

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Andreja D. Dimić**

**UTICAJ DIJABETES MELITUSA NA  
RANI ISHOD KAROTIDNE  
ENDARTEREKTOMIJE**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2018.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**FACULTY OF MEDICINE**

**Andreja D. Dimić**

**IMPACT OF DIABETES MELLITUS ON  
EARLY OUTCOME OF CAROTID  
ENDARTERECTOMY**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2018.**

**MENTOR:**

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

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. Akademik Prof. dr Đorđe Radak, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dušan Kostić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Slobodan Cvetković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Prof. dr Dragan Marković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. Prof. dr Vladan Popović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

**DATUM ODBRANE:**

*Zahvaljujem se svom mentoru profesoru dr Lazaru Davidoviću na velikoj pomoći i podršci u izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem se svim kolegama i kolegamicama na Klinici za vaskularnu i edovaskularnu hirurgiju KCS, bez kojih ovo istraživanje ne bi bilo moguće.*

*Zahvaljujem se svojoj porodici na neizmernom strpljenju, razumevanju i pomoći u izradi ove disertacije: majci Veselinki, sestri Sari, John-u*

*i mojim najvoljenijim,*

*Ani, Emi i Aleksi,*

*s ljubavlju.*

# UTICAJ DIJABETES MELITUSA NA RANI ISHOD KAROTIDNE ENDARTEREKTOMIJE

## REZIME

**Uvod:** Poznato je da dijabetes melitus povećava rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara u opštoj opulaciji, ali je njegov uticaj na rane rezultate karotidne endarterektomije (KEA) kontraverzan sa suprotnim rezultatima.

**Cilj:** primarni cilj ove studije je da ispita da li dijabetes melitus ima uticaj na rani ishod karotidne endarterektomije, a sekundarni da ispita kakav uticaj imaju drugi preoperativni i intraoperativni faktori.

**Materijal i metode:** Ovom prospektivnom, kohortnom studijom, su obuhvaćena 902 bolesnika kojima je učinjena KEA na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS u periodu od 1. januara 2015. do 31. decembra 2016. godine. Iz studije su isključeni: pacijenti operisani zbog restenoze karotidne arterije, pacijenti kojima je učinjena karotidna revaskularizacija sa graftom i pacijenti kojima je u ranom postoperativnom periodu učinjena kardiohirurška ili aortna rekonstrukcija. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili bolesnici koji nemaju dijabetes melitus (NDM grupa), a drugu grupu bolesnici koji imaju dijabetes melitus (DM grupa). Analizirani su i ispitivani kako na rani ishod (mortalitet i neurološke komplikacije) KEA utiču dijabetes melitus i drugi preoperativni i intraoperativni parametri. U DM grupi ispitivan je i uticaj tipa dijabetes melitusa, načina regulisanja glikemije i vrednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) na rani ishod.

**Rezultati:** Bilo je 6 (0.66%) smrtnih ishoda i 33 (3.66%) neurološke (25 moždanih udara i 8 TIA) komplikacije. NDM grupu je činilo 606, a DM grupu 296 bolesnika, od kojih su 83 glikemiju regulisala insulinom, a 213 oralnom terapijom. Ukupna stopa neuroloških komplikacija je bila statistički veća u DM grupi (2.64% vs 5.74%, P=0.02). Moždani udar je bio češći u DM grupi (1.98% vs 4.4%, P=0.04), dok se incidenca TIA nije razlikovala između grupa (0.6% vs 1,35%, P=0.45). Mortalitet je bio statistički

češći u DM grupi (0.01% vs 1.68%, P=0.01). Stopa ukupnih 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (2.64% vs 5.74%, P=0.02) je bila statistički veća u DM grupi. Dijabetes melitus (OR=1.84, 95%CI 1.39-4.59, P=0.03) je identifikovan u multivarijantnoj analizi kao nezavisni prediktor lošeg ranog ishoda nakon KEA. Poredeći uticaj načina regulacije glikemije i vrednosti glikoliziranog hemoglobina, identifikovano je da su bolesnici koji insulinom regulišu glikemiju (OR=2.61, 95%CI 1.78-4.80, P=0.01) i imaju vrednosti HbA1c >7% (OR=1.28, 95%CI 1.05-1.66, P=0.03) u većem riziku za nastanak komplikacija. Drugi faktori koji su identifikovani da povećaju rizik od ranih komplikacija KEA u multivarijantnoj analizi su bili: veća vrednost lipoproteina niske gustine (OR=1.25, 95% CI 1.11-1.98, P <0.04), prisustvo koronarnog oboljenja (OR=1.94, 95% CI 1.41-3.27, P=0.03), prisustvo periferne arterijske bolesti (OR=2.30, 95%CI 1.48-3.80, P=0.01), komplikovan karotidni plak (OR=1.82, 95%CI 1.20-3.83, P=0.03), kontralateralna okluzija karotidne arterije (OR=2.46, 95% CI 1.37-4.91, P=0.01), netolerisanje probnog klemovanja karotidne arterije (OR=3.15, 95%CI 2.13-8.07, P<0.01), konvencionalna KEA sa šantom (OR=3.25, 95%CI 1.47-8.46, P<0.01) i upotreba šanta (OR=3.19, 95%CI 1.81-8.10, P<0.01).

**Zaključak:** Studijom je identifikovan dijabetes melitus kao prediktor lošeg ranog ishoda KEA. Rizik je značajno povećan kod bolesnika koji insulinom regulišu glikemiju, kao i kod dijabetičara sa hronično loše regulisanom glikemijom (HbA1c>7%). Dalja istraživanja bi trebalo da pokažu da li drugi načini tretmana karotidne stenozе i bolja regulacija glikemija kod ovih bolesnika mogu smanjiti rizik.

**KLJUČNE REČI:** karotidna endarterektomija, dijabetes melitus, moždani udar, glikozilirani hemoglobin

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Vaskularna hirurgija

# IMPACT OF DIABETES MELLITUS ON EARLY OUTCOME OF CAROTID ENDARTERECTOMY

## SUMMARY

**Introduction:** Diabetes mellitus is well known risk factor for ischemic stroke in general population, but its impact on early outcome of carotid endarterectomy (CEA) is controversial with conflicting results.

**Objective:** The primary goal of this study is to examine whether diabetes mellitus has the impact on early outcome of CEA, and the secondary goal is to examine the impact of other preoperative and intraoperative factors on early outcome.

**Material and Methods:** This prospective, cohort study includes 902 consecutive CEA conducted at the Clinic for Vascular and Endovascular Surgery of the Clinical Center of Serbia during two-years period (01.01.2015.-31.12.2016.). Patients treated due to carotid restenosis and carotid bypass grafting were excluded from the study, as well as patients who underwent cardiac or aortic surgery in the early post-operative course. Patients were divided into non-diabetic (NDM) and diabetic (DM) group. The impact of diabetes mellitus and other preoperative and intraoperative parameters on early outcomes of CEA in terms of neurological complications and mortality were analyzed. In diabetic patients, a type of diabetes mellitus, type of glycaemia management and values of glycosylated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) was examined.

**Results:** There were 606 non-diabetic patients. Among 296 diabetic patients, 83 were on insulin therapy. The mortality rate was 0.66%. There were 33 (3.66%) neurological (25 strokes and 8 TIA) complications. The neurological complications were statistically higher in the diabetic group (2.64% vs 5.74%, P=0.02). Stroke was more frequent in the diabetic group (1.98% vs 4.4%, P=0.04) comparing to TIA (0.6% vs 1.35%, P=0.45). Mortality was statistically more frequent in diabetic group (0.01% vs 1.68%, P=0.01).

The 30-day neurological complications/mortality rate was also statistically higher in the diabetic group (2.64% vs 5.74%,  $P=0.02$ ). Diabetes mellitus (OR=1.84, 95%CI 1.39-4.59,  $P=0.03$ ) and use of insulin for blood glucose control (OR=2.61, 95%CI 1.78- 4.80,  $P=0.01$ ) were identified in a multivariate analysis as predictors of a poor early outcome after CEA. Diabetic patients with HbA1c  $>7\%$  had also a higher risk for complications (OR=1.28, 95%CI 1.05-1.66,  $P=0.03$ ). The other factors that were identified to increase risk of early complications in multivariate analysis were: higher low-density lipoprotein cholesterol value (OR=1.25, 95%CI 1.11-1.98,  $P<0.04$ ), presence of coronary disease (OR=1.94, 95%CI 1.41-3.27,  $P=0.03$ ), peripheral artery disease (OR=2.30, 95%CI 1.48-3.80,  $P=0.01$ ), complicated plaque (OR=1.82, 95%CI 1.20-3.83,  $P=0.03$ ), contra-lateral carotid artery occlusion (OR=2.46, 95%CI 1.37-4.91,  $P=0.01$ ), carotid cross clamping intolerance (OR=3.15, 95%CI 2.13-8.07,  $P<0.01$ ), conventional carotid endarterectomy with shunt (OR=3.25, 95%CI 1.47-8.46,  $P<0.01$ ) and shunt use (OR=3.19, 95%CI 1.18-8.10,  $P<0.01$ ).

**Conclusion:** The study identified diabetes mellitus as a predictor of poor early outcome after CEA. Risk was significantly increased in diabetic patients who use insulin for blood glucose control and diabetics with long-term poorly controlled hyperglycaemia (HbA1c $>7\%$ ). Further research will have to show whether other treatment modalities of carotid artery stenosis and better glycaemia controlling in diabetics can reduce this risk.

**KEY WORDS:** carotid endarterectomy, diabetes mellitus, stroke, glycosylated haemoglobin

**Scientific field:** Medicine

**Specific scientific field:** Vascular surgery



## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Cerebrovaskularna bolest.....	1
1.1.1. Moždani udar.....	1
1.1.2. Tranzitorni ishemijski atak.....	3
1.2. Vaskularizacija glave i vrata.....	4
1.2.1. Karotidni sliv.....	4
1.2.2. Vertebralni sliv.....	6
1.2.3. Kolateralna cirkulacija.....	7
1.2.4. Perfuzija mozga.....	9
1.3. Karotidna bolest.....	10
1.3.1. Istorijat karotidne bolesti.....	10
1.3.2. Etiologija karotidne bolesti.....	13
1.3.3. Ateroskleroza.....	13
1.3.4. Faktori rizika.....	16
1.3.5. Karotidni plak.....	17
1.3.6. Dijagnostičke procedure.....	20
1.3.7. Tretman karotidne bolesti.....	24
1.3.7.1. Medikamentozni tretman.....	24

1.3.7.2. Hirurško lečenje.....	26
1.3.7.3. Endovaskularni tretman.....	34
1.3.7.4. Komplikacije hirurškog lečenja.....	35
1.3.8. Indikacije za karotidnu revaskularizaciju.....	40
1.4. Dijabetes melitus.....	41
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>45</b>
<b>3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>47</b>
3.1. Opšte karakteristike istraživanja.....	47
3.2. Intraoperativni postupak.....	49
3.3. Statistička analiza.....	50
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>52</b>
4.1. Uvod.....	52
4.2. Uticaj dijabetes melitusa.....	55
4.2.1. Prema tipu dijabetes melitusa.....	57
4.2.2. Prema vrednostima glikoziliranog hemoglobina.....	58
4.2.3. Prema načinu regulisanja glikemije.....	60
4.3. Preoperativni faktori koji nisu u vezi sa karotidnom bolešću.....	62
4.3.1. Demografski faktori.....	62
4.3.2. Faktori rizika i laboratorijske vrednosti.....	64
4.3.3. Komorbiditet.....	67
4.4. Preoperativni parametri koji su u vezi sa karotidnom bolešću.....	69
4.5. Intraoperativni parametri.....	75

4.6. Multivarijantna analiza.....	78
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>80</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>93</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>95</b>

# 1. UVOD

## 1.1. CEREBROVASKULARNA BOLEST

Moždani udar kao najteža komplikacija cerebrovaskularne bolesti jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svetu. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije moždani udar je u 2015. godini bio drugi uzrok smrti u celom svetu, odmah nakon ishemijske bolesti srca [1]. Odgovoran je za preko 6 miliona smrtnih slučajeva, što čini 9.5% svih smrtnih slučajeva u svetu na godišnjem nivou [2]. Osim visokog stepena mortaliteta, moždani udar je i prvi uzrok dugotrajne invalidnosti [3]. Procenjuje se da se oko polovina svih preživelih vrati nekoj vrsti zaposlenja, a da oko 20–30% bolesnika nije sposobno za preživljavanje bez pomoći drugog lica [4]. Moždani udar je i najčešći uzrok demencije odmah posle Alchajmerove bolesti, a čest je uzrok i depresije [5]. Predstavlja značajan socio-ekonomski problem i procenjuje se da je za doživotno lečenje jednog bolesnika, zavisno od tipa moždanog udara, potrebno 90000-230000 američkih dolara [6]. U Srbiji, godišnje oko 25000-30000 osoba doživi moždani udar. To je skoro dvostruko više nego u nekim razvijenim zemljama što ga čini zajedno sa kardiovaskularnim bolestima prvim uzrokom smrti. U 2003. godini bio je u našoj zemlji prvi uzrok smrti kod žena, a 2002. godine prvi uzrok smrti u hospitalnim uslovima [7]. Zabrinjavajući podatak je da svaki peti bolesnik ima manje od 45 godina. Primećen je značajan trend porasta broja pacijenata sa karotidnom bolešću, koja je jedan od najznačajnijih uzročnika moždanog udara, pogotovo među pacijentima mlađim od 50 godina, što se može opisati značajnom prisutnošću faktora rizika među populacijom u Srbiji [8].

### 1.1.1. Moždani udar

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije akutni moždani udar je naglo nastali fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji traje >24 sata ili dovodi do smrti i koji je vaskularne etiologije [9]. U zavisnosti od mehanizma nastanka može se klasifikovati kao akutni hemoragijski ili ishemijski moždani udar.

**Akutni hemoragijski moždani udar** je ređi i javlja se u 15% slučajeva, međutim odgovoran za 2/3 svih smrtnih ishoda usled moždanog udara [10].

**Akutni ishemijski moždani udar** je češći i javlja se u oko 85% slučajeva, a nastaje usled okluzije krvnog suda, bilo trombozom ili embolijom [10].

Prema TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*) klasifikaciji, zasnovanoj na kliničkim i radiološkim nalazima, kao i dodatnim dupleks ultrasonografskim, elektrokardiografskim i ehokardiografskim ispitivanjima i analizama krvi, ishemijski moždani udar je klasifikovan u pet kategorija [11]:

1. kardioembolijski
2. usled oboljenja velikih krvnih sudova
3. usled oboljenja malih krvnih sudova
4. moždani udar povezan sa neuobičajenim uzrokom
5. moždani udar neutvrđene etiologije

I pored sofisticiranih dijagnostičkih procedura u 25% do 39% slučajeva se ne može odrediti tačan uzrok ishemijskog moždanog udara [12]. Tradicionalno se procenjuje da su oboljenja velikih krvnih sudova uzrok cerebrovaskularnog insulta u 50% slučajeva [12]. Međutim, studije su pokazale da su oni ipak uzročnici moždanog udara u oko 16-20% slučajeva [13,14], ali i da ova grupa pacijenata ima najveću stopu rekurentnog moždanog udara od 18.5% u prvih mesec dana [14]. Procenjuje se da u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) svake godine najmanje 800000 ljudi doživi moždani udar [15]. U oko 610000 slučajeva radi se o prvom, a u oko 185000 slučajeva o ponovljenom, rekurentnom moždanom udaru [15]. Statistički gledano u SAD svakih 40 sekundi jedna osoba doživi, a svaka 3-4 minuta jedna umre od moždanog udara [15]. Približno 15% moždanih udara je fatalno, 15% do 20% dovodi do teške onesposobljenosti, a još 15% do 20% bolesnika koji se oporave u budućnosti će imati naknadni onesposobljavajući moždani udar [16].

Nakon ishemijskog moždanog udara, rizik od ponovljenog moždanog udara je 2% na 7 dana, 4% na 30 dana, 12% na 1 godinu i 29% na 5 godina [17]. Rizik od smrti posle prvog ishemijskog moždanog udara je 7% na 7 dana, 14% na 30 dana, 27% na 1 godinu, a 53% na 5 godina [17]. Kod bolesnika starijih od 65 godina koji su preživeli ishemijski moždani udar primećeno je da je 6 meseci nakon njega 50% imalo hemiparezu, 30% nije moglo da hoda bez pomoći, 26% je bilo zavisno za svakodnevne aktivnosti, 19% je imalo afaziju, 35% je imalo depresivne simptome, a 26% je bilo institucionalizovano [15,18].

