



**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**PREDIKTORI ISHODA OPERATIVNOG  
LEČENJA PACIJENATA SA KORONARNOM I  
KAROTIDNOM ARTERIOSKLEROZOM**

**Aleksandar Milosavljević  
DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Mentor: Prof. dr Pavle Kovačević**

**Novi Sad 2016 g.**

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**

**NAZIV FAKULTETA      Medicinski fakultet Novi Sad**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska teza
Ime i prezime autora: AU	Milosavljević Aleksandar
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Pavle Kovačević
Naslov rada: NR	Prediktori ishoda operativnog lečenja pacijenata sa koronarnom i karotidnom arteriosklerozom
Jezik publikacije: JP	Srp.
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje:	AP Vojvodina

UGP	
Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	5 poglavlja, 113 stranica, 11 slika, 44 tabele, 7 grafikona, 161 referenca
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Kardiovaskularna hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	arterioskleroza; bolest karotidnih arterija; karotidna stenoza; bolest koronarnih arterija; koronarna stenoza; karotidna endarterektomija; koronarni arterijski bajpas; ishod lečenja; faktori rizika; mortalitet
UDK	616.133/.134-004.6- 089.168
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	Boljom prevencijom aterosklerotskih bolesti i uvođenjem invazivnih procedura endoluminalnim pristupom u lečenju koronarne bolesti i karotidne bolesti, hirurške procedure u poslednje dve decenije postaju sve kompleksnije i teže. Profil pacijenata podvrgnutih revaskularizaciji miokarda postaje sve rizičniji i procentualno se povećava broj polivaskularnih pacijenata za koje je neophodno uraditi dodatne procedure na karotidnim arterijama, bilo da su one urađene simultano, u dva ili tri akta. To su pacijentati koji imaju značajne aterosklerotske lezije na jednoj ili

	<p>obe karotidne arterije zajedno sa značajnim suženjima koronarnih arterija. Algoritmi koji se nude u projektovanju operativne taktike ni danas nisu strogo definisani i vrlo često zavise od individualne procene i stava hirurga koji izvode ove procedure. Ishod operativnog lečenja ovih pacijenata često zavisi od hirurške taktike i ustanove u kojoj se oni operativno leče. Prediktori ishoda operativnog lečenja bi mogli biti važan faktor u selekcioniranju pacijenata u preporuci taktike operativnog lečenja. U tezi su analizirani klinički aspekti preoperativno i postoperativno, postoperativni mortalitet - 30 dana posle operacije i jednu godinu posle operacije. Analiziran je uticaj faktora: starost, pol, neurološka disfunkcija, infarkt miokarda do 90 dana pre operacije, nestabilna angina, diabetes mellitus, bilateralna stenoza karotidnih arterija kod 94 pacijenta koji su operisani u Klinici za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici u periodu 2007-2012g. Kod svih je, preoperativno, nađeno da imaju značajne promene na koronarnim i karotidnim arterijama. Pacijenti su podeljeni u dve grupe po tipu izvršene operacije. Prvu grupu su sačinjavali pacijenti koji su operisani u odvojenim operacijama karotidnih arterija i revaskularizacije miokarda, a drugi su operisani simultano operacijom karotidnih arterija i revaskularizacijom miokarda. U metodologiji su korišćene metode retrospektivnog i prospektivnog istraživanja. Korišćena je elektronska baza podataka Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, vođen je intervju sa pacijentima. Korišćeni su i pregledi doppler sonografije karotidnih arterija koji su rađeni u drugim ustanovama. Mortalitet-30 dana i jednu godinu posle operacije je bio prihvatljivo nizak, pacijenti su poboljšani u posmatranim parametrima. Neurološki morbiditet na 30 dana i jednu godinu posle je bio prihvatljivo nizak. Prediktori mortaliteta su bili pušenje 30 dana i godinu dana posle operacije u obe grupe. Prediktor morbiditeta 30 dana i jednu godinu nakon operacije bila je hiperlipoproteinemija. Ženski pol je bio nezavisni prediktor mortaliteta u grupi pacijenata operisanih u više aktova. Pacijenti operisani simultano su bili teži po simptomima ( NYHAKlasi) i u većem riziku (EU2 score), ali nisu imali statistički značajno veću smrtnost u odnosu na grupu operisanu u više aktova.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata:	25.09.2012.

DP	
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik:  član:  član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD**

**FACULTY OF MEDICINE**

**Key word documentation**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. thesis
Author: AU	Milosavljević Aleksandar
Mentor: MN	Professor Pavle Kovačević PhD
Title: TI	Predictors of operative treatment outcome in group of patients with coronary and carotid atherosclerosis
Language of text: LT	serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic Serbia

Locality of publication: LP	Province Vojvodina
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Medical science
Physical description: PD	number of chapters- 5, pages- 113 pictures -11, tables- 44, graphs- 7, citations -161
Scientific field SF	medicine
Scientific discipline SD	Cardiovascular surgery
Subject, Key words SKW	Arteriosclerosis; Carotid Artery Disease; Carotid Stenosis; Coronary Artery Disease; Coronary Stenosis; Endarterectomy, Carotid; Coronary Artery Bypass; Treatment Outcome; Risk Factors; Mortality
UC	616.133/.134-004.6- 089.168
Holding data: HD	Faculty of medicine library, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	None
Abstract: AB	Surgical procedures have become more complex and difficult in the past two decades due to the better prevention of atherosclerotic diseases and the introduction of invasive procedures with endoluminal approach to treating coronary and carotid artery diseases. The profile of patients undergoing myocardial revascularization is becoming riskier. There is also increase in the percentage of patients with polyvascular disease

who need additional procedures on the carotid arteries, whether they are done simultaneously or in two or three acts. These are the patients who have significant atherosclerotic lesions in one or both of the carotid arteries along with the significant narrowing of the coronary arteries. Algorithms that are offered to plan operative tactics are still not strictly defined and often depend on the individual assessment of surgeons and the attitude of certain institutions that perform the procedure. The outcome of surgical treatment of these patients often depends on surgical tactics and the institution in which they are treated. Predictors of surgical treatment outcome could be an important factor for the selection of patients and the recommendation of operative treatment tactics. The thesis analyzed pre- and postoperative clinical aspect as well as 30-day and one-year postoperative mortality. The influence of the following factors was analyzed: age, sex, neurologic dysfunction, myocardial infarction occurring 90 days after surgery, unstable angina, diabetes mellitus, and bilateral carotid artery stenosis in 94 patients that underwent cardiac surgery at the Clinic of Cardiovascular Surgery of the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica in the period from 2007 to 2012. All patients had significant changes on the coronary and carotid arteries. The patients were divided into two groups according to the type of surgery. The first group consisted of the patients who underwent carotid artery surgery and myocardial revascularization separately. The second group of patients underwent carotid artery surgery and myocardial revascularization at the same time. Methods of retrospective and prospective research were used in the methodology. Electronic data base of the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina was also used and the patients were interviewed. Doppler of carotid arteries performed both in our institution and in other institutions was used. Mortality, 30-day and one-year post surgery, was acceptably low. The patients were improved in the observed parameters. Neurologic morbidity 30 days and one year after surgery was acceptably low. Smoking 30 days and one year after surgery was predictor of mortality in both groups. Hyperlipoproteinemia 30 days and one year after



	<p>surgery was predictor of morbidity. Female sex was independent predictor of mortality for the first group of patients. The second group of patients were more complex according to the symptoms (NYHA class) and with greater risk (EU2 score), but their mortality rate was not statistically significant in relation to the first group of patients.</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>25 September 2012</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member:</p>

## SAŽETAK:

Boljom prevencijom aterosklerotskih bolesti i uvođenjem invazivnih procedura endoluminalnim pristupom u lečenju koronarne bolesti i karotidne bolesti, hirurške procedure u poslednje dve decenije postaju sve kompleksnije i teže. Profil pacijenata podvrgnutih revaskularizaciji miokarda postaje sve rizičniji i procentualno se povećava broj polivaskularnih pacijenata za koje je neophodno uraditi dodatne procedure na karotidnim arterijama, bilo da su one urađene simultano, u dva ili tri akta. To su pacijenti koji imaju značajne aterosklerotske lezije na jednoj ili obe karotidne arterije zajedno sa značajnim suženjima koronarnih arterija. Algoritmi koji se nude u projektovanju operativne taktike ni danas nisu strogo definisani i vrlo često zavise od individualne procene i stava hirurga koje izvode ove procedure. Ishod operativnog lečenja ovih pacijenata često zavisi od hirurške taktike i ustanove u kojoj se oni operativno leče. Prediktori ishoda operativnog lečenja bi mogli biti važan faktor u selekcioniranju pacijenata u preporuci taktike operativnog lečenja. U tezi su analizirani klinički aspekti preoperativno i postoperativno, postoperativni mortalitet 30 dana posle operacije i jednu godinu posle operacije. Analiziran je uticaj faktora: starost, pol, neurološka disfunkcija, infarkt miokarda do 90 dana pre operacije, nestabilna angina, diabetes mellitus, bilateralna stenoza karotidnih arterija kod 94 pacijenta koji su operisani na Klinici za kardiohirurgiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici u periodu 2007-2012g. Kod svih je, preoperativno, nađeno da imaju značajne promene na koronarnim i karotidnim arterijama.

Pacijenti su podeljeni u dve grupe po tipu izvršene operacije. Prvu grupu su sačinjavali pacijenti koji su operisani u odvojenim operacijama karotidnih arterija i revaskularizaciji miokarda, a u drugoj grupi su operisani simultano operacijom karotidnih arterija i revaskularizacijom miokarda. U metodologiji su korišćene metode retrospektivnog i prospektivnog istraživanja. Korišćena je elektronska baza podataka Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, vođen je intervju sa

pacijentima. Korišćeni su i pregledi Doppler sonografije karotidnih arterija koji su rađeni u drugim ustanovama. Mortalitet, 30 dana i godinu dana posle operacije je bio prihvatljivo nizak, prema posmatranim parametrima stanje pacijenata posle operacija se poboljšalo. Neurološki morbiditet na 30 dana i jednu godinu posle operacije je bio prihvatljivo nizak. Prediktori mortaliteta su bili; pušenje 30 dana i godinu dana posle operacije u obe grupe. Prediktor morbiditeta 30 dana i jednu godinu nakon operacije bila je hiperlipoproteinemija. Ženski pol je bio nezavisni prediktor mortaliteta u grupi pacijenata operisanih u više aktova. Pacijenti operisani simultano su bili teži po simptomima ( NYHA klasi) i u većem riziku (EU2 score), ali nisu imali statistički značajno veću smrtnost u odnosu na grupu operisanu u više aktova.

***Predictors of operative treatment outcome in group of patients with coronary and carotid atherosclerosis***

ABSTRACT:

Surgical procedures have become more complex and difficult in the past two decades due to the better prevention of atherosclerotic diseases and the introduction of invasive procedures with endoluminal approach to treating coronary and carotid artery diseases. The profile of patients undergoing myocardial revascularization is becoming riskier. There is also increase in the percentage of patients with polyvascular disease who need additional procedures on the carotid arteries, whether they are done simultaneously or in two or three acts. These are the patients who have significant atherosclerotic lesions in one or both of the carotid arteries along with the significant narrowing of the coronary arteries. Algorithms that are offered to plan operative tactics are still not strictly defined and often depend on the individual assessment of surgeons and the attitude of certain institutions that

perform the procedure. The outcome of surgical treatment of these patients often depends on surgical tactics and the institution in which they are treated. Predictors of surgical treatment outcome could be an important factor for the selection of patients and the recommendation of operative treatment tactics. The thesis analyzed pre- and postoperative clinical aspect as well as 30-day and one-year postoperative mortality. The influence of the following factors was analyzed: age, sex, neurologic dysfunction, myocardial infarction occurring 90 days after surgery, unstable angina, diabetes mellitus, and bilateral carotid artery stenosis in 94 patients that underwent cardiac surgery at the Clinic of Cardiovascular Surgery of the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica in the period from 2007 to 2012. All patients had significant changes on the coronary and carotid arteries. The patients were divided into two groups according to the type of surgery. The first group consisted of the patients who underwent carotid artery surgery and myocardial revascularization separately. The second group of patients underwent carotid artery surgery and myocardial revascularization at the same time. Methods of retrospective and prospective research were used in the methodology. Electronic data base of the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina was also used and the patients were interviewed. Doppler of carotid arteries performed both in our institution and in other institutions was used. Mortality, 30-day and one-year post surgery, was acceptably low. The patients were improved in the observed parameters. Neurologic morbidity 30 days and one year after surgery was acceptably low. Smoking 30 days and one year after surgery was predictor of mortality in both groups. Hyperlipoproteinemia 30 days and one year after surgery was predictor of morbidity. Female sex was independent predictor of mortality for the first group of patients. The second group of patients were more complex according to the symptoms (NYHA class) and with greater risk (EU2 score), but their mortality rate was not statistically significant in relation to the first group of patients.

## Lista skraćenica:

a. -	arterija
a.a. -	arterije
v. -	vena
n. -	nerv
Bill.-	bilateralno- obostrano
Lad , Ria-	prednje silazna arterija
ACD-	desna koronarna arterija
ACX-	zadnesilazna koronarna arterija
TEA-	trombendarterektomija
LIMA-	leva unutrašnja grudna arterija (a. mamaria sin.)
ACC-	arteria carotis comunis
ACI-	arteria carotis interna
ACE-	arteria carotis externa
TIA-	tranzitorni ishemični atak- reverzibilni neurološki deficit
CT-	kompjuterizovana tomografija
NMR-	magnetna rezonanca
EKG--	elektrokardiogram
CKmb-	miokardna frakcija kreatininfosfokinaze
SPECT-	singlfotonemisiona kompjuterizovana tomografija
RTG-	rentgenografija
EHO-	ultrasonografija- ehokardiografija
TEE-	transezofagealna ehokardiografija
ZAZ-	zamena aortnog zalistka
ASD-	artium septum defekt
CVP-	centralni venski pritisak
PAP-	pritisak u arteriji pulmonalis
PCW- arterije	pritisak u nivou „zaglavljenoj“ Swan- Gants katetera u arteriolama plućne

OET-	opšta endotrahealna anestezija
EF-	istisna frakcija
LV-	leva komora
Bypass-	aortokoronarno premošćenje
ES2-	euroskor 2 procena rizika
HTA-	arterijska hipertenzija
DM-	diabetes mellitus
HLP-	hiperlipoproteinemija
NYHA-	New York Heart Asosiation klasa simptoma
Preop.-	preoperativno
Postop.-	postoperativno
CVI-	cerebrovaskularni inzult
IM-	infarkt miokarda
Per. Okl. bolest-	periferna okluzivna bolest isključujući karotidnu bolest
Asimpt. Unill. stenoza-	jednostrana asimptomatska stenoza karotidne arterije
Kontrall.-	kontralateralna
PTF pač-	politetrafluoretilenski pač
CAS-	stenoza karotidne arterije
ACC-	The American College of Cardiology
AHA-	American Heart Association
ASCVD-	arterosklerotska kardiovaskularna bolest
TRPV 4-	mehanosenzitivni tranzitorni receptori katjonskih kanala

# Sadržaj:

---

## 1.Uvod

- Opšti pojmovi 1
- Ateroskleroza 3
- Vaskularizacija srca 7
- Distribucija krvi ka mozgu 8
- Anatomija Willisovog poligona 11
- Ishemija recipijentnog organa(srca i mozga) uzrokovana stenozom dovodnih arerija 12
- Neurolške implikacije stenozе karotidnih arterija 13
  
- Ishemijska bolest srca kao posledica stenozе koronarnih arterija 14
  
- Dijagnostika karotidne okluzivne bolesti 15
- Dijagnostika stenozе koronarnih arterija 15
- Pregled indikacija za operativno lečenje 17
  
- Preporuke za operaciju karotidnih atrerija pre ili zajedno sa kardiohirurškim operacijama 18
- Pregled vladajućih stavova i shvatanja 20
- Cilj rada 22
- Hipoteze 22

## **2. Materijal i metode**

• Kriterijumi za odabir pacijenata i plan istraživanja i metodologija	24
• Faze izrade teze	25
• Dijagnostičke metode	27
• Indikacije za operativno lečenje	28
• Operativni zahvat	29
• Revaskularizacija miokarda	30
• Trombendarterektomija karotidne arterije sa topografskom anatomijom	31
<b>3. Rezultati</b>	<b>35</b>
<b>4. Zaključci</b>	<b>70</b>
<b>4. Diskusija</b>	<b>72</b>
<b>5. Pregled literature</b>	<b>95</b>



## UVOD:

---

- **Opšti pojmovi:**

Boljom prevencijom aterosklerotskih bolesti, uvođenjem invazivnih procedura endoluminalnim pristupom u lečenju koronarne i karotidne bolesti, hirurške procedure u poslednje dve decenije postaju sve kompleksnije i teže. Rutinske operacije revaskularizacijom miokarda datiraju još od 1964 g. Danas se uradi oko 800000 ovih operacija u svetu svake godine (1). Trajanje života u opštoj populaciji, poslednjih nekoliko decenija je uveliko promenilo profil pacijenata koji moraju biti podvrgnuti nekoj od metoda revaskularizacije organa, a najviše srca i mozga pacijenta. Takođe i zdravstvena prosvetćenost, kao i bolja prevencija ateroskleroze uzrokovala je da pacijenti u kasnijem životnom dobu dobijaju simptome uzrokovane aterosklerozom. Bolest u velikoj meri napada sve krvne sudove, a sa povećanjem starosti pacijenata rizik od polivaskularne ateroskleroze se povećava. To je posebno važno kod terapijskog pristupa za pacijente koji imaju istovremenu ishemijsku bolest srca i stenozu karotida. Pravilna odluka o strategiji i operativnom lečenju ovih pacijenta je od ključne važnosti za uspeh lečenja. Polemika o najboljoj strategiji lečenja je i danas, pored raznih preporuka, ipak prisutna.

Revaskularizacija miokarda je dragocena procedura koja donosi produžavanje životnog veka, oslobađa pacijenta patnje od bola u grudima (angine pectoris) i poboljšava kvalitet života. Karotidna ateromatoza značajnog stepena se nalazi u oko 6-8% pacijenata koji se podvrgavaju revaskularizaciji miokarda. Svi ovi pacijenti imaju neuporedivo veći rizik od šloga prilikom i neposredno posle ove operacije (1,2,3,4).

Profil pacijenata podvrgnutih revaskularizaciji miokarda postaje sve rizičniji i procentualno se povećava broj polivaskularnih pacijenata za koje je neophodno uraditi dodatne procedure na karotidnim arterijama (5,6), bilo da su one urađene simultano, u dva ili tri akta. To su pacijenti koji imaju značajne aterosklerotske lezije na jednoj ili obe karotidne arterije zajedno sa značajnim suženjima koronarnih arterija (7).

Tretman polivaskularnih pacijenata u sklopu generalizovane ateroskleroze nosi povećan operativni rizik, kao i slabiju stopu preživljavanja u neposrednoj i udaljenoj proveri preživljavanja (1,8,9,10,11,12,13).

Algoritmi koji se nude u projektovanju operativne taktike ni danas nisu strogo definisani i vrlo često zavise od individualne procene hirurga i stava određenih ustanova koje izvode ove procedure (5,14,15,33).

Prve studije koje su na većem broju tretirale ovaj problem objavio je Hecner (16,17), a kasnije se pojavio veći broj individualnih studija (17,18,19), koje su davale preporuke kako ovakve pacijente hirurški tretirati sa najmanjim rizikom.

Danas gotovo nema nedoumica o tome da pacijenti koji su neurološki simptomatični i boluju od nestabilne angine pectoris moraju biti operisani simultanom operacijom karotidnih i koronarnih krvnih sudova (kombinovano - po nekim autorima), ali dilema postoji kod asimptomatskih pacijenata sa visokim stepenom karotidne stenoze, a koji nemaju nikakvu neurološku simptomatologiju (20,21).

Do danas nije ustanovljen jasan stav i preporuka u hirurškoj taktici, pa način tretiranja ovih pacijenata zavisi od stava hirurga ili od bolnice u kojoj se oni leče. Ipak, nijedna randomizirana studija nije potvrdila da li simultana ili procedura u dva akta ima prednosti u odnosu na samo revaskularizaciju miokarda (22.)

Kao osnovna, postavljena su pitanja :

1. Da li pacijente sa koronarnom i konkomitantnom karotidnom bolešću treba tretirati simultano, ili u odvojenim procedurama u dva, ili tri akta kada pacijenti pate od posledica obostrane karotidne signifikantne stenozе (23 )?

2. Da li tretirati subkliničke karotidne lezije koje su pregledom Doppler ili CT skriningom označene kao značajne?

3. Koji algoritam primeniti u konkretnom slučaju?

- Simultanu operaciju revaskularizacije miokarda sa endarteriektomijom karotidne(ih) arterije(a)

- Prvo uraditi karotidnu endarteriektomiju, potom koronarnu revaskularizaciju u sklopu prevencije neurološkog događaja

- Prvo uraditi revaskularizaciju miokarda, potom karotidnu endarteriektomiju

4. Da li uopšte raditi karotidnu endarteriektomiji ili samo revaskularizovati miokard?

- ***Ateroskleroza:***

Ateroskleroza je argumentovano najletalnija bolest u industrijskim zemljama. Može dovesti do iznenadne smrti, infarkta miokarda, popuštanja srca, šloga, insuficijencije bubrega, ishemije ekstremiteta i ima implikacije na oštećen rad svih organa. Suština posledica je u smanjenom ili prekinutom dotoku krvi, koju arterioskleroza postepeno izaziva sužavanjem arterijskih krvnih sudova sve do njihovog potpunog začepjenja. Termin ateroskleroza datira još od pre trista godina, Van Haller je 1775.g. koristeći starogrčku reč ateroma opisao naslage unutar arterijskog krvnog suda (27). Jean Frederic Martin Lobstein je 1833. g. prvi put uveo reč ateroskleroza za opis kalcifikovanih arterija (28). Johnson 1852. koristi isti termin da opiše zadebljanje na bubrežnim arterijama (29). Monckeberg 1903. dodatno definiše bolest navodeći da se patohistološki ona razvija u tunici

medii arterija nazivajući je kalcifikovana skleroza medije (30). Iako, tačan naziv ove bolesti datira tek nekih trista godina unazad, Sir Marc Armand Ruffer 1904. koristi istu terminologiju opisujući promene na krvnim sudovima prilikom obdukcija egipatskih mumija (31). Ateroskleroza kao bolest, dakle ne pripada novijoj civilizaciji već je proces starenja krvnog suda zabeležen više hiljada godina unazad.

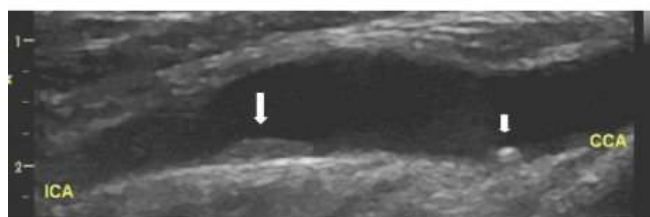
Važeća podela u klasičnim udžbenicm patologije kao što je Robinsova "Text book of pathology" navode da aterosklerozi definišu tri tipa lezije (32):

- Ateroskleroza
- Kalcifikovana skleroza medije
- Arterioskleroza

Ateroskleroza je bolest velikih krvnih sudova gde je aterom tipična lezija. Ona podrazumeva postepene nakupine na zidu krvnog suda.

Monkebergova kalcificirajuća skleroza medije podrazmeva promene isključivo na tunici mediji arterije i može biti idiopatska ili je povezana sa šećernom bolešću ili popuštanjem bubrega.

Ateroskleroza je najčešći uzrok stenoze i okluzije svih arterijskih krvnih sudova. Razumljivo, najteže posledice izaziva upravo na arterijama koje hrane vitalne organe, mozak i srce. Promene na arterijama potiču još iz detinjstva taloženjem lipida ispod endotelijuma i u glatkim mišićima arterija . Tokom vremena ove nakupine formiraju lipidne trake, a mnogo kasnije i fibrozne plakove koji smanjuju lumen arterija. Još uvek je endotel intaktan, iako se ispod njega i dalje nakupljaju masne ćelije, makrofagi, T limfociti . U plak proliferišu i ćelije glatkih mišića. Nekad je moguće i paradoksalno proširenje krvnog suda, na nivou plaka, da bi se obezbedio što manje kompromitovan protok. U daljem toku bolesti ipak dolazi do suženja krvnog suda.



*Slika br 1: Stenoza a.carotis prikazana Doppler sonografijom*

Sama aterosklerotska kapa ima svoju tenziju, koja zavisi upravo od strukture i sastava plaka.

Rabson arteriosklerozu definiše kao bolest malih arterijskih krvnih sudova za koje je tipično taloženje hijalinskih naslaga u subintimalnom fibromuskularnom tkivu. Povezana je sa hipertenzijom i šećernom bolešću (34,35). Ipak, ova Rabsonova klasifikacija nije podržana konsenzusom od kardiovaskularnih i udruženja patologa (36). Anderson navodi da Monckeberg zanemaruje da lezije ne zahvataju samo tuniku mediju već i unutrašnju mišićnu elastičnu laminu arterije.

Anderson tvrdi da promene upravo počinju u unutrašnjoj elastičnoj lamini arterije, kasnije se šire u tuniku mediju (37,38).

Takođe, termin arterioskleroza ne definiše samu leziju. On grubo prevedeno znači "očvršćavanje malih arterija". Taj termin pretenduje da definiše dva tipa lezija:

Fibromuskularnu proliferaciju intime (hiperplastični tip)

Depozite ateroma u arteiolarnim zidovima (hijalini tip)

Zato Robinson kaže da ova podela nije dobra i predmet je mnogih neslaganja.

