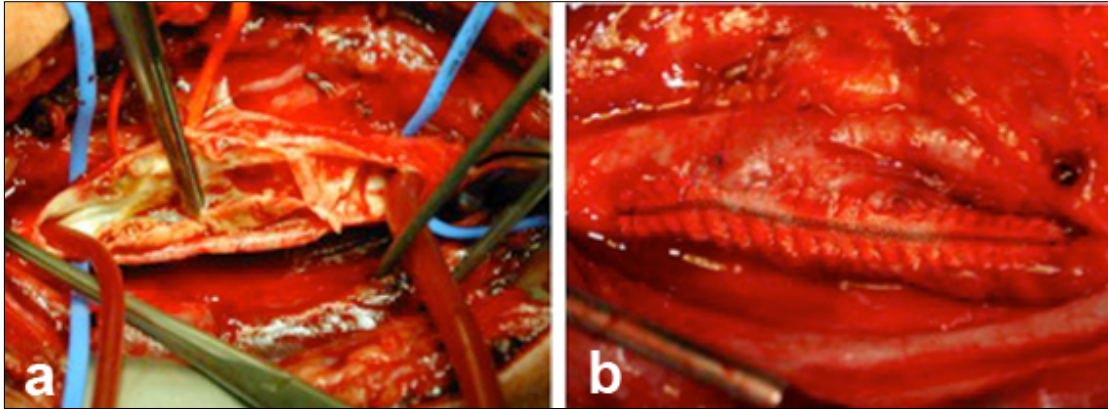
Slika 30. Merenje retrogradnog pritiska i probno klemovanje karotidne arterije.

Po završenom merenju i ekstrakciji kanile, klemovana je i unutrašnja karotidna arterija. Tokom ovog trominutnog probnog klemovanja od strane anesteziologa je evaluiran neurološki status bolesnika na opisani način (Slika 30 c, d). Kod pacijenata kod kojih nije došlo do promene neurološke funkcije, karotidna endarterektomija je bez deklemovanja nastavljena shodno preoperativnoj randomizaciji: konvencionalnom tehnikom uz primenu protektivnog šanta ili everzionom tenikom bez primene protektivnog šanta.

3.3.2.1. Konvencionalna tehnika CEA sa primenom protektivnog šanta

Učinjena je uzdužna arteriotomija završnog dela zajedničke karotidne arterije koja je produžena na početni deo unutrašnje karotidne arterije do nivoa kranijalne ekstenzije aterosklerotskog plaka. Po učinjenoj arteriotomiji karotidni šant (Polyshunt, Perouse Medical, Ivry le Temple, France) plasiran je prvo distalno u unutrašnju karotidnu arteriju, retrogradno ispunjen krvlju, a zatim proksimalno u zajedničku karotidnu arteriju. Nakon ispiranja kroz poprečni nastavak, uspostavljen je protok kroz šant, a njegova pozicija je osigurana naduvavanjem okluzivnih balona. Zatim je učinjena direktna endarterektomija aterosklerotskog plaka završnog dela zajedničke, kao i početnih delova unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije u nivou

lamine elastike eksterne. Po dobijanju zadovoljavajućeg rezultata, arteriotomije su rutinski zatvarane ukrojenim dakronskim patch-em, kontinuiranim, evertirajućim polipropilenskim 6-0 šavom.

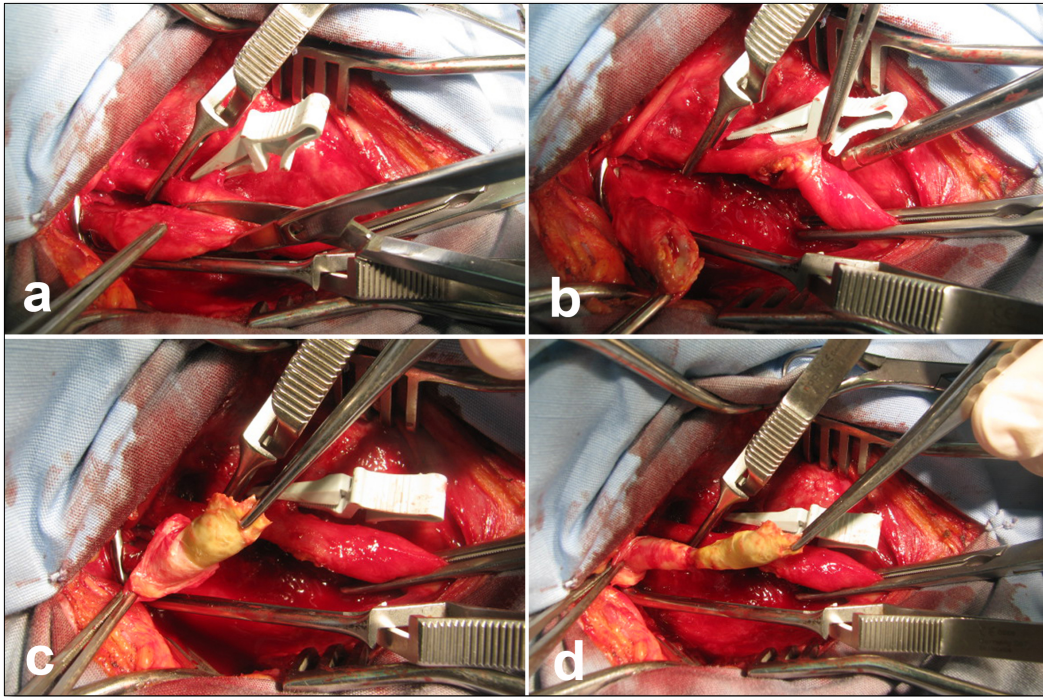


Slika 31. Konvencionalna CEA sa upotrebom šanta. Nakon uzdužne arteriotomije karotidne bifurkacije plasiran i uspostavljen protok kroz šant (a). Arteriotomija zatvorena Dakronskim patchem produžnim polipropilenskim šavom (b).

Pre plasiranja poslednjih šavova izduvani su okluzivni baloni šanta, te je isti ekstrahovan uz ispiranje anastomoze naizmeničnim otpuštanjem klema sa zajedničke, unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije. Po kompletiranju anastomoze, protok je uspostavljan prvo u spoljašnjoj, a tek onda i unutrašnjoj karotidnoj arteriji u cilju sprečavanja mikroembolizacija mozga eventualnim zaostalim partikulama i vazduhom.

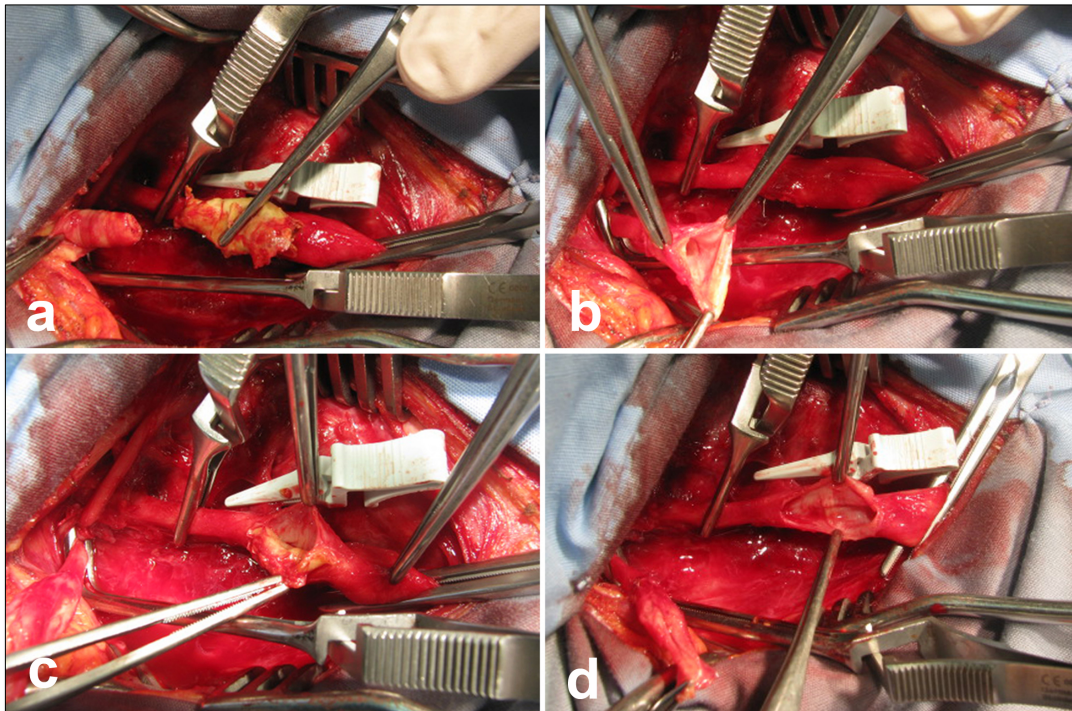
3.3.2.2. Everziona tehnika CEA bez primene protektivnog šanta

Za operaciju everzionom tehnikom, unutrašnja karotidna arterija je poprečno presečena na samom ishodištu iz karotidne bifurkacije. Nakon identifikacije adekvatnog sloja, učinjena je everziona endarterektomija unutrašnje karotidne arterije posuvratanjem adventicije i lamine elastike eksterne preko aterosklerotskog plaka, do njegove kompletne ekstrakcije. (Slika 31)



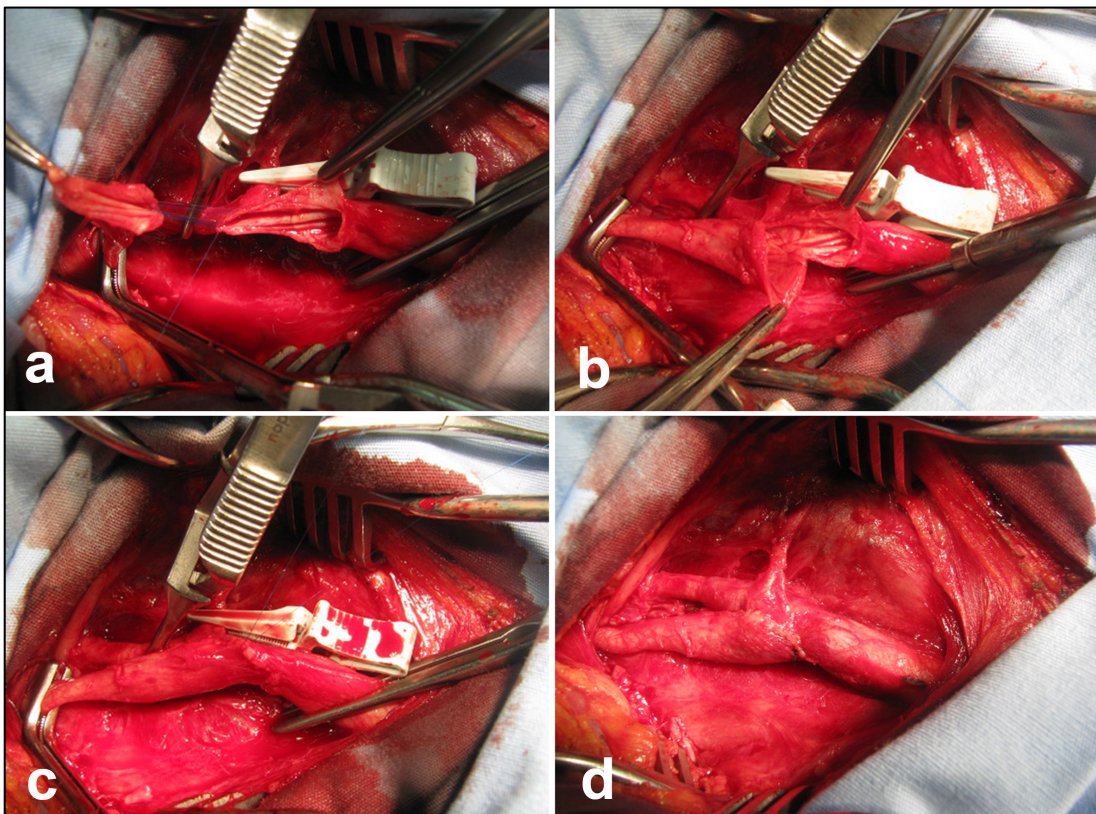
Slika 31. Everziona CEA. ACI se odseca na ishodištu (a, b) i nakon identifikacije endarterektomijskog sloja učini se everziona EA unutrašnje karotidne arterije (c, d).

Zatim je rađena delom direktna, a delom everziona endarterektomija karotidne bifurkacije, završnog dela zajedničke i početnog segmenta spoljašnje karotidne arterije. (Slika 32)



Slika 32. Everziona CEA. Nakon ekstrakcije plaka iz ACI (a, b), učinjena je endarterektomija karotidne bifurkacije (c, d).

Po postizanju adekvatnog rezultata, unutrašnja karotidna arterija je reimplantirana na ishodište produžnim evertirajućim polipropilenskim 6-0 šavom. Pre plasiranja poslednjih šavova, anastomoza je ispirana naizmeničnim otpuštanjem klema sa zajedničke, spoljašnje i unutrašnje karotidne arterije, a po kompletiranju anastomoze, protok je uspostavljan prvo u spoljašnjoj, a zatim u unutrašnjoj karotidnoj arteriji. (Slika 33)



Slika 33. Everziona CEA. Nakon postizanja adekvatnog rezultata ACI je reimplantirana na ishodište produžnim polipropilenskim šavom (a-d).

Tokom operacije u više navrata je uzimana krv za određivanje koncentracija posmatranih biohemijskih pokazatelja i to:

- krv iz periferne vene kontralateralnog gornjeg ekstremiteta pre klemovanja karotidne arterije (i) i 24h nakon završene operacije (ii) za određivanje koncentracija biohemijskih pokazatelja oštećenja mozga (neuron specifična

enolaza, protein S-100B) i antioksidantnog kapaciteta (glutation peroksidaza i superoksid dismutaza)

- krv iz ipsilateralne unutrašnje jugularne vene za određivanje koncentracija biohemijskih pokazatelja reperfuzionog oštećenja mozga (proteinske tiol grupe, karbonilne grupe, nitrotirozin, malondialdehid) sledećom dinamikom: neposredno pre klemovanja karotidne arterije (i), neposredno po deklemovanju karotidne arterije (ii), 5 minuta po deklemovanju (iii) i 10 minuta po deklemovanju unutrašnje karotidne arterije (iv).
- krv iz ipsilateralne unutrašnje jugularne vene za određivanje gasnih analiza venske krvi (laktat, pO₂, pCO₂) neposredno pre klemovanja (i) i po deklemovanju karotidne arterije (ii).

Po uzimanju poslednjeg uzorka krvi iz unutrašnje jugularne vene, ekstrahovana je jugularna kanila, te je izvršena reverzija heparina adekvatnom količinom protamin-sulfata. Plasiran je sukcion "redon" dren kroz posebnu ubodnu ranu, te su operativne rane rekonstruisane u dva sloja produžnim resorptivnim monofilamentnim 3-0 šavom.

Svi ekstrahovani karotidni plakovi su ispitani od strane kardiovaskularnog patologa. Uzorci tkiva su fiksirani u 4% puferizovanom formalinu i potopljeni (ukalupljeni) u parafinu prema rutinskoj proceduri. Svaki tkivni presek, debljine 4 mikrona, je obojen osnovnom H&E (hematoxylin-eosin) metodom i specijalnim histohemijskim Weigert Van Gieson i Masson trichrome metodama za identifikaciju elastičnih, kolagenih i mišićnih vlakana. Dijagnostika je obavljena na svetlosnom mikroskopu. Prema modifikovanoj klasifikaciji aterosklerotskih lezija *American Heart Association* sve lezije klasifikovane su kao **nekomplikovani plak** i **komplikovani plak** [266-268].

3.3. POSTOPERATIVNA EVALUACIJA

Postoperativno, svi pacijenti su tokom 24h praćeni u jedinici intenzivnog lečenja, uz kontrolu vitalnih parametara, neurološkog statusa i lokalnog statusa operisane regije. U odsustvu komplikacija, svi pacijenti su nakon 24h podvrgnuti kontrolnom neurološkom pregledu od strane nezavisnog specijaliste neurologije, kao i

uzorkovanju krvi iz periferne vene za određivanje koncentracija ispitivanih biohemijskih pokazatelja oštećenja mozga i antioksidantnog kapaciteta. U slučaju bilo kakvih promena u odnosu na preoperativni neurološki nalaz, predviđen je hitni kontrolni MDCT endokranijuma. Tokom prvog postoperativnog dana, ekstrahovan je dren, a pacijenti su opservirani na odeljenju opšte nege, da bi u odsustvu komplikacija, drugog postoperativnog dana bili otpušteni na dalje kućno lečenje.

3.4. BIOHEMIJSKE METODE

3.4.1. Određivanje pokazatelja cerebralnog oštećenja u serumu

3.4.1.1. Priprema uzoraka

Pet ml krvi iz periferne vene je uzimano nekoliko minuta pre klemovanja karotidnih arterija (i) i 24h nakon operacije (ii). Koncentracije neuron-specifične enolaze (NSE) i proteina S-100 određivane su u uzorcima seruma koji je izdvojen centrifugiranjem uzoraka venske krvi na 3000 obrtaja/10 minuta. Serum je alikvotiran i zamrznut na -70 °C do određivanja.

3.4.1.2. Metoda za određivanje koncentracije neuron specifične enolaze (NSE)

Koncentracija NSE izmerena je elektrohemiluminiscentnim imunoodređivanjem (*electrochemiluminescence immunoassay*, ECLIA) na imunohemijskom analizatoru Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Metoda se zasniva na sendvič principu, gde u toku prve inkubacije dolazi do formiranja sendvič kompleksa biotiniliranog monoklonskog anti-NSE antitela, NSE iz uzorka i monoklonskog anti-NSE antitela obeleženog rutenijumovim kompleksom (Tris(2,2'-bipiridil)rutenijum(II)-kompleks, $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$). U toku druge inkubacije, po dodatku streptavidinom obloženih mikropartikula, kompleks se vezuje za čvrstu fazu interakcijom biotina i streptavidina. Reakciona smeša se aspirira u mernu ćeliju, gde se mikropartikule imobilisu na površini elektrode pod dejstvom magnetnog polja. Promenom napona elektrode, indukuje se elektrohemiluminiscentna emisija koja se meri fotomultiplikatorom. Rezultati se izračunavaju pomoću kalibracione krive, dobijene kalibracijom u dve tačke Elecsys NSE CalSet kalibratorima, i master krive. Metoda je standardizovana prema Enzymun-Test

NSE metodi. Za kontrolu kvaliteta korišćen je Elecsys PreciControl Tumor Marker kontrolni materijal, nivo 1 i 2. Analitička osetljivost metode je $<0.05 \mu\text{g/L}$, uz funkcionalnu osetljivost od $0.25 \mu\text{g/L}$ i referentne vrednosti $<16.3 \mu\text{g/L}$.

3.4.1.3. Metoda za određivanje koncentracije proteina S-100

Koncentracija S-100 (S-100A1B i S-100BB) proteina izmerena je elektrohemiluminiscentnim imunoodređivanjem (*electrochemiluminescence immunoassay*, ECLIA) na imunohemijskom analizatoru Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Metoda se zasniva na sendvič principu, gde u toku prve inkubacije dolazi do formiranja sendvič kompleksa biotiniziranog monoklonskog anti-S100 antitela, S100 iz uzorka i monoklonskog anti-S100 antitela obeleženog rutenijumskim kompleksom (Tris(2,2'-bipiridil)rutenijum(II)-kompleks, $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$). U toku druge inkubacije, po dodatku streptavidinom obloženih mikropartikula, kompleks se vezuje za čvrstu fazu interakcijom biotina i streptavidina. Reakciona smeša se aspirira u mernu ćeliju, gde se mikropartikule imobilizuju na površini elektrode pod dejstvom magnetnog polja. Promenom napona elektrode, indukuje se elektrohemiluminiscentna emisija koja se meri fotomultiplikatorom. Rezultati se izračunavaju pomoću kalibracione krive, dobijene kalibracijom u dve tačke Elecsys S100 CalSet kalibratorima, i master krive. Metoda je standardizovana prema odmerenom S100 β/β proteinu. Za kontrolu kvaliteta korišćen je Elecsys PreciControl S100 kontrolni materijal, nivo 1 i 2. Analitička osetljivost metode je $<0.005 \mu\text{g/L}$, uz funkcionalnu osetljivost od $<0.02 \mu\text{g/L}$ i referentne vrednosti $<0.105 \mu\text{g/L}$.

3.4.2. Određivanje gasnih analiza u jugularnoj venskoj krvi

3.4.2.1. Priprema uzoraka

Dva ml pune venske krvi uzimano je u epruvete sa natrijum heparinom kao antikoagulansom (25 IU/mL) iz ipsilateralne jugularne vene nekoliko minuta pre klemovanja karotidnih arterija (i) i nakon njihovog deklemovanja (ii), po završenoj rekonstrukciji. Koncentracija laktata, parcijalnih pritisaka kiseonika (pO_2) i ugljen-dioksida (pCO_2) određivana je u toku 5 minuta od uzorkovanja.

3.4.2.2. Metoda za određivanje koncentracije laktata

Koncentracija laktata određivana je amperometrijski na GEM Premier 3000 gasnom analizatoru (*Instrumentation Laboratory, Lexington, USA*). Korišćen je iQM™ GEM PAK kertridž na kome je omogućen aktivni proces kontrole kvaliteta (*Intelligent Quality Management, iQM*). Linearnost metode je 0.3-15.0 mmol/L, uz referentne vrednosti od 0.5-2.2 mmol/L.

3.4.2.3. Metoda za određivanje parcijalnog pritiska kiseonika (pO_2)

Parcijalni pritisak kiseonika (pO_2) određivan je amperometrijski na GEM Premier 3000 gasnom analizatoru (*Instrumentation Laboratory, Lexington, USA*). Korišćen je iQM™ GEM PAK kertridž na kome je omogućen aktivni proces kontrole kvaliteta (*Intelligent Quality Management, iQM*). Linearnost metode je 0-101.3 kPa, uz referentne vrednosti: 9.9-14.36 kPa.

3.4.2.4. Metoda za određivanje parcijalnog pritiska ugljen-dioksida (pCO_2)

Parcijalni pritisak ugljen-dioksida (pCO_2) određivan je potenciometrijski na GEM Premier 3000 gasnom analizatoru (*Instrumentation Laboratory, Lexington, USA*). Korišćen je iQM™ GEM PAK kertridž na kome je omogućen aktivni proces kontrole kvaliteta (*Intelligent Quality Management, iQM*). Linearnost metode je 0.67-15.33 kPa, uz referentne vrednosti od 4.66-6.38 kPa.

3.4.3. Određivanje pokazatelja oksidativnog oštećenja u plazmi

3.4.3.1. Priprema uzoraka

Pet ml krvi iz ipsilateralne jugularne vene je uzimano u epruvete sa natrijum citratom kao antikoagulansom (0.109 mol/L) u četiri vremena: neposredno pre klemovanja karotidnih arterija (i), neposredno po deklemovanju karotidnih arterija (ii), 5 minuta nakon deklemovanja (iii) i 10 minuta nakon deklemovanja (iv). Unutar 30 minuta od uzorkovanja, plazma je odvojena centrifugiranjem uzoraka krvi na 3000 obrtaja u trajanju od 10 minuta. Izdvojena plazma je alikvotirana i zamrznuta na -70 °C do određivanja.

3.4.3.2. Metoda za određivanje koncentracije proteinskih tiol grupa

Upotrebom *Ellman-ovog* reagensa (DTNB) spektrofotometrijski je određivana koncentracija proteinskih tiol grupa u plazmi, prema metodi *Jocelyn-a* [269]. Naime, proteinske tiol grupe (P-SH) redukuju DTNB [5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoeva kiselina)] stvarajući žuto obojen anjon 5-tio 2-nitrobenzoeve kiseline (TNB). Molarni ekstinkcioni koeficijent anjona 5-tio 2-nitrobenzoeve kiseline na talasnoj dužini od 412 nm iznosi $13.6 \times 10^3 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Pod dejstvom svetlosti, DTNB se takođe redukuje stvarajući TNB. Da bi se sprečila nespecifična redukcija *Ellman-ovog* reagensa pod uticajem svetlosti, pri određivanju proteinskih tiol grupa, reagensi i analize moraju biti zaštićeni od svetlosti. Za svaki uzorak rađena je slepa proba analize, čija apsorbancija je pročitana na talasnoj dužini od 412 nm prema puferu, odmah nakon mešanja na vorteksu. Koncentracija proteinskih tiol grupa je izražena u $\mu\text{mol/g}$ proteina.

3.4.3.3. Metoda za određivanje količine karbonilnih grupa proteina

Sadržaj karbonilnih grupa u proteinima plazme je određivan spektrofotometrijski, korišćenjem metode *Levine i saradnika* [270]. Po ovoj metodi karbonilne grupe proteina sa dinitrofenilhidrazinom (DNPH) stvaraju jedinjenja tipa *Schiff-ove* baze. Molarni ekstinkcioni koeficijent nastalih DNPH-reaktivnih karbonilnih derivata na talasnoj dužini od 370 nm iznosi $22 \times 10^3 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Apsorbancija analize je čitana na talasnoj dužini od 370 nm prema slepoj probi analize u kojoj se umesto 1 ml DNPH nalazio 1 ml HCl. Količina karbonilnih grupa je izražena u $\mu\text{mol/g}$ proteina.

3.4.3.4. Metoda za određivanje koncentracije nitrotirozina

Metoda se zasniva na određivanju koncentracije 3-nitrotirozina u plazmi kompetitivnom ELISA (*Enzyme-linked immunoabsorbent assay*) metodom prema uputstvu proizvođača (*OxiSelect™ Nitrotyrosine ELISA Kit, Cell Biolabs, Inc*). Naime, koncentracija 3-nitrotirozina u uzorku se određuje poređenjem njegove apsorbance sa apsorbancom nitriranog BSA koji se koristi za konstruisanje standardne krive. Opseg osetljivosti metode je od 20 nM do 8.0 μM .

Prilikom izvođenja metode, na ploču se prvo dodaju uzorci plazme ili nitrirani BSA standardi, a nakon kraće inkubacije dodaje se antitelo specifično za nitrotirozin,

praćeno HRP obeleženim sekundarnim antitelom. Koncentracija nitrotirozina u ispitivanom uzorku određuje se očitavanjem sa standardne krive koja se konstruiše primenom očitanih apsorbanci nitriranih BSA standarda. Apsorbanca se meri na talasnoj dužini od 450 nm, a koncentracija nitrotirozina je izražena u nmol/L.

3.4.3.5. Metoda za određivanje koncentracije malondialdehida

Koncentracija reaktanta malondialdehida sa N-metil-2-fenilindolom određivana je spektrofotometrijski, po metodi OxisResearch BIOXYTECH LPO-586. Metoda je zasnovana na reakciji hromogenog reagensa N-metil-2-fenilindola sa MDA na 45°C u kiseloj sredini, pri čemu dolazi do hidrolize i odvajanja MDA iz kondenzacionih produkata (polimera) i konjugata sa biomolekulima. Samo pod ovim uslovima jedan molekul oslobođenog MDA učestvuje u reakciji nukleofilne adicije sa dva molekula N-metil-2-fenilindola, pri čemu nastaje ružičasti konjugat 1:2 (MDA : N-metil-2-fenilindol) sa maksimalnom apsorbancom na 586 nm. Metoda je specifična za MDA i 4-hidroksialkenale, pri čemu postoji minimalna interference sa drugim aldehydima. Molarni apsorpcioni koeficijent za MDA je 120000 Lmol⁻¹cm⁻¹. Koncentracija MDA je izražena u mmol/L.

3.4.4. Određivanje pokazatelja antioksidativnog kapaciteta u plazmi

3.4.4.1. Priprema uzoraka

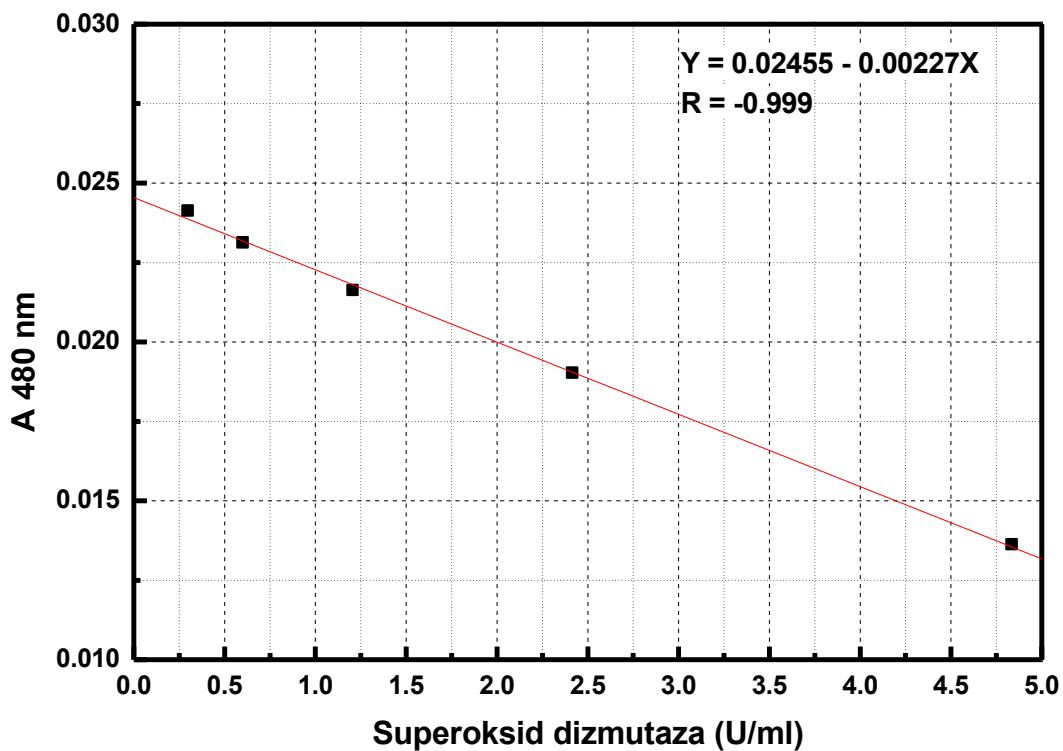
Pet ml krvi iz periferne vene je uzimano u epruvete sa natrijum citratom kao antikoagulansom (0.109 mol/L) neposredno pre početka operacije (i), i 24h nakon operacije (ii). Unutar 30 minuta od uzorkovanja, plazma je odvojena centrifugiranjem uzoraka krvi na 3000 obrtaja u trajanju od 10 minuta. Izdvojena plazma je alikvotirana i zamrznuta na -70 °C do određivanja.

3.4.4.2. Metoda za određivanje aktivnosti superoksid dizmutaze

Aktivnost superoksid dizmutaze u plazmi određivana je spektrofotometrijski, po metodi *Misra i Fridovich-a* [271]. Metoda se bazira na inhibiciji stvaranja adrenohroma u toku spontane oksidacije adrenalina u baznoj sredini, u kome superoksid anjon (O₂⁻) kao reaktivno jedinjenje izaziva propagaciju lančane reakcije. Inicirajući događaj kojim započinje lančana reakcija je jednovalentna oksidacija anjona adrenalina izazvana metalnim katjonom ili superoksid anjonom. Redukovani

metalni katjon, nastao u toku inicijacije lančane reakcije, može biti oksidovan pomoću molekuskog kiseonika pri čemu takođe nastaje superoksid anjon. Superoksid dizmutaza uklanjanjem superoksid anjona prekida lančanu reakciju autooksidacije adrenalina i time stvaranje adrenohroma. Pri tome je stepen inhibicije stvaranja adrenohroma srazmeran aktivnosti enzima. Brzina stvaranja adrenohroma se prati spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 480 nm u trajanju od 3 minuta, na kojoj molarni ekstinkcioni koeficijent za adrenohrom iznosi $4.02 \times 10^3 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Za konstruisanje standardne krive za određivanje aktivnosti superoksid dizmutaze u plazmi korišćen je prečišćen enzim superoksid dizmutaze, aktivnosti 4.84 U/ml. Od njega je napravljena serija razblaženja, sa različitim aktivnostima superoksid dizmutaze.