### 1.1.2. Tranzitorni ishemijski atak

Po novoj definiciji *American Heart Association and the American Stroke Association (AHA/ASA)* iz 2009. godine tranzitorni ishemijski atak (TIA) je patofiziološki entitet sa akutnim prolaznim epizodama neurološke disfunkcije uzrokovane fokalnom ishemijom mozga, kičmene moždine ili retine, bez akutnog infarkta tkiva u trajanju do 60 minuta [19]. Za TIA je karakteristično da se neuroimidžing procedurama ne registruju znaci akutnog infarkta mozga. Ova revidirana definicija, za razliku od predhodne klasične, koja se zasnivala na trajanju simptoma do 24 sata, se zasniva na višestrukim studijama koje su pokazale da je kod do 50% klasično definisanih TIA koje su trajale duže od 60 minuta registrovan infarkt mozga na osnovu savremenih neuroimidžing procedura (*diffusion weighted imaging, DWI-MR*) [19].

Klinička procena TIA uključuje pažljivu evaluaciju početka, trajanja, fluktuacije, loklizacije i intenziteta bolesti. TIA nastaje naglo, uglavnom bez provokacija i nekada traje samo nekoliko minuta, tj. simptomi se povuku i pre nego što bolesnik dođe do lekara. Karakteriše se fokalnim neurološkim deficitom, a simptomi su najčešće predstavljaju gubitak funkcije (monookularni gubitak vida, hemipareze, disfazije). Prisustvo hemipareza, monopareza i ispada viših kortikalnih funkcija, naročito ako traju duže od 60 minuta, više sugeriše na akutni ishemijski moždani udar nego TIA.

Uzroci nastanak TIA su isti kao i kod akutnog ishemijskog moždanog udara; hipoperfuzija i mikroembolizacija mozga. Značaj TIA proizlazi iz činjenice da je značajan prediktor akutnog moždanog udara. Retrospektivnim studijama je procenjeno da je rizik od moždanog udara nakon TIA oko 4% u prvih 48 sati, 8% do 30 dana, a 9% do 3 meseca [20]. Prospektivnim praćenjem pacijenata sa TIA incidenca moždanog udara je iznosila čak 11% u toku prvih sedam dana [21]. Verovatnoća moždanog udara u narednih 5 godina nakon TIA je 24-29% [22]. Kod 15-30% pacijenata koji su imali moždani udar predhodila im je TIA. U 17% slučajeva TIA je predhodila moždanom udaru u predhodna 24h, a u 43% slučajeva TIA se dogodila u predhodnih sedam dana. Nezavisni prediktori nastanka moždanog udara nakon TIA su starost preko 60 godina, dijabetes melitus, prisustvo fokalnih simptoma i trajanje TIA duže od 10 minuta. [15,23].

„Krešendo” TIA je termin za dva ili više ataka unutar 24 sata i ovakvo stanje zahteva hitnu terapiju.

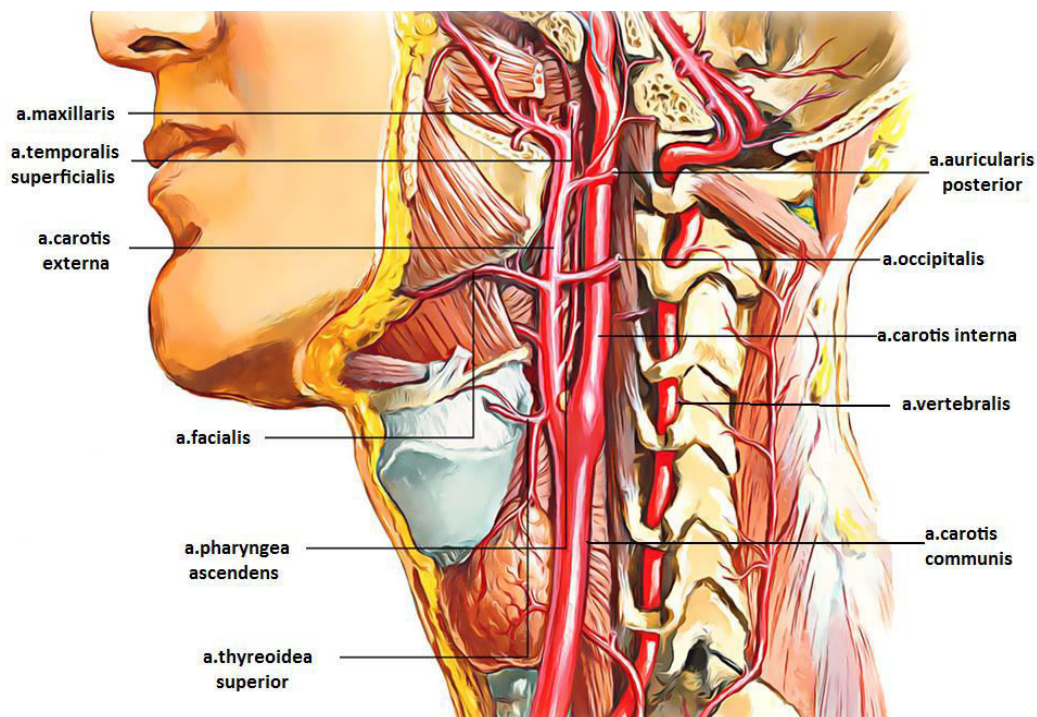
**Amaurosis fugax** je tranzitorno monookularno slepilo izazvano redukcijom krvnog protoka u oftalmičnoj arteriji. Najčešći razlog je ateroskleroza sa embolizacijom arterio-arterijskim trombima sa karotidnog plaka, holesterolom i mašću. Takav nalaz ima isti značaj kao i TIA u smislu predikcije moždanog udara. Može da prati i karotidnu trombozu, disekciju, kardiogenu embolizaciju.

## 1.2. VASKULARIZACIJA GLAVE I VRATA

Vaskularizacija glave i vrata potiče iz karotidnog i vertebralnog sliva [24,25] Karotidni sliv čine desna zajednička karotidna arterija, koja nastaje grananjem trunkusa brahiocefalikusa, i leva zajednička karotidna arterija koja ishodi direktno iz luka aorte kao druga grana. Vertebralni sliv čine parne vertebralne arterije koje su grane potključne arterije.

### 1.2.1. Karotidni sliv

**Zajednička karotidna arterija** (*a. carotis communis*) u vratu zajedno sa unutrašnjom jugularnom venom i *n. vagus*-om čini tročlanu neurovaskularnu vrpču obmotanu zajedničkim vezivno-tkivnim omotačem „*vagina carotica*“ koji je izdanak duboke fascije vrata. U ovom zajedničkom omotaču unutrašnja jugularna vena je obično smeštena lateralno i napred u odnosu na arteriju, a *n. vagus* pozadi i između arterije i vene. Obično u nivou gornje ivice tiroidne hrskavice, odnosno četvrtog vratnog pršljena zajednička karotidna arterija se u svom omotaču deli na unutrašnju i spoljašnju karotidnu arteriju (Slika 1.). Anatomski odnos između spoljašnje i unutrašnje karotidne arterije u predelu karotidne bifurkacije i jedinstvena lokalna hemodinamika se smatraju predisponirajućim faktorima za razvoj karotidnog aterosklerotskog plaka.



**Slika 1.** Karotidne arterije i njihove grane

**Unutrašnja karotidna arterija** (*a. carotis interna*) učestvuje u vaskularizaciji mozga. Ona nastavlja smer i pravac zajedničke karotidne arterije. Nalazi se nešto lateralnije i dublje od spoljašnje karotidne arterije i penje vertikalno do baze lobanje uz prislan odnos sa unutrašnjom jugularnom venom i vagusom. Prepoznaje se po tome što obično nema bočnih grana, međutim u oko 8% slučajeva se od nje može odvajati manja bočna grana *a. pharyngea ascendens*. Svaka *a. carotis interna* ulazi u kranijalnu šupljinu kroz karotidni kanal (*canalis caroticus*) u petroznom delu temporalnih kostiju. Po izlasku iz karotidnog kanala *a.carotis interna* se prebacuje preko vezivne hrskavice *foramen lacerum*-a i ulazi u *sinus cavernosus*, gde je izvijena u obliku okrenutog latiničnog slova S, pa se zbog toga naziva karotidnim sifonom. U samom sinusu daje samo jedan do dva mala ogranka za hipofizu. Pošto prođe kroz kavernozi sinus ona probija njegov krov, izlazi iz njega i završava na donjoj strani mozga podelom na završne grane. Najveća bočna grana unutrašnje karotidne arterije je oftalmična arterija (*a. ophthalmica*) koja se odvaja od nje neposredno po njenom izlasku iz kavernoznog sinusa i zatim zajedno sa optičkim živcem prolazi kroz *canalis opticus* i ulazi u očnu duplju. U predelu gornjeg unutrašnjeg ugla očne duplje ona daje završnu granu *a. dorsalis nasi*. Bočne grane oftalmične arterije vaskularizuju organ vida i to su *a.*



*centralis retinae, a. lacrimalis, aa. ciliares posteriores breves, aa. ciliares posteriores longae, aa. ciliares anteriores, a. supraorbitalis, a. ethmoidalis posterior, a. ethmoidalis anterior, aa. palpebrales mediales i a. supratrochlearis.* Unutrašnja karotidna arterija s završava na donjoj strani mozga, bočno od optičke hijazme podelom na 4 završne grane:

- prednja moždana arterija (*a. cerebri anterior*) koja se pruža napred i unutra i anastomozira se sa istoimenom arterijom suprotne strane pomoću prednje spojnične arterije (*a. communicans anterior*);
- srednja moždana arterija (*a. cerebri media*), je druga završna grana unutrašnje karotidne arterije. Usmerena je lateralno i ulazi u bočnu moždanu jamu na donjoj strani mozga;
- zadnja spojnična arterija (*a. communicans posterior*) se pruža unazad i spaja sa zadnjom moždanom arterijom (*a. cerebri posterior*), koja je završna grana bazilarne arterije;
- prednja horoidna arterija (*a. choroidea anterior*) prati *tractus opticus* prema nazad i lateralno, te ulazi u bočnu komoru velikog mozga.

**Spoljašnja karotidna arterija** (*a. carotis externa*) se nalazi nešto medijalnije i ispred unutrašnje karotidne arterije i učestvuje u vaskularizaciji organa vrata i skoro čitave glave izuzev unutrašnjeg uha, organa očne duplje i mozga. Njene bočne grane su *a. thyreoidea superior*, zatim *a. lingualis* i *a. facialis* koje u 20% slučajeva mogu imati zajedničko stablo *truncus linguofacialis*, zatim *a. pharyngea ascendens*, *a. occipitalis* i *a. auricularis posterior*. Završne grane unutrašnje karotidne arterije su *a. temporalis superficialis* i *a. maxillaris*. Između unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije postoji više kolateralnih puteva.

### **1.2.2. Vertebralni sliv**

Vertebralni sliv čine parne vertebralne arterije. One su prve grane potključne arterije. Procenjuje se da vertebralne arterije u fiziološkim uslovima pokrivaju više od 20% moždane cirkulacije. Vertebralna arterija (*a. vertebralis*) se deli na 4 segmenta.

-prvi segment (V1) vertebralne arterije se prostire od njenog odvajanja od potključne arterije do ulsaka u koštani kanal na nivou transverzalnog produžetka šestog vratnog kičmenog pršljena,

-drugi segment (V2) ili intraspinalni deo vertebralne arterije nalazi se u intertransverzalnom kanalu i prostire se od poprečnog produžetka šestog vratnog pršljena do vrha drugog vratnog pršljena,

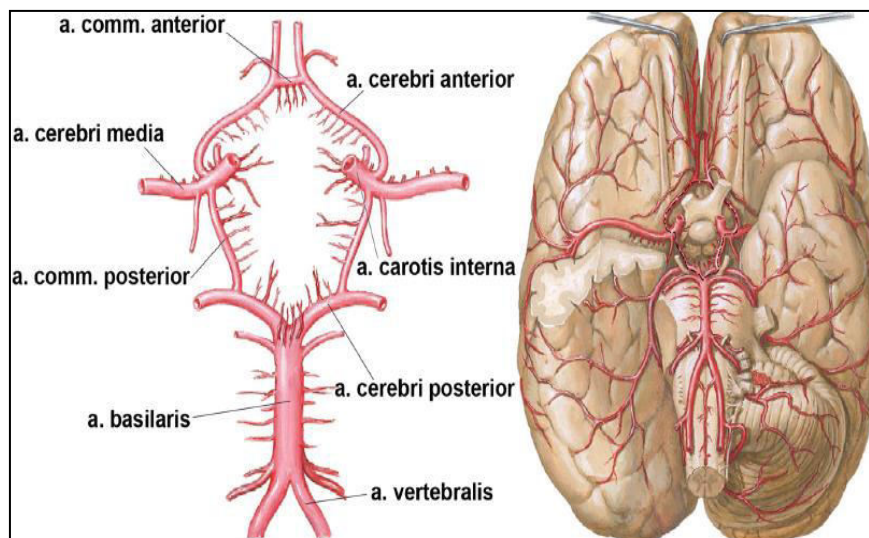
-treći segment (V3) ili distalni deo vertebralne arterije ide od gornje strane transverzalnog produžetka drugog vratnog pršljena do mesta gde arterija ukršta atlanto-okcipitalnu membranu,

-četvrti segment (V4) ili intrakranijalni deo vertebralne arterije se prostire od atlanto-okcipitalne membrane do mesta gde se spajanjem dve vertebralne arterije formira bazilarna arterija.

Bazilarna arterija (*a. basilaris*) je neparna arterija, koja nastaje u predelu zadnje ivice ponsa spajanjem desne i leve vertebralne arterije. Pruža se sve do prednje ivice ponsa gde daje dve završne grane, desnu i levu zadnju moždanu arteriju (*a.cerebri posterior*).

### **1.2.3. Kolateralna cirkulacija**

Kolateralizacija između unutrašnjih karotidnih i vertebralnih arterija rezultuje formiranjem Willis-ovog arterijskog kruga mozga (*circulus arteriosus cerebri-Willis*). On ima oblik šestougla i obrazuju ga tri parne arterije i to napred *a. cerebri anterior* spojena sa istoimenoim arterijom suprotne strane pomoću *a. communicans anterior*, bočno *a. communicans posterior* i pozadi *a. cerebri posterior* završna grana bazilarne arterije (Slika 2.). On spaja karotidne arterije desne i leve polovine mozga, kao i karotidni sa vertebralnim arterijskim sistemom, što ga čini glavnim kolateralnim putem i glavnim zaštitnikom moždane cirkulacije u prisustvu ekstrakranijalne karotidne i vertebralne okluzivne bolesti.



**Slika 2.** Potpun *Willis*-ov arterijski krug baze mozga

Međutim, ovakav klasični anatomski opis, poznat kao potpun *Willis*-ov arterijski krug, postoji samo kod oko 50% osoba. Varijacije nekompletnog kruga obuhvataju; aplaziju jedne *a. communicans posterior* u 23%; hipoplaziju jedne *a. cerebri posterior* u 14%; hipoplaziju obe *a. communicans posterior* u 10% i hipoplaziju jedne *a. cerebri anterior* u 2% slučajeva.

U slučaju okluzije unutrašnje i zajedničke karotidne arterije restitucija protoka se može ostvari i preko drugih intrakranijalnih i ekstrakranijalnih kolateralnih puteva.

- Jedan od najčešćih izvora kolateralnog protoka je anastomoza unutrašnje sa spoljašnjom karotidnom arterijom u predelu unutrašnjeg ugla orbite. Odnosno završna grana oftalmične arterije *a. dorsalis nasi* pošto izađe iz očne duplje prelazi na koren nosa gde se anastomozira sa arterijom očnog ugla (*a. angularis*) završnom granom *a. facialis* koja je grana spoljašnje karotidne arterije.

- Kolateralni protok se odvija iz spoljašnje karotidne arterije u intrakranijumsku unutrašnju karotidnu arteriju i putem periorbitnih kolaterala, odnosno *r. frontalis a. temporalis superficialis* koja je završna grana *a. carotis externae* koje se anastomoziraju sa *aa. frontales medialis et lateralis a. ophthalmicae* grane *a. carotis internae*.

-Anastomoze takođe postoje između maksilarne grane *a. carotis externae* i *a. ophthalmicae* grane *a. carotis internae* na podu orbite.

Aktivna kolateralizacija u slučaju proksimalne okluzije unutrašnje karotidne arterije se ogleda u tipičnom negativnom smeru protoka krvi na ipsilateralnoj oftalmičnoj arteriji.

-Treći segment vertebralne arterije ima važnu kolateralnu vezu koja spaja okcipitalnu granu spoljašnje karotidne arterije sa vertebralnom arterijom. Ova kolateralna se naziva okcipitalnom vezom. Hipertrofična je u slučaju okluzije proksimalnog dela vertebralne arterije, a posebno ako je istovremeno okludirana i unutrašnja karotidna arterija. Okcipitalna arterija se dodatno povezuje sa granama ascendentnih cervikalnih arterija.