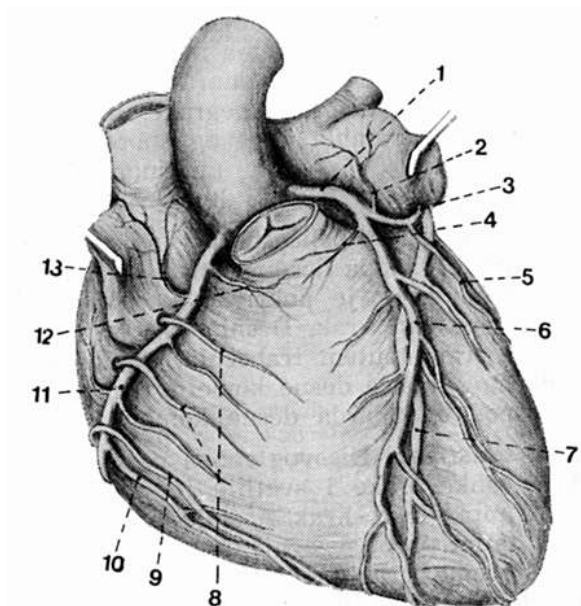
Iako, postoje mišljenja da ateroskleroza počinje kao inflamatorna bolest zida ćelije, stavovi su podeljeni. Bez sumnje, zapaljenje igra važnu ulogu u procesu ateroskleroze (39). Čak postoje autori koji je definišu kao infektivnu bolest (40), ali i kao degenerativnu bolest, trombogenu bolest i primarno proliferativnu bolest (41,42). Potpuno je neosporna jedino karakteristika da je za aterogenezu odgovorno taloženje " low density " lipoproteina u arterijskom zidu (43). Tek potom počinje oksidacija koja uzrokuje inflamaciju u aterosklerotskom plaku (44). Klinički je potvrđen značaj povezanosti nivoa holesterola i infarkta miokarda u MRFIT studiji (46). Na kraju se nameće zaključak da je arterioskleroza primarno bolest taloženja lipida.

Inflamacija ipak utiče na razvoj ateroskleroze (45), pogotovu igra važnu ulogu u progresiji bolesti i izazivanju komplikacija. Prva saznanja o ovom procesu datiraju iz 1856. kada je Rudolf Virhov za aterosklerozu uveo alternativni termin "endarteritis chronica" pokušavajući da definiše aterom kao posledicu hronične iritacije arterije (47). Boyd 1928. takođe navodi da aterosklerotski plak može da progredira u akutnu degeneraciju koja je povezana sa inflamacijom i može uzrokovati trombozu koronarnog krvnog suda. Danjašnji naziv "trombendarteriectomija" koji se koristi za operacije karotidnih arterija vodi poreklo od ovog termina.

Poznati rizikofaktori kao što su starost, nivo fibrinogena, loš indeks arterioskleroze (balans lipoproteina), način ishrane, pozitivna porodična anamneza, sesilni način života, hipertenzija, psihološka konstitucija podložna uticaju stresa, pušenje, šećerna bolest, gojaznost, hipotireoza... i do 50 % povećavaju rizik od ateroskleroze. Danas se među rizikofaktore uvode i novi kao što su : zagađenje, intestinalni metabolizam i uravnoteženost crevne flore, nizak rast (48,49,50).

- **Vaskularizacija srca**

Srce je vaskularizovano, najvećim delom, od dve koronarne arterije. Polazišta-ostijumi leve i desne arterije se nalaze u levom i desnom sinusu aorte, neposredno iznad anulusa aortnog zalistka (60).

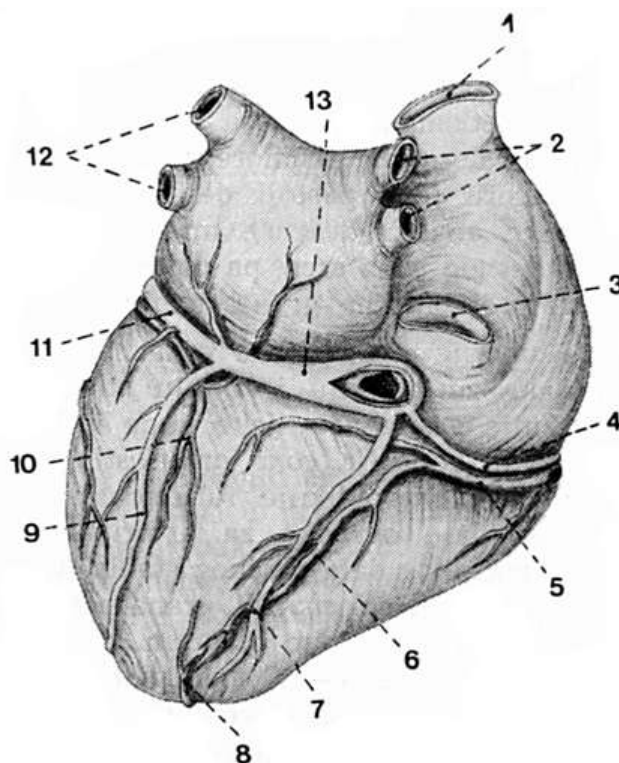


Slika br 2: Krvni sudovi srca (sternokostalna i plućna strana): 1 - A. coronaria sin.; 2 - R. atrialis sin.; 3 - R. circumflexus; 4 - R. coni arteriosi; 5 - R. marginalis sin.; 6 - R. interventricularis ant.; 7 - V. cordis magna; 8 - Vv. cordis anteriores; 9 - V. cordis parva; 10 - R. marginalis dex.; 11 - A. coronaria dex.; 12 - R. coni arteriosi; 13 - R. nodi sinusatrialis

( iz: Williams PL, Warwick R: Gray's anatomy, 38<sup>th</sup> Edition Edinburg Churchill Livingstone, 1995: 714-722.)

U oko 90% ishodište koronarnih arterija se nalazi u srednjoj trećini sinusa aorte. U ostalih 10% nalaze se varijacije u smislu ektopičnog ishodišta ili broja koronarnih arterija. Arterije se razlikuju u pogledu lumena i količine krvi koju transportuju, kao i u pogledu zona koje vaskularizuju. Najčešće najveći lumen i "dominantnu ulogu" u vaskularizaciji srca ima leva koronarna arterija, ali su sve opcije moguće, kako dominacije drugih arterija, tako i podeljene dominacije tj. kombinacije kodominantnih arterija, kao što je ranije navedeno.

Leva koronarna arterija -a. coronaria sinistra, polazi iz levog aortnog sinusa, u polje i horizontalno, prolazi između plućne arterije i leve aurikule. Potom se deli na dve velike grane: levu descendentnu granu (LAD-RIA) koja ide prednjom stranom srca i lučnu granu (Acx) koja ide zadnjom stranom srca.



Slika br. 3: Krvni sudovi srca (dijafragmalna strana): 1 - V. cava superior;  
2 - Vv. pulmonales dextrae; 3 - V. cava inferior; 4 - V. cordis parva;  
5 - A. coronaria dex.; 6 - R. interventricularis posterior; 7 - V. cordis media;  
9 - V. posterior ventriculi sin.; 10 - R. circumflexus (a. coronaria sin.);  
11 - V. cordis magna; 12 - Vv. pulmonales sinistrae; 13 - Sinus coronarius  
( iz:Williams PL, Warwick R: Gray's anatomy, 38<sup>th</sup> Edition Edinburg Churchill Livingston, 1995: 714-722.)

Ramus interventrikularis posterior-zadnja interventrikularna grana je arterija koja vaskularizuje posteroinferiorni zid leve komore i njena pripadnost nekoj arteriji određuje dominantnost date arterije tj. dominantna arterija predstavlja izvoriste ove grane koja ukršta crux cordis.

Većina autora tvrdi da je najčešća desna dominacija, međutim, dominacija leve descendentne arterije ili cirkumfleksne arterije, kao podeljena dominacija dve arterije nisu retkost (60).

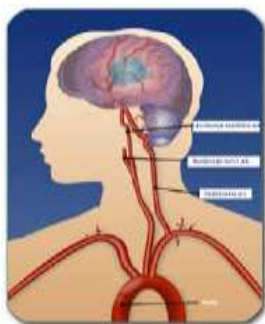
- **Distribucija krvi ka mozgu:**

Krv se ka mozgu distibuira preko četiri krvna suda . To su aa. carotis bill i aa. vertebralis bill.



Desna karotidna arterija polazi iz brahiocefaličnog stabla.

Leva karotidna arterija polazi iz luka aorte. Topografski, u svom vratnom delu, one su prekrivene platizmom i nalaze se iza sternokleidomastoidnog mišića. U nivou račve, zajednička karotidna arterija je prekrivena samo ovojnicom, fascijom i platizmom, a neposredno kranijalno je prekrivena omohioidnim mišićem. Ipak, nivo račvanja zajedničke karotidne arterije je varijabilan te ono može biti smešteno proksimalnije, a često i distalno- neposredno ispod petrozne kosti, što u hirurško-taktičkom smislu može predstavljati problem. U neposrednoj blizini se pored zajedničke karotidne arterije nalaze i v. jugularis lateralno i anteriorno smeštena, kao i n. vagus koji prati zajedničku karotidnu arteriju posteriorno. Još dublje je simpatički cervikalni lanac sa ganglijama. Lateralno i posteriorno se nalazi i n. recurens. U ovoj regiji se prostire i descendenta grana n. hipoglosusa.



*Slika br 4.: šematski i anatomskotopografski prikaz ekstrakranijalne vaskularizacije mozga*

Karotidna račva se u najvećem broju slučajeva nalazi u visini trećeg do petog cervikalnog pršljena. Zajednička karotidna arterija se, na svom kraju proširuje i na mestu samoodstupa unutrašnje karotidne arterije formira karotidni sinus. Između unutrašnje i spoljne karotidne arterije na samom odstupu nalazi se baropresorna tačka i glomus koga formiraju nervna vlakna poreklom iz n.glosofaringeusa. U projekciji glomusa carotica se na unutrašnjoj karotidnoj arteriji nalazi vretenasto

proširenje, koje čini prvih dva centimetra arterije. Pritisak i hirurška manipulacija u ovoj regiji može izazvati bradikardiju i hipotenziju. Uloga glomusa carotica je da reakcijom na nivo kiseonika i ugljendioksida reguliše arterijski pritisak i deluje na pojačan rad srca .

Spoljna karotidna arterija u manjoj meri učestvuje u revaskularizaciji mozga. Njena uloga je u tome da u slučaju okluzije unutrašnje karotidne arterije obezbedi bar donekle dotok krvi u mozak preko koleteralne cirkulacije. Od svog odstupanja, daje grane: a. thyroidea sup, a. pharyngea ascendens, a. lingualis, a. facialis, a. occipitalis, a. auricularis post., a. temporalis superficialis, a. maxillaris.

Unutrašnja karotidna arterija postavljena neposredno iza sternokleidomastoidnog mišića nema kolaterala i prostire se prilično ravno, sem što u nekim slučajevima može neposredno pre ulaska u petroznu kost praviti elongacije u vidu krivina (kinking) ili čak potpunog kruga (koiling) što onemogućuje zatezanje arterije pri pokretima glave (safety loop). Unutrašnja karotidna arterija može se podeliti na cervikalni, petrozni i intrakranijalni segment. Hirurški pristupačan i najčešće operisan segment je upravo račva karotidne arterije, početak spoljne karotidne arterije i proksimalni deo cervikalnog segmenta unutrašnje karotidne arterije. Dužinu endarteriektomije unutrašnje karotidne arterije uslovljava u najvećoj meri distalna propagacija i morfologija subokluzivnog plaka. U novije vreme moguće je raditi i intervencije na petroznom i intrakranijalnom delu unutrašnje karotidne arterije endoluminalnim RTG navođenim procedurama.

U slučaju zapušavanja unutrašnje karotidne arterije veliku ulogu mogu igrati kolateralna cirkulacija i to na nivou:

- Cervikotorakalne kolaterale
- Willisov poligon i
- Kortikalne anastomoze

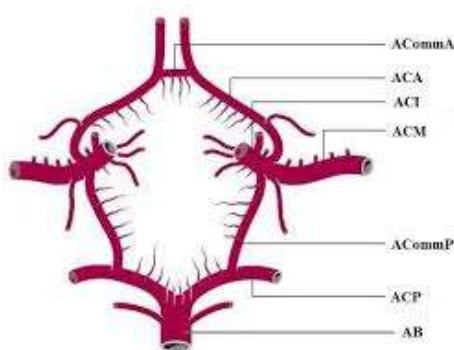
U pripremi za operaciju karotidnih arterija pogotovo u slučaju jednostrane karotidne okluzije jako je važno imati informacije o stanju Willisovog poligona.

Njegove varijacije mogu u velikoj meri sprečiti mešanje krvi između leve i desne strane cirkulacije mozga. Ta cirkulacija je u idealnim slučajevima pravilnog i dobro razvijenog Willisovog poligona nešto više od 30%.

Pri samoj operaciji nekad je u nemogućnosti adekvatne trombendarteriektomije unutrašnje karotidne arterije moguće uraditi TEA spoljne karotidne arterije. Time se omogućuje bolji protok kroz kolaterale između spoljne i unutrašnje karotidne arterije preko a. meningicae mediae, a. auricularis posterior tr. basilaris, a. maxilaris i a. hypophisi inf. (61).

- ***Anatomija Willisovog poligona:***

Willisov poligon krvlju snabdeva unutrašnje karotidne arterije obostrano i vertebralne arterije obostrano. Karotidne arterije vaskularizuju prednje delove mozga, preko a. cerebri ant. i a. cerebri media, dok zadnje delove revaskularizuju vertebralne arterije preko a. basilaris i a. cerebri posterior. Sve one međusobno grade šestougaoni arterijski sliv komunicirajući preko a. comunicans posterior. i a. comunicans anterior.



*Slika br.5 šematski prikaz Willisovog poligona*

- ***Ishemija recipijentnih organa (srca i mozga) uzrokovana stenozom dovodnih arterija***

U proceni rizika od akutnog ishemijskog događaja dugo je vladalo mišljenje da stepen stenozе arterije određuje potencijalnu mogućnost neželjenog događaja. Međutim, u novije vreme se smatra da morfologija plaka igra značajnu ulogu u nastajanju tromboze arterija, bilo da se radi o karotidnoj ili koronarnoj arteriji. Vulnerabilni ateromski plak nosi veliki rizik od rupturе sa svim posledicama koju ona nosi (51). Histološki vulnerabilni plak se definiše kao inflamirani aterom sa velikim lipidnim jezercetom, koji ima istanjenu intimalnu membranu na svom najslabijem delu. Dugo su zastupana mišljenja da se takva morfologija nalazi kod plakova koji su i najveći, pa je napravljen konsenzus da je on najčešći kod plakova koje sužavaju arteriju više od 75%, što je rezultiralo indikacijskim preporukama za operaciju, iako ovaj koncept nije nikad naučno potvrđen (52). Davies i Born u Lancetu (53) referišu morfološke karakteristike plaka. Položaj lipidnog jezerceta u samom plaku je od velikog značaja. Njegov ekscentričan položaj se može smatrati potencijalno opasnijim od onog koji je centralno postavljen jer 2/3 njegovih ispitanika su imali upravo takvu konfiguraciju plaka prilikom rupturе iako su imali manji stepen stenozе. Čak i lezije sa ovom morfologijom plaka koje nisu suzile iznad 50% lumena arterija mogu rupturirati (53,54). Postoje mišljenja da mali neokluzivni plakovi rupturiraju isto ili češće nego veliki subokluzivni i okluzivni plakovi (55). Ovi nalazi su u suprotnosti sa obdukcionim studijama rađenim posle fatalnog infarkta miokarda (56), koji navode da je u samo 14% slučajeva nađena fatalna tromboza u koronarnim arterijama koje su imale stepen stenozе manji od 75%. COURAGE studija (57) navodi da je kod pacijenata koji su posle dijagnostikovanih lezija na koronarnim arterijama tretirani medikamentno, a imali su stepen stenozе ispod 50% retko dolazilo do progresije bolesti (58). Vulnerabilni plak sa istanjenom kapom je prisutan češće od nevulnerabilnog i može biti uzrok infarkta i kod manjeg stepena stenozе arterije (59).

- **Neurološke implikacije stenozе karotidnih arterija**

Ruptura plaka na karotidnim krvnim sudovima može da dovede do različitih kliničkih manifestacija.



Slika br 6 : tromboza arterije usled rupture plaka

Zbog lumena karotidnog krvnog suda tromboza je ređa, ali u zavisnosti od položaja i veličine lipidnog jezerceta unutar plaka, ruptura može da izazove celu kaskadu neuroloških deficita, ali i da prođe klinički neprimećeno. Moguća je pojava sledećih kliničkih manifestacija:

- hemiplegija i hemipareza ekstremiteta
- disfazija i afazija
- dezorijentacija i konfuzija
- poremećaji senzibiliteta
- lateralizacija jezika ili disfagija
- pareza ili paraliza n. facialis
- poremećaji svesti
- muka i povraćanje
- glavobolja
- vrtoglavica
- poremećaji vida (61)

Tranzitorni ishemični atak TIA je naglo nastali reverzibilni neurološki deficit koji bez posledica nestaje najviše dvadesetčetiri sata od početka. TIA najčešće traje

neuporedivo kraće, a najčešće svega nekoliko minuta. TIA se mogu ponavljati i znaci su rasejavanja tromba iz karotidnih arterija. Ponekad mogu biti sve učestaliji što je pouzdan znak skorog definitivnog neurološkog deficita (crescendo TIA). Ovo stanje se po nekim autorima zove i početni šlog, ili incipijentni "stroke". Takođe je moguće da fokalna moždana ishemija progredira bez poboljšanja nekad više sati, pa i dana. Tada se radi o "stroke" u evoluciji. Zadnja mogućnost je definitivni i završeni "stroke" što podrazumeva definitivni neurološki deficit i predstavlja definitivno stanje moždanog tkiva pogođenog ishemijom usled tromboze ili embolije dovodnog arterijskog krvnog suda.

- ***Ishemijska bolest srca kao posledica stenozе koronarnih arterija***

Ishemijska bolest srca obuhvata niz patoanatomskih i patofizioloških promena koje su uzrokovane stenozom koronarnih krvnih sudova. Te promene mogu biti kao i kod karotidnih arterija manjeg stepen, pa sve do okluzije arterije . Posebno je bitna ruptura plaka u koronarnoj arteriji koja je već ranije objašnjena (57,58,59). Koronarne arterije su manji krvni sudovi od karotidnih arterija, ali ishranjuju srčani mišić koji kontinuirano radi ceo ljudski život, te njihova stenozа može izazvati ceo niz različitih patoanatomskih i kliničkih manifestacija. Najpoznatija je infarkt miokarda. To je dramatična posledica okluzije dovodne koronarne arterije koja ishranjuje određenu regiju srčanog mišića. Ipak, tromboza koronarnog krvnog suda nije uvek praćena infarktom miokarda. Koronarne arterije vrlo često komuniciraju kolateralnim krvnim sudovima. U procesu ateroskleroze i sužavanja koronarnog krvnog suda dolazi do njihovog uvećanog protoka, sve više što je stenozа koronarnog krvnog suda veća. U prisustvu razvijene kolateralne cirkulacije je moguće da infarkt ne bude manifestacija potpuno zapušene dovodne koronarne arterije. Vrlo često hronični ishemijski proces

dovodi do postepenog propadanja srčanog mišića, propadanja valvula srca i dešava se da tek dijagnostičkim procedurama utvrdimo da je uzrok ishemijske prirode. Takođe, akutni infarkt miokarda može da ima za posledicu iste promene na srcu. Sam infarkt miokarda je opasniji u slučaju tromboze koronarne arterije usled rupture plaka u koronarnim arterijama sa manjim stepenom stenozе usled nerazvijene kolateralne cirkulacije (56).

- ***Dijagnostika karotidne okluzivne bolesti***

Dijagnostičke metode mogu se podeliti na indirektne i direktne.

Indirektne su: okulopletizmografija, supraorbitalna fotopletizmografija, ultradirekcioni Doppler oka, termografija, izotopska studija regionalnog protoka..., ali su one predmet rada neurologa dok se u hirurškim ustanovama mnogo češće rade direktni dijagnostički testovi: B mod ultrasonografija, duplex ultrasonografija, Color Doppler ultrasonografija ekstrakranijalnih arterija, dok se za stanje intrakranijalnih arterija koristi transkranijalna Doppler ultrasonografija. Takođe se koristi i NMR arteriografija kao i CT angiografija. Od invazivnih metoda još uvek se koristi kontrastna angiografija, ali je njeno korišćenje danas svedeno na minimum jer predstavlja dodatni rizik zbog invazivnosti procedure.

- ***Dijagnostika stenozе koronarnih arterija***

Pacijenti koji imaju bol u grudima, poremećaje srčanog ritma, zamaranje, malaksalost i gubitak snage, kao i oni koji imaju ove tegobe praćene strahom po život odlaze kod lekara gde se uradi osnovna dijagnostika. Kod tih pacijenata neophodno je uraditi EKG zapis, koji u prvom momentu grubo pokazuje osnovne promene u srčanom radu, kao i grube promene koje mogu ukazivati na moguću ishemiju miokarda. Potrebno je uraditi i laboratorijska ispitivanja koja obezbeđuju

uvid u neposredni biohumoralni odgovor na ishemiju (Troponin, CK mb...), kao i na uzroke koji mogu učestvovati u genezi arterioskleroze i stenozе koronarnih krvnih sudova (glikemija, lipidni status, index ateroskleroze). Anamnestički treba steći uvid u navike pacijenta, genetski potencijal, razvoj tegoba, njihovo trajanje... Nakon prvih pretraga u slučaju potrebe, pacijent se šalje u referentnu ustanovu u kojoj se kompletiraju neinvazivne dijagnostičke procedure: ultrazvuk srca, test opterećenjem, dvadesetčetvoročasovni Holter monitoring poremećaja ritma i druge dijagnostičke metode. Ove dijagnostičke metode se ne primenjuju uvek isto kod svih pacijenata, već u zavisnosti od kliničke slike bolesti i procene lekara. Tako je nekad potrebno uraditi procenu rizika od ishemije i reakciju miokarda na opterećenje, kao i njegov oporavak od stresa - "Stress ehokardiografijom" ili "Sine photon emisionom kompjuterizovanom tomografijom (spect)". Neinvazivno se može dobiti grubi uvid u stanje koronarnih arterija "Kompjuterizovanom tomografskom angiografijom" (CT angiografijom) srca. Još uvek, ovi nalazi daju samo grubu sliku stanja koronarnih arterija, ali se mogu koristiti u slučaju jasne interpretacije negativnog nalaza radi izbegavanja invazivne dijagnostike.

U slučaju da se neinvazivnom dijagnostikom potvrdi sumnja na ishemijsku bolest srca neophodna je dalja - invazivna dijagnostika. Već decenijama unazad zlatni standard u utvrđivanju stepena stenozе koronarnih arterija je kontrastna angiografija. Zadnje tri decenije ona postaje bitan deo kurativne medicine uvođenjem u upotrebu intrakoronarnih stentova u revaskularizaciji miokarda bez operacije, kod stenozа koje je tako moguće rešiti. Postoji jasan stav da se stenozе koronarnih arterija preko 70-75% smatraju značajnim. Ipak, stav o indikacijama za revaskularizaciju miokarda nije potpuno jednostavan i on je stvar detaljne analize koja podrazumeva uvid u sve do sada navedeno. Tek nakon procene simptomatologije, neinvazivne procene stanja miokarda i pokretljivosti segmenata leve komore, stepena stenozе/a koronarnih arterija, njihove razvijenosti i kolateralne cirkulacije kao i procene stepena ishemije (stress ehokardiografija, SPECT), stanja valvularnog aparata srca, stanja karotidnih arterija, procene opšteg



stanja pacijenta i rizika od predviđenih kurativnih procedura, moguće je doneti adekvatnu odluku o pravom nastavku lečenja.

- ***Pregled indikacija za operativno lečenje:***

Indikacijski okvir za operaciju karotidnih i koronarnih arterija, u okviru današnjih indikacija se svodi na procenu stepena stenoze krvnih sudova i kliničke manifestacije bolesti.

Etabliran je stav da koronarne i karotidne arterije koje imaju stepen stenoze od 75%(±5%) značajno utiču na mogućnost razvoja infarkta miokarda i mozga. Nedvosmisleno je da su pacijenti koji pate od ovog stepena začepljenja kandidati za neku od procedura premošćenja, stentiranja i endarterektomije u slučaju karotidnih arterija. Sam tajming operacije, stepen hitnosti i hirurška taktika u velikoj meri zavisi od više faktora i ne postoji uniforman stav o hirurškoj taktici. Hitnost operacije ne mora zavisiti samo o stepenu stenoze već je potrebno sagledati i kliničku sliku (simptomatologiju) i morfologiju plaka, bilo da se radi o koronarnom, bilo karotidnom plaku. Nekada manji stepen stenoze sa prisustvom "vulnerabilnog" plaka može biti razlog za hitniju operaciju, jer je dokazana velika mogućnost tromboze i embolije baš kod ove morfologije plaka (57,58,59). Simptomi ishemijske bolesti srca su često nejasni. Najčešći je vodeći bol u grudima. Ipak, po nekim autorima samo oko 25% pacijenata ima "sreću" da oseti bol. Bol u grudima je upozoravajući simptom te je neophodno diferencirati njegov uzrok. Nije retko da pacijenti sa signifikantnim promenama na koronarnim arterijama, preleže čak i infarkt miokarda i tek zbog komplikacija budu prvi put ozbiljno pregledani od strane lekara. U anamnezi čak ni ne navode bilo kakav tipičan simptom u prošlosti. Tada je moguće da imaju već insuficijenciju mitralne i trikuspidne valvule, popuštanje srca, poremećaje ritma, edem pluća i mnoge

druge posledice neprepoznatog i nelečenog infarkta srca. Samim tim operativno lečenje ovih pacijenata je složenije i sa većim rizikom. Simptomi, morfološke karakteristike, položaj i stepen stenoza na koronarnim krvnim sudovima, dodatne procedure na mitralnoj i trikuspidnoj valvuli, kao i oštećenost sistolne i dijasolne funkcije srca su vodeći kriterijumi u kreiranju hirurške taktike u operativnom lečenju ovih pacijenata. Rizik od operacije na srcu dodatno pojačavaju lezije na ekstrakardijalnim krvnim sudovima a i neurološki deficit kao posledica preleženog šloga i oni su nezavisni prediktori lošijeg ishoda što je klasifikovano u mnogim klasifikacijama preoperativne procene rizika (EU2 score, Parsonet, Vojvodina score i mnogi drugi) (24,25,26,61,69)).