Grafikon 1. Standardna kriva za određivanje koncentracije superoksid dizmutaze u plazmi

Određivanjem apsorbanca inkubacione mešavine u prisustvu različitih aktivnosti superoksid dizmutaze, konstruisana je standardna kriva (Grafikon 1) sa

koje se, spektrofotometrijskim praćenjem brzine stvaranja adrenohroma na 480 nm, direktno očitava broj jedinica aktivnosti superoksid dizmutaze u ispitivanom uzorku.

3.4.4.3. Metoda za određivanje aktivnosti glutacion peroksidaze

Aktivnost glutacion peroksidaze u plazmi je određivana spektrofotometrijski, korišćenjem metode *Gunzler-a i saradnika* [272]. Metoda se zasniva na reakciji redukcije t-butil hidroperoksida pod uticajem glutacion peroksidaze (GSH-Px) u odgovarajući alkohol. Pri tome se specifičan donator vodonika, redukovani glutacion (GSH) oksiduje u glutacion disulfid (GSSG). U povezanoj reakciji koju katališe glutacion reduktaza u prisustvu NADPH kao kofaktora, GSSG se redukuje u GSH.

Brzina oksidacije NADPH u NADP^+ koja predstavlja meru aktivnosti glutacion peroksidaze, prati se spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 340 nm u trajanju od 3 minute. Molarni ekstinkcioni koeficijent za NADPH na talasnoj dužini od 340 nm iznosi $6.22 \times 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Jedinica aktivnosti glutacion peroksidaze (U) je definisana kao količina enzima koja katališe reakciju oksidacije 1 μmol NADPH u minuti u navedenim uslovima. Aktivnost glutacion peroksidaze je izražena u U/L plazme.

3.5. STATISTIČKA ANALIZA

Podaci su analizirani u statističkom paketu SPSS 20.0 a rezultati su prikazivani tabelarno i grafički, u apsolutnim vrednostima i procentima.

Raspodela podataka je analizirana *Kolmogorof-Smirnoff* testom.

U deskriptivnoj statistici od mera centralne tendencije korišćene su:

- aritmetička sredina,
- medijana,
- raspon.

Od mera varijabiliteta korišćene su:

- standardna devijacija,
- interval poverenja.

U inferencijalnoj statistici korišćeni su sledeći testovi za utvrđivanje razlike:

- a) *Student-ov* t-test za nezavisne ili vezane uzorke sa normalnom raspodelom,
- b) *Mann-Whitney* test za nezavisne uzorke sa neparametarskim podacima,
- c) *Wilcoxon-ov* test za dva vezane neparametarske uzorke,
- d) χ^2 test za poređenje učestalosti u ispitivanim grupama,
- e) *Median* test – za dva nevezana uzorka,
- f) *Fisher-ova* ANOVA za tri grupe sa normalnim raspodelama,
- g) *Freidman-ov* test za tri grupe sa neparametarskim podacima.

Takođe su korišćeni sledeći testovi za utvrđivanje povezanosti:

- a) *Pearson-ov* test – za parametarske podatke, dvosmeran
- b) *Spearman-ov* test – za neparametarske podatke, takođe dvosmeran.

Kao granica statističke značajnosti, uzeto je $P < 0.05$.

4. REZULTATI

4.1. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA UKLJUČENIH U STUDIJU

U periodu ispitivanja od strane istraživača je evaluirano i operisano 89 pacijenata sa stenozantno-okluzivnom karotidnom bolešću, sa ciljem uključivanja u studiju. Dvadeset devet pacijenata je isključeno iz studije iz sledećih razloga:

- operacija kontralateralne karotidne arterije u prethodnih 90 dana – 5 pacijenata
- revaskularizacija miokarda u prethodnih 90 dana – 2 pacijenta
- urgentna karotidna endarterektomija – 2 pacijenta
- udruženo prisustvo patoloških elongacija karotidne arterije – 4 pacijenta
- prethodna dijagnoza maligne bolesti – 3 pacijenta
- ranije kranio-cerebralne povrede – 2 pacijenta
- hipoplazija i nemogućnost kanilisanja unutrašnje jugularne vene – 3 pacijenta
- razvoj neuroloških poremećaja tokom trominutnog probnog klemovanja karotidnih arterija – 8 pacijenata

Preostalih 60 pacijenata uključeno je u studiju i prema upotrebi šanta tokom karotidne endarterektomije randomizovano je u dve (*sCEA* i *eCEA*) grupe od po 30 bolesnika.

Prosečna starosna dob bolesnika uključenih u studiju bila je 66.52 ± 7.54 godine (interval 51 – 86 godina), bez starosne razlike između ispitivanih grupa ($P > 0.05$). Populaciju bolesnika činilo je 38 (63.3%) muškaraca i 22 (36.7%) žene. Od 30 pacijenata u *sCEA* grupi bilo je 9 (30%) žena i 21 (70%) muškarac, dok je u *eCEA* grupi bilo 13 (43.4%) žena i 17 (56.6%) muškaraca, što nije bilo statistički značajno ($P = 0.422$).

U sCEA grupi značajno češće su bili zastupljeni arterijska hipertenzija, šećerna bolest i hiperlipoproteinemija ($P < 0.05$). Između ispitivanih grupa nije bilo značajne razlike u učestalosti pušenja, koronarne bolesti, prisustva poremećaja srčanog ritma i periferne arterijske okluzivne bolesti ($P > 0.05$). Prisustvo i distribucija kardiovaskularnih faktora rizika i komorbidnih stanja u ispitivanim grupama prikazani su u Tabeli 5.

Tabela 5. Kardiovaskularni faktori rizika i komorbidna stanja.

Varijabla	sCEA (n=30)	eCEA (n=30)	P
Arterijska hipertenzija	30 (100)	24 (80)	0.024
Diabetes melitus	9 (30)	2 (6.6)	0.042
Hiperlipoproteinemija	19 (63.4)	10 (33.4)	0.038
Pušenje	25 (83.4)	25 (83.4)	1.000
Ishemijska bolest srca	15 (50)	11 (36.6)	0.435
Revaskularizacija srca	4 (13.4)	3 (10)	1.000
Poremećaji srčanog ritma	8 (26.6)	2 (6.6)	0.080
PAOB*	7 (23.4)	5 (16.6)	0.748

* PAOB - periferna arterijska okluzivna bolest

U preoperativnim laboratorijskim analizama pacijenti u sCEA grupi su imali značajno više srednje vrednosti HbA_{1C} ($P = 0.026$), kao i značajno niže vrednosti HDL ($P = 0.010$) u poređenju sa pacijentima u eCEA grupi. Nije bilo značajne razlike između ispitivanih grupa u srednjim vrednostima drugih biohemijskih pokazatelja ateroskleroze i inflamacije ($P > 0.05$), što je prikazano u Tabeli 6.

Tabela 6. Vrednosti biohemijskih pokazatelja ateroskleroze i inflamacije.

Varijabla	sCEA (n=30)	eCEA (n=30)	P
Holesterol (mmol/L)	5.27±1.27	5.68±1.33	0.238
HDL (mmol/L)	1.06±0.17	1.19±0.21	0.010
LDL (mmol/L)	3.37±1.11	3.61±1.14	0.421
Trigliceridi (mmol/L)	1.86±0.76	1.92±1.26	0.823
Apo A1 (mmol/L)	1.26±0.34	1.37±0.19	0.124
Apo A2 (mmol/L)	0.21±0.14	0.27±0.13	0.102
Apo B (mmol/L)	0.97±0.37	1.00±0.36	0.748
Apo E (mmol/L)	0.04±0.01	0.04±0.02	0.922
Lp a (mmol/L)	0.37±0.41	0.24±0.32	0.167
HbA _{1C} (mmol/mol)	6.57±1.11	5.97±0.63	0.026
hsCRP (mg/L)	5.08±2.45	3.51±2.18	0.350
IL-6 (pg/mL)	31.06±7.02	41.59±13.80	0.717
Homocistein (mmol/L)	14.47±3.32	14.80±6.56	0.815

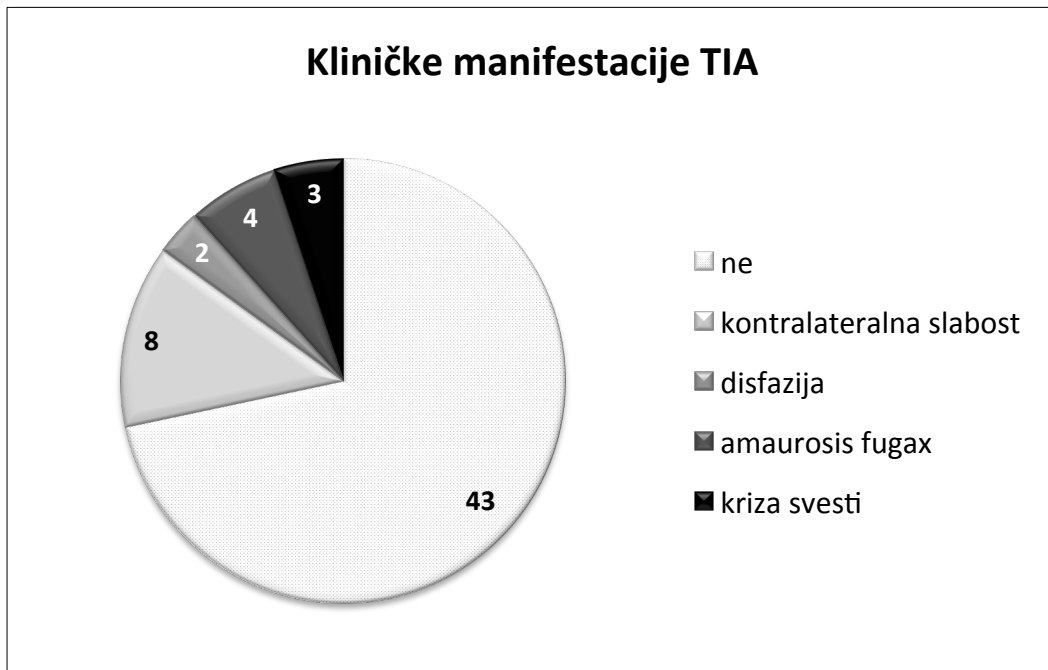
Simptomatsku karotidnu bolest imalo je 13 (43.4%) bolesnika u sCEA grupi, odnosno 14 (46.6%) bolesnika u eCEA grupi, što nije bilo statistički značajno ($P>0.05$). U sCEA grupi simptomi cerebralne ishemije manifestovali su se kao tranzitorni ishemijski atak (TIA) kod 6 (20%) bolesnika, a kao cerebrovaskularni insult (CVI) kod 8 (26.6%) bolesnika, dok su u eCEA grupi TIA i CVI zabeleženi kod 11 (36.6%), odnosno 6 (20%) bolesnika ($P>0.05$). Patološki nalaz na preoperativnom MDCT-u endokranijuma konstatovan je kod 13 (43.4%) bolesnika u sCEA grupi, odnosno 12 (40%) bolesnika u eCEA grupi ($P>0.05$). Preoperativni neurološki nalaz pokazivao je sekvele preležanog cerebrovaskularnog insulta kod 9 (30%) bolesnika u sCEA i 6 (20%) bolesnika u eCEA grupi ($P>0.05$). Patohistološka analiza pokazala je nalaz komplikovanog karotidnog plaka kod 16 (53.3%) bolesnika u sCEA grupi i 14 (46.7%) bolesnika u eCEA grupi ($P>0.05$). Komplikovani karotidni plakovi bili su

nešto češći kod pacijenata sa simptomatskom karotidnom bolešću (52%) u odnosu na pacijente koji su imali asimptomatsku karotidnu bolest (48.5%), što nije bilo statistički značajno ($P>0.05$). Simptomatologija karotidne bolesti u ispitivanim grupama prikazana je u Tabeli 7.

Tabela 7. Simptomatologija karotidne bolesti.

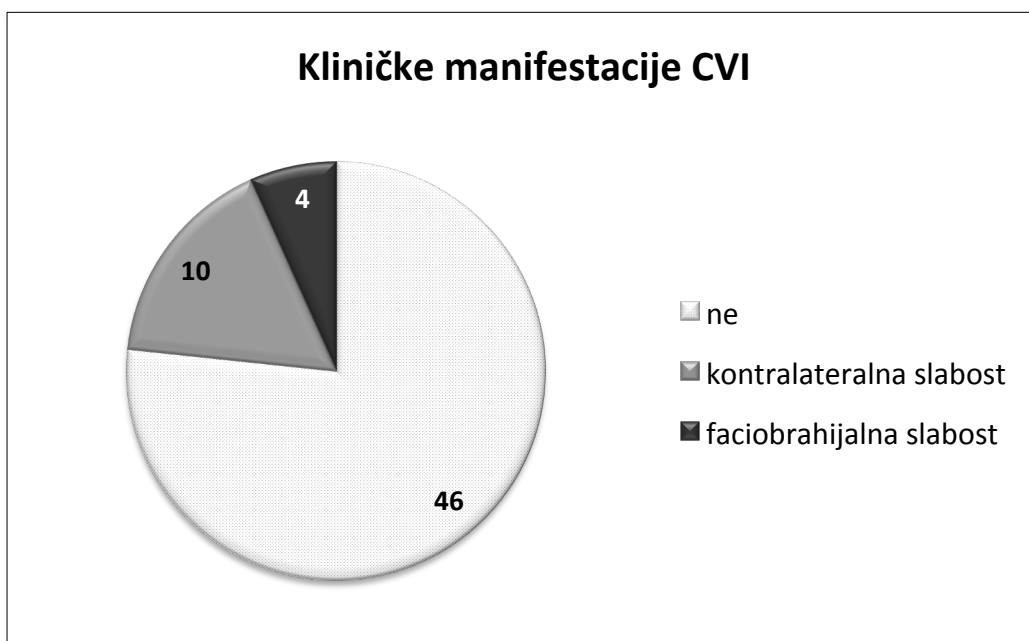
Varijabla	sCEA (n=30)	eCEA (n=30)	P
Simptomatska karotidna bolest	13 (43.4)	14 (46.6)	1.000
TIA	6 (20)	11 (36.6)	0.252
CVI	8 (26.6)	6 (20)	0.761
Patološki nalaz MDCT-a	13 (43.4)	12 (40)	1.000
Patološki neurološki nalaz	9 (30)	6 (20)	0.552
Komplikovani karotidni plak	16 (53.3)	14 (46.7)	0.875

Tranzitorni ishemijski ataci (TIA) klinički su se manifestovali kao kontralateralna slabost kod 8 (13.3%), disfazija kod 2 (3.3%), amaurosis fugax kod 4 (6.6%) i krize svesti kod 3 (5%) pacijenata. Na Grafikonu 2 prikazane su kliničke manifestacije TIA kod ispitivanih pacijenata.



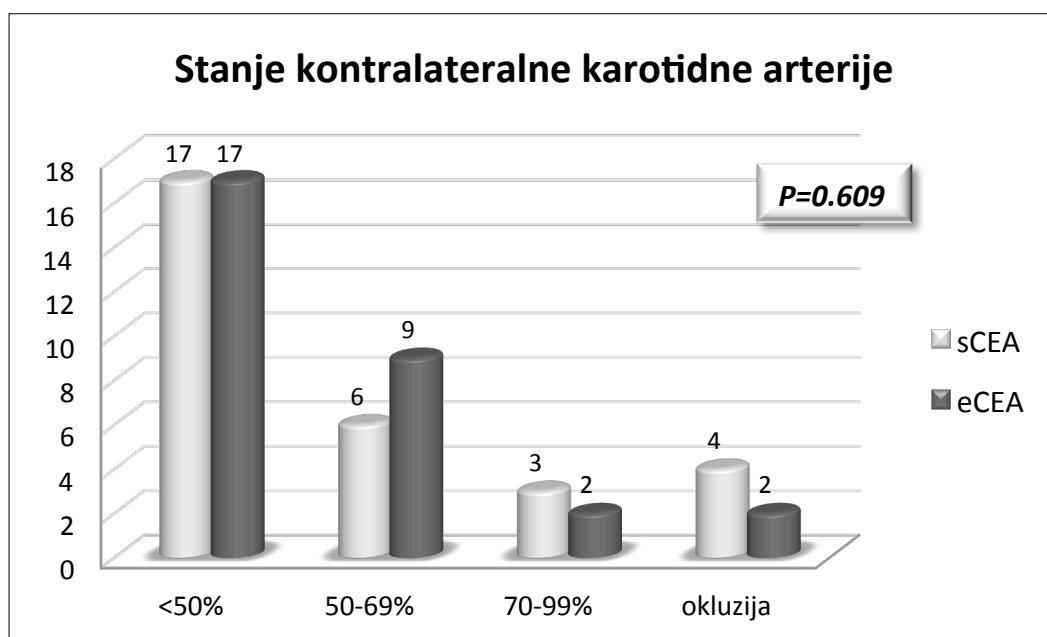
Grafikon 2. Kliničke manifestacije TIA kod ispitivanih pacijenata.

Prethodni cerebrovaskularni insult (CVI) kod 10 (16.7%) pacijenata manifestovao se kontralateralnom hemiparezom, dok se kod 4 (6.7%) pacijenta manifestovao faciobrahijalnom slabošću. Na Grafikonu 3 prikazane su kliničke manifestacije CVI.



Grafikon 3. Kliničke manifestacije CVI kod ispitivanih pacijenata.

U sCEA grupi kod 17 (56.6%) pacijenata tretirana je desna karotidna arterija, a kod 13 (43.4%) pacijenata leva, dok je u eCEA grupi desna karotidna arterija tretirana u 14 (46.6%), a leva u 16 (53.4%) slučajeva ($P=0.606$). Okluziju kontralateralne karotidne arterije imala su 4 (12.4%) pacijenta u sCEA grupi i 2 (6.6%) pacijenta u eCEA grupi ($P=0.671$). Hemodinamski značajnu (70-99%) stenozu kontralateralne karotidne arterije imala su 3 (10%) pacijenta u sCEA grupi i 2 (6.6%) pacijenta u eCEA grupi ($P=0.516$). Stanje kontralateralne karotidne arterije u ispitivanim grupama prikazano je na Grafikonu 4.



Grafikon 4. Stanje kontralateralne karotidne arterije.

4.2. INTRAOPERATIVNI I POSTOPERATIVNI PARAMETRI

Od 29 pacijenata isključenih iz studije, kod 11 su u pitanju bili intraoperativni razlozi. U tri slučaja usled intraoperativno konstatovane hipoplazije unutrašnje jugularne vene njena kanulacija radi intraoperativnog uzorkovanja krvi nije bila moguća. Zbog razvoja neurološkog deficita tokom probnog klemovanja karotidne arterije iz studije je isključeno 8 (9%; 8/89) pacijenata, od kojih je kod 2 (25%) kontralateralna karotidna arterija bila okludirana, dok je 6 (75%) pacijenata imalo stenozu kontralateralne karotide manju od 50%. Kod ovih pacijenata radi skraćanja vremena klemovanja nije meren retrogradni karotidni pritisak, dok je monitoring regionalne cerebralne saturacije kiseonikom (rSO_2) pokazao značajan pad ($>20\%$

početnih vrednosti) nad ipsilateralnom hemisferom kod 7 (87.5%) bolesnika tokom probnog klemovanja. U svim slučajevima nakon plasiranja šanta došlo je do potpunog povlačenja neurološkog deficita, a dalji operativni i postoperativni tok protekli su bez neuroloških i lokalnih komplikacija.

Od 60 bolesnika uključenih u studiju, shodno randomizaciji 30 (50%) je operisano konvencionalnom tehnikom endarterektomije uz upotrebu šanta (sCEA grupa), dok je 30 (50%) operisano everzionom tehnikom, bez primene šanta (eCEA grupa). Sve operacije su protekle bez komplikacija i neželjenih događaja. Srednji arterijski pritisak na početku operacije, tokom rekonstrukcije i nakon deklemovanja karotidne arterije nije se statistički značajno razlikovao između ispitivanih grupa pacijenata ($P>0.05$). Srednji retrogradni pritisak u unutrašnjoj karotidnoj arteriji bio je nešto veći u sCEA grupi (64.02 ± 21.07 mmHg) u poređenju sa eCEA grupom (54.73 ± 16.15 mmHg), bez statističke značajnosti ($P=0.060$). Vreme klemovanja karotidne arterije u sCEA grupi iznosilo je 5.88 ± 1.34 min (računajući probno klemovanje, vreme do uspostavljanja protoka kroz šant i vreme od ekstrakcije šanta do kompletiranja anastomoze i deklemovanja unutrašnje karotidne arterije) i bilo je značajno kraće od vremena klemovanja u eCEA grupi (22.77 ± 4.56 min; $P<0.01$). Ukupno trajanje operacije bilo je značajno duže u sCEA grupi ($P<0.01$). Vrednosti intraoperativnih parametara prikazane su u Tabeli 8.

Tabela 8. Intraoperativne varijable.

Varijabla	sCEA (n=30)	eCEA (n=30)	P
SAP* na početku operacije (mmHg)	106.84±11.58	108.74±11.42	0.525
SAP na probnom klemovanju (mmHg)	110.56±10.47	109.63±10.02	0.783
Srednji retrogradni pritisak (mmHg)	64.02±21.07	54.73±16.15	0.060
SAP tokom klemovanja/šanta (mmHg)	108.13±9.32	106.75±9.05	0.564
SAP nakon deklemovanja (mmHg)	104.17±11.55	103.32±9.52	0.755
Vreme klemovanja (min)	5.88±1.34	22.77±4.56	0.000
Trajanje operacije (min)	104.00±11.36	86.83±15.89	0.000

* SAP – srednji arterijski pritisak

Kod 8 (13.3%) pacijenata uključenih u studiju retrogradni karotidni pritisak je bio <40mmHg, dok je kod 3 (5%) pacijenta ovaj pritisak bio <30mmHg. Kod 9 (15%) pacijenata tokom probnog klemovanja karotidne arterije zabeležen je pad rSO₂ za više od 20%. Svi pacijenti tolerisali su klemovanje karotidne arterije, bez promena u neurološkom statusu. (Tabela 9).

Tabela 9. Alternativne indikacije za primenu šanta tokom CEA.

Varijabla	sCEA (n=30)	eCEA (n=30)	P
Retrogradni pritisak <40mmHg	3 (10)	5 (16.7)	0.509
Retrogradni pritisak <30mmHg	2 (6.7)	1 (3.33)	0.516
Δ rSO ₂ operisane strane >20%	4 (13.3)	5 (16.7)	0.620
Okluzija kontralateralne ACI	4 (13.3)	2 (6.7)	0.514

Postoperativno, pacijenti su tokom 24h praćeni u jedinici intenzivnog lećenja. Prvog postoperativnog dana kontrolni neurološki pregled se kod svih bolesnika nije razlikovao od preoperativnog nalaza. U postoperativnom toku ni u jednom slučaju nisu zabeležene neurološke, lokalne niti internističke komplikacije, a pacijenti su drugog (85%) ili trećeg (15%) postoperativnog dana otpušteni na dalje kućno lećenje.

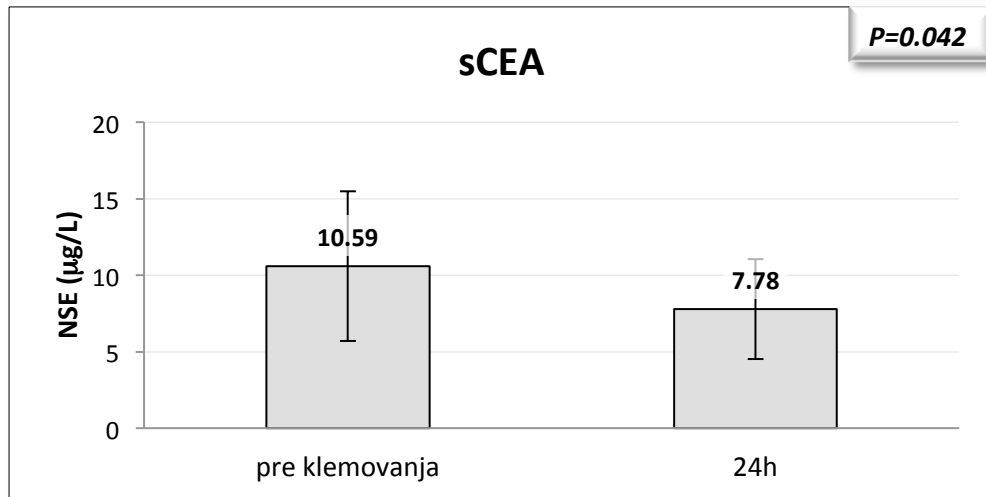
4.3. BIOHEMIJSKI POKAZATELJI CEREBRALNOG OŠTEĆENJA

Vrednosti neuron specifične enolaze (NSE) i proteina S-100B određivane su iz periferne krvi (vena kontralateralnog gornjeg ekstremiteta) pre klemovanja karotidne arterije i 24h nakon završetka operacije. Promene vrednosti posmatranih parametara praćene su unutar, kao i između ispitivanih grupa. Dodatna analiza unutar grupa sprovedena je za NSE u zavisnosti od simptomatologije karotidne bolesti.

4.3.1. Neuron specifična enolaza (NSE)

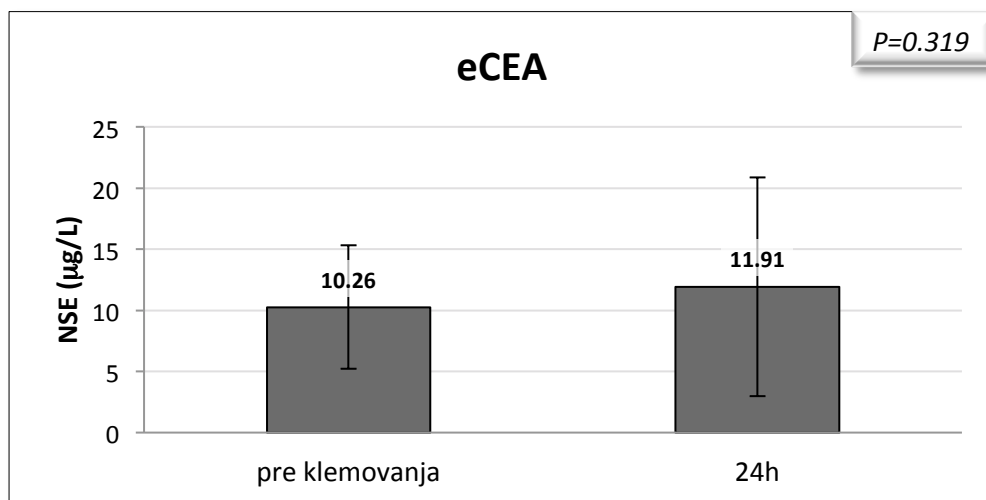
Srednja koncentracija NSE kod svih pacijenata uključenih u studiju iznosila je 10.437±5.320 µg/L, sa koeficijentom varijacije manjim od 30%.

U odnosu na vrednosti pre klemovanja karotidne arterije ($10.598 \pm 4.895 \mu\text{g/L}$), u sCEA grupi zabeležen je statistički značajan pad koncentracija NSE 24 časa nakon operacije ($7.780 \pm 3.284 \mu\text{g/L}$; $P=0.042$), što je prikazano na Grafikonu 5.



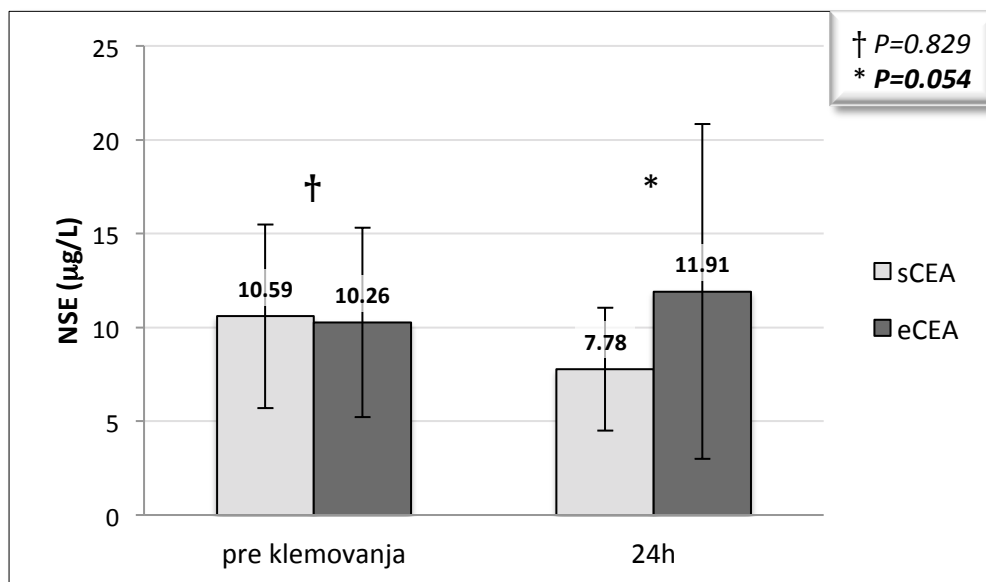
Grafikon 5. Srednje vrednosti NSE u sCEA grupi pre klemovanja i 24h nakon operacije.

U eCEA grupi je u odnosu na inicijalne vrednosti ($10.261 \pm 5.042 \mu\text{g/L}$), došlo do porasta srednje koncentracije NSE prvog postoperativnog dana ($11.912 \pm 8.931 \mu\text{g/L}$), što nije bilo statistički značajno ($P=0.319$). (Grafikon 6)



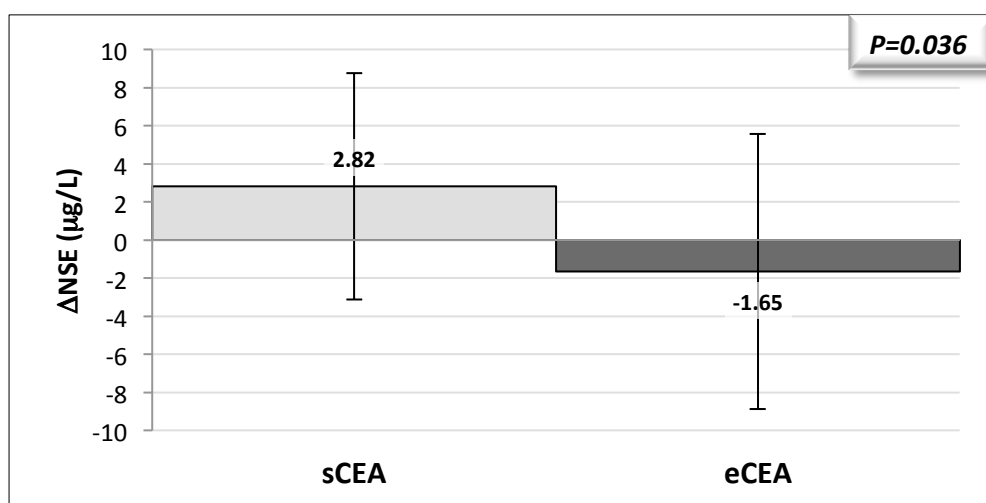
Grafikon 6. Srednje vrednosti NSE u eCEA grupi pre klemovanja i 24h nakon operacije.

Analiza između ispitivanih grupa nije pokazala razlike srednjih koncentracija NSE pre klemovanja karotidne arterije ($P=0.829$). Srednje vrednosti NSE prvog postoperativnog dana kod pacijenata operisanih sa šantom ($7.780 \pm 3.284 \mu\text{g/L}$) bile su znatno niže u odnosu na pacijente operisane bez korišćenja šanta ($11.912 \pm 8.931 \mu\text{g/L}$), na granici statističke značajnosti ($P=0.054$). (Grafikon 7)



Grafikon 7. Poređenje srednjih koncentracija NSE pre klemovanja i 24h nakon operacije između ispitivanih grupa.

