

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Slobodan Tanasković

**KLINIČKI ZNAČAJ PREDIKTIVNIH FAKTORA
U NASTANKU I LEČENJU KAROTIDNE
RESTENOZE KOD PACIJENATA NAKON
EVERZIONE ENDARTEREKTOMIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Dr Slobodan Tanasković

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF PREDICTIVE
FACTORS IN DEVELOPMENT AND
TREATMENT OF CAROTID RESTENOSIS IN
PATIENTS AFTER EVERSION
ENDARTERECTOMY**

Doctoral dissertation

Belgrade 2016.

Mentor:

Prof. Dr Đorđe Radak, redovni profesor katedre Hirurgije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu, direktor Klinike za vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti «Dedinje», redovni član Srpske Akademije Nauka i Umetnosti.

Komentor:

Doc. Dr Petar Otašević, docent na katedri kardiologije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Članovi komisije:

1. **Prof. Dr Lazar Davidović – Predsednik komisije.** Redovni profesor na katedri Hirurgije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu, direktor Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije.
2. **Prof. Dr Predrag Milojević**, profesor na katedri Hirurgije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu, načelnik Kardiohirurgije Instituta za kardiovaskularne bolesti «Dedinje», direktor Instituta za kardiovaskularne bolesti «Dedinje».
3. **Doc. Dr Zoran Rančić**, docent na katedri Hirurgije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Cirihu, Švajcarska.

Zahvaljujem se:

Akademiku Prof. Dr Đorđu Radaku, mom mentoru, na svemu što je za mene učinio u poslednjih 10 godina, koji me je uveo u svet hirurgije i nauke, zbog toga što je imao viziju i što je verovao,

Mojim roditeljima na svemu što su za mene u životu učinili, čija mi je ljubav i podrška davala snagu da uvek istrajem, da se borim i nikada ne predajem,

Mom bratu Vladimiru i njegovoj porodici što su verovali u mene,

Supruzi Jovani na razumevanju, ljubavi, pažnji i toplini doma koju mi je pružila.

Rad posvećujem sinovima Vasiliju i Savi, koji me oplemenjuju, koji mi daju smisao, zbog kojih volim, zbog kojih se borim...

KLINIČKI ZNAČAJ PREDIKTIVNIH FAKTORA U NASTANKU I LEČENJU KAROTIDNE RESTENOZE KOD PACIJENATA NAKON EVERZIONE ENDARTEREKTOMIJE

Dr Slobodan Tanasković

Uvod: Karotidna endarterektomija je vrlo pouzdana metoda za lečenje simptomatske i asimptomatske visoko-stepene karotidne stenoze. Karotidna restenoza predstavlja ponovno suženje karotidne arterije koje nastaje kao rezultat neointimalne hiperplazije u ranom postoperativnom periodu (unutar 36 meseci) ili rekurentnih aterosklerotskih lezija u kasnijem toku. Nekoliko studija je pokazalo da je povišena koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) nezavistan prognostički faktor budućih kardioloških ishemičnih događaja, ali je malo raspoloživih podataka koji govore o povezanosti karotidne ateroskleroze i serumske koncentracije hs-CRP i drugih proteina akutne faze inflamacije.

Ciljevi: Cilj naše studije bio je da ispitamo uticaj preoperativno i neposredno post operativno (48h) povišenih vrednosti sistemskih markera inflamacije („high sensitive“ C-reaktivni protein (hs-CRP), C3 komplement i fibrinogen), njihovih oscilacija i uticaj na nastanak karotidne restenoze nakon everzione endarterektomije tokom praćenja. Takođe smo analizirali uticaj infamatorne komponente i strukture karotidnog plaka na nastanak karotidne restenoze kao i uticaj svih faktora rizika i drugih udruženih oboljenja. Poslednji cilj bio je da uporedimo rezultate perkutane angioplastike i ponovnog hirurškog lečenja pacijenata sa karotidnom restenozom uz evaluaciju prediktivnih faktora koji mogu imati uticaja na konačni ishod oba modaliteta lečenja.

Materijal i metode: Ispitivanjem obuhvaćeno je 300 pacijenata kojima je na Klinici za Vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ učinjena everziona karotidna endarterektomija od 1.marta do 1. avgusta 2010. godine. Analizirana je serumska koncentracija „high-sensitive“ C-reaktivnog proteina (hs-CRP), fibrinogena i C3 komplementa na dan operacije neposredno pre endarterektomije, 48 časova nakon endarterektomije, kao i na redovnim kontrolnim pregledima nakon 1 meseca, 6 meseci, godinu dana i dve godine.

Drugi deo studije podrazumeva retrospektivnu analizu i komparaciju endovaskularnih i ponovnih hirurških procedura učinjenih kod pacijenata sa karotidnom restenozom u periodu od 2002-2012. godine. U tom periodu ukupno je učinjeno 319 perkutanih angioplastika i 52 ponovne hirurške procedure kod pacijenata sa karotidnom restenozom. Analizirano je prisustvo postproceduralnog morbiditeta kao i neurološki i ukupni mortalitet. Kod svih pacijenata analizirana je prediktivna vrednost svih faktora rizika u odnosu na ishod nakon angioplastike i ponovnog hirurškog lečenja.

Rezultati: Pacijenti koji su imali povišene vrednosti hs-CRP-a na dan operacije su imali povišeni rizik za nastanak rane karotidne restenoze unutar godinu dana kao i pacijenti koji su imali povišene vrednosti fibrinogena 48h nakon operacije. Pacijenti koji posle operacije nisu uzimali aspirin su imali povišeni rizik za nastanak karotidne restenoze. Pokazalo se da je pol značajan, nezavisan prediktor nastanka restenoze pri čemu žene imaju veći rizik za nastanak restenoze nego muškarci (odds ratio = 0.351; $p=0.030$). Muškarci koji su uzimali aspirin i imali inflamacijski skor >2 (povišena 2 od 6 faktora inflamacije) imali su i veći rizik za nastanak restenoze tokom praćenja u poređenju sa pacijentima koji su imali inflamacijski skor <2 . Jednostavnom primenom vrednosti uzimanja/ne uzimanja aspirina nakon operacije i vrednosti fibrinogena 48h nakon operacije u Fišerovoj jednačini, moguće je izračunati da li će pacijent imati značajan rizik za nastanak rane karotidne restenoze unutar godinu dana ili neće imati rizik za nastanak karotidne restenoze. Takođe, pacijenti koji imaju hipotireozu imali su i veći rizik za nastanak karotidne restenoze. Što se tiče modaliteta lečenja, nema značajnih razlika u ishodu angioplastike i „redo“ operativnog lečenja u svim posmatranim ishodima, osim u odnosu na pojavu post-proceduralnog moždanog udara i rekurentne restenoze sa boljim rezultatima karotidnog stentinga. Pacijenti koji su imali prethodni tranzitorni ishemični atak imaju veći rizik od nastanka postoperativnog moždanog udara nakon «redo» operativnog lečenja karotidne restenoze. Sa druge strane, ženski pol, pušenje, koronarna bolest, lokalizacija restenoze i kalcifikacije plaka, tip stenta i cerebralne protekcije imaju značajan uticaj na lošiji ishod karotidne angioplastike.

Zaključak: Rezultati naše studije pokazuju da inflamacija ima važnu ulogu u nastanku karotidne restenoze nakon everziona endarterektomije. Kliničkom primenom dobijenih rezultata moguće je identifikovati pacijente koji imaju povišeni rizik za nastanak karotidne restenoze i kod istih agresivnijom terapijom uticati na smanjenje stope restenoze. Posebno je važno otkiće jednačine kojom se izračunava rizik od nastanka restenoze što može biti od velikog medicinskog i naučnog značaja. Što se tiče lečenja karotidne restenoze pokazano je da su obe procedure bezbedne, sa ipak malo boljim rezultatima karotidnog stentinga, a takođe su dobijeni i važni prediktori ishoda obe procedure koji mogu imati uticaj na odabir odgovarajuće procedure kod svakog pacijenta.

Ključne reči: karotidna restenoza, hs-CRP, inflamacija, karotidna angioplastika, ponovno („redo“) operativno lečenje.

Naučna oblast: vaskularna hirurgija

Uža naučna oblast: karotidna hirurgija

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF PREDICTIVE FACTORS IN
DEVELOPMENT AND TREATMENT OF CAROTID RESTENOSIS IN
PATIENTS AFTER EVERSION ENDARTERECTOMY**

Dr Slobodan Tanasković

Objective: Carotid endarterectomy is known as very reliable procedure for symptomatic and asymptomatic carotid stenosis treatment. Carotid restenosis represents recurrent stenosis that occurs as a result of neointimal hyperplasia in the early postoperative period (within 36 months) or recurrent atherosclerotic lesions in the following period. Several studies have shown that increased C-reactive protein (CRP) values is independent prognostic factor of future cardiological ischemic events, but there is a few studies that describe connection between CRP serum concentration, carotid atherosclerosis and other acute inflammatory phase proteins.

Aims: The aim of our study was to examine influence of increased values of markers of systemic inflammation (high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), C3 complement and fibrinogen) taken just before and after the surgery, its oscillations and its mutual impact on carotid restenosis development after eversion endarterectomy. We have also analyzed the impact of inflammatory component and structure of the carotid plaque on carotid restenosis development as well as influence of all risk factors and other comorbidities. The last aim was to compare the outcome of percutaneous angioplasty and “redo” surgical treatment in patients with carotid restenosis with evaluation of predictive factors influencing the final outcome in both treatment modalities.

Methodology: In the presented study, 300 patients were included in whom eversion carotid endarterectomy was performed from 1st march till 1st august 2010. on the Vascular surgery Clinic, “Dedinje” cardiovascular Institute. We have analyzed serum concentration of hs-CRP, fibrinogen and C3 complement taken just before the surgery (06h), 48h after the surgery and on the regular check-ups after 1 month, 6 months, one year and two years. In then second part of the presented study we have retrospectively compared the outcomes of endovascular and “redo” surgical treatment of patients with carotid restenosis in the period from 2002. till 2012.

During this period a total of 319 percutaneous angioplasty procedures were performed and 52 “redo” surgical procedures. We have analyzed post procedural morbidity as well as neurological and overall mortality. In all patients we have evaluated predictive value of all risk factors and other comorbidities influencing outcome of both procedures.

Results: Patients with increased values of hs-CRP just before the surgery (06h) had increased risk of carotid restenosis occurrence during the follow up as well as patients with increased fibrinogen values 48h after the surgery. Patients who were not taking aspirin had increased risk of carotid restenosis occurrence as well. Gender showed to be independent predictor of restenosis occurrence with females having higher risk for restenosis during the follow up, (odds ratio = 0.351; p=0.030). Males taking aspirin and inflammation score >2 (increased 2 out of 6 inflammation markers) had increased risk for restenosis when compared to males with inflammation score <2. With simple implementation in the Fishers’ equation of the data referring to aspirin use (taking/not taking) and fibrinogen values 48h after the surgery (normal/elevated) we can calculate wheatear a patient will have high risk of early restenosis occurrence with the first year or will not have an increased risk. Likewise, patients with hypothyreosis had increased risk of restenosis occurrence as well. As for treatment modalities, there is no significant difference between carotid angioplasty and “redo” surgical treatment in all evaluated outcomes except for post procedural stroke and recurrent restenosis rate with better results of carotid stenting. Previous transient ischemic attack was independent predictor for postoperative stroke in patients with “redo” surgical treatment. On the opposite, female gender, smoking, coronary artery disease, restenosis localization, plaque calcifications, type of the stent and cerebral embolic device have influence on adverse outcome of carotid stenting.

Conclusion: The results of the presented study clearly indicate that inflammation has significant role in carotid restenosis growth after eversion endarterectomy. With clinical implementation of obtained results it is possible to identify high-risk patients for carotid restenosis resulting in more aggressive medical therapy in such patients finally leading to decrease of restenosis rate. Particularly important is the discovery of the equation calculating the risk of restenosis that could be of great medical and scientific importance.

As for carotid restenosis treatment, our results showed that both procedures are safe with a little bit better results of carotid angioplasty while on the other hand we have obtained important predictors of outcome of both procedures that could influence appropriate selection of the procedure in each specific patient.

Key words: carotid restenosis, high-sensitive CRP, inflammation, carotid angioplasty, repeated - „redo“ surgical treatment.

Research area: vascular surgery

Special topics: carotid surgery

Sadržaj:

<u>1. UVOD</u>	<u>1</u>
1.1. ISTORIJAT I ZNAČAJ KAROTIDNE HIRURGIJE	2
1.2. EVERZIONA KAROTIDNA ARTEREKTOMIJA	6
1.2.1. INDIKACIJE ZA KAROTIDNU ENDARTEREKTOMIJU	6
1.2.2. MORFOLOGIJA KAROTIDNOG PLAKA U INDIKACIONIM RAZMIŠLJANJIMA	8
1.2.3. OPERATIVNA TEHNIKA EVERZIONE KAROTIDNE ENDARTEREKTOMIJE	13
1.2.4. ARGUMENTI ZA I PROTIV PRIMENE EVERZIONE KAROTIDNE ENDARTEREKTOMIJE	20
1.2.5. POSTOPERATIVNE NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE	22
1.3. KAROTIDNA RESTENOZA	24
1.3.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA	24
1.3.2. DIJAGNOSTIKA KAROTIDNE RESTENOZE	25
1.3.3. LEČENJE KAROTIDNE RESTENOZE	27
1.3.4. HS-CRP I KAROTIDNA RESTENOZA	29
1.3.4.1. „HIGH-SENSITIVE“ C-REAKTIVNI PROTEIN (HS-CRP), KAROTIDNA ATEROSKLEROZA I RESTENOZA	29
1.3.4.2. Uticaj antitrombocitne i statinske terapije na hs-CRP	30
<u>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</u>	<u>32</u>
<u>3. METODOLOGIJA</u>	<u>33</u>
3.1. PROTOKOL KLINIČKE STUDIJE	34
3.1.1. Analiza prediktornih faktora u nastanku karotidne restenoze nakon everzione endarterektomije	34
3.1.2. Usporedna analiza ishoda ponovnog "redo" hirurškog lečenja i karotidne angioplastike u lečenju pacijenata sa karotidnom restenozom nakon everzione endarterektomije	36
3.2. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	37
<u>4. REZULTATI</u>	<u>38</u>

4.1. ANALIZA PREDIKTORNIH FAKTORA ZA NASTANAK KAROTIDNE RESTENOZE NAKON EVERZIONE ENDARTEREKTOMIJE	39
4.1.1. ANALIZA UTICAJA PREOPERATIVNOG I NEPOSREDNO POSTOPERATIVNOG INFLAMACIJSKOG STATUSA, NJIHOVIH VARIJACIJA I STRUKTURE KAROTIDNOG PLAKA NA NASTANAK RESTENOZE TOKOM PRAĆENJA	39
4.1.2. ISPITIVANJE UTICAJA INFLAMATORNIH FAKTORA NA NASTANAK RANE RESTENOZE (UNUTAR GODINU DANA)	44
4.1.3. ANALIZA SVIH DEMOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA, FAKTORA RIZIKA I UDRUŽENIH OBOLJENJA NA NASTANAK RESTENOZE TOKOM PRAĆENJA	51
4.1.4. ANALIZA UTICAJA INFLAMACIJSKIH PARAMETARA NA NASTANAK RESTENOZE U UDALJENOM PERIODU	64
4.2. ANALIZA UTICAJA PREDIKTIVNIH FAKTORA NA ISHOD LEČENJA KAROTIDNE RESTENOZE – PONOVRNOG OPERATIVNOG LEČENJA I PERKUTANE ANGIOPLASTIKE	69
4.2.1. ANALIZA UTICAJA PREDIKTIVNIH FAKTORA NA ISHOD PONOVRNOG OPERATIVNOG LEČENJA KAROTIDNE RESTENOZE	69
4.2.2. ANALIZA UTICAJA PREDIKTIVNIH FAKTORA NA ISHOD PERKUTANE ANGIOPLASTIKE KAO MODALITETA LEČENJA KAROTIDNE RESTENOZE	74
4.3. UPOREDNA ANALIZA PONOVRNOG „REDO“ OPERATIVNOG LEČENJA I KAROTIDNOG STENTINGA U LEČENJU KAROTIDNE RESTENOZE	75
4.3.1. KARAKTERISTIKE „REDO“ OPERATIVNOG LEČENJA	75
4.3.2. KARAKTERISTIKE PERKUTANE ANGIOPLASTIKE LEČENJA KAROTIDNE RESTENOZE	77
4.3.3. UPOREDNA ANALIZA PONOVRNOG „REDO“ OPERATIVNOG LEČENJA I KAROTIDNOG STENTINGA U LEČENJU KAROTIDNE RESTENOZE	81
5. DISKUSIJA	88
6. ZAKLJUČCI	97
7. LITERATURA	100

1. UVOD

1.1. ISTORIJAT I ZNAČAJ KAROTIDNE HIRURGIJE

Moždani udar, naziva se i šlog, stroke, cerebrovaskularni iktus, moždani infarkt, apopleksija). Izraz „*apoplexia*“ (udar) vezuje se za antičkog grčkog lekara *Hipokrata* (Slika 1) i njegove spise iz perioda 460-380 g.p.n.e. u kojima se navodi da „neobični napadi trnjenja i anestezija znače približavanje apopleksije“. Šlog je smatran božjom kaznom i postojala je dogma o „razmekšavanju malih krvih sudova u mozgu“, zbog čega je u narodu počeo da se koristi izraz „moždana kap“.



Slika 1. Hipokrat – antički grčki lekar, „otac medicine“ (460 g. p.n.e. – 377 g.p.n.e.)

Galen (131-201 godina posle Hrista) je animalnim disekcijama otkrio da arterije sadrže krv. Dedukcijom je zaključio da krv ishranjuje mozak. *Rete mirabile* (čudesna mreža) - arterijski pleksusi na bazi mozga, gde nastaje „*animal spirit*“ - životvorni duh (duša).

Reč „*karotida*“ izvedena je iz grčkog „*karos*“ (tonjenje u duboki san). Pritiskanje karotidne arterije izaziva privremeni gubitak svesti. Koristi se kao manevar u cirkuskim predstavama i dečjim igrama, za simuliranje hipnoze. Karotidne arterije nazvane su „*Arteria-e soporales*“ ili „arterije sna“. [1,2]

Sir Astley Cooper 1805. godine uspešno obavlja ligaturu karotidne arterije zbog aneurizme. Dve decenije kasnije, 1828. godine, *Abercrombie* je pokazao da okluzivna karotidna bolest izaziva „*deterioraciju mozga*“ kao što periferna ishemija dovodi do

gangrene. *Virchow* je 1856. godine zaključio da postoji veza između karotidne tromboze i ishemije mozga sa posledičnim slepilom. Početkom dvedesetog veka, dolazi do novih otkrića u ovoj oblasti. *Chiari* 1905. godine otkriva da trombotični depoziti na bazi karotidnog plaka izazivaju embolizaciju moždanih arterija i šlog.

Carrel (Slika 2) 1905. godine objavljuje antologijski rad o tehnici arterijskih anastomoza u eksperimentima na životinjama (kamen temeljac vaskularne i transplantacione hirurgije), za koju kasnije dobija Nobelovu nagradu.



Slika 2. Alexis Carrel (1873 – 1944) hirurg koji je prvi kreirao i proučavao vaskularne anastomoze, biolog, eugeničar i dobitnik Nobelove nagrade za fiziologiju i medicinu 1912.

Da je arteritis brahiocefaličnog stabla i supraaortičnih grana razlog isheičnih lezija na retini pokazao je *Takayasu* 1908. godine.

Hunt je 1913. zaključio da tromboza karotidne arterije dovodi do kontralateralne hemiplegije.

Izraz „cerebralna klaudikacija“ uspostavlja analogiju sa drugim okluzivnim arterijskim bolestima koje izazivaju ishemiju ekstremiteta ili organa.

Egas Moniz 1927. godine u Portugalu razvija tehniku karotidne arteriografije (Dobio je Nobelovu nagradu za prefrontalnu leukotomiju).

Miller Fisher 1951. godine dokazuje korelaciju između patološkog nalaza na karotidnim arterijama i moždane ishemije i razlikuje hemodinamske i emboligene konsekvence karotidnog arteriosklerotičnog plaka.

Argentinski hirurški trio: *Carrea, Molins i Murphy* je 1951. godine izveo, verovatno prvi, operativni zahvat na ekstrakranijalnom delu karotidnih arterija. [3] Očuvani, distalni deo unutrašnje karotidne arterije iznad stenozе anastomoziran sa spoljašnjom karotidnom arterijom.

Hutchinson i Yates 1956. godine zaključuju da se vertebrobazilarna ishemija javlja ako je vertebralna arterija okludirana ili stenozirana arteriosklerozom, prizidnom trombozom, intramuralnom hemoragijom, disekcijom, kompresijom od strane osteofita.



Slika 3. Eastcott sa svojim timom 1954. godine izvodi prvu karotidnu rekonstrukciju zbog steno-okluzivne bolesti (St. Mary's Hospital, London)

Eastcott (Slika 3) je 1954. godine izveo resekciju stenoziranog dela unutrašnje karotidne arterije. [4] Distalni deo unutrašnje karotidne arterije anastomozirao sa zajedničkom karotidnom arterijom termino-terminalno anastomozom. Protekcija mozga izvedena je opštom hipotermijom. Pacijent je oslobođen tegoba i živeo je normalno narednih 20 godina. Nekoliko dana kasnije *Eastcott, Pickering i Rob* izveli su karotidnu endarterektomiju.

Lin i saradnici su 1956. godine izveli rekonstrukciju untrašnje karotidne arterije resekcijom arterije i interpozicijom autovenskog grafta u pacijenta sa kompletnom segmentnom okluzijom i očuvanim distalnim delom arterije. [5] Međutim, karotidna endarterektomija je istiskivala druge hirurške metode, pružajući dobre rane i udaljene rezultate.



Slika 4. Michael E. DeBakey (1908-2008) – planetarno slavni hirurg libanskog porekla. Inovator koji je osmislio i prvi uradio većinu danas klasičnih kardiovaskularnih operacija. Naučnik i edukator. Direktor Methodist Heart & Vascular Center Houston, Texas.

Prvu karotidnu endarterektomiju, onako kako se ona i danas radi, izveo je planetarno poznati hirurg *Michael E. DeBakey* 1953. godine (Slika 4), ali je ona publikovana tek 1959. godine. [6] To je postao najčešći operativni zahvat ne samo na karotidnim arterijama već i u vaskularnoj hirurgiji uopšte, ostavši to do danas u svim razvijenim zemljama sveta.



Da bi se rešio problem cerebralne protekcije tokom klemovanja karotidnih arterija primenjivana je hipotermija, hiperkarbija, hipokarbija, hipertenzija itd. Privremeni protektivni ekstraluminalni shunt uveo je *Cooley* 1956. godine, a intraluminalni protektivni shunt *Javid i Thompson* 1961. godine na osnovu sugestije *Stanley Crawford-a*.

Slika 5. Denton Cooley. (1920-) Američki hirurg poznat po prvoj implantaciji veštačkog srca

Davis i saradnici su 1956. godine uradili prvu trombendarterektomiju brahiocefaličnog trunkusa. [7] Godinu dana kasnije, Cate i Scott su uradili prvu rekonstrukciju subklavijalne i vertebralne arterije trombendarterektomijom.

Istovremeni razvoj kardiohirurgije, neurologije i vaskularne hirurgije nametao je sve češće potrebu rekonstrukcije velikih supraaortalnih stabala (brahiocefalični trunkus, početni deo zajedničke karotidne i subklavijalne arterije). [8-11] Stoga, DeBakey i saradnici 1958. godine uvode u rutinsku praksu *by pass* rekonstrukcije (anatomske i ekstraanatomske; transcervikalne i transtorakalne) za rekonstrukciju supraaortalnih grana.

Nepoverenje i predrasude zbog rizika operacija na arterijama koje snabdevaju mozak krvlju rešene su kada su završene 3 velike prospektivne multicentrične randomizirane studije [12-15]:

- *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) [12,13],
- *European Carotid Surgery Trial* (ESCT) [14],
- *Veterans Administration (VA) Symptomatic Trial* [15].

Povoljan učinak karotidne endarterektomije kod pacijenata sa simptomima ishemije i znacima karotidne stenoze (veće od 70%) je jasno pokazan. U međuvremenu naglo se u okrilju invazivne radiologije razvija endovaskularna hirurgija (dilatacija, stent, graft-stent).

1.2. EVERZIONA KAROTIDNA ARTEREKTOMIJA

1.2.1. Indikacije za karotidnu endarterektomiju

Nakon legendarne prve rekonstrukcije unutrašnje karotidne arterije koju je učinio Eastcott 1956. godine [4] kod bolesnika sa ponavljanim atacima hemiplegije, karotidna hirurgija stiče veliku popularnost. Kao svaka druga nova metoda i karotidna endarterektomija je upotrebljavana uz epizode povremene nekritične kritike i euforije.

Mnoge indikacione dileme rešene su kada su, gotovo istovremeno, završene tri velike pomenute prospektivne multicentrične randomizirane studije [12-15]: NASCET [12,13], ESCT [14] i VA [15] Symptomatic Trial, koje su prvi put jasno ukazale na izrazito povoljan učinak karotidne endarterektomije kod određenih grupa sa simptomima i znacima karotidne stenoze.

Komitet za nadgledanje rezultata NASCET [12,13] prekinuo je ovu studiju jer su prvi statistički rezultati ubedljivo pokazali dramatično bolje rezultate kod simptomatskih pacijenata sa stenozom karotidne arterije većom od 70%, koji su bili operisani, u odnosu na medikamentozno lečene pacijente. Definitivni rezultati 3 velike multicentrične prospektivne randomizirane studije pomogli su da se preciziraju indikacije za karotidnu rekonstrukciju. Osim toga, ova oblast hirurgije postala je verovatno naučno najbolje ispitan deo hirurgije uopšte.

Indikacije za karotidnu endarterektomiju se mogu razlikovati kod simptomatskih i asimptomatskih pacijenata. Simptomski bolesnici su oni sa manifestacijama hemisfernih tranzitornih ishemičkih ataka, jednostranog prolaznog gubitka vida (*amaurosis fugax*) ili ishemičkog moždanog udara.

U indikacionim razmišljanjima važna je razmotriti i:

- Učestalost ovih epizoda,
- Stepen karotidne stenoze i
- Morfološke karakteristike plaka.

Simptomatski stadijum karotidne bolesti manifestuje se prolaznim ili trajnim neurološkim deficitom u prednjem (karotidom) ili zadnjem (vertebralnom) slivu. Simptomi i znaci ishemije u karotidnom slivu su: nesvestica, omaglica, malaksalost, hemipareza, hemiplegija, amaurosis fugax, aphasio, disphasio itd. Simptomi i znaci posteriorne (vertebralne) insuficijencije su vrtoglavica, omaglice, nesvestice, dilopije, ataksija, bilateralni motorni ili senzorni deficit, nesigurnost pri hodu, homonimni defekti viđenja, dizartrija i drop ataci (iznenadni pad bez gubitka svesti). Prema težini ishemičkog neurološkog deficita mogu se razlikovati:

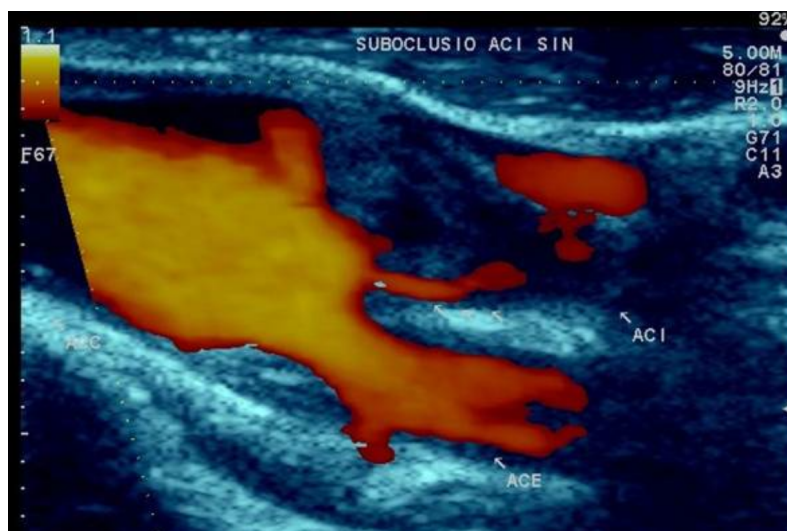
- *Tranzitorni ishemički atak (TIA):* neurološki deficit traje nekoliko minuta do 24 časa, povlači se bez posledica, ali ima tendenciju ponavljanja.
- *Crescendo TIA* odgovara učestalim hemisferičnim ili monokularnim TIA, koji traju od nekoliko minuta do nekoliko sati, ne osatavljajući rezidualni neurološki deficit u međufazama. Ishemički ataci povećavaju svoju učestalost i težinu.
- *Reverzibilni ishemički neurološki deficit (RIND)* je fokalni neurološki deficit koji traje duže od 24h. Tegobe se povlače tokom 7 dana bez zaostajanja permanentnog neurološkog deficita.
- *Progresivni ishemički neurološki deficit (PIND):* neurološki deficit koji se razvija tokom 24-48 časova i ima progresivan karakter. Akutni ishemički neurološki deficit, ili *Frischer Schlaganfall, frank stroke*.
- *Hronični ishemički neurološki deficit (HIND)* ili *Postapoplektischer Endzustand, completed stroke*, podraumeva pacijente koji su preživeli moždani udar sa definitivnim neurološkim lezijama.

Kod bolesnika sa tranzitornim ishemičkim atakom stopa rizika od moždanog udara je 12-13 % u toku prve godine od nastanka simptoma, dok je kumulacioni rizik posle pet godina 30-35 %. [12-15] Ovaj rizik je još veći u slučaju skorašnjeg tranzitornog ishemičkog ataka, učestalih ataka uz karotidnu stenozu visokog stepena. [16] Kod bolesnika koji su doživeli moždani udar, rizik za novi ishemički cerebralni insult je još veći.

1.2.2. Morfologija karotidnog plaka u indikacionim razmišljanjima

Duplex-sonografija (Slika 6) daje precizne podatke o:

- a) **Veličini plaka** (stepen stenoze),
- b) **Konfiguraciji površine plaka** (egzulceracija, prizidni tromb),
- c) **Histološkoj kompoziciji karotidnog plaka** (fibrozni, kalcifikovani, intraplakalna hemoragija).

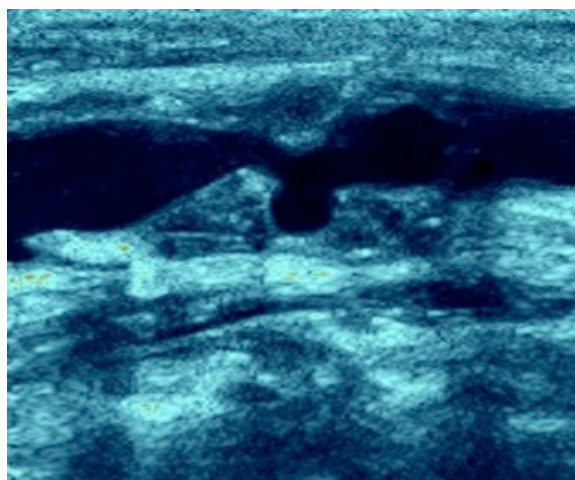


Slika 6. Kolor Duplex ultrasonografija. Subokluzija leve unutrašnje karotidne arterije (a.carotis interna- ACI)

Glavno ograničenje duplex sonografije je teško diferenciranje kompletne okluzije od subokluzije. Kompozicija arteriosklerotičnog plaka se pri Duplex-sonografiji može proceniti kao:

- a) **Heterogena:** kompleksan plak od ehogenog i eholucentnog materijala (Slika 7) i
- b) **Homogena:** plak sa uniformom ehografskom gustinom.

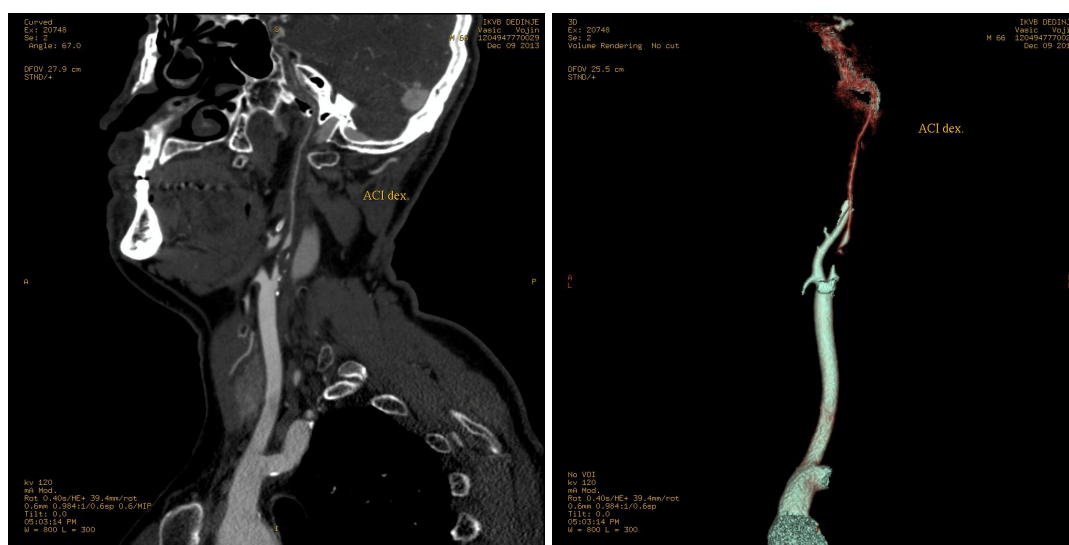
Karotidni plak kod kojeg eholucentni heterogeni areali komuniciraju sa lumenom su suspekti na egzulceraciju. Heterogen plak je mnogo češće simptomatski nego homogen plak.