Simptomi kod pacijena sa subokluzivnom i okluzivnom bolešću arterija mozga, takođe mogu biti skriveni što takođe zavisi od morfologije plaka, stepena stenozе, razvijenosti Willisovog poligona i razvijenosti i očuvanosti kolateralne cirkulacije. Neurološki simptomi su uvek znak manje ili veće lezije na mozgu. Bol ovde nije prisutan u većoj meri, pa su upozorenja nešto suptilnija. Moguć je veliki dijapazon simptoma u zavisnosti od regije mozga koju pogode mikroembolusi i ti simptomi se mogu povući u kratkom vremenskom roku. Tada ih definišemo kao TIA. Već ranije je navedena klasifikacija neurološkog deficita. Neurološki deficit može progredirati sve do šloga sa sekvelama (završeni "stroke").

- ***Preporuke za operaciju karotidnih arterija pre ili zajedno sa kardiohirurškim operacijama***

Odluka o hirurškoj taktici u našoj ustanovi se donosi na nivou indikacione komisije, uz mišljenje kardiologa, kardiohirurga i konsultativnog mišljenja vaskularnog hirurga. Ipak, definitivnu odluku donosi hirurg koji samu operaciju izvodi, gde komisijski može ponovno reevaluirati ponuđene parametre i neposredno pre operacije u dogovoru sa

vaskularnim hirurgom na osnovu argumenata, promenti hiruršku taktiku u oba smera(23). Sama složenost pristupa ovoj patologiji govori o filigranskom i ne uvek šematskom pristupu tretiranju ovih pacijenata. Osnova za indikaciju je stepen stenozе koronarnih i karotidnih arterija.

Ultrasonografski-Doppler pregled karotidnih arterija je preporučen pre planirane kardiohirurške operacije kod pacijenata starijih od 65 g., kod svih pacijenta sa "left main"stenozom, kod pacijenata sa perifernom vaskularnom bolešću i kod svih koji su imali "stroke" ili TIA. Ispitivanje treba sprovesti i kod svih pacijenata koji imaju šum nad karotidnim arterijama.

TEA karotidnih arterija pre ili simiultano sa kardiohirurškom operacijom rezervisano je za pacijente koji su u poslednjih šest meseci imali simptome oštećene cerebralne cirkulacije i koji imaju stenozu karotidnih arterija preko 70%. Kod asimptomatskih stenozа karotidne arterije, bez obzira na stepen suženja, nije potvrđen benefit od karotidne endarteriektomije bilo pre, bilo simiultano sa revaskularizacijom miokarda (19). Pacijenti koji imaju šlog u anamnezi i imaju stepen stenozе karotidne arterije preko 70%, bez obzira da li imaju neurološke simptome, a koji imaju kontralateralnu stenozu preko 50% ili okluziju karotidnih arterija, imaju manji stepen neuroloških komplikacija ako se podvrgnu simiultanoj operaciji. Preventivna operacija karotidnih arterija pre revaskularizacije miokarda, namenjena je pacijentima koji imaju stabilnu angina pectoris. U slučaju značajnog suženja glavnog stabla leve koronarne arterije, difuzne distalne bolesti koronarnih arterija bez razvijene kolateralne mreže i nestabilne angine pectoris i značajne stenozе karotidne arterije, preporučuje se simiultana operacija. Različiti su stavovi u hirurškoj taktici za pacijente koji imaju unilateralnu stenozu karotidnih arterija iznad 70%. Postoje mišljenja da revaskularizacija miokarda kod tih pacijenata ne povećava rizik od neuroloških komplikacija. Uvidom u patoanatomiju Willisovog poligona moguće je razlučiti i tu dilemu, ali te dijagnostičke procedure se ne rade često i rutinski.

Alternativu predstavlja stentiranje karotida, ali takva intervencija podrazumeva antitrombocitnu terapiju i lošiju kontrolu krvarenja posle revaskularizacije miokarda. Opet, tromboza stenta je moguća ako se antitrombocitna terapija odlaže. Neki autori navode manji rizik od postoperativnih neuroloških komplikacija kod pacijenata kod kojih se uporedo ili neposredno pre revaskularizacije uradi implantiranje stenta u karotidu, nego kod simultano operisanih pacijenata, ali prava i multicentrična ispitivanja nisu još uvek rađena, pa će odgovor na ovo pitanje doneti vreme (64,65).

- ***Pregled vladajućih stavova i shvatanja:***

Pacijenti koji imaju značajne aterosklerotske lezije na jednoj ili obe karotidne arterije zajedno sa značajnim suženjima koronarnih arterija, imaju veći operativni rizik prilikom revaskularizacije miokarda (68,70). Hirurški tretman revaskularizacije miokarda sa jednom ili dve karotidne endarteriektomije značajno povećava neposredni i mortalitet u dugogodišnjim praćenjima bilo da se radi u jednoj ili u više hiruških procedura (5,6 ,71,72).

Algoritmi koji se nude u projektovanju operativne taktike i dan danas nisu strogo definisani (5,14,18,33,68).

Postavlja se pitanje: Da li pacijente sa koronarnom i konkomitantnom karotidnom bolešću treba tretirati simultano, ili u odvojenim procedurama u dva, ili tri akta kada pacijenti pate od posledica obostrane karotidne signifikantne stenoze. Preporuke raznih autora za određene grupe pacijenata (I, II, III), nisu u punoj meri uniformne (15, 16, 17).

Koronarna hirurgija kombinovana sa simultanom karotidnom hirurgijom povećava smrtnost na 6-8% u mnogim ustanovama (19, 20,21, 22).

Izvođenje operacija u više aktova se svodi na određivanje prioriteta, ali nisu retki neželjeni događaji, bez obzira na izbor prioritete hirurške procedure (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13).

## *Cilj rada :*

1. Odrediti nezavisne prediktore mortaliteta kod pacijenata podvrgnutih:
  - a. simultanoj karotidnoj endarteriektomiji i revaskularizaciji miokarda (grupa I)
  - b. karotidnoj endarteriektomiji i revaskularizaciji miokarda izvedenoj u 2 ili 3 akta (grupa II).
  
2. Odrediti nezavisne prediktore značajnih komplikacija kod pacijenata podvrgnutih:
  - a. simultanoj karotidnoj endarteriektomiji i revaskularizaciji miokarda (grupa I)
  - b. karotidnoj endarteriektomiji i revaskularizaciji miokarda izvedenoj u 2 ili 3 akta (grupa II).
  
3. Odrediti uticaj predhodne/ih endarteriektomije/a karotidnih arterija na jednogodišnje preživljavanje i učestalost značajnih postoperativnih komplikacija (infarkt miokarda, cerebrovaskularne komplikacije), godinu dana nakon karotidne endarteriektomije i revaskularizacije miokarda izvedenih simultano ili u dva akta.

## *Hipoteze:*

1. Nezavisni prediktori mortaliteta su :

U grupi I: starost, pol, neurološka disfunkcija, infarkt miokarda do 90 dana pre operacije, nestabilna angina, diabetes mellitus, bilateralna stenoza karotidnih arterija.

b. U grupi II: starost, neurološka disfunkcija, prethodni infarkt miokarda do 90 dana pre operacije, nestabilna angina, diabetes mellitus, bilateralna stenoza karotidnih arterija i prethodna operacija.

2. Nezavisni prediktori značajnih komplikacija su:

U grupi I: starost, pol, neurološka disfunkcija, infarkt miokarda do 90 dana pre operacije, nestabilna angina, diabetes mellitus, bilateralna stenoza karotidnih arterija.

b. U grupi II: starost, neurološka disfunkcija, infarkt miokarda do 90 dana pre operacije, nestabilna angina, diabetes mellitus, bilateralna stenoza karotidnih arterija i prethodna operacija.

3. Prethodna/e endarteriektomija/e karotidnih arterija ne utiče/u na jednogodišnje preživljavanje i učestalost značajnih postoperativnih komplikacija (infarkt miokarda, cerebrovaskularne komplikacije) pacijenata godinu dana nakon karotidne endarteriektomije i revakularizacije miokarda izvedenih simultano, ili u dva akta.

### III Materijal i metode

- *Kriterijumi za odabir pacijenata i plan istraživanja:*

Ovo istraživanje bi trebalo da skrene pažnju na moguće nezavisne prediktore lošeg ishoda (mortalitet i neželjeni postoperativni događaji) u svakoj grupi i da uputi na jasniji stav u indikovanju hirurške procedure i hirurškoj taktici prilikom lečenja ovih pacijenata.

Istraživanjem su metodom obuhvaćeni pacijenti Klinike za kardiovaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica u vremenskom periodu od 2006g. do 2012g.

Pacijenti su izabrani tako da su u studiju ušli svi operisani pacijenti koji su podvrgnuti jednom od ova dva hirurška pristupa u zadnjih šest godina (svi operisani pacijenti koji su podvrgnuti koronarnoj revaskularizaciji i karotidnoj endarteriektomiji).

Studija je delom retrospektivna, a delom prospektivna. Prospektivnost se ogleda u ponovnom prikupljanju podataka i dokumenata u praćenjima na godinu dana.

Pacijenti su sami sebi kontrolna grupa.

Koristila se elektronska baza podataka Instituta za KVBV u Sremskoj Kamenici, istorije bolesti, laboratorijske analize i Doppler i RTG evaluacija.

Pacijenti su pozivani telefonom, koristila se baza podataka IKVBV, kao i izveštaji drugih ustanova, radi dobijanja podataka o preživljavanju i uzroku smrti i eventualnim novim postoperativnim neželjenim događajima u udaljenom praćenju.

Parametri praćenja su bili isti za obe grupe, ali su za operacije u dva akta ili tri



akta bile naznačene prethodne operacije karotida ili srca.

Pacijenti su podeljeni u dve grupe. Grupe su formirane u skladu sa hirurškom taktikom koja je primenjena (74):

1. simultano karotidna i koronarna hirurgija
2. odvojeno u više aktova

Uzorak po grupi nije manji od 30 pacijenata.

Iz studije su isključeni pacijenti koji se nisu javili na kontrolni pregled i pacijenti sa kojima nije uspostavljen kontakt zbog preseljenja i promene broja telefona, pacijenti kojima je sem ove dve metode bilo potrebno raditi i hirurške procedure koje nisu ishemijske etiologije (ZAZ, sutura ASD-a...)

Prospektivnost studije je obezbeđena kontaktom sa pacijentima tokom kontrolnih pregleda. Mesto izvođenja istraživanja: Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

- ***Faze istraživanja i izrade disertacije:***

1. Faza planiranja (inicijacije) - Prepoznavanje problema. Prikupljanje relevantnih stavova iz literature (selekcija) pisanje uvoda - formiranje fundusa bitnih znanja za izvođenje istraživanja, analize rizika, obezbeđivanje materijalnih i humanih resursa, kao i obezbeđivanje tehnološke i komunikacione baze, dobijanje dozvola etičkih komiteta i ustanove i prijava .

2. Faza (implementacije) - Prikupljanja podataka. Skladištenje podataka. Retrospektivno- prospektivno praćenje definisanih parametara, kontrole kvaliteta i rizika. Statistička analiza, grafička obrada i interpretacija podataka. Definisanje postignutosti ciljeva.

3. Revizija i poređenje rezultata sa relevantnim objavljenim stavovima-diskusija. Formiranje završnog teksta, revizija mentora i revizija javnosti (eventualne korekcije), lektorisanje, štampa. Distribucija rada na relevantne adrese. Priprema prezentacije - odbrane rada.

4. Faza završetka: Definisane vrednosti rada kroz odbranu teze.

Disertacija u uvodu donosi osnovne anatomske fiziološke i patofiziološke karakteristike same bolesti. Literaturni prikaz dosadašnjih iskustava, razloge istraživanja i metodološki pristup.

Statistički obrađeni rezultati su prikazani deskriptivno i grafički i interpretirani. Prikupljeni podaci su kodirani i unošeni u posebno kreiranu bazu podataka na personalnom računaru. Statistička obrada je vršena statističkim paketom SPSS for Windows, grafička prezentacija programom Microsoft Power Point, a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru Microsoft Word 93/97.

U analizi su korišćene standardne metode statističkog istraživanja, kao i analiza preživljavanja. Komparacije su vršene između dve grupe pacijenata, grupe pacijenata operisanih u dva/tri akta i pacijenata operisanih simultanom procedurom. Numerički podaci su prikazani putem srednjih aritmetičkih vrednosti i standardne devijacije, a komparacije su vršene t-testom. Za testiranje hipoteza razlike učestalosti (distribucija) posmatranih parametara korišćen je  $\chi^2$  - test i prikazane su dobijene vrednosti značajnosti razlika (p vrednost).

Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar.

Prikazana je njihova važnost u statističkom smislu (signifikantnost) i u naučnom smislu (značenje).

Valorizovane su početne hipoteze kroz rezultat.

U evaluaciji rezultata je korišćen program: SPSS Inc., Chicago, IL, USA- verzija 16; i sledeće metode: Studentov T test,  $X^2$ test, Regresiona analiza i drugi statistički

testovi.

- ***Dijagnostičke metode***

Kontrastna angiografija: obavljala se pristupom po Seldingeru, punkcijom desne a. femoralis. ili a.radialis sin. Na mestu punkcije se uvodi kateter u ostijum desne i leve koronarne arterije uz ubrizgavanje kontrasta. Koronarografski nalaz je očitavan i tumačen od strane kardiologa koji je radio pregled i kardiohirurga.

Koronarografijom se prikazuju koronarni krvni sudovi, odstup, pravac, grananje, lumen- defekti koji ukazuju na stepen stenozе u određenim segmentima, dominaciju (161). Tumačenje nalaza je vršeno putem višestruke provere. Nalaz je tumačio invazivni kardiolog, indikaciona komisija sastavljena od kardiohirurga i kardiologa na posebnom indikacionom sastanku u okviru kompletne evaluacije stanja pacijenta i donošenja indikacije i neposredno preoperativno - kardiohirurg koji je izvršio operativni zahvat.

Transtorakalna ehokardiografska ispitivanja su obavljana u Laboratoriji za ehokardiografiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine pre i postoperativno. Tačnost, neinvazivnost i dostupnost transtorakalne ehokardiografije joj daju prednost nad ostalim metodama procene stanja miokarda. Jedina mana ovakvog pregleda je nemogućnost evaluacije stenozа na koronarnim arterijama međutim, postoje naponi da se to polje osvoji. Ipak, takva evaluacija nije u rutinskoj praksi. Transtorakalna ehokardiografija daje podatke o veličini šupljina srca, kinetici zidova, bilo segmentnoj ili globalnoj, određuje debljinu zidova srca i procenjuje istisnu frakciju leve komore koja je bitan parameter stanja srca. Takođe, određuje stepen dijastolne disfunkcije, to jest indirektno ukazuje na mogućnost fibrozne degeneracije miokarda u hroničnom ishemijskom procesu.

Podaci dobijeni transezofagealnom ehokardiografijom (TEE) mogu biti od presudnog značaja u planiranju hirurškog zahvata i kod onih pacijenata koji su

prethodno bili podvrgnuti kateterizaciji srca i rutinskoj transtorakalnoj ehokardiografiji. Upotreba TEE kolor Dopplera je značajno unapredila procenu intraoperativne evaluacije uspešnosti mitralne rekonstrukcije u ishemijskoj kardiomiopatiji (162,163).

Doppler karotidografija je vršena u laboratoriji za neinvazivnu angiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine pre i postoperativno. Ovim se dobijao uvid u stepen stenozе karotidnih arterija, položaj i morfologiju plaka, valorizovao i kvantifikovao protok kroz karotidne arterije i evaluirala eventualna ekstrakranijalna kolateralna cirkulacija.

Transkranijalni Doppler je rađen isključivo u slučaju okluzije ili visokog stepena stenozе jedne karotidne arterije i/ili u slučaju izrazite neurološke simptomatologije radi procene Willisovog poligona u okviru planiranja adekvatne hirurške taktike. Alternativno, a u poslednje vreme češće, u laboratoriji za CT dijagnostiku Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine rađena je i Kompjuterizivana tomografija i Kompjuterizovana tomografska angiografija mozga. NMR mozga je rađena u proceni posledica preoperativno i postoperativno preleženog šloga. Kontrastna angiografija je i dalje prisutna u dijagnostici, ali zbog pouzdanosti i neinvazivnosti gore navedenih procedura ona je rađena isključivo kod pacijenata kod kojih je nalaz bio nedovoljno pouzdan.

- ***Indikacije za operativno lečenje:***

Svi pacijenti analizirani u ovoj studiji su imali značajna suženja na koronarnim arterijama i karotidnim arterijama, te je to bio osnovni kriterijum za njihovo hirurško lečenje. Osnovni kriterijum za operaciju na koronarnim arterijama je stenoza veća od 75% kod arterija koje su bitne za revaskularizaciju srca i koje imaju promer preko 1 mm. Kriterijum za operaciju karotidnih arterija je bio stepen stenozе iznad 75% kao i morfologija plaka procenjena Doppler sonografijom

karotidnih arterija. U slučaju nestabilnog plaka, ili izraženih simptoma, bola u grudima ili TIA, stepen stenozе nije bio odlučujući faktor. O proceni hirurške taktike, za svakog pacijenta ponaosob, odluku je donosio kardiohirurško-kardiološki konzilijum, te je na osnovu te odluke rešavano, da li će oni biti operisani simultanom, ili procedurom u više aktova. Odlučujući kriterijum za simultanu operaciju je bio visok stepen stenozе i simptomatičnost pacijenta i u neurološkom i u smislu bola u grudima. Ovo ukazuje i na veći operativni rizik kod ovakvih pacijenata. O prioritetnoj operaciji (srca ili karotidnih arterija) kod pacijenata operisanih u dva ili tri akta je odlučivala vodeća simptomatologija i konzilijarna procena rizika od mogućih neželjenih događaja između planiranih operacija... Neposredno pre operacije hirurđ koji je izvodio operaciju je reevaluirao sve navedene parametre pa je u slučaju potrebe hirurška taktika menjana u oba pravca.

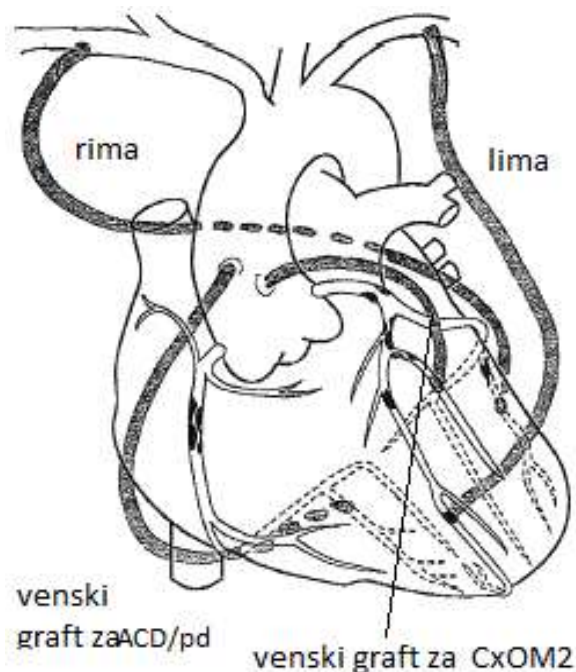
- ***Operativni zahvat***

Svi pacijenti su preoperativno pripremljeni. Operisani su u opštoj endotrahealnoj anesteziji (OET). Rutinski je sproveden monitoring EKG-a. Sistolni pritisak, CVP, PAP, PCW su bili određivani metodom termodilucije merenim intrakardijalno postavljenim Swan-Gantzovim kateterom, plasiranim po uvodu pacijenta u OET anesteziju, pristupom kroz desnu unutrašnju jugularnu venu kod pacijenata sa niskom EF leve komore. Praćeni su transezofagealna i transrektalna, ili transuretralna telesna temperatura. Rutinski se merila diureza. Prilikom simultanih operacija heparinizacija se prilikom endarteriektomije karotidne arterije davala u manjim dozama (5000IJ) . Neposredno pre kanulacije pacijenti su heparinizirani sa 30 mg/Kg. Doza je ponavljana posle jednog sata, polovinom inicijalne doze, a posle sledećeg sata četvrtinom inicijalne doze Heparina. Heparin se dodaje neposredno pred kanulaciju srca. Nivo heparinizacije je rutinski laboratorijski proveravan pre pokretanja ekstrakorporalne cirkulacije. Na kraju

operacije Heparin je neutralisan Protamin-sulfatom. Doza datog Protamina zavisi od doze prethodno datog Heparina i proteklog vremena od njegovog davanja, zato što enzim heparinaza razgrađuje određenu količinu Heparina u jedinici vremena. Postoje dileme, da li Protamin može uzrokovati intravaskularnu trombozu, ali je studija GALA potvrdila bezbednost neutralizacije Heparina Protaminom (66).

- ***Revaskularizacija miokarda***

Operativnom polju je pristupano uzdužnom sternotomijom i sekcijom preperikardnog tkiva i perikarda uz hemostazu. U velikom procentu slučajeva kada je a. toracica interna sin. bila dobrog kvaliteta (prikazano angiografijom i proverena inspekcijom), preparisana je metodom skeletizacije uz upotrebu vaskularnih klipseva. Rađena je periaortalna simpatektomija po Arnoufu. Arterijska kanulacija na ushodnoj aorti obezbeđena je dvostrukim šavom duvankese. Rađena je jednostruka venska kanulacija. Aspiracija krvi iz LV obezbeđena je kontinuirano transaortalno. Intraoperativna protekcija miokarda je obezbeđivana lokalnim i centralnim hlađenjem, korišćenjem anterogradno instalirane hiperkalijemične kardioplegične "St.Tomas" solucije. Korišćeni su membranski oksigenatori. Revaskularizacija miokarda je rađena distalno od kritičnih lezija poluprodužnim šavom Prolen 7-0. Korišćeni su venski graftovi za lezije na desnoj koronarnoj arteriji (ACD), i zadnje silaznoj koronarnoj arteriji (CX) u većini slučajeva. Kod nekih pacijenata je rađena i totalna arterijska revaskularizacija. Tada su upotrebljivane a. radialis, a. mammaia sin, a. mammaia dex . Za proksimalne anastomoze korišćen je kontinuirani "over-over" šav Prolen 5-0.



Slika br.7 : najčešća distribucija graftova u odnosu na leziju koronarne arterije

- ***Trombendarterektomija karotidne arterije sa topografskom anatomijom (TEA ACC, ACI et ACE)***

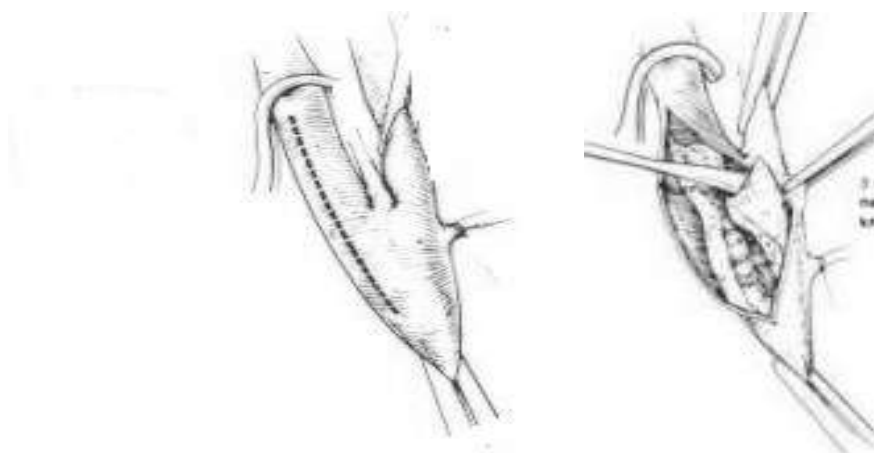
Karotidnoj arteriji pristupano je incizijom kože u projekciji prednje linije m. sternocleidomasteideusa. Veličina incizije može biti različita, u zavisnosti od anatomskog položaja račve karotidne arterije i položaja plaka, a njena maksimalna ekstenzija može biti neposredno od nešto iznad sternokleidomastoidnog zgloba, pa sve do iza mastoidnog nastavka. Potom je presecana platizma i podvezane i presecane su bočne grana v. jugularis externae. Postavljanjem ekartera pristupalo se preparisanju zajedničke karotidne arterije, spoljne karotidne arterije i unutrašnje karotidne arterije. U okolini se nalaze n.auricularis magnus, nishodna grana n. hipoglopsusa, a iza karotide ka jugularnoj veni prolazi n.vagus. Po verifikaciji svih anatomskih struktura zajednička karotidna arterija i unutrašnja karotidna arterija su zaomčavane gumenim retraktorima. Potom je preparisana unutrašnja karotidna arterija. Po potrebi presecan je zadnji trbuh digastričnog

mišića, stilohoidni mišić i okcipitalna arterija. Infiltracija Lidokaina u karotidni glomus se u nekim ustanovama sprovodi uvek, dok se u drugim infiltracija radi u slučaju bradikardije i pada sistemskog pritiska.

Pre karotidotomije postavljane su atraumatske klemene na zajedničku karotidnu arteriju proksimalno i na spoljnu i unutrašnju arteriju distalno.