Srednja promena NSE (ΔNSE) u dva ispitivana vremena, se značajno razlikovala između pacijenata operisanih sa šantom ($\Delta\text{NSE}_{\text{sCEA}} = +2.818 \pm 5.936 \mu\text{g/L}$) i bolesnika operisanih bez primene šanta ($\Delta\text{NSE}_{\text{eCEA}} = -1.651 \pm 7.217 \mu\text{g/L}$; $P=0.036$), što je prikazano na Grafikonu 8.



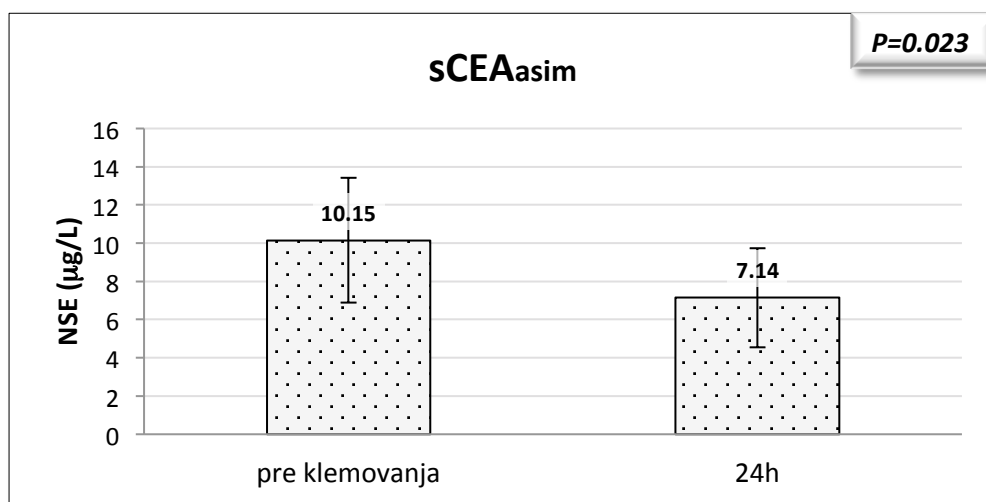
Grafikon 8. Odnos srednjih promena NSE (ΔNSE) u ispitivanim grupama.

4.3.1.1. Analiza podgrupa prema simptomatologiji

Od 33 (55%) asimptomatska pacijenta uključena u studiju, 17 (28.3%) je operisano sa šantom (sCEA), a 16 (26.7%) bez šanta (eCEA), dok je od 27 (45%) simptomatskih pacijenata 13 (21.7%) bilo u sCEA grupi, a 14 (23.3%) u eCEA grupi. Kod asimptomatskih pacijenata uključenih u studiju srednje vrednosti NSE pre klemovanja karotidne arterije ($9.698 \pm 3.266 \mu\text{g/L}$) bile su nešto niže nego kod simptomatskih pacijenata ($11.286 \pm 6.297 \mu\text{g/L}$), što nije bilo statistički značajno ($P=0.307$).

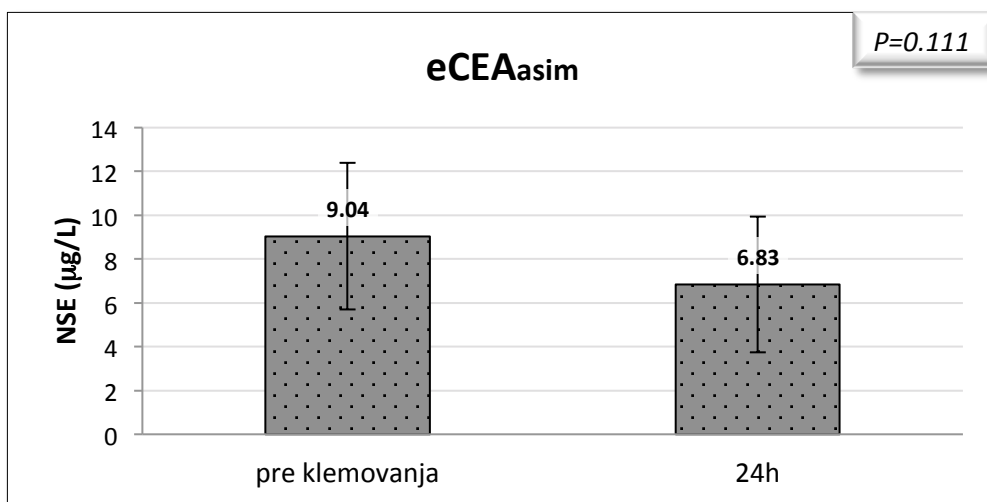
Asimptomatski pacijenti

U grupi asimptomatskih pacijenata operisanih sa šantom (sCEA_{asim}), srednje vrednosti NSE prvog postoperativnog dana ($7.143 \pm 2.599 \mu\text{g/L}$), bile su statistički značajno niže u poređenju sa vrednostima NSE pre klemovanja karotidne arterije ($10.152 \pm 3.263 \mu\text{g/L}$; $P=0.023$). (Grafikon 9)



Grafikon 9. Srednje vrednosti NSE kod asimptomatskih pacijenata u sCEA grupi pre klemovanja i 24h nakon operacije.

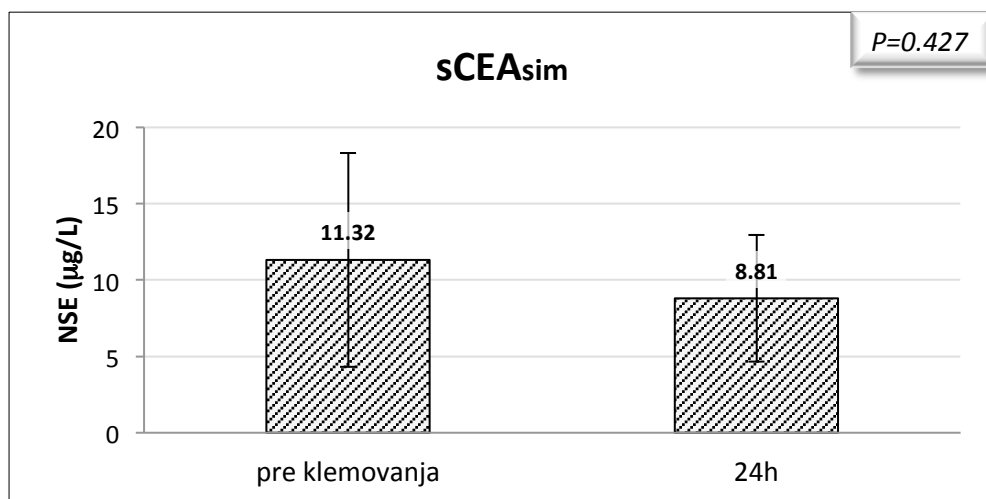
U grupi asimptomatskih pacijenata operisanih bez šanta (eCEA_{asim}) takođe je zabeležen pad srednjih vrednosti NSE sa $9.041 \pm 3.349 \mu\text{g/L}$ pre klemovanja karotidne arterije, na $6.829 \pm 3.103 \mu\text{g/L}$ prvog postoperativnog dana, što nije bilo statistički značajno ($P=0.111$). (Grafikon 10)



Grafikon 10. Srednje vrednosti NSE kod asimptomatskih pacijenata u eCEA grupi pre klemovanja i 24h nakon operacije.

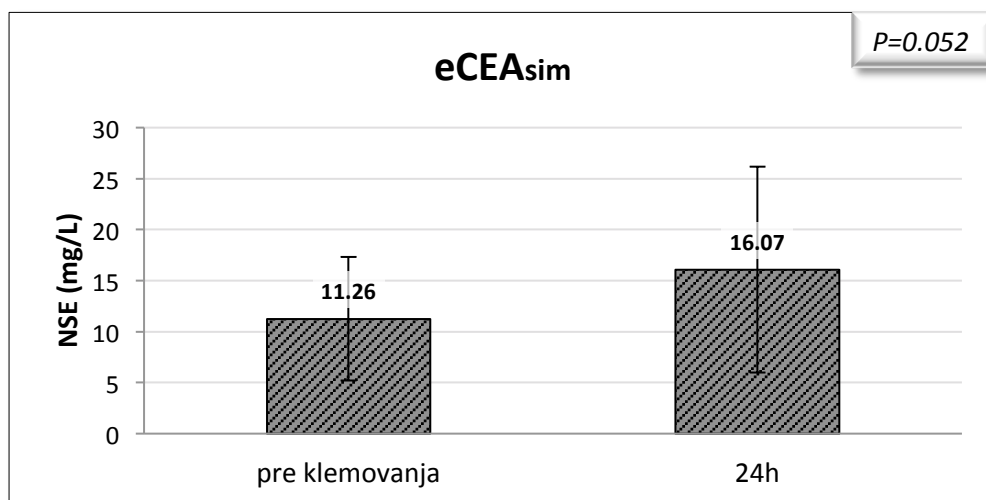
Simptomatski pacijenti

Kod simptomatskih pacijenata operisanih sa primenom šanta (sCEA_{simp}), srednje vrednosti NSE pre karotidnog klemovanja ($11.322 \pm 7.019 \mu\text{g/L}$) bile su više od vrednosti izmerenih prvog postoperativnog dana ($8.815 \pm 4.155 \mu\text{g/L}$), što nije bilo statistički značajno ($P=0.427$). (Grafikon 11)



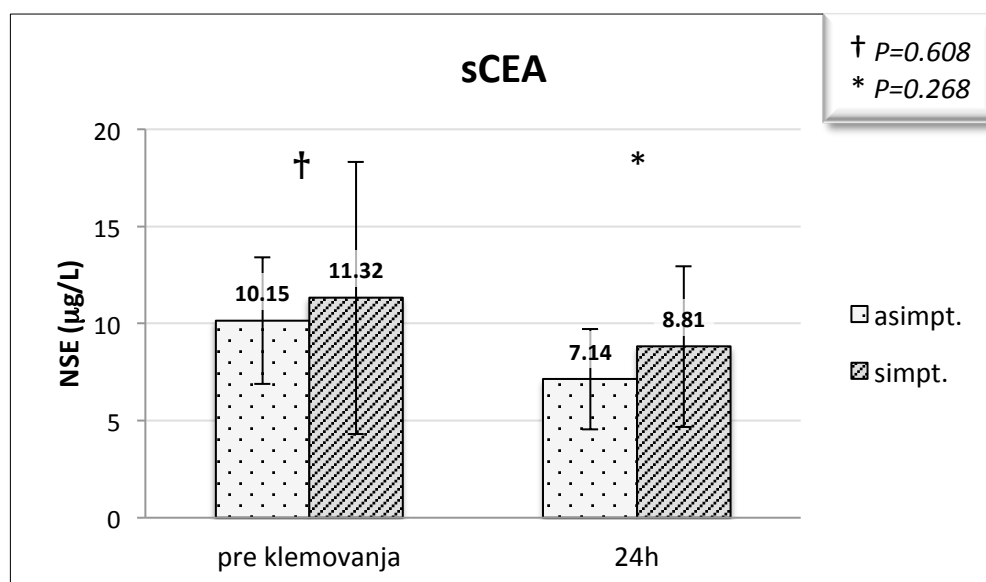
Grafikon 11. Srednje vrednosti NSE kod simptomatskih pacijenata u sCEA grupi pre klemovanja i 24h nakon operacije.

Kod simptomatskih pacijenata operisanih everzionom tehnikom CEA bez primene šanta (eCEA_{simp}), došlo je međutim do porasta srednjih vrednosti NSE sa $11.259 \pm 6.074 \mu\text{g/L}$ pre klemovanja, na $16.07 \pm 10.078 \mu\text{g/L}$ prvog postoperativnog dana, što je bilo na granici statističke značajnosti ($P=0.052$). (Grafikon 12)



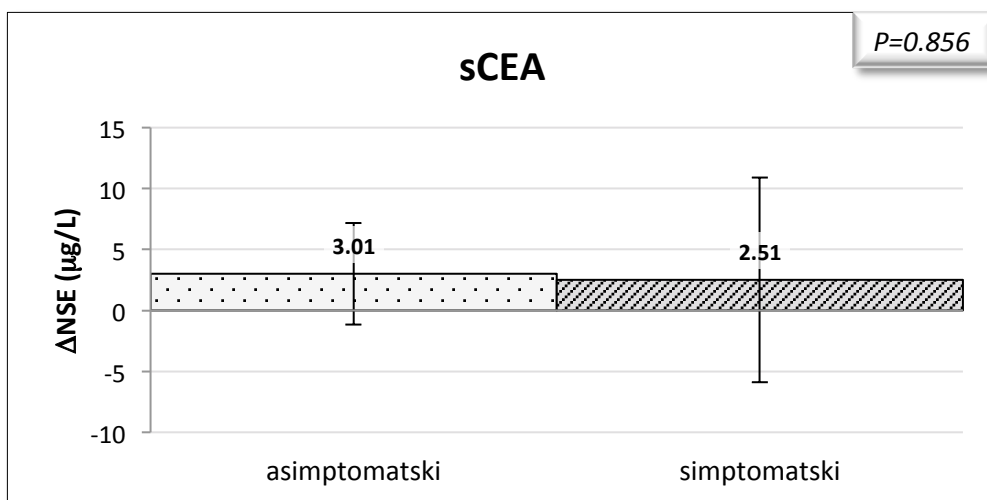
Grafikon 12. Srednje vrednosti NSE kod simptomatskih pacijenata u eCEA grupi pre klemovanja i 24h nakon operacije.

Između asimptomatskih i simptomatskih pacijenata operisanih sa šantom nije bilo značajne razlike u srednjim koncentracijama NSE pre klemovanja karotidne arterije (sCEA_{asim} 10.152±3.263 µg/L; sCEA_{sim} 11.322±7.01 µg/L; P=0.608), kao ni prvog postoperativnog dana (sCEA_{asim} 7.143±2.598 µg/L; sCEA_{sim} 8.815±4.155 µg/L; P=0.268). (Grafikon 13)



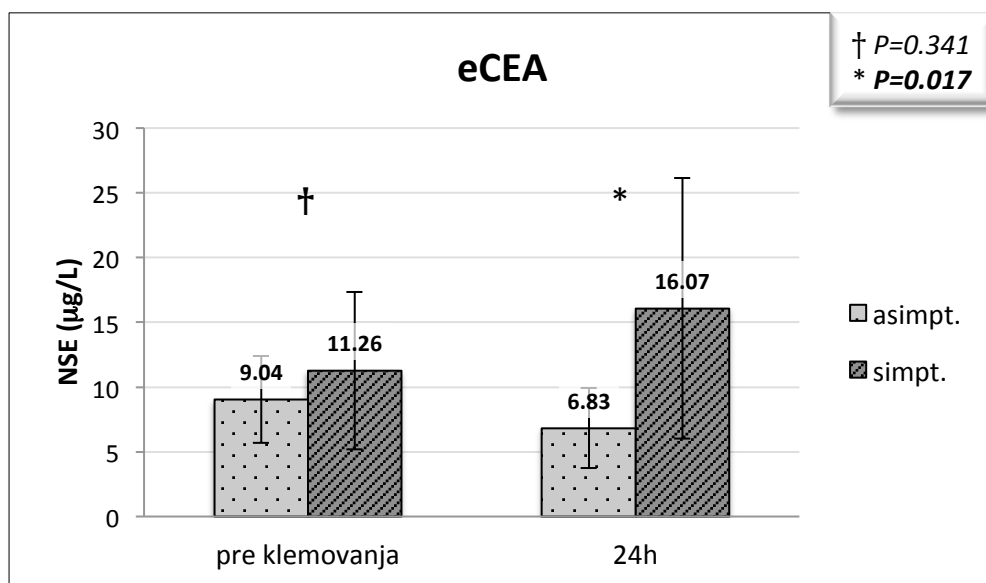
Grafikon 13. Srednje koncentracije NSE pre klemovanja i prvog postoperativnog dana kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata operisanih sa šantom (sCEA).

Odnos srednjih promena NSE (Δ NSE) u ispitivanim vremenima se takođe nije razlikovao između ovih grupa pacijenata (P=0.856), što je prikazano u Grafikonu 14.



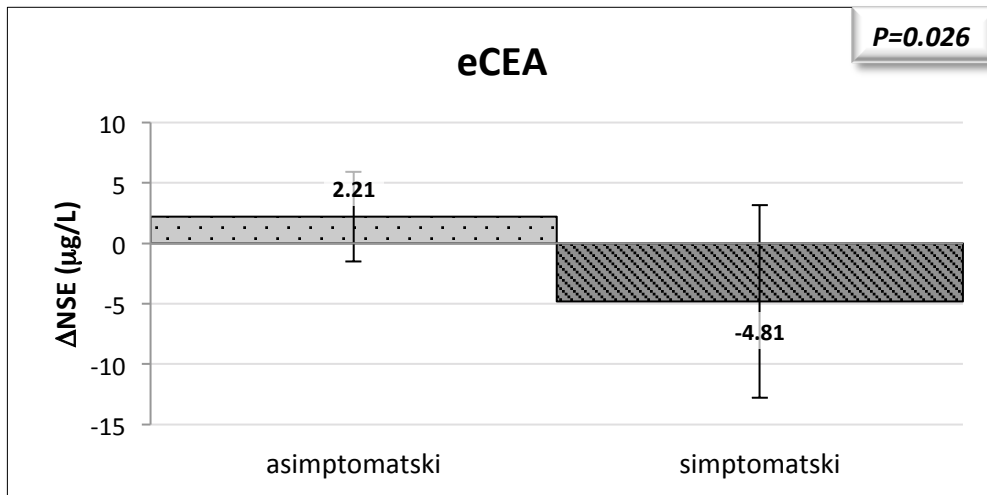
Grafikon 14. Odnos srednjih promena NSE (Δ NSE) kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata operisanih sa šantom (sCEA).

Kod pacijenata operisanih everzionom tehnikom bez primene šanta, takođe nije bilo razlike u srednjim koncentracijama NSE pre karotidnog klemovanja u zavisnosti od simptomatologije (eCEA_{asim} 9.041±3.349 µg/L; eCEA_{sim} 11.259±6.073 µg/L; P=0.341). Prvog postoperativnog dana međutim, srednje koncentracije NSE su bile značajno niže kod asimptomatskih u poređenju sa simptomatskim pacijentima operisanim bez šanta (eCEA_{asim} 6.829±3.102 µg/L; eCEA_{sim} 16.071±10.078 µg/L; P=0.017). (Grafikon 15)



Grafikon 15. Srednje koncentracije NSE pre klemovanja i prvog postoperativnog dana kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata operisanih bez šanta (eCEA).

Statistički značajna razlika održavala se i prilikom poređenja Δ NSE u ispitivanim vremenima kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata operisanih bez šanta ($P=0.026$). (Grafikon 16)



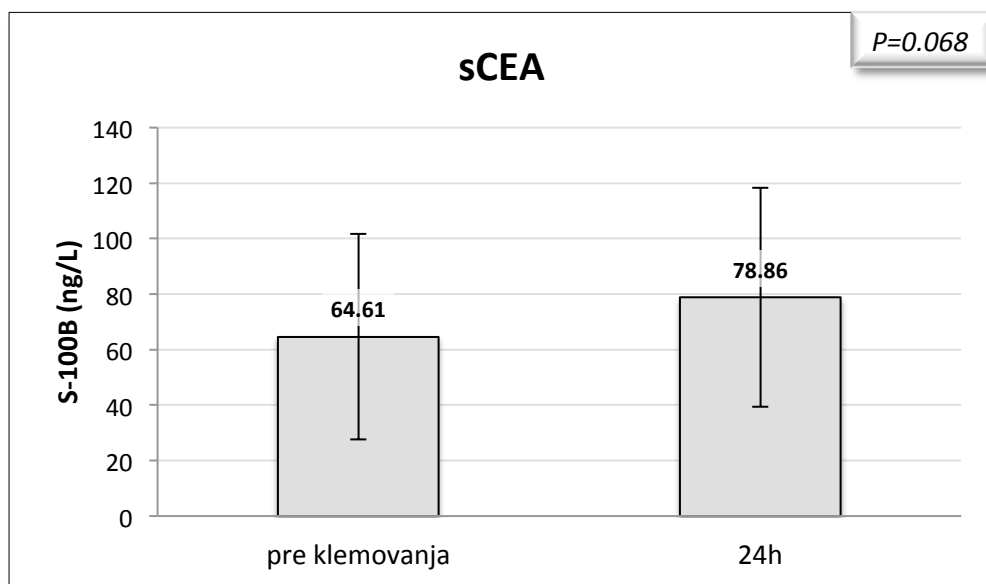
Grafikon 16. Odnos srednjih promena NSE (Δ NSE) kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata operisanih bez šanta (eCEA).

4.3.2. Protein S-100B

Srednja koncentracija proteina S-100B kod svih pacijenata uključenih u studiju iznosila je 63.88 ± 28.36 ng/L, sa koeficijentom varijacije manjim od 30%.

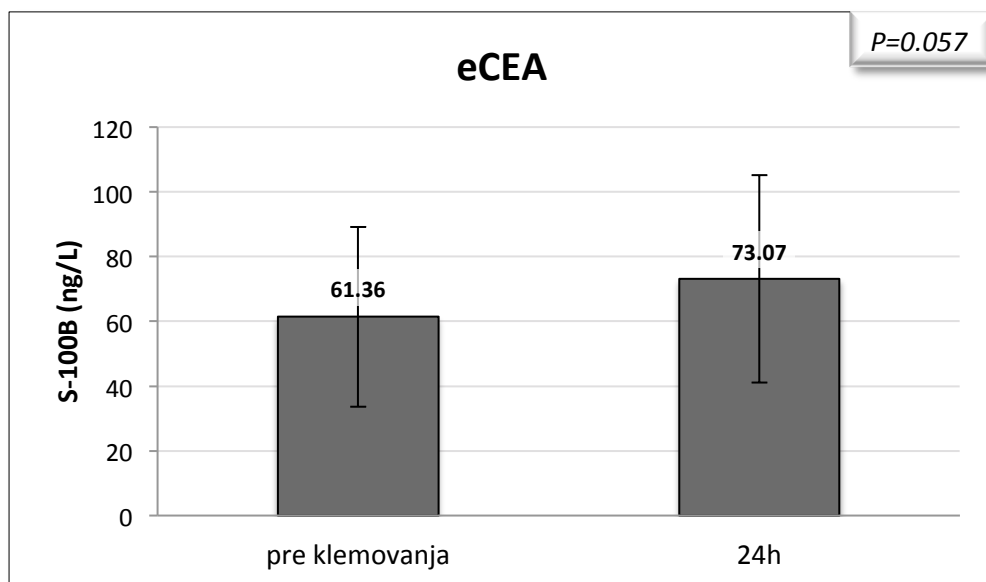
Unutar obe grupe pacijenata u odnosu na vrednosti pre karotidnog klemovanja zabeležen je porast srednjih koncentracija S-100B prvog postoperativnog dana, koji nije bio statistički značajan ($P < 0.05$).

Kod pacijenata u sCEA grupi srednja koncentracija proteina S-100B pre klemovanja iznosila je 64.61 ± 37.07 ng/L, dok je srednja vrednost prvog postoperativnog dana bila 78.86 ± 39.48 ng/L ($P=0.068$). (Grafikon 17)



Grafikon 17. Srednje vrednosti S-100B u sCEA grupi pre klemovanja i 24h nakon operacije.

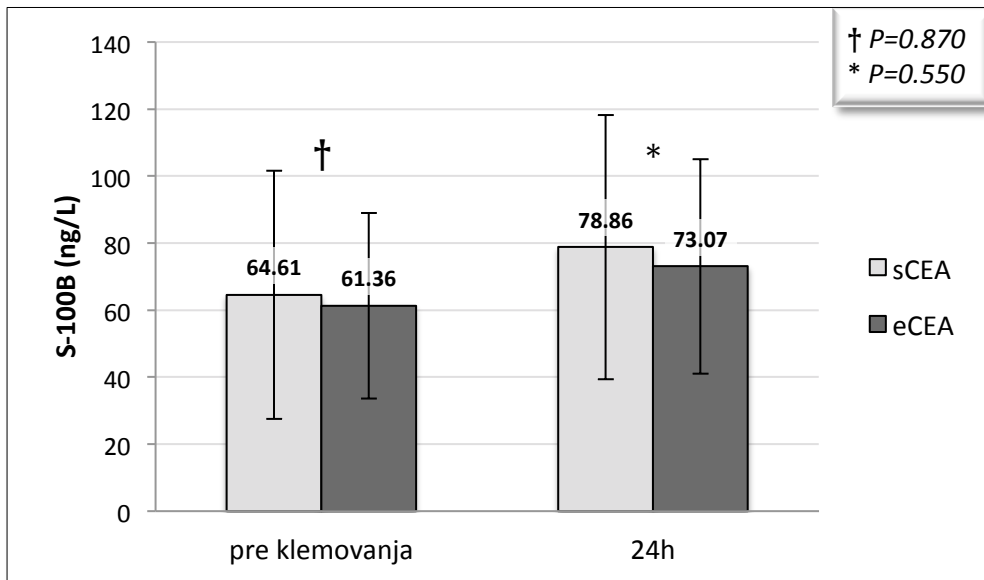
U eCEA grupi srednja koncentracija S-100B pre klemovanja iznosila je 61.36 ± 27.74 ng/L, a 24h nakon operacije 73.07 ± 32.06 ng/L, bez statistički značajne razlike ($P=0.057$). (Grafikon 18)



Grafikon 18. Srednje vrednosti S-100B u eCEA grupi pre klemovanja i 24h nakon operacije.

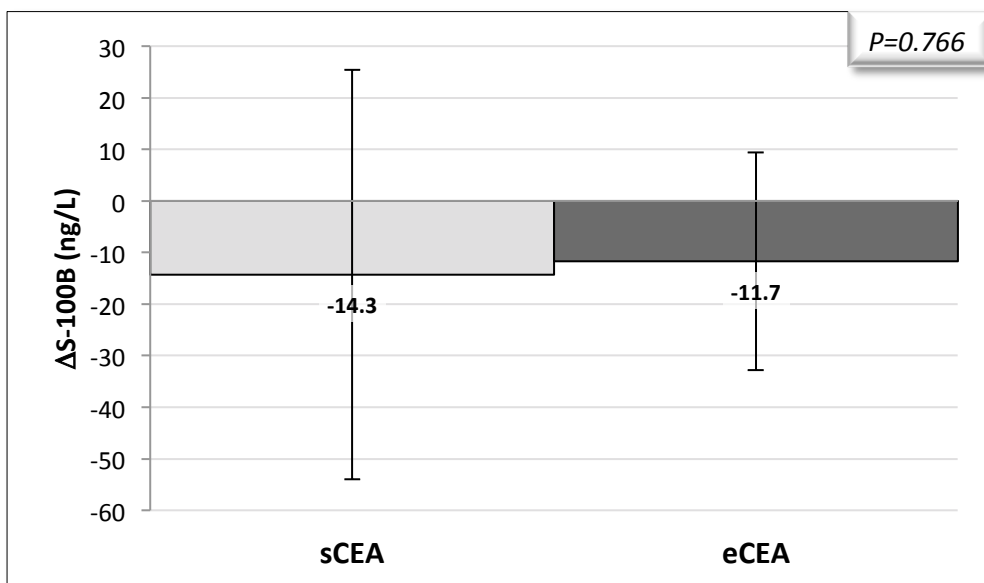
Poređenje između grupa pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika između srednjih koncentracija S-100B u vremenima uzorkovanja kod pacijenata

operisanih sa šantom i onih operisanih everzionom tehnikom endarterektomije bez primene šanta ($P>0.05$). (Grafikon 19)



Grafikon 19. Poređenje srednjih koncentracija S-100B pre klemovanja i 24h nakon operacije između ispitivanih grupa.

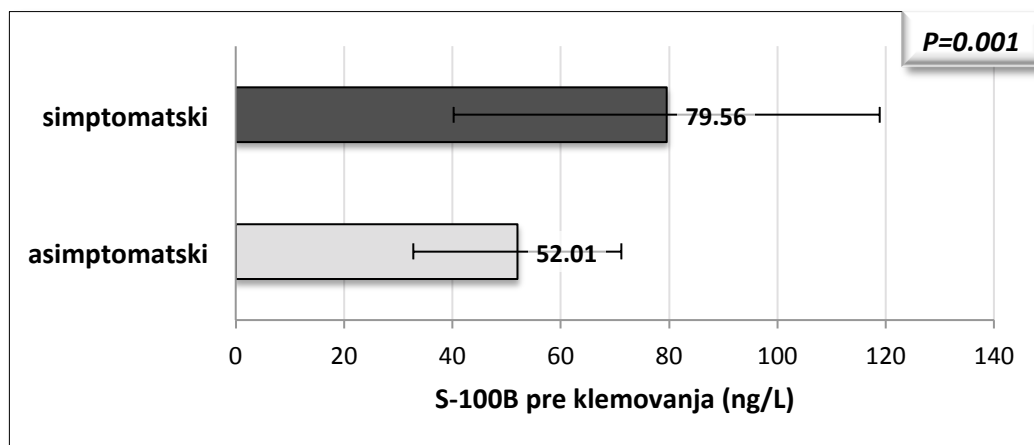
Srednje promene koncentracija proteina S-100B (Δ S-100B) u ispitivanim vremenima, takođe se nisu značajno razlikovale između dve grupe ($P=0.766$). (Grafikon 20)



Grafikon 20. Srednje promene proteina S-100B (Δ S-100B) u ispitivanim grupama.