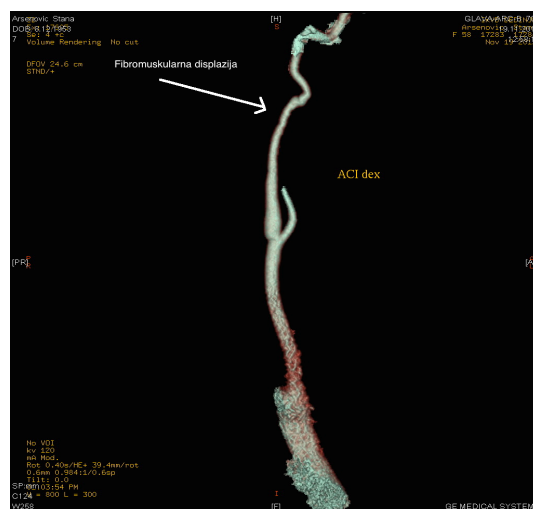
Slika 7. Kolor Duplex ultrasonografija. Heterogen plak. Ulceracija na unutrašnjoj karotidnoj arteriji koja je udružena sa fokalnom cerebralnom simptomatologijom

Ovi nalazi se mogu precizirati ehodenzitometrijom i intravaskularnom ultrasonografijom.

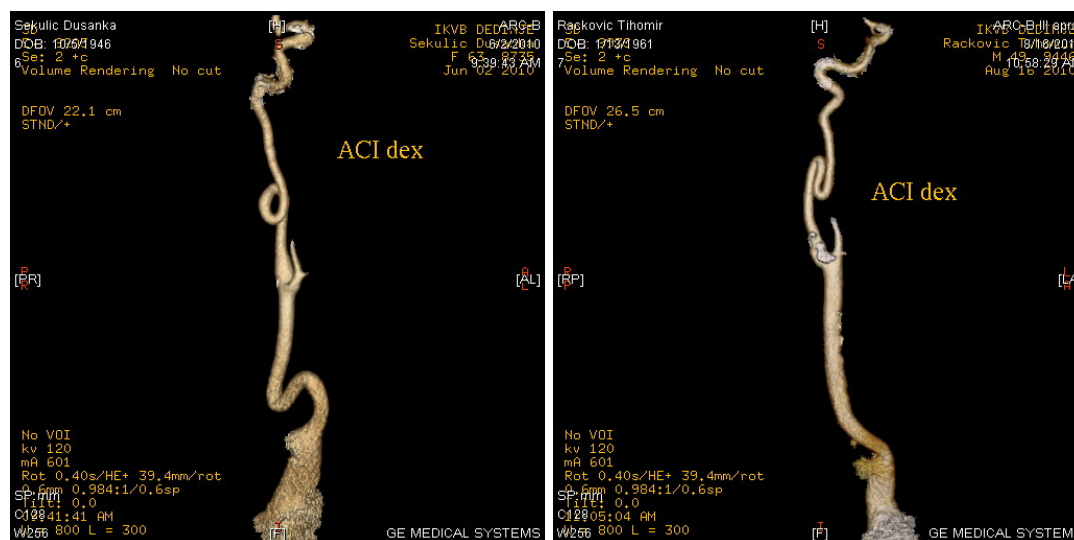
Arteriografski nalaz (multidetektor CT angiografija – MDCT) može da precizira određivanje stepena stenozе (ako je ultrazvučni nalaz nedovoljno pouzdan) i/ili da prikaže eventualne lezije onih delova arterija koje nisu dostupne neinvazivnoj dijagnostici. (Slika 8a, 8b) kao i da definiše dijagnozu ne-arteriosklerotičnih oboljenja arterija koje dovode krv do mozga (fibromuskularna displazija, arteritis, kinking, coiling). (Slika 9, 10a, 10b)



Slika 8a i 8b. MDCT arteriografija. Subokluzija desne unutrašnje karotidne arterije sa redukovanim dijametrom distalnog ekstrakranijalnog segmenta ACI – skoro totalna okluzija – „near to occlusion“



Slika 9. MDCT arteriografija. Fibromuskularna displazija distalnog ekstrakranijalnog dela desne unutrašnje karotidne arterije



Slika 10a i 10b. MDCT arteriografija. Kinking unutrašnje karotidne arterije (10a, levo) i coiling desne unutrašnje karotidne arterije (10b, desno)

Karotidna endarterektomija je pre svega profilaktička operacija (smanjenje rizika od moždanog udara). Terapijski efekat (sprečavanje novih TIA) je sekundaran. Zato mora imati jako mali perioperativni rizik. Maksimalni perioperativni rizik:

- Za asimptomatske bolesnike najveći prihvatljiv perioperacioni kombinovani morbiditet i mortalitet je 3%;
- Za simptomatske bolesnike (TIA) dozvoljeni rizik iznosi 5%;
- Za bolesnike sa moždanim udarom pre operacije rizik može biti do 7%;
- Za pacijente sa restenozom nakon ranije karotidne endarterektomije kombinovani rizik od mortaliteta i morbiditeta ne sme biti veći od 10%. [17,18]

Ustanove sa većim kombinovanim peroperativnim rizikom ne bi trebalo da se bave ovom hirurgijom, ili bi trebalo bitno da promene način svog rada.

Stavovi vodećih neurologa na polju cerebrovaskularnih bolesti su da je hirurško lečenje preporučeno kod simptomskih bolesnika sa stenozom ekstrakranijumskog dela unutrašnje karotidne arterije. [19] Većina neurologa (72 posto) to čini ukoliko je stenoza veća od 70%, svega 9,1 posto smatra stenozu veću od 80% kriterijumom za operaciju, dok je 1-2% izuzetno konzervativno (stenoza veća >90%). [19]

Međutim, mada ni studije NASCET [12,13], niti ECST [14], ne pružaju definitivne zaključke o simptomskim bolesnicima s karotidnom stenozom između 30 i 69%, čak 16,4% anketiranih neurologa upućuju ovakve bolesnike na hiruršku intervenciju, pogotovo ako je stenozirana i kontralateralna karotidna arterija.

U razmatranju indikacija za karotidnu endarterektomiju dijagnostički optimum je analiza stenozne na karotidnoj arteriji pomoću duplex-sonografije u kombinaciji sa arteriografijom. Pri tome, arteriografija je suveren metod u proceni stepena stenozne, a da duplex-sonografija pruža visoko specifične i pouzdane podatke o sastavu plaka.

Indikacije za hirurško lečenje cerebrovaskularne insuficijencije postavljaju zajedno vaskularni hirurg, neurolog, kardiolog i anesteziolog. Pri tome se razmatra:

- a) Lokalizacija, karakter i stepen arteriosklerotične lezije,
- b) Stadijum ishemičkih oštećenja mozga (neurološki status, CT),
- c) Prisustvo konkomitirajućih oboljenja, naročito kardiološki rizik.

Smisao karotidne endarterektomije može biti trostruk: 1) prevencija cerebrovaskularnog insulta, 2) otklanjanje neuroloških tegoba i 3) sprečavanje vaskularne demencije, senilnosti itd.

Indikacije za hirurško lečenje cerebrovaskularne insuficijencije su:

- TIA sa hemisferičnom ili monokularnom (amaurosis fugax) simptomatologijom, i stenozom odgovarajuće karotidne arterije većom od 75%; utoliko pre ako je egzulcerisana.
- Hronični neurološki ishemički deficit stariji od mesec dana, sa stenozom karotidne arterije većom od 75%, naročito uz kontralateralnu okluziju.
- Progresivni i regresivni ishemički neurološki deficit (pod uslovom da je CT negativan), u prvih 4 do 6 sati, kad postoji karotidna subokluzija.
- Asimptomatski pacijenti sa stenozom preko 80%, i znacima ulceracije, ako se planira druga velika operacija.

- Kinking i coiling ako je CT nalaz isključio druge cerebralne lezije osim ishemičkih uz prisustvo fokalne simptomatologije.

Kriterijumi operabiliteta su; *neurološki, angiološki i opšti.*

Neurološki kriterijumi operabiliteta: U slučaju svežeg neurološkog deficita (mesec dana), naročito ako je CT nalaz pozitivan, rekonstruktivni zahvati se ne planiraju zbog moguće konverzije ishemičnog insulta u hemoragičnu infarkciju mozga.

Arterijski (lokalni) nalaz: U principu izolovana lezija (okluzija ili stenoza manja od 75%) jednog supraaortalnog stabla, nije razlog za rekonstruktivni zahvat.

Kriterijumi opšteg operabiliteta podrazumevaju procenu o tome kako će bolesnik podneti planiranu operaciju. Zavise od opšteg stanja, kao i funkcionalne rezerve kardiorespiratornog, nervnog, ekskretornog i drugih sistema. Posebni pažnju zahteva kardiološki status. Ukoliko se sumnja na arteritis (npr. Takayasu) neophodno je proveriti sedimentaciju eritrocita uz serološka ispitivanja. Tako se izbegava operacija u aktivnoj fazi bolesti. Osim toga treba isključiti konkomitantno oboljenje renalnih arterija.

U slučaju da je okluzivna bolest u stadijumu stenozе (bez okluzije) i da nema znakova ulceracije plaka sa prizidnom trombozom (emboligeni plak) dolazi u obzir **perkutana transluminalna dilatacija** ili neka od **endovaskularnih procedura** (stent, graft-stent).

1.2.3. Operativna tehnika everzione karotidne endarterektomije

Dobra operativna tehnika je odlučujući faktor za postizanje kvalitetnih ranih i udaljenih rezultata karotidne endarterektomije. Svaka tehnička greška (intimalni ili medijalni flap, striktura na suturnoj liniji, povreda arterije klemovanjem, neadekvatna resekcija elongirane arterije, prizidna tromboza, intraoperativna ishemija ili embolizacija mozga itd.) manifestuje se ranim i/ili kasnim komplikacijama. Sistemski faktori (hiperkoagulabilnost itd.) se retko mogu okriviti za pojavu komplikacija.

Everziona karotidna endarterektomija sa reimplantacijom unutrašnje karotidne arterije bi trebalo da prevenira komplikacije eliminisanjem jatrogenih uzroka rezidualnih stenoza i drugih tehničkih grešaka koje mogu da nastanu prilikom standardne karotidne endarterektomije. [20-22]

Everziona karotidna endarterektomija podrazumeva:

- *transekciju u nivou karotidne bifurkacije,*
- *odstranjivanje arteriosklerotičnog plaka posuvrtanjem arterije,*
- *anatomsku reimplantaciju unutrašnje karotidne arterije*

Everziona karotidna endarterektomija zahteva kraće vreme klemovanja u odnosu na standardnu operaciju. [23-25] Prednosti everzione endarterektomije su: anatomska rekonstrukcija karotidne bifurkacije, kraća i transverzalno položena suturna linija. Implantacija stranog materijala (*patch*) nije potrebna. Reseciranje elongirane karotidne arterije (*kinking, coiling*) je daleko jednostavnije. Sve ovo bi trebalo da prevenira pojavu komplikacija [21,22,24,25] Među specifičnim komplikacijama čija učestalost definiše kvalitet karotidne endarterektomije izdvaja se: (1) *perioperativni šlog u ranom postoperativnom toku* i (2) *restenoza kao merilo uspešnosti kad se analiziraju udaljeni rezultati.*

Perioperativni šlog se dešava u oko 1% (a u nekim ustanovana i serijama i do 20%) pacijenata kod kojih je urađena standardna karotidna endarterektomija. [21-23, 26-29] Opisano je više od 20 različitih scenarija koji mogu izazvati perioperativni insult. Svi ovi patofiziološki mehanizmi se mogu klasifikovati kao:

- Ishemija mozga tokom klemovanja karotidnih arterija,
- Intra/postoperativna tromboza rekonstruisane (karotidne) arterije,
- Intra/postoperativna embolizacija,
- Intracerebralna hemoragija,
- Ostali mehanizmi vezani za rekonstruktivni zahvat (hiperperfuzija, edem mozga itd.),

- Incidenti koji nisu vezani za rekonstruisani arterijski segment. [22,23,27,29,30]

Jasno je da će metod koji skraćuje period intraoperativne ishemije mozga, redukuje mogućnost tromboze endarterektomisanog segmenta i ostavlja glatku (neemboligenu) površinu arterije uspešnije prevenirati perioperativni šlog. Everziona endarterektomija, ako se radi bez tehničkih grešaka, ima mogućnosti da to postigne.

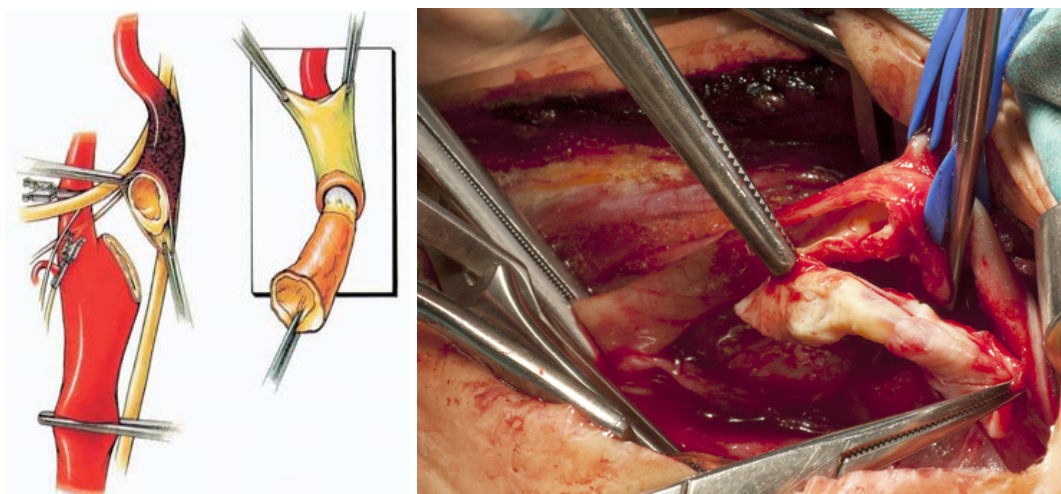
Restenoza nakon karotidne endarterektomije definiše se kao redukcija više od 50% dijametra operisane arterije na postoperativnoj duplex-sonografiji ili kontrolnoj arteriografiji. Restenoza nakon standardne karotidne endarterektomije se pojavljuje u 1,2% do 23,9% slučajeva zavisno od analizirane grupe bolesnika i dužine njihovog praćenja. [21,25,26, 30-33] Patch-angioplastika je uvedena da bi se redukovala incidenca restenoza. Međutim, ona produžava vreme trajanja operacije, vreme klemovanja, podrazumeva implantaciju autologog ili sintetskog patch-a, ima sklonost ka specifičnim komplikacijama (ruptura aneurizme venskog patch-a, stenoza na distalnom kraju suture sintetskog patch-a, infekcija). [25]

Everziona endarterektomija nema ove nedostatke. Osim toga, neadekvatna resekcija elongirane unutrašnje karotidne arterije (kinking ili coiling) smatra se čestim uzrokom restenoza [22,32,34], a jedna od prednosti everzione endarterektomije je mogućnost jednostavne i adekvatne resekcije ekscesivnog dela unutrašnje karotidne arterije. [22,25,35] Brojne studije su pokazale da everziona karotidna endarterektomija daje bolje rane i udaljene rezultate nego standardna metoda. Međutim, mnogi vaskularni hirurzi još uvek oklevaju da usvoje ovu hiruršku tehniku i da je time prošire standardni repertoar rekonstrukcija karotidnih arterija.

Preoperativna dijagnostika i indikacije: Neinvazivno i invazivno ispitivanje pacijenata koji se planiraju za everzionu endarterektomiju se ni po čemu ne razlikuje od preoperativne dijagnostike i indikacionih pravila za standardnu karotidnu endarterektomiju.

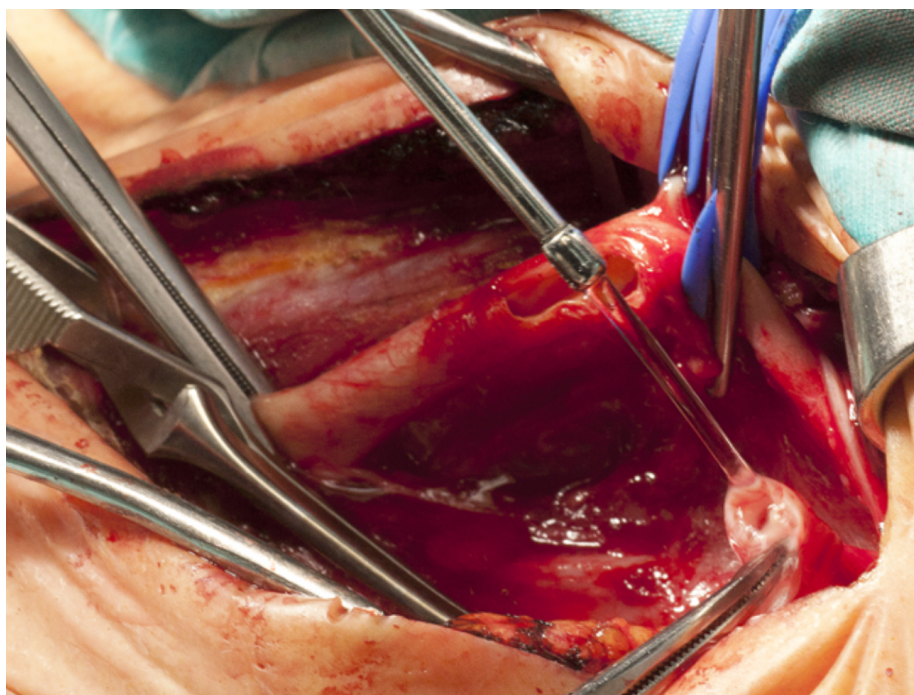
Everziona karotidna endarterektomija se može uraditi u opštoj endotrahealnoj ili regionalnoj anesteziji.

Preparisanje karotidnih arterija odvija se na standardan način kroz kosu/longitudinalnu inciziju duž sternokleidomastoidnog mišića. Kad se isprepariše dovoljan segment karotidnih arterija, a to znači da imamo proksimalno i distalno oko 1 cm arterije koja je pošteđena arteriosklerotičnog plaka, može se pristupiti klemovanju. Intravenski se prethodno daje 5000 ij. heparina. Nakon klemovanja načini se kosa/transverzalna transekcija unutrašnje karotidne arterije u predelu bifurkacije. U slučaju kinknga ili coiling-a arterija se resekira njenim dodatnim otvaranjem sa medijalne strane, tako da će reimplantacijom biti adekvatno skraćena.



Slika 11a. (šematizovano; levo) i 11b. (intraoperativni nalaz; desno). Everziona karotidna endarterektomija. Poprečna transekcija unutrašnje karotidne arterije u nivou karotidne bifurkacije. Detalj: započinjenje everzione endarterektomije unutrašnje karotidne arterije ulaskom u sloj između obolele medije i očuvane adventicije sa spoljašnjom elastičnom laminom.

Endarterektomija unutrašnje karotidne arterije: nakon presecanja karotidne arterije lako se identifikuje sloj za izvođenje endarterektomije (*lamina elastica externa*). U sloju gde se arteriosklerotični plak sam odvaja od adventicije (*cleavage plane*) odstranjuje se plak posuvrtanjem unutrašnje karotidne arterije uz istovremenu trakciju arteriosklerotičnog cilindra. (Slika 11a i 11b) Naročita pažnja se obraća na to da se distalno, tamo gde prestaje arteriosklerotični plak, endarterektomija završi glatkom površinom (bez intimalnih ili medijalnih flap-ova). (Slika 12)

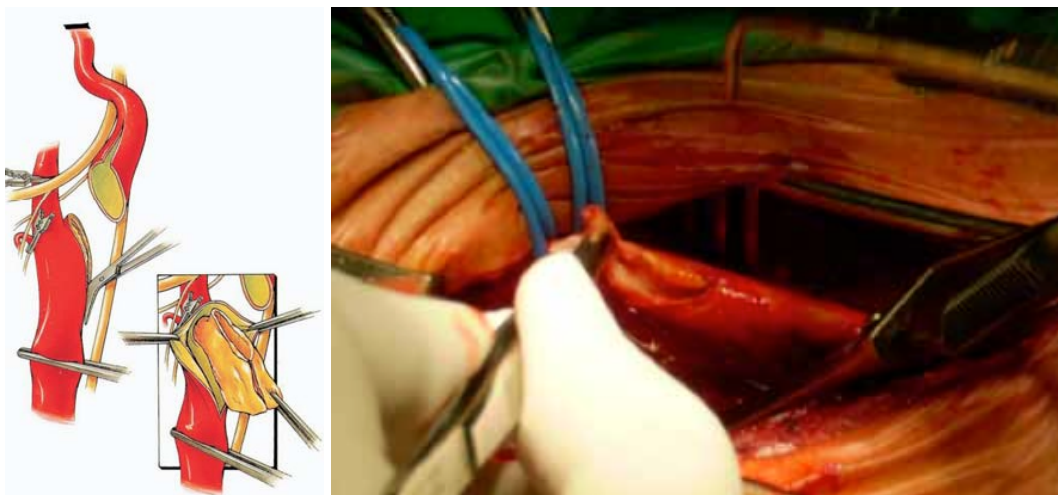


Slika 12. Intraoperativni nalaz. Završetak everziona endarterektomije – glatka površina, bez intimalnih ili medijalnih flap-ova.

Ako se plak prostire distalnije nego obično, neophodno je da se pri disekciji isprepariše nešto viši segment arterije karotis interne. Obično nije potrebno mobilisanje dužeg arterijskog segmenta nego za standardnu karotidnu endarterektomiju.

Tokom everziona endarterektomije centralnog plaka treba istovremeno pažljivo odstranjivati zaostale fragmente medijalnog arterijskog sloja i debris sa čitave arterijske cirkumferencije. U toj fazi je preglednost unutrašnje strane arterije najbolja. Nakon što je odstranjen čitav plak treba proveriti ivicu distalnog odlublivanja. Ako na njoj postoje zaostali flap-ovi i neravnine treba ih odstraniti tako da unutrašnja površina bude potpuno glatka.

Everziona endarterektomija spoljašnje karotidne arterije se radi kroz otvor koji je nastao ekcizijom unutrašnje karotidne arterije. Obično se lakše nego prilikom standardne karotidne endarterektomije dobija odlivak arteriosklerotičnog plaka koji zahvata spoljašnju karotidnu arteriju i njene prve grane. (Slika 13a i 13b)

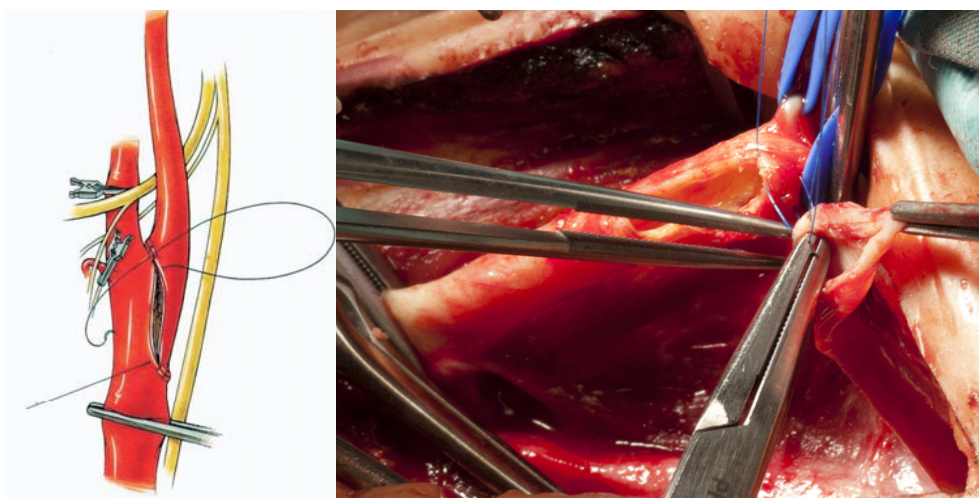


Slika 13a. (šematizovano;levo) i 13b (intraoperativni nalaz;desno).
Endarterektomija zajedničke i spoljašnje karotidne arterije, nakon završene everzione procedure na unutrašnjoj karotidnoj arteriji.

Endarterektomija zajedničke karotidne arterije počinje od otvora na zajedničkoj karotidnoj arteriji koji je dovoljan za odvajanje plaka od adventicije (*lamina elastica externa*). Ulazak u dobar sloj garant je da će se sa lakoćom odstraniti dug segment arteriosklerotične intime i medije. (Slika 13a, 13b) Ako se radi o ekstremno dugačkom plaku u zajedničkoj karotidnoj arteriji (naročito ako on okludira arteriju) može se primenom poluzatvorene endarterektomije po Vollmaru dezobstruisati čitava arterija.

Kontrola distalnog i proksimalnog kraja endarterektomije kao i čitave unutrašnje cirkumferencije mora biti rigorozna. Ne sme da ostane nikakva neravnina, detritus, prizidni tromb i sl. Intraoperativna angioskopija je poželjna, ali nije neophodna. Intraoperativna angioskopija je korisnija nego intraoperativna arteriografija. [32,34] Međutim, ona produžava vreme klemovanja i povećava gubitak krvi. Dobra ekspozicija uz direktnu vizualizaciju unutrašnje površine je pouzdan način prevencije tehničkih grešaka. Intraoperativna kontrola Dulex-sonografijom je pouzdan metod otkrivanja tehničkih grešaka, koje se mogu korigovati dok operacija još nije završena. U pacijenata sa elongiranom karotidnom arterijom (kinking, coiling) treba resecirati suvišan arterijski segment ili se produžavanjem otvora na zajedničkoj karotidnoj arteriji adaptira dužina arterije modifikujući dužinu anastomoze.

Reimplantacija se izvodi pod blagom tenzijom kontinuiranim evertirajućim šavom sa Prolen-om (polypropylene) 6-0. (Slika 14a, 14b) Sutura zadnjeg zida anastomoze radi se plasiranjem šavova iznuta, a na prednjem zidu spolja. Od velike je koristi kontrolna duplexsonografija rekonstruisanog arterijskog segmenta pre zatvaranja operativne rane. (Slika 14)



Slika 14a. (šematiзовано; levo) i **14b.** (intraoperativni nalaz; desno). Završavanje everzione karotidne endarterektomije reimplantacijom unutrašnje karotidne arterije. Ako je ona predugačka (kinking, coiling) treba je adekvatno resekirati. Ponekad je zgodno transponirati arteriju ispred n.hypoglossus-a, da bi se izbegla kompresija.



Slika 15. Završetak karotidne endarterektomije. Anatomaska reimplantacija unutrašnje karotidne arterije sa očuvanim hemodinamskim i morfološkim parametrima



Slika 16. Intraoperativni nalaz. Odstranjeni fibrolipidni plakovi iz unutrašnje karotidne arterije-desno i zajedničke i spoljašnje karotidne arterije-levo, nakon everziona endarterektomije.

Protektivna primena privremenog intraluminalnog shunt-a tokom everziona endarterektomije je moguća. Plasiranje shunta moguće je: (1) pre početka endarterektomije, ali je u tom slučaju otežana vizualizacija arterijskog lumena, ili (2) nakon endarterektomije, a pre početka reimplantacije. Indikacije za primenu intraluminalnog shunt-a su iste kao i kod standardne metode. [20-22,26] Obzirom da everziona endarterektomija zahteva znatno kraće vreme klemovanja nego standardna, može se reći da je mogućnost racionalnog izbegavanja primene shunta veća.

1.2.4. Argumenti za i protiv primene everziona karotidne endarterektomije

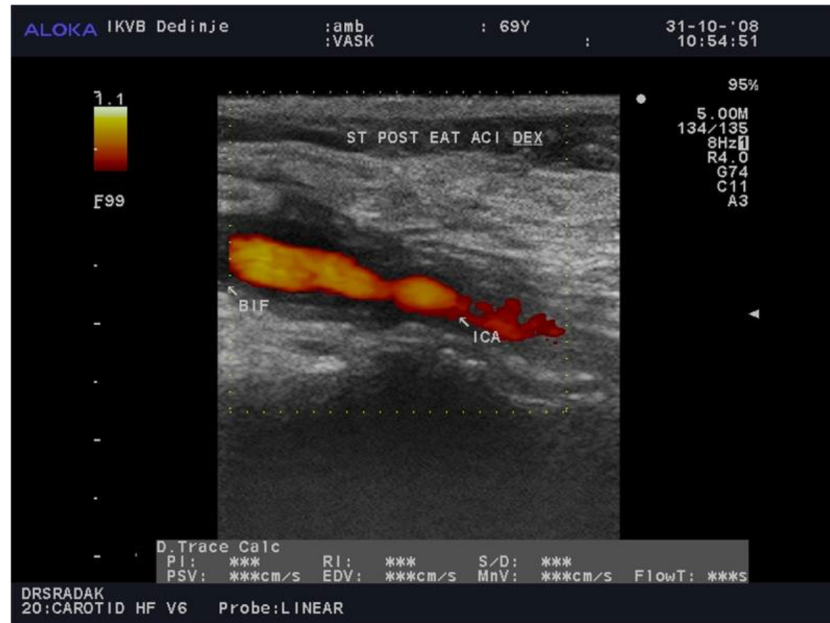
Argumenti koji govore u prilog everziona karotidne endarterektomije su:

- a) Patch-angioplastika, koja je inače indikovana u slučaju gracilnih arterija, naročito kod žena, i iz tehničkih razloga, se primenom everziona tehnika eliminiše. [23,27,29,35] Samim tim nije neophodna ugradnja stranog materijala, nema rizika od infekcije, pseudoaneurizme, rupture venskog patch-a itd.
- b) Everziona endarterektomija najefikasnije rešava problem patološke elongacije karotidnih arterija (kinking, coiling) koji je u manjoj ili većoj meri prisutan u 7-16% pacijenata planiranih za rekonstrukciju karotidne arterije. [20,22,29,31-37]

- c) Vreme klemovanja je kraće pri everzionoj nego standardnoj endarterektomiji. [22,24,25,28,29,31,32] To je važna prednost, jer što je duži period intraoperativne cerebralne ishemije mogućnost peroperativnih neuroloških lezija je veća. Osim toga, čak ni plasiran intraluminalni shunt nije uvek garancija dobre moždane perfuzije tokom klemovanja karotidnih arterija, pa je dobro da se vreme klemovanja skрати.
- d) Everziona karotidna endarterektomija pruža mogućnost za kompletnu dezopstrukciju dužeg segmenta spoljašnje i zajedničke karotidne arterije u odnosu na standardnu metodu. [22,35]
- e) Reimplantacija endarterektomisane unutrašnje karotidne arterije u anatomskoj poziciji poštuje morfologiju i hemodinamiku originalne karotidne bifurkacije, što verovatno pruža osnovu za dobre dugoročne rezultate u smislu prevencije restenoze. [22,25,35]

Jedan od argumenata koji govore protiv everzione karotidne endarterektomije je da je upotreba privremenog protektivnog intraluminalnog shunt-a otežana, mada ne onemogućena. Ako je indikovana intraluminalnu shunt može se plasirati nakon završetka endarterektomije, a pre početka reimplantacije. [20,22,25,31] Međutim, *Raithel* [29,32,32] objavljuje serije od nekoliko hiljada operisanih pacijenata (možda najveći broj pacijenata u jednom centru) bez i jednog slučaja primene intraluminalnog shunt-a tokom everzione endarterektomije sa sjajnim ranim i kasnim rezultatima. Everziona endarterektomija nije inkompatibilna sa primenom shunt-a, ali je on neophodan ređe nego kod standardne endarterektomije, pošto vreme klemovanja kraće traje. [24]

Kada je reč o uporednim rezultatima everzione i standardne endarterektomije, perioperativni mortalitet (uključujući perioperativni šlog), morbiditet je manji nakon everzione nego nakon standardne karotidne endarterektomije, prema nekim studijama. [22,24,28,30,31,32,34,35] Rane i kasne restenoze i reokluzije operisane karotidne arterije se, takođe, otkrivaju ređe kod pacijenata sa everzionom u odnosu na standardnu endarterektomiju. [22,25,35,35] (Slika 17)



Slika 17. Kontrolna Duplex ultrasonografija. Restenoza unutrašnje karotidne arterije nakon everziona endarterektomije

Međutim, do sada nije kompletno završena ni jedna prospektivna, multicentrična, randomizirana studija koja bi ovakve, sporadične, nalaze definitivno dokazala. *Cao i saradnici* [34] iznose preliminarne rezultate randomizirane multicentrične studije (EVEREST trail), prema kojima je everziona karotidna endarterektomija izuzetno sigurna procedura sa vrlo niskim procentom postoperativnih komplikacija.