#### **1.2.4. Perfuzija mozga**

Moždana cirkulacija raspolaže mehanizmom autoregulacije protoka, kako bi se on održao relativno konstantnim, uprkos širokom rasponu fizioloških varijacija krvnog pritiska, minutnog volumena srca i cirkulišućeg volumena krvi. Arterijski moždani protok se odvija kroz karotidni (700 ml) i vertebrobazilarni sliv (200 ml). Unutrašnja karotidna arterija je arterija elastičnog tipa, sa više elastičnih, a manje mišićnih vlakana u tunici mediji, što omogućava minimalne amplitude pulsog talasa i relativno konstantan dotok krvi u mozak. Nasuprot njoj, moždane arterije su arterije muskularnog tipa na čiju kontraktilnost, kao i kontraktilnost arteriola utiču hemo i baroreceptori. Porast sistemskog pritiska preko baroreceptora izaziva konstrikciju moždanih arterija, a pad pritiska njihovu dilataciju. Takođe, hipoksija i hiperkapnija izazivaju dilataciju arteriola, a visok parcijalni pritisak kiseonika i nizak parcijalni pritisak ugljen-dioksida konstrikciju arteriola. Na ovaj način funkcioniše mehanizam autoregulacije moždanog protoka, kojim se postiže nezavisnost u odnosu na sistemske promene pritiska [26,27]. Međutim, u moždanoj ishemiji dolazi do gubitak autoregulacije protoka, što rezultira područjima cerebralne cirkulacije koja su regulisana samo pasivno, promenama u sistemskom krvnom pritisku. Takva narušenost fizioloških mehanizama posle insulta, utiče na izvođenje operacije, zahtevajući primenu šanta i farmakološku potporu sistemskog krvnog pritiska tokom izvođenja karotidne endarterektomije.

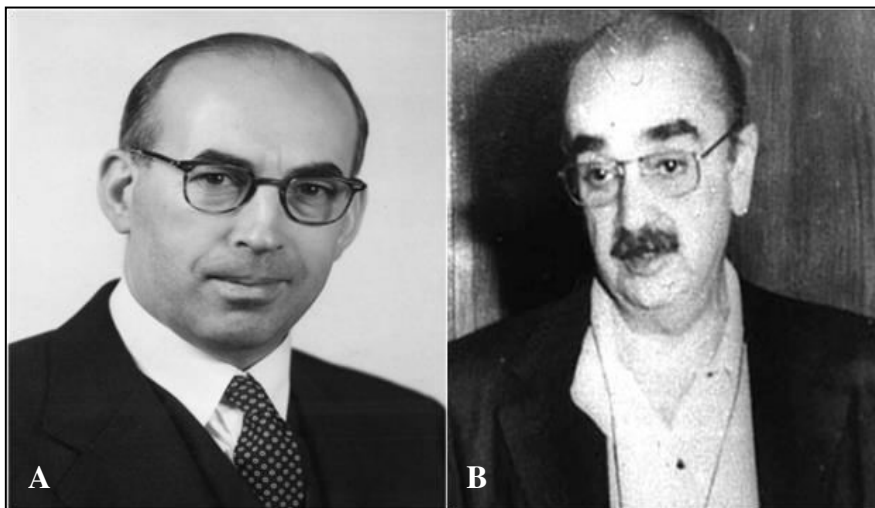
### 1.3. KAROTIDNA BOLEST

Procenjuje se da je karotidna bolest odgovorna za oko 20% svih ishemijskih moždanih udara [13,14]. Stenoza karotidne arterije tipično uzrokuje moždane udare u teritorijama vaskularizacije prednje i srednje moždane arterije.

#### 1.3.1. Istorijat karotidne bolesti

Povezanost ekstrakranijalne karotidne bolesti i moždanog udara opisao je još 1875. godine *Growers*, kada je izvestio o pacijentu sa okluzijom karotidne arterije, gubitkom vida na levom oku i desnostranom hemiplegijom [28]. Godine 1905. *Chiari* je opisao klinički sindrom koji se karakteriše privremenom hemiparezom, afazijom i prolaznim gubitkom svesti uzrokovan spontanom okluzijom unutrašnje karotidne arterije [29]. Od 400 uzastopno urađenih autopsija, on je kod sedam slučajeva, od kojih je četvoro predhodno imalo embolijski moždani udar, otkrio tromb nadograđen na karotidni aterosklerotski plak. Ovo predstavlja prvi patofiziološki opis koji povezuje karotidni plak sa ateroembolijom i ishemijskim moždanim udarom. Možda najveći doprinos u objašnjenju patogeneze ishemijskog moždanog udara i njegove veze sa karotidnom stenozom je dao *C. Miller Fisher* 1951. godine [30,31] (Slika 3.). On je uočio vezu nastanka ishemijskog moždanog udara sa aterosklerozom karotidne bifurkacije i označio aterosklerotski plak u karotidnoj arteriji kao najodgovorniju leziju za njegov nastanak, a čije bi uklanjanje preveniralo moždani udar. Takođe je primetio i da je distalni deo unutrašnje karotidne arterije obično pošteđen od bolesti i tvrdio da je hirurška anastomoza između spoljašnje karotidne arterije ili neke od njenih grana na proksimalni deo unutrašnje karotidne arterije iznad mesta suženja izvodljiva. Na osnovu ovog članka argentinski hirurzi *Carrea, Molins* i *Murphy* su 1951. godine uradili prvu uspešnu karotidnu rekonstrukciju. Radilo se o pacijentu koji je imao moždani udar sa desnostranom hemiplegijom i gubitkom vida na levom oku. Angiografski je imao visokostepenu stenozu leve unutrašnje karotidne arterije [32]. Nakon resekcije početnog dela unutrašnje karotidne arterije na oko 5 mm iznad obolelog segmenta i resekcije spoljašnje karotidne arterije na istom nivou, napravili su direktnu termino-terminalnu anastomozu između spoljašnje i distalnog dela unutrašnje karotidne arterije. Prohodnost arterije je potvrđena postoperativno. Pacijent je imao poboljšanje desnostrane slabosti,

ali je ostao slep i praćen je narednih 27 godina. Ovaj slučaj su objavili kasnije, 1955. godine u *Acta Neurologica Latinoamericana*.



**Slika 3.** A: *C. Miller Fisher*, B: *Raul Carrea*

Godine 1954. *Eastcott* je prvi objavio slučaj uspešne rekonstrukcije karotidne arterije u tretmanu simptomatske karotidne okluzivne bolesti kod žene koja je imala rekurentne tranzitorne ishemijske atake [33]. Nakon resekcije obolele karotidne bifurkacije i ligiranja spoljašnje karotidne arterije, arterijski protok je ponovo uspostavio direktnom anastomozom između zajedničke i unutrašnje karotidne arterije. Svakako najveći doprinos hirurškom tretmanu karotidne stenozantno okluzivne bolesti dao je *Michael E. DeBakey*. On je 1953. godine uradio prvu uspešnu karotidnu endarterektomiju (KEA) kakva se danas najčešće izvodi, ali je ovo objavio tek 1975. godine [34]. U svom radu dokumentovao je i brojne tehničke pristupe u rešavanju karotidne okluzivne bolesti.

Godine 1956. *Danton Cooley* prvi koristi ekstraluminalni [35], a *Javid* i *Thompson* 1961. godine intraluminalni protektivni šant tokom karotidne hirurgije [36]. U Srbiji prvu karotidnu endarterektomiju uradio je profesor *dr Borislav Vujadinović* 1966. godine na tadašnjoj Drugoj hirurškoj klinici [37].(Slika 4.)



**Slika 4.** *Prof. dr Borislav Vujadinović, Prof. dr Michael DeBakey, Prof. dr Vojislav Stojanović (s desna na levo)*

Zbog nerazumevanja preventivnog cilja karotidne endarterektomije, odnosno operacija pacijenata u akutnoj fazi moždanog udara, koji su često imali težak neurološki deficit, bili u komi, ili imali potpuno okludiranu unutrašnju karotidnu arteriju, rane studije su pokazale veoma visok mortalitet od 20-60% [38-40]. *Blaisdell* i saradnici su 1969. godine, objavili mortalitet kod operisanih pacijenata od 42%, dok je mortalitet kod neoperisanih iznosio 20%. Primećeno je i da pacijenti, operisani 14 i više dana nakon insulta, imaju mortalitet od samo 17% [41]. Prihvatanjem preporuka ovih studija da nije preporučljivo hitno operisati pacijente sa akutnim moždanim udarom zbog opasnosti od intracerebralne hemoragije i edema mozga, boljim razumevanjem profilatičkog cilja karotidne endarterektomije, poboljšanjem hirurške tehnike i mera cerebralne protekcije, dolazi do značajnog smanjenja mortaliteta i morbiditeta nakon karotidne endarterektomije.

Obzirom na sporadične izveštaje pojedinih centara i različite rezultate lečenja, tek su velike kliničke prospektivne studije započete 90-tih godina prošlog veka u Sjedinjenim Američkim Državama, (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial – NASCET* [42-45]; *Veterans Affairs Cooperative Study – VACS* [46,47]; *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study – ACAS* [48]) i Evropi (*European Carotid Surgery Trial – ECST* [49-51]; *Asymptomatic Carotid Surgery Trial – ACST* [52,53]) otklonile sve sumnje vezane za bezbednost i efikasnost karotidne endarterektomije. One su pokazale njenu sigurnost, efikasnost i korist u prevenciji

neuroloških komplikacija kod simptomatskih i određenih grupa asimptomatskih pacijenata.

### **1.3.2. Etiologija karotidne bolesti**

Ekstrakranijalna karotidna bolest je uzrokovana aterosklerozom u 90% slučajeva, a u ostalih 10% arteritisom i fibromuskularnom displazijom [54]. Ateroskleroza je hronični degenerativno-proliferativni proces tokom kojeg dolazi do stvaranja aterosklerotskih plakova, koji dovode do gubitka elastičnosti i zadebljanja zida arterije. Primarne patološke promene se nalaze u intimi arterija. Osnovna karakteristična lezija je aterosklerotična ploča. Bolest je generalizovana, ali promene imaju segmentni karakter, što ih čini hirurški i endovaskularno korektabilnim. Karakteristična mesta stvaranja aterosklerotskih plakova su bifurkacije i mesta granjanja krvnog suda jer na ovim mestima dolazi do promene u brzini i pravcu protoka krvi, te smanjenju sile stresa i turbulencije. Karotidni bulbus, odnosno njegov deo nasuprot ishodišta spoljašnje karotidne arterije, je predilekciono mesto formiranja karotidnog plaka. Preusmeravanje krvne struje u dilatirani karotidni bulbus dovodi do lokalnih hemodinamskih poremećaja (smanjenje *shear stresa*, vrtložni i retrogradni tok krvi) upravo na ovom mestu, predisponirajući ga za hronično mehaničko oštećenje endotela [55,56].

### **1.3.3. Ateroskleroza**

Postoji veći broj teorija nastanka ateroskleroze. Danas je najviše prihvaćena teorija „reakcije na oštećenje”. Kao posledica hroničnog oštećenja endotela povećava se njegova propustljivost za lipoproteine niske gustine (LDL), koji u intimi oksidacijom dobijaju antigena svojstva i indukuju zapaljensku reakciju. Oslobađanjem medijatora zapaljenja povećava se adhezivnost endotela za trombocite i monocite. Migracijom u intimu, monociti se pretvaraju u makrofage koji procesom fagocitoze preuzimaju lipoproteine i pretvaraju se u karakteristične „penaste” ćelije. Raspadanjem ovih ćelija formira se lipidno jezgro aterosklerotskog plaka. Inflamatorna reakcija aktivira i glatke mišićne ćelije sekretornog tipa iz medije, koji migraju i proliferiraju sa intenzivnom sintezom osnovnog matriksa vezivnog tkiva, kao i vezivnih vlakana u intimi od kojih će nastati fibrozna kapa aterosklerotskog plaka.



Ateroskleroza je hroničan i progresivan proces, tokom kojeg patološke promene intime menjaju izgled i mogu se klasifikovati u rane, kasne i komplikovane lezije. Rane lezije se javljaju u prve dve decenije života, klinički su neme i potencijalno reverzibilne. Kasne lezije se nalaze u punom razvoju bolesti, javljaju se počev od treće decenije života i označavaju se kao aterosklerotične ploče (plakovi). Nastaju zbog nagomilavanja lipida, osnovnog matriksa i vlakana vezivnog tkiva, kao i zapaljenskih ćelija. Pri tome, dolazi do zadebljanja intime i deformacije zida arterije. Aterosklerotični plak se sastoji iz dva dela: lipidnog jezgra ili bazena i fibrozne kape koja ga prekriva prema lumenu. Komplikovane lezije predstavljaju oštećenja na već stvorenim pločama.

Pored ove klasifikacije, prihvaćena je i patološko-histološka klasifikacija „*American heart association*“ (AHA), prema kojoj postoji šest osnovnih tipova aterosklerotskih lezija [57].

**Tip I i tip II** spadaju u rane lezije. Karakterišu se prisustvom pojedinačnih (tip I) ili većih grupa (tip II) penastih ćelija.

**Tip III** je prelazni oblik između ranih i kasnih lezija, pa se naziva i preaterom. Pored penastih ćelija sadrži i ekstracelularne lipide.

**Tip IV i tip V** predstavljaju kasne lezije. **Tip IV lezija** ili aterom predstavlja aterosklerotičnu ploču koja sadrži veliki lipidni bazen i tanku fibroznu kapu prema lumenu. **Tip Va** lezija se opisuje kao fibroateroma, pošto pored lipidnog bazena, sadrži i izraženu fibroznu komponentu sa širokom fibroznom kapom. **Tip Vb** lezije su izraženo kalcifikovane. **Tip Vc** se dominantno sastoji od fibroznog tkiva sa malo ili nimalo lipida ili kalcijuma.

**Tip VI** ili komplikovana lezija predstavlja aterosklerotičnu ploču na čijoj površini dolazi do stvaranja defekta (fisura, ulceracija) različite veličine i dubine, uključujući i potpunu rupturu fibrozne kape i ploče što je praćeno trombozom i krvavljenjem. **Tip VIa** lezije nastaju disrupcijom plaka. **Tip VIb** lezije nastaju krvarenjem-intraplakalna hemoragija. **Tip Vc** lezije nastaju depozicijom trombnih masa.

Tokom procesa ateroskleroze, evolucija aterosklerotične ploče može ići u dva smera. Intenzivnijom fibrozom i zadebljanjem fibrozne kape plak postaje stabilniji. Sve dok je endotel na njihovoj površini očuvan, gladak, a fibrozna kapa zadebljala, radi se o **stabilnim** aterosklerotičnim pločama. (Slika 5.)



**Slika 5.** Nekomplikovan plak glatke površine

Međutim, tokom evolucije aterosklerotski plak se može komplikovati. Aterom sa tankom vezivnom kapom i većim brojem penastih ćelija i T limfocita na ivicama ima veću sklonost ka nastanku ruptуре ploče. Infekcija i zapaljenje u aterosklerotičnoj ploči čine je sklonijom komplikacijama. Povećan broj zapaljenskih ćelija (monociti, T limfociti, mastociti) preko izlučenih aktivnih materija razgrađuju osnovni matriks veziva, kolagen i elastin u vezivnoj kapi, dovodeći do ulceracije. Destabilizaciji aterosklerotske ploče doprinose i drugi faktori, kao što su povišen arterijski krvni pritisak, spazam arterija, povišen pritisak u samoj ploči zbog otoka ili krvavljenja u lipidni bazen ploče.



**Slika 6.** Komplikovan egzulcerisan plak sa trombnim masama na dnu ulceracije

**Intraplakalna hemoragija** koja nastaje krvarenjem u aterosklerotsku ploču iz novostvorenih kapilara na bazi aterosklerotičnih ploča ili iz lumena arterija preko ulceracija, može naglo da poveća njen obim sa sledstvenim povećanjem stepena stenozе i pogoršanja hemodinamike protoka ili rupturom fibrozne kape. **Rupturom plaka** oslobađa se ćelijski detritus u sistemsku cirkulaciju koji se pretežno sastoji iz holesterolskih kristala i dovodi do distalne embolizacije. Na površini plaka ostaje ulceracija na koju se može nadograditi tromb koji može distalno embolizovati ili progredirati do potpune trombotske okluzije krvnog suda.(Slika 6.)

#### 1.3.4. Faktori rizika

Američka asocijacija za srce (*American Heart Association*) je 1999. godine podelila faktore rizika za aterosklerozu na tradicionalne, predisponirajuće i uslovne [58,59]. Tradicionalni faktori rizika imaju direktan uticaj u razvoju ateroskleroze i to su dijabetes melitus, hipertenzija, pušenje i dislipidemije.