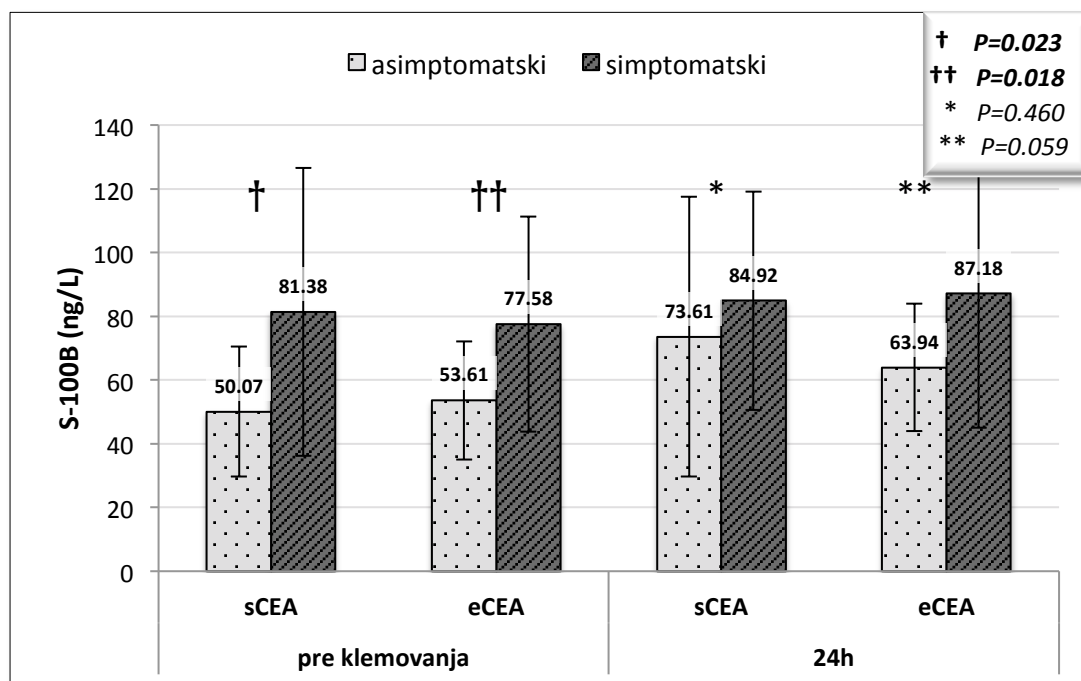
4.3.2.1. Analiza podgrupa prema simptomatologiji

Kod asimptomatskih pacijenata uključenih u studiju srednje vrednosti S-100B pre klemovanja karotidne arterije (52.01 ± 19.18 ng/L) bile su statistički značajno niže nego kod simptomatskih pacijenata (79.56 ± 39.32 ng/L; $P=0.001$). (Grafikon 21)



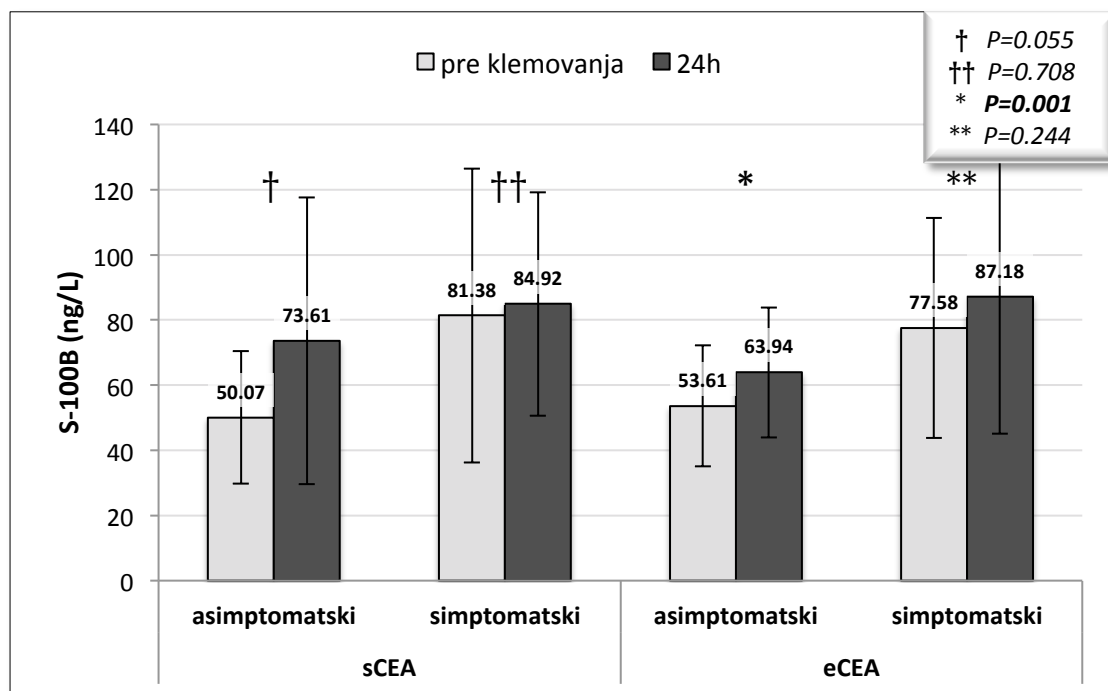
Grafikon 21. Srednje vrednosti S-100B pre klemovanja kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata.

Razlika u ulaznim vrednostima S-100B između asimptomatskih i simptomatskih pacijenata bila je značajna u obe ispitivane grupe ($P < 0.05$) i nije se održavala prvog postoperativnog dana ($P > 0.05$). (Grafikon 22)



Grafikon 22. Srednje vrednosti S-100B u ispitivanim grupama pre klemovanja i prvog postoperativnog dana u zavisnosti od simptomatologije.

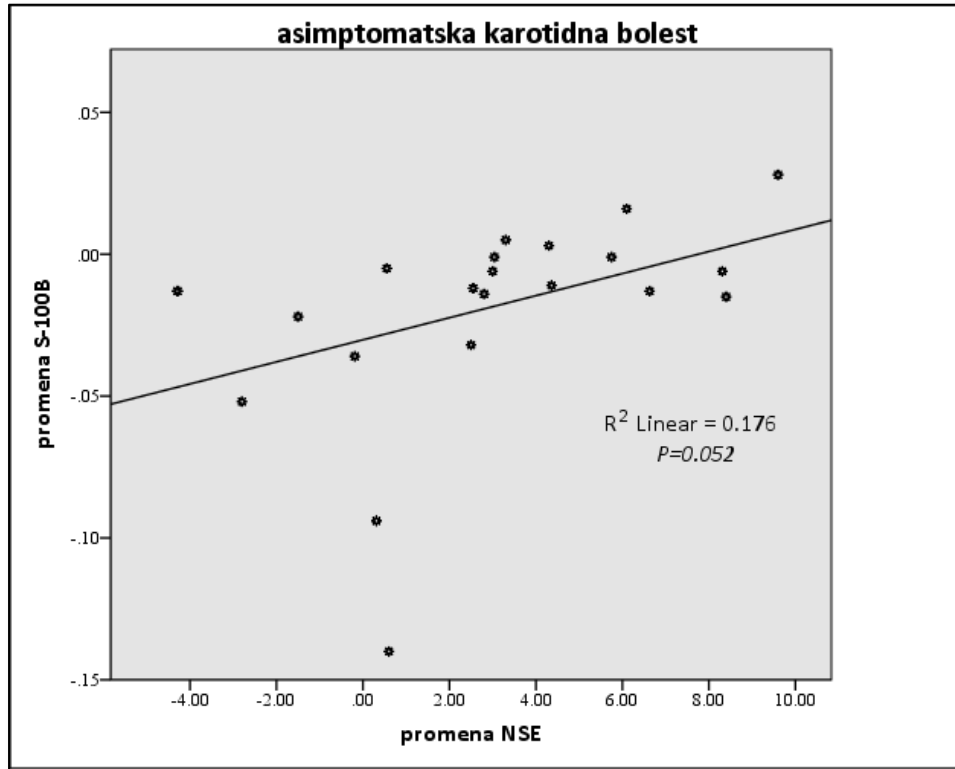
Analiza unutar podgrupa asimptomatskih i simptomatskih pacijenata pokazala je skok vrednosti S-100B prvog postoperativnog dana u sCEA i u eCEA grupi u odnosu na koncentracije proteina S-100B pre klemovanja. Ova razlika međutim, bila je statistički značajna samo u grupi asimptomatskih pacijenata operisanih bez primene šanta ($P=0.001$). (Grafikon 23)



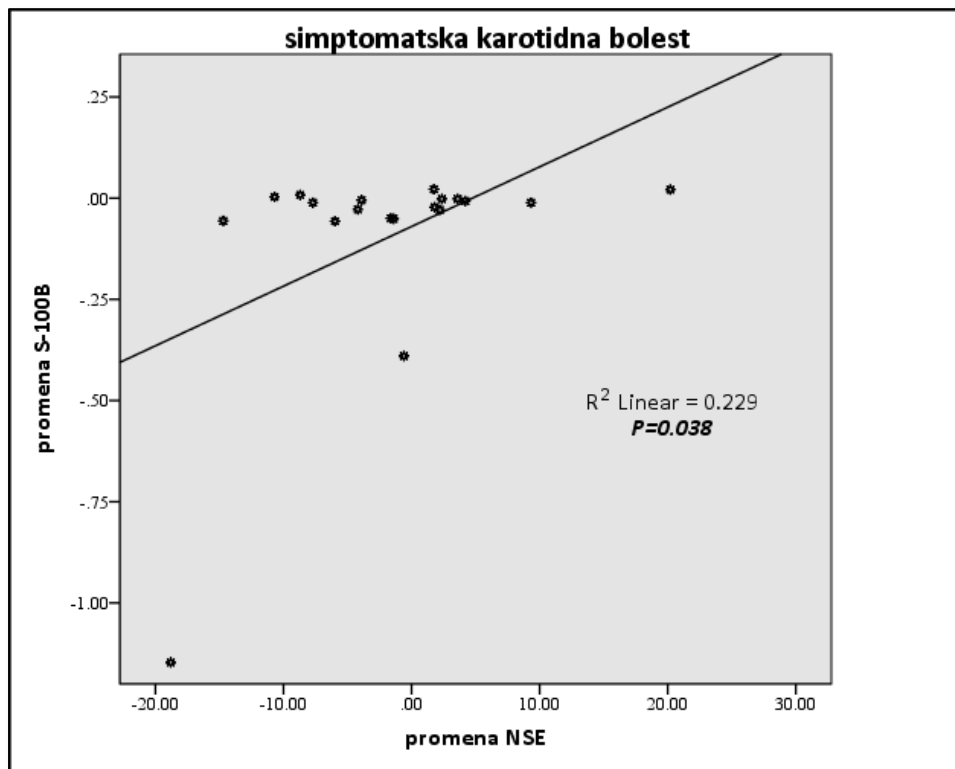
Grafikon 23. Koncentracije proteina S-100B unutar podgrupa u zavisnosti od simptomatologije karotidne bolesti.

Promene serumskih koncentracija NSE (Δ NSE) i proteina S-100B (Δ S-100B) pre klemovanja karotidne arterije i 24h nakon operacije nisu korelirale kod asimptomatskih pacijenata ($P>0.05$). (Grafikon 24)

Kod simptomatskih pacijenata međutim, ove promene su pokazivale značajnu međusobnu korelaciju ($P<0.05$). (Grafikon 25)



Grafikon 24. Korelacija promena NSE i S-100B kod asimptomatskih pacijenata.



Grafikon 25. Korelacija promena NSE i S-100B kod simptomatskih pacijenata.

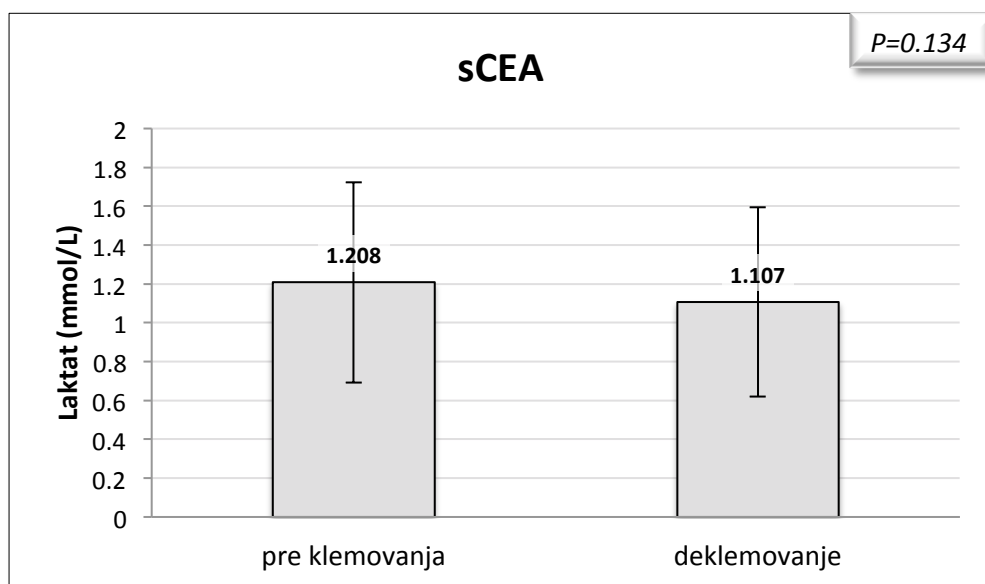
4.4. GASNE ANALIZE JUGULARNE KRVI

Vrednosti laktata, parcijalnog pritiska kiseonika (pO_2) i ugljen-dioksida (pCO_2) određivane su iz krvi ipsilateralne jugularne vene pre klemovanja karotidne arterije i nakon njenog deklemovanja. Promene vrednosti posmatranih parametara praćene su unutar, kao i između ispitivanih grupa.

4.4.1. Laktat

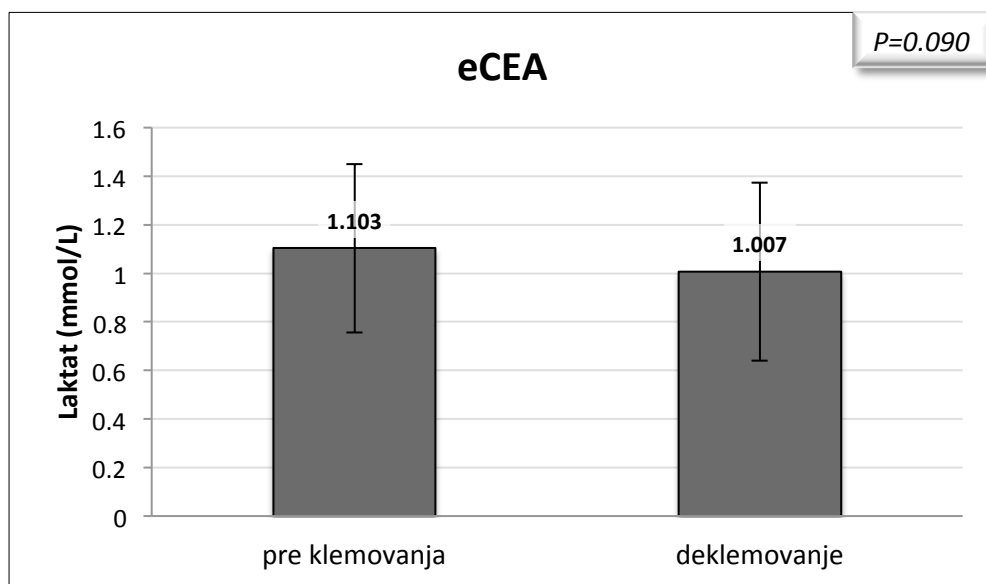
U obe ispitivane grupe u odnosu na vrednosti pre klemovanja karotidne arterije zabeležen je pad koncentracije laktata po deklemovanju, koji nije bio statistički znaćajan ($P>0.05$)

U sCEA grupi srednja koncentracija jugularnog laktata iznosila je 1.208 ± 0.516 mmol/L pre klemovanja, a 1.107 ± 0.487 mmol/L nakon deklemovanja karotidne arterije, što nije bilo statistički znaćajno ($P=0.134$). (Grafikon 26)



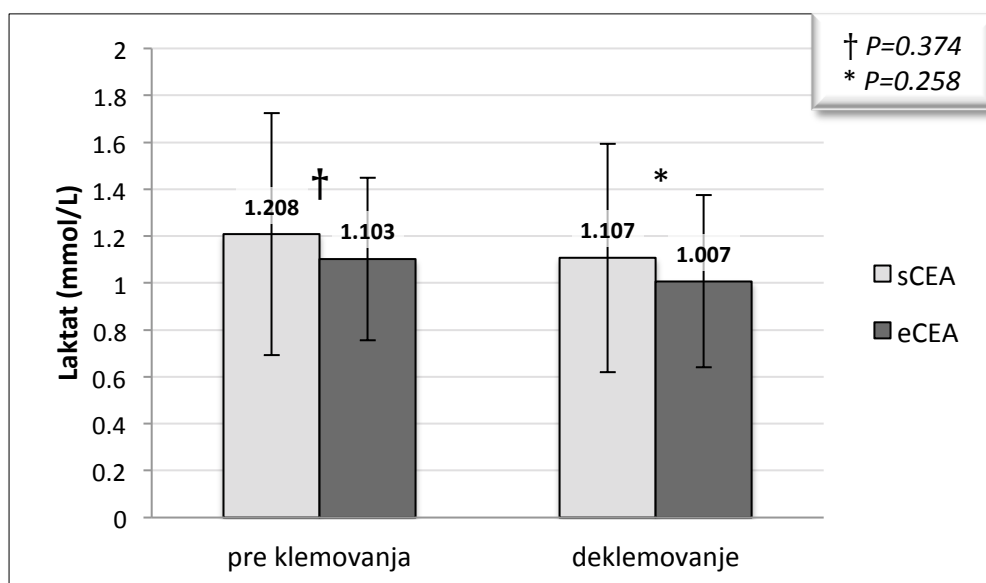
Grafikon 26. Srednje koncentracije laktata u jugularnoj krvi pacijenata operisanih sa šantom (sCEA) pre klemovanja i nakon deklemovanja karotidne arterije.

U eCEA grupi srednje koncentracije laktata pale su sa 1.103 ± 0.347 mmol/L pre klemovanja, na 1.007 ± 0.367 mmol/L po karotidnom deklemovanju, što takođe nije bilo znaćajno ($P=0.090$). (Grafikon 27)



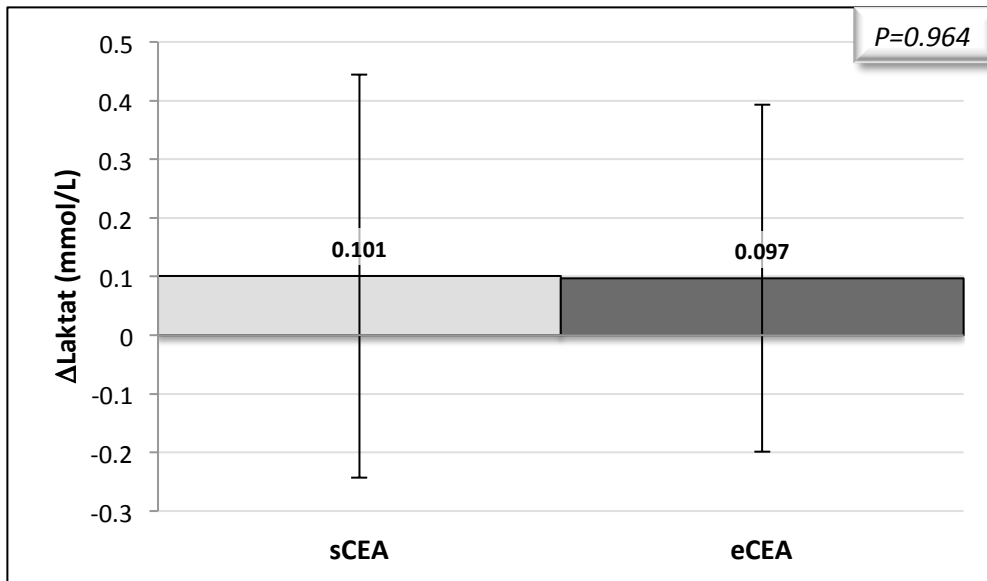
Grafikon 27. Srednje koncentracije laktata u jugularnoj krvi pacijenata operisanih bez šanta (eCEA) pre klemovanja i nakon deklemovanja karotidne arterije.

Poređenje između grupa, takođe nije pokazalo razlike u srednjim koncentracijama jugularnog laktata pre klemovanja i nakon deklemovanja karotidne arterije ($P>0.05$). (Grafikon 28)



Grafikon 28. Poređenje srednjih jugularnih koncentracija laktata pre klemovanja i nakon deklemovanja između ispitivanih grupa.

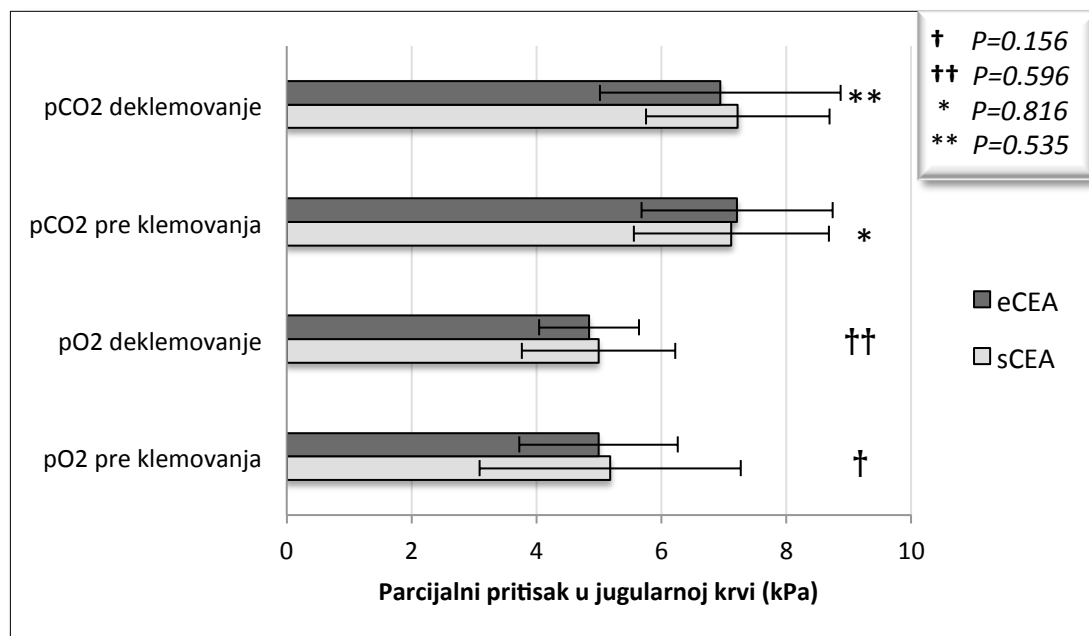
Promena koncentracije jugularnog laktata u sCEA grupi tokom rekonstrukcije karotidne arterije iznosila je 0.101 ± 0.344 mmol/L, a u eCEA grupi 0.097 ± 0.296 mmol/L, što takođe nije bilo statistički značajno ($P=0.964$). (Grafikon 29)



Grafikon 29. Srednje promene koncentracija laktata u ispitivanim grupama.

4.4.2. Parcijalni pritisak kiseonika (pO_2) i ugljen-dioksida (pCO_2).

Parcijalni pritisci gasova jugularne venske krvi nisu se značajno razlikovali unutar grupa pre i nakon karotidnog klemovanja, kao ni između ispitivanih grupa u dva vremena uzorkovanja ($P>0.05$). (Grafikon 30)



Grafikon 30. Parcijalni pritisci kiseonika (pO_2) i ugljen-dioksida (pCO_2) u jugularnoj krvi pre klemovanja i nakon deklemovanja između ispitivanih grupa.

4.5. BIOHEMIJSKI POKAZATELJI OKSIDATIVNOG OŠTEĆENJA I ANTIOKSIDANTNE ZAŠTITE

U cilju procene stepena oksidativnog oštećenja kod pacijenata koji su zbog stenozantno-okluzivne karotidne bolesti operisani metodom karotidne endarterektomije sa ili bez primene šanta, određivani su pokazatelji oksidativnog oštećenja proteina (koncentracija proteinskih tiol grupa, sadržaj karbonilnih grupa i koncentracija nitrotirozina) i lipida (malondialdehid) u plazmi pacijenata, neposredno pre klemovanja, neposredno po deklemovanju, 5 i 10 minuta nakon deklemovanja. Pored toga, kod obe grupe pacijenata su preoperativno i 24h nakon operacije određivani pokazatelji antioksidantnog kapaciteta (aktivnost superoksid dizmutaze i glutation peroksidaze).

4.5.1. Pokazatelji oksidativnog oštećenja proteina i lipida

4.5.1.1. Proteinske tiol grupe

Oksidativno oštećenje molekula proteina u plazmi pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji je u toku operacije praćeno merenjem sadržaj proteinskih tiol grupa (P-SH), kao pokazatelja oksidativnog oštećenja proteina. Proteinske tiol grupe u plazmi su, zbog nestabilnosti, određivane neposredno po odvajanju plazme iz uzoraka jugularne krvi.

Rezultati određivanja sadržaja proteinskih tiol grupa kod ovih bolesnika su prikazani na Tabeli 10 i Grafikonu 31.

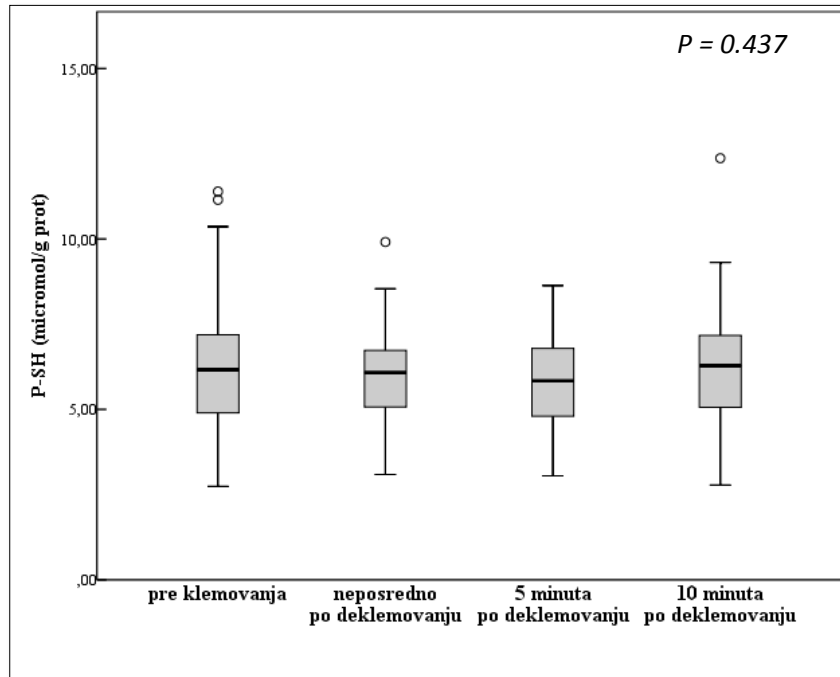
Tabela 10. Sadržaj proteinskih tiol grupa u plazmi bolesnika operisanih karotidnom endarterektomijom sa (sCEA) i bez (eCEA) primene šanta.

	Pre klemovanja	Neposredno po deklemovanju	5 minuta po deklemovanju	10 minuta po deklemovanju
sCEA				
P-SH/P (µmol/g prot)	6.03 ^a (5.51 – 7.01)	5.95 (5.57 – 7.03)	5.82 (5.29 – 6.94)	6.05 (5.70 – 7.14)
%	100	98	97	100
<i>P</i>		0.437		
eCEA				
P-SH/P (µmol/g prot)	6.03 ^a (5.98 – 7.36)	5.81 (5.06 – 6.20)	6.12 (5.71 – 6.71)	6.41 (6.04 – 7.92)
%	100	96	102	106
<i>P</i>		0.082		

^a - vrednosti su prikazane kao medijana i interval poverenja;

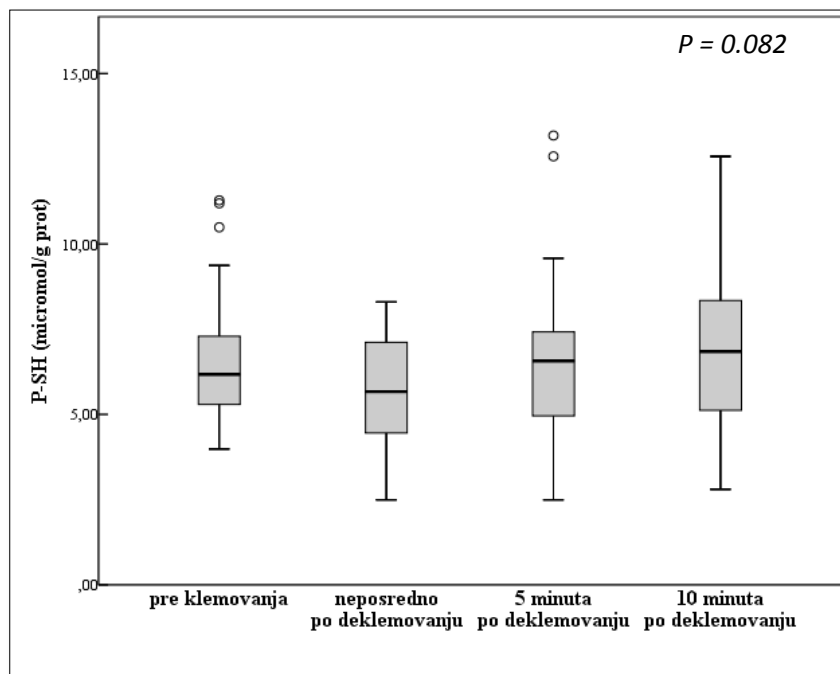
% - procenat promene u odnosu na vrednosti izmerene pre klemovanja

Iz rezultata prikazanih na Tabeli 10 i Grafikonima 31 i 32 se vidi da je koncentracija proteinskih tiol grupa neizmenjena kod pacijenata koji su operisani sa primenom protektivnog šanta ($P=0.437$), dok kod pacijenata koji su operisani bez šanta dolazi do blagog pada neposredno po deklemovanju, a zatim do umerenog porasta 5 i 10 minuta po deklemovanju ($P=0.082$). Međutim, uočeno smanjenje koncentracije proteinskih tiol grupa od 4%, praćeno povećanjem od 2% i 6% u odnosu na vrednosti pre klemovanja, nije statistički značajno (Tabela 10).



Grafikon 31. Koncentracija proteinskih tiol grupa u plazmi pacijenata operisanih karotidnom endarterektomijom sa primenom šanta (sCEA).

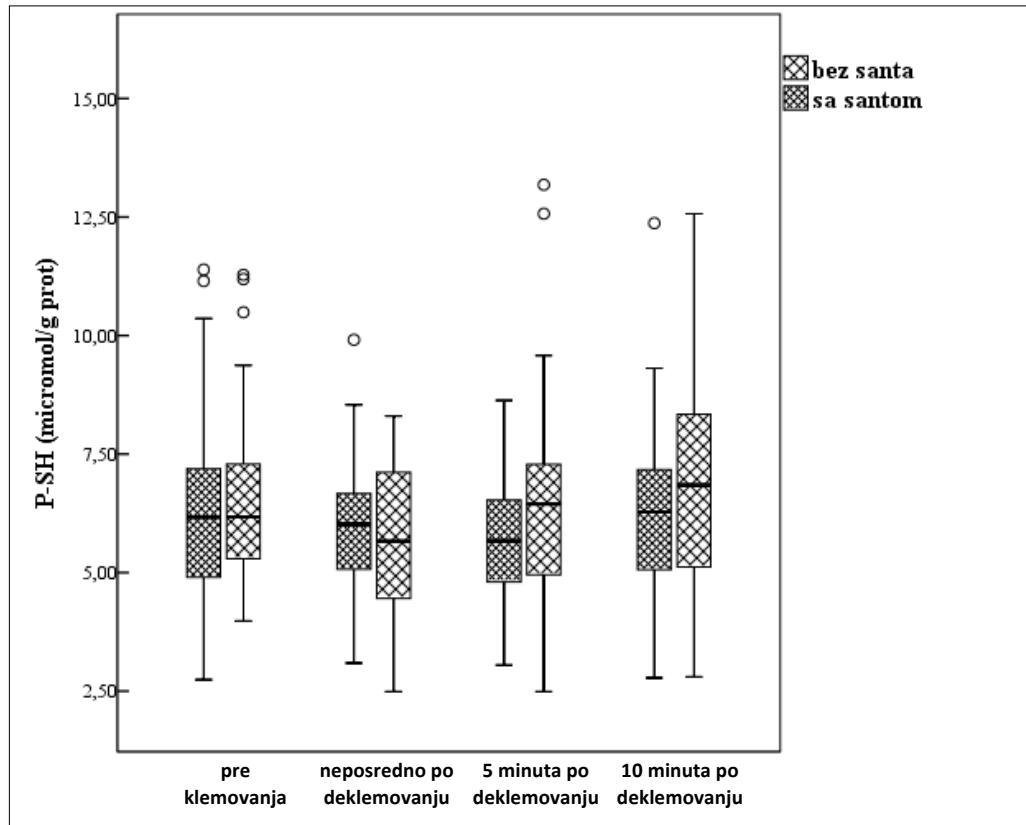
Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)



Grafikon 32. Koncentracija proteinskih tiol grupa u plazmi pacijenata operisanih karotidnom endarterektomijom bez primene šanta (eCEA).

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)

Uparedna analiza promene u koncentraciji proteinskih tiol grupa kod pacijenata koji su operisani metodom sa i bez primene protektivnog šanta prikazana je na Grafikonu 33, gde se pomenuti trend promena vidi još jasnije.



Grafikon 33. Uparedna analiza promene u koncentraciji proteinskih tiol grupa u plazmi pacijenata operisanih sa (sCEA) i bez (eCEA) primene šanta.

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartilne razlike, Q3-Q1 (eng. *outliers*)

4.5.1.2. Karbonilne grupe proteina

Kao pokazatelj aktivnosti slobodnih radikala u ovom radu je, pored koncentracije proteinskih tiol grupa, u plazmi operisanih pacijenata određivan i sadržaj karbonilnih grupa proteina.

Iz prikazanih rezultata se vidi da je sadržaj karbonilnih grupa proteina neizmenjen pre i nakon deklemovanja kod pacijenata u sCEA grupi, operisanih sa primenom šanta ($P=0.935$, Tabela 11, Grafikon 34).