1.2.5. Postoperativne neurološke komplikacije

Kao što je istaknuto, perioperativni cerebrovaskularni insult podrazumeva pojavu neurološkog deficita neposredno nakon rekonstrukcije arterije koja dovodi krv do mozga. Perioperativni šlog je najteža komplikacija rekonstruktivnih zahvata na karotidnim arterijama i supraaortalnim granama uopšte. [38-48] Prvo, radi se o teškoj perioperativnoj komplikaciji sa velikim mortalitetom i teškim kasnijim morbiditetom (invalidnošću). Drugo, događa se upravo kod pacijenta koji se operiše prevashodno da bi šlog bio preveniran. Dešava se u oko 1% (a u nekim ustanovama i serijama i do 20%) pacijenata kod kojih je urađena karotidna endarterektomija. [38,39,42,44,47,49]

Opisano je više od 20 različitih mehanizama koji mogu izazvati perioperativni insult. Svi ovi patofiziološki mehanizmi se mogu klasifikovati u sledeće grupe:

- Ishemija mozga tokom klemovanja karotidnih arterija,
- Intra/postoperativna tromboza rekonstruisane (karotidne) arterije,
- Intra/postoperativna embolizacija,
- Intracerebralna hemoragija,
- Ostali mehanizmi vezani za rekonstruktivni zahvat (hiperperfuzija, edem mozga itd.) i
- Incidenti koji nisu vezani za rekonstruisani arterijski segment. [38,39,42-45,47]

U neposrednom postoperativnom toku nakon rekonstrukcije arterija koje dovode krv do mozga podrazumeva se intenzivno praćenje pacijenta, bez obzira da li je operacija urađena u opštoj ili lokalnoj anesteziji, sa ili bez intraluminalnog shunta, sa ili bez intraoperativnog monitoringa moždanih funkcija. Poželjno je da se pacijent probudi što pre da bi bio neurološki evaluiran i praćen. Intenzivni monitoring traje 24 časa i podrazumeva: *inicijalni i kontrolni neurološki pregled, opservaciju od strane vaskularnog hirurga i kontinuirani intraarterijski monitoring krvnog pritiska i EKG.*

Pojava neurološkog deficita nakon rekonstrukcije arterije koja dovodi krv do mozga je perioperativni cerebrovaskularni insult. Kad se pacijent, nakon operacije, probudi sa neurološkim deficitom neophodno je brzo i sistematično donošenje odluka. Osnovna dilema jeda li treba odmah uraditi reoperaciju. Da bi ova odluka bila ispravna treba razlikovati pojedine podgrupe pacijenata sa perioperativnim šlogom.

Prevenција cerebralne ishemije ima veći značaj nego lečenje šloga i rehabilitacija. Multidisciplinarni programi prevencije trebalo bi da budu strateški prioritet prvog reda u zdravstvenom planiranju. Treba razlikovati *primarnu* i *sekundarnu* prevenciju.

Primarna prevencija ishemičkog insulta podrazumeva identifikaciju, otklanjanje i lečenje faktora rizika u opštoj populaciji pre pojave simptoma cerebrovaskularne ishemije.

Sekundarna prevencija ishemičkog insulta otklanja (ili smanjuje) naknadni rizik od šloga kod bolesnika koji su ga već imali, ili imaju tranzitorne ishemičke atake.

Prevencija cerebrovaskularnih bolesti može se svesti na dve mogućnosti: eliminacija i/ili kontrola faktora rizika, lečenje arterijskih, kardioloških i hematoloških oboljenja koja kompromituju moždanu perfuziju. Neophodna je multidisciplinarna strategija internista, neurologa i vaskularnih hirurga na otkrivanju, evaluaciji, lečenju i edukaciji populaciji koja je opterećena rizikom.

1.3. KAROTIDNA RESTENOZA

1.3.1. Etiologija i patogeneza

Karotidna endarterektomija se pokazala kao vrlo pouzdana metoda za lečenje simptomatske [12-14] i asimptomatske [50,51] visoko-stepene karotidne stenozе. Restenoza unutrašnje karotidne arterije se opisuje kao poseban entitet nakon karotidne endarterektomije, a sve veći broj endarterektomija poslednjih godina utiče i na povišenu incidencu karotidnih restenoza. Karotidna restenoza je rezultat neointimalne hiperplazije u ranom postoperativnom periodu (unutar 36 meseci) ili rekurentnih aterosklerotskih lezija u kasnijem toku. [52-54] Neointimalna hiperplazija je hiperplastična reakcija endotela arterije, koja je posledica intimalne proliferacije glatkih mišićnih ćelija nastale zbog reakcije citokina i povišene produkcije faktora rasta, za razliku od kasne restenoze koja je rezultat nastanka novih aterosklerotskih lezija [55].

Dok se lezije karotidne restenoze uzrokovane neointimalnom hiperplazijom ultrazvučno determinišu kao glatke lezije, aterosklerotske karotidne restenoze imaju gotovo iste ultrazvučne i angiografske karakteristike kao primarne aterosklerotske lezije. Klinički značaj karotidne restenoze je još uvek predmet raznih debata. Neki autori smatraju da postoji nesignifikantan rizik od moždanog udara ili progresije ka totalnoj okluziji kod pacijenata sa karotidnom restenozom i preporučuju isključivo medikamentozni tretman. [52,56] Incidenca simptomatske karotidne restenoze se kreće od 0-8,2%, dok je asimptomatska restenoza zastupljena kod 1,3-37% pacijenata kod kojih je učinjena karotidna endarterektomija. [57] U ovom izveštaju [57] karotidna restenoza je definisana kao intraluminalno suženje >50% detektovano

ultrazvučnom dijagnostikom. S obzirom na malu incidencu ishemijskih simptoma, autori preporučuju pažljivo kliničko i ultrazvučno praćenje asimptomatskih pacijenata, dok je hirurška revizija indikovana samo kod simptomatskih pacijenata. Ovakav stav je posledica verovanja da lezije neointimalne hiperplazije nose mali rizik od embolizacije, a da ponovno hirurško lečenje ima povišen rizik od perioperativnih neuroloških događaja i povrede kranijalnih nerava.

Sa druge strane, mnogi hirurzi su zauzeli agresivniji stav prema lečenju asimptomatske karotidne restenoze i indikovali operativno lečenje kod asimptomatskih pacijenata i karotidnom restenozom >80%.

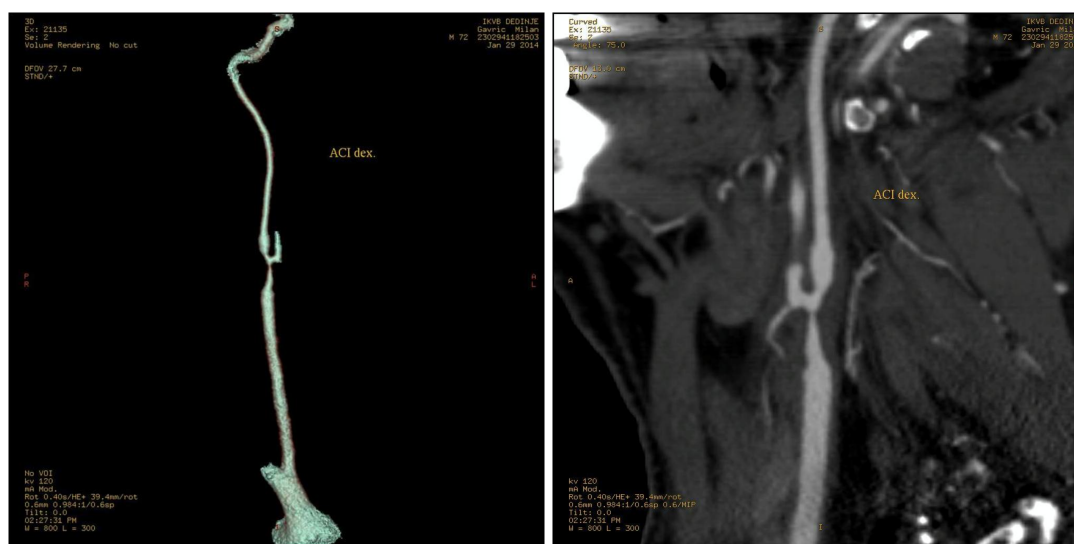
O'Hara i saradnici [58] su prikazali zadovoljavajuće rezultate svoje studije od 206 ponovnih - „redo“ karotidnih endarterektomija od kojih je 57% učinjeno kod asimptomatskih pacijenata sa karotidnom restenozom preko 80%. *Mansour i saradnici* [59] izveštavaju o rezultatima operativnog lečenja 82 pacijenta sa karotidnom restenozom, od kojih je 33% bilo asimptomatsko sa udruženom visoko-stepenom karotidnom restenozom (>80%). Obrazloženje za hirurški tretman visoko-stepene asimptomatske karotidne restenoze je bila činjenica da je teško predvideti koja će lezija ostati asimptomatska i neće dati ishemijske cerebralne komplikacije.

1.3.2. Dijagnostika karotidne restenoze

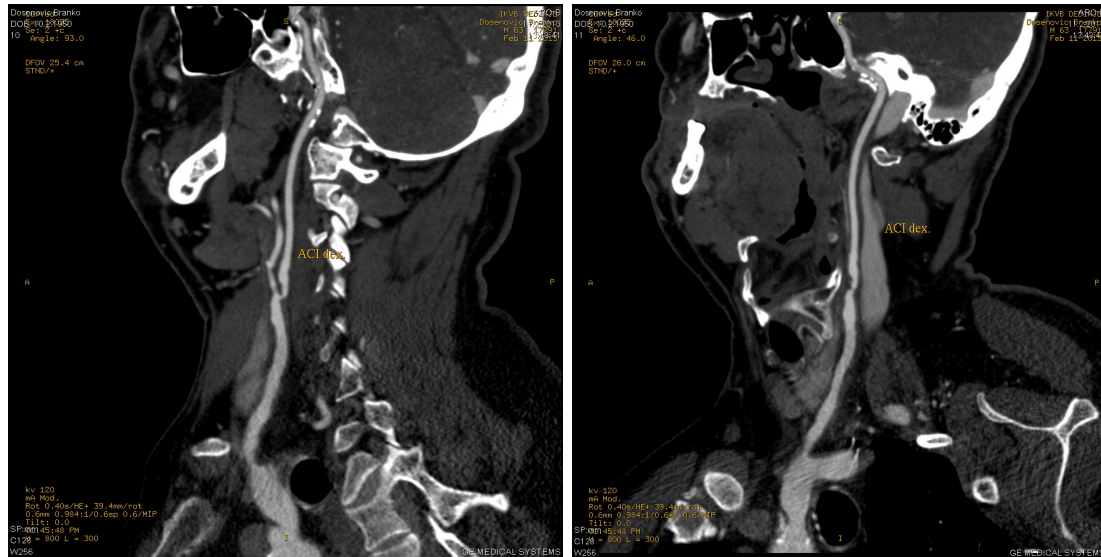
Duplex ultrasonografija je standardni dijagnostički modalitet evaluacije rekurentne karotidne stenoze kod pacijenata nakon karotidne endarterektomije. Najpreciznija procena karotidne restenoze je definisana u podacima ACAS (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*) studije. [60] U ovom izveštaju karotidna restenoza je definisana kao intraluminalna redukcija preko 60%, detektovana doppler ultrasonografijom. U prvih 3-18 meseci nakon operacije incidenca karotidne restenoze bila je 7,6% sa specifičnošću od 95%. Rani razvoj karotidne restenoze je posledica neointimalne hiperplazije, dok je incidenca kasne, aterosklerotske, restenoze (nakon 18-60 meseci) bila 1,9%. Iako je dokumentovana ukupna stopa karotidne restenoze (> 50%) bila 6-14%, udruženi neurološki ishemični događaji se opisuju kod 1-5% ovih pacijenata. [52,56,57]

Verifikovana je povišena incidencija karotidne restenoze kod pacijenata kod kojih je učinjeno primarno zatvaranje arterije (16,9%) u odnosu na pacijente kod kojih je rekonstrukcija učinjena patch angioplastikom (4,5%). [60] Nijedan od faktora rizika (pušenje, hiperholesterolemija, starosna dob) nije imao značajan efekat na razvoj karotidne restenoze. Ovi podaci ukazuju na neophodnost redovnih ultrazvučnih kontrolnih pregleda nakon karotidne endarterektomije, a naročito u prve dve godine nakon operacije.

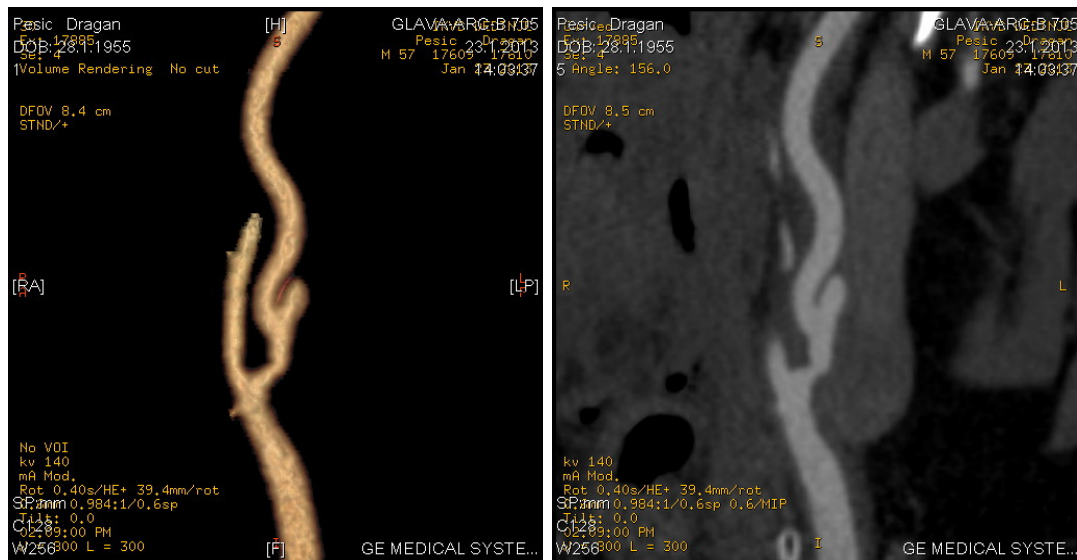
Sa druge strane, i multidetektor kompjuterizovana tomografija (MDCT) ili konvencionalna arteriografija mogu biti veoma korisne procedure u dijagnozi karotidne restenoze. Imajući u vidu da još uvek nema zvaničnih protokola za procenu stepena karotidne restenoza, skoro publikovana studija poredila je ultrasonografiju i CT angiografiju u proceni stepena karotidne restenoze. [61] U ovoj studiji pokazano je da je ultrasonografija pouzdana procedura u proceni stepena karotidne restenoze sa specifičnošću od 97.7% i senzitivnošću od 100%, pozitivnom prediktivnom vrednošću od 98.4% i negativnom prediktivnom vrednošću od 100% kada se uporedi sa CT angiografijom. [61]



Slika 18a (levo) i 18 b (desno). MDCT arteriografija. Restenoza desne unutrašnje karotidne arterije nakon everzione endarterektomije



Slika 19a (levo) i 19b (desno). MDCT arteriografija. Difuzna restenoza desne zajedničke i unutrašnje karotidne arterije nakon everzione endarterektomije



Slika 20 a (levo) i 20b (desno). MDCT arteriografija. Restenoza unutrašnje karotidne arterije nakon everzione endarterektomije sa lokalizovanom diskecijom u početnom delu

1.3.3. Lečenje karotidne restenoze

Stoney i String [62] su prvi opisali **operativno** lečenje karotidne restenoze. U ovoj studiji hirurški je tretirano 29 pacijenata sa karotidnom restenozom i registrovan je 1 smrtni ishod uzrokovan moždanim udarom (3,4%). Rezultate operativnog lečenja 116 pacijenata sa karotidnom restenozom prikazali su Barlett i saradnici. [54] Rizik od postoperativnog moždanog udara iznosio je 16,3%, dok je neurološki mortalitet bio zastupljen kod 1,7% pacijenta.

Patch angioplastiku, za rekonstrukciju kod 59 od 62 pacijenta sa karotidnom restenozom, koristili su *Das i saradnici* [63] uz kombinovani rizik moždani udar/smrtni ishod 4,6%. Iako u studiji *Gagnea i saradnika* [64] nisu opisani postoperativni moždani udari ili smrtni ishodi kod 41 pacijenta hirurški tretiranih zbog karotidne restenoze, kasne neurološke komplikacije i progresije ka okluziji su se javile kod 19,5% pacijenata.

Bypass rekonstrukciju kod 24% pacijenata i patch angioplastiku kod 74% pacijenta, od ukupno 82 „redo“ karotidne endarterektomije, koristili su *Mansour i saradnici* [65] sa stopom postoperativnog moždanog udara od 4,8%.

Rekonstrukcija venskim graftom (velika safenska vena) može biti elegantna opcija hirurškog tretmana karotidne restenoze, što su u svojoj studiji pokazali *Treiman i saradnici* [66], sa stopom perioperativnog moždanog udara od 3,5%.

Stopa perioperativnog moždanog udara od 3,4% i neurološkog mortaliteta od 1% prijavljena je od strane *O'Hare i saradnika* [67] kod 206 pacijenata sa „redo“ endarterektomijom zbog karotidne restenoze. Kod 40 pacijenata hirurški tretiranih zbog karotidne restenoze u studiji *Hilla i saradnika* [68], perioperativnih moždanih udara i smrtnih ishoda nije bilo.

Dugoročna efikasnost „redo“ karotidne endarterektomije nije precizno definisana s obzirom na mali broj pacijenata i oskudno vremensko praćenje. *Rockman i saradnici* [69] prijavljuju stopu rekurentne stenoze od 19,5% kod pacijenata sa „redo“ endarterektomijom i patch angioplastikom. U kasnijim rezultatima istog izveštaja, kod 72 pacijenta tretiranih kombinovanim patch procedurama (venski ili prostetski) ili interpozicijom venskog grafta, rekurentna restenoza je registrovana kod 11% pacijenata.

Uprkos odličnim rezultatima „redo“ endarterektomije, generalni je stav da ponovna trauma operativnog polja sa sobom nosi povišen rizik od povrede kranijalnih nerava i lokalnih hirurških komplikacija. Takođe, distalna propagacija restenotičnih lezija i izvan mesta primarne endarterektomije može značajno otežati operativni zahvat.

Uloga angioplastike u zbrinjavanju karotidne restenoze zasniva se na nekoliko važnih saznanja:

- Lezije karotidne restenoze je relativno glatka, neointimalna hiperplastična lezija, naročito u prve 2 godine nakon endarterektomije.
- Ponovno hirurško lečenje može biti otežano, a nekada lezije i hirurški nerešive.
- „Redo“ endarterektomija sa sobom nosi povišen rizik od povrede kranijalnih nerava i lokalnih hirurških komplikacija.
- Manje invazivno rešavanje karotidne restenoze rezultiralo je u povišenom interesovanju za karotidnom angioplastikom u mnogim svetskim centrima.

Stoga je perkutana angioplastika trenutno metoda izbora lečenja simptomatskih i asimptomatskih pacijenata sa karotidnom restenozom nakon endarterektomije. Bazirano na trenutnom koncenzusu [66], restenoza unutrašnje karotidne arterije je jedna od indikacija za perkutanu karotidnu angioplastiku.

1.3.4. Hs-CRP i karotidna restenoza

1.3.4.1. „High-sensitive“ C-reaktivni protein (hs-CRP), karotidna ateroskleroza i restenoza

Poznato je da inflamacija učestvuje u patogenezi ateroskleroze, počev od razvoja ateroma do eventualne ruptуре nestabilnog aterosklerotskog plaka. Povišeni nivo cirkulišućih inflamatornih markera, kao što su proteini akutne faze inflamacije (C-reaktivni protein /CRP/, fibrinogen), citokini (interleukin-6, alfa faktor tumorske nekroze) i solubilni adhezivni molekuli, mogu ukazati na budući rizik progresije ateroskleroze i rizik od ruptуре plaka. [70]

Nekoliko studija je pokazalo da je povišena koncentracija CRP-a nezavistan prognostički faktor budućih ishemičnih događaja kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca (akutni koronarni sindrom, nestabilna angina) [71-74], perifernom vaskularnom bolešću [75] i kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom [76,77].

Muir i saradnici [78] su predložili tri hipoteze korelacije koncentracije CRP-a i moždanog udara: 1) koncentracija CRP-a može uticati na težinu moždanog udara kao reakcija na stepen inflamacije koja je posledica cerebralne infarkcije; 2) koncentracija CRP-a može reprezentovati nestabilnost aterosklerotskog plaka i 3) koncentracija CRP-a može uticati na povišeni rizik od komplikacija nakon moždanog udara.

Identifikacija CRP-a hipersenzitivnim metodama (hs-CRP) je postao standardni klinički i laboratorijski marker u kardiologiji i neurologiji. [79-82] Skorašnja istraživanja pokazuju snažnu povezanost između povišenog nivoa hs-CRP-a i kardioloških ishemičnih događaja nakon perkutane transluminalne koronarne angioplastike. [83-87] Preproceduralna serumska koncentracija fibrinogena takođe može imati uticaj na ishod koronarne angioplastike. [88]

Iako hs-CRP ukazuje na progresiju ateroskleroze raznih segmenata arterijskih stabala (karotidna, aortna, ilijačna, arterija donjih ekstremiteta) [89], malo je raspoloživih podataka koji govore o povezanosti karotidne ateroskleroze i serumske koncentracije hs-CRP i drugih proteina akutne faze inflamacije. [90-94]

1.3.4.2. Uticaj antitrombocitne i statinske terapije na hs-CRP

Efekat statina na redukciju koncentracije hs-CRP-a prvi put je opisan u analizi CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) studije [95,96] randomizovanom evaluacijom pravastatina u sekundarnoj prevenciji akutnih koronarnih događaja kod 4.159 pacijenata sa prethodnom istorijom infarkta miokarda i povišenim nivoom LDL holesterola. Zaključak ove studije su dve glavne opservacije. *Prvo*, rizik za ponovne koronarne ishemične događaje je povezan sa povišenim nivom hs-CRP-a na početku studije. Relativna redukcija rizika nakon terapije statinima je značajno veća u prisustvu inflamacije nego u njenom odsustvu. Kod pacijenata sa evidentnom inflamacijom, procenat ponovnih koronarnih događaja preveniranih pravastatinom je 54% u poređenju sa 25% pacijenata kod kojih inflamacija nije registrovana. Diferencijalna korist statinske terapije je registrovana uprkos činjenici da su pacijenti sa ili bez povišenog nivoa hs-CRP-a imali prividno isti nivo lipida pre i posle upotrebe statina.

Drugi zaključak je da je terapija pravastatinom u periodu od pet godina značajno smanjila srednju vrednost hs-CRP-a kod 22% pacijenata. Na osnovu ova dva zapažanja postavljene su dve hipoteze:

- a) Efekat inflamacije na koronarni rizik se značajno može smanjiti upotrebom statina.
- b) Efikasnost statinske terapije može se objasniti antiinflamatornim i antilipidnim svojstvima.

Sa druge strane, i antitrombocitna terapija ima svoju ulogu u redukciji inflamacije. CAPRIE (*Clpidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) studija je ispitala efekat *Clpidogrela* kod 19.185 pacijenata sa ili ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom ili perifernom arterijskom bolešću na prevenciju smrti, infarkta miokarda i moždanog udara. [97] Klinički podaci govore da uloga *Clpidogrela* igra važnu ulogu u supresiji inflamatornog odgovora, naročito u pogledu vaskularnog oštećenja povezanog sa perkutanim intervencijama.

Kod pacijenata kojima predstoji perkutana koronarna intervencija, koncentracija hs-CRP-a je povezana sa linearnim povećanjem rizika od smrti ili infarkta miokarda unutar 30 dana od intervencije. Kod pacijenata sa najvišim vrednostima hs-CRP-a, terapija *Clpidogrelom* je u velikoj meri redukovala učestalost ishemičnih događaja unutar 30 dana od intervencije. Uprkos tome, ova korist nije verifikovana kod pacijenata sa manjim koncentracijama preproceduralnog hs-CRP-a. Interesantna je činjenica da je registrovan efekat *Clpidogrela* na supresiju ishemičnih događaja kod pacijenata sa inflamatornom komponentom inhibicijom inflamatornih medijatora trombocita, ali ne i na redukciju cirkulišućih inflamatornih markera.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi studije su:

- a) Ispitati uticaj prediktivnih faktora u nastanku karotidne restenoze nakon everzione endarterektomije tokom praćenja.
- b) Ispitati uticaj preoperativno i neposredno post operativno (48h) povišenih vrednosti sistemskih markera inflamacije („high sensitive“ C-reaktivni protein (hs-CRP), C3 komplement i fibrinogen), njihovih oscilacija i uticaj na nastanak karotidne restenoze nakon everzione endarterektomije.
- c) Ispitati povezanost i uticaj inflamatorne komponente i strukture karotidnog plaka, dijagnostikovane modernom ultrazvučnom tehnologijom, na imunološki disbalans i nastanak restenoze unutrašnje karotidne arterije nakon everzione endarterektomije.
- d) Ispitati kumulativni efekat inflamacije (karotidnog plaka i sistemskih markera inflamacije) na razvoj karotidne restenoze nakon everzione endarterektomije i uticaj statina i antitrombotične terapije na redukciju stepena restenoze kod takvih pacijenata.
- e) Ispitati i uporediti rezultate perkutane angioplastike i ponovnog hirurškog lečenja pacijenata sa karotidnom restenozom uz evaluaciju prediktivnih faktora koji mogu imati uticaja na konačni ishod oba modaliteta lečenja.

3. METODOLOGIJA

3.1. PROTOKOL KLINIČKE STUDIJE

3.1.1. Analiza prediktornih faktora u nastanku karotidne restenoze nakon everzione endarterektomije

Prvi deo studije sproveden je u vidu retrospektivne analize prospektivno prikupljenih podataka na materijalu Klinike za Vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Ispitivanjem obuhvaćeno je 300 pacijenata kojima je učinjena everziona karotidna endarterektomija zbog signifikantne stenoze unutrašnje karotidne arterije u periodu od 1.marta do 1. avgusta 2010. godine.

Everziona karotidna endarterektomija kod svih pacijenata učinjena je u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Sama tehnika everzione endarterektomije podrazumevala je preparisanje karotidnih aretrija, endarterektomiju unutrašnje, spoljašnje i zajedničke karotidne arterije te reimplantaciju unutrašnje karotidne arterije.

Preparisanje karotidnih arterija odvijalo se na standardan način kroz kosu/longitudinalnu inciziju duž sternokleidomastoidnog mišića. Kad se ispreparisao dovoljan segment karotidnih arterija, proksimalno i distalno oko 1 cm arterije koja je pošteđena arteriosklerotičnog plaka, pristupali smo klemovanju. Pre klemovanja, intravenski smo davali 5000 ij. heparina.

Nakon klemovanja načini se kosa/transverzalna transsekcija unutrašnje karotidne arterije u predelu bifurkacije. U slučaju kinknga ili coiling-a arterija se resecirala njenim dodatnim otvaranjem sa medijalne strane, tako da bi reimplantacijom biti adekvatno skraćena. Potom smo učinili endarterektomiju unutrašnje karotidne arterije, a nakon presecanja karotidne arterije lako se identifikuje sloj za izvođenje endarterektomije (*lamina elastica externa*). U sloju gde se arteriosklerotični plak sam odvajao od adventicije (*cleavage plane*) odstranjivali smo plak posuvrtanjem unutrašnje karotidne arterije uz istovremenu trakciju arteriosklerotičnog cilindra. Naročitu pažnju smo obraćali na to da se distalno, tamo gde prestaje arteriosklerotični plak, endarterektomija završi glatkom površinom (bez intimalnih ili medijalnih flap-ova). Tokom everzione endarterektomije centralnog plaka istovremeno smo pažljivo

odstranjivati zaostale fragmente medijalnog arterijskog sloja i debrisi sa čitave arterijske cirkumferencije.

Nakon završene endarterektomije unutrašnje karotidne arterije učinili smo i everzionu endarterektomiju spoljašnje karotidne arterije kroz otvor koji je nastao ekscizijom unutrašnje karotidne arterije. Obično lakše nego prilikom standardne karotidne endarterektomije dobijao se odlivak arteriosklerotičnog plaka koji je zahvatao spoljašnju karotidnu arteriju i njene prve grane.

Potom smo pristupili endarterektomiji zajedničke karotidne arterije koja počinje od otvora na zajedničkoj karotidnoj arteriji koji je dovoljan za odvajanje plaka od adventicije (*lamina elastica externa*). Ukoliko se radilo o ekstremno dugačkom plaku u zajedničkoj karotidnoj arteriji (naročito ako on okludira arteriju) primenom poluzatvorene endarterektomije po Vollmaru dezobstruisali smo čitavu arteriju. Konačno, reimplantacija unutrašnje karotidne arterije izvodila se pod blagom tenzijom kontinuiranim evertirajućim šavom sa Prolen-om (polypropylene) 6-0.

Zbog glavnog akcenta na stepenu preoperativne i neposredne postoperativne inflamacije, kod svih pacijenata analizirana je serumska koncentracija „high-sensitive“ C-reaktivnog proteina (hs-CRP), fibrinogena i C3 komplementa na dan operacije neposredno pre endarterektomije (06h), 48 časova nakon endarterektomije, kao i na redovnim kontrolnim pregledima nakon 1 meseca, 6 meseci, godinu dana i dve godine.

Svim pacijentima pre operacije učinjen i *Collor Duplex Scan* (CDS) vratnih arterija, a najnovijom tehnologijom analizirana je struktura karotidnog plaka i zastupljenost stepena inflamacije. U indikativnim slučajevima učinjena je i multislajs CT angiografija (MSCT) radi detaljnije procene stepena stenoze i eventualno udruženih patoloških elongacija. U cilju evaluacije stepena restenoze, CDS arterija vrata učinjen je na kontrolnim pregledima 1 mesec, 6 meseci, godinu dana i dve godine nakon endarterektomije.

Karotidna restenoza smatrana je signifikantnom ukoliko je registrovana opstrukcija lumena >50%. Statističkom metodologijom analiziran je stepen karotidne restenoze kao i struktura novonastalih karotidnih lezija i njihova povezanost sa preoperativno i postoperativno povišenim vrednostima hs-CRP-a, C3 komplementa, fibrinogena i njihovih oscilacija i karakteristikama karotidnog plaka pre endarterektomije. Takođe je analiziran i uticaj antitrombocitne terapije i terapije statinima, pre i nakon endarterektomije, na redukciju stepena karotidne restenoze.

Pored inflamatorne patogeneze nastanka restenoze karotidne arterije razmatrani su i svi drugi već pomenuti prediktorni faktori: hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, dijabetes, gojaznost, pol, životna dob, prethodna antitrombocitna i statinska terapija, simptomi cerebralne ishemije, karakteristike karotidnog plaka, stepen stenoze, operativne karakteristike, prisustvo dijabetesa i svih drugih faktora rizika koji mogu imati uticaj na nastanak karotidne restenoze nakon endarterektomije.

3.1.2. Usporedna analiza ishoda ponovnog «redo» hirurškog lečenja i karotidne angioplastike u lečenju pacijenata sa karotidnim restenozom nakon everzione endarterektomije

Drugi deo studije podrazumeva retrospektivnu analizu i komparaciju endovaskularnih i ponovnih hirurških procedura učinjenih na Klinici za vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ kod pacijenata sa karotidnom restenozom u periodu od 2002-2012. godine. U tom periodu ukupno je učinjeno 319 perkutanih angioplastika i 52 ponovne hirurške procedure kod pacijenata sa karotidnom restenozom. Svim pacijentima kontrolni CDS arterija vrata učinjen je 1 mesec, 6 meseci i godinu dana nakon intervencije, a nakon toga jednom godišnje. Analizirano je prisustvo postproceduralnog morbiditeta (tranzitorni ishemični atak, cerebrovaskularni insult, infarkt miokarda, hematoma postoperativne rane, postpunkcioni hematoma, povrede kranijalnih nerava, ponovna restenoza revaskularizovanog segmenta) kao i neurološki i ukupni mortalitet. Period praćenja iznosio je od 22-140 meseci. Kod svih pacijenata analizirana je prediktivna vrednost svih faktora rizika u odnosu na ishod nakon angioplastike i ponovnog hirurškog lečenja.

3.2. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Prilikom ispitivanja za statističku obradu podataka biće korišćen Studentov T-test za numerička obeležja i hi-kvadrat test za atributivna obeležja. Sva numerička obeležja će biti izražena kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. Uni i multivarijantna analiza će biti korišćene za otkrivanje prediktora ciljnog događaja. Krive preživljavanja će biti konstruisane korišćenjem Kaplan-Meierove metode, a statistička značajnost će biti određivana log-rank metodom.