-**Dijabetes melitus** je često udružen sa ubrzanim tokom i difuznim karakterom ateroskleroze. Uzrok tome je glikozilacija lipoproteina male gustine (LDL) koja onemogućava njihovo vezivanje za membranske receptore i podstiče nastajanje penastih ćelija, što je posebno izraženo kod povećane vaskularne propustljivosti usled istezanja bazalne membrane i promene komponenata ekstracelularnog matriksa [60]. Studije su pokazale da su povišene vrednosti glukoze povezane sa povišenim rizikom od moždanog udara [61] i da je dijabetes melitus povezan sa debljinom karotidnog intima medija kompleksa i težinom karotidne stenozе [62].

-**Hipertenzija** doprinosi razvoju ateroskleroze tako što uzrokuje povećanu vaskularnu propustljivost čime se povećava migracija lipoproteina i makromolekula u intimu, zatim povećava turbulentno kretanje i ponavljano kružno istezanje tj. širenje krvnog suda pod pulsним talasom („*pulsatile stretching*“), čime se povećava ekspresija adhezionih molekula i aktiviraju se putevi signalnog provođenja u endotelnim ćelijama što ima za posledicu promene u morfologiji i proliferaciji. Isto tako, promene glatkih mišićnih ćelija u obliku, orijentaciji, proliferaciji i sekreciji ekstracelularnog matriksa doprinose razvoju aterosklerotskih lezija. Povećana je i produkcija kolagena i angiotenzina II koji pospešuje hipertrofiju glatkih mišićnih ćelija [63]. Hipertenzija je povezana sa povećanim rizikom za karotidnu bolest [64]. Tretmanom hipertenzije smanjuje se

progresija i promoviše regresija stenozе [65]. Regresija debljine karotidnih intima medija kompleksa je pripisana smanjenju karotidnog pulsnoг pritiska [66].

**-Hiperlipoproteinemija** dovodi do oštećenja zida endotela koji luči brojne štetne citokine koji promovišu ulazak monocita iz cirkulacije u arterijski zid i stimulišu njihovu proliferaciju i konverziju u tkivne makrofage sa ekspresijom receptora za LDL čestice. Ove čestice prolaze kroz oštećen endotel, te bivaju fagocitovane od strane makrofaga koji se zatim transformišu u penaste ćelije. Promene u lipidnom statusu udružene sa nastankom aterosklerotske bolesti obuhvataju povećanje ukupnog holesterola i holesterola u LDL frakciji, zatim smanjenje holesterola velike gustine i hipertrigliceridemiju. Epidemiološke studije su ustanovile vezu između holesterola i ateroskleroze karotidnih arterija merenjem debljine intima medija kompleksa [67,68].

**-Pušenje** je značajan etiološki faktor rizika za razvoj i progresiju aterosklerotske bolesti. Negativni efekti pušenja cigareta ogledaju se u efektima na endotel, tonus simpatikusa, metabolizam, inflamatorni sistem, koagulacioni i fibrinolitički sistem. Pušenje dovodi do oštećenja i disfunkcije endotela, stimuliše povećanje lipoproteina male gustine i triglicerida uz smanjenje lipoproteina velike gustine (HDL), povećava nivo inflamatornih parametara i tonus simpatikusa, kao i nivo fibrinogena i aktivnost trombocita [69-73]. Analizom četiri populacione skrining kohorte, pokazalo se da je pušenje povezano sa značajnim povećanjem prevalencе stenozа unutrašnje karotidne arterije većih od 50%, (OR 2.3, 95%CI 1.8-2.8) i stenozа većih od 70% (OR 3.0, 95%CI 2.1-4.4) [74]. Studije su takođe pokazale da pušenje povećava progresiju plaka [75]. U meta-analizi 32 studije pušenje je bilo povezano sa značajnim povećanjem kasnog ishemijskog moždanog udara [76].

### **1.3.5. Karotidni plak**

Zbog pojave turbulentnog toka krvi aterosklerotski plakovi kod ekstrakranijalne karotidne bolesti najčešće nastaju na karotidnoj bifurkaciji i u početnom delu unutrašnje karotidne arterije. Bolest može dugo biti asimptomatska, ali sa napredovanjem aterosklerotskog procesa i pojavom komplikacija postaje simptomatska. Opisano je nekoliko mehanizama koji dovodi do simptoma moždane ishemije:

- *ateroembolizacija* delovima holesterolskih kristala, agregatima trombocita ili ateromskim debrisom iz rupturiranog, ulcerisanog plaka.

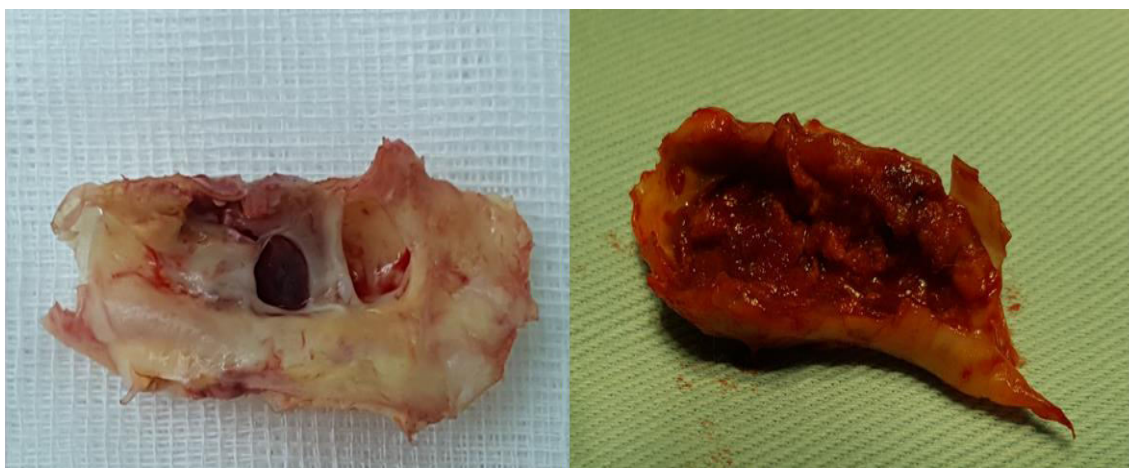
- *arterijsko-arterijska embolizacija* fragmentima tromba koji se formirao na bazi komplikovanog plaka.
- *akutna trombotična okluzija* unutrašnje karotidne arterije kao posledica progresije kritičnog suženja, ili češće komplikacija plaka.
- *hipoperfuzija ipsilateralne hemisfere* usled kritične stenozе karotidne arterije

Simptomatska karotidna bolest je najčešće posledica komplikacija karotidnog plaka i embolijskih incidenata. Morfologija karotidnog plaka predstavlja faktor rizika za moždani udar nezavisno od stepena stenozе karotidne arterije. Zbog značajne kolateralne cirkulacije i cerebralne autoregulacije protoka, hipoperfuzija uzrokovana stenozom je retko uzrok simptoma, i za njen nastanak su neophodne udružene višesudovne intrakranijalne okluzivne promene [77].

Na ulogu embolizacije u nastanku simptoma karotidne bolesti ukazao je *Hollenhorst* koji je pronašao embolijski debris u retinalnim sudovima kod pacijenata sa prolaznim monookularnim slepilom [78]. On je identifikovao karotidnu arteriju kao važan izvor ovih embolusa. Vezu između morfologije karotidnog plaka i cerebralne simptomatologije je uočio *Imparato* 1979. godine [79]. U svojoj studiji, on je analizirao primerke karotidnih plakova uzetih nakon 69 karotidnih endarterektomija. Najveći broj plakova je imalo tipičnu distribuciju sa zahvatanjem distalne zajedničke i proksimalne unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije. Fibrozno tkivo je pronađeno u svim plakovima. Nalaz intramuralnog krvarenja je imao mnogo veću incidencu u plakovima uzetih iz arterija za koje se mislilo da su odgovorni za fokalne neurološke deficite nego kod plakova koji su uzeti od asimptomatskih pacijenata ili pacijenata sa "nefokalnim" neurološkim simptomima. Ulceracija je bila primećena kod oko jedne trećine svih plakova bez obzira na to da li se radilo o simptomatskoj ili asimptomatskoj karotidnoj bolesti. Tokom 2006. godine *Redgrave* je sa saradnicima objavio histološku studiju simptomatskih karotidnih plakova uzetih nakon karotidne endarterektomije [80]. Plakove su kategorizovali na osnovu prisustva inflamatornih infiltrata i opšte „nestabilnosti“ na: stabilan (pretežno fibrozан plak sa debelom, netaknutom kapom); pretežno stabilan (neke karakteristike nestabilnosti, kao što je upala, ali debela, netaknuta kapa); nestabilan sa netaknutom kapom (tanka kapa, veliko lipidno jezgro, ali bez definitivne ruptуре ili površinskog tromba); i nestabilan sa ruptiranom kapom (prisutna ruptura ili tromb). Većina plakova je imala rupturu kape (58.1%),

intraplakalnu hemoragiju (64.6%) i znatne znake inflamacije plaka (66.8%) na histološkom pregledu. Ukupno 64.1% je imalo "nestabilan" plak. Ukupna prevalenca histoloških osobina plakova bila je slična kod pacijenata sa moždanim udarom, tranzitornim ishemijskim atakom i prolaznim monookularnim slepilom. Intraplakalna hemoragija i zapaljenje kape, naročito infiltracija makrofagima su bili povezani sa rupturom kape.

Meta analizom 16 kliničkih observacionih studija koje su upoređivale incidencu ulceracije, tromboze i intraplakalne hemoragije u 2839 simptomatskih i asimptomatskih karotidnih plakova, *Gao* i saradnici su zaključili da je prisustvo ulcerisanog karotidnog plaka u značajnoj korelaciji sa neurološkim događajima, dok je veza između intraplakalne hemoragije i kliničke prezentacije manje jasna [81]. HIRISC (*The High-Resolution Magnetic Resonance Imaging in Atherosclerotic Stenosis of the Carotid Artery*) studija je imala za cilj proučavanje odnosa između intraplakalnih hemoragija i rizika od moždanog udara kod pacijenata sa karotidom stenozom, kao i da utvrdi da li se ovi odnosi razlikuju kod pacijenata sa simptomatskom i asimptomatskom bolešću [82]. Slika 7. prikazuje endarterektomisane plakove sa intraplakalnom hemoragijom.



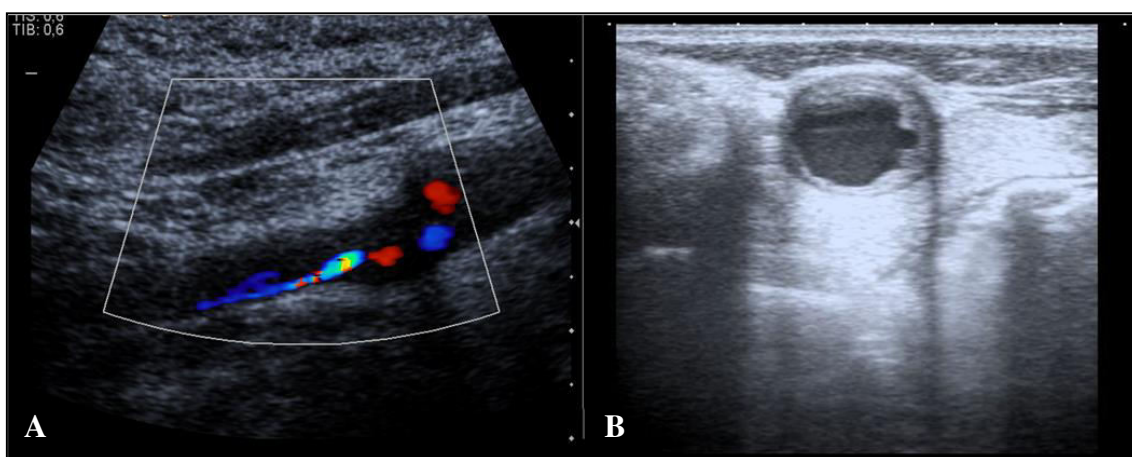
**Slika 7.** Komplikovani plakovi sa intraplakalnom hemoragijom

Nalazi studije su podržali vezu između nedavne intraplakalne hemoragije i rizika od ipsilateralnog moždanog udara. Vulnerabilni plakovi se kolor dupleks ultrasonografski identifikuju kao hipoehogeni i heterogeni plakovi i češće su povezani sa cerebrovaskularnom simptomatologijom u odnosu na hiperehogene. Hipoehogeni plakovi povećavaju 3 do 4 puta rizik od šloga.

### 1.3.6. Dijagnostičke procedure

Dijagnostičko ispitivanje karotidnih arterija se može sprovesti neinvazivnim i invazivnim procedurama. Indikacije za ispitivanje karotidnih arterija uključuju cerebrovaskularnu ishemiju, tranzitorni ishemijski atak, slepilo na jedno oko (amaurosis fugax), kao i sumnja na postojanje rizika od šloga na osnovu anamneze i fizikalnog nalaza (šuma na vratu). Ispitivanje karotidnih arterija primenjuje se i u sklopu pripreme za velike vaskularne i kardiohirurške operacije, kao i za praćenje bolesnika sa već dijagnostikovanom bolešću ili postoperativno nakon KEA.

**Kolor dupleks sonografski** pregled je najčešće primenjivana procedura u dijagnostici ekstrakranijalne karotidne bolesti. To je brza, lako dostupna, neinvazivna procedura koja kombinuje B-modalitet ultrazvuka sa spektralnom analizom pulsno doplera. Ovim pregledom se sagitalno i transverzalno vizuelizuju karotidne arterije duž njihovog toka i sagledava se kako njihova anatomija, tako i njihova hemodinamika.



**Slika 8.** Dupleks sonografski pregled karotidnih arterija A: subokluzija unutrašnje karotidne arterije, B: ulcerisan karotidni plak

Osim registrovanja promera krvnog suda, stepenovanja težine stenoze, određivanja dužine okludiranog segmenta, može se steći uvid i u morfologiju bolesti. (Slika 8.) Dupleks sonografskim pregledom dobijamo precizne podatke o: veličini plaka, konfiguraciji njegove površine (glatka, egzulcerisana, prizidni tromb), histološkoj kompoziciji plaka (fibrozni, kalcifikovani, lipidni ili intraplakalna hemoragija) koja može biti heterogena (egzulcerisani plak) i homogena (stabilni plak). Na osnovu ovih analiza se može proceniti stabilnost plaka, tj. njegova sklonost komplikacijama. Step

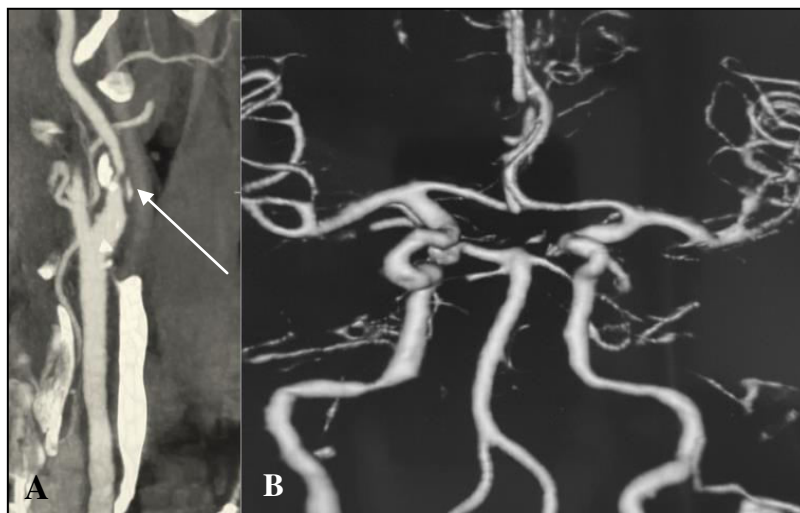
stenoze se procenjuje kvantitativnom spektralnom analizom pulsno-doplerovog ultrazvuka, dok se morfološke karakteristike aterosklerotske lezije (ulcerisanost, kalcifikovanost, akustična heterogenost, intraplakna hemoragija) određuju B-modus komponentom dupleksa. Plakovi mogu da budu homogeni (ujednačene homogene strukture) ili heterogeni (neujednačene, heterogene eho strukture). Heterogeni plak je značajnije udružen sa moždanim udarom nego homogeni. Prisustvo eholucentnih ili heterogenih plakova je verovatno u vezi sa odlaganjem holesterola i krvarenjem u plak, pojavama udruženim sa nestabilnošću plaka, odnosno imaju tendenciju embolizacije distalnih arterija. Za razliku od njih stabilni plakovi imaju glatku površinu. Ova metoda ima senzitivnost od 97% i specifičnost od 89% u otkrivanju suženja karotidnih arterija većih od 70% [83]. Dupleksom se ne mogu pouzdano utvrditi proksimalne lezije zajedničke i distalne lezije unutrašnje karotidne arterije, naročito u njenom kavernoznom segmentu. Ove pacijente sa suspektom bolešću proksimalne zajedničke karotidne arterije ili bolešću veoma distalne unutrašnje karotidne arterije, treba podvrgnuti nekom vidu dopunskog pregleda (nuklearna magnetna rezonanca, kompjuterizovana tomografija, transkranijalni dopler, arteriografija).