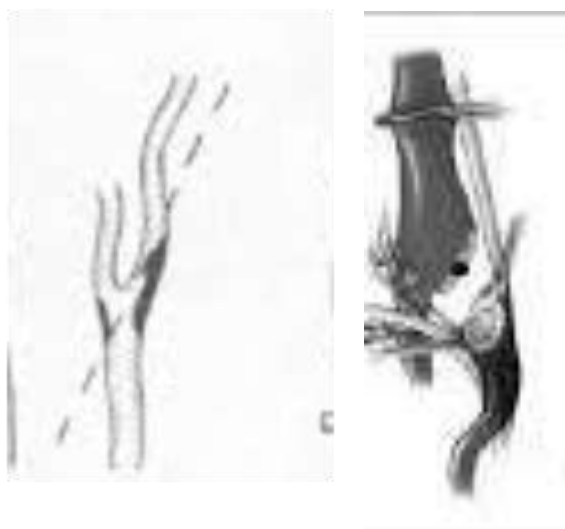
Najpozanatija su dva pristupa plaku karotidne arterije :

Longitudinalna arteriotomija



*Slika 8.: Longitudinalna arteriotomija karotidne arterije*

Longitudinalna podrazumeva uzdužni rez duž distalnog dela zajedničke karotidne arterije, pa do neposredno iznad mesta propagacije plaka na unutrašnjoj karotidnoj arteriji.



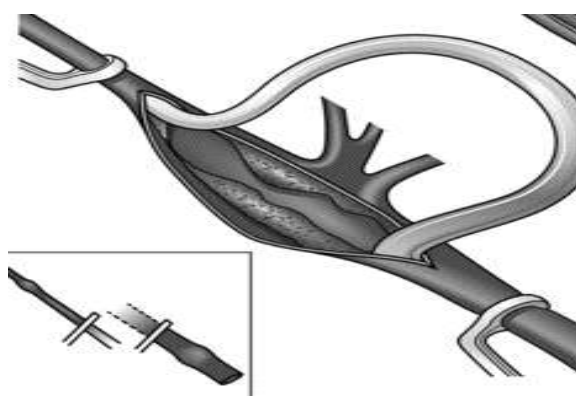
*Slika 9: Tranverzalna arteriotomija karotidne arterije*



Transverzalna arteriotomija:

Transverzalna arteriotomija podrazumeva kosu inciziju na zajedničkoj karotidnoj arteriji neposredno ispod mesta račvanja i koristi se kod everzione trombendarteriektomije.

Sama endarteriektomija je vršena odlublivanjem plaka koji se nalazi subintimalno, ali često on prodire duboko u tunicu mediu i odstranjivan je tako da

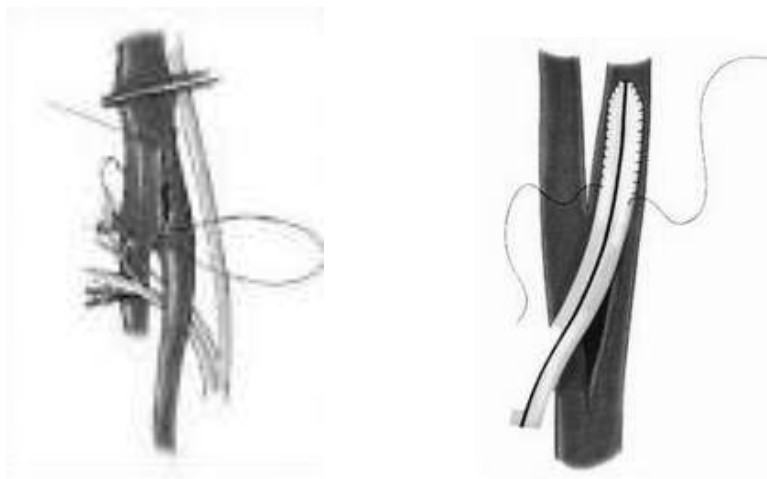


*slika 10.: Intraluminalni Javidov šant*

površina koja ostane bude što ravnija. Posebna pažnja je obraćana na obodna mesta. Ako su ona bila neravna fiksirana su prolenom 5-0 kako bi se izbeglo stvaranje disekcije intime posle puštanja kleme. Everziona tehnika podrazumevala je evertiranje unutrašnje i zajedničke arterije sa ekstrakcijom plaka. Takođe je važna i TEA spoljne karotidne arterije zbog prevencije retrogradne embolizacije i očuvanja kolateralne cirkulacije.

Danas su razlike kod protektiranih TEA: ACC ACI i ACE i onih koje nisu protektirane, minimalne. Neki autori rutinski koriste šant u cilju cerebralne protekcije i navode smanjen procenat neuroloških komplikacija postoperativno (67,68). U odluci o postavljanu šanta odlučivao je u velikoj meri stepen kontralateralne stenozе, stanje Willisovog poligona i stepen preoperativno procenjenog neurološkog deficita.

Posle endarteriektomije karotidna arterija je zatvarana na dva načina:



*Slika 11. Direktna sutura i pač plastika karotidne arterije*

direktnom suturom ili pač plastikom. U retkim slučajevima kada je TEA nemoguća, rađena je resekcija dela karotidne arterije sa interpozicijom tubus grafta

## REZULTATI:

U tezi su analizirana 94 pacijenta prosečne starosti od 65g. Broj pacijenata operisanih u više aktova je bio 58, a onih koji su operisani simultano je bio 58. Broj pacijenata muškog pola je bio 73, a žena 21.

Tabela br 1. Pregled grupa

	<i>Grupa broj</i>		<i>Srednja vrednost</i>	<i>Std. devijacija</i>	<i>Std. greška</i>	<i>T test</i>
<i>Godine</i>	<i>Simultane op</i>		<i>65.61</i>	<i>7.665</i>	<i>1.278</i>	<i>0.471</i>
	<i>U više aktova</i>	<i>58</i>	<i>64.43</i>	<i>7.694</i>	<i>1.010</i>	
<i>Broj dana u bolnici</i>	<i>Simultane op</i>	<i>36</i>	<i>28.50</i>	<i>17.054</i>	<i>2.842</i>	<i>0.001</i>
	<i>U više aktova</i>	<i>58</i>	<i>42.93</i>	<i>22.737</i>	<i>2.986</i>	
<i>Broj bypasseva</i>	<i>Simultane op</i>	<i>36</i>	<i>2.58</i>	<i>.906</i>	<i>.151</i>	<i>0.333</i>
	<i>U više aktova</i>	<i>58</i>	<i>2.74</i>	<i>.664</i>	<i>.087</i>	
<i>ES2</i>	<i>Simultane op</i>	<i>36</i>	<i>6.0839</i>	<i>2.68752</i>	<i>.44792</i>	<i>0.002</i>
	<i>U više aktova</i>	<i>58</i>	<i>4.2517</i>	<i>2.68004</i>	<i>.35191</i>	
<i>EF</i>	<i>Simultane op</i>	<i>36</i>	<i>44.36</i>	<i>8.068</i>	<i>1.345</i>	<i>0.540</i>
	<i>U više aktova</i>	<i>58</i>	<i>45.34</i>	<i>7.191</i>	<i>.944</i>	

Analizirana je statistički značajna razlika među grupama. Postoji statistička značajnost u broju dana ležanja u bolnici. Pacijenti koji su operisani simultanom operacijom su ležali prosečno 28,50 dana, dok su pacijenti operisani u više aktova

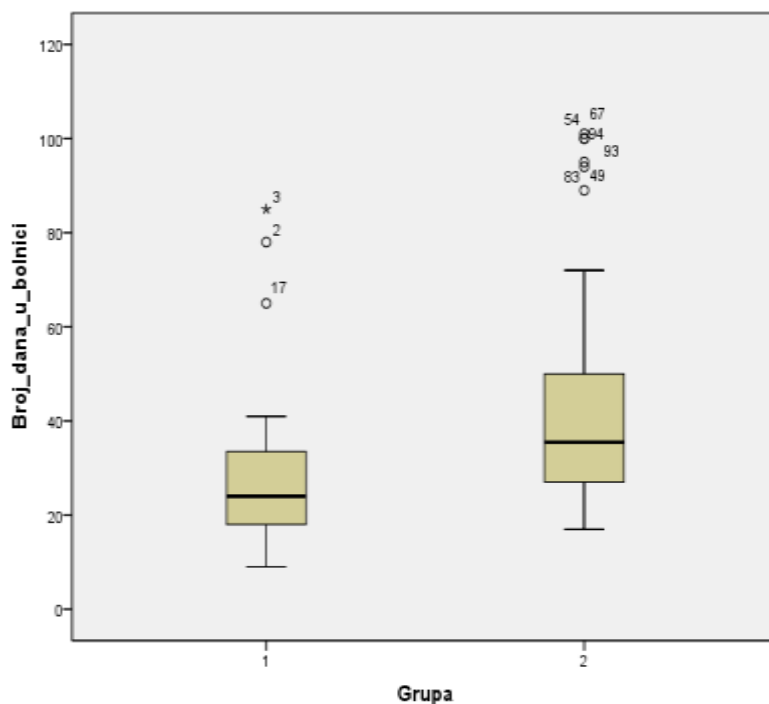
ležali prosečno 42,93 dana ( $p=0.001$ ). Ova razlika je logična zbog vremena potrebnog da se pacijenti operisani u više aktova oporave od prethodne operacije.

Tabela br.2 distribucija dužine hospitalnog lečenja

$X^2$ test $P=0.001$	Grupa	N	Mean	Std. Deviation	Std. greška Mean
Broj dana u bolnici	Simultana op.	36	28.50	17.054	2.842
	U više aktova	58	42.93	22.737	2.986

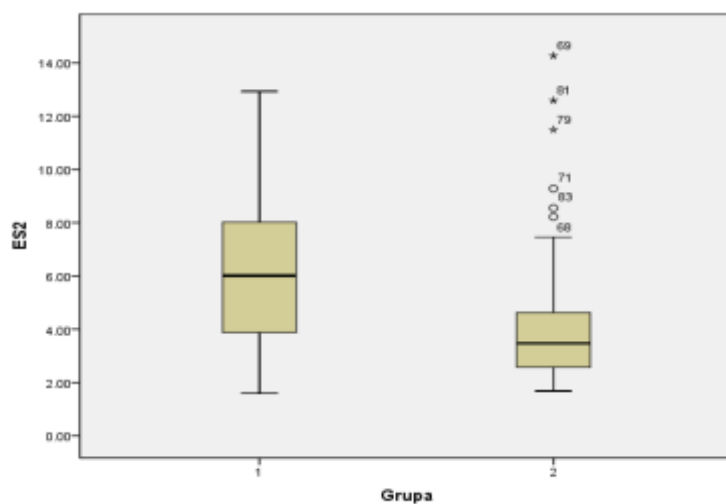
Prosečan broj dana hospitalizacije se značajno razlikuje između grupa  $P=0.001$

Grafikon br 1.: Distribucija dana provedenih u bolnici tokom lečenja



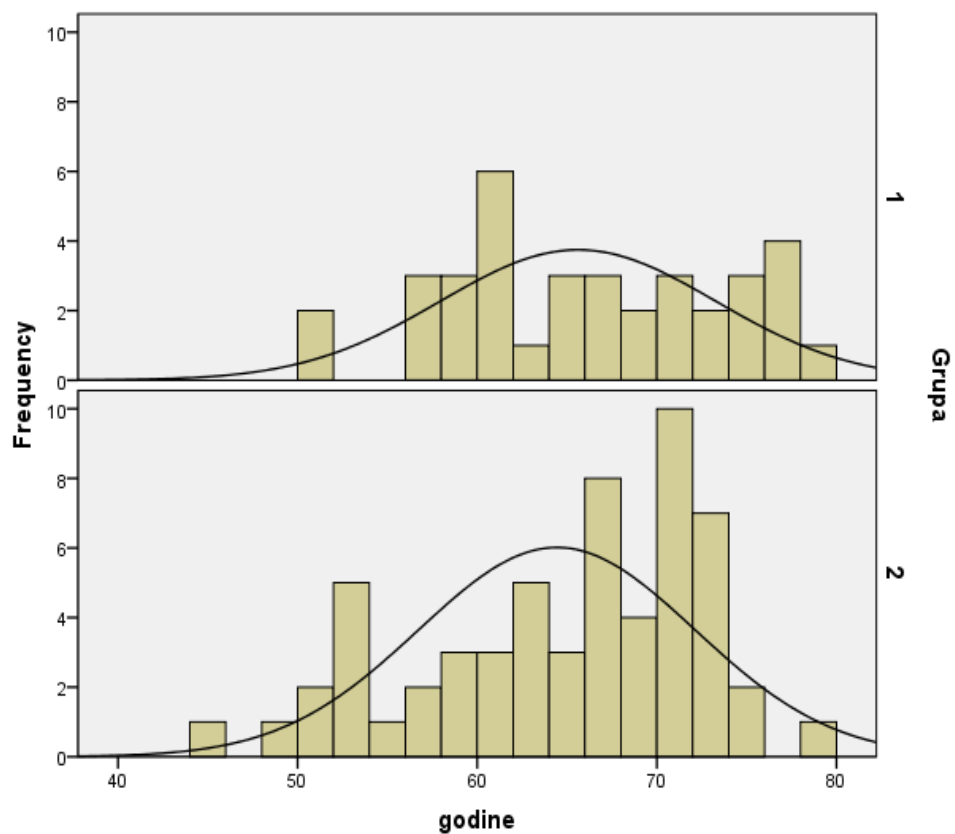
Postoji statistička značajnost u prosečnom EU2 skoriranom riziku. Pacijenti koji su operisani simultanom operacijom su imali prosečan EU2 score 6,08 dok su pacijenti operisani u više aktova imali prosečan EU2 score 4,25 (  $p=0.002$ ). Ovo ukazuje da su pacijenti u grupi operisanih simultano imali težu kliničku sliku što je izraženo EU2 score tabelom rizika. Ovakav nalaz ukazuje da je odluka za simultanu proceduru donošena kod pacijenata koji zbog svojih kliničkih i morfoloških karakteristika nisu bezbedno mogli biti podvrgnuti operaciji u više aktova. Nema statističke značajnosti zbog broja revaskularizovanih arterija srca 2,58 vs 2,74, niti u prosečnoj istisnoj frakciji leve komore srca - preoperativno 44,36% vs 45,34%.

Broj dana ležanja u grupi koja je operisana simultano bio je 17 dok je u grupi gde su pacijenti operisani u više aktova bio 36. Maksimalni broj dana u bolnici je u prvoj grupi bio 35 dok je u drugoj bio 77. Srednji broj dana je prikazan numerički u tabeli 1.



Grafikon br 2: Distribucija EU 2 score po grupama

1. Simultano operisani
2. U više aktova



Grafikon br. 3: Starosna distribucija po grupama

Nema statistički značajne razlike u odnosu na starost pacijenata u grupama- 65,61g vs 64,43g.

Tabela br 3: Distribucija prema polu

$\chi^2$ test 0,983			Grupa		Ukupno
			Simultane op.	U više aktova	
Pol	Muški	Broj pac.	8	13	21
		%	22.2%	22.4%	22.3%
	Ženski	Broj pac.	28	45	73
		%	77.8%	77.6%	77.7%
Ukupno		Broj pac.	36	58	94
Nema značajne razlike u odnosu polova između dve posmatrane grupe ( $p=0.983$ )					

Tabela br.4: Distibucija neophodnih dodatnih operacija zbog značajnih komplikacija

$\chi^2$ test ( $p=0.02$ )		Grupa		Ukupno
Dodatna hir. proc.	Broj pacijenata	Simultane op.	U više aktova	
				1
da	%	0.7%	13.1%	8.5%

Postoji značajna razlika u broju bolesnika sa pridruženom procedurom ( $p=0.02$ )

Među pacijentima koji su operisani simultano bio je 1 pacijent kod koga je bilo potrebno uraditi još neku hirušku proceduru (hemikolektomija). Kod pacijenata koji su operisani u više aktova bilo je potrebno postoperativno uraditi i dodatne procedure (aortobifemoralni bypass, resekcija kolona, ventralna hernija, resekcija aneurizme abdominalne aorte, tracheostomia).

Tabela br 5: Rasprostanjenost pušenja po grupama

$\chi^2$ test ( $p=0.066$ )			Grupa		Ukupno
			Simultane op.	U više aktova	
Pušenje	ne	Broj pac.	18	18	36
		%	50.0%	31.0%	38.3%
	da	Broj pac.	18	40	58
		%	50.0%	69.0%	61.7%
	Ukupni broj pac.		36	58	94

Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika pušača između dve grupe mada je razlika indikativna ( $p=0.066$ )

Veći broj pušača je bio grupi operisanih u više aktova. Ta razlika nije značajna, ali je indikativna.



Tabela br. 6: Prisustvo arterijske hipertenzije po grupama

$X^2_{test}$ ( $p=0.061$ )		Grupa		Zajedno	
		Simultane op.	U više aktova		
HTA	ne	Broj pac.	5	2	7
		%	13.9%	3.4%	7.4%
	da	Broj pac.	31	56	87
		%	86.1%	96.6%	92.6%
Ukupan broj		36	58	94	
Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa HTA među grupama ali je razlika indikativna					

Pacijenti operisani simultano su u većem broju patili od arterijske hipertenzije. Statistički razlika nije bila značajna, ali je indikativna.

Tabela br. 7: Distribucija šećerne bolesti po grupama

$X^2_{test}$ ( $p=0.125$ )		Grupa		Zajedno	
		Simultane op.	U više aktova		
DM	ne	Broj pac.	22	26	48
		%	61.1%	44.8%	51.1%
	da	Broj pac.	14	32	46
		%	38.9%	55.2%	48.9%
Ukupan broj		36	58	94	
Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa DM između dve grupe ( $p=0.125$ )					

Tabela br 8: Distribucija hiperlipoproteinemije po grupama

$X^2_{test} (p=0.094)$			Grupa		Zajedno
			Simultane op.	U više aktova	
HLP	ne	Broj pac.	16	16	32
		%	44.4%	27.6%	34.0%
	da	Broj pac.	20	42	62
		%	55.6%	72.4%	66.0%
Ukupan broj			36	58	94
<p>Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa HLP između dve grupe. (<math>p=0.094</math>)</p>					

Tabela br. 9: Distribucija NYHA klase po grupama

$X^2_{test}(p=0.024)$			Grupa		Zajedno	
			Simultane op.	U više aktova		
NYHA Klasa	II	Broj pac.	9	31	40	
		%	25.0%	53.4%	42.6%	
	III	Broj pac.	15	16	31	
		%	41.7%	27.6%	33.0%	
	IV	Broj pac.	12	11	23	
			33.3%	19.0%	24.5%	
	Ukupan broj pac.			36	58	94
	<p>Postoji značajna razlika u broju bolesnika sa različitim NYHA klasom između dve posmatrane grupe (<math>p=0.024</math>).</p>					

U grupi simultano operisanih pacijenata, najveći broj njih je bio u klasi III i IV, dok je u grupi pacijenata operisanih u više aktova najveći broj pacijenata bio u grupi II. Ovo nam govori da je simptomatologija prisutna kod pacijenata igrala važnu ulogu u odabiru hirurške taktike. Takođe, ovo implicuje da su pacijenti simultano operisani imali težu kliničku sliku. Ta razlika je statistički značajna.

Tabela br. 10: Distribucija pacijenata sa preležanim CVI

		$X^2_{test}$ ( $p=0.417$ )		Grupa		Zajedno
				Simultane op.	U više aktova	
Preop. CVI	ne	Broj pac.	32	48	80	
		%	88.9%	82.8%	85.1%	
	da	Broj pac.	4	10	14	
		%	11.1%	17.2%	14.9%	
Ukupan broj			36	58	94	
<p><i>Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa preoperativnim CVI u odnosu na posmatrane grupe .</i></p>						

Tabela br. 11: Distribucija preoperativno preležanog infarkta miokarda po grupama

$X^2_{test}$ ( $p=0.625$ )			Grupa		Zajedno
			Simultane op.	U više aktova	
Preoperativni IM	ne	Broj pac.	18	26	44
		%	50.0%	44.8%	46.8%
	da	Broj pac.	18	32	50
		%	50.0%	55.2%	53.2%
Ukupan broj			36	58	94
Ne postoji značajna razlika između broja bolesnika sa preoperativnim infarktom miokarda u odnosu na posmatrane grupe ( $p=0.625$ ).					

Tabela br. 12: Distribucija pacijenata sa prisutnom perifernom arterijskom bolešću

$X^2_{test}$ ( $p=0.829$ )			Grupa		Zajedno
			Simultane op.	U više aktova	
Preop. Perif. okl. bolest	ne	Broj pac.	31	49	80
		%	86.1%	84.5%	85.1%
	da	Broj pac.	5	9	14
		%	13.9%	15.5%	14.9%
Ukupan broj			36	58	94
Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa preop. perif. okl. bolešću u odnosu na posmatrane grupe $p=0,829$ .					

Tabela br. 13: Distirbucija pacijenata sa asimptomatskom unilateralnom stenozom

$X^2_{test}$ ( $p=0.086$ )			Grupa		Zajedno
			Simultane op.	U više aktova	
Asimpt. Unil..stenoz a	n e	Broj pac.	31	41	72
		%	86.1%	70.7%	76.6%
	da	Broj pac.	5	17	22
		%	13.9%	29.3%	23.4%
Ukupan broj			36	58	94
<p>Ne postoji značajna razlika između broja bolesnika sa asimp.unil. stenozom u odnosu na posmatrane grupe (<math>p=0.086</math>).</p>					

Grafikon br.5. Distribucija karotidnih stenoza kod simultano operisanih pacijenata

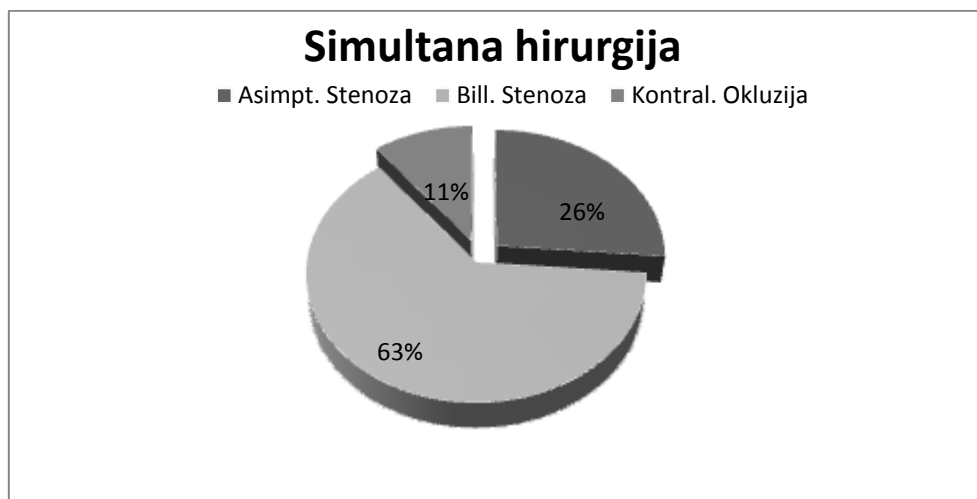


Tabela br. 14: Prisustvo bilateralne karotidne stenozе po grupama

$\chi^2_{test} (p=0.816)$			Grupa		Zajedno
			Simultane op.	U više aktova	
Preop bill Steno za karot. a.	ne	Broj pac.	24	40	64
		%	66.7%	69.0%	68.1%
	da	Broj pac.	12	18	30
		%	33.3%	31.0%	31.9%
Ukupan broj			36	58	94
Ne postoji značajna razlika između broja bolesnika sa bill. stenozom u odnosu na grupe ( $p=0.816$ ).					

Grafikon br 6: Distribucija karotidnih stenozа kod pacijenata operisanih u više aktova

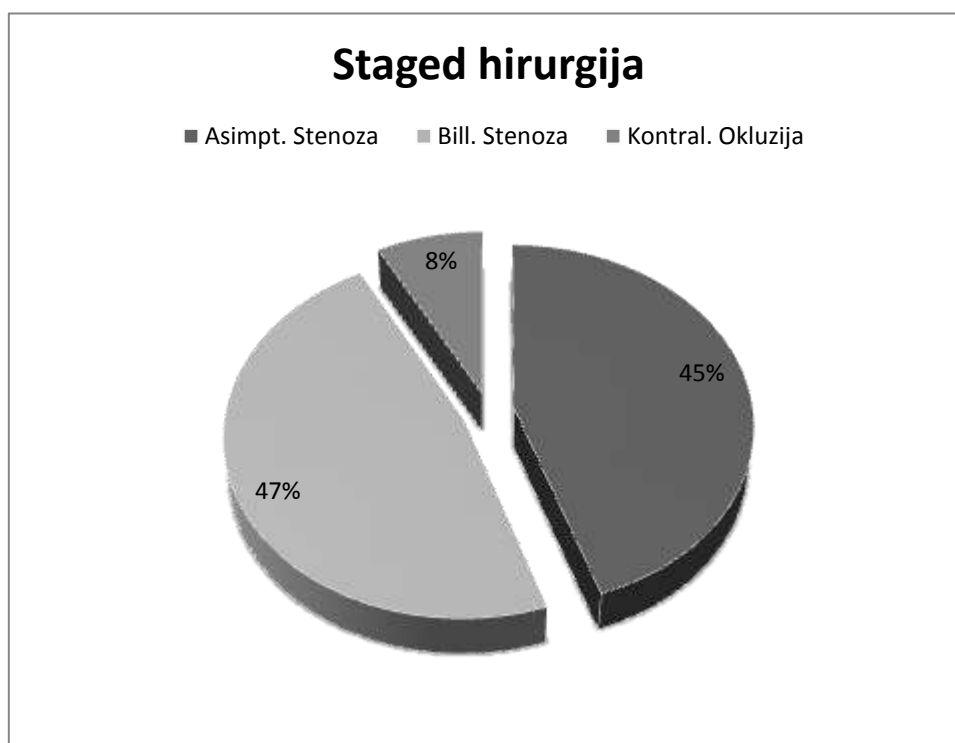


Tabela br. 15: Prisustvo kontralateralne okluzije karotidnih arterija po grupama

$\chi^2_{test}$ ( $p=0.936$ )			Grupa		Zajedno
			Simultane op.	U više aktova	
Kontralat. okluzija Karot. a.	ne	Broj pac.	34	55	89
		%	94.4%	94.8%	94.7%
	da	Broj pac.	2	3	5
		%	5.6%	5.2%	5.3%
Ukupan broj			36	58	94
<p><i>Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa kontralat. okluzijom karot. a. u odnosu na grupe (<math>p=0.936</math>).</i></p>					

Tabela br. 16: Distribucija postoperativnog infarktra miokarda po grupama

$X^2_{test}$ ( $p=0.428$ )			Grupa		Zajedno
			Simultane op.	U više aktova	
Post OP IM	ne	Broj pac.	36	57	93
		%	100.0%	98.3%	98.9%
	da	Broj pac.	0	1	1
		%	.0%	1.7%	1.1%
Ukupan broj			36	58	94
Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa PostOP IM u odnosu na grupe ( $p=0.428$ ).					