4. REZULTATI

4.1. ANALIZA PREDIKTORNIH FAKTORA ZA NASTANAK KAROTIDNE RESTENOZE NAKON EVERZIONE ENDARTEREKTOMIJE

4.1.1. Analiza uticaja preoperativnog i neposredno postoperativnog inflamacijskog statusa, njihovih varijacija i strukture karotidnog plaka na nastanak restenoze tokom praćenja

Analizirana je prediktivna vrednost svih preoperativnih inflamacijskih parametara na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja. Kod svih pacijenata analizirana je prediktivna vrednost hs-CRP-a, fibrinogena i C3 komplementa neposredno pre operacije (parameter označen sa „0“ u daljem tekstu) kao i 48h nakon operacije i inflamacija, odnosno kvalitet karotidnog plaka i njihov uticaj na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja. Takođe je učinjena i analiza svih faktora rizika i ostalih udruženih oboljenja i upotreba medikamenata koji bi mogli da utiču na pojavu karotidne restenoze. U kasnijem delu studije analizirane su i vrednosti svih inflamatornih parametara na redovnim kontrolnim pregledima nakon jednog meseca, 6 meseci, jedne godine i 2 godine.

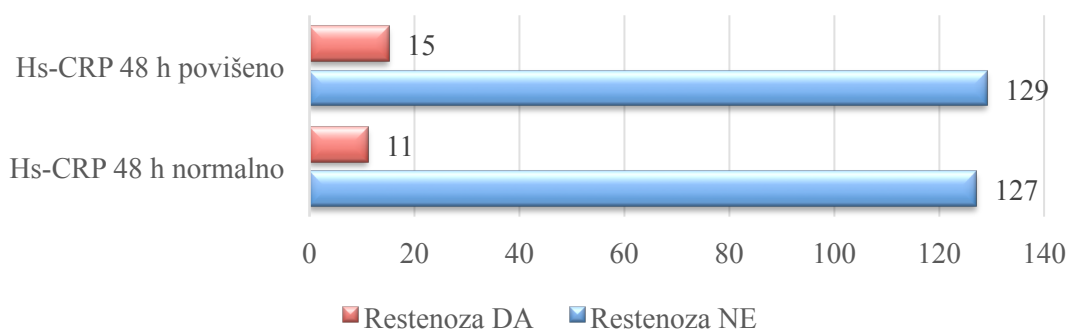
Radi lakše analize kreiran je i inflamacijski skor koji se sastojao od svih pojedinačnih vrednosti pomenutih preoperativnih faktora inflamacije. Svaki parameter je bi numerisan sa 0 ukoliko je bio unutar referentnih vrednosti ili sa brojem 1 ukoliko je bio veći od referentnih vrednosti. Minimalni inflamacijski skor bio je 0, a maksimalan 6. Metodi koji su rađeni su: Hi kvadrat test ili Fišerov test tačne verovatnoće.

Tabela 1. Analiza uticaja preoperativnih vrednosti hs-CRP-a uzetih neposredno pre operacije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Hs-CRP0	normalno	190	16	206
	povišeno	66	10	76
Ukupno		256	26	282

Hs-CRP – visoko reaktivni – „high“ sensitivity - C reaktivni protein

Hi-kvadrat test – 1.928, DF = 1, p=0.165. Nema statistički značajnog uticaja preoperativnih vrednosti hs-CRP-a na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.



Hs-CRP – visoko reaktivni – „high“ sensitivity - C reaktivni protein

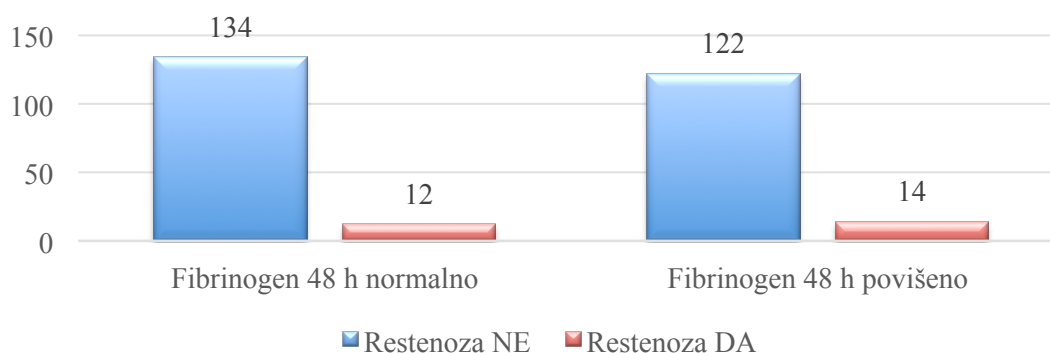
Grafikon 1. Analiza uticaja vrednosti hs-CRP-a uzetih 48h po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Hi-kvadrat test – 0.504, DF = 1, p=0.478. Nema statistički značajnog uticaja vrednosti hs-CRP-a uzetih nakon 48h na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 2. Analiza uticaja preoperativnih vrednosti fibrinogena uzetih neposredno pre operacije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Fibrinogen0	normalno	158	13	171
	povišeno	98	13	111
Ukupno		256	26	282

Hi-kvadrat test – 1.358, DF = 1, p=0.244. Nema statistički značajnog uticaja vrednosti fibrinogena uzetih neposredno pre operacije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.



Grafikon 2. Analiza uticaja vrednosti fibrinogena uzetih 48h po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

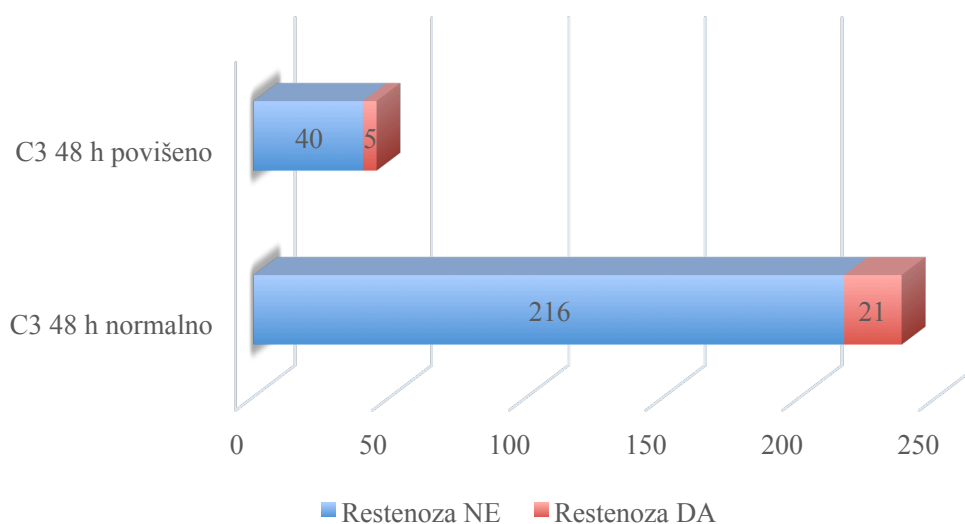
Hi-kvadrat test – 0.362, DF = 1, p=0.547. Nema statistički značajnog uticaja vrednosti fibrinogena uzetih nakon 48h na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 3. Analiza uticaja preoperativnih vrednosti C3 komplementa uzetih neposredno pre operacije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
C30	normalno	224	20	244
	povišeno	32	6	38
Ukupno		256	26	282

C3 – C3 sistem komplementa

Fišer exact test – 0.137. Nema statistički značajnog uticaja preoperativnih vrednosti C3 komplementa na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.



C3 – C3 sistem komplementa

Grafikon 3. Analiza uticaja vrednosti C3 komplementa uzetih 48h po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Hi-kvadrat test – 0.229, DF = 1, p=0.632. Nema statistički značajnog uticaja vrednosti hs-CRP-a uzetih nakon 48h na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 4. Deskriptivne karakteristike inflamatornih parametara

Deskriptivne karakteristike	Prosečne vrednosti	SD
godine starosti	67.8669	7.88319
hs-CRP0 (mg/L)	5.0227	5.70637
hs-CRP 48h (mg/L)	46.1400	30.40253
fibrinogen 0 - g/L	4.7581	.94482

fibrinogen 48h nakon endarterektomije g/L	5.6465	1.09118
C3 komplement 0 g/L	1.2371	.23888
C3 komplement 48h g/L	1.2928	.23964

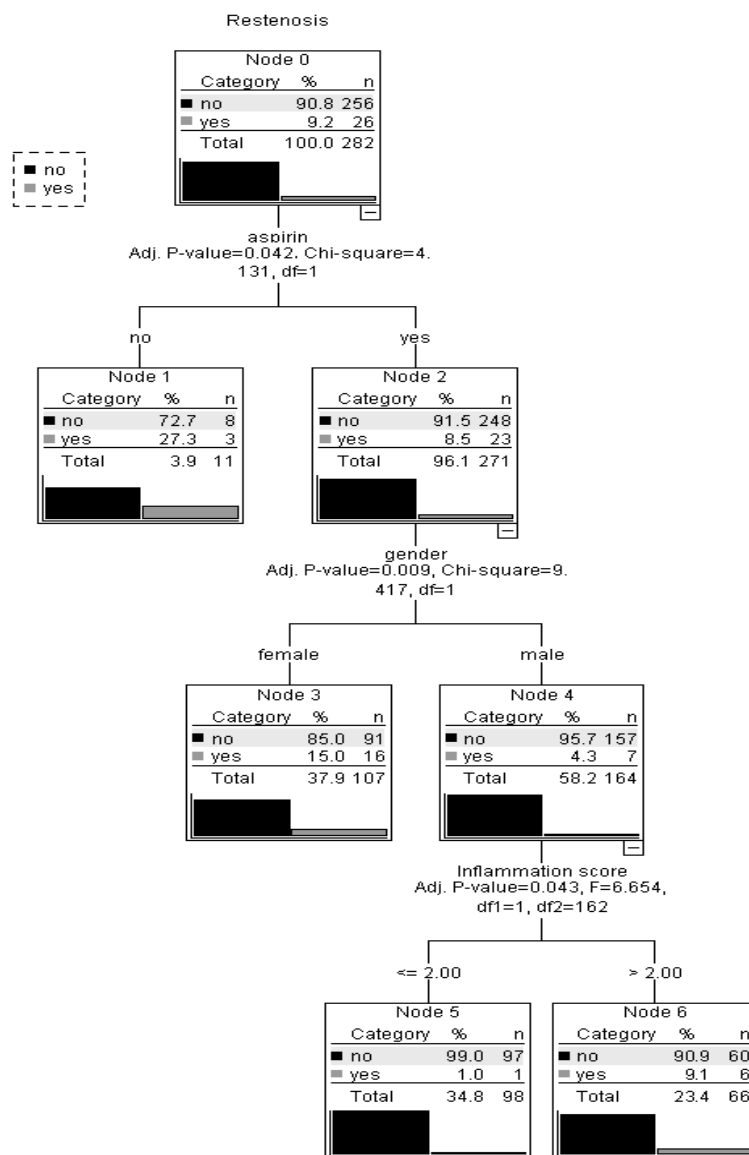
hs-CRP – visoko reaktivni – „high“ sensitivity - C reaktivni protein; C3 – C3 sistem komplementa

Tabela 5. Analiza uticaja karakteristika karotidnog plaka na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		Ne	da	
Karakteristike plaka	<i>homogen</i>	171	19	190
	<i>heterogen</i>	18	1	19
	<i>ulcerisan</i>	3	0	3
	<i>neravan</i>	36	4	40
Ukupno		228	24	252

Hi-kvadrat test – 0.777, DF =3, p=0.855. Nema statistički značajnog uticaja karakteristika karotidnog plaka na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Kao što se može videti iz priloženog teksta, svaki od pomenutih inflamatornih faktora ukoliko se posmatra zasebno nema uticaja na nastanak karotidne restenoze kao ni vrsta i kvalitet karotidnog plaka. Ipak, inflamacijski skor ima veoma važnu ulogu u nastanku karotidne restenoze tokom praćenja. Statistička analiza koja je korišćena za ovu analizu bila je stablo odlučivanja sa metodom grananja „QUEST“. Zavisna varijabla je bila prisustvo ili odsustvo restenoze, dok su prediktori bili pol, starost, vrsta plaka, sve varijable inflamacije, terapije i skor inflamacije.



Grafikon 4. Stablo odlučivanja sa metodom grananja „QUEST“

Pokazano je da sa izostankom restenoze postoji nelinearna povezanost pola ($\chi^2=9.417$; $df=1$; $p=0.009$), terapije aspirinom na otpustu ($\chi^2=4.131$; $df=1$; $p=0.042$) i inflamacijskog skora ($F=6.654$; $df1=1$; $df2=162$; $p=0.043$).

Naime, pokazano da 99% osoba muškog pola koje uzimaju aspirin i imaju inflamacijski skor ≤ 2 , neće imati restenozu (nodus 5). Ukoliko pacijenti muškog pola koji su uzimali aspirin imaju inflamacijski skor > 2 imaće i veći rizik za nastanak restenoze tokom praćenja. Sa druge strane, osobe koje ne uzimaju aspirin, nezavisno od inflamacijskog skora i pola, zaštićene su od restenoze u 72.7% slučajeva (nodus 1).

Žene koje uzimaju aspirin zaštićene su od restenoze 85% (nodus 3). Inflamacijski skor igra ulogu samo kod muškaraca koji su uzimali aspirin, u predikciji protekcije restenoze, tako da prisustvo inflamacijskog skora ≤ 2 ima značajan dodatni protektivni efekat u odnosu na muške osobe koje uzimaju aspirin sa inflamacijskim skorom > 2 (nodus 5 i nodus 6). Ovim prediktivnim modelom tačno je klasifikovano 90.8% pacijenata sa rizikom \pm standardna greška od 0.092 ± 0.017 .

4.1.2. Ispitivanje uticaja inflamatornih faktora na nastanak rane restenoze (unutar godinu dana)

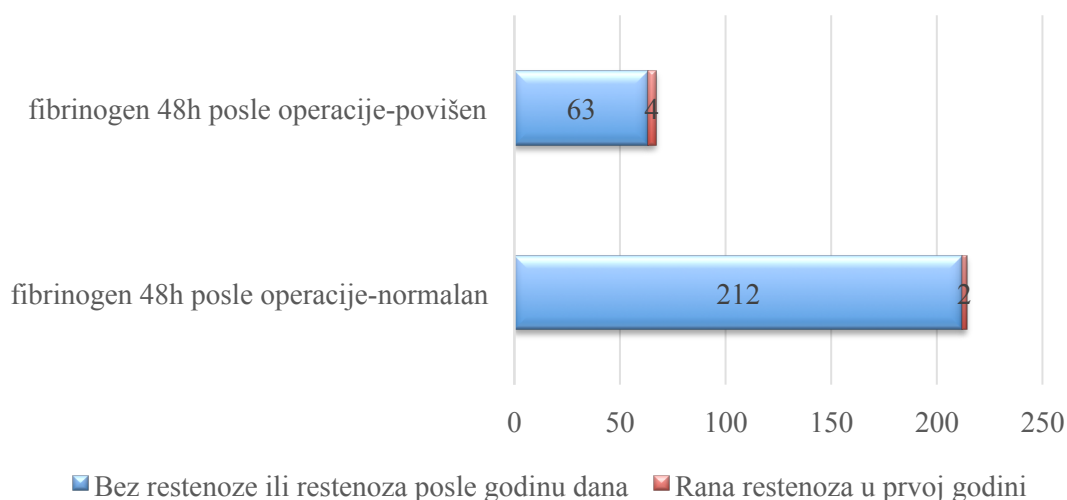
U ovom delu rezultata analizirali smo povezanost povišenih faktora inflamacije na uticaj nastanka rane restenoze - unutar godinu dana. Analizirane su sve prediktivne vrednosti (na dan operacije i 48h nakon operacije) hs-CRP-a, fibrinogena i C3 komplementa. Analiza je interpretirana Hi kvadrat testiranjem i testiranjem koeficijenta (analog Pirsonovom koeficijentu samo za kategorijska obeležja). Takođe je analiziran uticaj svih drugih obeležja pacijenata i medikamenata na nastanak rane restenoze. U daljem tekstu su prikazani samo rezultati koji su bili od statističkog značaja.

Tabela 6. Uticaj hs-CRP-a na dan operacije na nastanak rane restenoze unutar godinu dana

		Kategorije prema periodu nastanka restenoze		Ukupno
		Bez restenoze ili restenoza posle godinu dana	Rana restenoza u prvoj godini	
Hs-CRP na dan operacije	normalan	229	3	232
	Povišen	46	3	49
Ukupno		275	6	281

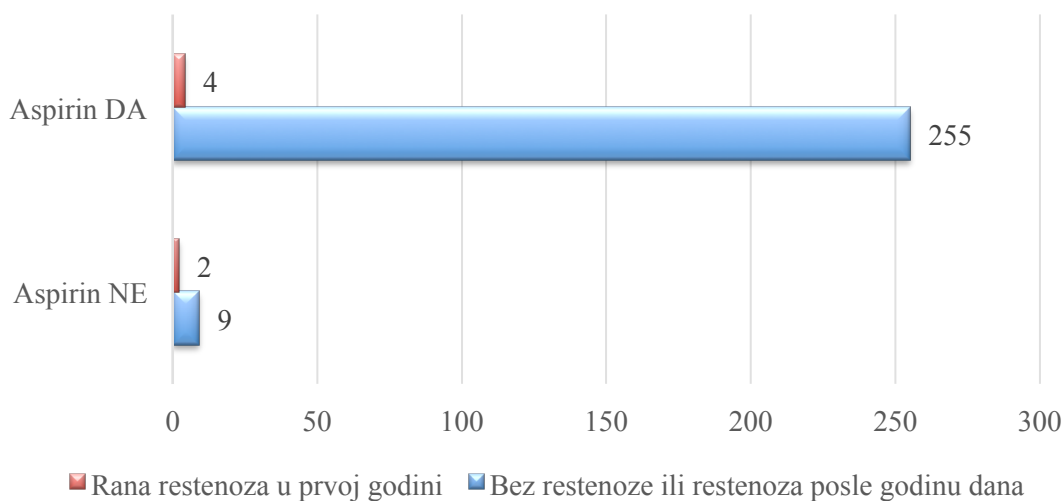
hs-CRP – visoko reaktivni – „high“ sensitivity - C reaktivni protein

Postoji značajna pozitivna korelacija između povišenih vrednosti hs-CRP na dan operacije i nastanka rane restenoze ($\Phi=0.127$; $\chi^2=4.515$; $df=1$; $p=0.034$).



Grafikon 5. Uticaj fibrinogena 48h posle operacije na nastanak rane restenoze nakon godinu dana

Postoji značajna pozitivna korelacija između povišenih vrednosti fibrinogena 48 sati posle endarektomije i nastanka rane restenoze ($\Phi=0.148$; $\chi^2=6.192$; $df=1$; $p=0.013$).



Grafikon 6. Uticaj terapije Aspirinom nakon operacije na nastanak rane restenoze unutar godinu dana

Postoji značajna negativna korelacija između terapije aspirinom na otpustu i nastanka rane restenoze ($\Phi= - 0.223$; $\chi^2=13.442$; $df=1$; $p=0.000$).

U daljem delu rezultata analizirali smo da li može da se napravi diskriminacija prema značajnim prediktorima između pacijenata koji su imali ranu restenozu u odnosu na preostale pacijente. Učinjena je „bootstrapping“ validacija modela.

Tabela 7. Diskriminaciona analiza sa „bootstrapping“ validacijom modela

Eigenvalues				
Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
1	.068	100.0	100.0	.252
Wilks' Lambda				
Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	Df	P
1	.937	17.466	2	.000

Dobijen je statistički značajan kanonički koeficijent korelacije (CC=0.252; $\chi^2=17.466$; $p=0.000$), a koji označava jačinu veze jedne višedimenzionalne slučajne promeljive (koja je formirana iz dve slučajne promenjive aspirin na otpustu i fibrinogen 48 sati nakon endarterektomije) sa kategorijama varijable vreme nastanka restenoze. Ovo je slično koeficijentu determinacije kod linearne regresije.

Tabela 8. Fišerove diskriminacione funkcije koja služe za određivanje pripadnosti grupi

Klasifikacija funkcionalnih koeficijenata						
<i>Prediktor</i>	<i>Vreme nastanka restenoze</i>	<i>Koeficijent</i>	<i>Bootstrap^a</i>			
			<i>Priistrasnost</i>	<i>Std. greška</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
					<i>Donji</i>	<i>Gornji</i>
<u>Aspirin na otpustu</u>	bez restenoze ili restenoza posle godinu dana	25.590	3.471 ^b	10.750 ^b	15.981 ^b	56.071 ^b
	rana restenoza u toku godinu dana	17.264	2.547 ^b	11.308 ^b	5.756 ^b	47.096 ^b
<u>Fibrinogen posle 48h</u>	bez restenoze ili restenoza posle godinu dana	1.165	.029 ^b	.642 ^b	-1.776E-015 ^b	2.420 ^b
	rana restenoza u toku godinu dana	2.841	.015 ^b	.870 ^b	1.151 ^b	4.347 ^b
<u>Konstanta</u>	bez restenoze ili restenoza posle godinu dana	-13.330	-1.736 ^b	5.384 ^b	-28.575 ^b	-8.559 ^b
	rana restenoza u toku godinu dana	-7.631	-1.703 ^b	6.213 ^b	-25.153 ^b	-2.037 ^b
<i>Fisher's linear discriminant functions</i>						
<i>a. Unless otherwise noted, bootstrap results are based on 1000 bootstrap samples</i>						
<i>b. Based on 994 samples</i>						

Tako smo dobili skor iz odgovarajuće Fišerove jednačine za pripadnost grupi 1 rana restenoza u toku godinu dana:

$$\text{Skor 1} = -7.631 + 17.264 \times \text{Aspirin na otpustu} + 2.841 \times \text{fibrinogen posle 48h} / \text{pripadnost grupi rana restenoza u toku godinu dana}$$

U jednačini vrednost pripadajućeg koeficijenta množi se sa 1 ako su pacijenti na otpustu imali aspirin, a ako nisu sa 0. Slično je i sa fibrinogenom (povišen fibrinogen je 1, a normalan je 0). Zatim ćemo dobiti i skor 2 iz odgovarajuće Fišerove jednačine za pripadnost grupi bez restenoze ili restenoza posle godinu dana:

$$\text{Skor 2} = -13.330 + 25.590 \times \text{Aspirin na otpustu} + 1.165 \times \text{fibrinogen posle 48h} / \text{pripadnost grupi nema restenozu ili restenoza nakon godinu dana}$$

Za svakog pacijenta izračuna skor i po jednoj i po drugoj formuli uz odgovarajuću zamenu vrednosti (1 ili nula) i tamo gde je skor veći, pacijent pripada toj grupi. Npr. pacijent je uzimao aspirin i imao je povišen fibrinogen posle 48 sati. Po prvoj formuli njegov skor 1 je 12.474, a po drugoj njegov skor 2 je 13.330. Znači pacijentov skor 2 je veći i pacijent pripada grupi 2 bez restenoze ili restenoza posle godinu dana. Ako nije uzimao aspirin, a imao je povišen fibrinogen, on će pripadati grupi sa ranom restenozom, itd.

Tabela 9. Klasifikaciona tabela diskriminacionog modela

Klasifikacioni rezultati					
		Vreme restenoze / cut point	Prediktorna pripadnost grupi		Ukupno
			.00	1.00	
Originalna vrednost	Broj	bez restenoze ili restenoza posle godinu dana	255	9	264
		rana restenoza u toku godinu dana	4	2	6
	%	bez restenoze ili restenoza posle godinu dana	96.6	3.4	100.0
		rana restenoza u toku godinu dana	66.7	33.3	100.0

Cross-valifacioni	Broj	bez restenoze ili restenoza posle godinu dana	255	9	264
		rana restenoza u toku godinu dana	4	2	6
	%	bez restenoze ili restenoza posle godinu dana	96.6	3.4	100.0
		rana restenoza u toku godinu dana	66.7	33.3	100.0

Iz navedene tabele se vidi da je napravljena korektnu diskriminaciju između dve kategorije pacijenata sa validnošću od 92.5%.

Da bismo utvrdili dijagnostičku vrednost diskriminacione jednačine urađena je ROC (*receiver operating characteristic*) krivulja sa određivanjem kriterijumske vrednosti („cut point“ vrednosti skorova iz diskriminacione jednačine) koristeći Judenov - takozvani „J“ indeks. Testiranje površine ispod krive urađeno je De Longovim metodom. Prevalenca pacijenata sa ranom restenozom bila je 2.14%. I ovde je učinjena „bootstreping“ validacija.

Tabela 10. ROC krivulja

Varijabla	Diskriminacioni skor
Klasifikaciona varijabla	Pripadnost grupi sa ranom restenozom
Veličina uzorka	281
Pozitivna grupa: Pripadnost grupi sa ranom restenozom=1	6
Negativna grupa: Pripadnost grupi bez restenoze ili restenoza posle godinu dana = 0	275
Prevalenca bolesti (%)	2.14

Tabela 11. Površina ispod ROC krivulje

<i>Površina ispod ROC krivulje</i>	0.812424
<i>Standardna greška</i>	0.0565
<i>95% Confidence interval</i>	0.761786 to 0.856336
<i>Z statistic</i>	5.531
<i>Značajan p nivo (Area=0.5)</i>	<0.0001

<i>Dobijena je visoko značajna površinu ispod krive (AUROC=0.812; Z=5.531; p<0.0001).</i>

Tabela 12. Youden index

Youden index J	0.5018
95% Confidence interval ^a	0.4400 to 0.6303
Povezani kriterijumi	≤-0.2979
95% Confidence interval ^a	-5.03592 to -0.29785

^a BC_a bootstrap interval (1000 iterations).

Vidimo da je naša cut point vrednost za diskriminacioni skor ≤-0.2979. Međutim dole u tabeli se nudi optimizovana vrednost od <-5.0359 kao optimalan kriterijum za razdvajanje onih koji imaju od onih koji nemaju ranu restenozu.

Tabela 13. Optimalni kriterijumi

Optimalni kriterijumi	<-5.0359
95% Confidence interval ^b	-
Senzitivnost	0.00
Specifičnost	100.00

Tabela 14. Sumarna tabela

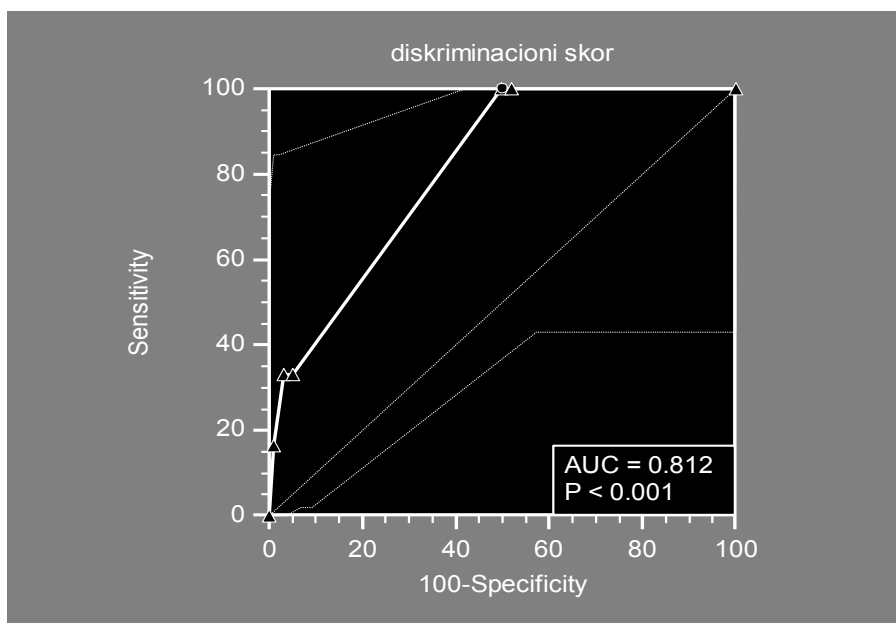
Očekivana specifičnost i senzitivnost			
Senzitivnost	Specifičnost	95% CI ^a	Kriterijum
80.00	63.60	56.27 to 77.89	≤-0.3558
90.00	56.89	50.59 to 64.12	≤-0.3268
95.00	53.54	47.79 to 59.68	≤-0.3123
97.50	51.86	46.47 to 57.90	≤-0.3051
Očekivana senzitivnost i fiksirana specifičnost			
Specifičnost	Senzitivnost	95% CI ^a	Kriterijum
80.00	55.56	31.26 to 79.09	≤-0.4265
90.00	40.65	9.47 to 71.21	≤-0.4697
95.00	33.33	0.00 to 51.75	≤-0.6705
97.50	27.43	0.00 to 66.28	≤-4.4201

Tabela 15. Vrednosti kriterijuma i koordinata ROC krivulje

Kriterijum	<-5.0359	≤-5.0359	≤-4.0824	≤-0.4909	≤-0.2979	≤0.4626	≤0.6557
Senzitivnost	0	16.67	33.33	33.33	100	100	100
95% CI	0.0 -	0.4 -	4.3 -	4.3 -	54.1 -	54.1 -	54.1 -
	45.9	64.1	77.7	77.7	100.0	100.0	100.0
Specifičnost	100	98.91	96.73	94.91	50.18	48	0
95% CI	98.7 -	96.8 -	93.9 -	91.6 -	44.1 -	42.0 -	0.0 - 1.3
	100.0	99.8	98.5	97.2	56.2	54.1	
+LR		15.28	10.19	6.55	2.01	1.92	1
95% CI		1.8 -	2.8 -	1.9 -	1.8 - 2.3	1.7 - 2.2	1.0 - 1.0
		126.5	37.4	22.7			
-LR	1	0.84	0.69	0.7	0	0	
95% CI	1.0 - 1.0	0.6 - 1.2	0.4 - 1.2	0.4 - 1.2			
+PV		25	18.2	12.5	4.2	4	2.1
95% CI		0.2 -	1.9 -	1.4 -	1.6 - 8.9	1.5 - 8.6	0.8 - 4.6
		86.8	53.7	39.5			
-PV	97.9	98.2	98.5	98.5	100	100	
95% CI	95.4 -	95.8 -	96.3 -	96.2 -	97.4 -	97.2 -	
	99.2	99.4	99.6	99.6	100.0	100.0	

U tabeli iznad vidimo da na osnovu diskriminacionog skora (skora diskriminacione funkcije) ≤ -0.2979 sa mogućnošću od 100% možemo da prepoznamo pacijente koji će stvarno imati ranu restenozu, a takođe i da isključimo da pacijent stvarno neće imati ranu restenozu, neće ni imati diskriminacioni skor ≤ -0.2979 . Uprkos tome što se dobija je optimalna cut of vrednost ≤ -5.0359 , ova vrednost nam ne znači mnogo. Sa njom dobijamo veću specifičnost što nas u ovom slučaju manje zanima jer specifičnost označava koliko pacijenata će biti pozitivno, a da pri tom stvarno neće imati restenozu. Međutim, mana ovog dijagnostičkog testa je što će njime biti

dijagnostikovano malo stvarnih pacijenata sa ranom restenozom (4.2%) među svim pacijentima gde će ovaj test biti pozitivan (cut of ≤ -0.2979).



Grafikon 7. ROC kriva diskriminacionih skorova za predikciju rane restenoze

4.1.3. Analiza svih demografskih karakteristika, faktora rizika i udruženih oboljenja na nastanak restenoze tokom praćenja

Tabela 16. Cox Regression analiza nastanka restenoze

		N	Procenat
Slučajevi dostupni analizi		22	7.7%
	Cenzorisani	167	58.6%
	<i>Ukupno</i>	189	66.3%
Slučajevi bez značaja		96	33.7%
	Slučajevi sa negativnim vremenskim intervalom	0	.0%
	Cenzorisani slučajevi pre najranijeg događaja u stratumu	0	.0%
	<i>Ukupno</i>	96	33.7%
Total		285	100.0%

a - zavisna varijabla - Vreme restenoze nakon endarterektomije

Tabela 17. Analiza uticaja pola i herediteta na nastanak restenoze tokom praćenja

Pol i heredit		Učestalost	(1)(a)
Pol (b)	0=muškarci	106	1
	1=žene	83	0
Hereditet (b)	0=ne	99	0
	1=da	90	1

Tabela 18. Omnibus Test Modela Koeficijenta

-2 Log Likelihood	Overall (score)		
	Chi-square	Df	p
164.580	13.586	2	.001

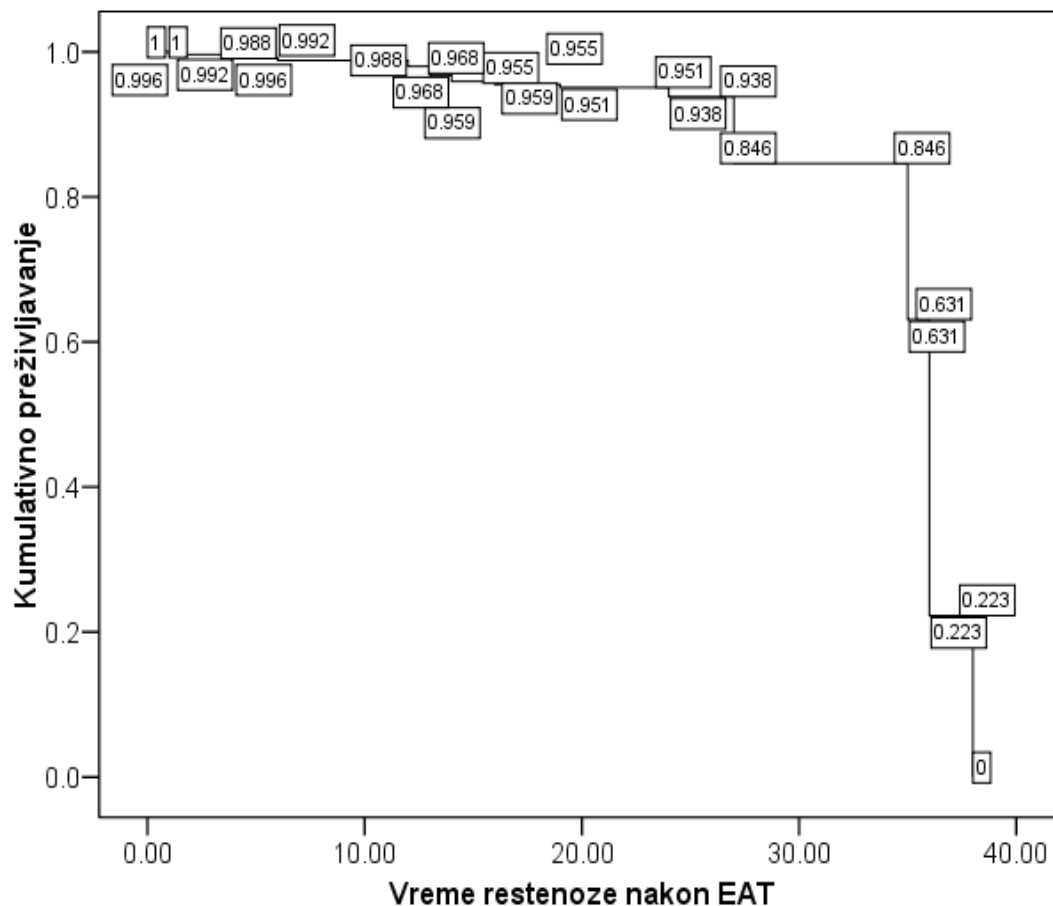
Dobijen je značajan i visokoverodostojan Cox-ov proporcionalni model hazarda.