Procena stenoz karotidne arterije se može odrediti na dva načina. Prema NASCET kriterijumima stepen stenoz se određuje na osnovu odnosa promera ostatka prohodnog lumena u nivou stenoz i distalnog normalnog lumena gde nema stenoz. Prema ECST kriterijumima stepen stenoz se izračunava na osnovu odnosa ostatka prohodne luminalne površine na mestu stenoz i ukupne površine.

**Multislajсна kompjuterizovana tomografska angiografija (MSCT)** ima značajnu ulogu u dijagnostici i planiranju tretmana karotidne bolesti. Njena uloga je prevashodno u dopuni dupleks sonografskog pregleda koji je u slučaju proksimalne i distalne bolesti, kao i prisustva ekstenzivnih kalcifikacija insuficijentan. Značaj ove dijagnostičke metode je u brzini izvođenja i tumačenja rezultata, submilimetarskoj prostornoj rezoluciji, prikazivanju visokokvalitetnih 2D i 3D rekonstrukcija luka aorte i Willis-ovog arterijskog kruga. Njome se mogu istovremeno vizualizovati meko tkivo, kost i krvni sudovi, kao i prikazati intrakranijalni patološki procesi i vaskularne anomalije. Samo jednim snimanjem omogućava sagledavanje ekstrakranijalne i intrakranijalne vaskularne anatomije. Pored 3D prikaza krvnih sudova daje nam uvid u njihovu tortuoznost, stepen stenoz, prisustvo abnormalnosti Willis-ovog arterijskog



kruga i prisustvo i ekstenzivnost kalcifikacija u luku aorte, kao i uvid u mesto ishodišta velikih krvnih sudova iz aortnog luka. (Slika 9.) Sve ovo ga čini optimalnom i nezaobilaznom metodom za planiranje karotidnog stentinga.

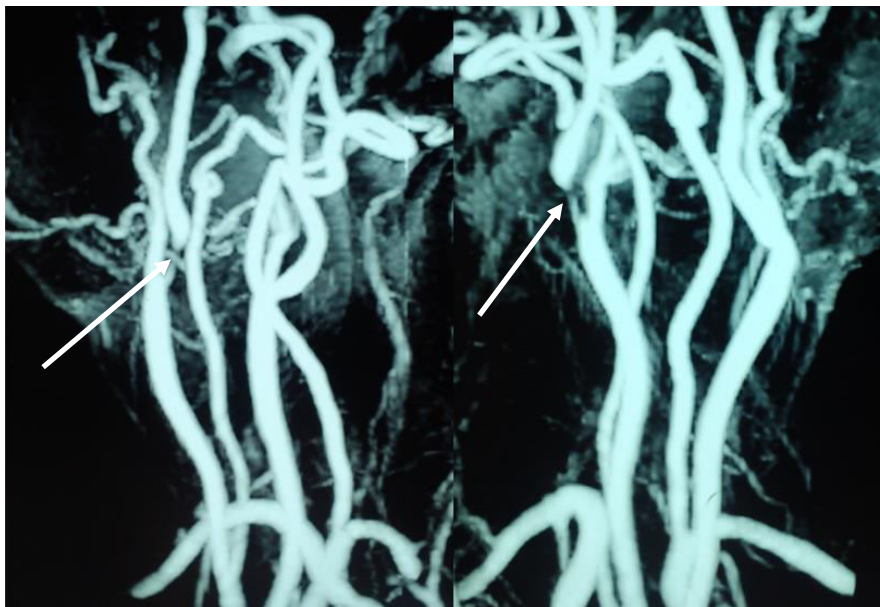


**Slika 9.** MSCT angiografija A: subokluzija unutrašnje karotidne arterije (bela strelica), B: *Willis*-ov arterijski prsten baze mozga

Za razliku od nuklearne magnetne rezonance (NMR), mogućnosti evaluacije morfologije karotidnog plaka su limitirane. NMR je bolji od MSCT angiografije za vizuelizaciju prisustva tromba, fibrozne kape i njene rupture, međutim postoje dokazi da je MSCT možda bolji u identifikaciji prisustva ulceracija na karotidnom plaku [84,85].

**Nuklearna magnetna rezonanca (NMR)** nam omogućava snimak visoke rezolucije od luka aorte do *Willis*-ovog arterijskog kruga. (Slika 10.) Ona ima značajnu ulogu u evaluaciji morfologije, tipa i volumena plaka, što nam omogućava identifikaciju bolesnika koji su u velikom riziku od moždanog udara ukoliko se ne tretiraju. NMR je verovatno najbolji modalitet za vizuelizaciju fibrozne kape i lipidnog jezgre, dok se zapaljenska infiltracija unutar plaka može snimiti pomoću MR spektroskopije [86,87]. Nova kontrastna sredstva omogućavaju veću tačnost u prikazu ulceracija i nepravilnosti površine plaka [88]. Značajna prednost je sposobnost NMR da dijagnostikuje intraplakalne hemoragije, za koje se smatra da su jedan od najvažnijih prediktora povećanog rizika od moždanog udara [89]. Iako je ova dijagnostička metoda možda jedna od najboljih imidžing procedura, zbog slabije dostupnosti i dužine čekanja na

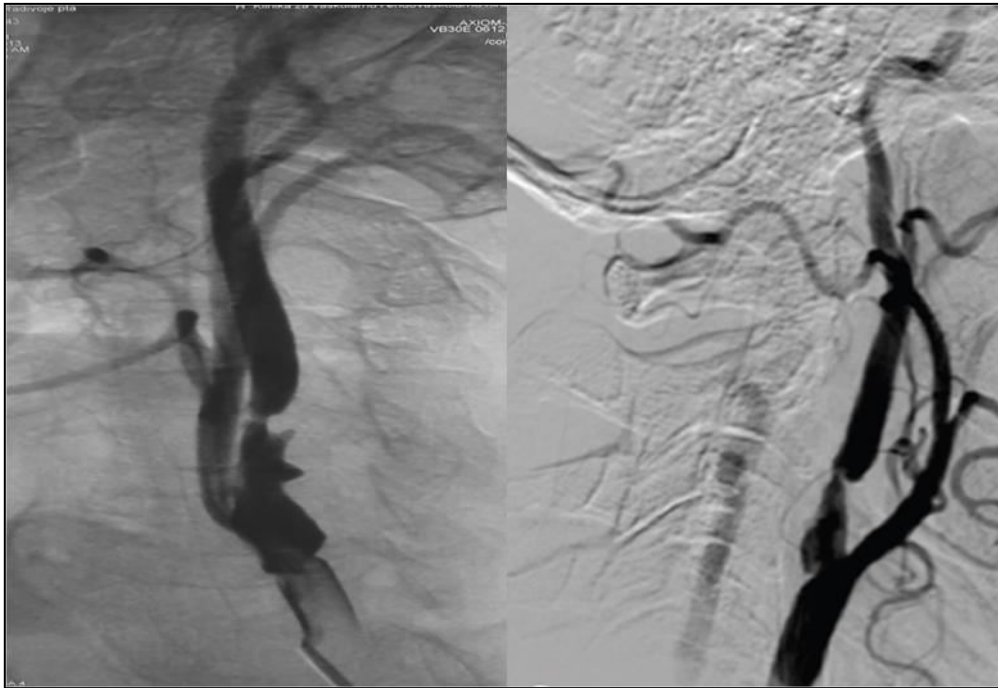
dijagnostičku proceduru, simptomatski bolesnici će imati veću korist od brze karotidne endarterektomije zasnovane samo na kolor dupleks sonografskom pregledu



**Slika 10.** NMR angiografija karotidnih arterija: subokuzija unutrašnje karotidne arterije prikazana iz različitog ugla (bela strelica)

**Digitalna subtrakciona angiografija (DSA)** je invazivna dijagnostička metoda kojom se rentgenski snimaju krvni sudovi nakon, najčešće transfemoralnog ubrizgavanja kontrastnog sredstva. Prvo se napravi pregledan snimak luka aorte, a zatim i selektivna angiografija karotidnih arterija u najmanje dve projekcije. DSA daje značajne podatke o lokalizaciji i ekstenzivnosti lezije, kao i o stanju arterijskog sistema proksimalno i distalno od mesta lezije. Njome se može precizno razlikovati subokluzija od kompletne arterijske okluzije. (Slika 11.) Ona nema značajnu ulogu u proceni morfologije plaka, osim prikaza iregularnosti površine plaka i nije naročito dobra u identifikaciji intraluminalnog tromba [90]. Na osnovu angiografskih podataka donose se odluke o indikacijama i vrsti hirurške intervencije.

Pored nesumnjivih prednosti kao što su prikaz luka aorte, svih supraaortinih grana, intrakranijalnih arterija i precizne procene stenozе, metoda ima i rizike. Najčešće komplikacije su hematoma na mestu punkcije, nastanak pseudoaneurizme, alergija na kontrast, kao i cerebrovaskularni insult tokom procedure. Procenjuje se da tokom angiografije 1-2% bolesnika pretrpi neurološki deficit [91].



**Slika 11.** DSA karotidne arterije: visokostepena stenoza unutrašnje karotidne arterije

Rizik od moždanog udara tokom angiografije je najveći kod simptomatskih pacijenata, zatim kod pacijenata koji imaju veliki stepen stenoze karotidnih arterija, kao i nakon selektivne kateterizacije zajedničke karotidne arterije. Klasična angiografija je dugo bila nezamenljiva u evaluaciji pacijenata za karotidni stenting. Zbog rizika od komplikacija, kao i mogućnosti dijagnostikovanja prisustva i ekstenzivnosti kalcifikacija u nivou arkusa i ishodišta velikih krvnih sudova DSA je danas sve više potisnuta savremenim neinvazivnim procedurama ( NMR i MSCT).

### **1.3.7. Tretman karotidne bolesti**

Lečenje karotidne bolesti može biti medikamentozno, hirurško ili endovaskularno. Primena ovih modaliteta lečenja u jasno definisanim indikacijama, shodno stadijumu karotidne bolesti i rizicima bolesnika ima za cilj prevenciju njenih komplikacija.

#### **1.3.7.1 Medikamentozni tretman**

Medikamentozni tretman ima za cilj usporavanje progresije aterosklerotske bolesti i stabilizaciju aterosklerotskog plaka delovanjem na faktore rizika. Može se primenjivati kao jedini vid terapije, ali i kao dopuna svim drugim vidovima tretmana.

### ***Dislipidemija***

Studije su pokazale da dugotrajna terapija statinima smanjuje rizik od cerebrovaskularnog insulta kod asimptomatske karotidne bolesti, kao i da značajno smanjuje 30-dnevnu stopu moždanog udara i smrti tokom karotidne endarterektomije [92]. Preporučuju se kao dugotrajna prevencija cerebrovaskularnog insulta, infarkta miokarda i drugih kardiovaskularnih događaja u asimptomatskoj i simptomatskoj karotidnoj bolesti, kao i tokom karotidne endarterektomije i stentinga tokom kojih ih ne treba obustavljati. Cilj lečenja statinima je smanjenje nivoa lipoproteina male gustine kod svih bolesnika sa aterosklerotskom karotidnom bolešću ispod 2.6 mmol/l, a kod bolesnika koji su imali i moždani udar na vrednosti ispod 1.8 mmol/l ili njihovo smanjenje za 50% bilo sa 40 do 80 mg atorvastatina ili 20 do 40 mg rosuvastatina [93-95].

### ***Antitrombocitna terapija***

*Asymptomatic Carotid Emboli Study* (ACES) je objavila da je antitrombocitna terapija nezavisan prediktor nižih stopa ipsilateralnog moždanog udara/TIA i bilo kojeg moždanog udara/kardiovaskularna smrt kod pacijenata sa asimptomatskim stenozama karotidnih arterija od 70-99% [96]. Jedna multicentrična studija koja je pratila težinu moždanog udara i ishod, stratifikovan po tome da li su pacijenti uzimali aspirin pre početka moždanog udara ili ne, primetila je da su bolesnici koji su već uzimali aspirin imali lakši moždani udar na prijemu i bolji funkcionalni ishodi na otpustu, iako aspirin nije uspeo da spreči moždani udar. Ovaj povoljan efekat je primećen samo kod pacijenata sa moždanim udarom kao posledicom aterosklerotskog oboljenja velikih arterija, za razliku od kardiembolijskih ili lakunarnih [97]. Pacijentima sa asimptomatskom karotidnom bolešću se preporučuje uzimanje nižih doza aspirina (75-325 mg) za sprečavanje kasnijih kardiovaskularnih komplikacija i infarkta miokarda.

### ***Antihipertenzivna terapija***

Hipertenzija povećava rizik nastanka karotidne bolesti i povećava rizik od moždanog udara. Antihipertenzivna terapija se preporučuje svim bolesnicima sa hipertenzijom i karotidnom bolešću. Cilj je dugoročno održavanje krvnog pritiska <140/90 mmHg, a kod bolesnika sa dijabetes melitusom na vrednosti <130/80 mmHg.

Adekvatnim tretmanom hipertenzije smanjuje se progresija karotidne stenoze i promoviše njena regresija. Regresija debljine karotidnog intima medija kompleksa se pripisuje smanjenju karotidnog pulsog pritiska. Studije su pokazale da smanjenju ovog kompleksa značajnije doprinose blokatori kalcijumskih kanala, nasuprot beta blokatora, ACE inhibitora i diuretika [98]. Svakim povećanjem krvnog pritiska za 10 mmHg, raste rizik od moždanog udara za 30% do 45%, dok smanjenjem krvnog pritiska za 10 mmHg smanjuje se rizik za 33%.

### ***Dijabetes melitus***

Iako meta studije nisu pokazale da striktna kontrola glikemije smanjuje rizik od moždanog udara, ona značajno doprinosi smanjenu drugih hroničnih komplikacija dijabetes melitusa. Zaključak ovih studija je da nema koristi od povećane kontrole nivoa glikemije kod dijabetičara u cilju sprečavanja moždanog udara ispod preporučenih nivoa glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) koji treba da je manji od 7%. Studije su pokazale da uzimanje statina, antitrombocitne terapije i striktno kontrole krvnog pritiska smanjuju rizik od kardiovaskularnih komplikacija i srčanog mortaliteta za 60% kod dijabetičara [99]. Striktna kontrola krvnog pritiska samnjuje za 44 % relativan rizik od šloga [100], te su preporuke da je cilj održati krvni pritisak kod dijabetičara <140/85 mmHg.

#### **1.3.7.2. Hirurško lečenje**

Hirurško lečenje karotidne bolesti može biti u vidu karotidne endarterektomije ili resekcije i rekonstrukcije karotidne arterije sintetskim graftom. Karotidna revaskularizacija se može izvesti u uslovima opšte ili regionalne anestezije. Obe imaju svoje prednosti i mane po pitanju komfora bolesnika, praćenja neurološkog statusa i protekcije ishemije mozga.

#### ***Opšta endotrahealna anestezija***

Glavne prednosti opšte anestezije su veći komfor za bolesnika kao i bolja kontrola i održavanje parcijalnog pritiska ugljen dioksida tokom klemovanja karotidne arterije. Promene parcijalnog pritiska ugljen-dioksida mogu pogoršati ishemiju ipsilateralne hemisfere jer, hipokapnija vazokonstrikcijom arterija može produbiti

postojeću ishemiju, dok hiperkapnija vazodilatacijom arterija kontralateralne hemisfere može izazvati fenomen „krađe krvi” i produbiti ishemiju [101]. Kod pacijenata sa ranijim ishemijskim cerebrovaskularnim insultom, oštećena regija mozga gubi sposobnost autoregulacije cerebralnog protoka krvi i njena perfuzija zavisi od vrednosti srednjeg arterijskog pritiska (SAP). Zbog toga je veoma važno održavati konstantne vrednosti SAP tokom perioda klemovanja karotidne arterije [101,102]. Vrednosti SAP treba održavati na nivou od oko 20% iznad fizioloških, da bi se poboljšao kolateralni cerebralni protok i smanjio rizik ishemije ipsilateralne hemisfere [103]. Kako je opšta anestezija često praćena labilnim krvnim pritiskom, za postizanje konstantnih i stabilnih vrednosti, često je neophodna intraoperativna i postoperativna primena vazoaktivnih lekova. Najveći nedostatak opšte anestezije predstavlja nemogućnost pouzdane procene neurološkog statusa pacijenta i adekvatnosti cerebralne perfuzije tokom klemovanja karotidne arterije, što zahteva primenu različitih metoda neuromonitoringa [101].