Tabela br. 17: Prisustvo preoperativnog tranzitornog neurološkog deficita po grupama

$x^2_{test}$ ( $p=0.898$ )			Grupa		Zajedno
			Simultane op.	U više aktova	
Preop. TIA	ne	Broj pac.	25	41	66
		%	69.4%	70.7%	70.2%
	da	Broj pac.	11	17	28
		%	30.6%	29.3%	29.8%
Ukupan broj			36	58	94
Ne postoji značajna razlika između broja bolesnika sa preop. tranzitornim neurološkim deficitom u odnosu na posmatrane grupe ( $p=0.898$ ).					



Tabela br. 18: Distribucija mortaliteta 30 dana nakon operacije

$X^2=0.542$			Grupa		Total
			Simultane op.	U više aktova	
Mortalitet	živi	Broj pac.	33	55	88
		%	91.7%	94.8%	93.6%
	umrli	Broj pac.	3	3	6
		%	8.3%	5.2%	6.4%
Ukupno		Broj pac.	36	58	94
Nema značajne razlike u odnosu na mortalitet do 30 dana postoperativno između dve posmatrane grupe ( $p=0.542$ ).					

Napred je navedena razlika u proceni rizika operacije EU2 score koja je značajno bila veća u grupi simultano operisanih pacijenata. Preživljavanje do trideset dana nakon operacije i jednogodišnje preživljavanje potvrđuje opravdanost te procene. U grupi simultano operisanih pacijenata preživljavanje je bilo manje, ali ta razlika nije bila statistički značajna, iako ukazuje na indikativnu razliku.

Tabela br. 19: Distribucija mortaliteta nakon jedne godine po grupama

$\chi^2$ test ( $p=0.542$ )			Grupa		Zajedno
			Simultane op.	U više aktova	
Jednogodišnje preživljavanje	ne	Broj pac.	3	3	6
		%	8.3%	5.2%	6.4%
	da	Broj pac.	33	55	88
		%	91.3%	94.8%	93.6%
Ukupan broj			36	58	94
Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika koji preživljavaju godinu dana nakon OP u odnosu na grupe ( $p=0.542$ ).					

U toku jednogodišnjeg praćenja, umrli su samo pacijenti u prvih trideset dana. U toku intervjua sa pacijentima dobijena su saznanja za period do četiri godine, gde postoji mortalitet koji je veći u grupi simultano operisanih pacijenata. Obzirom da je broj tih pacijenata mali, nije dovršen za sve pacijente i nije tema ovog rada, njihova statistička obrada nije prezentovana, ali daje ideju za novo dugogodišnje posmatranje.

Tabela br. 20: Univarijantna analiza prediktora mortaliteta do 30 dana posle operacije

<i>Factor</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>	<i>95% CI</i>
<i>Grupa (simultana, vise aktova)</i>	0.600	0.546	0.114-3.138
<i>Godine</i>	1.070	0.427	0.915-1.139
<i>Pol</i>	0.538	0.633	0.042-6.837
<i>EuroSCORE2</i>	0.953	0.836	0.603-1.505
<b><i>Pušenje</i></b>	<b>0.148</b>	<b>0.022</b>	<b>0.029-0.758</b>
<i>DM</i>	3.500	0.327	0.286-42.769
<i>HLP</i>	0.368	0.433	0.030-4.478
<i>EF</i>	1.031	0.605	0.918-1.159
<i>Preop. IM</i>	0.417	0.326	0.073-2.394
<i>CVI</i>	1.154	0.900	0.125-10.691
<i>Per. Okl. bolest</i>	1.154	0.900	0.125-10.691
<i>Asimp. Unill. stenoza</i>	1.700	0.557	0.290-9.971
<i>Bill. stenoza</i>	1.071	0.939	0.185-6.201
<i>Preop. TIA</i>	2.520	0.277	0.476-13.333
<i>Postop. TIA</i>	1.216	0.860	0.139-10.641
<i>Stepen post. op. stenozе</i>	1.015	0.533	0.969-1.063
<i>Br. dana u bolnici</i>	1.036	0.182	0.983-1.092
<i>Br. bajpasa</i>	4.670	0.134	0.624-34.968

Samo je pušenje prediktor postoperativnog mortaliteta do 30 dana posle operacije!

Tabela br. 21: Univarijantna analiza prediktora jednogodišnjeg mortaliteta

<i>Factor</i>	<i>OR</i>	<i>P</i>	<i>95% CI</i>
<i>Grupa (simultana, vise aktova)</i>	3.667	0.08	0.855-15.718
<i>Godine</i>	0.972	0.550	0.884-1.068
<i>Pol</i>	3.200	0.108	0.755-13.214
<i>EuroSCORE2</i>	0.835	0.095	0.676-1.032
<i>DM</i>	0.745	0.677	0.187-2.969
<i>HLP</i>	2.685	0.164	0.668-10.800
<b><i>Pušenje</i></b>	<b>0.148</b>	<b>0.022</b>	<b>0.029-0.758</b>
<i>Dodatna hir. proc.</i>	0.718	0.770	0.078-6.597
<i>EF</i>	1.060	0.201	0.969-1.160
<i>NYHA</i>	0.501	0.123	0.208-1.205
<i>Preop. IM</i>	1.474	0.582	0.370-5.874
<i>CVI</i>	1.444	0.739	0.166-12.539
<i>Perif. Okl . a. bolest</i>	0.297	0.119	0.065-1.364
<i>Asimp. unil. stenoza</i>	1.077	0.930	0.207-5.604
<i>Bill. stenoza</i>	0.333	0.123	0.083-1.345
<i>Preop. TIA</i>	0.833	0.807	0.193-3.597
<i>Postop. TIA</i>	1,086	0,920	0,086-9,471
<i>StepenPost.op.stenoze</i>	1.028	0.479	0.953-1.109
<i>Kontralatera okluzija</i>	0.395	0.430	0.039-3.974
<i>Br. dana u bolnici</i>	0.978	0.093	0.959-1.004
<i>Br. bypassa</i>	1.027	0.953	0.952-1.004

Samo je pušenje prediktor mortaliteta posle godinu dana od operacije!

Grafikon br. 7: odnos preoperativnih, operativnih i postoperativnih neželjenih neuroloških događaja

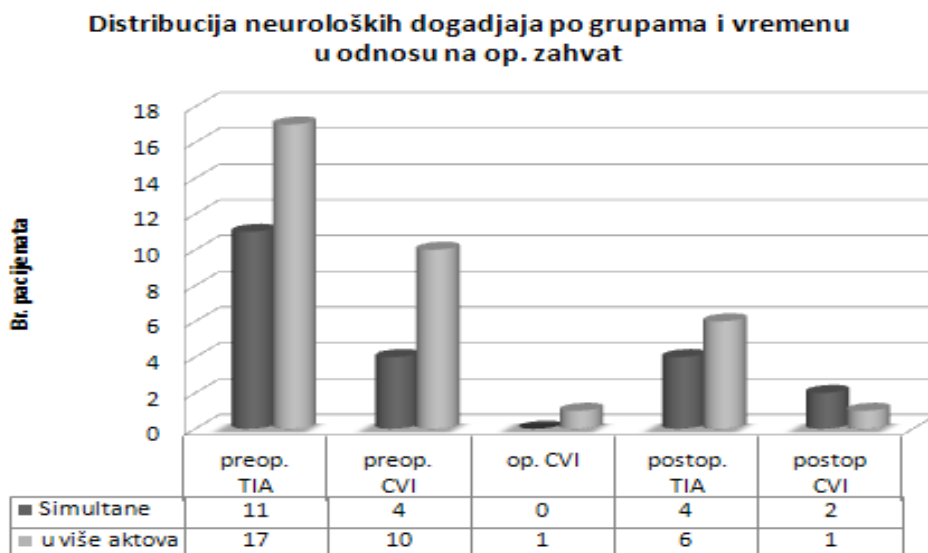


Tabela br. 22: Neposredno postoperativno preživljavanje pacijenata sa perifernom okluzivnom bolešću (do 30 dana)

$X^2$ test ( $p=0.900$ )			Periferna arterijska okl. bolest		Zajedno
			ne	da	
Mortalitet	ne	Br.pac	75	13	88
		%	93.8%	92.9%	93.6%
	da	Br.pac	5	1	6
		%	6.3%	7.1%	6.4%
Ukupno		Br. pac	80	14	94
		%	100.0%	100.0%	100.0%
Ne postoji značajna razlika u broju pacijenata sa perifernom okluzivnom bolešću u odnosu na to da li su umrli ili ne ( $p=0.900$ ).					

Tabela br. 23: Jednogodišnje preživljavanje pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću

$X^2$ test ( $p=0.102$ )		Periferna arterijska okl. bolest		Zajedno	
		ne	da		
Mortalitet	da	Br.pac	6	3	6
		%	7.5%	21.4%	9.6%
	ne	Br.pac	74	11	85
		%	92.5%	78.6%	90.4%
Ukupno		Br. pac	80	80	14
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Među onima koji su umrli godinu dana nakon OP, bilo je tri sa perifernom arterijskom okl. bolešću (21.4%)! Ne postoji značajna razlika u broju pacijenata sa perifernom arterijskom okl. bolešću u odnosu na to da li su umrli godinu dana kasnije ili ne ( $p=0.102$ )

Tabela br. 24: Broj dana bolničkog lečenja po grupama

$X^2$ test $P=0.001$	Grupa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Broj dana u bolnici	Simultana op.	36	28.50	17.054	2.842
	U više aktova	58	42.93	22.737	2.986

Prosečan broj dana hospitalizacije se značajno razlikuje između grupa  $P=0.001$

Prosečno vreme provedeno u bolnici je bilo značajno duže u grupi pacijenata operisanih u više aktova ( $p=0,001$ ). Na tu razliku je bitno uticalo vreme potrebno da se pacijenti oporave od prve operacije. Na dužinu trajanja tog vremena je uticala i klinička stabilnost, pa se ne može tačno reći koji je protokol u vremenskoj distanci između dve operacije. Nekad klinička nestabilnost pacijenta uslovljava da on bude operisan i pre nego što se potpuno oporavi od prve operacije. Prosečno vreme lečenja između dve operacije je bilo devetnaest dana, najkraće četiri a najduže 32 dana.

Tabela br. 25: Distribucija aortokoronarnih premošćenja po grupama

$X^2_{test} p=0.529$			Grupa		Zajedno
			Simultane op.	U više aktova	
<b>Broj Bypassa</b>	<b>1</b>	Broj pac.	4	2	5
		%	11,1%	3,4%	5,3%
	<b>2</b>	Broj pac.	10	16	26
		%	27,8%	27,6%	27,7%
	<b>3</b>	Broj pac.	18	35	53
		%	50,0%	60,3%	56,4%
	<b>4</b>	Broj pac.	4	5	9
		%	11,1%	8,6%	9,6%
<b>Ukupno</b>		Broj pac.	36	58	94
		%	100,0%	100,0%	100,0%
Ne postoji značajna razlika u broju bypassa u odnosu na grupe (simulatana ili operacije u više aktova), $p=0.529$ .					

Najčešći broj graftova korišćenih za aortokoronarno premošćenje je tri grafta na tipičnim velikim koronarnim arterijama i to venski graftovi za desnu koronarnu arteriju (ACD) i zadnje silaznu levu koronarnu arteriju (ACX), dok je za prednje silaznu koronarnu arteriju u većini slučajeva (89%) korišćena leva unutrašnja grudna arterija (a. thoracica int. seu a. mammaia interna-LIMA). Takav raspored graftova se može smatrati zlatnim standardom koronarne hirurgije. Nije bilo statističke značajnosti u broju korišćenih graftova među posmatranim grupama.

Tabela br. 26: Distribucija postoperativnog morbiditeta po grupama prema polu (30 dana posle op.)

Grupa	$X^{2test}$			Post OP. Morbiditet		Zajedno
				ne	da	
Simultana op. ( $p=0.720$ ) $X^{2test}$	pol	ž	Br. pac	7	1	8
			%	87.5%	12.5%	100.0%
	m	Br. pac	23	5	28	
		%	82.1%	17.9%	100.0%	
	ukupno	Br. pac	30	6	36	
		%	83.3%	16.7%	100.0%	
U više aktova $\chi^2 test$ ženski pol ( $p=0.035$ )	pol	ž	Br. pac	10	3	13
			%	76.9%	23.1%	100.0%
	m	Br. pac	43	2	45	
		%	95.6%	4.4%	100.0%	
	ukupno	Br. pac	53	5	58	
		%	91.4%	8.6%	100.0%	

Ne postoji značajna razlika u pogledu postoperativnog morbiditeta u grupi "simultane operacije" u odnosu na pol ( $p=0.720$ ), dok postoji značajna razlika u pogledu postoperativnog morbiditeta u grupi operisanih u više aktova u odnosu na pol ( $p=0.035$ ).

Tabela br.27: Analiza jednogodišnjeg postoperativnog preživljavanja pacijenata prema polu

$X^{2test}$ ( $p=0.094$ ).		Preživljavanje na godinu dana		Zajedno
		ne	da	
pol	ženski	2	19	21
	muški	4	69	73
Ukupno		6	85	94
Ne postoji značajna razlika u polu bolesnika koji prežive godinu dana nakon operacije ( $p=0.094$ ).				



Nije postojala značajna razlika u jednogodišnjem preživljavanju među polovima. Indikativno je da je operisano mnogo manje žena.

Tabela br. 28: Distribucija postoperativnog morbiditeta u odnosu na arterijsku hipertenziju

Grupa		$\chi^2$ test		Post. OP morbiditet		Ukupno
				ne	da	
Simultane op.	HTA	ne	Br. pac	4	1	5
			%	80.0%	20.0%	100.0%
		da	Br. pac	26	5	31
			%	83.9%	16.1%	100.0%
	UKUPNO		ukupno	30	6	36
				%	16.7%	100.0%
U više aktova	HTA	ne	Br. pac	2	0	2
			%	100.0%	.0%	100.0%
		da	Br. pac	51	5	56
			%	91.1%	8.9%	100.0%
	ukupno		Count	Br. pac	5	58
			%	%	8.6%	100.0%
<p>Nema značajne razlike u broju bolesnika sa HTA i postop. morbiditeta u odnosu na grupe.</p> <p>Simultane op <math>p=0.829</math></p> <p>U više aktova <math>p=0.658</math></p>						

Tabela br. 29: Distribucija postoperativnog morbiditeta u odnosu na pušenje

Grupa			Post. OP morbiditet		Zajedno	
			ne	da		
Simultane op.	Pušenje	ne	Br. pac	14	4	18
			%	77.8%	22.2%	100.0%
		da	Br. pac	16	2	18
			%	88.9%	11.1%	100.0%
	ukupno		Br. pac	30	6	36
			%	83.3%	16.7%	100.0%
U više aktova	Pušenje	ne	Br. pac	17	1	18
			%	94.4%	5.6%	100.0%
		da	Br. pac	36	4	40
			%	90.0%	10.0%	100.0%
	ukupno		Br. pac	53	5	58
			%	91.4%	8.6%	100.0%
<p>Ne postoji značajna razlika u broju pušača i nastanka postop. morbiditeta u odnosu na grupe: grupa simultane op - (<math>p=0.371</math>)  grupa u više aktova - (<math>p=0.577</math>)</p>						

Tabela br. 30: Distribucija postoperativnog morbiditeta u odnosu na šećernu bolest

Grupa $\chi^2$ test				Post. OP morbiditet		Zajedno
				Ne	da	
Simultane op.	D	ne	Br. pac	17	5	22
			%	77.3%	22.7%	100.0%
	M	da	Br. pac	13	1	14
			%	92.9%	7.1%	100.0%
	ukupno		Br. pac	53	30	6
			%	83.3%	83.3%	16.7%
U više aktova	D	ne	Br. pac	24	2	26
			%	92.3%	7.7%	100.0%
	M	da	Br. pac	29	3	32
			%	90.6%	9.4%	100.0%
	ukupno		Br. pac	53	5	58
			%	91.4%	8.6%	100%
		%				
<p>Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa DM i postop. morbiditetom u odnosu na grupe.</p> <p>Simultane op <math>p=0.221</math></p> <p>U više aktova <math>p=0.820</math></p>						

Tabela br. 31. Distribucija postoperativnog morbiditeta u odnosu na hiperlipoproteinemiju

Grupa $\chi^2$ test				Post. OP morbiditet		Zajedno
				ne	da	
Simultane op.	HL P	Ne	Br. pac	11	5	16
			%	68.8%	31.3%	100.0%
	da	Br. pac	19	1	20	
			%	95.0%	5.0%	100.0%
	ukupno		Br. pac	30	6	36
			%	83.3%	16.7%	100.0%
U više aktova	HL P	ne	Br. pac	14	2	16
			%	87.5%	12.5%	100.0%
	da	Br. pac	39	3	42	
			%	92.9%	7.1%	100.0%
	ukupno		Br. pac	53	5	58
			%	91.4%	8.6%	100.0%
<p>Postoji <b>značajna razlika</b> u postop. morbiditetu bolesnika sa HLP u grupi simultane op. (<math>p=0.036</math>) dok takve značajnosti nema u grupi operisanih u više aktova (<math>p=0.516</math>).</p>						

Tabela br. 32: Distribucija postoperativnog morbiditeta u odnosu na NYHA klasifikaciju

Grupa $\chi^2$ test				Post. OP morbiditet		Zajedno
				ne	da	
Simultane op.	NYHA	2	Br. pac	8	1	9
			%	88.9%	11.1%	100.0%
		3	Br. pac	13	2	15
			%	86.7%	13.3%	100.0%
		4	Br. pac	9	3	12
			%	75.0%	25.0%	100.0%
	ukupno		Br. pac	30	6	36
			%	83.3%	16.7%	100.0%
U više aktova	NYHA	2	Br. pac	28	3	31
			%	90.3%	9.7%	100.0%
		3	Br. pac	14	2	16
			%	87.5%	12.5%	100.0%
		4	Br. pac	11	0	11
			%	100.0%	.0%	100.0%
	ukupno		Br. pac	53	5	58
			%	91.4%	8.6%	100.0%
<p>Nema statistički značajne razlike u broju bolesnika sa različitim NYHA klasama i broja bolesnika sa postop. morbiditetom u odnosu na grupe.</p> <p>Simultane op <math>p=0.631</math></p> <p>U više aktova <math>p=0.500</math></p>						

Tabela br. 33: Distribucija postoperativnog morbiditeta u odnosu na preoperativno preležani infarkt miokarda

Grupa $\chi^2$ test				Post. OP morbiditet		Ukupno	
				ne	da		
Simultane op.	PreOP IM	ne	Br. pac	16	2	18	
			%	88.9%	11.1%	100.0%	
		da	Br. pac	14	4	18	
			%	77.8%	22.2%	100.0%	
	ukupno			Br. pac	30	6	36
				%	83.3%	16.7%	100.0%
U više aktova	PreOP IM	ne	Br. pac	23	3	26	
			%	88.5%	11.5%	100.0%	
		da	Br. pac	30	2	32	
			%	93.8%	6.3%	100.0%	
	ukupno			Br. pac	53	5	58
				%	91.4%	8.6%	100.0%
<p>Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa preop. IM i broja bolesnika sa postop. morbiditetom u odnosu na grupe.                      Simultane op <math>p=0.371</math>                      U više aktova <math>p=0.475</math></p>							

Tabela br. 34: Distribucija postoperativnog morbiditeta u odnosu na preoperativno dijagnostikovanu stenozu perifernih arterija ekstremiteta

Grupa				Post. OP morbiditet		Zajedno
				ne	da	
Simultane op.	Perif.okl bolest	ne	Br. pac	27	4	31
			%	87.1%	12.9%	100.0%
		da	Br. pac	3	2	5
			%	60.0%	40.0%	100.0%
	ukupno		Br. pac	30	6	36
			%	83.3%	16.7%	100.0%
U više aktova	Perif.okl bolest	ne	Br. pac	45	4	49
			%	91.8%	8.2%	100.0%
		da	Br. pac	8	1	9
			%	88.9%	11.1%	100.0%
	ukupno		Br. pac	53	5	58
			%	91.4%	8.6%	100.0%
<p>Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa PAOB i postop. morbiditetom u odnosu na grupe.</p> <p>Simultane op <math>p=0.131</math>                      U više aktova <math>p=0.772</math></p>						

Tabela br. 35: Distribucija postoperativnog morbiditeta u odnosu na preoperativno dijagnostikovan privremeni neurološki deficit

Grupa		$\chi^2$ test		Post. OP morbiditet		Zajedno
				ne	da	
Simultane op.	PreOP TIA	ne	Br. Pac.	20	5	25
			%	80.0%	20.0%	100.0%
		da	Br. Pac.	10	1	11
			%	90.9%	9.1%	100.0%
	ukupno		Br. Pac.	30	6	36
			%	83.3%	16.7%	100.0%
U više aktova	PreOP TIA	ne	Br. Pac.	36	5	41
			%	87.8%	12.2%	100.0%
		da	Br. Pac.	17	0	17
			%	100.0%	.0%	100.0%
	ukupno		Br. Pac.	53	5	58
			%	91.4%	8.6%	100.0%
<p>Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa preop. pr. n . deficitom i broja bolesnika sa postop. morbiditetom u odnosu na grupe operisanih.                      Simultane op <math>p=0.418</math>                      U više aktova <math>p=0.132</math></p>						



Tabela br. 36: Univarijantna analiza uticaja faktora rizika na nastanak postoperativnog morbiditeta do 30 dana posle operacije

<i>Factor</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>
<i>Godine</i>	0.635	1.021	0.938-1.111
<i>Pol</i>	0.244	2.218	0.581-8.465
<i>Broj dana u bolnici</i>	0.011	1.032	1.007-1.058
<i>Broj bajpasa</i>	0.525	1.330	0.552-3.206
<i>ES2</i>	0.375	1.097	0.894-1.346
<i>C</i>	0.942	1.086	0.121-9.765
<i>Pušenje</i>	0.604	1.398	0.394-4.965
<i>HTA</i>	0.825	1.283	0.140-11.782
<i>DM</i>	0.379	1.793	0.488-6.589
<b><i>HLP</i></b>	<b>0.037</b>	<b>0.246</b>	<b>0.066-0.917</b>
<i>NYHA</i>	0.907	0.741	0.151-3.646
<i>EF</i>	0.775	0.988	0.904-1.074
<i>PreOP IM</i>	0.924	1.064	0.301-3.760
<i>CVI</i>	0.745	1.315	0.253-6.845
<i>Perif. Okl. bolest</i>	0.231	2.455	0.564-10.684
<i>Post..OP TIA</i>	0.860	0.822	0.094-7.194
<i>PreOP TIA</i>	0.143	0.207	0.025-1.704

**Jedino je HLP prediktor nastanka postop. morbiditeta ( $p=0.037$ ).**

Tabela br. 37: Univarijantna analiza uticaja faktora rizika na nastanak postoperationog morbiditeta godinu dana posle operacije

Factor	P	OR	95% CI
Godine	0.532	1.121	0.972-1.414
Pol	0.136	1.672	0.284-4.237
Broj dana u bolnici	0.371	1.732	1.987-3.658
Broj bypassa	0.345	1.530	0.752-3.406
ES2	0.375	1.097	0.894-1.346
Dodatna hir. Proc.	0.942	1.086	0.121-9.765
Pušenje	0.321	1.201	0.352-3.165
HTA	0.632	1.621	0.740-5.312
DM	0.429	1.233	0.442-3.239
<b>HLP</b>	<b>0.048</b>	<b>0.426</b>	<b>0.166-0.837</b>
NYHA	0.207	1.341	0.521-5.216
EF	0.532	0.613	0.623-1.424
PreOP IM	0.924	1.064	0.301-3.760
CVI	0.217	1.315	0.253-6.845
PAOB	0.585	1.365	0.582-4.234
PostOP TIA	0.562	0.542	0.294-1.034
PreOP TIA	0.532	0.627	0.425-1.324

*Jedino je HLP predictor nastanka postop. morbiditeta ( $p=0.048$ ).*

Tabela br 38: Definitivni neurološki deficit do 24 sata od operacije (perioperativni šlog)

$\chi^2_{p=0,428}$			Grupa		Ukupno
			Simultane op	U više aktova	
OP CVI	ne	Br. Pac.	36	57	93
		%	100.0%	98.3%	98.9%
	da	Br. pac	0	1	1
		%	.0%	1.7%	1.1%
Ukupno		Br pac	36	58	94
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa periop. CVI (šlogom) u odnosu na grupe (p=0.428).

Tabela br.39: Prikaz definitivnog neurološkog deficita nastalog nakon 24 h od operacije (postoperativni šlog)

$\chi^{2test} (p=0.304)$			Grupa		Ukupno
			Simultane op	U više aktova	
PostOP CVI	ne	Br. Pac.	34	57	91
		%	94.4%	98.3%	96.8%
	da	Br. pac	2	1	3
		%	5.6%	1.7%	3.2%
ukupno		Br pac.	Br pac	58	94
		%	%	100.0%	100.0%

Ne postoji značajna razlika u broju bolesnika sa postoperativnim CVI (šlogom) u odnosu na grupe (p=0.304).