Tabela 19. Varijable u modelu

	B	SE	Wald	DF	P	odds ratio	95.0% CI za odds ratio	
							donja granica	gornja granica
Pol (žene)	-1.046	.493	4.494	1	.034	.351	.134	.924
Hereditet *hs-CRP1	1.502	.505	8.836	1	.003	4.492	1.668	12.094

Hs-CRP – visoko reaktivni – „high“ sensitivity - C reaktivni protein.

Analizom predstavljenih tabela, vidi se da je pol značajan, nezavisan prediktor nastanka restenoze nakon endarterektomije. Zapravo, žene imaju veći rizik za nastanak restenoze nego muškarci (odds ratio = 0.351; p=0.030). Takođe je pokazano da postoji visoko značajna interakcija herediteta i hs-CRP-a nakon 48h i to takva da samo kod osoba sa pozitivnim hereditetom i sa porastom hs-CRP-a nakon 24h, značajno raste šansa za pojavu restenoze, (odds ratio = 4.492; p=0.003)



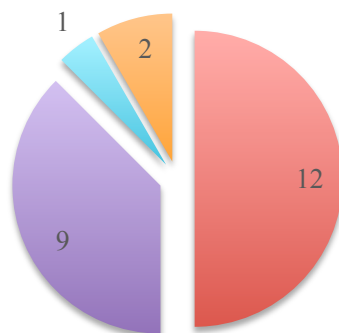
Grafikon 8. Funkcija preživljavanja pojave restenoze preračunato na prosečnu vrednost proizašlih kovarijata u Cox-ovom modelu

Tabela 20. Analiza uticaja pola na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Pol	muškarci	160	8	168
	žene	95	18	113
Ukupno		255	26	281

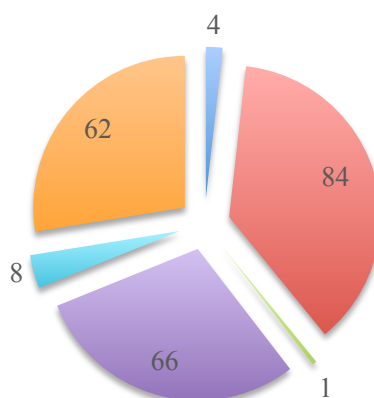
Hi kvadrat test – 10.034; DF = 1, p=0.002. Postoji statistički značajna razlika uticaja pola na nastanak restenoze tokom praćenja. Muškarci su značajno manje imali karotidnu restenozu (160/255) u odnosu na žene koje su češće imale restenozu (18/26), p=0.002.

Restenoza DA



■ fibrolipidan ■ fibrokalcičikovan ■ kalcičikovan ■ mešoviti

Restenoza NE



■ lipidan ■ fibrolipidan ■ fibrozni ■ fibrokalcičikovan ■ kalcičikovan ■ mešoviti

Grafikon 9. Analiza uticaja vrste karotidnog plaka na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja (restenoza DA i NE)

Hi-kvadrat test – 5.056, DF =5, p=0.409. Nema statistički značajnog uticaja vrste karotidnog plaka na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 21. Analiza uticaja karakteristike karotidnog plaka na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Karakteristike plaka		Restenoza		Ukupno
		Ne	Da	
Karakteristike plaka	<i>homogen</i>	171	19	190
	<i>heterogen</i>	18	1	19
	<i>ulcerisan</i>	3	0	3
	<i>neravan</i>	36	4	40
Ukupno		228	24	252

Hi-kvadrat test – 0.777, DF =3, p=0.855. Nema statistički značajnog uticaja karakteristika karotidnog plaka na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 22. Analiza uticaja preoperativnog stepena karotidne stenozе na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		Ne	da	
Stepen stenozе (%)	50-75%	65	10	75
	76-85%	62	5	67
	86-99%	117	11	128
	segmentna okluzija	2	0	2
Ukupno		246	26	272

Hi-kvadrat test – 1.926, DF =3, p=0.588. Nema statistički značajnog uticaja stepena preoperativne karotidne stenozе na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 23. Analiza uticaja emboligenog potencijala karotidnog plaka pre operacije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

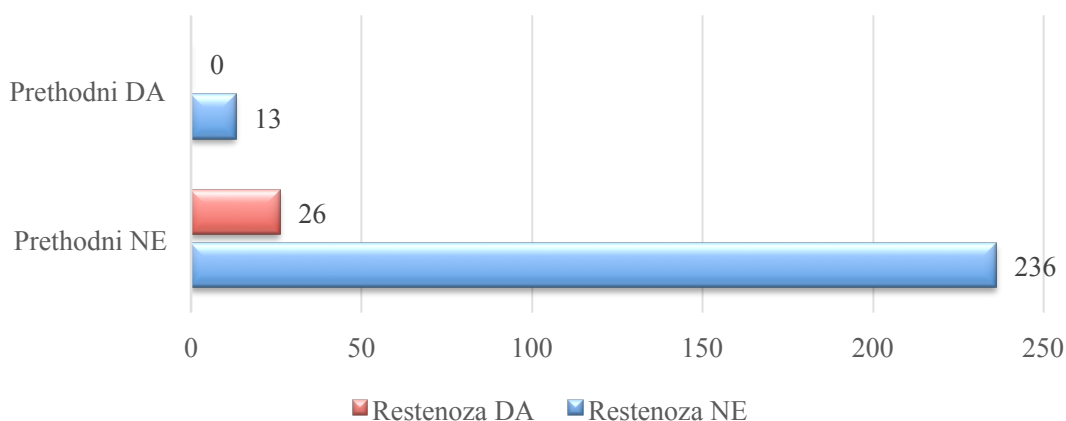
		Restenoza		Ukupno
		ne	Da	
emboligen potencijal	visok	21	1	22
	umeren	36	3	39
	nizak	172	19	191
Ukupno		229	23	252

Hi-kvadrat test – 0.809, DF =2, p=0.667. Nema statistički značajnog uticaja emboligenog potencijala karotidnog plaka pre operacije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 24. Analiza uticaja stenozе kontralateralne karotidne arterije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		Ne	Da	
Kontralateralna karotidna arterija	b.o.	24	4	28
	<50%	81	7	88
	50-70%	16	6	22
	70-99%	11	1	12
	okluzija	18	1	19
		20	3	23
Ukupno		170	22	192

Hi-kvadrat test - 7.600, DF =5, p=0.180. Nema statistički značajnog uticaja stepena stenozе kontralateralne ACI na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.



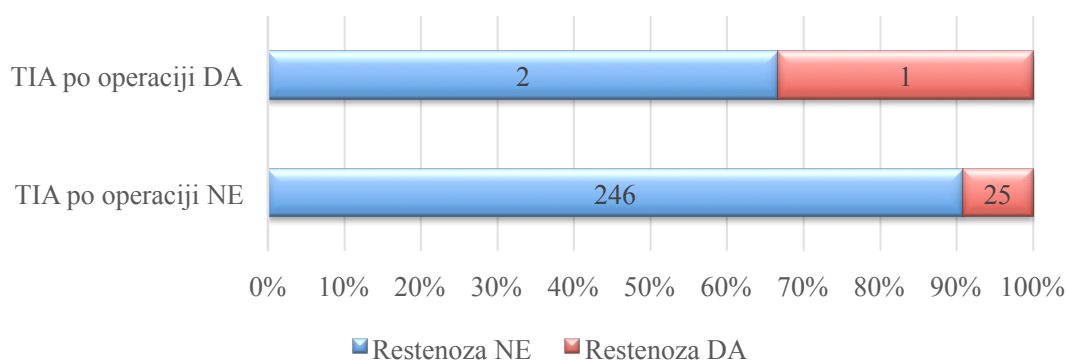
Grafikon 10. Analiza uticaja prisustva prethodnog moždanog udara na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Fisher's Exact test, $p=0.620$. Nema statistički značajnog uticaja prisustva prethodnog moždanog udara na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 25. Analiza uticaja moždanog udara po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		Ne	Da	
Moždani udar po operaciji	Ne	243	26	269
	da	4	0	4
Ukupno		247	26	273

Fisher's Exact test, $p=1.000$. Nema statistički značajnog moždanog udara po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.



TIA – tranzitorni ishemični atak

Grafikon 11. Analiza uticaja tranzitornog ishemičnog ataka po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Fisher's Exact test, $p=0.259$. Nema statistički značajnog uticaja tranzitornog ishemičnih ataka po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 26. Analiza uticaja pojave reperfuzije po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Reperfuzija	ne	240	26	266
	da	8	0	8
Ukupno		248	26	274

Fisher's Exact test, $p=1.000$. Nema statistički značajnog uticaja pojave reperfuzije po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 27. Analiza uticaja tranzitorne ishemije miokarda po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

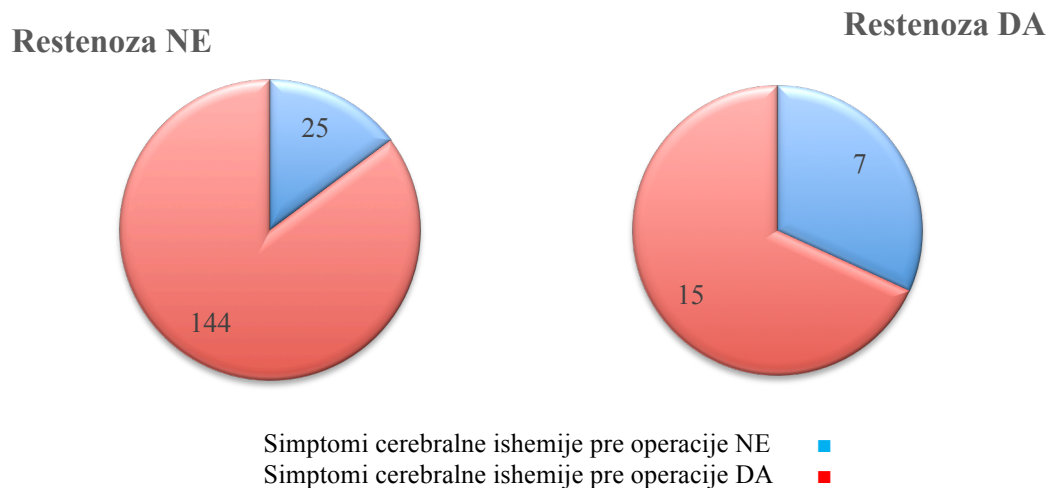
		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Tranzitorna ishemija miokarda po operaciji	ne	243	26	269
	da	5	0	5
Ukupno		248	26	274

Fisher's Exact test, $p=1.000$. Nema statistički značajnog uticaja pojave tranzitorne ishemije miokarda na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 28. Analiza uticaja infekcije rane po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Infekcija rane	ne	246	26	272
	da	2	0	2
Ukupno		248	26	274

Fisher's Exact test, $p=1.000$. Nema statistički značajnog uticaja pojave infekcije rane po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.



Grafikon 12. Analiza uticaja prisustva simptoma cerebralne ishemije pre operacije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Hi-kvadrat test – 4.133, DF =2, p=0.127. Nema statistički značajnog uticaja prisustva simtpoma cerebralne ishemije pre operacije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 29. Analiza uticaja prisustva simptoma cerebralne ishemije po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	Da	
Simptomi cerebralne ishemije po operaciji	ne	163	21	284
	da	5	1	6
Ukupno		168	22	190

Fisher's Exact test, p=0.527. Nema statistički značajnog uticaja simptoma cerebralne ishemije po operaciji na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 30. Analiza uticaja prethodnog infarkta miokarda na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	Da	
Prethodni infarkt miokarda	ne	211	21	232
	da	37	5	42
Ukupno		248	26	274

Hi-kvadrat test – 0.337, DF =1, p=0.562. Nema statistički značajnog uticaja prethodnog infarkta miokarda na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 31. Analiza uticaja prethodnog aortokoronarnog bajpasa na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Prethodni CABG	ne	223	21	244
	da	25	5	30
Ukupno		248	26	274

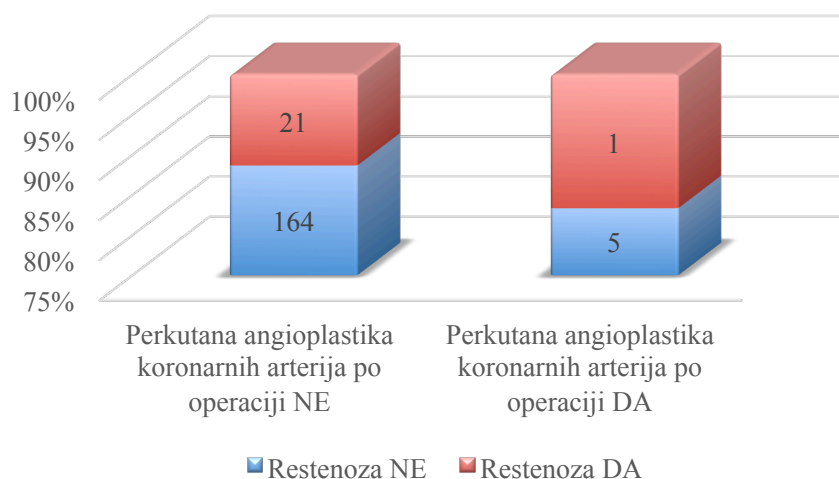
CABG – aortokoronarni bajpas (coronary artery bypass grafting)

Hi-kvadrat test – 2.021, DF =1, p=0.155. Nema statistički značajnog uticaja prethodnog aortokoronarnog bajpasa na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 32. Analiza uticaja prethodne perkutane angioplastike koronarnih arterija na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		Ne	da	
Perkutana angioplastika koronarnih arterija pre operacije	ne	157	21	178
	da	12	1	13
Ukupno		169	22	191

Fisher's Exact test, p=1.000. Nema statistički značajnog uticaja prethodne perkutane angioplastike koronarnih arterija na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.



Grafikon 13. Analiza uticaja perkutane angioplastike koronarnih arterija nakon operacije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Fisher's Exact test, p=0.525. Nema statistički značajnog uticaja perkutane angioplastike koronarnih arterija nakon operacije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 33. Analiza uticaja hipertenzije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
HTA	ne	14	0	14
	da	154	22	176
Ukupno		168	22	190

HTA - hipertenzija

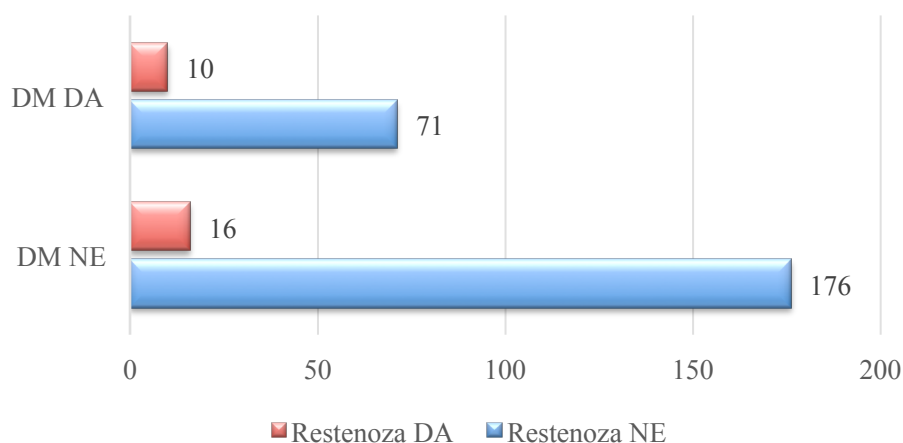
Fisher's Exact test, $p=0.377$. Nema statistički značajnog uticaja hipertenzije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 34. Analiza uticaja hiperlipoproteinemije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		Ne	da	
HLA	ne	21	2	23
	da	148	20	168
Ukupno		169	22	191

HLP - hiperlipoproteinemija

Fisher's Exact test, $p=1.000$. Nema statistički značajnog uticaja hiperlipoproteinemije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.



DM – dijabetes melitus

Grafikon 14. Analiza uticaja dijabetes melitusa na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Fisher's Exact test, $p=0.366$. Nema statistički značajnog uticaja dijabetes melitusa na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 35. Analiza uticaja oralne antidiabetesne terapije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Oralni antidiabetici	ne	193	18	211
	da	55	8	63
Ukupno		248	26	274

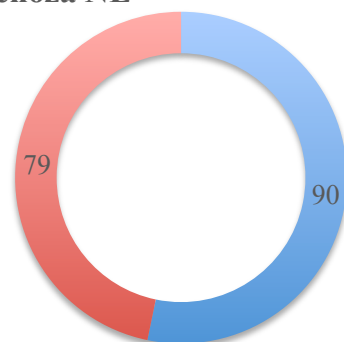
Hi-kvadrat test – 0.981, DF =1, p=0.322. Nema statistički značajnog uticaja oralne antidiabetesne terapije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 36. Analiza uticaja insulinske terapije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Insulin zavisan dijabetis	ne	223	24	247
	da	25	2	27
Ukupno		248	26	274

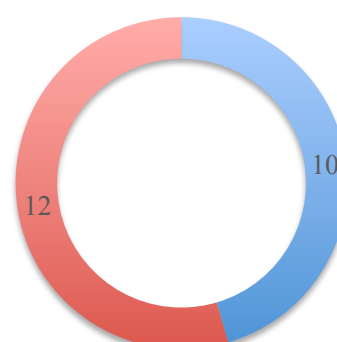
Fisher's Exact test, p=1.000. Nema statistički značajnog uticaja insulinske terapije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Restenoza NE



■ Heredit NE ■ Heredit DA

Restenoza DA



■ Heredit NE ■ Heredit DA

Grafikon 15. Analiza uticaja pozitivnog faktora nasleđa na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Hi-kvadrat test – 0.475, DF =1, p=0.491. Nema statistički značajnog uticaja pozitivnog faktora nasleđa na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 37. Analiza uticaja bubrežne insuficijencije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Bubrežna insuficijencija	ne	161	21	182
	da	7	1	8
Ukupno		168	22	190

Fisher's Exact test, p=1.000. Nema statistički značajnog uticaja bubrežne insuficijencije na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Tabela 38. Analiza uticaja poremećaja funkcije štitne žlezde na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Poremećaj rada štitne žlezde	nema	159	17	176
	hipotireoza	5	4	9
	hipertireoza	1	0	1
	eutiroidna struma	3	1	4
Ukupno		168	22	190

Hi-kvadrat test – 10.963, DF =3, p=0.012. Postoji statistički značajan uticaj poremećaja funkcije štitne žlezde na nastanak na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja. Pacijenti koji su imali hipotireozu su imali veći rizik od nastanka karotidne restenoze (4/22) u odnosu na pacijente koji nisu imali hipotireozu (5/168).

Tabela 39. Analiza uticaja prisustva aneurizmske bolesti abdominalne aorte na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

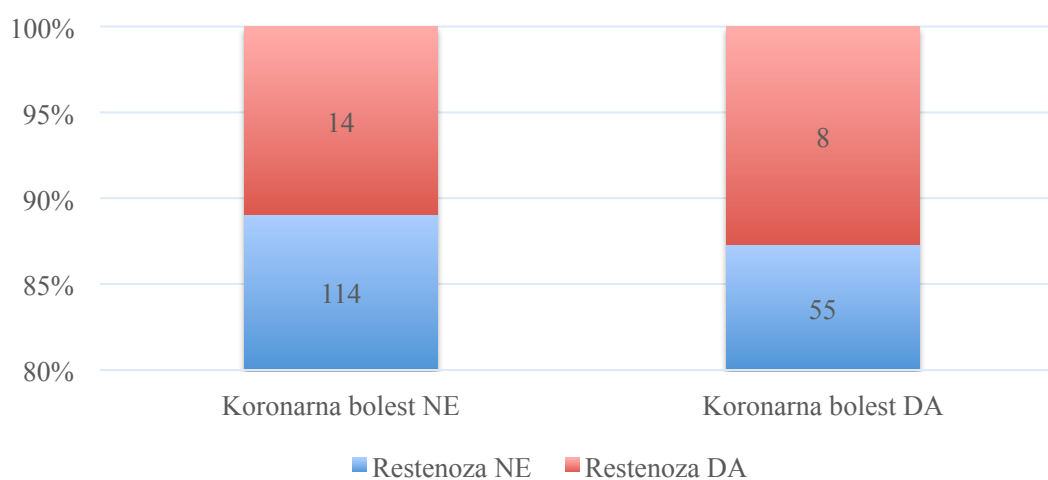
		Restenoza		Ukupno
		ne	Da	
Aneurizmska bolest abdominalne aorte	ne	162	22	184
	da	7	0	7
Ukupno		169	22	191

Fisher's Exact test, p=1.000. Nema statistički značajnog uticaja prisustva aneurizmske bolesti abdominalne aorte na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Tabela 40. Analiza uticaja prisustva periferne arterijske bolesti na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	Da	
Periferijska arterijska bolest	ne	138	18	156
	da	30	4	34
Ukupno		168	22	190

Fisher's Exact test, $p=1.000$. Nema statistički značajnog uticaja prisustva periferne arterijske bolesti na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja



Grafikon 16. Analiza uticaja prisustva koronarne bolesti na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

Hi-kvadrat test – 0.128, $DF =1$, $p=0.720$. Nema statistički značajnog uticaja prisustva koronarne bolesti na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 41. Analiza uticaja disfunkcije leve komore na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
Periferijska arterijska bolest	ne	137	19	156
	da	28	3	31
Ukupno		165	22	187

Hi-kvadrat test – 0.156, $DF =1$, $p=0.693$. Nema statistički značajnog uticaja disfunkcije leve komore na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

Tabela 42. Analiza uticaja hronične opstruktivne bolesti pluća na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

		Restenoza		Ukupno
		ne	da	
HOBP	ne	156	22	178
	da	13	0	13
Ukupno		169	22	191

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća

Fisher's Exact test, p=0.369. Nema statistički značajnog uticaja hronične opstruktivne bolesti pluća na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja

4.1.4. Analiza uticaja inflamacijskih parametara na nastanak restenoze u udaljenom periodu

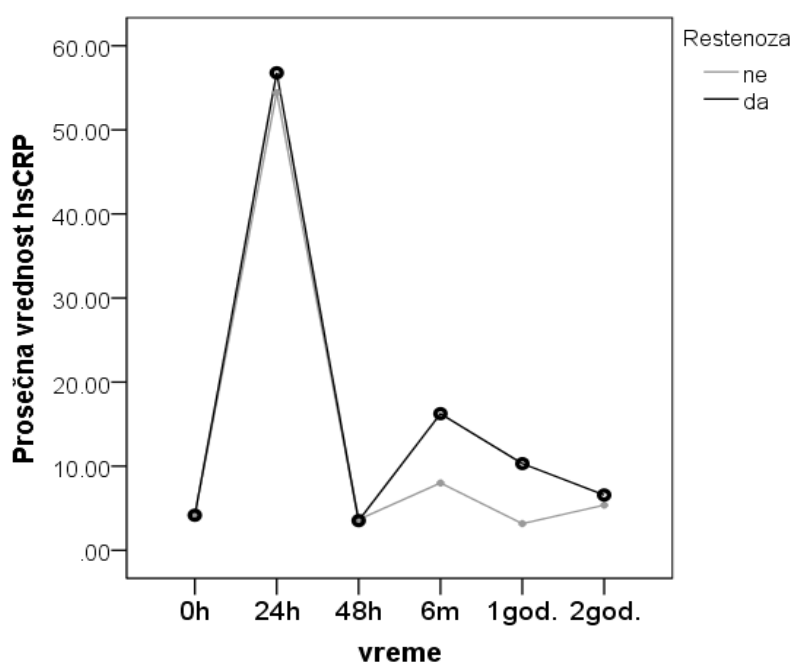
Uticaj inflamacijskih parametara analiziran je i u udaljenom periodu nakon karotidne endarterektomije u periodima nakon jednog meseca, 6 meseci, jedne godine i 2 godine. U svim pomenutim periodima učinjena je analiza svih inflamatornih parametara: hs-CRP-a, C3 komplementa i fibrinogena i njihov uticaj na nastanak restenoze tokom praćenja. Rezultati ovih analiza su prikazani u narednoj tabeli.

Tabela 43. Analiza uticaja inflamacijskih parametara na nastanak restenoze tokom praćenja

Parameter	Restenoza	Procenti			P
		25	50	75	
<i>hs-CRP nakon 1 meseca</i>	ne	1.1000	2.1200	5.7680	0.324
	da	1.3000	4.5850	7.8700	
<i>hs-CRP nakon 6 meseci</i>	ne	1.9550	4.3800	9.5480	0.618
	da	2.1470	21.1735	40.2000	
<i>hs-CRP nakon godinu dana</i>	ne	1.5750	2.5900	3.7300	0.271
	da	1.0000	12.1500	23.3000	
<i>hs-CRP nakon dve godine</i>	ne	.6500	3.6800	5.3750	0.640
	da	1.6200	8.9600	16.3000	
<i>fibrinogen nakon 1 meseca</i>	ne	4.9450	5.3300	5.8290	0.442
	da	4.6000	5.6600	6.7200	

fibrinogen nakon 6 meseci	ne	3.5100	4.1000	4.9600	0.51
	da	3.8800	4.1650	4.4500	
fibrinogen nakon godinu dana	ne	3.0240	3.4100	3.9800	0.040
	da	3.3600	3.6200	3.8800	
fibrinogen nakon dve godine	ne	3.4600	3.6500	3.8925	0.936
	da	3.4500	3.7305	4.0110	
C3 nakon 1 meseca	ne	1.0550	1.1600	1.2150	0.339
	da	.8700	1.0450	1.2200	
C3 nakon 6 meseci	ne	1.2100	1.3800	1.4550	0.732
	da	1.1000	1.3850	1.6700	
C3 nakon godinu dana	ne	1.2750	1.2900	1.5100	0.667
	da	1.1400	1.4750	1.8100	
C3 nakon dve godine	ne	1.1300	1.1900	1.2250	0.533
	da	1.1300	1.3750	1.6200	

Srednje vrednosti svih ispitivanih inflamacijskih parametara su prikazani u Tabeli 33. Kod svih pacijenata dolazi do pada zapaljenskh faktora tokom praćenja, a povišene vrednosti fibrinogena nakon godinu dana su imali uticaj na nastanak karotidne restenoze.



Grafikon 17. Prikaz prosečnih vrednosti hs-CRP-a nakon karotidne endaretrektomije u periodu tokom 2 godine

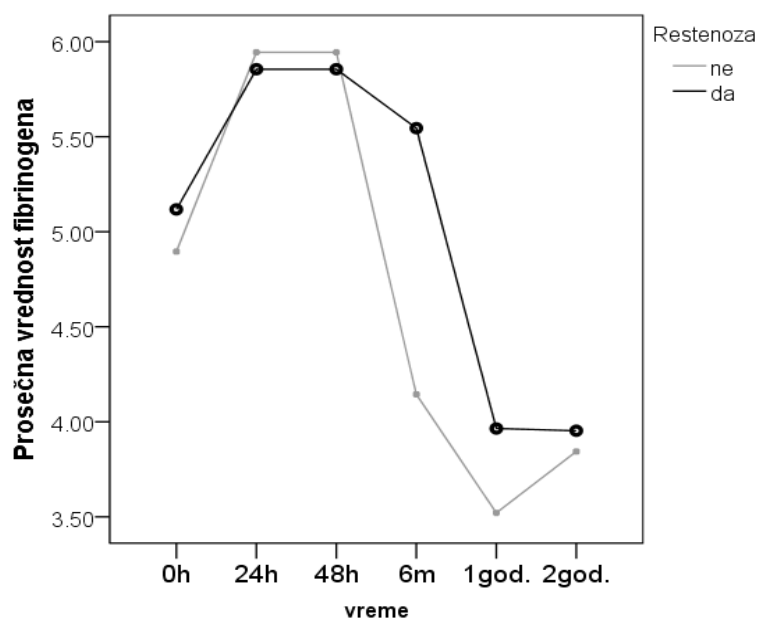
Tokom perioda praćenja od 2 godine, dolazi do pada prosečnih vrednosti hs-CRP-a i fibrinogena i do postepenog porasta vrednosti C3 komplementa, kod svih pacijenata bez povezanosti sa nastankom karotidne restenoze.

Tabela 44. Analiza prosečnih vrednosti hs-CRP-a nakon karotidne endaretrektomije u periodu tokom 2 godine

hs-CRP	Restenoza	Srednje vrednosti	Std. devijacija	N
<i>hs-CRP1 (mg/L)</i>	ne	4.3366	6.88711	7
	da	4.1697	4.54244	3
	ukupno	4.2865	6.01775	10
<i>hs-CRP 48h (mg/L)</i>	ne	54.4329	45.18044	7
	da	56.7767	30.15891	3
	ukupno	55.1360	39.55066	10
<i>hs-CRP nakon 1 meseca</i>	ne	3.6426	3.66445	7
	da	3.5200	3.76748	3
	ukupno	3.6058	3.47992	10
<i>hs-CRP nakon 6 meseci</i>	ne	8.0080	9.69294	7
	da	16.2390	20.85799	3
	ukupno	10.4773	13.23339	10
<i>hs-CRP nakon godinu dana</i>	ne	3.1693	2.59783	7
	da	10.3067	11.59811	3
	ukupno	5.3105	6.80280	10
<i>hs-CRP nakon dve godine</i>	ne	5.3714	7.43282	7
	da	6.5733	8.42402	3
	ukupno	5.7320	7.27586	10

hs-CRP – „high sensitivity“ (visoko osetljiv) C reaktivni protein

Postoji značajan porast hs-CRP u vremenu ($F=11.380$; $p<0.001$). Ne postoji značajna povezanost pojave restenoze sa promenom nivoa hs-CRP kroz vreme ($F=0.118$; $p=0.741$).

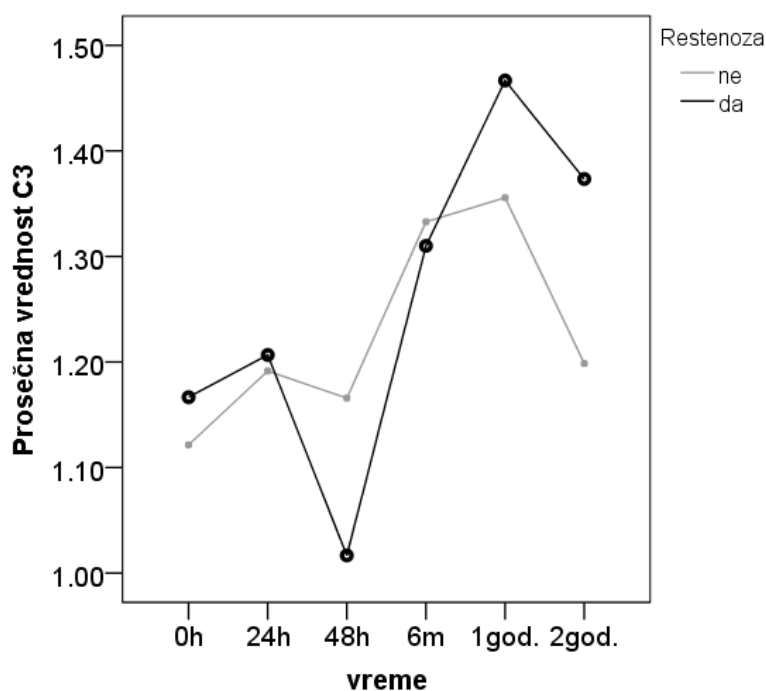


Grafikon 18. Prikaz prosečnih vrednosti fibrinogena nakon karotidne endaretrektomije u periodu tokom 2 godine

Tabela 45. Analiza prosečnih vrednosti fibrinogena nakon karotidne endaretrektomije u periodu tokom 2 godine

Fibrinogen	Restenoza	Srednje vrednosti	Std. devijacija	N
<i>fibrinogen na dan OP - g/L</i>	Ne	4.8955	.92231	11
	Da	5.1175	1.56374	4
	ukupno	4.9547	1.06861	15
<i>fibrinogen 48h nakon endarterektomije</i>	ne	5.9444	1.72367	11
	da	5.8550	1.24452	4
	ukupno	5.9205	1.56708	15
<i>fibrinogen nakon 1 meseca</i>	ne	5.9444	1.72367	11
	da	5.8550	1.24452	4
	ukupno	5.9205	1.56708	15
<i>fibrinogen nakon 6 meseci</i>	ne	4.1443	1.36987	11
	da	5.5450	2.37322	4
	ukupno	4.5178	1.71999	15
<i>fibrinogen nakon godinu dana</i>	ne	3.5207	.59667	11
	da	3.9650	.86242	4
	ukupno	3.6392	.67456	15
<i>fibrinogen nakon dve godine</i>	ne	3.8441	.66331	11
	da	3.9528	.44981	4
	ukupno	3.8731	.60009	15

Postoji značajan porast fibrinogena u vremenu ($F=9.531$; $p<0.001$). Ne postoji značajna povezanost pojave restenoze sa promenom nivoa fibrinogena kroz vreme ($F=0.860$; $p=0.513$).