### ***Regionalna anestezija***

Regionalna anestezija se najčešće postiže kombinacijom površnog i dubokog bloka cervikalnog pleksusa [101,104]. Regionalna anestezija je nešto manje komforna za pacijenta. Najveća prednost regionalne anestezije je mogućnost praćenja neurološkog statusa pacijenta koji je u budnom stanju, što omogućava procenu perfuzije mozga tokom klemovanja karotidne arterije i potrebe za korišćenjem protektivnog šanta. Kao ostale potencijalne prednosti regionalne anestezije navode se i veća hemodinamska stabilnost, manje potrebe za korišćenjem vazopresora, očuvana cerebralna autoregulacija protoka, kao i izbegavanje skupih i nedovoljno pouzdanih metoda neurološkog monitoringa [101,104].

Više studija je ukazalo na značajne prednosti regionalne u poređenju sa opštom anestezijom tokom KEA [105,106]. Međutim, *GALA (General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery)* studija, koja je tokom 8 godina randomizovala 3526 pacijenata i kao primarni ishod pratila ipsilateralni moždani udar, infarkt miokarda ili smrt unutar 30 dana od karotidne endarterektomije, nije našla značajne razlike između pacijenata operisanih u opštoj i regionalnoj anesteziji [107].

### ***Karotidna endarterektomija***

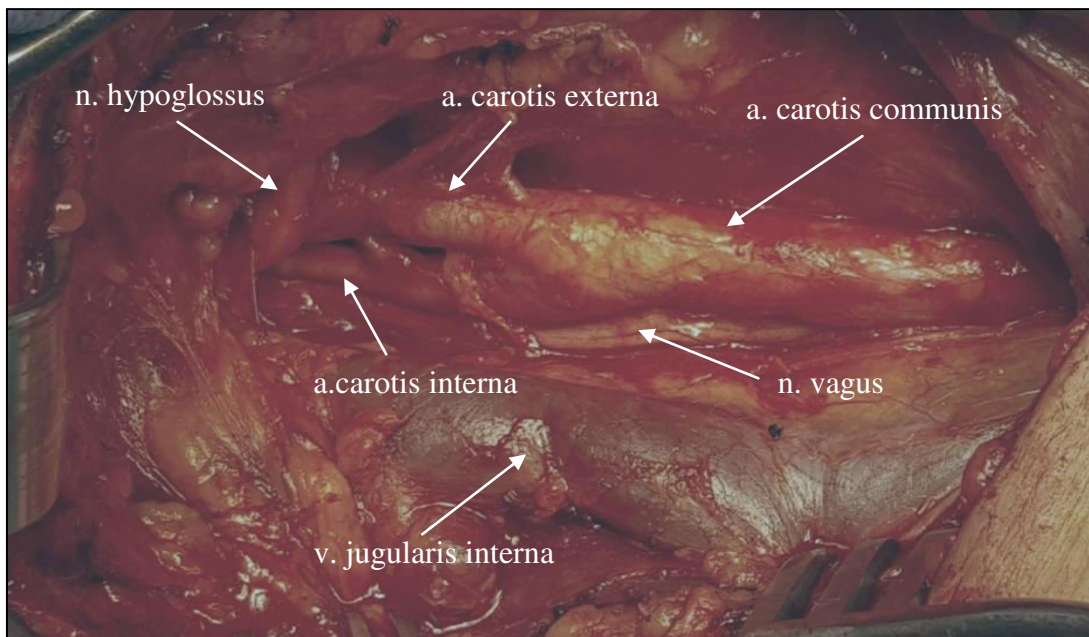
Karotidna endarterektomija je najčešće primenjivana vaskularna procedura. Koriste se dve tehnike endarterektomije, everziona i konvencionalna tj. klasična endarterektomija sa ili bez upotrebe intraluminalnog protektivnog šanta [108]. Operacija se može izvoditi u opštoj endotrahealnoj ili regionalnoj anesteziji (cervikalni blok). Položaj bolesnika, kao i pristup karotidnim arterijama je isti kod obe procedure, koje se razlikuju samo u načinu ekstirpacije aterosklerotskog plaka.

Nakon uvođenja u anesteziju, pacijentu koji je na operacionom stolu u položaju na leđima, ipsilateralna strana ramena se izdigne stavljanjem ispod nje valjkastog podmetača, tako da vrat bude u blagoj ekstenziji, a lice okrenuto na suprotnu stranu.



**Slika 12.** A: položaj bolesnika na operacionom stolu tokom karotidne endarterektomije  
B: pravac incizije duž prednje ivice sternokleidomastoidnog mišića

Nakon pripreme operativnog polja, incizija ide duž prednje ivice sternokleidomastoidnog mišića u pravcu od uvule do juguluma [108]. Preseče se koža, potkoža, a zatim i platizma. (Slika 12.) Preparisanje počinje u donjem polu operativne incizije, gde se identifikuje zajednička karotidna arterija. Lateralno od nje je *v. jugularis interna*, a *n. vagus* se obično nalazi u pozadini.



**Slika 13.** Anatomske odnose karotidnih arterija sa jugularnom venom i kranijalnim nervima

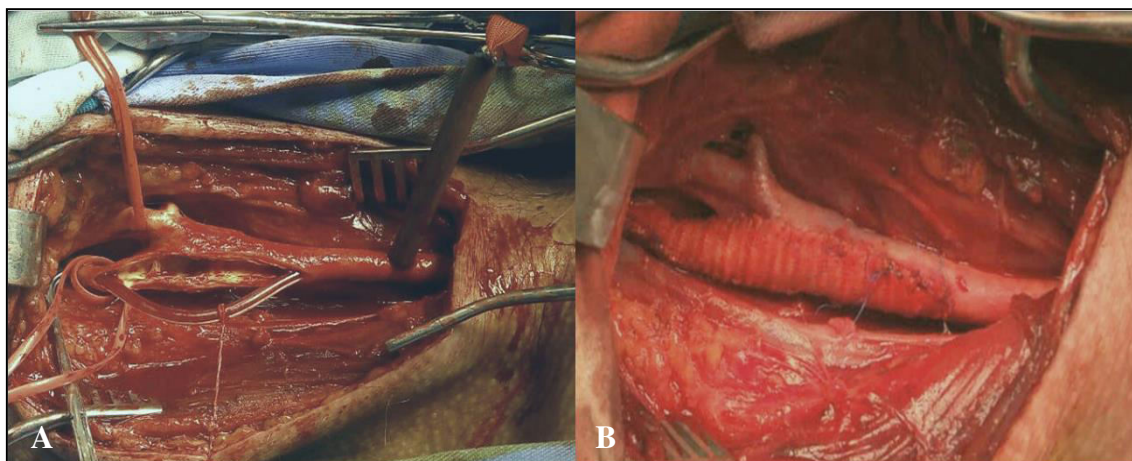
Preparisanje se zatim nastavlja proksimalno. Identifikuje se, a zatim i preseče facijalna vena ispod koje se obično nalazi karotidna bifurkacija, što omogućava dalju preparaciju zajedničke, unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije. Spoljašnja karotidna arterija se identifikuje po bočnim granama, tj. gornjoj tireoidnoj arteriji. Zatim se isprepariše karotis interna u dobroj meri iznad distalne granice plaka, i zauzda vaskularnom trakom, uz dodatan oprez da se i ovde izbegne povreda vagusa. Pri tome se identifikuju *n. hypoglossus* i njegova descendenta grana (*ramus descendens n. hypoglossi*). (Slika 13.) Ukoliko je potrebno distalnije preparisanje unutrašnje karotidne arterije, nerv se može mobilisati medijalno nakon presecanja arterijske i venske grančice za sternokleidomastoidni mišić koje ga napinju. Ponekad je potrebno presecanje tetive *m. digastricus*-a radi prikaza još distalnije karotis interne, pri čemu treba paziti da se izbegne povreda *n. glossopharyngeus*-a, koji je smešten pozadi i nešto proksimalnije [108].

#### ***Konvencionalna karotidna endarterektomija***

Plasiranje arteriotomije započinje na proksimalnom delu zajedničke karotidne arterije, ispod donje granice aterosklerotske lezije. Arteriotomija se zatim produžava



duž anterolateralne strane karotidne arterije, preko aterosklerotskog plaka na unutrašnju karotidnu arteriju do iznad gornje granice pružanja lezije, tako da se dobije uvid u intimu normalnog izgleda. Nakon učinjene arteriotomije, može se plasirati endoluminalni protektivni šant ukoliko bolesnik predhodno nije tolerisao probno klemovanje karotidnih arterija. (Slika 14.)



**Slika 14.** Konvencionalna endarterektomija sa upotrebom intraluminalnog protektivnog šanta; A: uzdužna arteriotomija sa plasiranim intraluminalnim šantom, B: arteriotomija zatvorena Dakronskim pačem

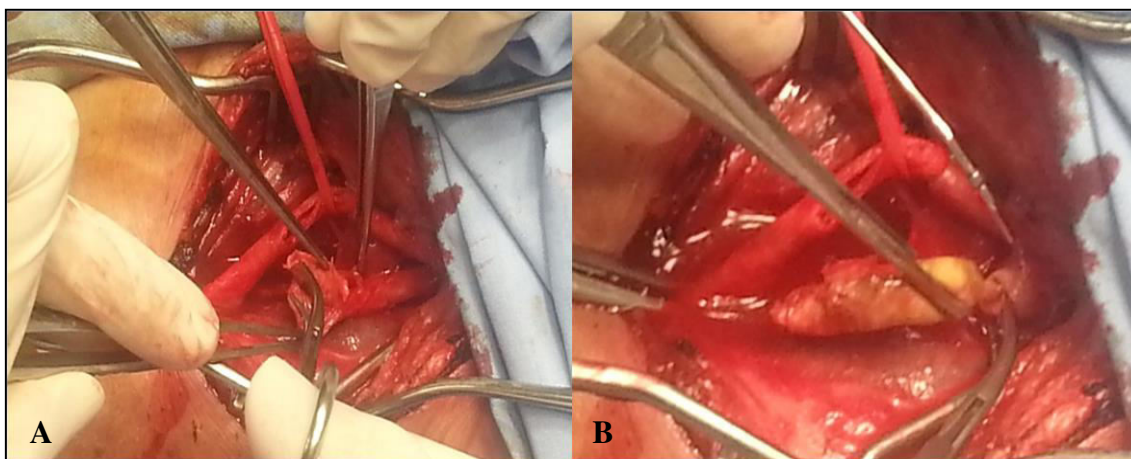
Zatim se učini direktna otvorena endarterektomija tako da distalna granica endarterektomije bude glatka bez formiranja intimalnog flapa. To se postiže adekvatnim slojem endarterektomije koji se najčešće nalazi u nivou *laminae elasticae externae* i uklanjanjem aterosklerotskog plaka u celosti, tako da se distalni kraj endarterektomije završava u anatomski zdravom segmentu unutrašnje karotidne arterije. Distalna granica endarterektomije i fiksiranost intime se proverava ispiranjem endarterektomisane površine i distalne granice rastvorom heparina ili fiziološkim rastvorom [108]. Postojanje intimalnog flapa može dovesti do podrivanja intime anterogradnim tokom krvi, nastanka disekcije i tromboze unutrašnje karotidne arterije. Fiksacija se može postići pojedinačnim Prolenskim 7.0 šavovima. Proksimalni kraj endarterektomisanog plaka se obično makazama oštro poprečno preseče. Po završenoj endarterektomiji arteriotomija se može direktno zatvoriti produžnim šavom ukoliko je arterija većeg kalibra, odnosno venskim ili sintetskim pačem ukoliko je manjeg kalibra. Ukoliko je

predhodno plasiran endoluminalni šant, on se neposredno pre kompletiranja anastomoze vadi.

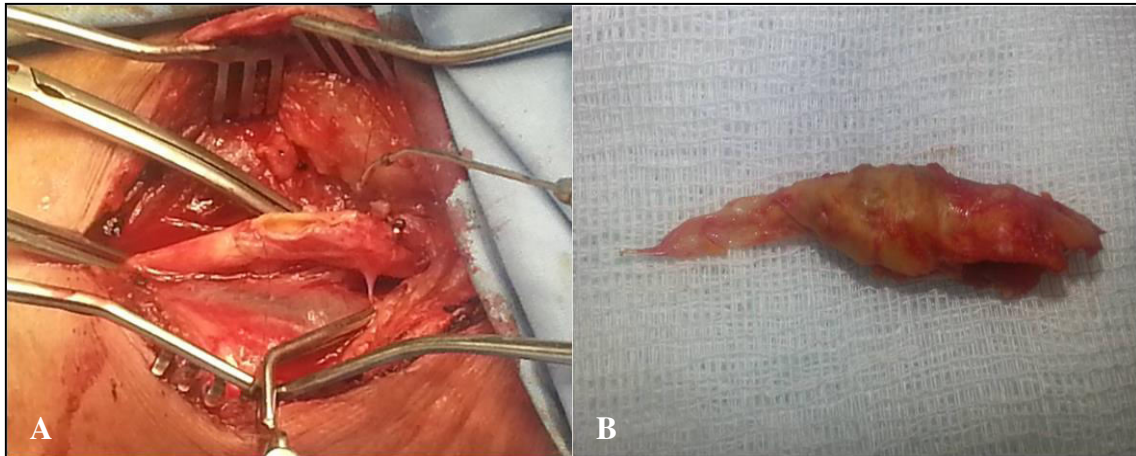
### *Everziona karotidna endarterektomija*

Za izvođenje everziona endarterektomije neophodna je ekstenzivnija preparacija i mobilizacija unutrašnje karotidne arterije. Ona se mora prikazati znatno više iznad gornjeg kraja aterosklerotske lezije i osloboditi celom cirkumferencom od periadventicijalnog tkiva, da bi se mogla adekvatno posuvratiti.

Unutrašnja karotidna arterija se poprečno preseče neposredno na svom ishodištu. Uđe se u pravi sloj aterosklerotskog plaka koji se odvaja od arterije posuvraćanjem arterije na dole tako da distalna granica endarterektomije bude glatka, a intima fiksirana. (Slika 15.) Slično kao kod konvencionalne endarterektomije adekvatnost distalne granice se proverava ispiranjem rastvorom. Ukoliko je neophodno i distalna granica se može obezbediti pojedinačnim šavovima, ali je to dosta teže u odnosu na konvencionalnu metodu. Zatim se učini direktna endarterektomija karotidne bifurkacije uz oštro presecanje proksimalne intime u zajedničkoj karotidnoj arteriji, a zatim i endarterektomija spoljašnje karotidne arterije.



**Slika 15.** Everziona endarterektomija; A: nakon presecanja unutrašnje karotidne arterije na svom ishodištu započinje se everziona endarterektomija, B: završetak everziona endarterektomije posuvrtanjem arterije



**Slika 16.** A: reimplantacija unutrašnje karotidne arterije na bifurkaciju nakon everzione endarterektomije, B: endarterektomisani karotidni plak

Po završenoj endarterektomiji unutrašnja karotidna arterija se reimplantira produžnim šavom na karotidnu bifurkaciju [108]. (Slika 16.)

Obe navedene tehnike se danas uspešno koriste za lečenje pacijenata sa aterosklerotskim oboljenjem karotidnih arterija.

Prednosti konvencionalne tehnike su:

- jednostavna upotreba šanta ukoliko je on indikovano
- direktna kontrola distalnog i proksimalnog kraja endarterektomije i jednostavna fiksacija intime ukoliko je potrebna
- manji je rizik od okluzije i restenoze arterija manjeg kalibra zbog upotrebe *patch*-a
- odsustvo potrebe za ekstenzivnom disekcijom karotidne bifurkacije i manji rizik lezije perifernih nerava [108].