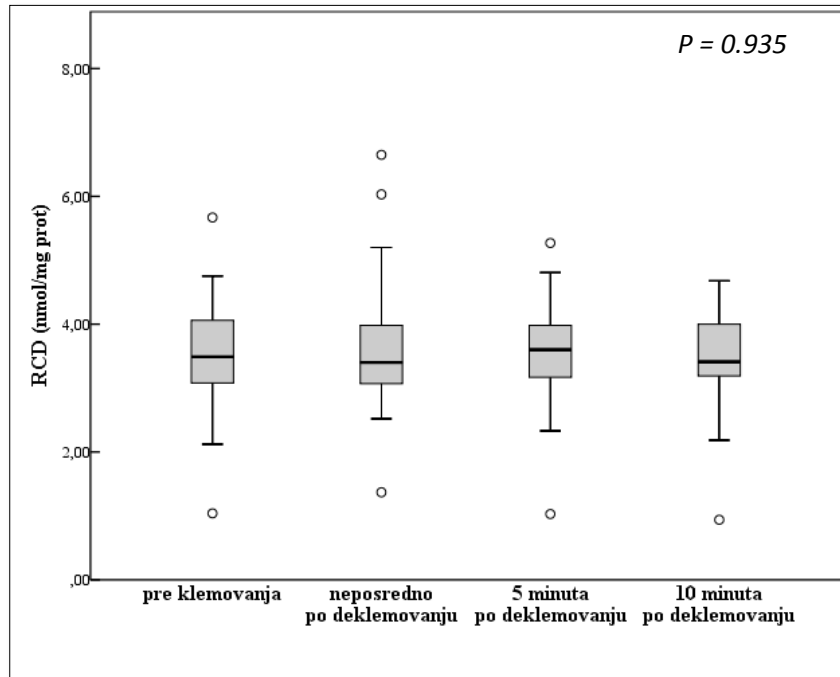
Tabela 11. Sadržaj karbonilnih grupa proteina u plazmi bolesnika operisanih karotidnom endarterektomijom sa (sCEA) i bez (eCEA) primene šanta.

	Pre klemovanja	Neposredno po deklemovanju	5 minuta po deklemovanju	10 minuta po deklemovanju
sCEA				
RCD (nmol/g prot)	3.53 ^a (3.22 – 3.86)	3.47 (3.18 – 3.98)	3.60 (3.26 – 3.90)	3.46 (3.19 – 3.75)
%	100	98	102	98
<i>P</i>		0.935		
eCEA				
RCD (nmol/g prot)	3.56 ^a (3.10 – 3.90)	3.58 (3.02 – 3.74)	3.36 (2.93 – 3.73)	3.45 (3.15 – 3.85)
%	100	101	94	97
<i>P</i>		0.261		

^a - vrednosti su prikazane kao medijana i interval poverenja;

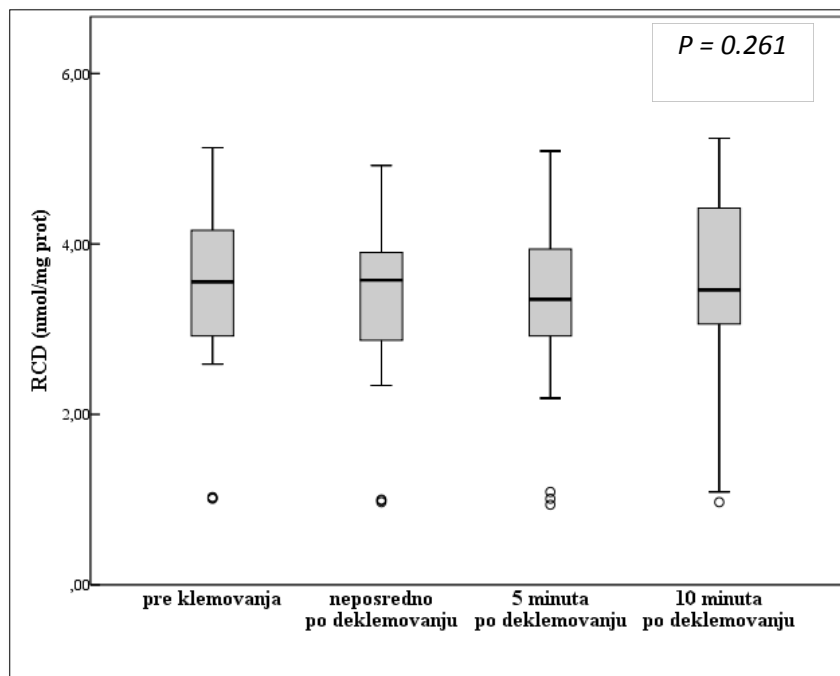
% - procenat promene u odnosu na vrednosti izmerene pre klemovanja

Slični rezultati, odnosno odsustvo statistički značajne promene u sadržaju karbonilnih grupa proteina dobijeni su i kod pacijenata iz eCEA grupe, u kojoj nije primenjivan protektivni šant ($P=0.261$, Tabela 11, Grafikon 35), što je potvrdila i uporedna analiza dobijenih podataka (Grafikon 36).



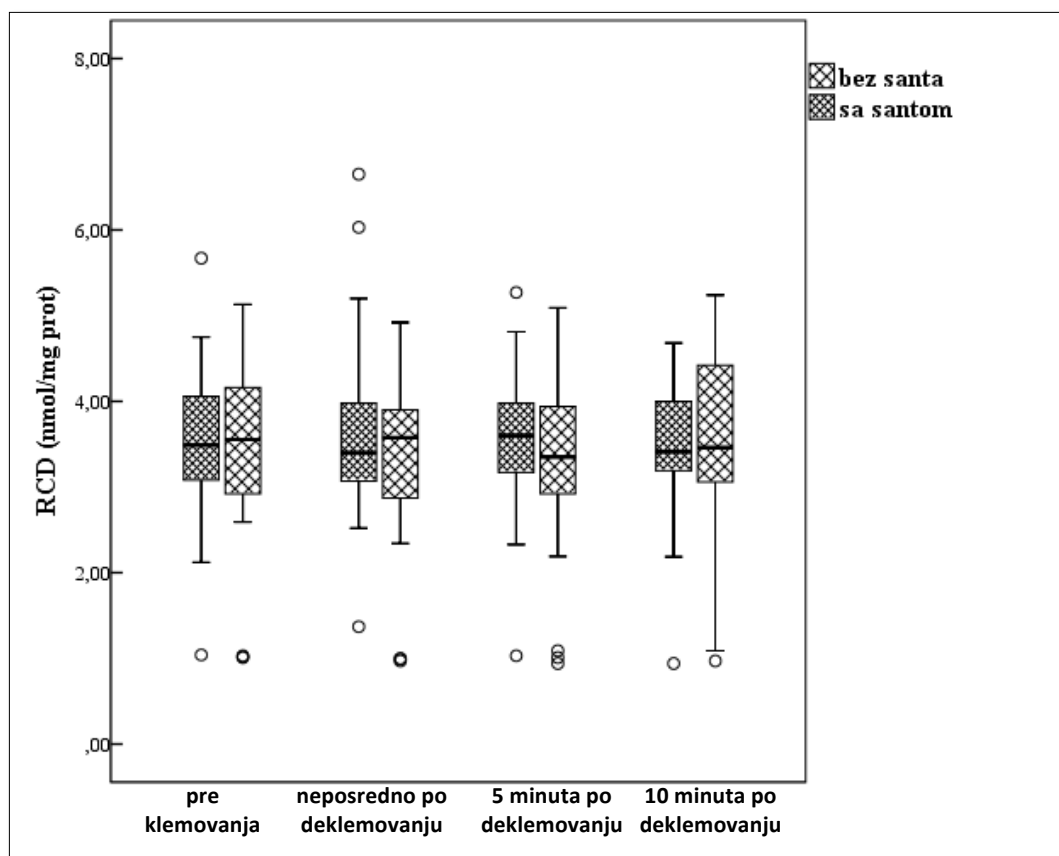
Grafikon 34. Sadržaj karbonilnih grupa proteina u plazmi pacijenata operisanih metodom karotidne endarterektomije sa primenom šanta (sCEA).

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)



Grafikon 35. Sadržaj karbonilnih grupa proteina u plazmi pacijenata operisanih metodom karotidne endarterektomije bez primene šanta (eCEA).

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)



Grafikon 36. Uporedna analiza promene u sadržaju karbonilnih grupa proteina u plazmi pacijenata operisanih sa (sCEA) i bez (eCEA) primene šanta.

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1.5-3 puta od interkvartilne razlike, Q3-Q1 (eng. *outliers*)

4.5.1.3. Koncentracija nitrotirozina

Rezultati određivanja koncentracije nitrotirozina, još jednog pouzdanog pokazatelja oksidativnog oštećenja proteina, prikazani su u Tabeli 12 i na Grafikonima 37-39.

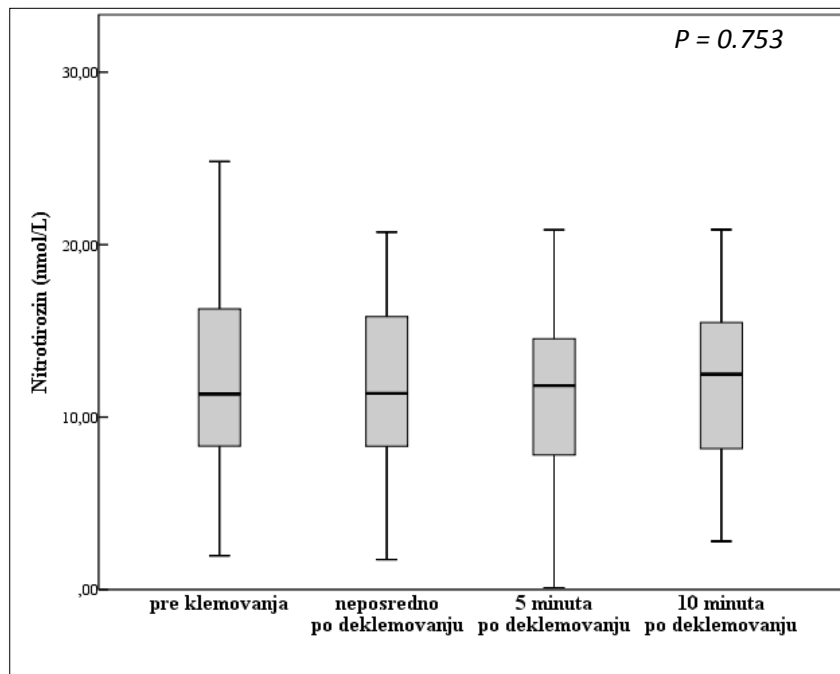
Kao i kod proteinskih tiol grupa i karbonilnih grupa proteina, nije uočena promena u koncentraciji nitrotirozina pre klamovanja, neposredno, 5 i 10 minuta po deklemovanju kod pacijenata koji su operisani sa primenom protektivnog šanta (P=0.753, Tabela 12, Grafikon 37).

Tabela 12. Sadržaj nitrotirozina u plazmi bolesnika operisanih karotidnom endarterektomijom sa (sCEA) i bez (eCEA) primene šanta.

	Pre klemovanja	Neposredno po deklemovanju	5 minuta po deklemovanju	10 minuta po deklemovanju
sCEA				
Nitrotirozin (nmol/L)	11.34 ^a (9.81 – 14.45)	11.38 (10.01 – 13.69)	11.83 (9.76 – 13.12)	12.48 (10.28 – 16.44)
%	100	100	104	110
<i>P</i>	0.753			
eCEA				
Nitrotirozin (nmol/L)	8.78 ^a (8.08 – 11.76)	10.82 (10.00 – 15.00)	9.90 (8.84 – 12.53)	9.90 (9.81 – 14.45)
%	100	123	113	113
<i>P</i>	0.079			

^a - vrednosti su prikazane kao medijana i interval poverenja;

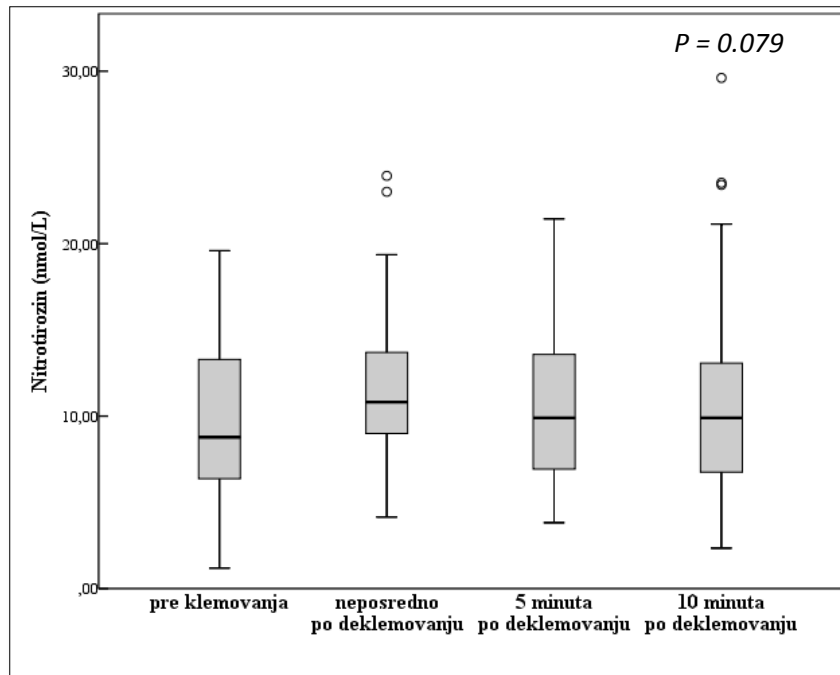
% - procenat promene u odnosu na vrednosti izmerene pre klemovanja



Grafikon 37. Koncentracija nitrotirozina u plazmi pacijenata operisanih metodom karotidne endarterektomije sa primenom šanta (sCEA).

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu.

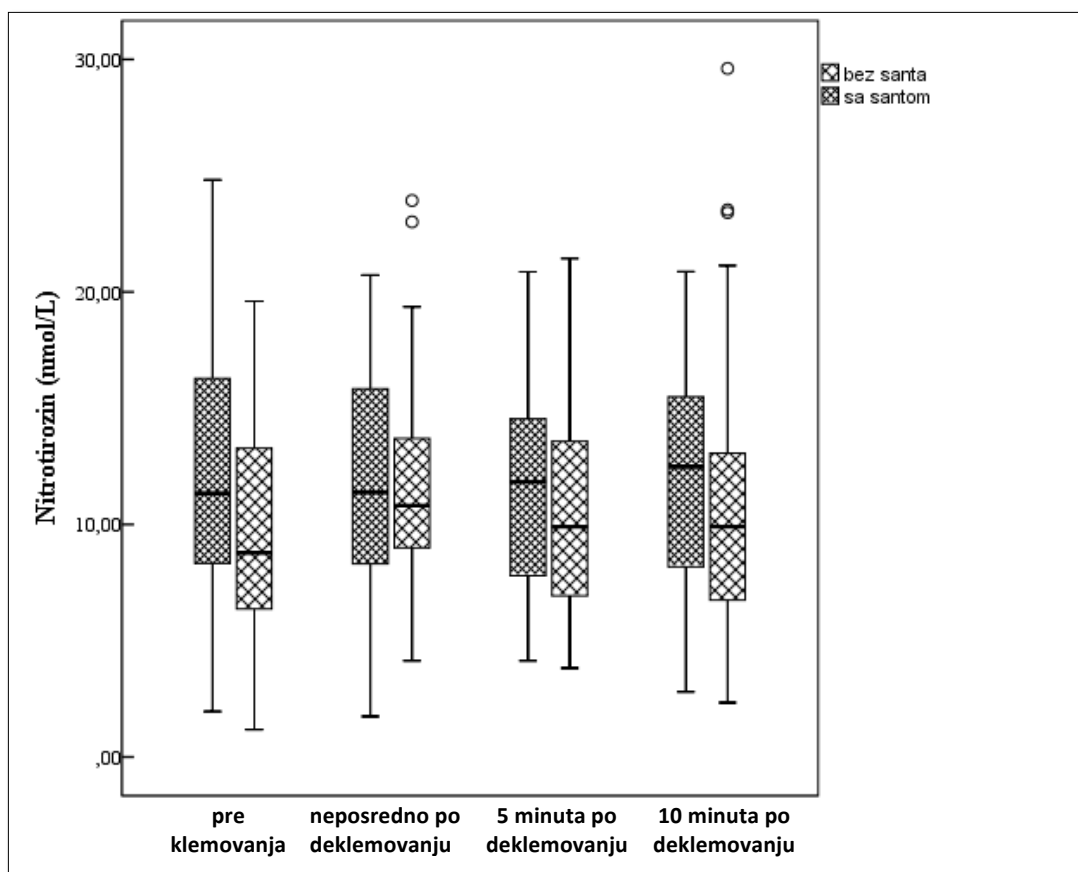
Međutim kod pacijenata koji su operisani bez primene protektivnog šanta dolazi do povećanja u koncentraciji nitrotirozina neposredno po deklemovanju u odnosu na vrednosti dobijene pre klemovanja, a zatim do umerenog pada u koncentraciji 5 i 10 minuta nakon deklemovanja (Grafikon 38). Ipak, statistička analiza je pokazala da uočena promena nije značajna ($P=0.079$).



Grafikon 38. Koncentracija nitrotirozina u plazmi pacijenata operisanih metodom karotidne endarterektomije bez primene šanta (eCEA).

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)

Interesantno je da je uporedna analiza promene u koncentraciji nitrotirozina u pomenutim vremenima kod pacijenata operisanih sa i bez primene protektivnog šanta pokazala da je, u stvari, koncentracija nitrotirozina pre klemovanja niža u grupi pacijenata operisanih bez primene šanta, tako da povećanje, neposredno po deklemovanju, uočeno kod ovih pacijenata predstavlja približavanje vrednostima koje su kod pacijenata operisanih primenom šanta izmerene pre klemovanja (Grafikon 39). Poređenjem vrednosti i u drugim vremenima, odnosno 5 i 10 minuta po deklemovanju, može se uočiti da su vrednosti u grupi pacijenata operisanih bez primene šanta niže u odnosu na grupu sa šantom.



Grafikon 39. Uporedna analiza promene u koncentraciji nitrotirozina u plazmi pacijenata operisanih sa (sCEA) i bez (eCEA) primene šanta.

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)

4.5.1.4. Malodialdehid

Rezultati određivanja koncentracije malondialdehida, pouzdanog pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida, prikazani su u Tabeli 13 i na Grafikonima 40-42.

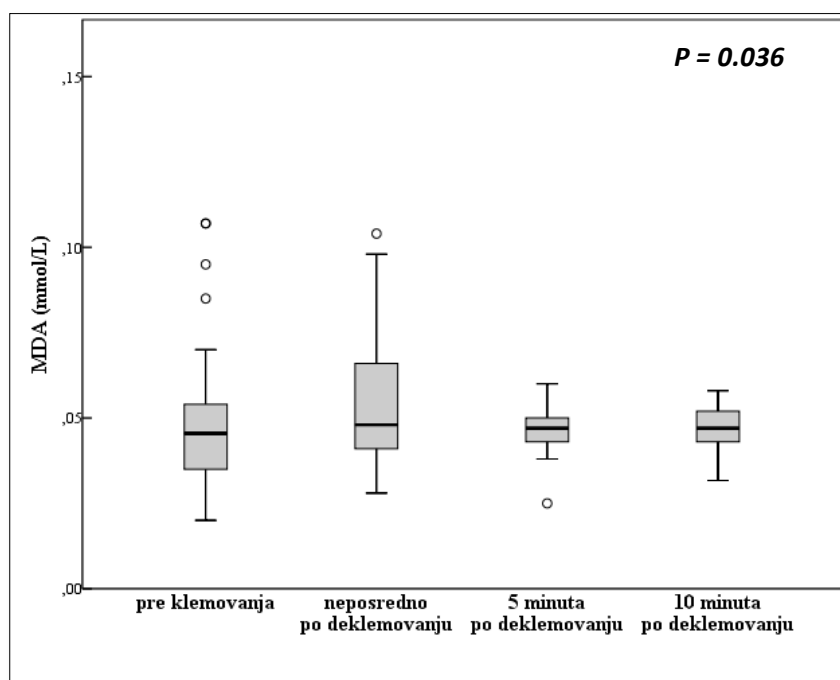
U grupi pacijenata koji su operisani sa primenom šanta pokazana je statistički značajna razlika ($P=0.036$) u koncentraciji MDA pre klemovanja, neposredno, 5 i 10 minuta po deklemovanju (Tabela 13). Međutim, ako se pogleda grafički prikaz pomenutih rezultata (Grafikon 40), jasno se vidi da uočenoj značajnosti u velikoj meri doprinosi stepen varijabiliteta podataka dobijenih neposredno po deklemovanju.

Tabela 13. Koncentracija malondialdehida u plazmi bolesnika operisanih karotidnom endarterektomijom sa (sCEA) ili bez (eCEA) primene šanta.

	Pre klemovanja	Neposredno po deklemovanju	5 minuta po deklemovanju	10 minuta po deklemovanju
sCEA				
MDA (mmol/L)	0.046 ^a (0.041 – 0.057)	0.049 (0.047 – 0.085)	0.047 (0.041 – 0.089)	0.047 (0.044 – 0.074)
%	100	106	102	102
<i>P</i>	0.036			
eCEA				
MDA (mmol/L)	0.044 ^a (0.039 – 0.047)	0.051 (0.049 – 0.062)	0.048 (0.046 – 0.077)	0.057 (0.056 – 0.113)
%	100	116	109	130
<i>P</i>	0.001			

^a - vrednosti su prikazane kao medijana i interval poverenja;

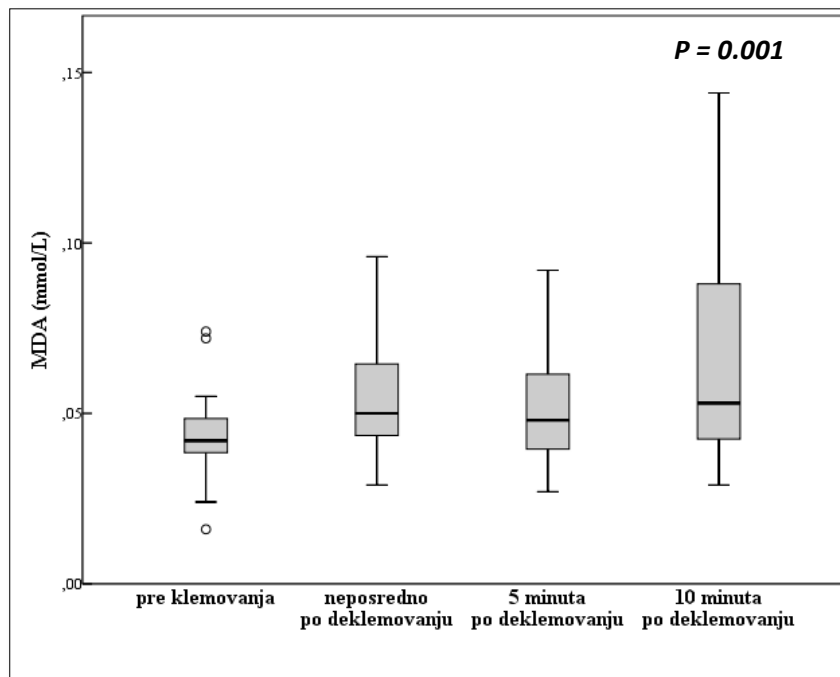
% - procenat promene u odnosu na vrednosti izmerene pre klemovanja



Grafikon 40. Koncentracija malondialdehida u plazmi pacijenata operisanih metodom karotidne endarterektomije sa primenom šanta (sCEA).

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartilne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)

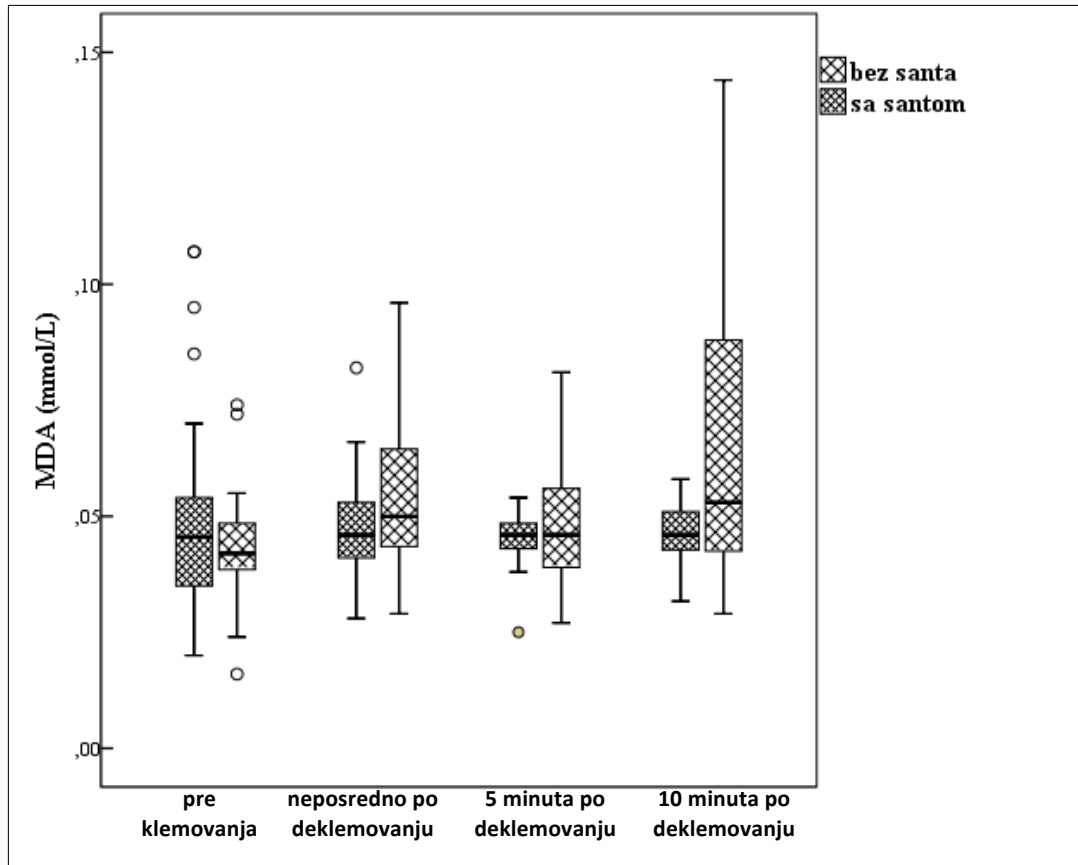
Kada je u pitanju grupa pacijenata kod kojih je karotidna endarterektomija izvedena bez primene šanta, dobijena je visoko statistički značajna razlika ($P=0.001$) u koncentraciji MDA u pomenutim vremenima. Grafički prikaz ovih rezultata (Grafikon 41) pokazuje jasno povećanje stepena oksidativnog oštećenja lipida neposredno po deklemovanju, koje se održava i 5 i 10 minuta po deklemovanju.



Grafikon 41. Koncentracija malondialdehida u plazmi pacijenata operisanih metodom karotidne endarterektomije bez primene šanta (eCEA).

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)

Razlika u trendu promena u koncentraciji MDA u plazmi pacijenata dve ispitivane grupe je prikazana na Grafikonu 42.



Grafikon 42. Uporedna analiza promene u koncentraciji malondialdehida u plazmi pacijenata operisanih sa (sCEA) i bez (eCEA) primene šanta.

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)

4.5.2. Pokazatelji antioksidantne zaštite

Antioksidantni kapacitet plazme operisanih pacijenata je procenjivan određivanjem aktivnost ključnih antioksidantnih enzima, superoksid dizmutaze (SOD) i glutation peroksidaze (GPX).

4.5.2.1. Superoksid dizmutaza

Aktivnost superoksid dizmutaze je određivana u plazmi pacijenata kod kojih je karotidna endarterektomija izvedena sa ili bez primene protektivnog šanta. Plazma u kojoj je određivana aktivnost superoksid dizmutaze uzimana je pre klemovanja karotidne arterije i 24h nakon operacije, a do momenta određivanja aktivnosti SOD plazma je čuvana na -80°C.

Rezultati određivanja aktivnosti SOD kod pacijenata koji su operisani sa primenom šanta su prikazani na Tabeli 14 i Grafikonu 43. Iz prikazanih rezultata se vidi da kod ovih pacijenata dolazi do blagog porasta aktivnosti SOD 24h nakon operacije, međutim uočeno povećanje nije pokazalo statističku značajnost.

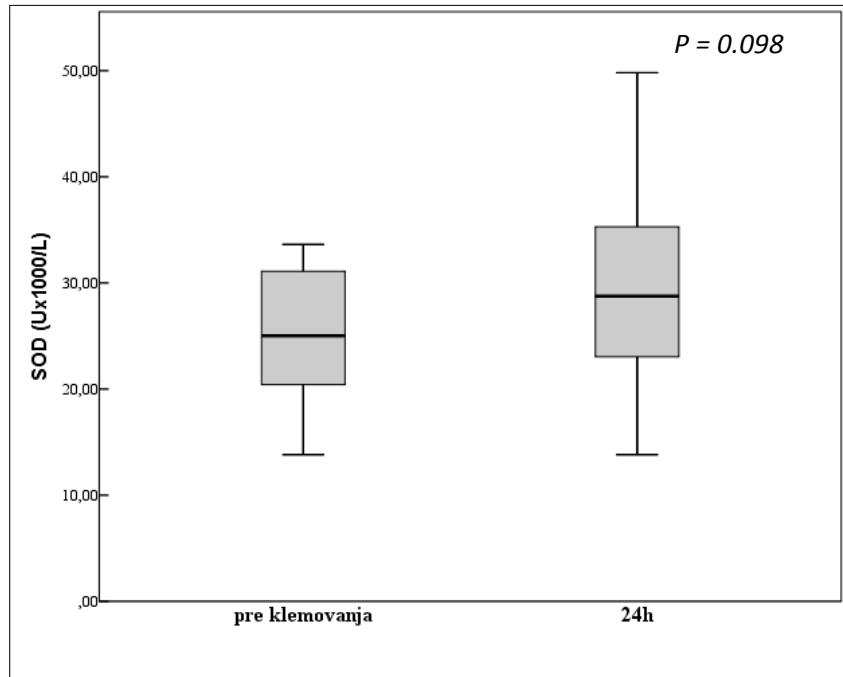
Tabela 14. Aktivnost superoksid dizmutaze u plazmi bolesnika operisanih karotidnom endarterektomijom sa (sCEA) ili bez (eCEA) primene šanta.