Grafikon 19. Prikaz prosečnih vrednosti C3 komplementa nakon karotidne endaretrektomije u periodu tokom 2 godine

Tabela 46. Analiza prosečnih vrednosti C3 komplementa nakon karotidne endaretrektomije u periodu tokom 2 godine

C3	Restenoza	Srednje vrednosti	Std. Devijacija	N
C3	ne	1.1214	.14634	7
	da	1.1667	.32130	3
	ukupno	1.1350	.19415	10
C3 48h	ne	1.1914	.18443	7
	da	1.2067	.34704	3
	ukupno	1.1960	.22247	10
C3 nakon 1 meseca	ne	1.1657	.21732	7
	da	1.0167	.18175	3
	ukupno	1.1210	.20979	10
C3 nakon 6 meseci	ne	1.3329	.19207	7
	da	1.3100	.31321	3
	ukupno	1.3260	.21567	10
C3 nakon godinu dana	ne	1.3557	.18796	7
	da	1.4667	.33531	3
	ukupno	1.3890	.22674	10
C3 nakon dve godine	ne	1.1986	.09353	7
	da	1.3733	.24502	3
	ukupno	1.2510	.16217	10

Postoji značajan porast C3 u vremenu ($F=8.562$; $p<0.001$). Ne postoji značajna povezanost pojave restenoze sa promenom nivoa C3 kroz vreme ($F=1.892$; $p=0.117$).

4.2. ANALIZA UTICAJA PREDIKTIVNIH FAKTORA NA ISHOD LEČENJA KAROTIDNE RESTENOZE – PONOVOG OPERATIVNOG LEČENJA I PERKUTANE ANGIOPLASTIKE

4.2.1. Analiza uticaja prediktivnih faktora na ishod ponovnog operativnog lečenja karotidne restenoze

U drugom delu studije analizirani su prediktivni faktori na ishod lečenja karotidne restenoze, ponovnog operativnog lečenja i perkutane angioplastike.

U prvom delu analizirani su svi demografski faktori, svi faktori rizika i sva ostala udružena oboljenja koja bi mogla imati uticaj na ishod rezultata ponovnog („redo“) operativnog lečenja karotidne restenoze.

Tabela 47. Analiza uticaja prediktivnih faktora na ishod ponovnog („redo“) operativnog lečenja karotidne restenoze

<i>Ishod Varijabla</i>	PostOp CVI (p)	PostOP TIA(p)	PostOP IM (p)	PostOP povreda kranijalnih nerava (p)
Pol	0.357	0.299	1.000	1.000
Stepen stenozе CDS/MDCT	0.520	0.923	0.875	0.126
<i>Ishod Varijabla</i>	PostOp hematom OP rane (p)	Neurološki mortalitet (p)	Mortalitet druge etiologije (p)	Rerestenoza tokom praćenja (p)
Pol	1.000	1.000	1.000	1.000
Stepen stenozе CDS/MDCT	0.875	0.952	0.875	0.680

PostOP – postoperativni; CVI – cerebrovaskularni insult; TIA – tranzitorni ishemijski atak; IM – infarkt miokarda; CDS – ultrazvučni pregled (colour duplex ultrasonography); MDCT – multidetektor CT angiografija; p (Fisher exact test) – statistička značajnost, >0.05 – bez značaja, <0.05, značajno.

Ispitivane varijable pol i stepen stepen karotidne restenoze nisu imali uticaj na ishod ponovnog operativnog lečenja karotidne restenoze.

Tabela 48. Analiza uticaja faktora rizika za aterosklozu na ishod ponovnog („redo“) operativnog lečenja karotidne restenoze

Ispitivana varijabla

<i>Ishod</i>	HTA	HLP	Pušenje	Dijabetes	Zloupotreba alkohola
<i>PostOp CVI (p)</i>	0.632	0.397	0.161	0.405	1.000
<i>PostOP TIA(p)</i>	1.000	0.615	1.000	0.602	0.670
<i>PostOP IM (p)</i>	0.441	0.208	1.000	0.538	1.000
<i>PostOP povreda kranijalnih nerava (p)</i>	0.257	1.000	0.589	0.285	1.000
<i>PostOp hematoma OP rane (p)</i>	0.441	1.000	1.000	0.538	1.000
<i>Neurološki mortalitet (p)</i>	1.000	0.462	1.000	1.000	0.288
<i>Mortalitet druge etiologije (p)</i>	0.441	0.208	1.000	0.538	1.000
<i>Rerestenoza tokom praćenja (p)</i>	0.159	1.000	0.203	0.208	0.740

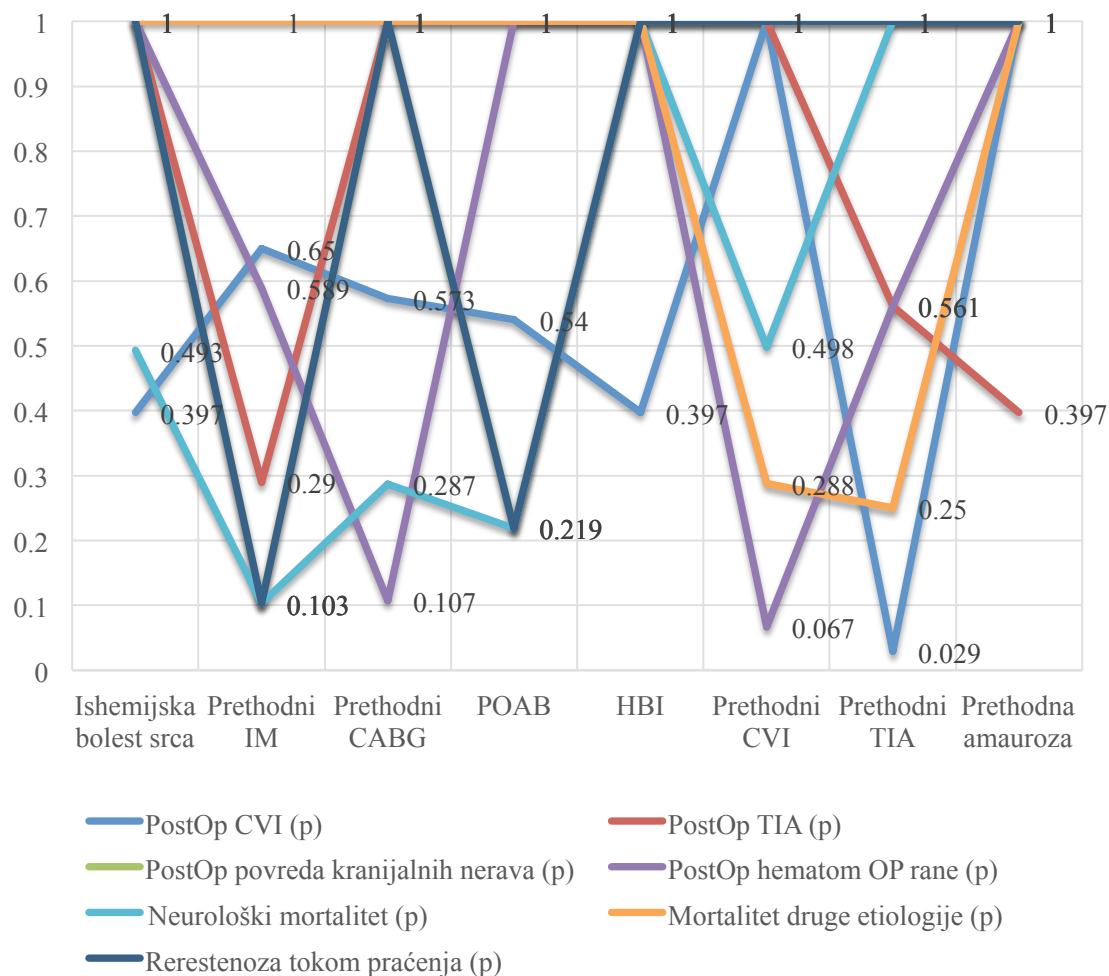
PostOP – postoperativni; CVI – cerebrovaskularni insult; TIA – tranzitorni ishemijski atak; IM – infarkt miokarda; HTA – hipertenzija; HLP – hiperlipoproteinemija; p (Fisher exact test) – statistička značajnost, >0.05 – bez značaja, <0.05, značajno.

Ispitivane varijable hipertenzija, hiperlipoproteinemija, pušenje, dijabetes i zloupotreba alkohola nisu imali uticaj na ishod ponovnog operativnog lečenja karotidne restenoze.

Tabela 50. Analiza uticaja ostalih udruženih oboljenja na ishod ponovnog („redo“) operativnog lečenja karotidne restenoze

Varijabla	Ishod							
	Post Op CVI (p)	Post Op TIA (p)	Post Op IM (p)	Post Op povreda kran. nerava (p)	Post Op hem. OP. rane (p)	Neuro. mort. (p)	Mort. druge etiol. (p)	Reresten. tokom praćenja (p)
<i>Ishem. bolest srca</i>	0.397	1.000	1.000	1.000	0.493	1.000	1.000	0.553
<i>Prethodni IM</i>	0.650	0.290	0.103	0.589	0.103	1.000	0.103	0.525
<i>Prethodni CABG</i>	0.573	1.000	1.000	0.107	0.287	1.000	1.000	0.676
<i>POAB</i>	0.540	1.000	0.219	1.000	0.219	1.000	0.219	0.659
<i>HBI</i>	0.397	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
<i>Prethodni CVI</i>	1.000	1.000	1.000	0.067	0.498	0.288	1.000	0.740
<i>Prethodni TIA</i>	0.029	0.561	1.000	0.561	1.000	0.250	1.000	0.733
<i>Prethodna Amauroza</i>	1.000	0.397	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

PostOP – postoperativni; CVI – cerebrovaskularni insult; TIA – tranzitorni ishemijski atak; IM – infarkt miokarda; CABG – aortokoronarni bypass (coronary artery bypass grafting); POAB – periferna okluzivna arterijska bolest; p (Fisher exact test) – statistička značajnost, >0.05 – bez značaja, <0.05, značajno.



Grafikon 20. Analiza uticaja ostalih udruzenih oboljenja na ishod ponovnog („redo“) operativnog lečenja karotidne restenoze

PostOP – postoperativni; CVI – cerebrovaskularni insult; TIA – tranzitorni ishemijski atak; IM – infarkt miokarda; CABG – aortokoronarni bypass (coronary artery bypass grafting); POAB – periferna okluzivna arterijska bolest; p (Fisher exact test) – statistička značajnost, >0.05 – bez značaja, <0.05, značajno.

Od svih navedenih ispitivanih varijabli, prethodni tranzitorni ishemični atak imao je značajan uticaj na pojavu postoperativnog moždanog udara nakon ponovnog operativnog lečenja karotidne restenoza ($p=0.029$). Pacijenti koji su imali postoperativni moždani udar su značajno više imali preoperativnu TIA-u (4/6 pacijenata) u odnosu na pacijente koji nisu imali postoperativni moždani udar (9/46).

Tabela 49. Analiza uticaja prethodne terapije, tipa hirurške rekonstrukcije i stenoze kontralateralne karotidne arterije na ishod ponovnog operativnog lečenja karotidne restenoze

Varijabla

<i>Ishod</i>	Kontralateralna ACI	Prethodna antiagregaciona terapija	Prethodna terapija statinima	Tip „redo“ hirurškog lečenja
<i>PostOp CVI (p)</i>	0.729	0.096	1.000	0.781
<i>PostOP TIA(p)</i>	0.745	1.000	1.000	0.522
<i>PostOP IM (p)</i>	0.702	1.000	1.000	0.732
<i>PostOP povreda kranijalnih nerava (p)</i>	0.789	1.000	1.000	0.386
<i>PostOp hematoma OP rane (p)</i>	0.702	1.000	0.382	0.135
<i>Neurološki mortalitet (p)</i>	0.807	0.096	0.212	0.858
<i>Mortalitet druge etiologije (p)</i>	0.702	1.000	1.000	0.732
<i>Rerestenoza tokom praćenja (p)</i>	0.596	1.000	1.000	0.844

PostOP – postoperativni; CVI – cerebrovaskularni insult; TIA – tranzitorni ishemijski atak; IM – infarkt miokarda; ACI – unutrašnja karotidna arterija (a.carotis interna); Tip „redo“ hirurškog lečenja - 1) interpozicija Dakronskog grafta; 2) „redo“ everziona endarterektomija; 3) „redo“ endarterektomija sa „patch-om“; p (Fisher exact test) – statistička značajnost, >0.05 – bez značaja, <0.05, značajno.

Nakon detaljne analize varijabli, zaključuje se da stenoza kontralateralne unutrašnje karotidne arterije, prethodna antiagregaciona i terapija statinima i tip „redo“ hirurškog lečenja nemaju uticaj na ishod ponovnog operativnog lečenja karotidne restenoze.

4.2.2. Analiza uticaja prediktivnih faktora na ishod perkutane angioplastike kao modaliteta lečenja karotidne restenoze

Kao i u slučaju ponovnog operativnog lečenja, analizirani su svi prediktorni faktori koji bi mogli da imaju uticaj na ishod perkutane angioplastike, odnosno karotidnog stentinga kao modaliteta lečenja karotidne restenoze. Od prediktivnih faktora analizirani su: 1) demografske karakteristike (pol, starost); 2) faktori rizika za aterosklerozu - hipertenzija dislipidemija, pušenje, nasleđe; 3) dijabetes; 4) koronarna bolest; 5) kontralateralna karotidna okluzija; 6) periferna okluzivna arterijska bolest; 7) vreme javljanja restenoze (rana, kasna); 8) prethodna TIA ili moždani udar; 9) karaktersitike plaka (stepen stenozе, kvalitet plaka, emboloijski potencijal, kalcifikacije, dužina i lokalizacija lezije); 10) predilatacija; 11) tip stenta i embolisjke protekcije korišćene tokom angioplastike. Prediktorni faktori koji su imali uticaja na ishod karotidnog stentinga su prikazani u Tabeli 40.

Tabela 50. Prediktivni faktori koji su uticali na ishod karotidne angioplastike

Ispitivana varijabla	Ishod	Prediktivna vrednost	p
<i>Pušenje</i>	Post-proceduralna TIA	Značajna	0.032
<i>Post-dilatacija</i>	Post-proceduralni moždani udar	Značajna	0.031
<i>Ženski pol</i>	Ne-neurološki mortalitet tokom praćenja	Značajna	0.025
<i>Pušenje</i>	Ne-neurološki mortalitet tokom praćenja	Visoka	0.012
<i>Koronarna bolest</i>	Ne-neurološki mortalitet tokom praćenja	Visoka	0.015
<i>Koronarna bolest</i>	Rekurentna restenoza	Veoma visoka	0.007
<i>Lokalizacija restenoze</i>	Rekurentna restenoza	Veoma visoka	0.009
<i>Kalcifikacije plaka</i>	Rekurentna restenoza	Veoma visoka	0.003
<i>Tip stenta</i>	Post-proceduralna TIA	Značajna	0.033
<i>Tip cerebralne protekcije</i>	Post-proceduralna TIA	Visoka	0.001

Kao što se može videti u Tabeli br. 40, pušenje, tip stenta i cerebralne protekcije su imali značajan uticaj na pojavu post-proceduralne TIA-e dok je postdilatacija imala značajan uticaj na pojavu post-proceduralnog moždanog udara. Ženski pol, pušenje i koronarna bolest su imali značajan uticaj na pojavu ne-neurološkog mortaliteta tokom praćenja. Koronarna bolest, lokalizacija restenoze i kalcifikacije plaka su imali značajan uticaj na pojavu rekurentne restenoze tokom praćenja.

4.3. UPOREDNA ANALIZA PONOVRNOG „REDO“ OPERATIVNOG LEČENJA I KAROTIDNOG STENTINGA U LEČENJU KAROTIDNE RESTENOZE

4.3.1. Karakteristike „redo“ operativnog lečenja

Demografske karakteristike pacijenata kod kojih je učinjeno „redo“ operativno lečenje prikazane su u Tabeli 41.

Tabela 51. Demografske karakteristike pacijenata kod kojih je učinjeno „redo“ operativno lečenje

Ispitivana varijabla	N (%)
<i>Muški pol</i>	36 (69.2%)
<i>Ženski pol</i>	16 (30.7%)
<i>Prosečna starost</i>	61.24 ± 9.84
<i>Hipertenzija</i>	39 (75%)
<i>Hiperlipidemija</i>	28 (53.8%)
<i>Pušenje</i>	35 (67.3%)
<i>Dijabetes melitus</i>	18 (38.1%)
<i>Koronarna bolest</i>	28 (53.8%)
<i>Infarkt miokarda</i>	17 (32.7%)
<i>Prethodna operacija srca</i>	8 (15.3%)
<i>Periferna okluzivna arterijska biolest</i>	6 (11.5%)

Većinu pacijenata su činile osobe muškog pola, uglavnom u sedmoj deceniji života. Hipertenzija je bila najzastupljeniji faktor rizika, a takođe je verifikovana i značajna zastupljenost koronarne bolesti i prethodnog infarkta miokarda.

Prva opcija lečenja karotidne restenoze na našem Institutu je svakako perkutana angioplastika i stenting. Ipak, u navedenih 52 pacijenata kod kojih je učinjeno „redo“ operativno lečenje verifikovane su limitacije za endovaskularno lečenje: tortuozitet supraaortičnih grana kod 13 pacijenata (25%), 11 pacijenata imalo je značajne kalcifikacije (21.1%), patološke elongacije su bile prisutne u 16 pacijenata (30.8%), kod 9 pacijenata (17.3%) verifikovane su ekstenzivne restenotične lezije (>3cm), dva pacijenta su imale rekurentne vazovagalne reakcije (3.8%) dok je kod jednog pacijenta bila prisutna „Y“ proteza uz obostranu okluziju brahijalnih arterija. „Redo“ operativno lečenje učinjeno je u uslovima opšte endotrahealne anestezije, osim kod pacijenata sa teškim oblikom opstruktivne bolesti pluća kod kojih je operacija učinjena u uslovima regionalne anestezije. Karakteristike karotidne restenoze su prikazane u Tabeli 42.

Tabela 52. Karakteristike karotidne restenoze i tipovi hirurškog lečenja

Karakteristike karotidne restenoze	N=52 (%)
<i>Prosečno vreme nastanka rezenoze</i>	24.2±3.1 meseci
<i>Kratke lezije (≤15mm)</i>	40 (77)
<i>Dugačke lezije (>15mm)</i>	12 (23)
<i>Kratka i dugačka lezija</i>	5 (9.6)
<i>„Redo“ endarterektomija</i>	7 (13.5)
<i>„Redo“ endarterektomija uz „patch“ plastiku</i>	5 (9.6)
<i>Interpozicija Dakronskog grafta</i>	40 (76.9)

4.3.2. Karakteristike perkutane angioplastike lečenja karotidne restenoze

Demografske karakteristike pacijenata kod kojih je učinjena perkutana angioplastika prikazane su u Tabeli 43.

Tabela 53. Demografske karakteristike pacijenata kod kojih je učinjena perkutana angioplastika

Demografske i preproceduralne karaktersistike	N=52 br. pacijenata (%)
<i>Muški pol</i>	191 (71)
<i>Ženski pol</i>	128 (29)
<i>Godine (god±SD)</i>	64.99±7.87
<i>Hipertenzija</i>	301 (94.4)
<i>Hiperlipidemia</i>	284 (89.02)
<i>Pušenje</i>	212 (66.5)
<i>Diabetes mellitus</i>	114 (35.7)
<i>Nasleđe</i>	162 (50.8)
<i>Koronarna bolest</i>	112 (35.1)
<i>Prethodni infarkt miokarda</i>	34 (10.6)
<i>Prethodni aortokoronarni bypass</i>	27 (8.5)
<i>Simptomatski pacijenti</i>	99 (31.03)
<i>Asimptomatski pacijenti</i>	220 (68.96)
<i>Kontralateralna karotidna okluzija</i>	19 (5.6)
<i>Periferna vaskularna bolest</i>	87 (27.3)

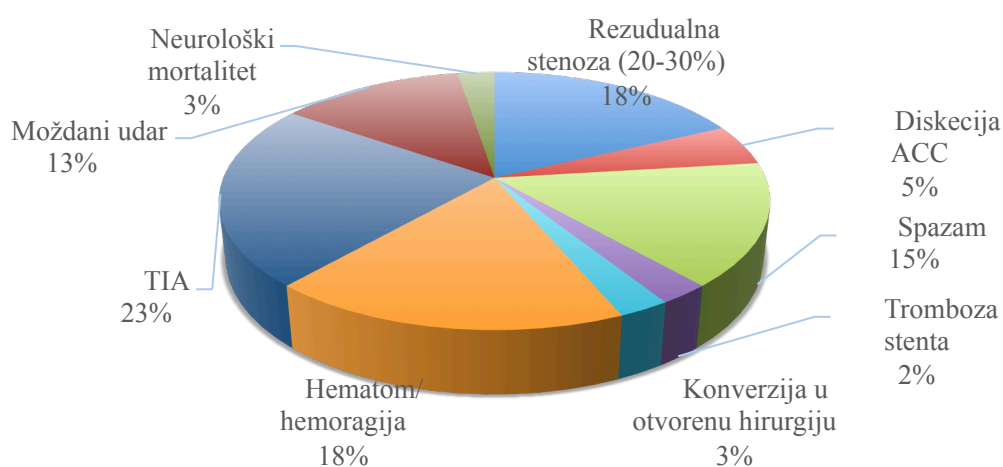
Kao i u „redo“ grupi, muški pol je bio izraženiji, a hipertenzija takođe najzastupljeniji faktor rizika. Dijabetes, nasleđe i koronarna bolest su takođe bili značajno zastupljeni u ispitivanoj grupi.

Tabela 54. Karakteristike karotidne restenoze

Karakteristike karotidne restenoze (KR)	N = 319 Pacijenata (%)
Prosečno vreme javljanja KR	4.07±3.96 god.
Intimalna hiperplazija	184 (57.7)
Ateroskleroza	135 (42.3)
Stabilni plak	291 (91.2)
Ulcerisani plak – embolizacijski potencijal	28 (8.8)
Kalcifikovan plak	39 (12.2)
Lezija samo na ACC	26 (8.2)
Lezija na bifurkaciji I ACI	247 (77.4)
Difuzna stenozna na ACC I ACI	46 (14.4)
Kratka lezija ($\leq 15\text{mm}$)	238 (74.6)
Dugačka lezija ($> 15\text{mm}$)	81 (25.4)

ACC – zajednička karotidna arterija; ACI – unutrašnja karotidna arterija

Većina plakova su bili posledica neointimalne hiperplazije uglavnom lokalizovani na karotidnoj bifurkaciji uključujući početni deo unutrašnje karotidne arterije. Kratke lezije su bile značajno više zastupljene od dugačkih. Rani i udaljeni rezultati su prikazani u Tabelama 45 i 46.



ACC – zajednička karotidna arterija; TIA – tranzitorni ishemični atak

Grafikon 21. Učestalost ranih postproceduralnih rezultata (unutar 30 dana)

Tabela 55. Rani postproceduralni rezultati (unutar 30 dana)

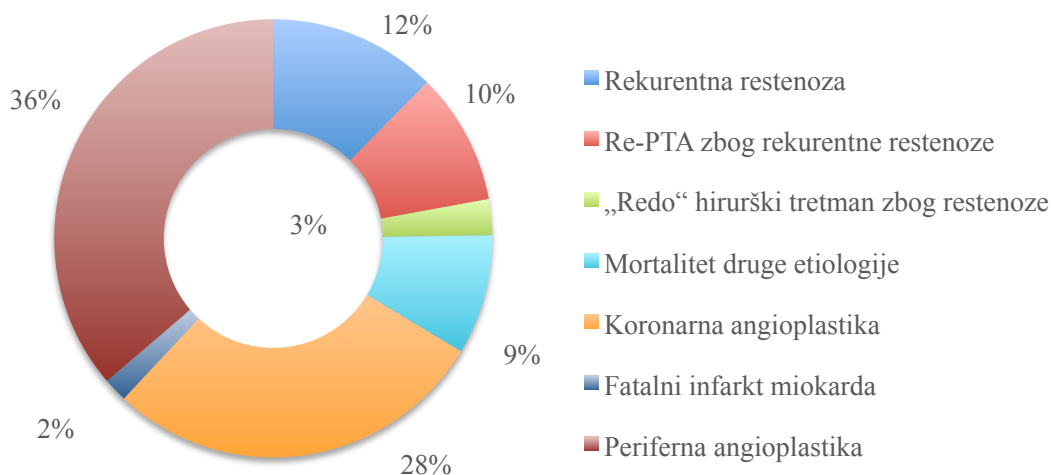
Rani postproceduralni rezultati (<30 dana)	N =319 pacijenata (%)
<i>Rezidualna stenoza (20-30%)</i>	7 (2.2)
<i>Diskecija ACC</i>	2 (0.6)
<i>Spazam</i>	6 (1.9)
<i>Tromboza stenta</i>	1 (0.3)
<i>Konverzija u otvorenu hirurgiju</i>	1 (0.3)
<i>Hematom/hemoragija</i>	7 (2.2)
<i>TIA</i>	9 (2.8)
<i>Moždani udar</i>	5 (1.6)
<i>Neurološki mortalitet</i>	1 (0.3)

ACC – zajednička karotidna arterija; TIA – tranzitorni ishemični atak

Tabela 56. Udaljeni rezultati

Udaljeni rezultati	N =319 pacijenata (%)
<i>Rekurentna restenoza</i>	14 (4.4)
<i>Re-PTA zbog rekurentne restenoze</i>	11 (3.4)
<i>„Redo“ hirurški tretman zbog restenoze</i>	3 (0.9)
<i>Neurološki mortalitet</i>	0
<i>Mortalitet druge etiologije</i>	10 (3.13)
<i>Koronarna angioplastika</i>	32 (10.0)
<i>Fatalni infarkt miokarda</i>	2 (0.6)
<i>Periferna angioplastika</i>	41 (12.9)

PTA – perkutana angioplastika;



PTA – perkutana angioplastika;

Grafikon 22. Učestalost udaljenih rezultata

U ranom postproceduralnom periodu stopa TIA-e iznosila je 2.8%, moždanog udara 1.6%, neurološkog mortaliteta 0.3% dok mortaliteta druge etiologije nije bilo. U daljem praćenju pacijenata TIA-e i moždanih udara nije bilo kao ni neurološkog mortaliteta dok je stopa mortaliteta druge etiologije iznosila 3.13%.

Tabela 57. Ishod u odnosu na zastupljenost simptoma

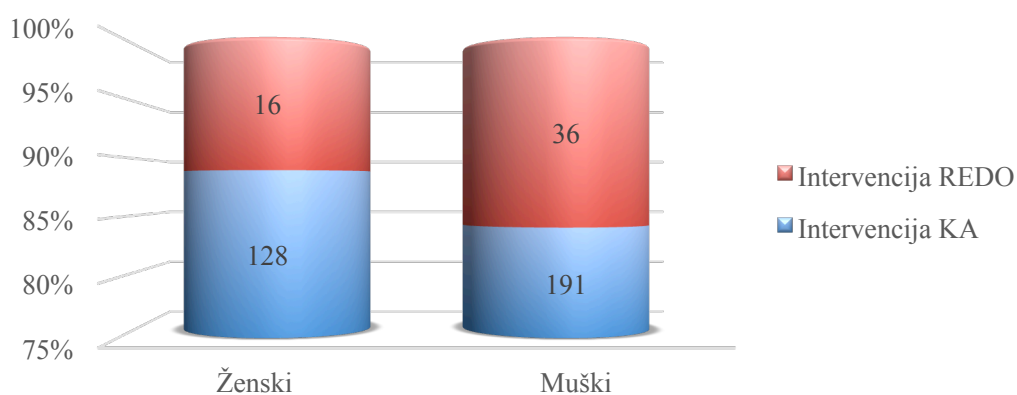
Post-proceduralni rezultati	Asimptomatski pacijenti n= 220 (%)	Simptomatski pacijenti n=99 (%)	P
<i>Spazam</i>	3 (1.3)	3 (3.03)	NS
<i>Tromboza stenta</i>	1 (0.45)	/	NS
<i>Hematom/hemoragija</i>	7 (3.18)	/	NS
<i>TIA</i>	4 (1.8)	5 (5.05)	NS
<i>Moždani udar</i>	3 (1.3)	2 (2.02)	NS
<i>Rani neurološki mortalitet (<30 dana)</i>	1 (0.45)	0	NS
<i>Rani mortalitet druge etiologije (<30 dana)</i>	0	0	/
<i>Kasni neurološki mortalitet</i>	0	0	/
<i>Kasni mortalitet druge etiologije</i>	10 (4.54)	0	0.034

TIA – tranzitorni ishemični atak; NS – nesignifikantno.

Kada smo uporedili simptomatske i asimptomatske pacijente u odnosu na ishod, vidimo da se statistički značajna razlika dobija samo u pogledu mortaliteta druge etiologije kojih je više bilo kod asimptomatskih pacijenata.

4.3.3. Uporedna analiza ponovnog „redo“ operativnog lečenja i karotidnog stentinga u lečenju karotidne restenoze

Prikazujemo demografske i preproceduralne karakteristike pacijenata kod kojih je učinjeno „redo“ operativno lečenje i karotidna angioplastika zbog karotidne restenoze.



Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Grafikon 23. Prikaz distribucije po polu

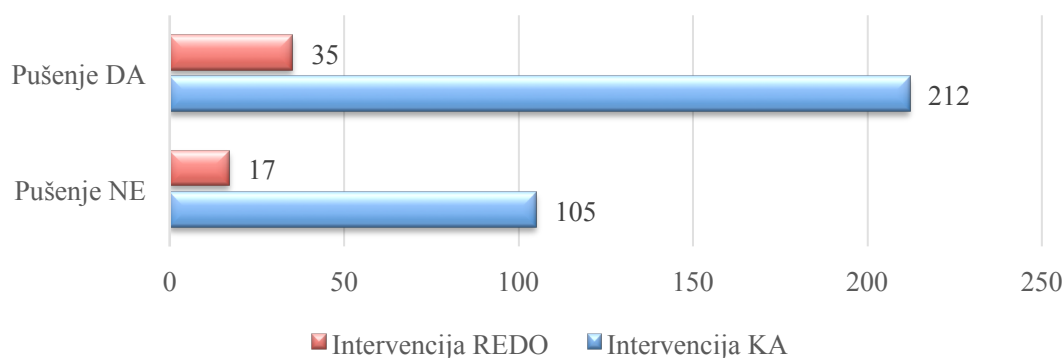
Hi-kvadrat test – 1.648, DF = 1 p=0.199. U prikazu distribucije po polu, nema značajne razlike u ispitivanim grupama, p=0.199, DF=1.

Tabela 58. Prikaz distribucije hipertenzije u ispitivanim grupama

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Hipertenzija	ne	17	13	30
	da	300	39	339
Ukupno		317	52	369

Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Hi-kvadrat test – 23.064, DF = 1 p=0.000. Postoji značajna razlika u distribuciji hipertenzije u ispitivanim grupama, pri čemu su pacijenti kojima je učinjena karotidna angioplastika imali značajno češću pojavu hipertenzije



Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Grafikon 24. Prikaz distribucije pušenja u ispitivanim grupama

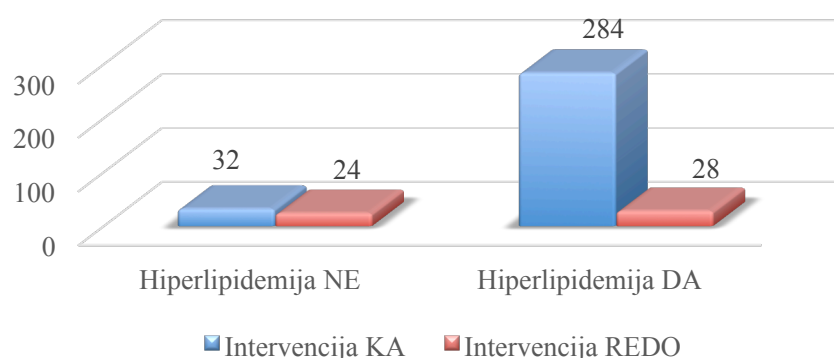
Hi-kvadrat test – 0.004, DF = 1 p=0.951. U prikazu distribucije pušenja, nema značajne razike u ispitivanim grupama.