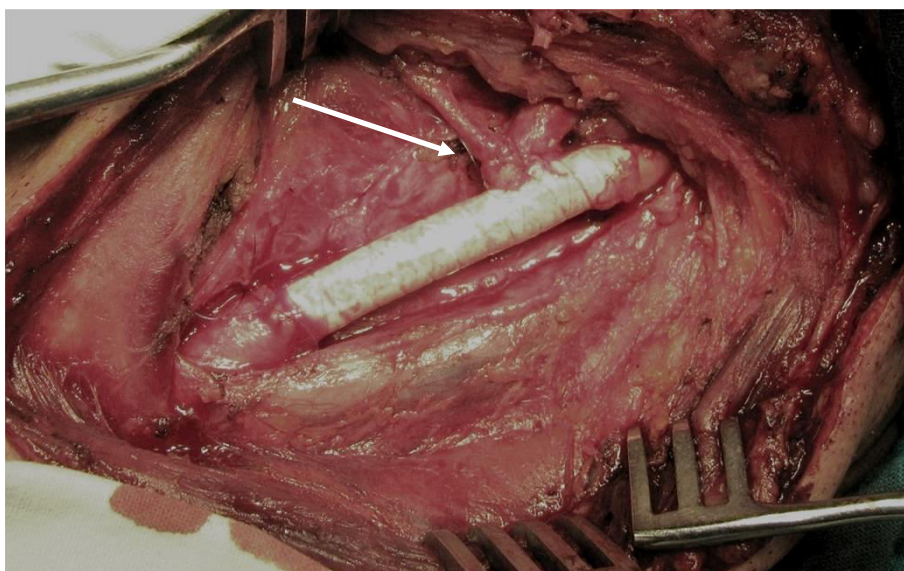
Prednosti everzione tehnike su:

- anatomski rekonstrukcija karotidne arterije njenom reimplantacijom
- manji rizik restenoze zbog kraće i transverzalno položene šavne linije
- lako rešavanje elongacija unutrašnje karotidne arterije, mobilizacijom i resekcijom dela arterije
- izbegava se primena *patch*-a i svih njegovih potencijalnih komplikacija (pseudoaneurizma, infekcija, stenoza distalnog kraja)
- kraće vreme klemovanja karotidne arterije i trajanje operacije
- tokom everzione endarterektomije je moguća primena šanta ali je tehnički zahtevnija, [108].

Više studija poredilo je everzionu i konvencionalnu KEA i našlo manju incidencu perioperativnog moždanog udara i manju stopu restenoze kod bolesnika operisanih everzionom metodom [109,110]. Međutim, *EVEREST studija* koja je uključivala 1353 pacijenata [111], nije pokazala značajne razlike između everzione i konvencionalne KEA u incidenci perioperativnih insulta i smrti, lezija kranijalnih nerava, hematoma operativne rane i infarkta miokarda [111], dok je direktna sutura karotidne arterije nakon konvencionalne KEA identifikovana da značajno povećava rizik kasne restenoze [112].

### ***Rekonstrukcija karotidne arterije sintetskim graftom***

Kod ekstenzivnih i dugih lezija na karotidnim arterijama, naročito na zajedničkoj karotidnoj arteriji, te nepostizanja zadovoljavajućeg istanjenja distalne intime i prisustva intimalnog flapa na distalnom kraju unutrašnje karotidne arterije nakon everzione endarterektomije, što je najčešće posledica nekompletne endarterektomije plaka ili neadekvatnog plana disekcije u mediji, može se učiniti resekcija karotidnih arterija i rekonstrukcija sintetskim graftom.



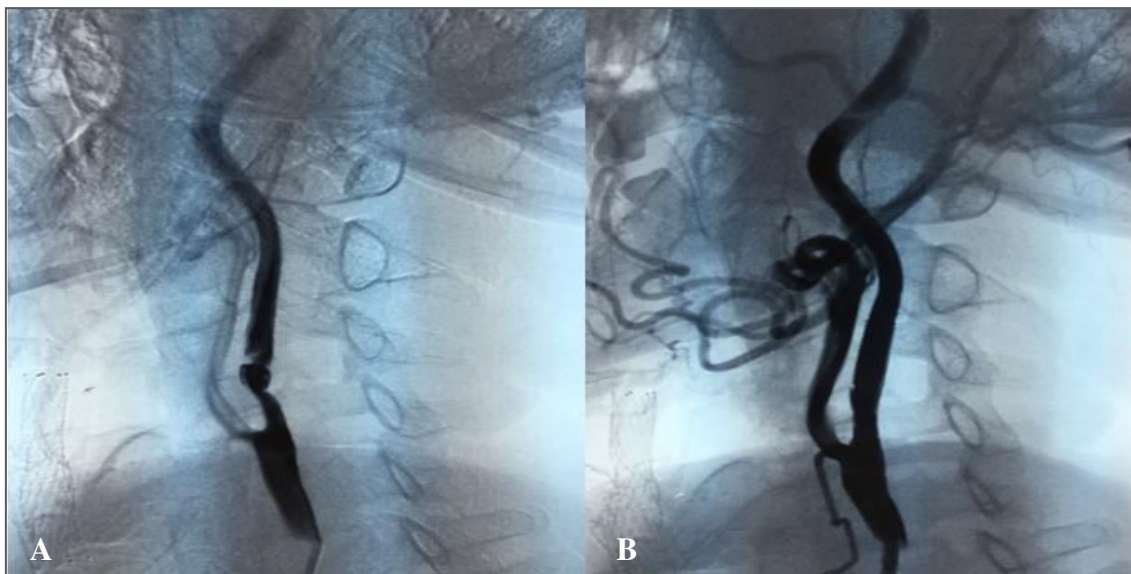
**Slika 17.** Resecirana unutrašnja i zajednička karotidna arterija i interponiran sintetski graft, spoljašnja karotidna arterija je reimplantirana u graft (bela strelica)

Reseciraju se zajednička i unutrašnja karotidna arterija do zdravog segmenta, a zatim učini rekonstrukcija interpozicijom sintetskog ili venskog grafta. Spoljašnja

karotidna arterija, se može prezervirati reimplantacijom u sintetski graft ili jednostavno bez bojazni ligirati. (Slika 17.) Interpozicija sintetskog grafta se najčešće koristi pri reintervenciji u slučaju postoperativne tromboze karotidnih arterija.

### 1.3.7.3. Endovaskularni tretman

Primena karotidnog stentinga (KAS) u tretmanu karotidne stenozе počinje sedamdesetih godina prošlog veka. Najčešće se izvodi pristupom iz zajedničke femoralne arterije, mada se kao alternativni put može koristiti i pristup iz brahijalne i radijalne arterije. Može se i direktno pristupiti zajedničkoj karotidnoj arteriji kroz inciziju. Ovim poslednjim pristupom se izbegavaju manipulacije žicom i kateterom u aortnom luku. Za izvođenje intervencije moraju biti zadovoljene određene anatomske karakteristike luka aorte i ishodišta karotidnih arterija. Intervencija se izvodi u uslovima lokalne anestezije, što omogućava kontinuirani neurološki monitoring i zahteva prisustvo anesteziologa. (Slika 18.)



**Slika 18.** Angiografija karotidne arterije A: stenozа unutrašnje karotidne arterije B: prohodna arterija nakon dilatacije i implantacije stenta

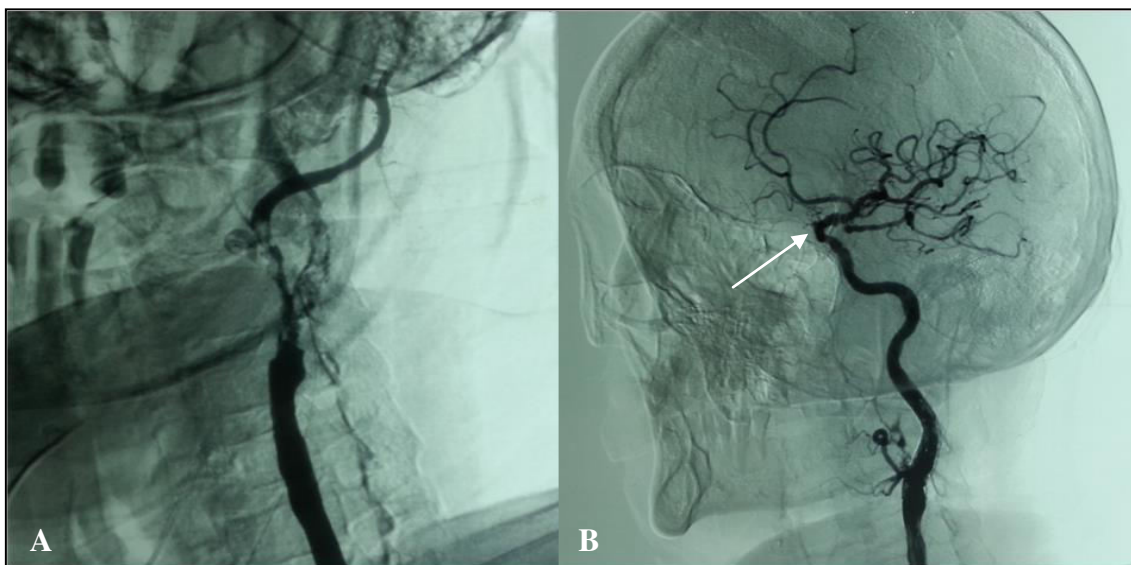
KAS predstavlja alternativu karotidnoj endarterektomiji kod visoko rizičnih bolesnika, nepristupačnih lezija ili prisustva lokalnih kontraindikacija. Indikovаn je kod visokih lezija iznad C2 segmenta ili lezija ispod klavikule, kod tandem lezija koje zahtevaju tretman, restenozе nakon predhodne KEA, kod predhodne radikalne disekcije

vrata, zračne terapije i prisustva traheostome, lezija kranijalnih nerava prevashodno laringeusa recurensa nakon predhodne kontralateralne KEA kao i bolesnika sa značajnim kardiološkim i pulmološkim komorbiditetom.

#### 1.3.7.4. Komplikacije hirurškog lečenja

##### *Cerebrovaskularni insult*

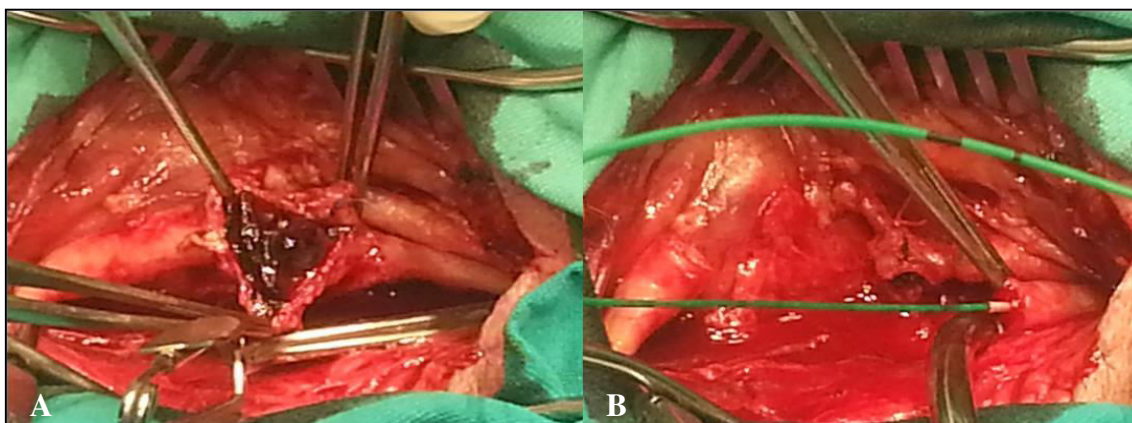
Cerebrovaskularni insult je jedna od najtežih komplikacija karotidne endarterektomije. Najčešći uzrok je tromboza karotidne arterije na mestu endarterektomije ili distalna embolizacija aterosklerotskim debrisom ili agregatima trombocita. Kod pacijenata sa prolaznim i suptilnim neurološkim ispadima, pre odluke o hirurškoj reintervenciji trebalo bi uraditi hitnu dupleks ultrasonografiju ili MSCT angiografiju. U slučaju postojanja potpune ili parcijalne tromboze, stenozе ili druge tehničke greške indikovana je hitna reoperacija, ili ukoliko je moguće endovaskularna intervencija. (Slika 19.)



**Slika 19.** DSA karotidnih arterija A: parcijalna tromboza unutrašnje karotidne arterije nakon endarterektomije, B: kontrolna angiografija pokazuje urednu protočnost nakon plasiranja stenta, prisutna distalna embolizacija (bela strelica)

Međutim, u slučaju jasnog neurološkog ispada, savetuje se hitno vraćanje u operacionu salu radi eksploracije karotidne bifurkacije, pre nego odlaganje intervencije

radi izvođenja neinvazivne ili invazivne dijagnostike. Prioritet je otkrivanje pacijenata sa trombozom unutrašnje karotidne arterije, jer uspostavljanje protoka u roku od 1 sata, može dovesti do dobrog neurološkog oporavaka ovih bolesnika. Ukoliko se reeksploracijom karotidne arterije konstatuje njena tromboza, arteriju je potrebno pažljivo otvoriti, a tromb koji se u većini slučajeva već distalno proširio pažljivim povlačenjem ekstrakovati u vidu odlivka. Ukoliko se koristi Fogarti kateter, treba voditi računa da se izbegne distalna trauma (Slika 20.). Nakon trombektomije, prisustvo bilo kakve tehničke greške, koju je nekad teško uočiti, treba ispraviti. Najsigurnije je zbog toga učiniti resekciju endarterektomisanog dela karotidnih arterija do zdravog segmenta sa interpozicijom sintetskog grafta. Ako je, pak, arterija protočna, treba izvesti pažljivu eksploraciju radi identifikovanja eventualnog adherentnog tromba ili kakve tehničke greške, koje treba korigovati.



**Slika 20.** A: postoperativna tromboza karotidne arterije nakon endarterektomije, B: trombektomija i provera da li ima zaostalih trombnih masa u unutrašnjoj karotidnoj arteriji *Fogarty* kateterom

Perioperativni rizik tokom karotidne endarterektomije iznosi prema ranijim studijama 3-5% za simptomatske i ispod 3% za asimptomatske pacijente [47,48]. Pojedine studije novijeg datuma prikazuju da je rizik od perioperativog moždanog udara još niži, kod asimptomatskih pacijenata 1.4%, a kod simptomatskih 3.1%, što govori u prilog poboljšanja dijagnostike, tehnike i procene pacijenata.

Identifikovano je više faktora koji povećavaju rizik od perioperativnog moždanog udara i uključuju ženski pol, prisustvo periferne vaskularne bolesti, povišen

sistolni krvni pritisak, prisustvo hemisferenih nasuprot retinalnih događaja, levostrana nasuprot desnostranoj karotidnoj endarterektomiji, kontralateralna okluzija, prisustvo iregularne nasuprot glatke površine karotidnog plaka.

### ***Hematom rane***

Učestalost hematoma rane nakon karotidne hirurgije koji zahtevaju reeksploraciju varira od 0.7-3% [113,114]. Manji hematomi obično ne daju simptome i ne zahtevaju hirursku reintervenciju i većinom se spontano resorbuju. Zbog anatomskih struktura vrata, mogućnost širenja hematoma usled krvarenja nakon KEA je ograničeno i usmereno ka disajnim putevima i jednjaku. Zato i manji hematomi mogu izazvati ozbiljne teškoće pri gutanju i disanju. Kompresijom, hematom sužava traheju te ugrožava disanje pacijenta, ali i značajno otežava intubaciju u cilju uspostavljanja prohodnosti disajnog puta. (Slika 21.).



**Slika 21.** Postoperativni ekstenzivni, kompresivni hematoma vrata, A: spoljašnji izgled hematoma i vrata, B: intraoperativni nalaz hematoma

Ukoliko se ne prepozna na vreme, ova komplikacija može dovesti i do fatalnog ishoda usled opstrukcije disajnog puta i nemogućnosti intubacije. U slučaju slabe direktne vizualizacije glotisa i nemogućnosti intubacije, dekompresija disajnih puteva se može postići otvaranjem hirurške rane što olakšava intubaciju pacijenta. U nekim slučajevima je neophodna i traheostomija. Uzroci krvarenja, osim hirurških, mogu biti i



posledica poremećenog koagulacionog statusa. Krvarenju doprinosi neregulisana hipertenzija u postoperativnom toku kao i dvojna antiagregaciona terapija. Faktori koji doprinose nastanku hematoma vrata nakon karotidne endarterektomije se mogu podeliti na preoperativne, intraoperativne i postoperativne [115]. Prvu grupu faktora čine antiagregaciona i antikoagulantna terapija, nivo kreatinina i funkcija trombocita. U intraoperativne faktore spadaju neurološke promene u toku operacije, upotreba šanta, hirurška tehnika, upotreba protamina i srednji arterijski pritisak. Konačno postoperativni faktori, kao što su kontrola krvnog pritiska i postoperativna koagulacija, takođe su povezani sa krvarenjem nakon karotidne endarterektomije. U najvećem broju slučajeva radi se o kapilarnom krvarenju koje zahteva samo evakuaciju hematoma i korekciju koagulacionog statusa, dok je u manjem broju slučajeva u pitanju hirurško arterijsko i vensko krvarenje

### ***Hiperperfuzioni cerebralni sindrom***

Sindrom cerebralne hiperperfuzije se javlja u manje od 1% slučajeva, ali nosi stopu smrtnosti u više od 30% slučajeva. Hiperperfuzioni sindrom može uzrokovati teške glavobolje, epileptične napade, neurološke deficite i na kraju smrt od cerebralne hemoragije. Može se manifestovati 3 do 6 dana nakon KEA. Faktori rizika za njen nastanak su: visokostepena ipsilateralna karotidna stenoza (>90%), kontralateralna karotidna okluzija, nedavna istorija moždanog udara i teška postoperativna hipertenzija. Od ovih faktora rizika, može se kontrolisati samo postoperativna hipertenzija. Zbog toga velike fluktuacije u krvnom pritisku je najbolje kontrolisati u intenzivnoj nezi odgovarajućim vazopresorima ili vazodilatatorima.