	Pre klemovanja	Nakon 24h
sCEA		
SOD (Ux10 ³ /L)	25.32 ^a (21.66 – 26.30)	28.56 (28.08 – 34.48)
%	100	113
<i>P</i>		<i>0.098</i>
eCEA		
SOD (Ux10 ³ /L)	23.86 ^a (21.73 – 28.93)	28.05 (27.31 – 31.91)
%	100	118
<i>P</i>		<i>0.008</i>

^a - vrednosti su prikazane kao medijana i interval poverenja;
% - procenat promene u odnosu na kontrolne vrednosti

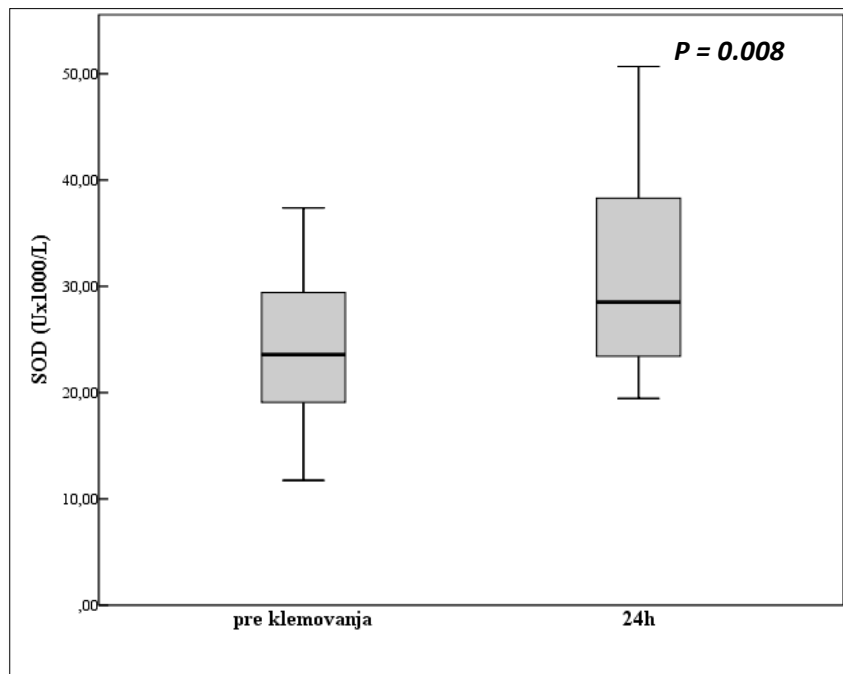
Ako se pogledaju rezultati određivanja aktivnosti SOD kod pacijenata operisanih bez primene protektivnog šanta (Tabela 14, Grafikon 44), vidi se da je povećanje aktivnosti ovog antioksidantnog enzima nešto značajnije izraženo i uočena razlika, pre i 24h nakon operacije, je statistički značajna.

Uporedna analiza aktivnosti SOD u plazmi kod ove dve grupe pacijenata prikazana je na Grafikonu 45.



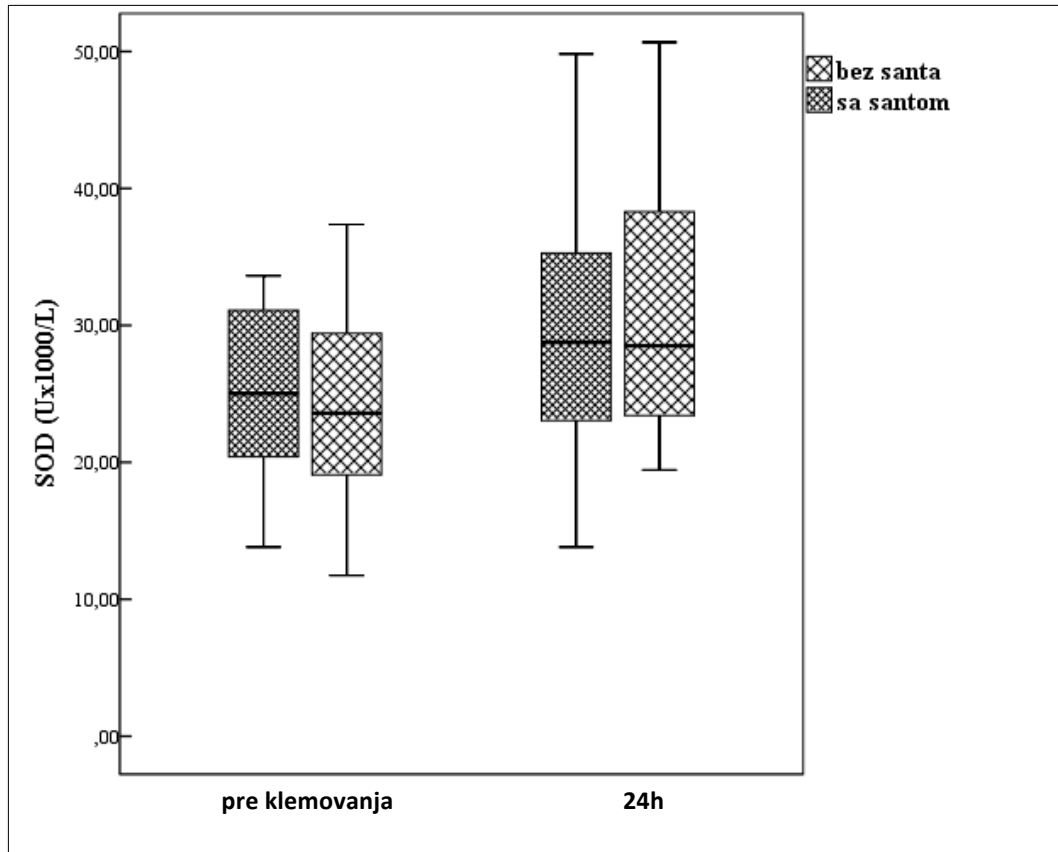
Grafikon 43. Aktivnost superoksid dizmutaze u plazmi pacijenata operisanih metodom karotidne endarterektomije sa primenom šanta (sCEA).

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu.



Grafikon 44. Aktivnost superoksid dizmutaze u plazmi pacijenata operisanih metodom karotidne endarterektomije bez primene šanta (eCEA).

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu.



Grafikon 45. Uporedna analiza promene u aktivnosti superoksid dizmutaze u plazmi pacijenata operisanih sa (sCEA) i bez (eCEA) primene šanta.

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu.

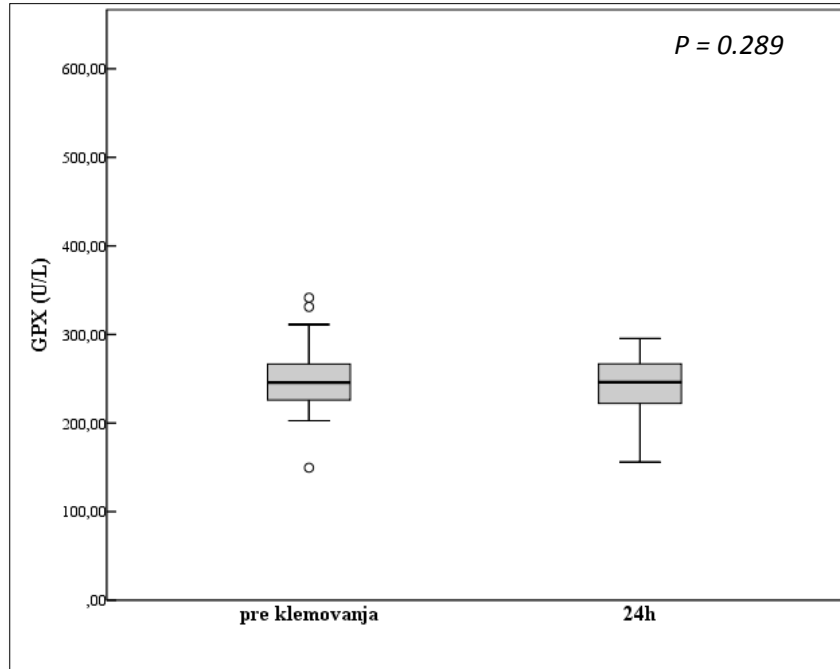
4.5.2.1. Glutation peroksidaza

Rezultati određivanja aktivnosti drugog ključnog antioksidantnog enzima u plazmi, glutation peroksidaze, su pokazali da kod pacijenata koji su operisani sa primenom protektivnog šanta nema značajne promene u aktivnosti 24h nakon operacije u odnosu na vrednosti izmerene pre operacije (Tabela 15, Grafikon 46), dok je kod pacijenata koji su operisani bez šanta uočen statistički značajan porast aktivnosti ovog enzima (Tabela 15, Grafikon 47).

Tabela 15. Aktivnost glutation peroksidaze u plazmi bolesnika operisanih karotidnom endarterektomijom sa (sCEA) i bez (eCEA) primene šanta.

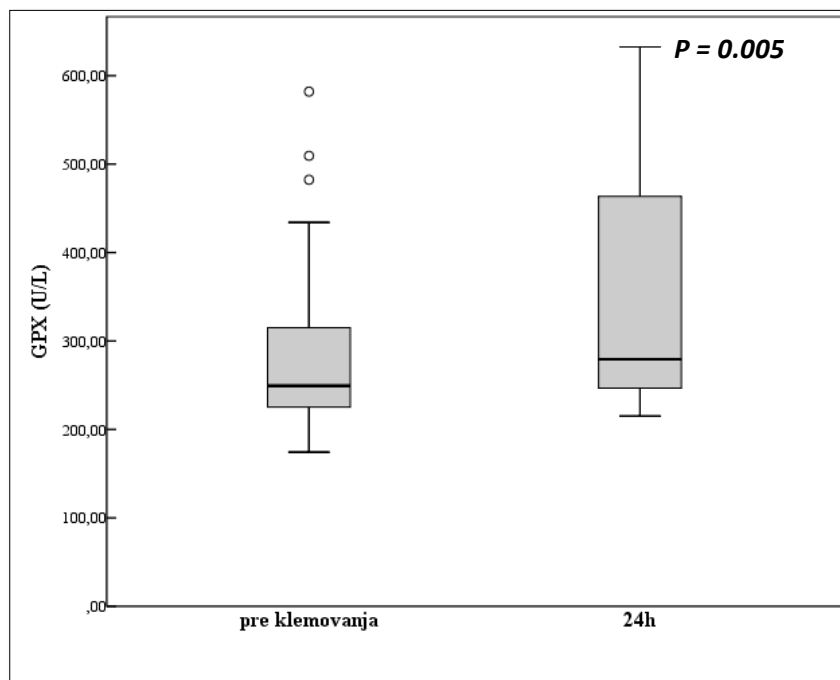
	Pre klemovanja	Nakon 24h
sCEA		
GPX (U/L)	245.66 ^a (233.07 – 309.11)	246.14 (228.59 – 292.19)
%	100	100
<i>P</i>		0.289
eCEA		
GPX (U/L)	249.93 ^a (247.72 – 323.80)	274.92 (273.19 – 386.47)
%	100	110
<i>P</i>		0.005

^a - vrednosti su prikazane kao medijana i interval poverenja;
% - procenat promene u odnosu na kontrolne vrednosti



Grafikon 46. Aktivnost glutation peroksidaze u plazmi pacijenata operisanih metodom karotidne endarterektomije sa primenom šanta (sCEA).

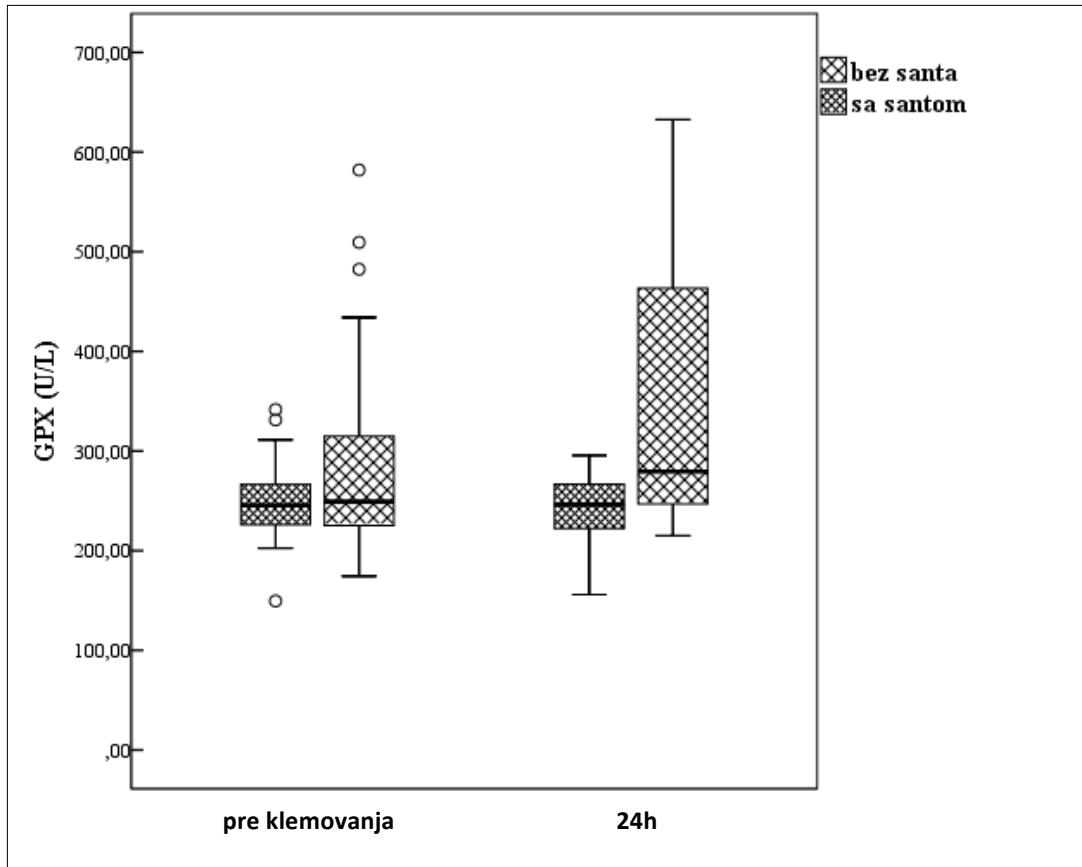
Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)



Grafikon 47. Aktivnost glutation peroksidaze u plazmi pacijenata operisanih metodom karotidne endarterektomije bez primene šanta (eCEA).

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)

Grafički prikaz uporedne analize dobijenih rezultata (Grafikon 48) u ispitivanim grupama dodatno potvrđuje uočenu razliku u enzimskoj aktivnosti GPX 24h nakon operacije.



Grafikon 48. Uporedna analiza promene u aktivnosti glutacion peroksidaze u plazmi pacijenata operisanih sa (sCEA) i bez (eCEA) primene šanta.

Donja i gornja crta predstavljaju najnižu i najvišu vrednost, donja linija boksa predstavlja prvi kvartil (Q1), gornja linija boksa predstavlja treći kvartil (Q3), linija u samom boksu predstavlja medijanu. (O) predstavlja vrednosti koje su veće ili manje 1,5-3 puta od interkvartalne razlike, Q3-Q1 (*eng. outliers*)

5. DISKUSIJA

Rezultati ove studije, u skladu sa našim iskustvom i obiljem dokaza u aktuelnoj literaturi [189-192], ukazuju da u pogledu kliničkog ishoda operacije, monitoring neurološkog stanja pacijenta u regionalnoj anesteziji, predstavlja suverenu metodu procene adekvatnosti cerebralne perfuzije tokom klemovanja karotidnih arterija i potrebe za korišćenjem šanta pri izvođenju karotidne endarterektomije.

U periodu istraživanja, kod 9% (8/89) operisanih pacijenata je na osnovu promena u neurološkom statusu tokom trominutnog probnog klemovanja karotidne arterije postavljena indikacija za upotrebom protektivnog šanta. Nakon uspostavljanja protoka kroz plasirani šant, u svim slučajevima došlo je brzog i kompletnog povlačenja neuroloških smetnji, a dalji operativni i postoperativni tok protekli su bez komplikacija, kao i kod rutinski (sCEA) i selektivno (eCEA) šantovanih pacijenata. Drugi autori takođe publikuju značajno niže stope selektivne upotrebe šanta kada se njegova primena indikuje na osnovu neuroloških promena kod budnog pacijenta u poređenju sa drugim modalitetima neuromonitoringa, ističući apsolutnu i referentnu pouzdanost ove metode [190-192,199,203]. U komparativnoj studiji različitih indikacija za plasiranje šanta tokom 314 karotidnih endarterektomija, *Hans i saradnici (2007)* su koristili šant samo u 32 (10%) operacije, indikujući njegovu upotrebu isključivo na osnovu monitoringa neurološkog statusa pacijenta u regionalnoj anesteziji [190]. Autori su zabeležili ishemijske promene u EEG zapisu kod samo 59% pacijenata kod kojih je šant bio neophodan na osnovu kliničkih kriterijuma (41% lažno negativnih nalaza), dok su 3 (1%) pacijenta imali lažno pozitivne EEG nalaze, ne zahtevajući primenu šanta [190]. Ispitujući vrednost EEG monitoringa u regionalnoj anesteziji *Stoughton i saradnici (1998)* su na osnovu neurološkog nalaza plasirali šant u 14% slučajeva. Autori su pronašli odsustvo EEG promena kod 5% pacijenata koji su na osnovu promena u neurološkom statusu zahtevali šant (lažno negativni rezultati), dok je 7% pacijenata sa urednim neurološkim nalazom imalo promene u EEG nalazu koje su ukazivale na ishemiju (lažno pozitivni) [199].

Ispitujući ulogu TCD-a u proceni cerebralne ishemije tokom klemovanja karotidne arterije, *McCarthy i saradnici (2001)* su na osnovu neuroloških kriterijuma

u regionalnoj anesteziji plasirali šant u 12% operacija i konstatovali da pored niske specifičnosti (49-77%), TCD ima najveću senzitivnost od 92% za detekciju kritične cerebralne hipoperfuzije tokom CEA, u poređenju sa kliničkom procenom neurološkog statusa [192]. Ova zapažanja potvrdili su i *Cao i saradnici (1997)* koji su pronašli da u poređenju sa kliničkom procenom budnog pacijenta, koja je diktirala upotrebu šanta u 10% operacija, TCD ima senzitivnost od samo 83% i predstavlja inferiornu i neadekvatnu metodu detekcije cerebralne ishemije [203].

Osnovna ideja u pozadini merenja karotidnog retrogradnog pritiska (RP) zasnovana je na potrebi za objektivnim određivanjem kolateralne cerebralne cirkulacije i procene njene adekvatnosti u sprečavanju kritične ishemije mozga tokom klemovanja karotidne arterije [189]. Međutim, usled odsustva standardizacije merenja (sistolni ili srednji RP), različitih nivoa pritisaka korišćenih u studijama, kao i kontroverznih podataka o senzitivnosti i specifičnosti, ova metoda nije široko prihvaćena kao pouzdan model predikcije potrebe za šantom u karotidnoj hirurgiji [181,190,191]. U studiji koja je uključila 474 pacijenta operisana u regionalnoj anesteziji, *Calligaro i saradnici (2005)* su na osnovu neuroloških promena selektivno plasirali šant u 7.2% slučajeva [191]. Analizirajući vrednosti RP, autori su zaključili da bi odluka za upotrebom šanta na osnovu vrednosti RP <40mmHg rezultirala njegovim korišćenjem u 15% slučajeva uz 1% lažno negativnih vrednosti. Iako značajno inferiorniji u poređenju sa procenom neurološkog stanja pacijenta, ovi rezultati su prema autorima bili komparabilni sa EEG monitoringom, uz značajno niže troškove [191]. Prospektivno ispitujući 200 pacijenata operisanih u opštoj anesteziji, *AbuRahma i saradnici (2010)* su koristeći RP <40mmHg kao indikaciju, selektivno plasirali šant u 28% slučajeva, uz nisku stopu neuroloških komplikacija (2.9%), komparabilnu sa rutinski šantovanim pacijentima (2%; P>0.05) [181]. Međutim, za razliku od ovih rezultata, kod pacijenata operisanih u regionalnoj anesteziji, *Hans i saradnici (2007)* su za iste vrednosti RP (<40mmHg) u proceni potrebe za šantom tokom CEA, detektovali specifičnost od 97% uz senzitivnost od samo 57% [190]. Analizirajući naše rezultate u kliničkom kontekstu, kriterijum za primenu šanta na osnovu vrednosti RP <40mmHg sa sobom bi nosio 13.3% lažno pozitivnih vrednosti, u poređenju sa procenom neurološkog statusa budnog pacijenta. Obzirom da iz etičkih razloga pacijentima koji nisu tolerisali klemovanje karotidne arterije nije meren RP, ne možemo da diskutujemo o senzitivnosti ove metode u našoj studiji.

Više studija bavilo se procenom kolateralne cerebralne cirkulacije u karotidnoj hirurgiji na osnovu angiografskih kriterijuma [208,210,273]. *Montisci i saradnici (2013)* su kod 71 pacijenta operisanog u lokalnoj anesteziji otkrili da je upotreba šanta indikovana na osnovu razvoja neuroloških poremećaja prilikom probnog klemovanja (15.5%) bila značajno povezana sa nalazom dve ili više agenezija u Willis-ovom prstenu na preoperativnoj MR angiografiji (MRA) [273]. U studiji na 120 pacijenata operisanih u lokalnoj anesteziji *Aleksić i saradnici (2004)* su pronašli da je upotreba šanta (23%) značajno češće bila povezana sa nalazom ukrštenog arterijskog protoka u kontralateralnu hemisferu na preoperativnoj cerebralnoj angiografiji, uz senzitivnost od 91% i specifičnost od 35% [208]. Autori su takođe otkrili da je kod pacijenata koji su zahtevali šant RP bio značajno niži (31mmHg) u odnosu na pacijente koji su tolerisali klemu (53mmHg), kao i da je upotreba šanta bila značajno češća kod pacijenata sa okluzijom kontralateralne karotidne arterije [208].

Mnogi autori se slažu u stavu da su pacijenti sa okluzijom kontralateralne karotidne arterije pod značajno većim rizikom od razvoja kritične cerebralne ishemije tokom karotidnog klemovanja i u odsustvu preciznijih metoda neurmonitoringa predlažu rutinsku primenu šanta kod ovih bolesnika [212,274-278]. *Lawrence i saradnici (1998)* su na osnovu neurološkog statusa pacijenata u regionalnoj anesteziji imali potrebu za šantom kod 19% pacijenata sa kontralateralnom okluzijom i 4.5% pacijenata sa prohodnom kontralateralnom karotidnom arterijom [274], dok su *Karmeli i saradnici (2001)* shodno neurološkim indikacijama koristili šant kod 6% pacijenata sa prohodnom i čak 42% pacijenata sa okludiranom kontralateralnom karotidnom arterijom [275]. Poređenje ovih sa rezultatima *Ballotta i saradnika (1998)*, koji su u opštoj anesteziji na osnovu EEG nalaza šant koristili kod 14% pacijenata sa prohodnom i 63% onih sa okludiranom drugom karotidnom arterijom, ukazuje na to da je procena neurološkog statusa u regionalnoj anesteziji i u ovoj grupi pacijenata, daleko pouzdanija u indikovanju upotrebe šanta od drugih metoda neuromonitoringa [276]. Od pacijenata operisanih u periodu našeg istraživanja, 8 je imalo okluziju kontralateralne karotide, od kojih samo 2 (25%) nisu tolerisala klemovanje karotidne arterije. S druge strane, 75% pacijenata koji su isključeni iz studije zbog razvoja neurološkog deficita tokom probnog klemovanja imali su prohodnu kontralateralnu karotidu, što govori u prilog tome da stanje kontralateralne karotidne arterije nije pouzdani parametar adekvatne cerebralne perfuzije tokom karotidne endarterektomije.

Ovo potvrđuju i rezultati *Cinara i saradnika (2004)*, koji nisu našli razliku u incidenci korišćenja šanta kod pacijenata sa prohodnom (9.1%) i okludiranom (10.9%) kontralateralnom karotidnom arterijom [277].

Rezultati naše studije pokazali su takođe, da je cerebralna oksimetrija (CO) znatno inferiornija metoda za predikciju potrebe za šantom tokom karotidne endarterektomije u poređenju sa promenom neurološkog statusa pacijenta u regionalnoj anesteziji. Kod jednog od osam (12.5%) pacijenata koji su razvili neurološke poremećaje tokom probnog klemovanja nije zabeležen značajan pad regionalne cerebralne saturacije kiseonikom (rSO₂) nad ipsilateralnom hemisferom. Međutim, kod 15% bolesnika koji su na osnovu neurološkog statusa tolerisali klemovanje karotidne arterije, zabeležen je pad rSO₂ za više od 20% početnih vrednosti, što govori o nedovoljnoj senzitivnosti i specifičnosti cerebralne oksimetrije u predikciji potrebe za šantom u ovoj studiji. Slične rezultate pokazala su i istraživanja drugih autora [205-207,279,280]. U opservacionoj studiji koja je prospektivno poredila cerebralnu oksimetriju sa EEG nalazom, *Mauermann i saradnici (2013)* su za vrednosti relativnih promena rSO₂ (>10%) koje bi obezbedile visoku senzitivnost u indikovanju potrebe za šantom, pronašli nisku specifičnost, sa više od 20% lažno pozitivnih rezultata [279]. Ispitujući prediktivnu vrednost cerebralne oksimetrije za indikovanje šanta u regionalnoj anesteziji, *Ritter i saradnici (2011)* su za relativni pad rSO₂ veći od 19%, pored visoke senzitivnosti ove metode (100%), takođe pronašli nešto nižu specifičnost, sa pozitivnom prediktivnom vrednosti od oko 81% [280]. Poredeći regionalnu cerebralnu oksimetriju sa nalazom EEG-a i somatosenzornih evociranih potencijala (SSEP) tokom 323 karotidne endarterektomije, *Friedell i saradnici (2008)* su pronašli da promena rSO₂ prilikom karotidnog klemovanja u indikovanju potrebe za šantom ima specifičnost od 94%, uz senzitivnost od samo 68%. Autori su zaključili da bi upotreba šanta samo na osnovu metode cerebralne oksimetrije u njihovoj studiji dovela do njegovog nekorišćenja kod najmanje 7 (2.2%) pacijenata kod kojih je bio neophodan, dok bi 16 (5%) pacijenata bilo nepotrebno šantovano [207]. Prospektivno poredeći cerebralnu oksimetriju (CO) i transkranijalni dopler (TCD) sa EEG nalazom tokom 151 karotidne endarterektomije u opštoj anesteziji, *Pennekamp i saradnici (2013)* su pronašli da je pad rSO₂ veći od 16%, za detekciju cerebralne ishemije tokom klemovanja karotidne arterija, imao pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV) od 76% i negativnu prediktivnu vrednost

(NPV) od 99%, dok je pad srednje brzine protoka krvi kroz *a. cerebri mediu* za više od 48% detektovan TCD-om imao sličnu negativnu (99%), ali i znatno manju pozitivnu prediktivnu vrednost (53%) [205]. U metaanalizi 16 studija (2009), isti autori su zaključili da regionalna cerebralna oksimetrija ima skromnu vrednost u detekciji kritične cerebralne ishemije tokom karotidnog klemovanja i predikciji potrebe za šantom, jer nije moguće odrediti kritične nivoe promene rSO₂ koji bi sa visokom senzitivnošću i specifičnošću ukazivali na hipoperfuziju mozga [206].

Većina autora se slaže da monitoring neurološkog statusa u regionalnoj anesteziji predstavlja najpouzdaniju metodu kliničke procene potrebe za šantom tokom karotidne endarterektomije i referentnu metodu za ocenu drugih modaliteta neuromonitoringa. Međutim, pored kliničkih i neuroradioloških kriterijuma uspeha karotidne endarterektomije, odnosno odsustva neuroloških komplikacija, poslednjih decenija se sve više pažnje posvećuje diskretnom, subkliničkom oštećenju mozga tokom karotidne revaskularizacije [215]. U potrazi za specifičnim biohemijskim pokazateljima moždane lezije, analogno troponinu za ishemiju miokarda, najviše su proučavani neuron specifična enolaza (NSE) i protein S-100B [226-236]. Pored toga što je njihova prediktivna vrednost demonstrirana u nizu patoloških insulta, kao što su srčani zastoj [281,282], subarahnoidno krvarenje [283] i ishemijski cerebrovaskularni insult [227-229], značaj ovih biomarkera u detekciji subkliničkog oštećenja mozga tokom karotidne endarterektomije, još uvek nije razjašnjen. U ovoj studiji, u cilju procene diskretne moždane lezije u zavisnosti od primene šanta tokom karotidne endarterektomije, kod pacijenata bez kliničkih znakova cerebralne hipoperfuzije, koncentracije NSE i proteina S-100B su određivane u serumu neposredno pre karotidnog klemovanja i 24 časa nakon operacije.

Rezultati naše studije pokazali su različite promene serumskih koncentracija NSE nakon karotidne endarterektomije u zavisnosti od intraoperativne primene šanta. Nekoliko istraživača je demonstriralo veoma visoke vrednosti NSE kod pacijenata sa karotidnom stenozom. *Brightwell i saradnici (2007)* su kod pacijenata sa hemodinamski značajnom karotidnom aterosklerotskom bolešću našli 6 puta veće serumske koncentracije NSE u poređenju sa opštom populacijom [284], dok su *Rasmussen i saradnici (2000)* kod pacijenata sa karotidnom stenozom pronašli značajno više vrednosti NSE u poređenju sa pacijentima koji su lečeni zbog aneurizme abdominalne aorte [235]. Značajno povišene preoperativne koncentracije

NSE zabeležene su i u našoj studiji. Kod pacijenata operisanih sa primenom šanta (sCEA grupa) zabeležen je statistički značajan pad koncentracije NSE prvog postoperativnog dana u odnosu na preoperativne vrednosti. Međutim, u grupi pacijenata operisanih bez primene šanta (eCEA grupa) vrednosti NSE prvog postoperativnog dana su bile više u odnosu na preoperativne, mada bez statističke značajnosti. Poređenje između grupa pokazalo je više srednje vrednosti NSE kod pacijenata operisanih bez primene šanta prvog postoperativnog dana, kao i značajnu razliku u srednjoj promeni NSE (Δ NSE) u dva ispitivana vremena. *Rasmussen i saradnici (2000)* su kod 20 pacijenata sa simptomatskom karotidnom stenozom takođe konstatovali značajan pad inicijalno visokih vrednosti NSE 48h nakon endarterektomije, hipotetišući da povišene bazalne vrednosti NSE kod pacijenata sa karotidnom stenozom (u poređenju sa bolesnicima lečenim zbog aneurizme abdominalne aorte) mogu biti posledica hroničnog oštećenja neurona embolizacijom sa karotidnog plaka, dok do postoperativnog pada ovih koncentracija dolazi zbog eliminacije izvora mikroembolusa [235]. *Brightwell i saradnici (2007)* su zabeležili značajan postoperativni pad vrednosti NSE kod pacijenata sa stentovanom karotidnom arterijom, u poređenju sa onima podvrgnutim karotidnoj endarterektomiji u regionalnoj anesteziji sa niskom stopom upotrebe šanta (10.7%) [284]. Transkranijalni Doppler korišćen u ovoj studiji pokazao je da je karotidno stentovanje bilo povezano sa značajno većim brojem embolijskih signala, ali i znatno manje izraženim hemodinamskim poremećajima [284]. Rezultati naše studije takođe sugerišu da su promene koncentracija NSE prvenstveno uzrokovane promenama cerebralne perfuzije tokom karotidnog klemovanja, čak i u prisustvu kliničke procene adekvatne kolateralne cirkulacije na osnovu intaktnog neurološkog statusa bolesnika u regionalnoj anesteziji. Postoperativni pad inicijalno visokih koncentracija NSE kod pacijenata operisanih sa primenom šanta bi mogao biti posledica ranog uspostavljanja adekvatnog anterogradnog protoka kroz tretiranu karotidnu arteriju, dok bi suprotan efekat (umereni porast serumskih koncentracija NSE) u grupi pacijenata operisanih bez šanta mogao nastati usled diskretnih perfuzionih i metaboličkih poremećaja tokom karotidnog klemovanja i reperfuzije.

Uporedna analiza promena koncentracija NSE u ispitivanim grupama prema simptomatologiji karotidne bolesti, pokazala je trend opadanja postoperativnih vrednosti NSE kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata operisanih sa

primenom šanta, kao i asimptomatskih pacijenata operisanih bez šanta. Značajan porast serumskih vrednosti NSE prvog postoperativnog dana samo u grupi simptomatskih pacijenata operisanih bez primene šanta (eCEA_{sim}), sugerise da su pacijenti sa već postojećom moždanom lezijom posebno podložni razvoju metaboličkih i oksidativnih poremećaja uzrokovanih relativnom cerebralnom ishemijom i posledičnom reperfuzijom.