Tabela br. 40: Analiza pacijenata sa postoperativnim tranzitornim neurološkim deficitom po grupama

$X^2_{test}$ (p=0.907)			PostOP TIA		Ukupno
			0	1	
Grupa	Simultane op.	<b>Br. pac</b>	<b>32</b>	<b>4</b>	<b>36</b>
		<b>%</b>	<b>88.9%</b>	<b>11.1%</b>	<b>100.0%</b>
	U više aktova	<b>Br. pac</b>	<b>52</b>	<b>6</b>	<b>58</b>
		<b>%</b>	<b>89.7%</b>	<b>10.3%</b>	<b>100.0%</b>
Ukupno		<b>Br. pac</b>	<b>84</b>	<b>10</b>	<b>94</b>
		<b>%</b>	<b>89.4%</b>	<b>10.6%</b>	<b>100.0%</b>

Nije bilo statistički značajne razlike u broju bolesnika sa tranzitornim neurološkim deficitom u odnosu na posmatrane grupe (p=0.907).

Tabela br.41: Analiza ES2 uticaja na mortalitet

<i>Hirurgija</i>	<i>Do 30 dana i posle godinu dana</i>
<i>U više aktova</i>	<b>4.3±2.7</b>
<i>Simultana</i>	<b>6.1±2.8</b>

EU2 nije pouzdan pokazatelj rizika kod pacijenata operisanih simultano i u više aktova.

Do 30 dana p=0,836

Do godinu dana p=0, 095

Tabela br.42: Uticaj prethodno urađene operacije karotidnih arterija na postoperativni mortalitet

$\chi^2_{test} p=0.546$			Mortalitet		Zajedno
			ne	da	
Grupa	Simultane op.	Br. pac	33	3	36
		%	91.7%	8.3%	100.0%
	U više aktova	Br. pac	55	3	58
		%	94.8%	5.2%	100.0%
Ukupno		Br. pac	88	6	94
		%	93.6%	6.4%	100.0%

Prethodna operacija karotide, nije prediktor mortaliteta  $p=0.546$ .  
 Prosečno vreme od prve karotidne operacije do operacije srca iznosilo je  $18.7 \pm 13.8$  dana.

Tabela br. 43: Uticaj prethodno urađene operacije karotidnih arterija na postoperativni morbiditet

$\chi^2_{test} (p=0.246)$			PostOP morbiditet		Zajedno
			ne	da	
Grupa	Simultane op.	Br. pac	30	6	36
		%	83.3%	16.7%	100.0%
	U više aktova	Br. pac	53	5	58
		%	91.4%	8.6%	100.0%
Ukupno		Br pac	Br. pac	11	94
		%	%	11.7%	100.0%

Prethodna karotidna operacija nije prediktor pojave postoperativnog morbiditeta  $p=0.246$ .

## ZAKLJUČCI:

---

1. Na tretiranom uzorku, starost, pol, neurološka disfunkcija, infarkt miokarda do 90 dana pre operacije, nestabilna angina, diabetes mellitus i bilateralna stenoza karotidnih arterija nisu nezavisni prediktori mortaliteta do 30 dana postoperativno kod pacijenata operisanih simultanom karotidnom endarterektomijom i revaskularizacijom miokarda. Nezavisni prediktor mortaliteta je pušenje duvana.

2. Na tretiranom uzorku, starost, pol, neurološka disfunkcija, infarkt miokarda do 90 dana pre operacije, nestabilna angina, diabetes mellitus i bilateralna stenoza karotidnih arterija nisu nezavisni prediktori mortaliteta do godinu dana postoperativno u grupi pacijenata operisanih karotidnom endarterektomijom i revaskularizacijom miokarda u dva ili tri akta. Nezavisni prediktor mortaliteta je pušenje duvana.

3. Na tretiranom uzorku, EU2 score nije pouzdan pokazatelj mortaliteta pacijenata operisanih karotidnom endarterektomijom i revaskularizacijom miokarda, ali EU2 score ukazuje da su pacijenti operisani simultanom karotidnom endarterektomijom i revaskularizacijom miokarda bili u značajno većem riziku od operacije.

4. NYHA klasa ukazuje da su pacijenti operisani simultanom karotidnom endarterektomijom i revaskularizacijom miokarda preoperativno imali značajno više simptoma.

5. Na tretiranom uzorku, starost, neurološka disfunkcija, infarkt miokarda do 90 dana pre operacije, nestabilna angina, diabetes mellitus, bilateralna stenoza karotidnih arterija nisu nezavisni prediktori morbiditeta do 30 dana posle operacije. Jedino je hiperlipoproteinemija nezavisni prediktor morbiditeta do 30 dana posle operacije. U grupi operisanoj u više aktova nezavisni prediktor morbiditeta do 30 dana posle operacije je i ženski pol.

6. Postoji statistički značajno veći broj potrebnih dodatnih procedura radi rešavanja postoperativnih komplikacija u grupi pacijenata operisanih u više aktova.

7. Na tretiranom uzorku, starost, pol, neurološka disfunkcija, infarkt miokarda do 90 dana pre operacije, nestabilna angina, diabetes mellitus i bilateralna stenoza karotidnih arterija nisu

**nezavisni prediktori morbiditeta na godinu dana od operacije. Hiperlipoproteinemija je nezavisni prediktor morbiditeta do godinu dana od operacije.**

**8. Predhodna operacija karotidne arterije nije nezavisni prediktor mortaliteta.**

**9. Pacijenti operisani u više aktova su značajno duže boravili u bolnici zbog operativnog lečenja.**

## **DISKUSIJA:**

---

Kardiovaskularne bolesti, pogotovo koronarna bolest i moždani udar su i danas vodeći uzroci smrti u većini evropskih zemalja (150). Ove bolesti su uzrok smrti kod preko 30% umrlih (151,152). Suština rešenja ovog problema se nalazi u otkrivanju rizikofaktora i adekvatnoj prevenciji. Razvoj bolesti izazvanih aterosklerozom generalno u zadnjih trideset godina nije opao, bez obzira na kampanju protiv pušenja koju je prva Framingam studija izdvojila kao ključni uzrok (83). Po nalazima MONICA studije efekte ove kampanje je poništio stalni postepeni rast gojaznosti i šećerne bolesti u populaciji (153).

Oko polovine pacijenata koji imaju dijagnostikovanu karotidnu bolest ima i koronarnu bolest (101). Incidenca neuroloških komplikacija tokom kardiohirurških operacija je odavno predmet interesovanja i dobro je dokumentovana (154,155). Ipak, odluka o hirurškoj taktici je i dalje kontraverzna (156,157). Kalcijumski plakovi na koronarnim arterijama su nezavisni prediktor za koronarnu bolest (75,76), a često šlog može biti pokazatelj potrebe za ispitivanjem ishemije srca kod asimptomatskih pacijenata u opštoj populaciji. Takav rizik je bio razlog za stvaranje čeking lista kao što su Framingham risk score and Reynolds score (77,78,79). Ipak, statistička značajnost ovih procena rizika se dovodi u pitanje, jer su rađene na osnovu relativno male veličine uzorka. Preporuke za predviđanje rizika (The American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)) uvode novi termin koji opisuje aterosklerotsku bolest koronarnih i karotidnih arterija: arterosklerotska kardiovaskularna bolest (ASCVD). Ona uključuje fatalni infarkt miokarda, nefatalni infarkt miokarda kao i nefatalni i fatalni šlog (80). Novi AHA/ACC ASCVD risk score ne uzima u obzir subkliničke aterosklerotske promene (77,78,81).



Posebno treba obratiti pažnju i na morfologiju plaka, izgled, veličinu i položaj lipidnog jezerceta plaka i debljinu i položaj istanjenja njegove kape. Morfologija plaka još uvek nije potvrđen kriterijum u proceni rizika pri indikacijama, ali može biti važna determinanta koja utiče na postoperativni mortalitet i morbiditet i važan je faktor u kreiranju operativne strategije kod pacijenata sa udruženom koronarnom i karotidnom bolešću (82).

Morfologija karotidnog plaka je značajan prediktor mortaliteta i čestih ponavljanih hospitalizacija kod pacijenata koji imaju okluzivnu ishemijsku bolest srca. Studija Gabazija sa saradnicima nalazi da je morfologija plaka, u sekundarnoj prevenciji, značajniji prediktor ponavljanih hospitalizacija, nego sama procena stenozе koronarnih i karotidnih arterija (CIMT-debljanja intime karotidnih arterija kod pacijenata sa stenozom koronarnih arterija) (83).

Koja je prevalenca perioperativnog šloga kod neurološki simptomatičnih i neurološki asimptomatičnih pacijenata sa unilateralnom i bilateralnom karotidnom bolešću podvrgnutih izolovanoj operaciji premošćenja koronarnih krvnih sudova, a koji nisu prethodno podvrgnuti TEA ili implantaciji stenta u karotidnu arteriju?

U ovoj studiji cela grupa od 36 pacijenata koji čine grupu koja je prethodno operisana karotidnom trombendarterektomijom čini 61.2% kompletnog uzorka. Nije postojala statistički značajna razlika u postoperativom mortalitetu u odnosu na pacijente koji su podvrgnuti simultanoj operaciji karotidnih arterija i revaskularizaciji miokarda. Takođe, nije postojala značajna razlika u postoperativnom morbiditetu. Na tretiranom uzorku u ovoj tezi mortalitet i postoperativni morbiditet takođe nije bio statistički značajano različit u poređenju u dve posmatrane grupe. Nije bilo razlike ni u procentu neurološkog deficita, ni u 30 dana posle operacije, a ni u jednogodišnjem praćenju.

Mnogi radovi ne razlikuju posledice stenoza ili okluzija, unilateralne ili bilateralne karotidne bolesti i da li su pacijenti u trenutku podvrgavanja bypass hirurgiji bili simptomatični ili ne. Distribucija neurološkog morbiditeta pre i postoperativno na ovom uzorku prikazana je u grafikonu br. 7. Svi ovi faktori čine veliku razliku u riziku od postoperativnog neurološkog deficita nakon podvrgavanja operaciji srca bez prethodne, ili simultane operacije na karotidnim arterijama. Nalazi u ovoj tezi ukazuju da preoperativno notiran neurološki deficit ne utiče bitno na mortalitet. Takođe, bitna razlika nije nađena poređenjem dve posmatrane grupe.

Mnogi autori prikazuju rezultate isključivo kod neurološki asimptomatičnih pacijenata sa signifikantnim lezijama na karotidnim arterijama (5,6,8,16,64). Meta analiza prevalencije neurološkog deficita kod 2531. preoperativno neurološki asimptomatičnih pacijenata koji su imali stenoze karotidnih arterija <50%, a operisani su revaskularizacijom miokarda, pokazuje da posle 30 dana neurološki deficit je bio prisutan kod 7,4%. Prevalencija smrtnog ishoda posle 30 dana je bila takođe 7,4 %, dok je prevalencija smrtnog ishoda uzrokovanog šlogom bila 8,3%(82). Takođe, su rađene meta analize za pacijente koji su imali stenoze karotidnih arterija >70% (84,85,86,87). Na analiziranim podacima u ovoj tezi mortalitet na 30 dana nakon operacije je bio 6,4 %, u grupi simultano operisanih pacijenata je bio 8,3%, dok je u grupi pacijenata operisanih u dva ili tri akta bio 5,2%. EU2 score klasifikacija je ukazivala da je grupa pacijenata operisanih simultanom hirurgijom značajno bila teža po manifestovanim simptomima. EF je u grupi simultano operisanih bila prosečno 38% naspram 58% kod pacijenata operisanih u više aktova. Međutim, nije nađena značajna statistička razlika u preživljavanju između ove dve grupe. Ovo bi značilo da je mortalitet i postoperativni morbiditet bio sličan, iako je grupa simultano operisanih pacijenata po pokazateljima bila klinički teža i sa većim rizikom, što može ukazivati na prednost simultane procedure.

Rizik od šloga posle revaskularizacije miokarda je 2 % i nije se promenio u zadnjih 30g. Kod dve trećine pacijenata koji postoperativno imaju neurološki deficit on nastaje u prvih 24 sata. Faktori koji utiču na povećan rizik su prisustvo šuma nad karotidnom arterijom, morfologija karotidnog plaka i preoperativno neurološki simptomatični pacijenti.

Subokluzivna karotidna bolest je ozbiljan rizik za postoperativni neurološki deficit. Pacijenti sa signifikantnim karotidnim stenozama imaju četiri puta veći rizik od TIA i dva puta veći rizik od šloga i povećan rizik od smrti u poređenju sa kontrolisanim pacijentima bez signifikantnih stenoza (87). Na ovom uzorku je samo jedan pacijent imao intraoperativni definitivni deficit i to u grupi koja je rađena u dva akta. Rizik je takođe veliki i kod pacijenata sa asimptomatskom bilateralnom karotidnom bolešću (2,4,7,12,14,20). Na obrađivanom uzorku u ovoj tezi, procenat operisanih pacijenata je u grupi simultano operisanih bio 33,3%, dok je u grupi operisanih u dva akta bio 31,1%. Prisustvo bilateralne karotidne stenozе nije značajno uticalo na postoperativni mortalitet i morbiditet trideset dana posle operacije i godinu dana kasnije.

Najveći rizik je ipak kod pacijenata sa okluzijom karotidnih arterija (71,159). Ipak, podaci govore da karotidna bolest može biti odgovorna samo za mali deo neuroloških komplikacija nastalih posle bypass hirurgije (88,89,90,91). Na obrađivanom uzorku u ovoj tezi je procenat pacijenata u grupi simultano operisanih bio 5,6% dok je u grupi operisanih u dva akta bio 5,2%. Prisustvo kontralateralne okluzije kod bilateralne karotidne stenozе nije značajno uticalo na postoperativni mortalitet i morbiditet trideset dana posle operacije i godinu dana kasnije.

Preko 50% pacijenata operisanih revaskularizacijom miokarda sa postoperativnim neurološkim deficitom nema signifikantnu karotidnu bolest. Distribucija infarkta mozga verifikovana CT angiografijom mozga i autopsijom pokazuje da u preko 60% pacijenata sa postoperativnim neurološkim deficitom, za

infarkt mozga nije odgovorna karotidna bolest, tromboza i subokluzija na distalnim arterijama Willisovog poligona, kao i da embolije nastale prilikom stavljanja i skidanja kleme sa ascendentne aorte prilikom restitucije nativnog srčanog rada potiču sa luka aorte (88). Prisustvo neurološkog deficita postoperativno signifikantno korelira sa prisustvom ateroskleroze na ascendentnoj aorti (89,90,91). Ateromatoza luka aorte i karotidne bolesti takođe koincidira i sa starijim dobom pacijenta (91). Preventivna TEA ACC ACI ACE prevenira samo 40% od postoperativnih neuroloških deficita (95).

Šerman sa saradnicima razmatra neophodnost preventivne dijagnostike karotidne okluzivne bolesti kod pacijenata koji se spremaju za revaskularizaciju miokarda (92). Analizira 295 pacijenata po redu u evidencionom protokolu Doppler sonografije karotidne arterije. Njima je detaljno uzimana anamneza u smislu ishemijske bolesti ekstremiteta, ranijeg cerebrovaskularnog događaja, pušenja duvana, dijabetesa, hipertenzije, karotidne okluzivne bolesti, dijagnostikovane stenoze zajedničkog stabla leve koronarne arterije. Korišćen je regresioni logički model za svaki pojedinačni i kombinovani kriterijum da bi se smanjio broj ovih pregleda, ali da se sa sigurnošću detektuju pacijenti koji imaju 50% i veću stenozu karotidnih arterija. Nađeno je da pacijenti koji u anamnezi imaju navedene kriterijume u većem broju imaju značajno veći postoperativni mortalitet i neurološki morbiditet. Njegovi nalazi su da pacijenti kojima je nađena jedna karotidna stenoza preko 50% bez ranijeg cerebrovaskularnog događaja u ekstremno malom procentu dobijaju perioperativni ili neposredno postoperativni šlog. Čak u 65% onih koji su imali neurološki deficit, on je bio u irigacionom području ipsilateralne karotidne arterije. Po nalazima Dangasa (93) neurološki deficit je kod ipsilateralnih karotidnih stenoza bio samo 0,1%. Paradoksalan je i nalaz da 15% ispitanika koji su imali neurološku simptomatologiju u anamnezi, nisu imali signifikantne promene na karotidnim arterijama. Za tu grupu pacijenata je važno da su u značajnom broju patili od poremećaja srčanog ritma. Nalazi Šermana donose da je sprovođenje rutinskog Doppler skrininga svih pacijenata

koji se podvrgavaju koronarnoj hirurgiji apsolutno nepotrebno (92). Gerati (94) navodi da je procenat cerebrovaskularnog događaja nizak u prisustvu asimptomatske značajne karotidne stenoze. Po njegovim nalazima procenat postoperativnog neurološkog deficita kod pacijenata podvrgnutih samo revaskularizaciji miokarda neurološki značajno koincidira jedino sa preoperativno utvrđenom neurološkom simptomatologijom. Goš sa saradnicima potvrđuje takav stav (158).

Ipak, dijagnostičkim procedurama je nemoguće proceniti tačan uzrok šloga zbog nedostatka preoperativno sprovedenih dijagnostičkih procedura koje bi mogle ukazati na razliku. Kod studija koje su poredile preoperativne dijagnostičke nalaze i postoperativni neurološki deficit pokazano je da se signifikantna karotidna stenoza sa potvrđenom neurološkom simptomatologijom nalazi u preko 50% ispitanika koji su postoperativno dobili novi neurološki incident (96,97). Slične rezultate je prikazao i Moraka koristeći "single photon emission CT imaging" (SPECT) (98). Warwik ukazuje na povećan viskozitet krvi kao faktor koji može uticati na trombozu i kod manjih stepena stenoze (99).

Debata oko pristupa lečenju koronarne i karotidne bolesti još traje. Studije koje obrađuju rezultate simultanih operacija na koronarnim i karotidnim krvnim sudovima prikazuju različit mortalitet od 0-9% (102). Promene u pritisku i laminarni protok krvi tokom ekstrakorporalne cirkulacije, sistemska vazodilatacija, embolizacija tokom klemovanja i odklemovanja aorte povećavaju rizik od šloga kod pacijenata koji su podvrgnuti revaskularizaciji miokarda. Roach sa saradnicima navodi 6,1% neuroloških komplikacija kod pacijenata koji su podvrgnuti revaskularizaciji miokarda, dok je kod 3% bio trajan (103). U slučaju pridružene karotidne bolesti kod pacijenata operisanih revaskularizacijom miokarda, neurološki deficit je od 7,4% do 20,3% sa stopom smrtnosti od 6,9% do 13,8% (104). Mortalitet od 7-8% kod pacijenta koji imaju koronarnu bolest, a koji su podvrgnuti preventivnoj operaciji na karotidnim arterijama (105) ukazuju na potrebu simultanih operacija (103,104). Izuzetno povećani rizik od šloga kod pacijenata koji imaju stepen stenoze veći od 80%, a podvrgnuti su revaskularizaciji

miokarda, sugerišu potrebu za preventivnom operacijom karotidnih arterija pre revaskularizacije miokarda (106). U grupi pacijenata obrađenih u ovoj tezi nije bilo statistički značajne razlike u opštem morbiditetu i postoperativnom neurološkom deficitu kod simultano i pacijenata operisanih u više aktova. Obzirom da EU score procena ukazuje da su pacijenti u grupi simultano operisanih bili u većem riziku, ovo posrednim zaključivanjem daje prednost simultanoj proceduri.

Prve preporuke za simultane operacije su dali Atkins i Trachiotis (106,107) navodeći da procedura omogućuje manji broj neuroloških komplikacija. Pogotovu da je procedura pogodna za visoko rizične pacijente (108). Takođe, ova procedura smanjuje ostanak pacijenta u bolnici posle operacije (82,109), smanjuje troškove lečenja (82,109) i ima prihvatljiv postoperativni mortalitet i morbiditet (109,110). U ovoj tezi nađen je statistički značajno manji broj hospitalnih dana u grupi simultano operisanih pacijenata što implicira i manje troškove lečenja. Ipak, zvanični stav nije donet zbog nedostatka većih randomiziranih studija. Jasan je jedino stav da je simultana operacija preporučena kod pacijenata koji imaju bilateralnu karotidnu stenozu i koronarnu bolest (111). Analizom uzorka obrađivanog u ovoj tezi nije nađena statistički značajna razlika u preživljavanju kod pacijenata operisanih simultano i u više aktova. Bilateralna karotidna stenozu nije bila nezavisni prediktor mortaliteta i morbiditeta ni u jednoj posmatranoj grupi.

Nejlor (112) navodi da nema bitne razlike između ove dve strategije, ali daje prednost proceduri u dva akta zbog nešto manjeg rizika od šloga i manje smrtnosti u odnosu na simultanu procedure. Timran(1) sa saradnicima preporučuje da je kod visokorizičnih asimptomatskih pacijenata koji boluju od karotidne i koronarne ateromatoze bolje uraditi stenting karotidne arterije neposredno pre operacije (petnaest dana pre bypass hirurgije, potom deset dana se podvrgavaju dvojnjoj antiagregacionoj terapiji, a potom pet dana je ne uzimaju). Tada se podvrgavaju revaskularizaciji miokarda. Ipak, ova procedura nije u

većem broju rađena kod pacijenata koji su bili neurološki simptomatični, ili su imali nestabilnu angina pectoris. U Sjedinjenim Američkim Državama ovaj pristup je signifikantno snizio ranu postoperativnu pojavu neurološkog deficita u odnosu na one koji su bili podvrgnuti simultanoj hiruškoj proceduri. Međutim, mortalitet u 30 postoperativnih dana je bio podjednak (1). Opet, paradoksalno, neke studije prikazuju veći postoperativni morbiditet i mortalitet kod simultano operisanih pacijenata (113.) Na uzorku analiziranom u ovoj tezi prosečan broj dana između dve operacije kod pacijenata koji su operisani u više aktova je bio  $18.61 \pm 13.88$  dana, što je statistički bitno produžilo njihovo hospitalno lečenje. Mortalitet između dve grupe nije bio statistički značajno različit.

U eri endoluminalnih i hibridnih procedura, stentiranje karotidnih arterija kod pacijenata koji treba da budu podvrgnuti revaskularizaciji miokarda je sve više u upotrebi. Početni rezultati ukazuju na manji procenat neželjenih događaja tokom revaskularizacije miokarda. Argumenti za to su: kraći boravak u anesteziji (kraća operacija, manji gubitak krvi intraoperativno, manja trauma za pacijenta). Ono što je kontraverza je neophodnost primene antiagregacione terapije kod stentiranih pacijenata. To paradoksalno, može da dovede do povećanog intraoperativnog krvarenja, a ukidanje antiagregacione terapije u relevantnom vremenskom roku pre operacije na srcu može da uzrokuje dva problema:

Trombozu stentiranih karotidnih arterija

Miokardni infarkt kod simptomatičnih pacijenata

Sa sigurnošću, preporuke za ovu procedure će biti date tek posle multicentričnih studija i dugotrajnog praćenja (114).

U poslednje vreme se pojavljuju studije koje multicentrično sa hemodinamičkih i humoralnih stanovišta ukazuju na mogućnost uloge uticaja turbulentnog poststenotičnog arterijskog ili protoka u prisustvu arteriovenoznih fistula u cirkulaciji mozga i dovodnih krvnih sudova tako da termin "fluid shear

stress'' pretenduje da dobije potencijalno važnu ulogu u proceni napretka stenozе na već početno promenjenim krvnim sudovima, a farmakološkom aktivacijom TRPV 4 faktora ( mehanosenzitivni tranzitorni receptori katjonskih kanala) i aktivacijom proteina može ubrzati stvaranje neoangeogeneze i kolateralnog protoka. Pokazano je da je stvaranjem AV fistula ovaj proces ubrzan (115). Ovaj pristup još uvek nema kliničku primenu.

Filsoufi sa saradnicima analizira zbirno iskustvo više autora na 2985 pacijenata sa značajnim koronarnim i karotidnim suženjima koji su podvrgnuti revaskularizaciji miokarda. U obzir je uzeo preoperativne, intraoperativne i postoperativne parametre tragajući za nezavisnim prediktorima za nastanak šloga postoperativno.

Preoperativne varijable su bile: pol, starost, težina- visina (Body mass index- preko 30Kg/m<sup>2</sup>), dijabetes koji ne reaguje na lekove, hipertenzija, bubrežna insuficijencija, dijaliza, prethodni cerebrovaskularni incident, periferna vaskularna bolest ekstremiteta, hronična obstruktivna bolest pluća, prethodno preležani infarkt miokarda, srčano popuštanje EF, hitnost operacije, hemodinamska nestabilnost.

Intraoperativne varijable su bile: tip hirurške procedure, vreme trajanja ekstrakorporalne cirkulacije, vreme klemovanja aorte, korišćenje a. mamariae int.

Analizirao je i postoperativne parametre:

Hospitalni mortalitet u 30 dana od operacije, bubrežno popuštanje (kreatinin veći od 2,5 mg/ dl, više od sedam dana dijalize), plućno popuštanje (više od tri dana na veštačkoj ventilaciji, reintubacija, ili traheostomija), šlog (novonastali permanentni neurološki deficit u 24 sata po operaciji), odloženi šlog posle 24 sata od operacije do sedam dana, novonastali infarkt miokarda ( novonastala Q formacija u EKG-u do 48 sati po operaciji), duboka infekcija sternalne rane (infekcija koja involvira sternalnu kost i izaziva purulentno vlaženje i nestabilnost), ponovnu ranu potrebu za operacijom (isključujući reviziju



hemostaze), potrebu za revizijom hemostaze zbog zaustavljanja krvarenja i evakuacije velikih hematoma do 36 sati posle operacije, prisustvo sepse (povišena temperatura, pozitivne hemokulture), gastrointestinalne komplikacije (povraćanje krvi, krv u stolici, perforacija ili nekroza creva), dužina ostanka u bolnici.