Tabela 59. Prikaz distribucije dijabetesa u ispitivanim grupama

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Dijabetes mellitus	ne	205	34	239
	da	112	18	130
Ukupno		317	52	369

Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Hi-kvadrat test – 0.010, DF = 1 p=0.920. U prikazu distribucije dijabetesa, nema značajne razlike u ispitivanim grupama.



Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Grafikon 25. Prikaz distribucije hiperlipidemije u ispitivanim grupama

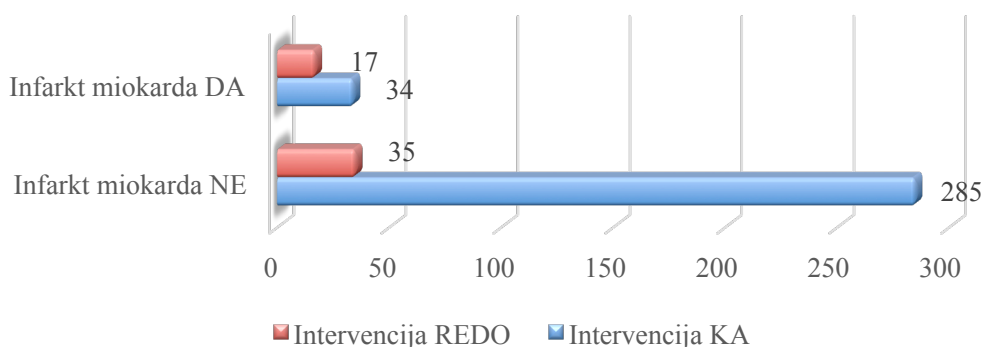
Hi-kvadrat test – 44.922, DF = 1 p=0.000. Postoji statistički značajna razlika u distribuciji hiperlipidemije pri čemu su pacijenti sa „redo“ operativnim lečenjem imali više zastupljenu hiperlipidemiju.

Tabela 60. Prikaz distribucije koronarne bolesti u ispitivanim grupama

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Koronarna bolest	ne	207	24	231
	da	112	28	140
Ukupno		319	52	371

Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Hi-kvadrat test – 6.680, DF = 1 p=0.01. Postoji statistički značajna razlika u distribuciji koronarne bolesti pri čemu su pacijenti sa „redo“ operativnim lečenjem imali više zastupljenu koronarnu bolest.



Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Grafikon 26. Prikaz distribucije infarkta miokarda u ispitivanim grupama

Hi-kvadrat test – 18.30, DF = 1 p=0.000. Postoji statistički značajna razlika u distribuciji preoperativnog infarkta miokarda pri čemu su pacijenti sa „redo“ operativnim lečenjem imali više zastupljenu pojavu preoperativnog infarkta miokarda.

Tabela 61. Prikaz distribucije periferne vaskularne bolesti u ispitivanim grupama

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Periferna vaskularna bolest	ne	232	46	278
	da	86	6	92
Ukupno		318	52	370

Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

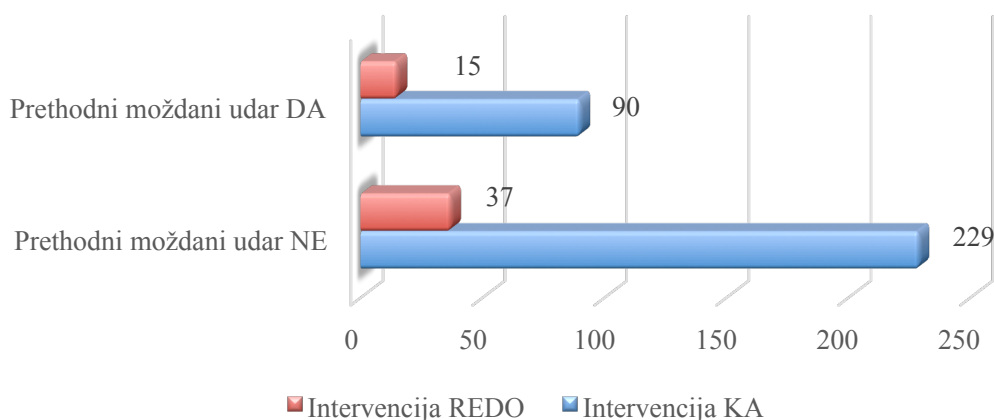
p=0.015. Postoji statistički značajna razlika u distribuciji periferne vaskularne bolesti pri čemu su pacijenti sa angioplastikom imali više zastupljenu pojavu periferne vaskularne bolesti.

Tabela 62. Prikaz distribucije prethodne TIA-e u ispitivanim grupama

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Prethodna TIA	ne	308	39	347
	da	11	13	24
Ukupno		319	52	371

Redo- ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika; TIA- tranzitorni ishemični atak

Hi-kvadrat test – 34.323, DF = 1 p=0.000. Postoji statistički značajna razlika u distribuciji preoperativne TIA-e pri čemu su pacijenti sa “redo” operativnim lečenjem imali više zastupljenu pojavu prethodne TIA-e.



Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Grafikon 27. Prikaz distribucije prethodnog moždanog udara u ispitivanim grupama

Hi-kvadrat test – 0.009, DF = 1 p=0.925. U prikazu distribucije prethodnog moždanog udara nema značajne razlike u ispitivanim grupama.

Tabela 63. Prikaz distribucije TIA-e u ispitivanim grupama

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Post-proceduralna TIA	ne	310	48	358
	da	9	4	13
Ukupno		319	52	371

Redo- ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika; TIA- tranzitorni ishemični atak

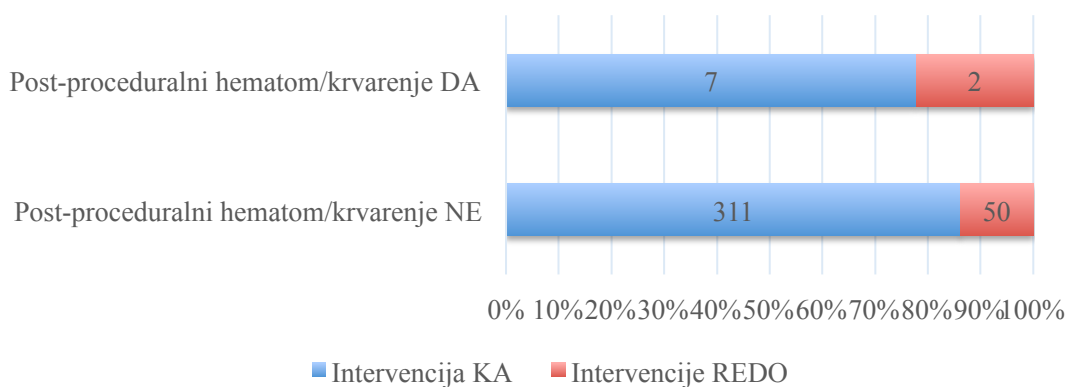
p=0.093. U prikazu distribucije tranzitornog ishemičnog ataka nema značajne razlike u ispitivanim grupama.

Tabela 64. Prikaz distribucije moždanog udara u ispitivanim grupama

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Post-proceduralni moždani udar	ne	314	48	360
	da	5	4	11
Ukupno		319	52	371

Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

$p=0.002$. Postoji statistički značajna razlika u distribuciji pojave moždanog udara u ispitivanim grupama, pri čemu su pacijenti kojima je učinjena karotidna angioplastika imali značajno manju pojavu moždanog udara.



Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Grafikon 28. Prikaz distribucije pojave postoperativnog/postproceduralnog hematoma ili krvarenja

$p=0.368$. U prikazu distribucije postoperativnog hematoma ili krvarenja, nema značajne razlike u ispitivanim grupama.

Tabela 65. Prikaz distribucije ranog (30 dana) postoperativnog/postproceduralnog neurološkog mortaliteta

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Rani neurološki mortalitet (30 dana)	ne	318	51	369
	da	1	1	2
Ukupno		319	52	371

Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

$p=0.0261$. U prikazu distribucije ranog neurološkog mortaliteta (30 dana) nema značajne razlike u ispitivanim grupama.

Tabela 66. Prikaz distribucije ranog (30 dana) postoperativnog/postproceduralnog mortaliteta druge etiologije

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Rani mortalitet druge etiologije (30 dana)	ne	319	52	371
Ukupno		319	52	371

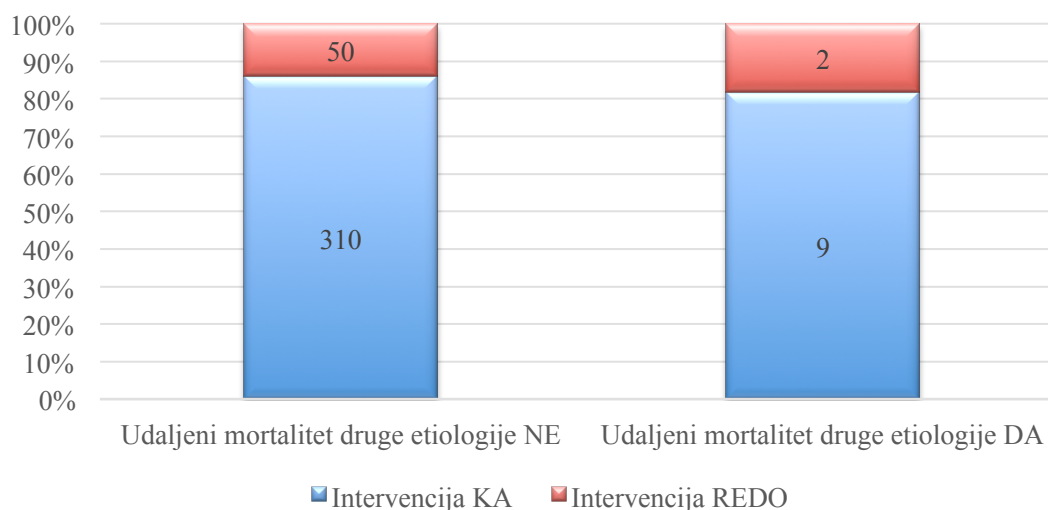
Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Ranog mortaliteta druge etiologije nije bilo u ispitivanim grupama.

Tabela 67. Prikaz distribucije udaljenog postoperativnog/postproceduralnog neuološkog mortaliteta

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Udaljeni neurološki mortalitet	ne	319	51	370
Ukupno		319	51	370

Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.



Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Grafikon 29. Prikaz distribucije udaljenog mortaliteta druge etiologije

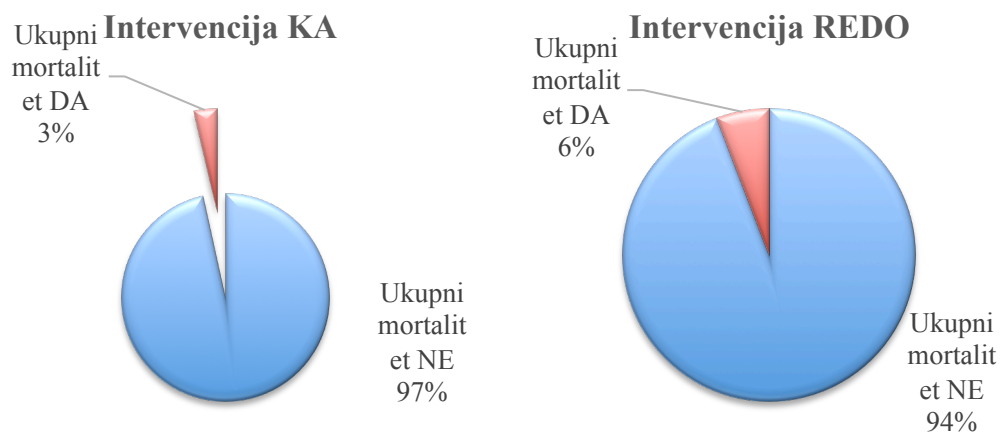
p=0.657. U prikazu distribucije udaljenog mortaliteta druge etiologije nije bilo razlike u ispitivanim grupama.

Tabela 68. Prikaz distribucije rekurentne restenoze tokom follow up-a

		Intervencija		Ukupno
		KA	redo	
Re-restenoza	ne	305	37	342
	da	14	15	29
Ukupno		319	52	371

Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Hi-kvadrat test – 37.116, DF = 1 p=0.000. Postoji statistički značajna razlika u distribuciji rekurentne restenoze, pri čemu je veća zastupljenost verifikovana kod pacijenata kod kojih je učinjeno „redo“ operativno lečenje.



Redo - ponovno operativno lečenje; KA – karotidna angioplastika.

Grafikon 30. Prikaz distribucije ukupnog mortaliteta u ispitivanim grupama

p=0.427. U prikazu distribucije ukupnog mortaliteta nema značajne razlike u ispitivanim grupama.

5. DISKUSIJA

Kao što je već rečeno, karotidna restenoza nastaje kao rezultat neointimalne hiperplazije ukoliko se javi u ranom postoperativnom periodu (unutar 36 meseci) ili rekurentnih aterosklerotskih lezija u kasnijem toku. [52-54] Neointimalna hiperplazija je posledica hiperplastične reakcije endotela arterije, koja je posledica intimalne proliferacije glatkih mišićnih ćelija usled reakcije citokina i povišene produkcije faktora rasta. [55] Inflamacija sa druge strane, učestvuje u patogenezi ateroskleroze, a povišeni nivoi cirkulišućih inflamatornih markera, kao što su proteini akutne faze inflamacije (C-reaktivni protein /CRP/, fibrinogen), citokini (interleukin-6, alfa faktor tumorske nekroze) i solubilni adhezivni molekuli, mogu ukazati na rizik od progresije ateroskleroze i komplikacija. [70]

Identifikacija CRP-a hipersenzitivnim metodama (hs-CRP) je postao standardni klinički i laboratorijski marker u kardiologiji i neurologiji. [79-82] Verifikovana je snažna povezanost između povišenog nivoa hs-CRP-a serumske koncentracije fibrinogena i kardioloških ishemičnih događaja nakon perkutane transluminalne koronarne angioplastike. [88] U pregledu dostupne literature, malo je raspoloživih podataka koji govore o povezanosti karotidne ateroskleroze i serumske koncentracije hs-CRP i drugih proteina akutne faze inflamacije. [90-95]

Alvarez Garcia i saradnici [90] su analizirali povezanost serumske koncentracije hs-CRP-a i strukture karotidnog plaka, kao i prisustvo neurološke simptomatologije kod pacijenata sa visoko-stepenom karotidnom stenozom. Srednja vrednost hs-CRP-a je bila 7,6 mg/l, a povišena koncentracija hs-CRP-a je bila više zastupljena kod pacijenata sa nestabilnim plakom (53,2%) nego kod pacijenata sa stabilnim plakom (47,6%) u odnosu 27,1 mg/l : 4,1 mg/l. Značajno veći broj pacijenata sa povišenim vrednostima hs-CRP-a je registrovan kod simptomatskih nego kod asimptomatskih pacijenata. Zaključili su da koncentracija hs-CRP-a može biti povezana sa prisustvom makrofaga i T-limfocita u plaku, a što je povezano sa nestabilnošću istog i povišenim rizikom od cerebralnih ishemičnih događaja kod pacijenata sa visoko-stepenom karotidnom stenozom.

Dosa i sar. [91] su ispitivali distribuciju serumske koncentracije hs-CRP-a i fibrinogena kod 117 pacijenata kojima je učinjena karotidna endarterektomija i pokazali da nakon endarterektomije dolazi do značajnog pada serumske koncentracije oba proteina akutne faze, ali nisu dokazali njihovu prediktornu vrednost. Povezanost aktivacije C3 komplementa i ostalih proteina akutne faze (C reaktivni protein, haptoglobin i alfa 2 HS-glikoprotein) i razvoja restenoze nakon karotidne endarterektomije analizirali su *Széplaki i sar.* [92] Autori su zaključili su da je kod pacijenata sa značajnom karotidnom restenozom (preko 50%) značajno povišena i koncentracije C3 komplementa tokom praćenja.

Sa druge strane, *Schillinger i sar.* [93] pokazali su pozitivnu prediktornu vrednost postproceduralne serumske koncentracije CRP-a (48h) i razvoja karotidne restenoze 6 meseci nakon karotidne angioplastike i implantacije stenta. Da kompozicija i struktura aterosklerotskog plaka same karotidne stenozе može imati uticaj na razvoj restenoze karotidne arterije tokom praćenja pokazali su *Helling i sar.* [94] Nakon histološke analize plaka, autori su zaključili da pacijenti sa preoperativnom makrofagnom infiltracijom karotidnog plaka imaju manji rizik od karotidne restenoze veće od 70% nego pacijenti kod kojih makrofagna infiltracija plaka nije registrovana. [94] Takođe su zaključili da pacijenti sa preoperativnom makrofagnom infiltracijom plaka imaju manji rizik i od razvoja karotidne restenoze od 70%. Pacijenti kod kojih je registrovana lipidna kora plaka veća od 40% takođe su imali manji rizik od razvoja karotidne restenoze preko 50 i 70% u poređenju sa pacijentima kod kojih su registrovani plakovi sa lipidnom korom manjom od 10%.

Rugonfalvi – Kiss i saradnici [98] su u svojoj studiji pokazali da homozigotni nosioci tipa A alela „mannose-binding-lectin-a“ (MBL 2) gena imaju povišeni rizik za razvoj rane restenoze nakon karotidne endarterektomije u poređenju sa nosiocima defektnog (B, C ili D) alela ovog gena. Zaključili su da intaktan lektinski put nosi potencijalni rizik za razvoj restenoze karotidne restenoze što ih je navelo na razmišljanje o aktivaciji komplementa kao važne uloge u inflamatornom procesu.

Embolizacijski potencijal plaka kod pacijenata sa karotidnom restenozom ispitivali su *Telman i saradnici*. [99] Transkranijalnim doplerom registrovane su mikroembolizacije i zaključili su da nema značajne razlike u mikroembolizacijskom potencijalu plaka karotidne restenoze u poređenju sa aterosklerotskim plakovima istih osobina pre endarterektomije.

Makihara i saradnici [100] su ispitivali ultrasonografske karakteristike plaka kod karotidne restenoze i zaključili su da je neointimalna hiperplazija najčešći uzrok rane restenoze. Interesantna je i studija *Maleka i saradnika* [101] koji su pokazali da i produženo vreme klemovanja karotidnih arterija tokom endarterektomije može imati uticaj na razvoj rane karotidne restenoze. Do sada nijedna studija nije ispitivala i pokazala prediktivnu vrednost hs-CRPa pre edarterektomije ili neposredno nakon procedure i uticaj na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja.

U našoj studiji analizirana je prediktivna vrednost prediktivna vrednost hs-CRP-a, fibrinogena i C3 komplementa neposredno pre operacije kao i 48h nakon operacije na nastanak karotidne restenoze. U kasnijem delu studije analizirane su i vrednosti svih inflamatornih parametara na redovnim kontrolnim pregledima nakon jednog meseca, 6 meseci, jedne godine i 2 godine.

Radi lakše analize kreiran je i inflamacijski skor koji se sastojao od svih pojedinačnih vrednosti pomenutih preoperativnih faktora inflamacije. Svaki parameter je bi numerisan sa 0 ukoliko je bio unutar referentnih vrednosti ili sa brojem 1 ukoliko je bio veći od referentnih vrednosti. Minimalni inflamacijski skor bio je 0, a maksimalan 6. Pokazalo se da svaki od pomenutih inflamatornih faktora ukoliko se posmatra zasebno nema uticaja na nastanak karotidne restenoze. Ipak, inflamacijski skor ima veoma važnu ulogu u nastanku karotidne restenoze tokom praćenja. Pokazano je da sa izostankom restenoze postoji nelinearna povezanost pola ($\chi^2=9.417$; $df=1$; $p=0.009$), terapije aspirinom na otpustu ($\chi^2=4.131$; $df=1$; $p=0.042$) i inflamacijskog skora ($F=6.654$; $df1=1$; $df2=162$; $p=0.043$). Naime, pokazano osobe muškog pola koje uzimaju aspirin i imaju inflamacijski skor ≤ 2 , neće imati restenozu. Ukoliko pacijenti muškog pola koji su uzimali aspirin imaju inflamacijski skor >2 imaće i veći rizik za nastanak restenoze tokom praćenja.

Sa druge strane, osobe koje ne uzimaju aspirin, nezavisno od inflamacijskog skora i pola, zaštićene su od restenoze u 72.7% slučajeva. Žene koje uzimaju aspirin zaštićene su od restenoze 85%. Inflamacijski skor ≤ 2 ima značajan dodatni protektivni efekat u odnosu na muške osobe koje uzimaju aspirin sa inflamacijskim skorom > 2 . Analizom strukture karotidnog plaka na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja pokazano je da nema značajnog uticaja na nastanak karotidne restenoze. Analizom vrednosti hs-CRP-a, fibrinogena i C3 komplementa na redovnim kontrolnim pregledima nakon jednog meseca, 6 meseci, jedne godine i 2 godine pokazano je da dolazi do značajnog pada vrednosti svih zapaljenskih faktora u odnosu na postoperativne vrednosti (48h) od kojih samo povišena vrednost fibrinogena nakon godinu dana ima značajan uticaj na nastanak karotidne restenoze.

U našoj studiji je učinjena i analiza svih faktora rizika i ostalih udruženih oboljenja i upotreba medikamenata koji bi mogli da utiču na pojavu karotidne restenoze. Pokazano je da je pol značajan, nezavisan prediktor nastanka restenoze nakon endarterektomije. Zapravo, žene imaju veći rizik za nastanak restenoze nego muškarci (odds ratio = 0.351; p=0.030). Takođe je pokazano da postoji visoko značajna interakcija herediteta i hs-CRP-a nakon 48h i to takva da samo kod osoba sa pozitivnim hereditetom i sa porastom hs-CRP-a nakon 44h, značajno raste šansa za pojavu restenoze, (odds ratio = 4.492; p=0.003). Od svih drugih pridruženih oboljenja pokazano je da postoji statistički značajan uticaj poremećaja funkcije štitne žlezde na nastanak karotidne restenoze tokom praćenja. Pacijenti koji su imali hipotireozu su imali veći rizik od nastanka karotidne restenoze (4/22) u odnosu na pacijente koji nisu imali hipotireozu (5/168).

Kada govorimo o modalitetima lečenja karotidne restenoze, postoje dve preporučene opcije: karotidna angioplastika sa ili bez stentinga i ponovno „redo“ operativno lečenje. Dok su endovaskularne procedure još uvek bile na početku svog razvoja, „redo“ operativno lečenje je bilo terapijski izbor lečenja karotidne restenoze.

Još od *Stoney i String-a* [62] koji su prvi opisali operativno lečenje karotidne restenoze sa stopom komplikacija od 3,4%, mnoge studije publikovale su dobre rezultate „redo“ operativnog lečenja karotidne restenoze. [54, 63-69] Stopa postoperativnog moždanog udara iznosio je 16,3% u studiji *Barnetta i saradnika* [54] dok je u studiji *Das-a i saradnika* [63] kombinovani rizik moždani udar/smrtni ishod iznosio 4,6%. U studiji *Gagnea i saradnika* [64] nisu opisani postoperativni moždani udari ili smrtni ishodi kod 41 pacijenta hirurški tretiranih zbog karotidne restenoze,.

Mansour i saradnici [65] su publikovali rezultate bypass rekonstrukciju i patch angioplastike kod ukupno 82 „redo“ karotidne endarterektomije sa stopom postoperativnog moždanog udara od 4,8% dok su *Treiman i saradnici* [66] pokazali da rekonstrukcija venskim graftom (velika safenska vena) može biti elegantna opcija hirurškog tretmana karotidne restenoze sa stopom perioperativnog moždanog udara od 3,5%. *O'Hara* prijavljuje stopu perioperativnog moždanog udara od 3,4% i neurološkog mortaliteta od 1% [67] kod 206 pacijenata sa „redo“ endarterektomijom dok u studiji *Hilla i saradnika* [68] perioperativnih moždanih udara i smrtnih ishoda nije bilo.

Uprkos odličnim rezultatima „redo“ endarterektomije, protivnici „redo“ operativnog lečenja karotidne restenoze ističu povišenu stopu povrede kranijalnih nerava i postoperativnog morbiditeta zbog rekurentne trauma tkiva. [102-105] Takođe, distalna propagacija restenotičnih lezija i izvan mesta primarne endarterektomije može značajno otežati operativni zahvat.

Sa druge strane, zastupnici karotidne angioplastike objavljuju svoje rezultate da je karotidni stenting pouzdana procedura lečenja karotidne restenoze sa dobrim rezultatima. [106,107]

U drugom delu naše studije analizirani su svi demografski faktori, svi faktori rizika i ostala udružena oboljenja koja bi mogla imati uticaj na ishod „redo“ operativnog lečenja i perkutane angioplastike kao modaliteta lečenja karotidne restenoze. Od svih ispitivanih varijabli, prethodni tranzitorni ishemični atak imao je značajan uticaj na pojavu postoperativnog moždanog udara nakon ponovnog operativnog lečenja

karotidne restenoza ($p=0.029$). Pacijenti koji su imali postoperativni moždani udar su značajno više imali preoperativnu TIA-u (4/6 pacijenata) u odnosu na pacijente koji nisu imali postoperativni moždani udar (9/46).

Kada je reč o endovaskularnom lečenju, pokazano da je da više faktora ima uticaj na ishod lečenja karotidne restenoze. Pušenje, tip stenta i cerebralne protekcije su imali značajan uticaj na pojavu post-proceduralne TIA-e dok je postdilatacija imala značajan uticaj na pojavu post-proceduralnog moždanog udara. Ženski pol, pušenje i koronarna bolest su imali značajan uticaj na pojavu ne-neurološkog mortaliteta tokom praćenja dok su koronarna bolest, lokalizacija restenoze i kalcifikacije plaka su imali značajan uticaj na pojavu rekurentne restenoze tokom praćenja. Ova saznanja mogu biti od velikog značaja u odabiru odgovarajuće procedure za lečenje karotidne restenoze.

Upravo zbog kontroverzi i oprečnih mišljenja o lečenju karotidne restenoze, brojne studije poredile su „redo“ operativno lečenje i karotidnu angioplastiku. [108-112] U retrospektivnom review-u, *Boweser i saradnici* poredili su „redo“ operativno lečenje učinjeno kod 27 pacijenata i karotidnu angioplastiku učinjenu kod 52 pacijenta. [108] Ukupni morbiditet nakon 30 dana je bio sličan u obe grupe pacijenata, 12% nakon angioplastike i 11% nakon „redo“ operativnog lečenja, kombinovana stopa moždanog udara/smrtnog ishoda iznosila je 3.7% kod „redo“ hirurgije i 5.7% kod pacijenata kod kojih je učinjena angioplastika. Autori su zaključili da obe procedure imaju prihvatljivu stopu postproceduralnih komplikacija, a da angioplastika može biti dobra opcija za pacijente koji su nepogodni za ponovno operativno lečenje.

AbuRahma i saradnici su u razmaku od skoro 10 godina publikovali dve studije u kojima su prikazani komparativni rezultati lečenja karotidne restenoze. [109,110] U prvoj studiji publikovanoj 2001. godine analizirano je ukupno 83 procedure, kod 59 pacijenata učinjeno je „redo“ operativno lečenja, a kod 25 karotidna angioplastika i stenting. Nakon 30 dana, pacijenti kojima je učinjen stenting su imali značajno veću stopu moždanog udara - 16% u odnosu na „redo“ operativno lečenje - 3.7%. [109] Ipak, stopa povrede kranijalnih nerava je bila značajano veća u grupi pacijenata sa

„redo“ operativnim lečenjem – 17% (1.7% trajna) naspram 0% kod pacijenata kod kojih je učinjena angioplastika. Stenting je imao i veću stopu rekurentne restenoze, a imajući u vidu veću stopu moždanog udara, autori su zaključili da stenting može biti dobra alternative „redo“ operativnom lečenju, posebno kod hirurški nepodobnih pacijenata. [109]

Nakon desetogodišnjeg iskustva angioplastike i stentinga grupa istih autora publikovala je nove rezultate 2010. godine. U ovoj studiji analizirano je 192 pacijenta, kod 72 učinjeno je „redo“ operativno lečenje, a kod 120 karotidna angioplastika. [110]

Stopa perioperativnog moždanog udara iznosila je 3% kod pacijenata sa „redo“ operativnim lečenjem i 1% kod pacijenata sa angioplastikom, u obe grupe nije bilo infarkta miokarda niti smrtnih ishoda. Stopa trajne povrede kranijalnih nerava iznosila je 1% kod pacijenata sa „redo“ operativnim lečenjem i 0% kod pacijenta kod kojih je učinjena angioplastika. Kao što se vidi iz publikovanih rezultata, nakon velikog napretka i usavršavanja endovaskularnih procedura, karotidna angioplastika i stenting imaju podjednako dobre rezultate u lečenju karotidne restenoze kao i „redo“ operativno lečenje, pri čemu angioplastika i dalje ima veću stopu rekurentne restenoze, a operativno lečenje veću stopu povrede kranijalnih nerava.

U studiji *Bettendorfa i saradnika* [111] analizirano je 45 karotidnih angioplastika i 46 „redo“ operativnih lečenja učinjenih kod 75 pacijenata. U obe grupe kod po jednog pacijenta došlo je do pojave moždanog udara, smrtnih ishoda nije bilo. Autori su zaključili da je karotidna angioplastika efektivna procedura za lečenje karotidne restenoze i da može biti metoda izbora lečenja ove bolesti.

U meta-analizi *Fokkema-e i saradnika* [112] učinjena je komparacija „redo“ endarterektomije i karotidnog stentinga u lečenju karotidne restenoze. Analizirano je ukupno 13 studija i 1132 pacijenta od kojih je kod 653 učinjena angioplastika i stenting, a kod 479 „redo“ endarterektomija. Stopa postproceduralnih komplikacija bila je slična u obe grupe – 2.3% kod pacijenata sa stentingom i 2.7% kod pacijenata sa „redo“ endarterektomijom. Nije bilo razlike u stopi rekurentne restenoze između

dva modaliteta lečenja dok je stopa povrede kranijalnih nerava iznosila 5.5% kod pacijenata sa „redo“ endarterektomijom i 5% kod pacijenata sa angioplastikom. Autori su zaključili da obe procedure imaju nisku stopu komplikacija i da mogu biti terapijska opcija lečenja karotidne restenoze.

U našoj studiji učinjena je komparacija „redo“ operativnog lečenja učinjena kod 52 pacijenta i 319 pacijenata kod kojih je učinjena angioplastika. U odnosu na pojavu postproceduralne TIA-e nije bilo značajne razlike između ispitivanih grupa dok je veća stopa postproceduralnog moždanog udara verifikovana kod pacijenata kod kojih je učinjeno „redo“ operativno lečenje - 7.6% u donosu na pacijenta kod kojih je učinjena angioplastika - 1.6%, $p=0.002$.

U odnosu na pojavu ranog i udaljenog neurološkog i ukupnog mortaliteta, nije bilo značajne razlike u ispitivanim grupama. U odnosu na pojavu rekurentne restenoze, veća stopa verifikovana je kod pacijenata kod kojih je učinjeno „redo“ operativno lečenje, $p=0.000$. Iako je kod pacijenata kod kojih je učinjeno „redo“ operativno lečenje verifikovana veća stopa postproceduralnog moždanog udara i rekurentne restenoze, mora se imati u vidu da su pacijenti u ovoj grupi bili kompleksniji jer su imali veću zastupljenost hiperlipoproteinemije ($p=0.000$), koronarne bolesti ($p=0.01$), prethodnog infarkta miokarda ($p=0.000$) i prethodnog tranzitornog ishemičnog ataka ($p=0.000$).