Upotreba protektivnog šanta tokom karotidne endarterektomije u našoj studiji nije uticala na promene serumskih koncentracija proteina S-100B, sugerisući različite mehanizme otpuštanja ova dva biološka markera moždane lezije. U obe grupe pacijenata zabeležen je umeren porast serumskih vrednosti S-100B, koji nije bio statistički značajan. Slične promene koncentracija proteina S-100B zabeležene su i od strane drugih autora [234,285]. Prospektivno ispitujući promene nivoa S-100B kod 100 pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji, *Godet i saradnici (2001)* su takođe pronašli umereno postoperativno povećanje serumskih koncentracija ovog proteina, koje se održavalo do prvog postoperativnog dana. Autori su konstatovali da promene nisu bile zavisne od dužine klemovanja karotidne arterije, kao ni upotrebe protektivnog šanta tokom operacije [234]. Jedno od mogućih objašnjenja za postoperativni porast koncentracija proteina S-100B, nezavisnog od promena cerebralne perfuzije, zapaženog u našoj i drugim studijama, mogla bi biti intraoperativna mikroembolizacija. Naime, ova hipoteza govori u prilog tome da tokom hirurške manipulacije i disekcije obolele karotidne arterije, sa aterosklerotkog plaka nastaju mikroembolizacije, odgovorne za diskretne ishemijske lezije neurona i glijalnih ćelija i posledični porast serumskih vrednosti biohemijskih markera moždanog oštećenja. Poredeći dve tehnike disekcije karotidne arterije, *Yoshida i saradnici (2014)* su pronašli visoku incidencu (21%) novih asimptomatskih defekata na postoperativnim difuzionim MRI (DW MRI), kod pacijenata nakon klasične hirurške disekcije karotidne bifurkacije, naglašavajući značaj intraoperativne embolizacije tokom karotidne endarterektomije [144]. Ispitujući različite metode karotidne revaskularizacije, više autora je demonstriralo korelaciju između periproceduralne embolizacije mozga i porasta serumskih vrednosti proteina S-100B [218,284]. *Capoccia i saradnici (2010)* su kod pacijenata podvrgnutih karotidnom stentovanju pronašli značajno više subkortikalnih lezija na postoperativnim DW MRI koji su korelirali sa značajnim porastom koncentracija S-100B prvog postoperativnog

dana, u poređenju sa bolesnicima kod kojih je učinjena karotidna endarterektomija [218]. U komparativnoj studiji karotidne endarterektomije i stentovanja, *Brightwell i saradnici (2007)* su demonstrirali značajnu korelaciju između broja embolijskih signala registrovanih transkranijalnim Dopplerom i postoperativnog porasta nivoa proteina S-100B, nezavisno od tehnike revaskularizacije, pretpostavljajući da su periproceduralne mikroembolizacije glavni uzrok promena nivoa ovog biomarkera [284]. U prilog ove hipoteze govori i nalaz značajno viših preoperativnih koncentracija proteina S-100B u serumu simptomatskih u poređenju sa asimptomatskim pacijenatima u našoj studiji, koji bi mogao biti posledica većeg embolijskog potencijala simptomatskih karotidnih plakova. Imajući u vidu odsustvo nove simptomatologije i promena u neurološkom nalazu kod svih pacijenata uključenih u studiju, daleko verovatnije objašnjenje od mikroinfarkta mozga, bilo bi da periproceduralne embolizacije mogu dovesti do reverzibilnih oštećenja i promena permeabilnosti hemato-encefalne barijere, privremeno omogućavajući prelazak S-100 proteina iz likvora u plazmu, kao što je predloženo od strane drugih autora [284].

U jedinoj do sada publikovanoj prospektivnoj randomiziranoj studiji koja je proučavala promene serumskih vrednosti NSE i proteina S-100B u zavisnosti od primene šanta tokom karotidne endarterektomije, *Palombo i saradnici (2007)* nisu pronašli razlike u serumskim koncentracijama ovih biomarkera pre karotidnog klemovanja i nakon deklemovanja, po završenoj rekonstrukciji. Međutim, uzorkovanje krvi neposredno po karotidnom deklemovanju, moglo je u ovoj studiji da propusti i potceni promene serumskih koncentracija posmatranih parametara [236].

Mada većina istraživača pretpostavlja da subkliničko moždano oštećenje tokom karotidne revaskularizacije može nastati usled periproceduralne mikroembolizacije ili hipoperfuzije, uloga i značaj NSE i proteina S-100B u detekciji i kvantifikaciji ovog oštećenja još uvek nisu dovoljno poznati. Takođe nije razjašnjeno ni da li promene u serumskim koncentracijama ovih pokazatelja predstavljaju ireverzibilna oštećenja neurona i glijalnih ćelija, reverzibilne promene u permeabilnosti hemato-encefalne barijere, ili su možda deo zaštitnih cerebralnih mehanizama uzrokovanih perfuzionim i metaboličkim poremećajima [144,218,230, 284,285].

U literaturi postoje dokazi koji ukazuju na to da bi za ove subkliničke promene tokom karotidne endarterektomije mogli biti odgovorni mehanizmi ishemijsko-reperfuzionog oštećenja. Naime, kao ciljni organ, mozak je u posebnom riziku od nastanka oksidativnog oštećenja usled značajnih depozita gvožđa, visokog sadržaja polinezasićenih masnih kiselina, kao i relativno slabih mehanizama antioksidantne zaštite [252]. Više ekperimentalnih studija pokazalo je da je upravo pojačano stvaranje visoko-reaktivnih kiseoničkih slobodnih radikala (KSR) tokom reperfuzije koja sledi nakon perioda ishemije mozga, odgovorno za većinu patofizioloških kaskada koje dovode do strukturnih cerebralnih oštećenja [286]. Uprkos tome što se tokom perioda teške ishemije mogu zapaziti morfološke promene koje ukazuju na početne stadijume neuronske lezije, ireverzibilne promene i kompletni kolaps membranske transmisije signala, indukovani su i ubrzani događajima nastalim tek tokom reperfuzije [287]. *Takizawa i saradnici (2003)* demonstrirali su značajno veći volumen kortikalnih infarkta kao i značajno više tkivne koncentracije nitrotirozina kao produkta oksidativnog oštećenja proteina kod eksperimentalnih životinja izloženih tranzitornoj u poređenju sa trajnom cerebralnom ishemijom [288]. Takođe je poznato da oštećenja hemato-encefalne barijere nastaju na početku perioda reperfuzije i nezavisno prethode težim, strukturnim oštećenjima mozga [289]. Istraživanja japanskih autora su pokazala da je reperfuzija ishemičnog mozga povezana sa značajnim povećanjem koncentracije KSR u jugularnoj krvi, kao i daleko višim koncentracijama produkata oksidativnog oštećenja lipida (malondialdehida) u moždanom tkivu i plazmi eksperimentalnih životinja [290]. Produkcija KSR, oksidativni stres, rana inflamacija i lezija endotela tokom ishemije i reperfuzije delimično se mogu ublažiti umerenom hipotermijom [291], modulacijom prooksidantnih enzima kao što je NADPH oksidaza [292] i primenom antioksidantnih jedinjenja i molekula koji doprinose uklanjanju slobodnih radikala [286].

Analogno eksperimentalnim modelima, karotidnu endarterektomiju, posebno u slučajevima bez korišćenja protektivnog šanta, možemo posmatrati kao klinički model diskretne epizode fokalne cerebralne ishemije nakon koje sledi reperfuzija. Ovaj klinički supstrat patofiziološke ishemijsko-reperfuzione paradigme, iako značajno kraćeg trajanja i slabijeg intenziteta u odnosu na eksperimentalne, usled prisustva kolateralne cerebralne cirkulacije, pruža izvanredne mogućnosti proučavanja kliničkih, elektrofizioloških i biohemijskih posledica cerebralne ishemije

i reperfuzije. Na postojanje i značaj oksidativnog oštećenja mozga tokom karotidne endarterektomije ukazala je grupa švedskih autora [251,293,294]. *Holm i saradnici (2001)* su *ex vivo* "spin trap" metodom zabeležili povećanu produkciju KSR u krvi ipsilateralne jugularne vene nakon deklemovanja karotidne arterije [251]. Ista grupa autora (2004) demonstrirala je da pojedini antioksidantni lekovi, kao što je alopurinol, mogu značajno smanjiti produkciju KSR i teoretski ublažiti posledice ishemije i reperfuzije mozga tokom karotidne endarterektomije [293].

Zbog njihove visoke reaktivnosti i kratkog poluživota, KSR kao što su superoksidni anion (O_2^-), vodonik peroksid (H_2O_2) i veoma toksični hidroksilni radikal (OH^\cdot) je ipak veoma teško precizno detektovati *ex vivo*, te se njihova aktivnost u kliničkim uslovima najčešće indirektno procenjuje određivanjem koncentracija produkata njihovog delovanja na ćelijske proteine i lipide, kao i promenama u nivou endogenih antioksidanata [257]. Jedan od ciljeva našeg istraživanja bio je i da se komparativnom analizom promena koncentracija produkata oksidativnog oštećenja proteina (karbonilne i protein tiolske grupe, nitrotirozin) i lipida (malondialdehid) u jugularnoj krvi, kao i aktivnosti ključnih antioksidantnih enzima plazme (SOD i GPX), ustanovi da li postoje razlike u oksidativnom oštećenju mozga, između pacijenata kod kojih je kontinuirana perfuzija ipsilateralne hemisfere tokom karotidne endarterektomije obezbeđena korišćenjem protektivnog šanta i pacijenata koji su tokom operacije bez primene šanta hipotetički bili izloženi ishemijsko-reperfuzionoj leziji mozga. Pitanje od posebnog praktičnog značaja je da li u zavisnosti od upotrebe šanta tokom karotidne endarterektomije postoje uslovi za razvoj ishemijsko-reperfuzionog cerebralnog oštećenja čak i kod pacijenata kod kojih intraoperativna procena neurološkog statusa, kao superiorna metoda neuromonitoringa, ukazuje na adekvatnu kolateralnu cirkulaciju i odsustvo kliničke potrebe za primenom šanta? Rezultati naše studije govore upravo u prilog ove hipoteze. Kod pacijenata operisanih uz rutinsku primenu šanta nakon deklemovanja karotidne arterije, nisu zabeležene promene u jugularnim koncentracijama pokazatelja oksidativnog oštećenja proteina. S druge strane, u grupi pacijenata kod kojih nije korišćen šant, zapažen je porast proteinskih tiol grupa i nitrotirozina, 5 i 10 minuta nakon deklemovanja, koji međutim nije dostigao statističku značajnost. *Kalimeris i saradnici (2013)* su takođe kod pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji bez primene šanta, u opštoj anesteziji indukovanoj sevofluranom pronašli veće jugularne koncentracije

biohemijskih pokazatelja oksidativnog oštećenja proteina (nitrati + nitriti) i lipida (MDA-LDL), u poređenju sa bolesnicima za čiju je anesteziju korišćen propofol, objašnjavajući ovaj protektivni efekat jakim antioksidantnim svojstvima propofola [233].

Nekoliko studija ispitalo je promene jugularnih koncentracija malondialdehida (MDA) kao pokazatelja oksidativnog oštećenja cerebralnih lipida tokom karotidne endarterektomije [253,254,256,257]. Ispitujući 55 pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji baterijom neuropsiholoških testova, *Saito i saradnici (2007)* su pokazali snažnu korelaciju između razvoja postoperativne kognitivne disfunkcije (11% pacijenata) i povišenih jugularnih koncentracija MDA-LDL, 5 i 20 minuta nakon deklemovanja karotidne arterije [256]. Isti autori, u drugoj studiji (2007) demonstrirali su korelaciju između povišenih vrednosti pomenutog biohemijskog pokazatelja oštećenja lipida (MDA-LDL) i razvoja sindroma cerebralne hiperperfuzije nakon karotidne endarterektomije, hipotetišući da bi pored diskretnih cerebralnih lezija (kognitivna disfunkcija), oksidativni stres mogao igrati i važnu ulogu u poremećajima perioperativne cerebralne hemodinamike [254]. *Weigand i saradnici (1999)* su ispitujući oksidativno oštećenje mozga tokom karotidne endarterektomije u opštoj anesteziji pronašli značajan porast koncentracija MDA, uz pad ukupnog antioksidantnog kapaciteta plazme, samo kod pacijenata koji su na osnovu promena u SSEP zahtevali upotrebu šanta (25%), dok kod pacijenata bez promena u SSEP operisanih bez šanta varijacije MDA nisu bile značajne, uprkos pet puta dužem vremenu klemovanja [257]. U suprotnosti sa ovim nalazima, *Soong i saradnici (1996)*, su tokom karotidnih endarterektomija sa rutinskom primenom šanta pokazali pozitivnu korelaciju između trajanja relativno kratkih perioda karotidnog klemovanja (tokom plasiranja i ekstrakcije šanta) i porasta jugularnih koncentracija MDA, hipotetišući da do oksidativnog oštećenja cerebralnih lipida može doći i tokom vrlo diskretnih epizoda cerebralne ishemije i reperfuzije [253].

Rezultati naše studije pokazali su visoko statistički značajan porast koncentracija MDA nakon deklemovanja u grupi pacijenata operisanih everzionom tehnikom endarterektomije bez primene šanta, ukazujući na postojanje značajnog stepena procesa lipidne peroksidacije tokom relativne ishemije i reperfuzije uzrokovane klemovanjem karotidne arterije, čak i kod pacijenata bez klinički evidentnih znakova kritične cerebralne hiperperfuzije u regionalnoj anesteziji. Znatno

manji porast koncentracija MDA zabeležen je kod pacijenata operisanih sa primenom šanta, a statističkoj značajnosti u ovoj grupi u najvećoj meri je doprinela varijabilnost vrednosti MDA neposredno po deklemovanju.

Potvrda nalaza većeg stepena cerebralnog oksidativnog stresa kod pacijenata izloženih relativnoj ishemiji i reperfuziji mozga tokom nezaštićene everziona karotidne endarterektomije, u poređenju sa onima kod kojih je relativno konstantna cerebralna perfuzija obezbeđena upotrebom šanta, dobijena je i uporednom analizom aktivnosti ključnih antioksidantnih enzima plazme. Aktivnosti superoksid dizmutaze (SOD) i glutation peroksidaze (GPX) u plazmi pacijenata operisanih sa šantom 24 časa nakon operacije, nisu se značajno razlikovale u odnosu na preoperativne. Međutim, kod pacijenata operisanih bez primene šanta, zabeležen je visoko statistički značajan porast aktivnosti oba ključna antioksidantna enzima prvog postoperativnog dana. Povećanje aktivnosti ove dve najvažnije komponente vanćelijskog enzimskog sistema antioksidantne odbrane, najverovatnije predstavlja adaptivni fenomen, odnosno pokušaj antioksidantnih mehanizama da spreče oštećenje makromolekula kiseoničnim slobodnim radikalima (KSR), koji se pojačano stvaraju tokom relativne ishemije i reperfuzije, specifične za karotidnu endarterektomiju bez primene šanta.

Rezultati ove studije ukazuju na to da primena protektivnog intraluminalnog šanta tokom karotidne endarterektomije u regionalnoj anesteziji, pruža zaštitu mozga od ishemijske i reperfuzione lezije, koja se na osnovu promena specifičnih biohemijskih pokazatelja subkličičkog i oksidativnog oštećenja, može detektovati tokom operacija bez primene šanta. Značajan porast serumskih koncentracija biohemijskih pokazatelja cerebralnog (NSE) i oksidativnog (MDA) oštećenja, zabeležen je u grupi pacijenata operisanih bez primene šanta, uprkos kliničkoj proceni adekvatne kolateralne cirkulacije, shodno odsustvu promena neurološkog statusa pacijenta tokom karotidnog klemovanja, kao najpouzdanije metode procene cerebralne perfuzije pri izvođenju karotidne endarterektomije. Ovo se delimično može objasniti izuzetnom složenošću mozga, koji kao ciljni organ, kao ni pojedinačni neuroni, na različite stepene ishemije ne reaguje po principu "sve ili ništa". Izuzetne regionalne varijacije u intenzitetu i regulaciji cerebralnog protoka, različita osetljivost pojedinih grupa neurona na ishemiju, kao i njihove visoko-specijalizovane funkcionalne razlike, mogle bi doprineti odsustvu neuroloških poremećaja, uprkos relativnoj ishemiji pojedinih delova mozga.

Obzirom na odsustvo postoperativnih promena u neurološkom statusu, kao i drugih komplikacija hirurškog lečenja kod svih pacijenata, nije moguće proceniti klinički značaj nalaza ove studije. Međutim, analiza biohemijskih pokazatelja oksidativnog stresa, sugeriše da prilikom relativne ishemije i reperfuzije mozga tokom karotidne endarterektomije izvedene bez upotrebe šanta, dolazi do povećane produkcije kiseoničnih slobodnih radikala, koji menjaju antioksidantni kapacitet plazme i izazivaju značajnu peroksidaciju membranskih lipida, a samim tim mogu dovesti do strukturnih oštećenja moždanog tkiva.

Ova studija ima nekoliko ograničenja:

- (i) Osnovno ograničenje u donošenju zaključaka vezanih za kliničku relevantnost naših rezultata je odsustvo direktnog uvida u hemodinamske i embolijske događaje u cerebralnoj cirkulaciji tokom karotidne revaskularizacije. Intraoperativna primena transkranijalnog Dopplera, kao i postoperativna evaluacija nekom od osetljivih metoda neuroimidžinga, kao što je difuziona magnetna rezonanca (DW MRI), verovatno bi doprineli u razjašnjavanju patofizioloških mehanizama subkliničkog moždanog oštećenja tokom karotidne endarterektomije.
- (ii) Uzorkovanje periferne, umesto jugularne venske krvi za određivanje koncentracija NSE i proteina S-100B, moglo je potceniti visinu njihovih apsolutnih vrednosti u cerebralnoj cirkulaciji. Takođe, promene u vrednostima proteina S-100B, imajući u vidu njegov relativno kratak poluživot (2h), teoretski su u ovoj studiji mogle da budu potcenjene.
- (iii) Nedostupnost uzoraka ipsilateralne jugularne krvi u postoperativnom periodu (nakon 10 minuta od deklemovanja) mogla je potceniti promene koncentracija biohemijskih pokazatelja oksidativnog oštećenja proteina kod ispitivanih pacijenata.
- (iv) Postojanje značajnog broja metodoloških varijabli u publikovanim studijama koje su se bavile pokazateljima diskretne moždane lezije tokom karotidne revaskularizacije, kao što su izbor pacijenata, anesteziološka i hirurška tehnika, metode neuromonitoringa, strategija primene šanta i metodologija uzorkovanja krvi, zahteva posebnu pažnju u njihovom međusobnom poređenju, kao i komparaciji sa rezultatima naše studije.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu prikazanih rezultata i diskusije, iz ove studije se mogu izvesti sledeći zaključci:

- Procena neurološkog statusa budnog pacijenta u regionalnoj anesteziji, sa kliničkog aspekta predstavlja najpouzdaniju metodu procene razvoja kritične cerebralne hipoperfuzije i potrebe za šantom tokom karotidne endarterektomije.
- Kod pacijenata koji u regionalnoj anesteziji tolerišu probno klemovanje karotidne arterije bez neuroloških promena, nisu postojale razlike u kliničkom ishodu karotidne endarterektomije u zavisnosti od hirurške tehnike i intraoperativne primene šanta.
- Promene vrednosti neuron specifične enolaze (NSE), biohemijskog markera moždane lezije, zavisile su od intraoperativne primene šanta i od simptomatologije karotidne bolesti.
 - Primena šanta tokom karotidne endarterektomije dovodi do značajnog pada inicijalno visokih vrednosti NSE prvog postoperativnog dana, kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata.
 - Značajan porast koncentracija NSE prvog postoperativnog dana zabeležen samo kod simptomatskih bolesnika operisanih bez primene šanta, ukazuje da već postojeće oštećenje mozga verovatno povećava njegovu osetljivost na alteracije cerebralne perfuzije i pored odsustva neuroloških promena tokom karotidnog klemovanja u regionalnoj anesteziji.
- Promene nivoa pokazatelja oksidativnog oštećenja makromolekula i antioksidantnog kapaciteta tokom karotidne endarterektomije su znatno izraženije kod bolesnika operisanih bez primene protektivnog šanta.
 - U poređenju sa pacijentima podvrgnutim karotidnoj endarterektomiji sa primenom šanta, kod pacijenata operisanih bez šanta postoji značajno veći porast koncentracija MDA u jugularnoj krvi po deklemovanju, što ukazuje na veći stepen lipidne peroksidacije tokom relativne ishemije i reperfuzije

uzrokovane klemovanjem karotidne arterije, čak i kod pacijenata bez klinički evidentnih znakova kritične cerebralne hipoperfuzije.

- Kod pacijenata operisanih bez primene šanta, takođe postoji značajan porast aktivnosti ključnih antioksidantnih enzima plazme (SOD i GPX) prvog postoperativnog dana, koji indirektno ukazuje na povećano stvaranje KSR i značajno viši intenzitet cerebralnog oksidativnog stresa tokom ove metode karotidne revaskularizacije.

7. LITERATURA

1. Berguer R, Kieffer E. Surgery of the arteries to the head. New York, Springer-Verlag, 1992.
2. Radak Đ. Revaskularizacija mozga. Beograd, Akademska misao, 2000.
3. Thompson JE. Carotid surgery: The past is prologue. The John Homans Lecture. J Vasc Surg 1997;25:131-40.
4. Pare A. The Workes of That Famous Chirurgeon Ambrose Parey. Translated out of Latine and Compared with the French. By Th. Johnson, 4th English ed. London, 1678 (Reprinted, New York, Milford House, 1968).
5. Hebensteit EBG. Zusatze zu Benj. Bells Abhandlung von den Geschwuren und deren Behandlung. Germany, 1793.
6. Cooper A. Second case of carotid aneurysm. Med Chir Trans 1809;1:222-3.
7. Abercrombie J. Pathological and Practical Research on Diseases of the Brain and the Spinal Cord. Waugh Innes, Edinburgh, 1828.
8. Virchow R. Trombose und Embolie: Gefassen Endungen und septische Injection in gesammelte Abhandlungen fur wissenschaftlichen Medicin. AM Medinger, Frankfurt, 1856.
9. Chiari H. Uber das Verhalten des Teilungswinkels der Carotis bei der Endarthritis chronica deformans. Verh Dtsch Pathol Ges, 1905.
10. Hunt JR. The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain, with remarks on certain special features of the symptomatology. In: Proceedings of the American Neurological Association Meeting, 1913;704.
11. Moniz E, Lima A, de Lacerda R. Hemiplegies par thrombose de la carotide interne. Presse Med 1937;52:977.
12. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. Arch Neurol Psych 1951;65:347.
13. Fisher M. Occlusion of the carotid arteries. Arch Neurol Psych 1954;72:187.
14. Hutchinson EC, Yates PO. The cervical portion of the vertebral artery: A clinicopathological study. Brain 1956;79:319.
15. Carrea R, Molins M, Marphy G. Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck. Carotid-carotidal anastomosis. Acta Neurol Latinam 1955;1:71.
16. Eastcott HHG, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. Lancet 1954;2:994-6.

17. Denmann FR, Ehni G, Duty WS. Insidious thrombotic occlusion of cervical carotid arteries, treated by arterial graft. A case report. *Surgery* 1995;38:569.
18. Lin PM, Javid H, Doyle EJ. Partial internal carotid artery occlusion treated by primary resection and vein graft. *J Neurosurg* 1956;13:650-5.
19. DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: nineteen-year follow-up. *JAMA* 1975;233:1083.
20. Davidović LB, Pejkić SU. Konvencionalna karotidna endarterektomija. *Srp Arh Celok Lek* 1999;127:39-47.
21. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta radiologica* 1953;39:368-76.
22. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke. A classification and outline of cerebrovascular disease. *Stroke* 1975;6:564-616.
23. Hye RJ, Dilley RB, Browse NL, Bernstein EF. Evaluation of a new classification of cerebrovascular disease (CHAT). *Am J Surg* 1987;154:104-10.
24. Wylie EJ, Hein MF, Adams JE. Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. *J Neurosurg* 1964;21:212-8.
25. Bauer RB, Meyer JS, Fields WS, et al. Joint study of extracranial arterial occlusion III. Progress report of controlled study of long-term survival in patients with and without operation. *JAMA* 1969;208:509-18.
26. Blaisdell FW, Clauss RH, Galbraith JG, et al. Joint study of extracranial arterial occlusion IV. A review of surgical considerations. *JAMA* 1969;209:1889-95.
27. Barnett HJM, Plum F, Walton JN. Carotid endarterectomy: an expression of concern. *Stroke* 1984;15:941-3.
28. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 1991;22:711-20.
29. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Stroke and Trauma Division. *Stroke* 1991;22:816-7.
30. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
31. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. North American Symptomatic Carotid

- Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339:1415–25.
32. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Trialist Group. *JAMA* 1991;266:3289–94.
33. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: the Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221–7.
34. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421–8.
35. 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%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235–43.
36. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1996;347:1591–93.
37. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–87.
38. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:703–10.
39. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. for the ACST Collaborators Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–502.
40. Jovanović S, Jeličić N. Anatomija čoveka: glava i vrat. Beograd, Savremena Administracija, 2000, pp 45-63.
41. Ilić A, Blagotić M, Malobabić S, et al. Anatomija centralnog nervnog sistema. Beograd, Savremena Administracija, 1990, pp 193-8.
42. Netter FH, Machado CAG: Interactive Atlas of Human Anatomy. Icon Learning Systems, 2003.

43. Riggs HE, Rupp C. Variation in form of circle of Willis. The relation of the variations to collateral circulation: anatomic analysis. *Arch Neurol* 1963;8:8-14.
44. Patel PM, Drummond JC. Cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs. *In* Miller RD (ed.) *Miller's Anesthesia* seventh edition. London, Elsevier, Churchill Livingstone, 2010, pp 306-40.
45. Drummond JC: The lower limit of autoregulation: Time to revise our thinking? *Anesthesiology* 1997;86:1431-1433.
46. Branston NM: Neurogenic control of the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995;7:338-349.
47. Aichner FT, Fazekas F, Brainin M, et al: Hypervolemic hemodilution in acute ischemic stroke: The Multicenter Austrian Hemodilution Stroke Trial (MAHST). *Stroke* 1998;29:743-749.
48. Astrup J, Symon L, Branston NM, et al: Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977;8:51-57.
49. Hossmann KA: Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994;36:557-565.
50. Lipton P: Ischemic cell death in brain neurons. *Phys Rev* 1999;79:1431-1568.
51. Fiskum G, Murphy AN, Beal MF: Mitochondria in neurodegeneration: Acute ischemia and chronic neurodegenerative diseases. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:351-369.
52. Velier JJ, Ellison JA, Kikly KK, et al: Caspase-8 and caspase-3 are expressed by different populations of cortical neurons undergoing delayed cell death after focal stroke in the rat. *J Neurosci* 1999;19:5932-5941.
53. Brunnicardi CF, Andersen DK, Billiar TR, et al. (eds.) *Schwartz's Principles of Surgery*, Ninth Edition. New York, McGraw-Hill, 2010.
54. Tezduyar TE, Sathe S, Cragin T, et al. Modeling of fluid-structure interactions with the space-time finite elements: Arterial fluid mechanics. *International Journal for Numerical Methods in Fluids* 2007;54:901-22.
55. Motomiya M, Karino T. Flow patterns in the human carotid artery bifurcation. *Stroke* 1984;15:50-6.
56. Berry CL. The lesions of atherosclerosis. *In* Camilleri JP, Berry CL, Fiessinger JN, Bariety J (eds.) *Diseases of the Arterial Wall*. London, Springer-Verlag, 1987, pp 164-72.
57. Velimirović D. Ateroskleroza–morfogeneza. *U* Đurić DM (ur.) *Ateroskleroza -*

- faktori rizika, patogeneza, terapija, prevencija. Beograd, Grafičar, 2005, pp 15-27.
58. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
 59. Imparato AM, Riles TS, Goldstein F. The carotid bifurcation plaque: pathologic findings associated with cerebral ischemia. *Stroke* 1979;10:238-45.
 60. Imparato AM, Riles TS, Mintzer R, Baumann. The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid artery plaques. *Ann Surg* 1983;197:195-205.
 61. Gomez CR. Carotid plaque morphology and risk for stroke. *Stroke* 1990;21:148-51.
 62. Carr S, Farb A, Pearce WH, et al. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996;23:755-66.
 63. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000;31:1588-601.
 64. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383:245-54.
 65. Ghilardi G: Carotid stenotic-obliterative lesions. Distribution in 16,379 subjects 45-75 years of age. *Minerva Cardioangiol* 1994;42:345-50.
 66. White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the northern Manhattan experience. *Circulation* 2005;111:1327-31.
 67. Pekmezovic T, Kisić Tepavčević D, et al. Trends in mortality from different subtypes of stroke in the population of Belgrade (Serbia). *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110:51-7.
 68. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-8.
 69. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
 70. MacMahon S, Peto R, Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
 71. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug

- class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906–15.
72. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of stroke in elderly men, the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 2004;160:150-7.
73. Collins R. For the Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.
74. Fritz VU, Bilchik T, Levien LJ. Diabetes as risk factor for transient ischaemic attacks as opposed to strokes. *Eur J Vasc Surg* 1987;1:259-62.
75. Abbot RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:136-45
76. Rosamund W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics - 2007: a report from The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. *Circulation* 2007;115:e69-e171.
77. Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population based study. *Neurology* 2004;62:2015-20.
78. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short-term prognosis after transient ischemic attack in a population based study. *Stroke* 2005;36:720-3.
79. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ* 2004;328:326.
80. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-6.
81. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986;315:860-5.
82. Sonecha TN, Delis KT, Henein MY. Predictive value of asymptomatic cervical bruit for carotid artery disease in coronary artery surgery revisited. *International Journal of Cardiology* 2006;107:225-9.
83. Marek J, Mills JL, Harvick J, et al. Utility of routine duplex screening in patients who have claudications. *J Vasc Surg* 1996;24:572-9.
84. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, et al. For the Asymptomatic Carotid

- Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: Results from the ACSRS Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:275–84.
85. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, et al. for the Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010;52:1486-96.
86. Roederer GO, Langlois YE, Jager KA, et al. The natural history of carotid arterial disease in asymptomatic patients with cervical bruits. *Stroke* 1984;15:605-13.
87. Berguer RB, Sieggreen M, Lazo A, Hodakowski GT. The silent brain infarct in carotid surgery. *J Vasc Surg* 1987;3:442.
88. Jayasooriya G, Thapar A, Shalhoub J, Davies AH. Silent cerebral events in asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2011;54:227-36.
89. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, et al. For the Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2009;49:902-9.
90. O'Holleran LW, Kennelly MM, McClurken M, Johnson JM. Natural history of asymptomatic carotid plaque. *Am J Surg* 1987;154:659-62.
91. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromsø study. *Circulation* 2001;103:2171-5.
92. Mackey WC. Cerebrovascular disease: general considerations. *In* Cronenwett J, Johnston KW (eds.): *Rutherford's vascular surgery seventh edition*. Elsevier, Saunders, 2010.
93. World Health Organisation. *Cerebrovascular Disorders*. Offset Publications, Geneva, 1978.
94. Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-72.
95. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283–92.
96. Naylor RA, Markose G. Cerebrovascular disease: diagnostic evaluation. *In* Cronenwett J, Johnston KW (eds.): *Rutherford's vascular surgery seventh edition*.

- Elsevier, Saunders, 2010.
97. Dragaš M, Ilić N, Marković D, Končar I, Maksimović Ž. Vaskularna hirurgija. U Maksimović Ž (ur.). Paktikum hirurgije sa anesteziologijom. Beograd, CIBID, 2013.
 98. Jogestrاند T, Lindqvist M, Nowak J. Diagnostic Performance of Duplex Ultrasonography in the Detection of High Grade Internal Carotid Artery Stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23;510-8.
 99. Jahromi AS, Cina CS, Liu Y, Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005;41:962-72.
 100. Carpenter JP, Lexa FJ, Davis JT. Determination of sixty percent or greater carotid artery stenosis by duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg* 1995;22:697-705.
 101. Long A, Lepoutre A, Corbillon E, Branchereau E. Critical review of non- or minimally invasive methods (Duplex Ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:43-52.
 102. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technology Assessment* 2006;10:1-201.
 103. Naylor RA, Rothwell PM, Bell PRF. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:115-29.
 104. Kresowik TF, Adams HP Jr. Cerebrovascular disease: Decision making and medical treatment. In Cronenwett J, Johnston KW (eds.): *Rutherford's vascular surgery seventh edition*. Elsevier, Saunders, 2010.
 105. Stoner MC, deFreitas DJ. Process of care for carotid endarterectomy: Perioperative medical management. *J Vasc Surg* 2010;52:223-31.
 106. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.

107. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-8.
108. Iadecola C, Gorelick PB. Hypertension, angiotensin, and stroke: beyond blood pressure. *Stroke* 2004;35:348-50.
109. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:1344-53.
110. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
111. White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317-26.
112. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan 3rd A, et al. for The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
113. Perler BA. The effect of statin medications on perioperative and long-term outcomes following carotid endarterectomy or stenting. *Semin Vasc Surg* 2007;20:252-8.
114. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;42:829-35.
115. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, et al. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke* 2005;36:2072-6.
116. Lamuraglia GM, Stoner MC, Brewster DC, et al. Determinants of carotid endarterectomy anatomic durability: effects of serum lipids and lipid-lowering drugs. *J Vasc Surg* 2005;41:762-8.
117. Antithrombotic Trialists Collaboration. 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.
118. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J*

- Neurol Sci 1996;143:1-13.
119. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
 120. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
 121. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin vs. aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. CHARISMA Investigators. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
 122. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, et al. CHARISMA Investigators. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009;150:379-86.
 123. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: co-sponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-633.
 124. Kiernan TJ, Yan BP, Jaff MR. Antiplatelet therapy for the primary and secondary prevention of cerebrovascular events in patients with extracranial carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2009;50:431-9.
 125. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993;24:1125-8.
 126. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:2179-84.
 127. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004;109:1476-81.
 128. Sharpe RY, Dennis MJS, Nasim A, et al. Dual antiplatelet therapy prior to carotid

- endarterectomy reduces post-operative embolisation and thromboembolic events: Post-operative transcranial doppler monitoring is now unnecessary. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:162-7.
129. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *JACC* 2011;57:16-94
130. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:1-19.
131. AbuRahma AF. Processes of care for carotid endarterectomy: Surgical and anesthesia considerations. *J Vasc Surg* 2009;50:921-33.
132. 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.
133. Radak D, Tanasković S, Matić P, et al. Eversion carotid endarterectomy-our experience after 20 years of carotid surgery and 9897 carotid endarterectomy procedures. *Ann Vasc Surg* 2012;26:924-8
134. Kret MR, Young B, Moneta GL, et al. Results of routine shunting and patch closure during carotid endarterectomy. *Am J Surg* 2012;203:613-7.
135. Hertzner NR, Young JR, Beven EG, et al. Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 1985;145:849-52.
136. Unic-Stojanovic D, Babic S, Neskovic V. General versus regional anesthesia for carotid endarterectomy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013;27:1379-83.
137. McCulloch TJ, Christopher L, Thompson CL. A randomized crossover comparison of the effects of propofol and sevoflurane on cerebral hemodynamics during

- carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2007;106:56-64.
138. LeSar CJ, Sprouse LR, Harris WB. Permissive hypertension during awake eversion carotid endarterectomy: A physiological approach for cerebral protection. *J Am Coll Surg* 2014;218:760-6.
139. Sindjelic RP, Vlajkovic GP, Davidovic LB, et al. The addition of fentanyl to local anesthetics affects the quality and duration of cervical plexus block: a randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;111:234-7.
140. Tangkanakul C, Counsell CE, Warlow CP. Local versus general anaesthesia in carotid endarterectomy: A systematic review of the evidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:491-9.
141. Guay J. Regional or general anesthesia for carotid endarterectomy? Evidence from published prospective and retrospective studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:127-32.
142. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, et al. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2132-42.
143. Bourke BM, Crimmins DS. Early control of the distal internal carotid artery during endarterectomy: Achievability and results. *J Vasc Surg* 2002;36:70-4.
144. Yoshida K, Kurosaki Y, Funaki T, et al. Surgical dissection of the internal carotid artery under flow control by proximal vessel clamping reduces embolic infarcts during carotid endarterectomy. *World Neurosurg* 2014;82:e229-34.
145. Connolly JE. The evolution of extracranial carotid artery surgery as seen by one surgeon over the past 40 years. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel* 2003;5:249-58.
146. Byrne J, Feustel P, Clement Darling III R. Primary closure, routine patching, and eversion endarterectomy: What is the current state of the literature supporting use of these techniques? *Semin Vasc Surg* 2007;20:226-35.
147. Counsell C, Salinas R, Warlow C, Naylor R. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000160.
148. Rockman CB, Halm EA, Wang JJ, et al. Primary closure of the carotid artery is associated with poorer outcomes during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;42:870-7.
149. Bond R, Rerkasem K, Naylor AR, et al. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of

- patch materials during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2004;40:1126-35.
150. AbuRahma AF, Robinson PA, Saiedy S, et al. Prospective randomized trial of bilateral carotid endarterectomies: primary closure versus patching. *Stroke* 1999;30:1185-9.
151. Mannheim D, Weller B, Vahadim E, Karmeli R. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2005;41:403-7.
152. DeBakey ME, Crawford E, Cooley DA, Morris GC Jr. Surgical consideration of occlusive disease of the innominate, carotid, subclavian and vertebral arteries. *Ann Surg* 1958;149:690-710.
153. Etheridge SN. A simple technique for carotid endarterectomy. *Am J Surg* 1970;120:275-8.
154. Kasprzak F, Raithel D. Eversion carotid endarterectomy: technique and early results. *J Cardiovasc Surg* 1989;30:49.
155. Kieny R, Hirsch D, Seiller C, et al. Does carotid eversion endarterectomy and reimplantation reduce the risk of restenosis? *Ann Vasc Surg* 1993;7:407-13.
156. Shah DM, Darling RC, Chang BB, et al. Carotid endarterectomy by eversion technique. *Ann Surg* 1998;228:471-8.
157. Berguer R. Eversion endarterectomy of the carotid bifurcation. *In* Veith FJ (ed.) *Current critical problems in vascular surgery*. St. Louis, Quality Medical Publishing Inc., 1993;441-7.
158. 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.
159. Ballotta E, Renon L, Da Giau G, et al. A prospective randomized study on bilateral carotid endarterectomy: patching versus eversion. *Ann Surg* 2000;232:119-125.
160. 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;8:422-8.
161. Crawford RS, Chung TK, Hodgman T, et al. Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2007;46:41-8.
162. Cao P, Giordano G, De Rango P, et al. Eversion versus conventional carotid endarterectomy: a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:96-104.
163. Cao P, Giordano G, De Rango P, et al., 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.
164. Cao P, Giordano G, De Rango P, et al., Collaborators of the EVEREST Study Group. Eversion versus conventional carotid endarterectomy: Late results of a prospective multicenter randomized trial. *J Vasc Surg* 2000;31:19-30.
165. Cao P, De Rango P, Zannetti S. Eversion vs conventional carotid endarterectomy: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:195–201.
166. Antonopoulos CN, Kakisis JD, Sergentanis TN, Liapis A. Eversion versus conventional carotid endarterectomy: A meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:751-65.
167. Maharaj R. A review of recent developments in the management of carotid artery stenosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:277-89.
168. Frawley JE, Hicks GR, Gray LJ, Niesche JW. Carotid endarterectomy without a shunt for symptomatic lesions associated with contralateral severe stenosis or occlusion. *J Vasc Surg* 1996;23:421-7.
169. White RP, Markus HS. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke* 1997;28:1340-4.
170. Stoneham MD, Warner O. Blood pressure manipulation during awake carotid surgery to reverse neurological deficit after carotid cross-clamping. *Br J Anesth* 2001;87:641-4.
171. Aleksic M, Heckenkamp J, Gawenda M, et al. Evaluation of Changes of Systemic Blood Pressure and Shunt Incidence in CEA. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:540-5.
172. Russell DA, Gough MJ. Intracerebral haemorrhage following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:115–23.
173. Cooley DA, Al-Naaman YD, Carton CA. Surgical treatment of arteriosclerotic occlusion of common carotid artery. *J Neurosurg* 1956;13:500-6.
174. Thompson JE, Austin DJ. Surgical treatment of arteriosclerotic occlusions of the carotid artery in the neck. *Surgery* 1962;51:74-83.
175. Javid H, Ormond CJ, Williams SD, et al. Seventeen year experience with routine shunting in carotid surgery. *World J Surg* 1979;3:167-77.
176. Pruitt JC, Morales RE. Carotid endarterectomy: a report of 7854 procedures using local anesthesia, electroencephalographic monitoring, occlusion catheters, and the

- pruitt-inahara carotid shunt. Surg Technol Int 1995;4:325-32.
177. Deriu GP, Milite D, Mellone G, et al. Clamping ischemia, threshold ischemia and delayed insertion of the shunt during carotid endarterectomy with patch. J Cardiovasc Surg (Torino) 1999;40:249-55.
178. Ballotta E, Da Giau G. Selective shunting with eversion carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2003;38:1045-50.
179. Hertzner NR, O'Hara PJ, Mascha EJ, et al. Early outcome assessment for 2228 consecutive carotid endarterectomy procedures: the Cleveland Clinic experience from 1989 to 1995. J Vasc Surg 1997;26:1-10.
180. Bellosta R, Luzzani L, Carugati C, et al. Routine shunting is a safe and reliable method of cerebral protection during carotid endarterectomy. Ann Vasc Surg 2006;20:482-7.
181. AbuRahma AF, Stone PA, Hass SM, et al. Prospective randomized trial of routine versus selective shunting in carotid endarterectomy based on stump pressure. J Vasc Surg 2010;51:1133-8.
182. Kret MR, Young B, Moneta GL, et al. Results of routine shunting and patch closure during carotid endarterectomy. Am J Surg 2012;203:613-7.
183. Eidt JF, Kahn MB, Barone GW, et al. Malfunction of a double-balloon carotid shunt as a result of herniation of the proximal balloon. J Vasc Surg 1990;12:62-4.
184. Loftus CM, Dyste GN, Reinartz SJ, Hingtgen WL. Distal cervical carotid dissection after carotid endarterectomy: a complication of indwelling shunt? Neurosurgery 1986;19:441-5.
185. Troisi N, Dorigo W, Pulli R, Pratesi C. A case of traumatic internal carotid artery aneurysm secondary to carotid shunting. J Vasc Surg 2010;51:225-7.
186. Samson RH, Showalter DP, Yunis JP. Routine carotid endarterectomy without a shunt, even in the presence of a contralateral occlusion. Cardiovasc Surg 1998;6:475-84.
187. Lesage R, Paris E, Koskas F, Bahnini A, Kieffer E. Surgical reconstruction of the internal carotid artery with contralateral occlusion without use of shunt. Ann Vasc Surg 1991;5:55-60.
188. Rerkasem K, Rothwell PM. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy and different methods of monitoring in selective shunting. Stroke 2010;41:53-4.
189. AbuRahma AF, Mousa AY, Stone PA. Shunting during carotid endarterectomy. J

- Vasc Surg 2011;54:1502-10.
- 190.Hans SS, Jareunpoon O. Prospective evaluation of electroencephalography, carotid artery stump pressure, and neurologic changes during 314 consecutive carotid endarterectomies performed in awake patients. J Vasc Surg 2007;45:511-5.
- 191.Calligaro KD, Dougherty MJ. Correlation of carotid artery stump pressure and neurologic changes during 474 carotid endarterectomies performed in awake patients. J Vasc Surg 2005;42:684-9.
- 192.McCarthy RJ, McCabe AE, Walker R, Horrocks M. The value of transcranial Doppler in predicting cerebral ischaemia during carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg 2001;21:408-12.
- 193.Michal V, Hejnal J, Firt P, et al. Temporary shunts in vascular surgery. Thoraxchir Vask Chir 1966;14:35-43.
- 194.Jacob T, Hingorani A, Ascher E. Carotid artery stump pressure (CASP) in 1135 consecutive endarterectomies under general anesthesia: an old method that survived the test of times. J Cardiovasc Surg (Torino) 2007;48:677-81.
- 195.Harada RN, Comerota AJ, Good GM, et al. Stump pressure, electroencephalographic changes, and the contralateral carotid artery: another look at selective shunting. Am J Surg 1995;170:148-53.
- 196.Sundt TM Jr, Houser OW, Sharbrough FW, et al. Carotid endarterectomy. Results, complications and monitoring techniques. Adv Neurol 1977;16:97-119.
- 197.Pinkerton JA Jr. EEG as a criterion for shunt need in carotid endarterectomy. Ann Vasc Surg 2002;16:756-61.
- 198.Woodworth GF, McGirt MJ, Than KD, et al. Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: a multivariate outcome analysis. Neurosurgery 2007;61:1170-7.
- 199.Stoughton J, Nath RL, Abbott WM. Comparison of simultaneous electroencephalographic and mental status monitoring during carotid endarterectomy with regional anesthesia. J Vasc Surg 1998;28:1014-21.
- 200.Astarci P, Guerit JM, Robert A, et al. Stump pressure and somatosensory evoked potentials for predicting the use of shunt during carotid surgery. Ann Vasc Surg 2007;21:312-7.
- 201.Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, et al. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and

- somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 2007;107:563-9.
- 202.Schneider PA, Rossman ME, Torem S, et al. Transcranial Doppler in the management of extracranial cerebrovascular disease: Implications in diagnosis and monitoring. *J Vasc Surg* 1988;7:1583-7.
- 203.Cao P, Giordano G, Zannetti S, et al. Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy: is it appropriate for selecting patients in need of a shunt? *J Vasc Surg* 1997;26:973-80.
- 204.Pennekamp CWA, Tromp SC, Ackerstaff RGA, et al. Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy with transcranial doppler. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:371-6.
- 205.Pennekamp CWA, Immink RV, den Ruijter HM, et al. Near-infrared spectroscopy to indicate selective shunt use during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:397-403.
- 206.Pennekamp CWA, Bots ML, Kappelle LJ, et al. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:539-45.
- 207.Friedell ML, Clark JM, Graham DA, et al. Cerebral oximetry does not correlate with electroencephalography and somatosensory evoked potentials in determining the need for shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008;48:601-6.
- 208.Aleksic M, Gawenda M, Heckenkamp J, et al. Prediction of Cerebral Ischemic Tolerance During Carotid Cross-clamping by Angiographic Criteria. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:640–5.
- 209.Wain RA, Veith FJ, Berkowitz BA, et al. Angiographic criteria reliably predict when carotid endarterectomy can be safely performed without a shunt. *J Am Coll Surg* 1999;189:93–101.
- 210.Pennekamp CWA, van Laar PJ, Hendrikse J, et al. Incompleteness of the circle of Willis is related to EEG-based shunting during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:631-7.
- 211.Tan TW, Garcia-Toca M, Marcaccio EJ, et al. Predictors of shunt during carotid endarterectomy with routine electroencephalography monitoring. *J Vasc Surg* 2009;49:1374-8.
- 212.Goodney PP, Wallaert JB, Scali ST, et al. Impact of practice patterns in shunt use during CEA with contralateral carotid occlusion. *J Vasc Surg* 2012;55:61–71.

213. Kretz B, Abello N, Bouchot O, et al. Risk index for predicting shunt in carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1204-12.
214. Blume WT, Ferguson GG, McNeil DK. Significance of EEG changes at carotid endarterectomy. *Stroke* 1986;8:891-7.
215. Yadav JS. Protecting the brain: How do we measure success? *JACC* 2003;42:1014-6.
216. Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, et al. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol* 2002;59:217-22.
217. Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, et al. Cognitive impairment associated with intraoperative and postoperative hypoperfusion without neurologic deficits in a patient undergoing carotid endarterectomy. *Surgical Neurology* 2006;65:577-81.
218. Capoccia L, Speziale F, Gazzetti M, et al. Comparative study on carotid revascularization (endarterectomy vs stenting) using markers of cellular brain injury, neuropsychometric tests, and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Vasc Surg* 2010;51:584-92.
219. Tomczak R, Wunderlich A, Liewald F, et al. Diffusion-weighted MRI: detection of cerebral ischemia before and after carotid thromboendarterectomy. *J Comp Assist Tomogr* 2001;25:247-50.
220. Muller M, Reiche W, Langenscheidt P, et al. Ischemia after carotid endarterectomy: comparison between transcranial Doppler sonography and diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:47-54.
221. Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, et al. Effects of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and neuropsychological test performance in patients with high-grade carotid stenosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2003;213:19-24.
222. Ghogawala Z, Amin-Hanjani S, Curran J, et al. The effect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and cognitive function. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013;22:1029-37.
223. Iddon JL, Sahakian BJ, Kirkpatrick PJ. Uncomplicated carotid endarterectomy is not associated with neuropsychological impairment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1997;56:781-7.
224. Aleksic M, Huff W, Hoppmann B, et al. Cognitive function remains unchanged after endarterectomy of unilateral internal carotid artery stenosis under local anaesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:616-21.

225. Irvine CD, Gardner FV, Davies AH, Lamont PM. Cognitive testing in patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15:195-204.
226. Laskowitz DT, Grocott H, Hsia A, Copeland KR. Serum markers of cerebral ischemia. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1998;7:234-41.
227. Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *Journal of Clinical Neuroscience* 2005;12:542-7.
228. Missler U, Weismann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:1956-60.
229. Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK, et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clinica Chimica Acta* 2013;419:136-8.
230. Goncalves CA, Concli Leite M, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clinical Biochemistry* 2008;41:755-63.
231. Connolly ES Jr, Winfree CJ, Rampersad A, et al. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;49:1076-83.
232. Wijeyaratne SM, Collins MA, Barth JH, Gough MJ. Jugular venous neurone specific enolase (NSE) increases following carotid endarterectomy under general, but not local, anaesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:262-6.
233. Kalimeris K, Kouni S, Kostopanagiotou G, et al. Cognitive function and oxidative stress after carotid endarterectomy: Comparison of propofol to sevoflurane anesthesia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013;27:1246-52.
234. Godet G, Watremez C, Beaudeau JL, et al. S-100B protein levels do not correlate with stroke in patients undergoing carotid endarterectomy under general anesthesia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2001;15:25-8.
235. Rasmussen LS, Christiansen M, Johnsen J, et al. Subtle brain damage cannot be detected by measuring neuron-specific enolase and S-100B protein after carotid endarterectomy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2000;14:166-70.
236. Palombo D, Lucertini G, Mambrini S, Zettin M. Subtle cerebral damage after shunting vs non shunting during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc*

- Surg 2007;34:546-51.
237. Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2010;2:1-13.
238. Olsson T, Wieloch T, Smith ML. Brain damage in a mouse model of global cerebral ischemia. Effect of NMDA receptor blockade. *Brain Res* 2003;982:260–9.
239. Wang X, Pal R, Chen XW, et al. High intrinsic oxidative stress may underlie selective vulnerability of the hippocampal CA1 region. *Brain Res* 2005;140:120–126.
240. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *Journal of the Neurological Sciences* 2000;179:1-33.
241. Kehrer JP. Free radicals, a mediator of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993;23:21-48.
242. Mimić-Oka J. Slobodni radikali u oštećenju ćelija: akutna insuficijencija bubrega. *U* Bumbaširević V, Đuričić B (ur.): *Molekulske osnove oštećenja, reparacije i smrti ćelija*. Medicinska akademija SLD, Beograd, 1998, pp 25-51.
243. Grootveld M, Halliwell B. Aromatic hydroxylation as potential measure of hydroxyl radical formation in vivo. Identification of hydroxylated derivatives of salicylate in human body fluids. *Biochem J* 1986;237:499-504.
244. Burton GW, Ingold KU. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. In: *Vitamin E biochemistry and health implications*. Ann New York Acad Sci 1989;70:7-12.
245. Ercegovac M, Jovic N, Simic T, et al. Byproducts of protein, lipid and DNA oxidative damage and antioxidant enzyme activities in seizure. *Seizure* 2010;19:205-10
246. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine* 2005;39:841-52.
247. Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:222–9.
248. Feng S, Yang Q, Liu M, et al. Edaravone for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD007230.
249. Uno M, Kitazato KT, Suzue A, et al. Inhibition of brain damage by edaravone, a free radical scavenger, can be monitored by plasma biomarkers that detect

- oxidative and astrocyte damage in patients with acute cerebral infarction. *Free Radic Biol Med* 2005;39:1109-16.
250. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, et al. For the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006;354:588-600.
251. Holm J, Nilsson U, Waters N, et al. Production of free radicals measured by spin trapping during operations for stenosis of the carotid artery. *Eur J Surg* 2001;167:4-9.
252. Bacon PJ, Love SA, Gupta AK, et al. Plasma antioxidant consumption associated with ischemia/reperfusion during carotid endarterectomy. *Stroke* 1996;27:1808-11.
253. Soong CV, Young IS, Hood JM, et al. The generation of byproducts of lipid peroxidation following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:455-8.
254. Suga Y, Ogasawara K, Saito H, et al. Preoperative cerebral hemodynamic impairment and reactive oxygen species produced during carotid endarterectomy correlate with development of postoperative cerebral hyperperfusion. *Stroke* 2007;38:2712-7.
255. Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, et al. Pretreatment with the free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2004;55:1060-7.
256. Saito H, Ogasawara K, Komoribayashi N, et al. Concentration of malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in the jugular bulb during carotid endarterectomy correlates with development of postoperative cognitive impairment. *Neurosurgery* 2007;60:1067-73; discussion 1073-4.
257. Weigand MA, Laipple A, Plaschke K, et al. Concentration changes of malondialdehyde across the cerebral vascular bed and shedding of L-selectin during carotid endarterectomy. *Stroke* 1999;30:306-11.
258. Parsson HN, Lord RSA, Scott K, Zemack G. Maintaining carotid flow by shunting during carotid endarterectomy diminishes the inflammatory response mediating ischaemic brain injury. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:124-30.
259. Beller CJ, Radovits T, Kosse J, et al. Activation of the peroxynitrite-poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase pathway during neointima proliferation: A new target to prevent restenosis after endarterectomy. *J Vasc Surg* 2006;43:824-30.

260. Hirschberg K, Radovits T, Korkmaz S, et al. Combined superoxide dismutase mimetic and peroxynitrite scavenger protects against neointima formation after endarterectomy in association with decreased proliferation and nitro-oxidative stress. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:168-75.
261. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje oboljenja karotidnih arterija. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, Format, Beograd, 2013.
262. Markovic D, Vlajkovic G, Sindjelic R, et al. Cervical block versus general anesthesia in carotid surgery: single center experience. *Arch Med Sci* 2012;8:1035-40.
263. Edmonds HL, Jr Ganzel BL, Austin EH 3rd. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8:147-66.
264. Cho H, Nemoto EM, Yonas H, et al. Cerebral monitoring by means of oximetry and somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1998;89:533-8.
265. Roberts KW, Crnkovic AP, Linnerman IJ. Near infrared spectroscopy detects critical cerebral hypoxia during carotid endarterectomy in awake patients. *Anesthesiology* 1998;89:A934.
266. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:840-56.
267. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1512-31.
268. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-75.
269. Jocelyn PC. Spectrophotometric assay of thiols. *Methods in Enzymology* 1987;143:44-67.
270. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology*

- 1994;233:346-57.
271. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *The Journal of Biological Chemistry* 1972;247:3170-5.
272. Gunzler WA, Kremers H, Flohe L. An improved coupled test procedure for glutathione peroxidase in blood. *Zeitschrift Fuer Klinische Chemie Und Klinische Biochemie* 1974;12:444-8.
273. Montisci R, Sanfilippo R, Bura R, et al. Status of the circle of Willis and intolerance to carotid cross-clamping during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45:107-12.
274. Lawrence PF, Alves JC, Jicha D, et al. Incidence, timing, and causes of cerebral ischemia during carotid endarterectomy with regional anesthesia. *J Vasc Surg* 1998;27:329-37.
275. Karmeli R, Lubezky N, Halak M, et al. Carotid endarterectomy in awake patients with contralateral carotid occlusion. *Cardiovasc Surg* 2001;9:334-8.
276. Ballotta E, Da Giau G, Guerra M. Carotid endarterectomy and contralateral internal carotid occlusion: Perioperative risks and long-term stroke and survival rates. *Surgery* 1998;123:234-40.
277. Cinar B, Goskel OS, Karatepe C, et al. Is routine intravascular shunting necessary for carotid endarterectomy in patients with contralateral occlusion? A review of 5-year experience of carotid endarterectomy with local anesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:494-9.
278. Faggioli G, Pini R, Mauro R, et al. Contralateral carotid occlusion in endovascular and surgical carotid revascularization: a single centre experience with literature review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:10-20.
279. Mauermann WJ, Crepeau AZ, Pulido JN, et al. Comparison of electroencephalography and cerebral oximetry to determine the need for in-line arterial shunting in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:1253-9.
280. Ritter JC, Green D, Slim H, et al. The role of cerebral oximetry in combination with awake testing in patients undergoing carotid endarterectomy under local anesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:599-605.
281. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the European Resuscitation Council and

- the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 2014;85:1779-89.
282. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, et al. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:784-9.
283. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, et al. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid hemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci* 2006;13:834-40.
284. Brightwell RE, Sherwood RA, Athanasiou T, et al. The neurological morbidity of carotid revascularization: using markers of cellular brain injury to compare CEA and CAS. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:552-60.
285. Falkensammer J, Oldenburg AW, Hendrzak AJ, et al. Evaluation of subclinical cerebral injury and neuropsychologic function in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2008;22:497-504.
286. Nakashima M, Niwa M, Iwai T, Uematsu T. Involvement of free radicals in cerebral vascular reperfusion injury evaluated in a transient focal cerebral ischemia model of rat. *Free Radical Biology & Medicine* 1999;26:722-9.
287. Li D, Shao Z, Vanden Hoek TL, Brorson JR. Reperfusion accelerates acute neuronal death induced by simulated ischemia. *Experimental Neurology* 2007;206:280-7.
288. Takizawa S, Fukuyama N, Hirabayashi H, et al. Reperfusion enhances nitrotyrosine formation in rat focal cerebral ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:196-200.
289. Ishii T, Asai T, Urakami T, Oku N. Accumulation of macromolecules in brain parenchyma in acute phase of cerebral ischemia/reperfusion. *Brain Research* 2010;1321:164-8.
290. Shinagawa AH, Fujita M, Yamashita S, et al. Elevation of jugular venous superoxide anion radical is associated with early inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in forebrain ischemia-reperfusion rats. *Brain Research* 2009;1292:180-190.
291. Koda Y, Tsuruta R, Fujita M, et al. Moderate hypothermia suppresses jugular venous superoxide anion radical, oxidative stress, early inflammation, and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats. *Brain Research* 2010;1311:197-205.
292. Genovese T, Mazzon E, Paterniti I, et al. Modulation of NADPH oxidase

activation in cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. Brain Research 2011;1372:92-102.

293. Waters S, Fae A, Gondalia J, et al. Effects of pretreatment with a xanthine oxidase inhibitor on free radical levels during carotid endarterectomy. Free Rad Res 2004;38:283-93.
294. Gondalia J, Fragerberg B, Hulthe J, et al. Relationships between free radical levels during carotid endarterectomy and markers of atherosclerotic disease. Int J Med Sci 2007;4:124-30.

SPISAK SKRAĆENICA

CEA – karotidna endarterektomija

NASCET – *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*

VACS – *Veterans Affairs Cooperative Study*

ACAS – *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*

ECST – *European Carotid Surgery Trial*

ACST – *Asymptomatic Carotid Surgery Trial*

CPK – cerebralni protok krvi

CMA – cerebralna metabolička aktivnost

EEG – elektroencefalografija

SAP – srednji arterijski pritisak

TIA – tranzitorni ishemijski atak

CVI – cerebrovaskularni insult

PAOB – periferna arterijska okluzivna bolest

ACSRS – *Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke Study*

SZO – Svetska zdravstvena organizacija

TCD – transkranijalni doppler

MDCT – multidetektorska kompjuterizovana tomografija

NMR – nuklearna magnetna rezonanca

SPARCL – *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Trial*

ESPS – *European Stroke Prevention Study*

CAPRIE – *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*

MATCH – *Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients*

CHARISMA – *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*

OA – opšta anestezija

RA – regionalna anestezija

GALA – *General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery*

ACI – arteria carotis interna

ePTFE – ekspanzirani politetrafluoroetilen

eCEA – everziona karotidna endarterektomija

kCEA – konvencionalna karotidna endarterektomija

EVEREST – *Eversion versus conventional carotid endarterectomy trial*

RP – retrogradni (karotidni) pritisak

SSEP – somatosenzorni evocirani potencijali

CO – cerebralna oksimetrija

ACM – arteria cerebri media

NIRS – “near infrared” spektroskopija

PKD – postoperativna kognitivna disfunkcija

DW MRI – difuziona magnetna rezonanca

NSE – neuron specifična enolaza

SVN – selektivno vulnerabilni neuroni

ATP – adenzin trifosfat

SMK – slobodne masne kiseline

KSR – kiseonični slobodni radikali

SOD – superoksid dizmutaza

GPx – glutatjon peroksidaza

MDA - malondialdehid

BIOGRAFIJA

Dr Marko Dragaš rođen je u Beogradu 18.10.1974. godine. Završio je OoŠ “Vladislav Ribnikar” i III beogradsku gimnaziju sa odličnim uspehom (Vukova diploma). Medicinski fakultet u Beogradu završio je marta 2000. godine, sa prosečnom ocenom 9,57. Po završetku opšteg lekarskog staža, 2001. godine započeo je specijalizaciju iz opšte hirurgije, a septembra 2006. godine položio je Specijalistički ispit iz opšte hirurgije pred komisijom Prof. dr Predraga Peška sa odličnim uspehom. Završio je postdiplomske studije iz vaskularne hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a marta 2008. godine odbranio je magistarsku tezu pod nazivom “*Faktori koji utiču na ishod lečenja povreda arterija gornjih ekstremiteta*” kod mentora Prof. dr Lazara Davidovića i stekao zvanje magistra medicinskih nauka. U zvanje asistenta na predmetu Hirurgija sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta u Beogradu izabran je 2010. godine, a reizabran 2013. godine. Od oktobra 2012. godine je sekretar katedre Hirurgije sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Od 2002. godine zaposlen je u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije. Stručno se usavršavao u Barseloni (Španija), gde je 2001. godine nostrifikovao diplomu Medicinskog fakulteta u Beogradu, i Padovi (Italija), na Univerzitetskoj klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, kod Prof. dr Giovanni Deriu-a.

Autor i koautor je u 61 naučnom radu, od kojih je 46 sa JCR liste, uz brojna saopštenja na domaćim i međunarodnim kongresima i stručnim sastancima.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a **Marko Dragaš**

broj upisa

Izjavljujem

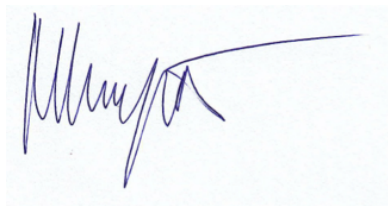
da je doktorska disertacija pod naslovom

"Procena indikacija za primenu protektivnog intraluminalnog šanta u karotidnoj hirurgiji"

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 15.04.2015.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Marko Dragaš**

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada **"Procena indikacija za primenu protektivnog intraluminalnog šanta u karotidnoj hirurgiji"**

Mentor Prof. dr Lazar Davidović

Potpisani **Marko Dragaš**

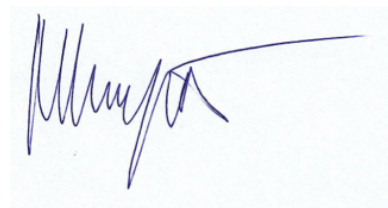
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 15.04.2015.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

"Procena indikacija za primenu protektivnog intraluminalnog šanta u karotidnoj hirurgiji"

koja je moje autorsko delo.

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

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

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

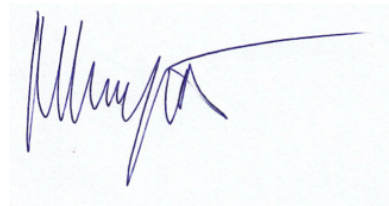
5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 15.04.2015.



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