Nezavisni prediktori rizika za šlog kod pacijenata koji su podvrgnuti revaskularizaciji miokarda po njima su :

Ekstenzivna ateromatoza aorte, srčano popuštanje NYHA (III, IV), prethodni cerebrovaskularni incident, ženski pol, polivaskularna etiologija, intraoperativno trajanje klemovanja aorte iznad 70 minuta, preoperativna bubrežna insuficijencija, potreba za plasiranjem intraortalne balon pumpe, preoperativno stentiranje koronarnih arterija, prethodna operacija na srcu, infarkt miokarda u anamnezi, niska ejakciona frakcija, hitna operacija, hronična opstruktivna bolest pluća, veliki body mass index, vreme trajanja ekstrakorporalne cirkulacije iznad 120 min, hipertenzija, dijabetes, starost iznad 80 godina (116). Iako u ovoj tezi nije obuhvaćen ovoliko veliki broj parametara, na našem uzorku kao nezavisni prediktor opšteg mortaliteta statistički je potvrđeno jedino pušenje duvana.

Miavaki i Maeda (149) smatraju da starost iznad 80 g. utiče bitno na ishod operacije ili stentiranja karotidnih arterija. Oni su analizirali istorije bolesti 269 pacijenata od kojih je 34 imalo preko 80g. koji su tretirani TEA AC i 61 pacijent od kojih je 12 imalo preko 80g. a koji su podvrgnuti stentiranju karotidnih arterija. Preoperativna procena ishemijske bolesti srca je urađena kod svih pacijenata. Revaskularizacija miokarda je urađena pre hirurškog rešavanja karotidnih stenoza. Neposredni postoperativni mortalitet/morbiditet je kod pacijenata operisanih TEA AC iznad 80g. bio 2,9%, dok je kod pacijenata ispod 80g. bio 1,7%. U grupi koja je podvrgnuta stentiranju AC je mortalitet/morbiditet bio drastično veći i to 8,3%(>80g) i 8,1% (<80g). Obzirom da su grupe bile kompatibilne njihov je zaključak da se TEA AC može bezbedno primenjivati i kod starijih pacijenata, ali da je rizik od stentiranja još uvek visok. Interesantno je da je u njihovom uzorku

procenat pacijenata muškog pola bio signifikantno veći u grupi koja je imala ispod 80g., što može ukazati na kasniji razvoj ateroskleroze kod žena u Japanu.

Tabela br. 44

**Iskustva u simultanim karotidnim i koronarnim operacijama:**

	God.	Serija	Starost	I M (%)	Definitivni šlog (%)	Definitivni šlog sa mortalitetom (%)	Mortalitet (%)
Jones sa saradnicima	1984	132	62	1 (0,8)	2 (1,6)	4 (3,0)	6 (4,6)
Jones EL, Craver JM, Michalik RA, et al. Combined carotid and coronary operations: when are they necessary? J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:7-16.							
Reul sa saradnicima							
Reul GJ, Cooley DA, Duncan JM, et al. The effect of coronaryartery bypass on the outcome of peripheral vascular operations in 1093 patients. J Vasc Surg 1986;3:788-98.							
Dunn	1986	130	60	...	5 (3,8)	6 (4,6)	11 (8,4)
Dunn EJ. Concomitant cerebral and myocardial revascularization Surg Clin North Am 1986;66:385-95. 8.							
Hertzer sa saradnicima	1989	170	65	9 (5,3)	...	9 (5,3)	18 (10,6)
Hertzer NR, Loop FD, Beven EG, O'Hara PJ, Krajewski LP.Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. J VascSurg 1989;9:455- 63.							
Minami sa saradnicima	1989	116	69	2 (1,7)	2 (1,7)	2 (1,7)	4 (3,4)
Minami K, Gawaz M, Ohlmeier H, Vyska K, Korfer R.Management of concomitant occlusive disease for coronary and carotid arteries using cardiopulmonary bypass for bothprocedures. J Cardiovasc Surg 1989;30:723- 8.							
Vermeulen sa saradnicima	1992	230	63	4 (1,8)	7 (3,0)	8 (3,5)	15 (6,5)
Vermeulen FEE, Hamerlijnk RPHM, Defauw JJAM, ErnstSMPG. Synchronous operation for ischemic cardiac and cerebrovascular disease: early and long-term follow-up. AnnThorac Surg 1992;53:381-90.							
	God.	Serija	Starost	I M (%)	Definitivni šlog (%)	Definitivni šlog sa mortalitetom (%)	Mortalitet (%)
Rizzo sa saradnicima	1992	128	65	6 (4,7)	7 (5,5)	7 (5,5)	14 (11,0)

Rizzo RJ, Whittemore AD, Couper GS, et al. Combined carotid and coronary revascularization: the preferred approach to the severe vasculopath. Ann Thorac Surg 1992;54:1099-109.							
Atkins sa saradnicima	1995	200	67	5 (2,5)	6 (3,0)	7 (3,5)	13 (6,5)
Atkins CA, Moncure AC, Daggett WM, et al. Safety and efficacy of concomitant carotid and coronary artery operations. Ann Thorac Surg 1995;60:311-8.							
Mackey sa saradnicima	1996	100	68	6 (6,0)	9 (9,0)	8 (8,0)	17 (17,0)
Mackey WC, Khabbaz K, Bojar R, O'Donnell TF. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: perioperative risk and long-term survival. J Vasc Surg 1996;24:58-64.							
Daily sa saradnicima	1996	100	68	1 (1,0)	0 (0,0)	4 (4,0)	4 (4,0)
Daily PO, Freeman RK, Dembitsky WP, et al. Cost reduction by combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1185-93.							
<b>Ukupno</b>		<b>1448</b>	<b>65</b>	<b>25 (2,5)</b>	<b>48 (3,3)</b>	<b>64 (4,2)</b>	<b>112 (7,7)</b>
<b>Institut za KVBV</b>	<b>2007-2012</b>	<b>94</b>	<b>65</b>	<b>1 (1,1)</b>	<b>6 (6,4)</b>	<b>2 (2,1)</b>	<b>1 (1,1)</b>

U poređenju sa navedenim rezultatiima, vidljivo je da je mortalitet pacijenata operisanih u IKVBV u datom period imao nizak stepen perioperativnog i postoperativnog infarkta miokarda kao i procenat intra i postoperativnog definitivnog neurološkog deficita. Mortalitet od 6,4% je pokazatelj koliko su pacijenti preoperativno bili teškog opšteg stanja. Na to ukazuje i analiza EU2 score (prosečno 6,1 za simultano operisane i 4,3 za operisane u više aktova), kao i analiza NYHA klase (najveći broj pacijenata je bio klase III i IV), kao i stepen EF leve komore (32% pacijenata je imalo EF ispod 30%).

Jasno je da okludirane karotidne lezije kod asimptomatskih pacijenata ne treba raditi. Pitanje je: da li je potrebno raditi hirurgiju karotidnih lezija kod subokluzivnih plakova? Protok kroz karotidne arterije je kod subokluzivnih stenotičnih lezija paradoksalno usporen umesto ubrzan kakav nalazimo kod

signifikantno stenoziranih karotidnih arterija. ESCET studija preporučuju da takve stenozе treba lečiti pre medikamentozno nego hirurški. Kontralateralni ubrzani protok u ovom slučaju deluje zaštitno (118). Takođe, jedan broj pacijenata sa okluzijom unutrašnje karotidne arterije i dalje ima mikroembolizacije mozga. Za to je odgovoran anastomotski protok distalno od mesta okluzije. U tom slučaju je indikovana trombendarterektomija, ili eventualno premošćenje karotidne lezije (119).

Kolh sa saradnicima prikazuje 311 pacijenata koji su podvrgnuti simultanoj proceduri revaskularizacije miokarda i karotidne endarterektomije u periodu od 1989. do 2002 g. (120). Testirao je retrogradnom studijom moguće preoperativne i postoperativne prediktore neposrednog preživljavanja i dugogodišnjeg preživljavanja. Kriterijum za simultanu operaciju je bila 70% stenoza karotidne arterije kod simptomatičnih pacijenata, a 80% kod asimptomatičnih. Koronarne arterije su bile operisane kod simptomatičnih pacijenata koji su imali stepen koronarne stenozе iznad 70%. Karotidna endarterektomija je rađena pre instalacije kardiopulmonalnog bypassa. Neutralizacija Heparina i zatvaranje rana na grudnom košu i vratu su rađene po završetku revaskularizacije, restitucije nativnog rada srca i dekanulacije. Tokom karotidne endarterektomije je rutinski korišćen Džavidov protekcionni šant. Rađeno je 74% elektivnih operacija, 19% suburgentnih i 7% urgentnih operacija sa mortalitetom od 6% i neurološkim komplikacijama 7%. Definitivni šlog je dobilo 4% pacijenata, reverzibilni neurološki deficit 1,5%, a TIA 2%. Reverzibilne kardijalne komplikacije je dobilo 32% pacijenata i to supraventrikularne i ventrikularne tahikardije, a 3,2% pacijenata je neposredno postoperativno dobilo infarkt miokarda. Kao nezavisne faktore koji limitiraju dugogodišnje preživljavanje navode: polivaskularnu arteriosklerozu, starost iznad 70g, renalnu insuficijenciju, pušenje, ranije operacije na srcu, kalcifikovanu ili difuzno ateromatoznu aortnu bolest, kao i dug ostanak u intenzivnoj nezi tokom hospitalizacije. Među tim parametrima najizraženija je polivaskularna bolest sa ateromatozom aorte, karotidnih arterija i ekstremiteta. U

toj grupi pacijenata najmanji je broj preživelih na 5 g. Agresivna antiagregaciona terapija je ključni faktor u preživljavanju ovih pacijenata.

Daglas Džons (121) analizira rezultate simultanih karotidnih i koronarnih operacija urađenih u šest centara u Novoj Engleskoj od 2003- 2009g. Od 6175 koji su bili podvrgnuti TEA karotidnih arterija, 4612 pacijenata je operisano u centrima koji imaju kardohirurške mogućnosti. Samo 109 pacijenata je podvrgnuto simultanoj koronarnoj revaskularizaciji i karotidnoj endarterektomiji. Ovako mali broj pacijenata govori o jako restriktivnim stavovima u indikaciji ove hirurške procedure. Od toga je je 61 pacijent procenjen kao niskog, a 48 da je visokog rizika. Analizirali su tri grupe pacijenata; one koji su operisali karotide u centrima koji nemaju kardiohirurgiju, one koji su operisani u centrima sa kardiohirurgijom, ali samo karotidne arterije, treća grupa oni koji su operisali simultano i karotide i srce. Njihovi zaključci nisu ohrabrujući. Pacijenti koji su bili podvrgnuti simultanim operacijama su imali veći komorbiditet, veći stepen jednostrane i obostrane karotidne stenoze. U dve trećine pacijenata se ipak radilo o neurološki asimptomatičnim pacijentima. Ipak u grupi simultano operisanih pacijenata je bilo više postoperativnih neuroloških deficita, češće su se vraćali na reviziju u OP salu, duže su ležali u bolnici i mortalitet im je bio veći. Razlog za ovakve rezultate on nalazi u nedovoljnoj standardizaciji stavova i preporuka za indikacije ovih operacija. Nalazi u ovoj tezi posredno potvrđuju ove stavove. Procedurom odvojenih operacija u više aktova je operisan dvostruko veći broj pacijenata, dok su simultano operisani bili rizičniji po EU2 score klasifikaciji, prosečno u višoj NYHA klasi.

NIS studija, koja je rađena u SAD od 2000g- 2004g analizira 26197 procedura u više aktova i simultanih. Timaran sa saradnicima analizira pacijente koji boluju od karotidne i koronarne bolesti, a koji su podvrgnuti endarterektomiji ili stentiranju karotidnih arterija i revaskularizaciji miokarda u istoj hospitalizaciji u jednom ili dva akta (1). 85% procedura su bile elektivne, a 96,7% pacijenata bili su podvrgnuti TEA AC i CABG dok su samo 3,3% pacijenata podvrgnuri CAS i

CABG. Ovaj odnos se za tri godine nije bitno promenio. Pacijenti koji su podvrgnuti CAS i CABG su preoperativno značajno više imali akutni infarkt miokarda, renalnu insuficijenciju, malignu hipertenziju i šećernu bolest i bili su stariji, pa je moguće zaključiti da su to i bili kriterijumi koji su odlučivali o izboru procedure za lečenje karotidne bolesti. U njihovoj studiji hospitalni boravak je bio signifikantno duži u toj grupi, nego u grupi koja je podvrgnuta TEA AC/CABG. Pacijenti sa CAS/CABG su imali manji procenat postoperativnog šloga (4% vs 3,9% ) kao i manji broj šlogom izazvanog mortaliteta (6,9% vs 8,6%).

Tim iz Hjustona i Misurija predvođen Koselijem i Golpaldsom analizirao je 16153 pacijenata iz nacionalnog registra pacijenata u SAD koji su u periodu od 1998. do 2007. operisali karotidnu arteriju pre revaskularizacije miokarda, kao preventivnu proceduru u istoj hospitalizaciji (122). Pacijenti nisu operisani sa obe operacije u istom danu. Simultanoj operaciji je podvrgnuto 1639 pacijenata. Analiziran je mortalitet, postoperativni morbiditet sa posebnim osvrtom na neurološke komplikacije. Pacijenti su bili slične starosne grupe i nebitno različitog preoperativnog rizika. Postoperativno mortalitet u obe grupe je bio statistički neznačajno različit i to 3.5% vs 3.9%. Neurološke komplikacije su bile manje kod pacijenata čija je revaskularizacija rađena na kucajućem srcu bez ECC (123,124). Njihovi nalazi govore da je u grupi kod pacijenata operisanih u dva akta bio postoperativno veći broj komplikacija. Opšti morbiditet je bio 48.4% vs 42.6%. Imali su statistički značajno veći broj kardijalnih, bubrežnih i respiratornih komplikacija. Neurološke komplikacije su bile statistički značajno veće 1.3% vs 1.9% kod pacijenata koji su podvrgnuti preventivnoj karotidnoj endarterektomiji kod operisanih u dva akta. Kardijalne komplikacije su bile veće i to 15% u odnosu na 10%. U grupi pacijenata koji su prvo podvrgnuti revaskularizaciji miokarda je rizik od neuroloških komplikacija bio veći, ali ne signifikantno. Ono što je moguć razlog je dobar monitoring vaskularizacije mozga i deo operacija je intraoperativno taktički konvertovan u simultane. Drugi ključni faktor je vreme u kome su sprovedene obe operacije. To mora biti u što kraćem roku, po mogućnosti

u istoj hospitalizaciji, neposredno po stabilizaciji pacijenta posle prve operacije. Cena lečenja pacijenata u procedurama u dva akta je bila viša. Njihovo mišljenje je ipak da je simultani pristup namenjen pacijentima sa ozbiljnim promenama i koronarnih i karotidnih arterija.

U ovoj tezi jedan od značajno statistički različitih parametara je bio i broj dana provedenih u bolnici tokom operativnog lečenja koji je bio značajno manji kod pacijenata operisanih simultanom operacijom .

Grupa lekara okupljenih oko Mackey-a (125) analizirala je neurološki asimptomatične pacijente (74) sa značajnim stenozama karotidnih arterija koji su podvrgnuti simultanoj operaciji što je činilo preko 50% svih pacijenata. Njihovi nalazi su da je u grupi asimptomatičnih pacijenata broj neuroloških komplikacija bio neuporedivo manji i to 0 u odnosu na 4% kod simptomatičnih pacijenata. Oni preporučuju simultanu operaciju upravo za asimptomatične pacijente. Smatraju da je ona za pacijenta komfornija, da je manji procenat postoperativnog morbiditeta i da je "cost benefit" najveći upravo u ovoj grupi pacijenata. Limit ove studije je mali broj analiziranih pacijenata . Analizirana je i povezanost između iskustva hirurga u bolnici (broja pacijenata operisanih u godinu dana u domenu karotidne hirurgije) i ishoda u smislu mortaliteta i morbiditeta (126). Generalno je značajno statistički bio manji mortalitet i morbiditet u ustanovama koje su imale veći broj operacija karotidnih arterija godišnje. Kritični broj ispod koga ne bi trebalo ići po njihovim podacima je 79 pacijenata godišnje. Kardiohiruške ustanove koje rade karotidnu hirurgiju često imaju manji broj operacija karotidnih arterija od vaskularnih hirurgija i to često kao preventivne pre kardiohiruških operacija, pa je potrebno obezbediti ovaj broj operacija kako bi se obezbedila uvežbanost hiruškog tima. Druga opcija je korišćenje uvežbanih timova vaskularnih hirurga koji rade karotidne operacije redovno.

Dvadesetosmogodišnje iskustvo hiruškog tima Instituta za KVB u Sremskoj Kamenici objavljeno je u radu Kovačevića sa saradnicima (127). Oni prikazuju



respektabilnu seriju od 835 pacijenata operisanih u 28 godina. Radi se o pacijentima teškog kardijalnog statusa, jer 28% njih imalo je EF nižu od 30%, a 21% je imalo signifikantnu stenozu glavnog stabla leve koronarne arterije. Kriterijum za operaciju karotidnih arterija je karotidna stenozna veća od 80%. Samo 12% pacijenata je imalo kliničku neurološku simptomatologiju. Najčešće operacija karotidnih i koronarnih arterija rađena je u dva akta i to u 71,7% slučajeva uz mortalitet 1,2%. Simultano je rađeno 13,4 % pacijenata uz mortalitet 8,92%, a 14,9% pacijenata je podvrgnuto operaciji karotidnih arterija i srca u tri akta - mortalitet 1,6%. Mortalitet je generalno bio 2,3%. U grupi koja je podvrgnuta simultanoj hirurgiji bio je veliki broj pacijenata podvrgnutih koronarnoj endarterektomiji (35,7%) i u toj grupi mortalitet je bio najveći (11%). Mortalitet je u najvećem broju slučajeva bio izazvan kardijalnim komplikacijama. U poslednjih dvanaest godina broj koronarnih endarterektomija je drastično smanjen i u rutinsku upotrebu su uvedeni arterijski graftovi pogotovo a.mamaria interna koja je postala tipični graft za LAD. Izdvojeno, taj period kod simultanih operacija ima mortalitet od 2%. Neurološke postoperativne komplikacije su se javile kod 12,2% pacijenata, od kojih je definitivni neurološki deficit imalo 2,2% dok je za 0,5% on bio i glavni uzrok smrti. 1,1% pacijenata je umrlo od kardijalnih komplikacija, a 0,7% od komplikacija plućnog i digestivnog trakta. Zaključak je da je simultana operacija bila rađena upravo kod najteže grupe pacijenata, da je u toj grupi bio veliki broj pacijenata operisanih koronarnom endarterektomijom koja je takođe rizična procedura, što je razlog ovakvih rezultata. To ukazuje na restriktivan pristup u opredeljivanju hiruške taktike ka simultanoj proceduri, to jest uglavnom kada je rizik od odlaganja druge procedure bio prevelik. Ipak, bezbednost simultane operacije potvrđuju rezultati proteklih 12 godina (mortalitet 2%) kada su napravljeni pomaci u indikacijama i hirurškoj taktici kod ovih pacijenata.

Nejlor meta analizira 35 studija koje tretiraju 954 pacijenta sa bilateralnom značajnom stenozom i 1295 pacijenata sa unilateralnom značajnom stenozom i kontralateralnom okluzijom koji su podvrgnuti simultanoj unilateralnoj karotidnoj

endarterektomiji i revaskularizaciji miokarda (84). Irigaciono područje neoperisane karotide bez, obzira na stepen stenozе ili okliziju, nije uzrokovalo neurološke simptome. Postoperativno rizik šloga uzrokovanog ipsilateralnom stenozom je bio 3,8%. Neurološki deficit izazvan u irigacionom području neoperisanih karotidnih arterija (kontralateralno) je bio takođe 3,8%.

Radak sa saradnicima (160) daje prednost everzionoj tehnici za operaciju karotidnih arterija. On analizira profil pacijenata, dijagnostičke procedure, hirurški tretman i medikamentoznu terapiju u dva vremenska razdoblja od 1991-1997. g. i od 1998- 2004. g. U prvom periodu je korišćena uglavnom longitudinalna incizija karotidne arterije za pristup karotidnom plaku, dok je u drugom periodu korišćena everziona tehnika. U obe grupe je retko intraoperativno korišćen endoluminalni protekcionni šant. Ukupni neurološki morbiditet je bio veći u prvom periodu ( $6.41\% \pm 0.47\%$  vs  $4.81\% \pm 0.53\%$ ,  $p < .001$ ). U prvom periodu je bio veći i ukupni mortalitet ( $1.92\% \pm 0.24\%$  vs  $1.36\% \pm 0.50\%$ ,  $p < .05$ ), a neurološki uzrokovan mortalitet je bio neznajno veći takođe u prvom periodu ( $1.04\% \pm 0.5\%$  vs  $0.57\% \pm 0.25\%$ ,  $p = 0.074$ ). Ipak, moraju se uzeti u obzir različite hirurške ekipe, progres u implikaciji medikamentozne terapije i bolja dijagnostička potpora u drugom periodu.

Tradicionalno CEA je rađena kroz uzdužnu arteriotomiju i posle endarterektomije, incizija se zatvarala dakronskim pačem. Alternativa je zatvaranje direktnom suturom. Ova tehnika je brža, ali je dokazano da pravi veći procenat postoperativne stenozе arterije, tromboze i šloga. Rerkasem pod pokroviteljstvom Oksfordske grupe za istraživanje prevencije šloga (Stroke Prevention Research Unit) analizirao je bazu deset randomiziranih studija od 2002. g. do 2010. g. i radove iz šest najrelevantnijih časopisa koji se bave ovom tematikom (128,129). Formirao je bazu podataka uzetih iz istorija bolesti 2,157 pacijenata operisanih TEA AC i poredio je one kojima je karotidna arterija na kraju operacije zatvarana direktnom suturom sa onima kojima je rađena pač

plastika. Zaključak studije je da pač plastika značajno smanjuje rizik od perioperativnog šloga, neposredno postoperativno i u dugogodišnjem praćenju. Pač plastika smanjuje rizik akutnih postoperativnih okluzija i stepena postoperativne stenoze karotidnih arterija u dugogodišnjim praćenjima (130). Postavlja se pitanje koji materijal je za pač karotidnih arterija najpogodniji? Koriste se venski autotransplantati, dakronski pačevi, PTF pačevi, goveđi perikard (132), ali trenutna stremljenja u kreiranja idealnog pača su okrenuta bioinženjerskom istraživanju i tkivnom inženjeringu. Iako većina hirurga danas koristi dakronski pač koji se može smatrati zlatnim standardom. Kohranova studija ne nalazi razlike u procentu okluzija i stenoza karotida postoperativno između dakronskog i venskog pača u dugogodišnjim praćenjima.

U novijim studijama koje su pratile razlike u neposrednom postoperativnom neurološkom deficitu kod pacijenata muškog i ženskog pola nađeno je da je rizik relativno mali i da se ne razlikuje značajno između polova (133,134). U ovoj tezi, nalazi potvrđuju ove stavove. Neke studije su prikazivale veći procenat postoperativnog šloga i smrtnih ishoda kod žena nego kod muškaraca (135,136).

Doringo na uzorku od 4089 pacijenata operisanih TEA tvrdi da veći rizik od smrti i neurološkog deficita imaju žene, ali nesignifikantno. Jedino žene sa kontralateralnom okluzijom i šećernom bolešću imaju značajno viši rizik (137). Solimene i Enker tvrde da fiziološki i klinički faktori starijih žena koje imaju sitniju građu od muškaraca i manji lumen koronarnih arterija, potenciran dodatnim rizikofaktorima: šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija, čine da žene imaju nešto veći mortalitet i morbiditet, pogotovo veći rizik od neurološkog deficita posle revaskularizacije miokarda (138,139,140). I u ovoj tezi hiperlipidemija se pokazala kao značajan faktor u postoperativnom morbiditetu posebno u grupi simultano operisanih pacijenata i verifikovana je kao nezavisni prediktor morbiditeta u odnosu na celu grupu analiziranih pacijenata.

Schaffrath sa saradnicima analizira rizik od kardiovaskularnih bolesti kod preko 10000 pacijenata ženskog pola. Njima su inicijalno vađeni serumski testosteroni (TT) i vezujući globulin polnih hormona (SHBG). Hipoteza je bila da povećan nivo TT u krvi i smanjen nivo SHBG predstavljaju nezavisni prediktor nastanka kardiovaskularnih bolesti i da postoji značajna veza između nivoa ovih hormona i smrtnosti. Međutim, nikakva veza nije nađena (117).

FRIDOM trial (The Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus) analizira pacijente sa šećernom bolešću koji su podvrgnuti revaskularizaciji miokarda aortokoronarnim premošćavanjem sa onima kojima su ugrađivani koronarni stentovi (141). Ova studija je analizirala veći broj pacijenata nego bilo koja druga i pokazala apsolutnu superiornost hirurške revaskularizacije miokarda u odnosu na stentiranje. Neposredno i dugogodišnje preživljavanje u ovoj grupi je bilo bolje, a praćenjem je ustanovljen manji broj pacijenata sa infarktom miokarda i šlogom u ovoj grupi pacijenata. Od 1000 analiziranih pacijenata, njih 898 bilo je podvrgnuto revaskularizaciji miokarda, 36 pacijenata je imalo postoperativni šlog, od kojih su 2 imala šlog dva puta u 15 dana posle operacije. Umrle su 82 pacijenta, od kojih je 14 imalo postoperativni šlog, 9,2% pacijenata je dobilo ishemijski šlog, a u samo 8% slučajeva razlog je bilo moždano krvarenje. 56% tih pacijenata je uzimalo samo Aspirin, dok 25% pacijenata je uzimalo i Klopidogetrel, 3% samo Klopidogetrel, 3% je bilo na varfarinskoj terapiji, a 6% nije uzimalo nikakvu antiagregacionu terapiju. U ovoj tezi šećerna bolest se nije pokazala kao nezavisni prediktor postoperativnog mortaliteta i morbiditeta, ali uzimajući u obzir učešće šećerne bolesti u stvaranju hiperlipoproteinemije i u genezi ateroskleroze taj rezultat treba posmatrati kritički. Uzorak od 94 pacijenta je relativno mali da bi se isključila mogućnost uticaja šećerne bolesti. Hiperlipoproteinemija, međutim, pokazuje nezavisnu predikciju postoperativnog morbiditeta 30 dana nakon operacije kao i posle godinu dana. Starost pacijenata nije značajno uticala na pojavu šloga. Ranije uzimanje Varfarina i ipsilateralni šlog su bili nezavisni prediktori za dobijanje šloga postoperativno. Renalna

insuficijencija je statistički neznačajno bila veća u ovoj grupi i nijedan šlog nije bio u grupi koja je operisana bez klemovanja aorte u okviru "off pump" procedure. U dugogodišnjim praćenjima razlozi za šlog su bili drugačiji, a najznačajniji su hiperliopoproteinemija, renalna insuficijencija i povišena vrednost dijastolnog pritiska. Zbog intraoperativne hipotenzije i manipulacije aortom, šlog u anamnezi je prediktor novonastalog intraoperativnog šloga (čak koriste za ovu pojavu termin "risk factor for stroke"), ali nije nezavisni prediktor kasnijeg nastajanja šloga u dugotrajnom praćenju (142).