ZAKLJUČCI

- 1) Pol je značajan, nezavisan prediktor nastanka restenoze nakon endarterektomije. Žene imaju veći rizik za nastanak restenoze nego muškarci (odds ratio = 0.351; p=0.030).
- 2) Pacijenti koji nisu uzimali aspirin nakon operacije su imali značajno veći rizik za nastanak rane restenoze, unutar prvih godinu dana.
- 3) Osobe muškog pola koji su uzimali aspirin i imaju inflamacijski skor >2 imaju i veći rizik za nastanak restenoze tokom praćenja.
- 4) Povišene vrednosti hs-CRP-a neposredno pre operacije utiču na nastanak rane karotidne restenoze unutar godinu dana nakon endarterektomije.
- 5) Povišene vrednosti fibrinogena 48h nakon operacije utiču na nastanak rane karotidne restenoze unutar godinu dana nakon endarterektomije.
- 6) Jednostavnom primenom vrednosti uzimanja/ne uzimanja aspirina nakon operacije i vrednosti fibrinogena 48h nakon operacije u Fišerovoj jednačini, moguće je izračunati da li će pacijent imati značajan rizik za nastanak rane karotidne restenoze unutar godinu dana ili neće imati rizik za nastanak karotidne restenoze.
- 7) Analizom zapaljenskih faktora tokom 2 godine pokazano je da dolazi do značajnog pada vrednosti svih zapaljenskih faktora u odnosu na postoperativne vrednosti (48h) od kojih samo povišena vrednost fibrinogena nakon godinu dana ima značajan uticaj na nastanak karotidne restenoze.
- 8) Pacijenti koji imaju pozitivan faktor nasleđa i povišene vrednosti hs-CRP-a 48h nakon endarterektomije imaju povišen rizik za pojavu restenoze tokom praćenja, (odds ratio = 4.492; p=0.003).
- 9) Pacijenti koji imaju hipotireozu imaju veći rizik za nastanak karotidne restenoze (4/22) u odnosu na pacijente koji nemaju hipotireozu (5/168).
- 10) Struktura karotidnog plaka nema značajnog uticaja na nastanak karotidne restenoze nakon endarterektomije.
- 11) Pacijenti koji su imali prethodni tranzitorni ishemični atak imaju veći rizik od nastanka postoperativnog moždanog udara nakon «redo» operativnog lečenja karotidne restenoze.
- 12) Pušenje, tip stenta i cerebralne protekcije imaju značajan uticaj na pojavu post-proceduralne TIA-e kod pacijenata kod kojih je učinjena karotidna angioplastika kao modalitet lečenja karotidne restenoze.

- 13) Postdilatacija ima značajan uticaj na pojavu post-proceduralnog moždanog udara kod pacijenata kod kojih je učinjena karotidna angioplastika.
- 14) Ženski pol, pušenje i koronarna bolest imaju značajan uticaj na pojavu ne-neurološkog mortaliteta tokom praćenja kod pacijenata sa angioplastikom, dok koronarna bolest, lokalizacija restenoze i kalcifikacije plaka imaju značajan uticaj na pojavu rekurentne restenoze tokom praćenja.
- 15) Karotidna angioplastika i „redo“ operativno lečenje predstavljaju pouzdane procedure za lečenje karotidne restenoze
- 16) Nema značajnih razlika u ishodu angioplastike i „redo“ operativnog lečenja osim u odnosu na pojavu post-proceduralnog moždanog udara i rekurentne restenoze sa boljim rezultatima karotidnog stentinga.
- 17) Kod pacijenata sa značajnom karotidnom restenozom prva terapijska opcija je karotidna angioplastika i stenting, ali u slučaju izraženih kalcifikacija i tortuoziteta aortnog luka, ekstenzivnih lezija, izraženih vazovagalnih reakcija, udruženih patoloških maformacija oblika karotidnih arterija ili odsustvo adekvatnog pristupnog mesta, „redo“ operativno lečenje može biti dobra opcija sa prihvatljivom stopom postoperativnog morbiditeta.

LITERATURA

1. Berguer, R., Kieffer, E., *Surgery of the arteries to the head*, Springer-Verlag New York, Berlin, Heidelberg, 1992; 74 -206.
2. Radak, Đ., *Revaskularizacija mozga*, Akademska Misao, Beograd, 2001.
3. Carrea, R., Molins, M., Marphy, G., „Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck. Carotid-carotid anastomosis“. *Acta Neurol Latinam*, 1955; 1: 71.
4. Eastcott, H.H.G., Pickering, G.W., Rob, C.G., „Reconstruction of internal careotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia“. *Lancet*, 1954; ii: 994-6.
5. Lin, P.M., Javid, H., Doyle, E.J., „Partial internal artery occlusion treated by primary resection and vein graft“. *J. Neurosurg.* 1956; 13: 650.
6. DeBakey, M.E., Crawford, E.S., Cooley, D.A., Moriss, C.G. Jr., „Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavina and vertebral arteries“. *Ann Surg*, 1959; 149: 690-710.
7. Davis, J.B., Grove, W.J., Julian, O., „Thrombotic occlusion of the branches of the aortic arch. Martorells Syndrome: Report of case treated surgically“. *Ann. Surg*, 1956; 144: 124.
8. Denmann, F.R., Ehni, G., Duty, W.S., „Insidiosu thrombotic occlusion of cervical carotid arteries, treated by arterial graft: A case report“. *Surgery*, 1995; 38: 569.
9. Ehrenfeld, W.K., Chapman, R.D., Wylie, E.J., „Management of occlusive lesions of the branches of the aortic arch“. *Am. J. Surg*, 1969; 118: 236.
10. Baker, W.H., „Technical advances in carotid surgery“, In: Bergan, J.J. and Yao, J.C.T. (ed), *Operative techniques in vascular surgery*, Grune & Stratton, New York, San Francisco, 1980; 47-53.
11. Berguer, R., „Reconstruction of the branches of the aortic arch and vertebral artery“, In: Bernstein, E.F., Callow, A., Nicolaidis, A.N., Shifrin, E.G. (eds.), *Cerebral revascularisation*, Med-Orion, London, Los Angeles, Nicosia, 1993; 427-451.
12. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET) „Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis“. *N Engl J Med*, 1991; 325: 445-53.
13. Barnett, H.J., Taylor, D.W., Eliasziw, M., Fox, A.J., Ferguson, G.G., Haynes, R.B. et al., „Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators“. *N Engl J Med*, 1998; 339: 1415-25.

14. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, „Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)“. *Lancet*, 1998; 351: 1379-87.
15. Mayberg, M.R., Wilson, S.E., Yatsu, F. et al., „Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis“. Veteran Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialis Group. *JAMA*, 1991; 266: 3289-94.
16. Bruschi, M., Masuhr, F., Etuhampl, K.M., „Medical and surgical prevention of stroke: experiences around the world“. *Cerebrovasc Dis*, 1997; 7(suppl 1): 22-8.
17. Moore, W., Barnett, H.J.M., Beebe, H.G., Berstein, E.F., Brener, B.J., Brott, T. et al., „Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association“. *Circulation*, 1995; 91 (2): 566-79.
18. Brott, T.G., Halperin, J.L., Abbara, S., Bacharach, J.M., Barr, J.D., Bush, R.L., Cates, C.U., Creager, M.A., Fowler, S.B., Friday, G., Hertzberg, V.S., McIff, E.B., Moore, W.S., Panagos, P.D., Riles, T.S., Rosenwasser, R.H., Taylor, A.J., „2011ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary - a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery“. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 22;57(8): 1002-44.
19. Moore, W., „The American Heart Association Consensus Committee Statement concerning indications for carotid endarterectomy in symptomatic patients“. In: Moore, W. (ed.), *Surgery for Cerebrovascular Disease*, Saunders Philadelphia, 1996; 288-92.
20. Archie, J.P. Jr., „Management of the external carotid artery during routine carotid endarterectomy“. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1992; 33: 62-64.
21. Atnip, R.G., Wengrovitz, M., Gifford, R.R.M. et al., „A rational approach to recurrent carotid stenosis“. *J Vasc Surg*, 1990; 11: 511-514.
22. Berguer, R., „Eversion Endarterectomy of the Carotid Bifurcation“. In: Veith, F.J., (ed.), *Current Critical Problems in Vascular Surgery*, Vol. 5. St. Louis, Missouri, *Quality Medical Publishing*, 1993; 441-447.

23. Bosse, A., Ansorg, P., Mayer, B., Mulch, J., „Eversion endarterectomy of the internal carotid artery“. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 39: 371-375.
24. Dall' Antonia, F., Germani, B., Danieli, D., Anni, R., Milan, E., Dal Cortivo, G., Giaretta, A., „The advantages of eversion endarterectomy and local anesthesia in carotid surgery“. In: Strano, A., Novo, S., (eds.), *Advances in Vascular Pathology*. Elsevier Science Publishers B.V, 1989; 439-443.
25. Darling, R.C. 3rd, Paty, P.S.K., Shah, D.M., Chang, B.B., Leather, R.P., „Eversion endarterectomy of the internal carotid artery: technique and results in 449 procedures“. *Surgery*, 1996; 120: 635-640.
26. Bernstein, E.F., Torem, Sch., Dilley, R.B., „Clinical significance of carotid restenosis“. In: Veith, F.J. (ed.), *Current Critical Problems in Vascular Surgery*, Vol. 2. St.Louis, Missouri, Quality Medical Publishing, 1990; 421-423.
27. Johnes, C.E., „Carotid eversion endarterectomy revisited“. *Am J Surg*, 1989; 157 (3): 323-328. Jones, C.E., Jescovitch, A.J. Jr., Kahn, A., Walters, G.K., Johnson, C.J., „Technical results from the eversion technique of carotid endarterectomy“. *Am J Surg*, 1996; 62: 361-365.
28. Kieny, R., Hirsch, D., Seiller, C., Thiranos, J.C., Petit, H., „Does carotid eversion endarterectomy and reimplantation reduce the risk of restenosis?“ *Ann Vasc Surg*, 1993; 7: 407-413.
29. Raithel, D., „Current Surgical Techniques of Carotid Endarterectomy“. In: Bernstein, E.F., Callow, A.D., Nicolaidis, A.N., Shifrin, E.G. (eds.), *Cerebral Revascularisation*, Med-Orion Publishing Co., London, 1993; 301-307.
30. Kieny, R., Seiller, C., Petit, H., „Evaluation of carotid restenosis after endarterectomy“. *Cardiovasc Surg*, 1994; 2: 555-560.
31. Raithel, D., „Optimum Technique for Carotid Redo Surgery“. In: Veith, F.J., (ed), *Current Critical Problems in Vascular Surgery*, Vol 4. St.Louis, Missouri Quality Medical Publishing, 1992.
32. Raithel, D., „Recurrent carotid disease: optimum technique for redo surgery“. *J Endovasc Surg*, 1996; 3: 69-75.
33. Coppi, G., Vecchiati, E., Nora, A., Tusini, N., Moratto, R., „Carotid endarterectomy using classical technique and by eversion“. *Ann Ital Chir*, 1997; 68: 463-471.
34. Cao, P., Giordano, G., De Rango, P., Zannetti, S., Chiesa, R., Coppi, G., Palmobo, D., Spartera, C., Stancanelli, V., Vecchiati, E., „A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results: the EVEREST trial“. *J Vasc Surg*, 1998; 27: 595-605.

35. Berguer, R., Kieffer, E., *Surgery of the Arteries to the Head*, Springer-Verlag, New York, 1992.
36. Ballota, E., Da Giau, G., Guerra, M., Toffano, M., „Carotid eversion endarterectomy and reimplantation: a safe and simple technique to prevent acute thrombosis-occlusion and/or early and late restenosis“. *Cardiovasc Surg*, 1997; 5: 473-480.
37. Jausseran, J.M., Ferdani, M., Houel, F., Rudondy, P., Rezzi, J., Reggi, M., Padovani, R., „Carotid endarterectomy using eversion. One year radiologic results“. *J Mal Vasc*, 1998; 23: 7-12.
38. Courbier, R., Ferdani, M., „Criteria for immediate reoperation following carotid surgery“. In: Bergan, J.J., Yao, J.S.T., (eds.), *Reoperative Arterial Surgery*. Orlando, FL: Grune & Stratton; 1986; 495-509.
39. Imparato, A.M., Riles, T.S., Lamparello, P.J., Ramirez, A.A., „The management of TIA and acute strokes after carotid endarterectomy“. In: Bernhard, V.M., Towne, J.B., (eds.), *Complications in Vascular Surgery*, Second ed. Orlando, FL: Grune & Stratton; 1985; 725-738.
40. Jernigan, W.R, Fulton, R.L., Hamman, J.L., Miller, F.B., Mani, S.S., „The efficacy of routine completion operative angiography in reducing the incidence of perioperative stroke associated with carotid endarterectomy“. *Surgery*, 1984; 96: 831-836.
41. Kwaan, J.H.M., Connolly, J.E., Sharefkin, J.B., „Successful management of early stroke after carotid endarterectomy“. *Ann Surg*, 1979; 190: 676-679.
42. Lees, C.D., Hertzner, N.R., „Postoperative stroke and late neurological complications after carotid endarterectomy“. *Arch Surg*, 1981; 116: 1561-1568.
43. Lindberg, B., „Acute carotid occlusion: indication for surgery?“ *J Cardiovasc Surg*, 1980; 21: 315-320.
44. Riles, T.S., „Etiology and management of perioperative stroke after carotid endarterectomy“, In: Veight, F.J., (ed.) *Current critical problems in vascular surgery*. St. Louis, MO: Quality Medical Publishing; 1991; 3: 412-415.
45. Riles, T.S., Imparato, A.M., Jacobowitz, G.R., Lamparello, P.J., Giangola, G., Adelman, M.A., Landis, R., „The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy“. *J Vasc Surg*, 1994; 19: 215-216.
46. Rosenthal, D., Zeichner, W.D., Lamis, P.A., Stanton, P.E. Jr., „Neurologic deficit after carotid endarterectomy: pathogenesis and management“. *Surgery*, 1983; 94: 776-779.

47. Treiman, R.C., Cossman, D.V., Cohen, J.L., Foran, R.F., Levin, P.M., „Management of post-operative stroke after carotid endarterectomy“. *Am J Surg*, 1981; 142: 236-238.
48. Ye, J.R., Myers, K.A., Scott, D.F., Devine, T.J., Flanc, C., „Perioperative stroke after carotid endarterectomy: etiological risk factors and management“. *Chin Med J Engl*, 1994; 107: 460-463.
49. Blaisdel, F.W., „Routine operative arteriography following carotid endarterectomy“. *Surgery*, 1978; 83: 114- 115.
50. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, „Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis“. *JAMA*, 1995; 273: 1421-8.
51. Hobson, R.W. 2nd, Weiss, D.G., Fields, W.S., Goldstone, J., Moore, W.S., Towne, J.B., et al., „Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group“. *N Engl J Med*, 1993; 328: 221-7.
52. Lattimer, C.R., Burnand, K.G., „Recurrent carotid stenosis after carotid endarterectomy“. *Br J Surg*, 1997; 84: 1206-19.
53. Sterpetti, A.V., Schultz, R.D., Feldhaus, R.J., Hunter, W.J., Bailey, R.T. Jr., Hacker, K. et al., „Natural history of recurrent carotid artery disease“. *Surg Gynecol Obstet*, 1989; 168: 217-23.
54. Bartlett, F.F., Rapp, J.H., Goldstone, J., Ehrenfeld, W.K., Stoney, R.J., „Recurrent carotid stenosis: operative strategy and late results“. *J Vasc Surg*, 1987; 5: 452-6.
55. Trisal, V., Paulson, T., Hans, S.S. et al., „Carotid artery restenosis: an ongoing disease process“. *Am Surg*, 2002; 68: 275–9; discussion 9–80.
56. Healy, D.A., Zierler, R.E., Nicholls, S.C., Clowes, A.W., Primozich, J.F., Bergelin, R.O. et al., „Long-term follow-up and clinical outcome of carotid restenosis“. *J Vasc Surg*, 1989; 10: 662-8; discussion 668-9.
57. Beebe, H.G., „Scientific evidence demonstrating the safety of carotid angioplasty and stenting: do we have enough to draw conclusions yet?“ *J Vasc Surg*, 1998; 27: 788-90.
58. O’Hara, P.J., Hertzner, N.R., Karafa, M.T., Mascha, E.J., Krajewski, L.P., Beven, E.G., „Reoperation for recurrent carotid stenosis: early results and late outcome in 199 patients“. *J Vasc Surg*, 2001; 34: 5-12.
59. Mansour, M.A., Kang, S.S., Baker, W.H., Watson, W.C., Littooy, F.N., Labropoulos, N. et al., „Carotid endarterectomy for recurrent stenosis“. *J Vasc Surg*, 1997; 25: 877-83.

60. Moore, W.S., Kempczinski, R.F., Nelson, J.J., Toole, J.F., „Recurrent carotid stenosis: results of the asymptomatic carotid atherosclerosis study“. *Stroke*, 1998; 29: 2018-25.
61. Aleksić, N., Tanasković, S., Radak, S., Mitrašinović, A., Kolar, J., Babić, S., Otašević, P., Radak, D., „Color duplex sonography in the detection of internal carotid artery restenosis after carotid endarterectomy: comparison with computed tomographic angiography“. *J Ultrasound Med*, 2011; 30(12): 1677-82.
62. Stoney, R.J., String, S.T., „Recurrent carotid stenosis“. *Surgery*, 1976; 80: 705-10.
63. Das, M.B., Hertzner, N.R., Ratliff, N.B., O'Hara, P.J., Beven, E.G., „Recurrent carotid stenosis. A five-year series of 65 reoperations“. *Ann Surg*, 1985; 202: 28-35.
64. Gagne, P.J., Riles, T.S., Imparato, A.M., Lamparello, P.J., Giangola, G., Landis, R.M., „Redo endarterectomy for recurrent carotid artery stenosis“. *Eur J Vasc Surg*, 1991; 5: 135-40.
65. Mansour, M.A., Webb, K.M., Kang, S.S., Morasch, M.D., Littooy, F.N., Labropoulos, N. et al., „Decreased recurrent carotid stenosis by routine patching and intraoperative scanning“. *Am Surg*, 2001; 67: 328-332; discussion 332-3.
66. Treiman, G.S., Jenkins, J.M., Edwards, W.H.Sr., Barlow, W., Edwards, W.H. Jr., Martin, R.S.^{3rd} et al., „The evolving surgical management of recurrent carotid stenosis“. *J Vasc Surg*, 1992; 16: 354-362; discussion 362-3.
67. O'Hara, P.J., Hertzner, N.R., Karafa, M.T., Mascha, E.J., Krajewski, L.P., Beven, E.G., „Reoperation for recurrent carotid stenosis: early results and late outcome in 199 patients“. *J Vasc Surg*, 2001; 34: 5-12.
68. Hill, B.B., Olcott, C.T., Dalman, R.L., Harris, E.J. Jr., Zarins, C.K., „Reoperation for carotid stenosis is as safe as primary carotid endarterectomy“. *J Vasc Surg*, 1999; 30: 26-35.
69. Rockman, C.B., Riles, T.S., Landis, R., Lamparello, P.J., Giangola, G., Adelman, M.A. et al., „Redo carotid surgery: an analysis of materials and configurations used in carotid reoperations and their influence on perioperative stroke and subsequent recurrent stenosis“. *J Vasc Surg*, 1999; 29: 72-80; discussion 80-71.
70. Ross, R., „Atherosclerosis: an inflammatory disease“. *N Engl J Med*, 1999; 340: 115-26.

71. Ridker, P.M., Cushman, M., Stampfer, M.J., Tracy, R.P., „Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men“. *N Engl J Med*, 1997; 336: 973-9.
72. Haverkate, F., Thompson, S.G., Pyke, S.D.M., Gallimore, J.R., Pepys, M.B. for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group, „Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable patients“. *Lancet*, 1997; 349: 462-6.
73. Toss, H., Lindhal, B., Siegbahn, A., Wallentin, L. for the FRISC Study Group, „Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease“. *Circulation*, 1997; 96: 4204-10.
74. Doggen, C.J.M., Berckmans, R.J., Sturk, A., Manger, V., Rosendaal, F.R., „C-reactive protein, cardiovascular risk factors and the association with myocardial infarction in men“. *J Intern Med*, 2000; 248: 406-14.
75. Ridker, P.M., Cushman, M., Stampfer, M.J., Tracy, R.P., Hennekens, C.H., „Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease“. *Circulation*, 1998; 97: 425-8.
76. Van Exel, E., Gusseklov, J., de Craen, A.J.M., Bootsma van der Wiel, A., Frolich, M., Westendorp, R.G.J., „Inflammation and stroke: the Leiden 85-Plus Study“. *Stroke*, 2002; 33: 1135-8.
77. Di Napoli, M., Papa, F., Bocola, V., „Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke“. *Stroke*, 2001; 32: 133-8.
78. Muir, K.W., Weir, C.J., Alwan, W., Squire, I.B., Lees, K.R., „C-reactive protein and outcome after ischemic stroke“. *Stroke*, 1999; 30: 981-5.
79. Blake, G.J., Ridker, P.M., „Novel clinical markers of vascular wall inflammation“. *Circ Res*, 2001; 89: 763-71.
80. Yeh, E.T., Willerson, J.T., „Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology“. *Circulation*, 2003; 107: 370-71.
81. Ridker, P.M., „Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention“. *Circulation*, 2003; 107: 363-69.
82. Pearson, T.A., Mensah, G.A., Alexander, R.W., Anderson, J.L., Cannon, R.O. 3rd, Criqui, M. et al., „Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association“. *Circulation*, 2003; 107: 499-511.

83. Buffon, A., Liuzzo, G., Biasucci, L.M., Pasqualetti, P., Ramazzotti, V., Rebuzzi, A.G. et al., „Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty“. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 1512–21.
84. Angioi, M., Abdelmoutaleb, I., Rodriguez, R.M., Aimone-Gastin, I., Adjalla, C., Gueant, J.L. et al., „Increased C-reactive protein levels in patients with in-stent restenosis and its implications“. *Am J Cardiol*, 2001; 87: 1189–93.
85. Dibra, A., Mehilli, J., Braun, S., Hadamitzky, M., Baum, H., Dirschinger, J. et al. „Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting“. *Am J Med*, 2003; 114: 715–22.
86. De Winter, R.J., Koch, K.T., van Straalen, J.P., Heyde, G., Bax, M., Schotborgh, C.E. et al., „C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty“. *Am J Med*, 2003; 115: 85–90.
87. Anderson, J.L., Muhlestein, J.B., „Restenosis after coronary intervention: narrowing C-reactive protein’s prognostic potential?“ *Am J Med*, 2003; 115: 147–49.
88. Otsuka, M., Hayashi, Y., Ueda, H., Imazu, M., Kohno, N., „Predictive value of preprocedural fibrinogen concerning coronary stenting“. *Atherosclerosis*, 2002; 164: 371–78.
89. Van Der Meer, I., de Maat, M.P., Hak, A.E., Kiliaan, A.J., Del Sol, A.I., Van Der Kuip, D.A. et al., „C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study“. *Stroke*, 2002; 33: 2750–55.
90. Alvarez Garcia, B., Ruiz, C., Chacon, P., Alvarez Sabin, J., Matas, M., „High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: Risk marker for unstable carotid plaque“. *J Vasc Surg*, 2003; 38: 1018-24.
91. Dósa, E., Rugonfalvi-Kiss, S., Prohászka, Z., Szabó, A., Karádi, I., Selmeči, L., Romics, L., Füst, G., Acsády, G., Entz, L., „Marked decrease in the levels of two inflammatory markers, hs-C-reactive protein and fibrinogen in patients with severe carotid atherosclerosis after eversion carotid endarterectomy“. *Inflamm. Res*, 2004; 53: 631–635.
92. Széplaki, G., Varga, L., Laki, J., Dósa, E., Madsen, H.O., Prohászka, Z., Szabó, A., Acsády, G., Selmeči, L., Garred, P., Füst, G., Entz, L., „Elevated complement C3 is associated with early restenosis after eversion carotid endarterectomy“. *Thromb Haemost*, 2006; 96: 529–34.
93. Schillinger, M., Exner, M., Mlekusch, W., Rumpold, H., Ahmadi, R., Sabeti, S. et al., „Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis“. *Radiology*, 2003; 227: 516–21.

94. Hellings, W.E., Moll, F.L., De Vries, J.P., „Atherosclerotic Plaque Composition and Occurrence of Restenosis After Carotid Endarterectomy“. *J Vasc Surg*, 2008; 299: 547-54.
95. Ridker, P.M., Rifai, N., Pfeffer, M.A., Sacks, F., Braunwald, E., „Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators“. *Circulation*, 1999; 100: 230-5.
96. Ridker, P.M., Rifai, N., Pfeffer, M.A. et al., „Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators“. *Circulation*, 1998; 98: 839-44.
97. CAPRIE Steering Committee, „A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)“. *Lancet*, 1996, 348: 1329-39.
98. Rugonfalvi-Kiss, S., Dósa, E., Madsen, H.O. et al., „High rate of early restenosis after carotid eversion endarterectomy in homozygous carriers of the normal mannose-binding lectin genotype“. *Stroke*, 2005; 36: 944–8.
99. Telman, G., Kouperberg, E., Hlebtovsky, A., Sprecher, E., Hoffman, A., Kerner, A., Beyar, R., „Emboic potential and ultrasonic characteristics of plaques in patients with severe unilateral carotid restenosis more than one year after surgery“. *J Neur sci*, 2009; 285: 85-87.
100. Makihara, N., Tozoda, K., Uda, K., Inoue, T., Gotoh, S., Fujimoto, S., Yasumori, K., Ibayashi, S., Ilida, M., Okada, Y., „Characteristic sonographic findings of early restenosis after carotid endarterectomy“. *J Ultrasound Med*, 2008; 27: 1345-1352.
101. Malek, A., Malek, A. K., Leszczynski, J., Toutounchi, C., Elwertowski, M., Spiewak, M., Domagala, P., „Carotid Clamping Time as a Risk Factor for Early Restenosis After Carotid Endarterectomy“. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005; 30: 143-146.
102. Cho, J.S., Pandurangi, K., Conrad, M.F., Shepard, A.S., Carr, J.A., Nypaver, T.J., et al., „Safety and durability of redo carotid operation: an 11-year experience“. *J Vasc Surg*, 2004; 39: 155-61.
103. Chakhtoura, E.Y., Hobson, R.W. 2nd, Goldstein, J., Simonian, G.T., Lal, B.K., Haser, P.B., et al., „In-stent restenosis after carotid angioplasty-stenting: incidence and management“. *J Vasc Surg*, 2001; 33: 220-6. discussion 225-6.
104. Zhou, W., Lin, P.H., Bush, R.L., Peden, E.K., Guerrero, M.A., Kougiyas, P., Lumsden, A.B., „Management of in-stent restenosis after carotid artery stenting in high-risk patients“. *J Vasc Surg*, 2006; 43: 305-12.

105. O'Hara, P.J., Hertzner, N.R., Karafa, M.T., Mascha, E.J., Krajewski, L.P., Even, E.G., „Reoperation for recurrent carotid stenosis: early results and late outcome in 199 patients“. *J Vasc Surg*, 2001; 34: 5-12.
106. New, G., Roubin, G.S., Iyer, S.S., Vitek, J.J., Wholey, M.H., Diethrich, E.B., et al., „Safety, efficacy, and durability of carotid artery stenting for restenosis following carotid endarterectomy: a multicenter study“. *J Endovasc Ther*, 2000; 7: 345-52.
107. de Borst, G.J., Ackerstaff, R.G.A., de Vries, J.P.M., Pavoordt, E.D., Vos, J.A., Overtoom, T.T., et al., „Carotid angioplasty and stenting for postendarterectomy stenosis: long-term follow-up“. *J Vasc Surg*, 2007; 45:118-23.
108. Bowser, A.N., Bandyk, D.F., Evans, A., Novotney, M., Leo, F., Back, M.R., et al., „Outcome of carotid stent-assisted angioplasty versus open surgical repair of recurrent carotid stenosis“. *J Vasc Surg*, 2003; 38: 432-8.
109. Aburahma, A. F., Bates, M.C., Stone, P.A., Wulu, J.T., „Comparative study of operative treatment and percutaneous transluminal angioplasty/stenting for recurrent carotid disease“. *J Vasc Surg*, 2001; 34(5): 831-8.
110. AbuRahma, A. F., Abu-Halimah, S., Hass, S.M., Nanjundappa, A., Stone, P.A., Mousa, A., Lough, E., Dean, L.S., „Carotid artery stenting outcomes are equivalent to carotid endarterectomy outcomes for patients with post-carotid endarterectomy stenosis“. *J Vasc Surg*, 2010; 52(5): 1180-7.
111. Bettendorf, M.J., Mansour, M.A., Davis, A.T., Sugiyama, G.T., Cali, R.F., Gorsuch, J.M., Cuff, R.F., „Carotid angioplasty and stenting versus redo endarterectomy for recurrent stenosis“. *Am J Surg*, 2007; 193(3): 356-9.
112. Fokkema, M., Vrijenhoek, J.E., Den Ruijter, H.M., Groenwold, R.H., Schermerhorn, M.L., Bots, M.L., Pasterkamp, G., Moll, F.L., De Borst, G.J., „TREAT CARE Study Group. Stenting versus endarterectomy for restenosis following prior ipsilateral carotid endarterectomy: an individual patient data meta-analysis“. *Ann Surg*, 2015; 261(3): 598-604.

SKRAĆENICE

ACI -	<i>Arteria Carotis Interna</i> (Unutrašnja karotidna arterija)
ACE -	<i>Arteria Carotis Externa</i> (Spoljašnja karotidna arterija)
ACC -	<i>Arteria Carotis Communis</i> (Zajednička karotidna arterija)
CVI -	Cerebrovaskularni Insult
CT -	Kompjuterizovana Tomografija
DM -	<i>Dijabetes Mellitus</i> (Šećerna bolest)
EAT -	Endarterektomija
HLP -	Hiperlipoproteinemija
HTA -	<i>Hipertensio Arterialis</i> (Povišen krvni pritisak)
MSCT -	<i>Multi Slice Computerised Tomography</i>
TIA -	Tranzitorni ishemični atak

BIOGRAFIJA

Dr Slobodan Tanasković rođen je 10.12.1979. godine u Gornjem Milanovcu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je školske 1998/99. godine, a diplomirao je **25. juna 2005.** godine sa prosečnom ocenom 8.03 (osam, nula tri). Akademske specijalističke studije iz oblasti vaskularne hirurgije sa angiologijom završio je 2007. godine sa prosečnom ocenom 9.25. Završni akademski specijalistički rad pod nazivom „*Terapijski pristupi u lečenju bolesnika sa preokluzivnim promenama unutrašnje karotidne arterije (stenoze 95-99%)*„ odbranio je 03.12.2007. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sa ocenom 10. Specijalizaciju iz opšte hirurgije upisao je 2010. godine, a specijalistički ispit položio je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 20.04.2015. sa odličnim uspehom. Doktorske studije iz oblasti rekonstruktivne hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je 2010. Godine. Autor je u ko-autor ukupno 139 publikacija. Od toga 92 su integralni tekstovi, 69 radova je sa JCR liste, 1 sa Medline liste, a 25 radova publikovao je u časopisima od nacionalnog značaja. Autor je i ko-autor 27 izvoda od međunarodnog značaja i 9 izvoda od nacionalnog značaja. Takođe je publikovao osam poglavlja u udžbenicima, knjigama ili monografijama. Kumulativni IF objavljenih radova je 77.05. Učestvovao je kao saradnik na projektu Ministarstva za nauku i tehnoloski razvoj br. 41002 pod nazivom: “Karotidna bolest u Srbiji - patološka dinamika, dijagnostika i inovativni terapijski postupci”. Saradnik je «Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) 2» studije sa centralnim predstavništvom u Londonu, a takođe je učestvovao i u pisanju vodiča dobre kliničke prakse “Karotidna bolest”, pod pokroviteljstvom Ministarstva Zdravlja Republike Srbije.

Recenzent je u stručnim naučnim časopisima: *Annals of Vascular Surgery*, *Clinical Anatomy*, *Journal of Cardiovascular Surgery* i *Journal of Neurointerventional Surgery*. Redovni je predavač škole za ultrasonografsku dijagnostiku Instituta za kardiovaskularne bolesti “Dedinje”. Od 1-30. Juna 2013. boravio je na Klinici za Vaskularnu i Endovaskularnu hirurgiju Univerzitetske Bolnice u Cirihi, na stručnom usavršavanju iz vaskularne i endovaskularne hirurgije.

Aktivno učestvuje u svim hirurškim procedurama Klinike za vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti «Dedinje» uključujući karotidnu i perifernu arterijsku bolest, kao i aterosklerotsku i aneurizmatSKU bolest trbušne i grudne aorte. Učestvuje u preoperativnoj i postoperativnoj nezi bolesnika i adekvatnom monitoringu. Aktivno učestvuje u indikacionim razmišljanjima konzilijuma Klinike za vaskularnu hirurgiju. Asistira preko 700 operacija godišnje, preko 150 arterijskih rekonstrukcija godišnje uradi samostalno. U saradnji sa interventnim radiolozima Instituta, aktivno učestvovuje u kombinovanim hirurškim i endovaskularnim procedurama u zbrinjavanju aterosklerotske i aneurizmatSKU bolesti grudne i trbušne aorte.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Slobodan Tanasković

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

KLINIČKI ZNAČAJ PREDIKTIVNIH FAKTORA U NASTANKU I LEČENJU
KAROTIDNE RESTENOZE KOD PACIJENATA NAKON EVERZIONE
ENDARTEREKTOMIJE

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.03.2016. _____



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora _Slobodan Tanasković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada KLINIČKI ZNAČAJ PREDIKTIVNIH FAKTORA U NASTANKU I LEČENJU KAROTIDNE RESTENOZE KOD PACIJENATA NAKON EVERZIONE ENDARTEREKTOMIJE

Mentor __Prof. Dr Đorđe Radak

Potpisani __Slobodan Tanasković_____

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.03.2016. _____



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

KLINIČKI ZNAČAJ PREDIKTIVNIH FAKTORA U NASTANKU I LEČENJU
KAROTIDNE RESTENOZE KOD PACIJENATA NAKON EVERZIONE
ENDARTEREKTOMIJE

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.03 2016. _____