Tim Klivlend klinike okupljen oko Sabika analizirao je 45432 pacijenta koji su podvrgnuti aortokoronarnom premošćavanju od 1982.g. do 2009. g. (143). 705 (1,6%) pacijenata je dobilo šlog intraoperativno i neposredno postoperativno. Intraoperativno je šlog dobilo 40% tih pacijenata. Kriterijum je bio da je postoperativni šlog definisan kao novonastali definitivni neurološki deficit od četrdesetog sata do 6. dana posle operacije, dok se do četrdeset sati postoperativno definisao kao intraoperativni. Nezavisni prediktori su bili starije doba i signifikantne ateromatske promene na karotidnim arterijama i/ili u ascendentnoj aorti. Rizik je bio manji kod pacijenata koji su podvrgnuti "off pump" hirurgiji 0,14% i "on pump beating heart" hirurgiji 0%, zatim kod operacija koji su podrazumevale aortno klemovanje i srčani arrest 0,5%, a najveći kod pacijenata koji su podvrgavani kardiocirkularnom arestu 5,3%. Kao razloge za šlog oni navode ateromatozu aorte i karotidnih arterija kao najčešće uzroke, kao i emboliju, hipoperfuziju tokom ECC i druge. Ukazuju na potrebu preoperativne i intraoperativne dijagnostike (Doppler AC, CT, TTE, TEE, intaroperativnu i epiaortičnu ehokardiografiju) (144, 145, 146)). Ukazuju na tehnike koje smanjuju manipulaciju ascendentnom aortom radi smanjenja rizika od embolije. Kao najvažnije navodi se: alternativno mesto kanulacije (aksilarna arterija), "Off pump" hirurgiju i "On pump beating heart" hirurgiju (147,148). Svakako, nalazi u ovoj tezi potvrđuju stavove velikih studija. Interesantno je da nalaz da je pušenje duvana nezavisni prediktor mortaliteta kod pacijenata koji su operisali karotidne

i koronarne arterije pominje Framingam studija još 1948, ali kao nezavisni prediktor nastanka koronarne skleroze. Iako su pomenute meta analize definisale mnoge smernice u lečenju pacijenata sa koronarnom i karotidnom aterosklerozom i donele sistematizaciju važećih otkrića, stavovi o uticaju rizikofaktora na preživljavanje i postoperativne komplikacije još uvek nisu definisani.

To ostavlja prostor za nove multicentrične randomizirane studije.

## **PREGLED LITERATURE:**

---

1. Timaran CH, Rosero EB, Smith ST et al. Trends and outcomes of concurrent carotid revascularization and coronary bypass. *J Vasc Surg* 2008; 48:355-60; discussion 60-1.
2. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM et al. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23:283-94.
3. Li Y, Walicki D, Mathiesen C et al. Strokes after cardiac surgery and relationship to carotid stenosis. *Arch Neurol* 2009; 66:1091-6.
4. Naylor AR. Does the risk of post-CABG stroke merit staged or synchronous reconstruction in patients with symptomatic or asymptomatic carotid disease? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009; 50:71-81.
5. Ahmed B, Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a metaanalysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:262-71.
6. Byrne J, Darling RC III, Roddu SP. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic high-grade stenoses: an analysis of 758 procedures. *J Vasc Surg* 2006; 44: 67-72.
7. Halliday A. Surgical management of carotid stenosis. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77: 323-324.
8. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes E, et al. Carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 1-19.

9. Byrne J, Darling RC, III, Roddy SP. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic highgrade stenoses: an analysis of 758 procedures. *J Vasc Surg* 2006; 44: 67-72.
10. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-206.
11. Pome G, Passini L, Colucci V, Taglieri C, Arena O, Collice M, Pellegrini A. Combined surgical approach to coexistent carotid and coronary artery disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32:787-793.
12. Gott JP, Thourani VH, Wright CE, Brown WM, Adams AB, Skardasis GM, MC Kinnon WM, Battey PM, Guyton RA. Risk neutralization in cardiac operations: detection and treatment of associated carotid disease. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 850-856.
13. Santos A, Washington C, Rahbar R, Benckart D, Muluk S. Results of staged carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft in patients with severe carotid and coronary disease. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(1):102-6.
14. Antunes PE, Anacleto G, De Oliveira JM, Eugenio L, Antunes MJ. Staged carotid and coronary surgery for concomitant carotid and coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21.
15. Puskas JD, Winston AD, Wright CE, Gott JP, Brown WM, Craver JM, Jones EL, Guyton RA, Weintraub WS. Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1053-105.
16. Hertzner NR, Flanagan RA, Beven EG, O'Hara PJ. Surgical versus nonoperative treatment of asymptomatic carotid stenosis. 290 patients documented by intravenous angiography. *Ann Surg* 1986; 204: 163-171.



- 17 Hertzner NR, Mascha EJ. A personal experience with coronary artery bypass grafting, carotid patching, and other factors influencing the outcome of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2006; 43: 959-968.
18. JJ, Wall LP, Blackstone E. The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study. *J Vasc Surg* 2007; 41: 397-401.
19. Chiti E, Troisi N, Marek J, Dorigo W, Innocenti AA, Pulli R, Stefano P, Pratesi C. Combined carotid and cardiac surgery: improving the results. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(6):794-800.
20. 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.
- 21.MRC European Carotid Surgery Trialists. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379-87.
22. Mortaz Hejri S, Mostafazadeh Davani B, Sahraian MA. Carotid endarterectomy for carotid stenosis in patients selected for coronary artery bypass graft surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4):CD006074.
23. Kovacevic P, Fabri M, Radovanovic N. Coronary and carotid occlusive disease-surgical techniques and results. *Med Pregl* 1997; 50: 369-374.
- 24.Sidebotham, D, Andrew McK, Jerrold L, Michael Gillham (2007). *Cardiothoracic Critical Care*.Elsevier Health Sciences.2010 ; 611-613.
25. Nilsson J MD, Ohlsson M, Thulin L, Höglund P, Nashef SAM, Brandt J Risk factor identification and mortality prediction in cardiac surgery using artificial neural networks. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:12-19 5..

26. Nashef S, Roques F, Sharples L.D et al. EuroSCORE II . European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2012;. 41:734-746.

27. Schwartz CJ, Mitchell JRA. The Morphology, Terminology and Pathogenesis of Arterial Plaques. Postgrad Med J 1962;38:25-34.

28 Lobstein JF. Traité d'anatomie pathologique. , 2Levrault; 1833

29 Johnson G. 1. On certain points in the Anatomy and Pathology of Bright's Disease of the Kidney. 2. On the Influence of the Minute Blood-vessels upon the Circulation. Med Chir Trans 1868;51:57-78.

30. Mönckeberg J. Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. Virchows Arch 1903;141-67

31. Ruffer MA. On arterial lesions found in Egyptian mummies (1580 BC – 525 AD). J Pathol Bacteriol 1911;15:453-62.

32 Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2014.

33. MRC European Carotid Surgery Trialists. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998; 351:1379-87.

34. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, 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. Circulation 1994;89:2462-78.

35. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, 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.

36. Rabson S M . Arteriosclerosis Definitions. *Am J Clin Path.* 1954;24:472–473.

37 . Anderson W, editor. *Pathology*. 6th ed. St. Louis, MO: C.V. Mosly; 1971.

38. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Fishbein MC. Mönckeberg sclerosis revisited: A clarification of the histologic definition of Mönckeberg sclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:43–7.

39 Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008;54:24–38.

40. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998;148:937–48.

41. Walton KW. Pathogenetic mechanisms in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1975;35: 542–58.

42. Benditt EP. Origins of human atherosclerotic plaques. The role of altered gene expression. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:997–1001.

43. Buja LM, Nikolai N. Anitschkow and the lipid hypothesis of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 2014;23:183–4.

44 Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488–2496.

45. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32: 2045–51.

46 Grundy SM. Role of low-density lipoproteins in atherogenesis and development of coronary heart disease. *Clin Chem* 1995;41:139-46.

47. Coats J, Auld AG. On endarteritis deformans, or atheroma, and aneurysm, and their relations to each other. *J Pathol Bacteriol* 1897;4:78-118.

48. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2013;368: 1575-84.

49 Franchini M, Mannucci PM. Air pollution and cardiovascular disease. *Thromb Res* 2012;129:230-4.

50. Nelson CP, Hamby SE, Saleheen D, Hopewell JC, Zeng L, Assimes TL, et al. Genetically Determined Height and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015;372:1608-18.

51 Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;53:363-73.

52. Ridolfi RL, Hutchins GM. The relationship between coronary artery lesions and myocardial infarcts: ulceration of atherosclerotic plaques precipitating coronary thrombosis. *Am Heart J* 1977;93:468-86.

53. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;334:941-4.

54. Hackett D, Verwilghen J, Davies G, Maseri A. Coronary stenoses before and after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:1517-8. H

55. Fearon WF. Is a myocardial infarction more likely to result from a mild coronary lesion or an Ischemia-producing one? *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:539-41.

56. Qiao JH, Fishbein MC. The severity of coronary atherosclerosis at sites of plaque rupture with occlusive thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1138-42

57 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk W, et al. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial: Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. *Am Heart J* 2006;151:1173-1179.

58. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50:127-134.

59. Tian J, Dauerman H, Toma C, Samady H, Itoh T, Kuramitsu S, et al. Prevalence and Characteristics of TCFA and Degree of Coronary Artery Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:672-80.

60. Gray's Anatomy - The Anatomical Basis of Clinical Practice 41st edition.2015.

61 I Kovačević P. Karotidna hirurgija arteriosklerotskih lezija. Institut za KVB Sremska Kamenica. 2001.

62. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Accuracy, calibration and clinical performance of the EuroSCORE: can we reduce the number of variables? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(3):724-9.

63. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79(Suppl 1):13-12.

64. Reiff T, Stingele R, Eckstein HH *et al.* Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 - a three-arm randomised-controlled clinical trial. *Int J Stroke* 2009;4:294-9.

65. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.

66 GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*.2008; 372:2132-2142.

67.Ott DA,Cooley DA,Chapa Let al.Carotid endarterectomy without temporary intraluminal shunt,study of 309 consecutive operations.*Ann Surg*.1979;114:1361-1366.

68. Javid H, Julian OC, Dye WS,etal. Seventee year exp0irienece with rutine shunting incarotid artery surgery. *World org* 1979;3:167-177.

69. Mihajlovic B, Nicin S, Kovacevic P, Susak S, Velicki L, Kovacevic D, Fabri M. Evaluacija rezultata u koronarnoj hirurgiji primenom EuroScore-a. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139(1-2):25-9.

70.Borovitz LM Jr, Baumgartner WA, Yuh DD.Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann ThoracSurg* 2004; 78: 159-166.

71.Taboada CR, Duran Mariño JL, Garcia Colodro JM, Pena Holguin J, Martinez Gallego EL. Clinical Outcomes after Carotid Endarterectomy in Patients with ContralateralCarotid Occlusion *Ann Vasc Surg*. 2016;1:30021-30028.

72. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes E, Fernandes J, Biasi G, Norgren L.ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 1-19.

73. . Snider F, Rossi M, Manini R, Moduggno P, Glieca F, Scapigliatia A, Luciani N, Vincenconi C, Schiavello R. Combined surgery for cardiac and carotid disease:

management and results of a rational approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 523-527.

74. . Atkins CW, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Madsen JC, MacGillvray TE, Lamuraglia GM, Cambria RP. Late results of combined carotid and coronary surgery using actual versus actuarial methodology. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2091-2097.

75. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008;168:1333-9.

76. Elias-Smale SE, Wieberdink RG, Odink AE, et al. Burden of atherosclerosis improves the prediction of coronary heart disease but not cerebrovascular events: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2011;32: 2050-8.

77. . Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95.

78. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303:1610-1616.

79. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:438-44.

80. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of

Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2935–59.

81. Woong Park H, Ho Kim W, Ki-Hong K et al. Carotid plaque is associated with increased cardiac mortality in patients with coronary artery disease. J Cardiol 2013; 658-663.

82. Sharma V, Salil D, Soon P et al. Meta-Analysis of Staged Versus Combined Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting Ann Thorac Surg 2014;97:102–10.

83. Gaibazzi N, Rigo B, Facchetti C, et al. Ultrasound carotid intima-media thickness, carotid plaque and cardiac calcium incrementally add to the Framingham Risk Score for the prediction of angiographic coronary artery disease: A multicenter prospective study. J Cardiol 2014;177:708–710)

84. Naylor AR, Brown MJ. Stroke after Cardiac Surgery and its Association with Asymptomatic Carotid Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg/ table 1. 2011; 607–624.

85. J. Schoof, W. Lubahn, M. Baemer, R. Kross, C.-W. Wallesch, A. Kozián, et al. Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with an increased risk of stroke with cardiopulmonary bypass. Thorac Cardiovasc Surg, 2007; 690–696.

86. Manabe, T. Shimokawa, T. Fukui, K.-U. Fumimoto, N. Ozawa, H. Seki, et al. Influence of carotid artery stenosis on stroke in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg, 2008;1005–1008.

87. Pickett et. Al. Carotid Bruits and Cerebrovascular Disease Risk A Meta-Analysis. Stroke. 2010;41:2295-2302.



88. Barbut D, Hinton RB, Szatorski IP et al. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal stroke 1994;25:2398-2402.
89. Mickleborough LL, Walker PM, Takagi Y et al. Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112: 1250–1259.
90. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. N Engl J Med 1996; 335: 1587–1563.
91. Wareing TH, Davila-Roman VG, Daily WB et al. Strategy for the reduction of stroke incidence in cardiac surgical patients Ann Thorac Surg 1993; 55: 1400–1408.
92. Sheiman, R.G. D'Othée J, Roentg Am J. Screening Carotid Sonography before Elective Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Who Needs It 2007;188: W475-W479.
93. Stamou SC, Hill PC, Dargas G, et al. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. Stroke 2001; 32:1508–1513.
94. Gerraty RP, Gates PC, Doyle JC. Carotid stenosis and perioperative stroke risk in symptomatic and asymptomatic patients undergoing vascular or coronary surgery. Stroke 1993; 24:1115–1118.
95. Goto T, Baba T, Yoshitake A, Shibata Y, Ura M, Sakata R Craniocervical and aortic atherosclerosis as neurologic risk factors in coronary surgery. Ann Thorac Surg 2000; 69: 834–840.
96. Bronster DJ. Neurologic complications of cardiac surgery: current concepts and recent advances. Curr Cardiol Rep 2006;8:9 -16.
97. New York State Cardiac Advisory Committee. Adult Cardiac Surgery in New York State 2001–2003. Albany, NY: New York State Department of Health; 2005.

98. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16: 9 -13.

99 Warwick R, Sastry P, Fontaine E, Poullis M. Carotid artery diameter, plaque morphology, and hematocrit, in addition to percentage stenosis, predict reduced cerebral perfusion pressure during cardiopulmonary bypass: a mathematical model. *J Extr Corpor Technol* 2009;41:92-6.

100. Byrne J, Darling III RC, Roddy SP, Mehta M, Paty PSK, Kreienberg PB, et al. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic high-grade stenoses: An analysis of 758 procedures. *J Vasc Surg* 2006; 44: 67-72.

101. Aydin E, Ozen Y, Sarikaya S, Yukseltan I. Simultaneous coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy can be performed with low mortality rates; *CVJ Africa* 2014; 25:131-133.

102. Faggioli GL, Curl GR, Ricotta JJ. The role of carotid screening before coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 1990; 12: 724-731.

103. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group and the Ischemia Research and Education Foundation investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1857-1863.

104. Hertzner NR, Loop FD, Beven EG, O'Hara PJ, Krajewski LP. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. *J VascSurg* 1989;9:455- 63.

105. Narcis H. Reduction in hospitalisation rates following simultaneous carotidendarterectomy and coronary artery bypass grafting; experience from a single centre. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 367-372.
- 106 . Akins LW, Moncure AC, Daggett WM. Safety and efficiency of concomitant carotid and coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 311-317.
- 107 . Trachiotis GD, Pfister AJ. Management strategy for simultaneous carotid endarterectomy and coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1013-1018.
- 108.Takach TJ, Reul GJ, Cooley DA, Duncan JM, Ott DA, Livesay JJ, et al. Is an integrated approach warranted for concomitant carotid and coronary disease? *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 16-22.
- 109.Jones W D,Stone HD,Conrad FM et al. Regional use of combined carotid edarterectomy/coronary artery bypass graft and the effect of patient risk. *J Vasc Surg* 2012;56:668-675.
110. Gopaldas R R , Chy D, Dao T K , Huh J, LeMaireS, Lin P, Coselli J, MD, Bakaeen F.Staged Versus Synchronous Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting: Analysis of 10-Year Nationwide Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1323-9.
- 111.Naylor AR. Managing patients with symptomatic coronary and carotid artery disease. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2010; 22: 70-76.
112. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, Bell PR. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;5:380-9.

113. Ricotta JJ, Wall LP, Blackstone E. The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study. *J Vasc Surg* 2005; 41:397–401.
114. Brott GT et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/AIP/SCAI/SIR/NIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *Circulation*. 2011;124:e54-e130.
115. Schierling W, Troidl H, Apfelbeck H, Troidl C, Kasprzak PM, Schaper W, Schmitz-Rixen T. Cerebral arteriogenesis is enhanced by pharmacological as well as fluid-shear-stress activation of the Trpv4 calcium channel. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:589e96.
116. Filosoufi et al. Incidence, Topography, Predictors and Long-Term Survival After Stroke in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2008;85:862–71865/
117. Schaffrath G. et al. Association of sex hormones with incident 10-year cardiovascular disease and mortality in women *Maturitas*. 2015; 82:424–430
118. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60: 259–66.
119. Kumar SM, Wang JC, Barry MC, Farrell L, Kelly CJ, Fitzgerald PH et al. Carotid stump syndrome: outcome from surgical management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:214–9.
120. Kolh P et al. Concurrent coronary and carotid artery surgery: factors influencing perioperative outcome and long-term results : *Eur Heart J* 2006; 27: 49-56.
121. Jones WD et al. Regional use of combined carotid endarterectomy/coronary artery bypass graft and the effect of patient risk. *J Vasc Surg* 2012;56:668-76.

122. Gopaldas R, ChuTam Dao, Huh DJ, LeMaire S, Lin P, , Coselli J, Bakaeen F. Staged Versus Synchronous Carotid Endarterectomy and Coronary Artery Bypass Grafting: Analysis of 10-Year Nationwide Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1323-9.

123. Fareed KR, Rothwell PM, Mehta Z, Naylor AR. Synchronous carotid endarterectomy and off-pump coronary bypass: an updated, systematic review of early outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:375-8.

124. Chiti E, Troisi N, Marek J, et al. Combined carotid and cardiac surgery: improving the results. *Ann Vasc Surg* 2010; 24:794-800.

125. Estes JM, Khabbaz KR, Barnatan M, Carpino P, Mackey WC. Outcome after combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass is related to patient selection. *J Vasc Surg* 2001;33:1179-84.

126. Holt PJ, Poloniecki JD, Loftus IM, Thompson MM. Meta-analysis and systematic review of the relationship between hospital volume and outcome following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:645-51.

127. Kovacevic P, Redzek A, Kovacevic-Ivanovic S, Velicki L, vanovic V, Kieffer E. Coronary and carotid disease: single centre experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:483-9.

128. Rerkasem K, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD000160.

129. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic Review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *As J Surg*. 2011;34:32-440.

130. Bond R, Rerkasem K, Naylor AR, AbuRahma AF, Rothwell PM. 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;40:1126-1135.

131.Muto et al. Patches for carotid artery endarterectomy: Current materials and prospects . *J Vasc Surg* 2009;50:206-13.

132. Papakostas CJ, Avgos S, Nasis C et al. Ten-year comparative analysis of bovine pericardium and autogenous vein for patch angioplasty in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 1213-1218.

133.Halm EA, Tuhim S, Wang JJ, Rockman C, Riles TS, Chassin MR, et al. Risk factors for perioperative death and stroke after carotid endarterectomy: results of the New York carotid artery surgery study. *Stroke* 2009;40:221-9.

134. Yavas S, Mavioglu L, Kocabeyoglu S, Iscan HZ, Ulus AT, Bayazit M, et al. Is female gender really a risk factor for carotid endarterectomy? *Ann Vasc Surg* 2010;24:775-85.

135. Sarac TP, Hertzner NR, Mascha EJ, O'Hara PJ, Krajewski LP, Clair DG, et al. Gender as a primary predictor of outcome after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2002;35:748-53.

136.Harthun NL, Kongable GL, Baglioni AJ, Meakem TD, Kron IL. Examination of sex as an independent risk factor for adverse events after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;41:223-30.

137. Dorigo W, Pulli R, Marek J, Troisi N, Pratesi G, Innocenti AA, et al. Carotid endarterectomy in female patients. *J Vasc Surg* 2009;50: 1301-6; discussion: 1306-7.

138.Solimene MC. Coronary heart disease in women: a challenge for the 21st century. *Clinics.* 2010; 65 (1):99-106.

139. Ennker IC, Albert A, Pietrowski D, Bauer K, Ennker J, Florath I. Impact of gender on outcome after coronary artery bypass surgery. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2009; 17(3):253–8.

140. Domanski JM, E. Farkouh EM, E. Zak V et al. Predictors of Stroke Associated With Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2015;115:1382e1388.

141. Burgess SN, Mussap CJ, French JK. Management of acute coronary syndromes in patients with diabetes: implications of the FREEDOM trial. *Clin Ther*. 2013;8:1069-1075.

142. Mack MJ, Head SJ, Holmes DR Jr, Ståhle E, Feldman TE, Colombo A, Morice MC, Unger F, Erglis A, Stoler R, Dawkins KD, Serruys PW, Mohr FW, Kappetein AP. Analysis of stroke occurring in the SYNTAX trial comparing coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the treatment of complex coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:344e354.

143. Tarakji K, Sabik J, Bhudia S, Batizy L, Blackstone E. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA* 2011;305:381e390.

144. Dávila-Román VG, Phillips KJ, Daily BB, Dávila RM, Kouchoukos NT, Barzilai B. Intraoperative transesophageal echocardiography and epiaortic ultrasound for assessment of atherosclerosis of the thoracic aorta. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(4):942-947

145. Wilson MJ, Boyd SY, Lisagor PG, Rubal BJ, Cohen DJ. Ascending aortic atheroma assessed intraoperatively by epiaortic and transesophageal echocardiography. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(1):25-30

146. Rosenberger P, Shernan SK, Löffler M, et al. The influence of epiaortic ultrasonography on intraoperative surgical management in 6051 cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(2):548-553
147. Sabik JF, Neme H, Lytle BW, et al. Cannulation of the axillary artery with a side graft reduces morbidity. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(4):1315-1320.
148. Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J, et al. Does the arterial cannulation site for circulatory arrest influence stroke risk? *Ann Thorac Surg.* 2004;78(4):1274-1284
149. S Myawaki S, Maeda K. Surgical Treatment for Cervical Carotid Artery Stenosis in the Elderly: Importance of Perioperative Management of Ischemic Cardiac Complications. *Neurol Med Chir* 2014;54: 120-12.
150. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Luengoernandez R, Leal J, Gray A, Rayner M. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. Brussels: European Heart Network, Sophia Antipolis: European Society of Cardiology, 2012.
151. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:333-350.
152. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *Br Med J* 2012;344:d8059.
153. WHO Monica Project. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook: World's Largest Study of Heart Disease Stroke, Risk Factors and Population trends 1979-2002. Geneva: WHO; 2003.



154. Brener BJ, Brief DK, Alpert J, Goldenkranz RJ, Parsonnet V. The risk of stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis undergoing cardiac surgery: a follow-up study. *J Vasc Surg* 1987;5:269-79. 155.

155. Barnes RW, Liebman PR, Marszalek PB, Kirk CL, Goldman MH. The natural history of asymptomatic carotid disease in patients undergoing cardiovascular surgery. *Surgery* 1981;90:1075-83.

156. Bernhard VM, Johnson WD, Peterson JJ. Carotid artery stenosis. Association with surgery for coronary artery disease. *Arch Surg* 1972;105: 837-40.

157. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Clark PM, Martinez B, Durham SJ, et al. Operative and 5-year outcomes of combined carotid and coronary revascularization: review of a large contemporary experience. *Ann Thorac Surg* 2002;73:491-7; discussion 497-8.

158 The Influence of Asymptomatic Significant Carotid Disease on Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* Vol 29, January 2005;88-90.

159. Borhani-Haghighi A, Emami M, Vasaksi AS et al. Large-vessel stenosis in the patients with ischemic stroke in Iran: Prevalence, pattern, and risk factors. *J Vasc Interv Neurol*. 2015 Feb;8(1):11-6.

160. Radak Dj, Ilijevski N, Nenezić D et al. Temporal trends in eversion carotid endarterectomy for carotid atherosclerosis: single-center experience with 5,034 Patients. *Vascular*. 2007;vol15 4:205-210.

161. Pezzano A, Faletra F, scarpini S. Echocardiographic evaluation during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cardiovasc Imag* 1989;1:13.