### ***Povrede kranijalnih nerava***

Tokom karotidne endarterektomije, zbog bliskog odnosa sa karotidnim arterijama, kao i u slučajevima visokih lezija i neophodnosti ekstenzivnog preparisanja moguće su povrede kranijalnih nerava. Povrede *n.vagus*-a ili *n.glossopharyngeus*-a mogu rezultovati težim ispadima, poput paralize glasne žice i promuklosti, promene u tonalitetu glasa, i teškoća pri gutanju i kašlju. Povreda *n.laryngeus superior*-a dovodi do neprijatnih simptoma zamorljivosti glasa i nadražaja zadnjeg ždrebla. Prolazna devijacija jezika prema strani operacije može biti posledica povrede ili trakcije hipoglosnog nerva.

Transekcija *n. hypoglossusa* je retka i zahteva hitnu operaciju. U ovom slučaju pacijenti mogu imati poteškoća prilikom gutanja, kao i sa govorom, a treba biti obazriv i zbog opasnosti od aspiracije. U većini slučajeva simptomi prolaze u roku od 48 sati, jer su najčešće posledica edema, a ne povrede nerva. Administracija steroida i podizanje uzglavlja kreveta često olakšava i ubrzava oporavak. Povreda *n. vagus*-a može dovesti do privremene ili trajne promuklosti. Trauma marginalne mandibularne grane facijalnog nerva dovodi do pada ugla usana. Povreda laringealnog nerva može dovesti do umorljivosti glasa i oštećenja u fonaciji. Oštećenje akcesornog spinalnog nerva je retko i može dovesti do disfunkcije ramena i slabosti u vratu. Prevalenca povrede kranijalnih nerava je 4.2% za rekurentni laringealni nerv, 3.8% za hipoglosni nerv, 1.6% za mandibularnu granu facijalnog nerva, 0.2% za glosofaringealni nerv, i 0.2% za akcesorni spinalni nerv [116].

### ***Kardiološke komplikacije***

Iako je stres tokom KEA nizak, učestalost kardioloških komplikacija tokom ove operacije je značajan. Smatra se da je infarkt miokarda odgovoran za rani mortalitet u 25-50% slučajeva nakon KEA [117-119]. Većina bolesnika podvrgnutih KEA ima pozitivnu istoriju kardiovaskularnih bolesti i mnoštvo faktora rizika za ishemiju miokarda ili smrt vezanu za kardiovaskularne bolesti. Smatra se da i do 40% bolesnika indikovanih za KEA ima značajnu koronarnu bolest. Poslednjih decenija, uprkos prevalenciji koronarne bolesti, zbog boljeg kardiološkog skrininga i peroperativnog kardiološkog monitoringa i tretmana, kardiološki morbiditet i mortalitet tokom KEA je značajno smanjen. U velikim serijama bolesnika, incidencija srčanih komplikacija je od 0.5-1.5% [120, 121].

### ***Infekcija***

Za razliku od većine perifernih vaskularnih rekonstruktivnih procedura, zbog dobre vaskularizacije vrata, infekcija nakon KEA je veoma retka i kreće se od 0.09% do 0.15% [122,123]. Iako je zbog sve veće upotrebe sintetskog materijala za zatvaranje arteriotomije nakon KEA postojala bojazan za porast incidence infekcije u sistematskom pregledu literature od 14 publikacija uključujući ukupno 77 slučajeva infekcije grafta, prijavljena je stopa infekcije za Dakron pačeve od 0.25 do 0.5% [124].

### **1.3.8. Indikacije za karotidnu revaskularizaciju**

Prilikom donošenja odluke o karotidnoj revaskularizaciji, naročito kod asimptomatske bolesti, u razmatranje treba uzeti pacijentov komorbiditet, očekivani životni vek, kao i druge individualne faktore, uz razmatranje odnosa rizika i dobiti od intervencije.

Objavljeno je više Američkih i Evropskih vodiča za lečenje karotidne bolesti koji se slažu sa sledećim preporukama za karotidnu revaskularizaciju:[125-127]

1. Simptomatske pacijente sa angiografskom stenozom manjom od 50% i asimptomatske pacijente sa stenozom manjom od 60% ne bi trebalo intervenisati i najbolje ih je lečiti najboljom medikamentoznom terapijom, koja uključuje kontrolu komorbidnih stanja i smanjenje faktora rizika antiagregacionom terapijom, statinima i beta bloktorima prema indikacijama.
2. Operativno lečenje karotidne stenozе je apsolutno indikovano u simptomatskih pacijenata sa stenozom >70% dijagnostikovanom neinvazivnim metodama i u pacijenata sa stenozom >50% dijagnostikovanom konvencionalnom arteriografijom sa niskim operativnim rizikom i sa tim da je predviđena stopa mortaliteta i perioperativnog moždanog udara <6%.
3. Karotidna angioplastika (KAS) predstavlja alternativu KEA za simptomatske pacijente sa srednjim ili niskim rizikom od komplikacija endovaskularnog lečenja i indikovana je u pacijenata sa karotidnom stenozom >70% dijagnostikovanom neinvazivnom metodom ili sa stenozom >50% dijagnostikovanom konvencionalnom arteriografijom sa tim da je predviđena stopa mortaliteta i periproceduralnog moždanog udara <6%.
4. Kod pacijenata sa malim rizikom i sa asimptomatskom stenozom većom od 60%, preporučuje se KEA u odnosu na medikamentozni tretman u cilju smanjenja rizika od moždanog udara sve dok su kombinovani moždani udar i mortalitet tokom operacije manji od 3%.
5. Kod asimptomatskih pacijenata sa visokim rizikom za intervenciju, ni KAS niti KEA nisu dokazano superiorniji od najbolje medikamentozne terapije.

6. Karotidna revaskularizacija nije indikovana kod pacijenata sa teškim invaliditetom koji je uzrokovan moždanim udarom i koji sprečava svrsishodno funkcionisanje.
7. Karotidna revaskularizacija nije preporučena u slučaju kompletne hronične okluzije unutrašnje karotidne arterije.
8. KEA bi trebalo učiniti dve nedelje posle TIA ili moždanog udara, ukoliko nema kontraindikacija.
9. KEA je indikovana u starijih pacijenata (>80 godina), posebno ukoliko je arterijska patoanatomska konfiguracija nepovoljna za endovaskularnu intervenciju.
10. KAS je indikovano u slučaju oštećenja kontralateralnog laringealnog nerva, prethodne radikalne disekcije vrata, cervikalne iradijacije, nakon prethodne endarterektomije (restenoza), ili kod visoko položene karotidne bifurkacije.
11. KAS se ne preporučuje u pacijenata sa ekstenzivnim aterosklerotskim promenama aorte i supraaortnih grana, kalcifikata i tortuoziteta, ukoliko se ne izvodi u centrima sa velikim brojem procedura i malom stopom postproceduralnog moždanog udara i smrti.

#### **1.4. DIJABETES MELITUS**

Dijabetes melitus (DM) se definiše kao metabolička bolest koju karakteriše hiperglikemija nastala zbog poremećaja u sekreciji insulina, poremećaja u njegovom dejstvu ili zbog prisustva oba ova poremećaja. Nju prate poremećaji u metabolizmu ugljenih hidrata, masti i proteina. Povećanje glukoze u krvi nastaje zbog pojačane glikogenolize, inhibirane glikogeneze i smanjenja glikolize. Takođe je inhibirana lipogeneza, a pojačana lipoliza. Ove metaboličke promene imaju kao posledicu stvaranje ketonskih tela, povećanu koncentraciju slobodnih masnih kiselina, triglicerida i holesterola u krvi uz porast koncentracije aminokiselina u krvi (smanjena sinteza proteina). Poslednjih decenija opšta prevalencija dijabetesa je u konstantnom porastu. Trenutno oko 366 miliona ljudi širom sveta ima dijabetes, a prema procenama do 2030 će ih biti oko 500 miliona, što je godišnji porast prevalencije dijabetesa za 1.7 puta više nego godišnji porast svetske populacije [129].

Postoje dva tipa dijabetesa melitusa. **Dijabetes melitus tip 1** se karakteriše apsolutnim nedostatkom produkcije insulina i čini 5% do 10% svih slučajeva dijabetesa [130]. Posledica je autoimune destrukcije beta ćelija pankreasa za koju su odgovorni i genetski i spoljni faktori. Ovaj tip je poznat i kao „juvenilni” dijabetes i često se javlja kod dece i adolescenata. Kao prva manifestuje najčešće se javlja akutna hiperglikemija i ketoacidoza. Ovi pacijenti su zavisni od insulinske terapije. **Dijabetes melitus tip 2** je rezultat kombinacije insulinske rezistencije i neadekvatne kompenzatorne sekrecije insulina. Čini 90% do 95% svih slučajeva dijabetesa [130]. Češće se manifestuje kod starijih, mada se može javiti u bilo koje doba starosti. Patogeneza dijabetesa tipa 2 je heterogena i uključuje spoljne i genetske faktore. Gojaznost je jako povezana sa rezistencijom na insulin i najvažniji je etiološki faktor. U ovom tipu, hiperglikemija se razvija sporo, a simptomi su više suptilni. To uključuje poliuriju, polidipsiju, gubitak težine i polifagiju. Ljudi sa dijabetesom tipa 2 zbog različitog nivoa insulinske rezistencije i nedostataka u sekreciji insulina, često zahtevaju kombinaciju različitih lekova da bi postigli odgovarajuću kontrolu glikemije.

Komplikacije dijabetesa se prevashodno odnose na vaskularni sistem dovodeći do mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija koje su i najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika.

Mikrovaskularne komplikacije kao što su retinopatija, nefropatija i polineuropatija su u direktnoj vezi sa vrednostima hiperglikemije i težinom bolesti, pa su više prisutne kod bolesnika sa dijabetesom tipa 1 i njihovoj dugotrajnoj izloženosti hiperglikemiji [131].

Makrovaskularne komplikacije su posledica ubrzanog toka i difuznog karaktera ateroskleroze. Češće su kod tip 2 dijabetesa. Dijabetes je značajan faktor u razvoju i težini aterosklerotske bolesti perifernih i koronarnih arterija, kao i cerebrovaskularne bolesti. Iako su odgovorne za većinu mortaliteta kod dijabetičara, razvoj ovih makrovaskularnih komplikacija je u umerenoj vezi sa nivoom glikemije [132].

Dijabetes melitus utiče na nastanak, razvoj, progresiju i težinu aterosklerotske bolesti nizom mehanizama, uključujući metaboličke poremećaje, hiperkoagulabilnost, zapaljenje, vaskularnu disfunkciju i neuropatiju. Ovi mehanizmi dovode do fenotipske promene u krvnom sudu od homeostaznog do aterogenog fenotipa koji se karakteriše disfunkcijom endotelne ćelije, oksidativnim stresom posredovanom povećanom

proizvodnjom slobodnih radikala i disfunkcijom vaskularnih glatkih mišića. Dva su osnovna poremećaja u dijabetes melitusu koja dovode do endotelne disfunkcije i nastanka ateroskleroze: hiperglikemija i insulinska rezistencija. Pored toga što učestvuje u nastanku, razvoju i progresiji ateroskleroze, endotelna disfunkcija olakšava i nastanak njenih komplikacija. Povećanje brzine ateroskleroze počinje već sa malim porastom nivoa glukoze i u okviru normalnog opsega. Insulinska rezistencija, nezavisno od hiperglikemije, povezana je sa aterosklerozom i prediktor je kardiovaskularnih događaja.

Kada dijabetes melitus nije dobro kontrolisan, šećer u krvi se vezuje sa hemoglobinom eritrocita ireverzibilnom neenzimskom glikacijom i nastaje glikozilirani hemoglobin (HbA1c). Što je nivo glikemije u nekom periodu bio viši, i vrednosti glikoziliranog hemoglobina će biti više. Obzirom da je životni vek eritrocita oko 120 dana, merenjem vrednosti glikoziliranog hemoglobina može se dobiti uvid u prosečan nivo šećera u krvi u poslednja 2 do 3 meseca. Ovaj test služi kako za postavljanje dijagnoze dijabetes melitusa, tako i za praćenje regulisanosti glikemije. Kod osoba koje nemaju dijabetes, normalan nivo HbA1c je između 4% i 5.6%. Vrednosti između 5.7% i 6.4% predstavljaju nivo u kome je povećan rizik od nastanka dijabetesa. Dijagnoza dijabetes melitusa se postavlja ukoliko su vrednosti HbA1c veće od 6.5%. Upotrebu HbA1c, kao kriterijum u dijagnostici dijabetesa sa vrednostima većim od 6.5% preporučio je Međunarodni ekspertski komitet 2008. godine, a prihvatila ga je i Američka Asocijacija za Dijabetes (*American Diabetes Association*) 2010. godine [133]. Vrednost HbA1c od 6.5 % je uzeta kao granica za nastanak mikroangiopatija kao što je retinopatija. Dobra kontrola glikemije izražena kroz koncentraciju HbA1c, danas je pokazatelj uspešnosti terapije i služi za procenu rizika pojave komplikacija šećerne bolesti. Za osobe sa dijabetesom je preporučljivo da HbA1c bude ispod 7%. Što je veća ova vrednost, veći je i rizik za razvoj i težinu hroničnih komplikacija bolesti. Povećanje absolutne koncentracije glikoziliranog hemoglobina za 1% je udruženo sa povećanjem rizika od kardiovaskularnih komplikacija za oko 10-20%, naročito koronarne bolesti [134].

Smanjenje vrijednosti HbA1c za 1% dovodi do:

- smanjenja rizika od nastanka svih komplikacija za 21%
- smanjenja rizika od smrtnog ishoda izazvanog dijabetesom za čak 21%

- pada rizika od nastanka infarkta srca za 14%
- smanjenja učestalosti mikrovaskularnih komplikacija (neuropatije, otkazivanja rada bubrega i oštećenja vida) za čak 37% .

Studije su pokazale da je dijabetes melitus nezavisan faktor rizika za nastanak moždanog udara i infarkta miokarda u opštoj populaciji. Rizik od ishemijskog moždanog udara u pacijenata sa dijabetes melitusom je dva do tri puta [135] veći u poređenju sa pacijentima koji ne boluju od šećerne bolesti. Osim toga dijabetes melitus je i nezavisni prediktor rekurentnog moždanog udara [136] koji iznosi do 9% u ovoj grupi bolesnika [136,137]. Odgovoran je za skoro 60% svih netraumatskih amputacija donjih ekstremiteta [138].

Takođe, studije su pokazale da pacijenti sa dijabetesom imaju povišen rizik od perioperativnih komplikacija tokom velikih vaskularnih operacija i revaskularizacije donjih ekstremiteta. Na nastanak moždanog udara kao i na njegov ishod znatno utiču vrednosti glikemije. Kontrola glikemije pre pojave moždanog udara je identifikovana kao nezavisni prognostički faktor, a vrednosti HbA1c iznad preporučenih povećale su rizik od nepovoljnog tromesečnog ishoda. Takođe je ustanovljena veza između nivoa HbA1c i debljine intima medija kompleksa zajedničke karotidne arterije. Nekoliko studija je ustanovilo jaku vezu između zadebljanja intima medija kompleksa zajedničke karotidne arterije sa svim vrstama ishemijskog šloga, karotidnim plakom i kardiovaskularnom smrću. Zadebljanje intima medija kompleksa karotidne arterije je dobar pokazatelj prisustva kardiovaskularnog oboljenja i može se koristiti u predikciji infarkta miokarda i šloga. Osim debljeg intima medija kompleksa u karotidnim arterijama, što je znak ranog stadijuma aterosklerotskog procesa, studije su pokazale da dijabetičari imaju i povećanu prevalencu umereno do velikih plakova, kao i prevalencu vulnerabilnijih plakova u poređenju sa bolesnicima koji nemaju dijabetes.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je da se ispita kako na ishod karotidne endarterektomije u prvih 30 postoperativnih dana utiču:

1. Dijabetes melitus
2. Određeni preoperativni parametri
3. Određeni intraoperativni parametri

Ovaj ishod bi bio praćen kroz:

1. Mortalitet
2. Neurološke komplikacije (moždani udar, tranzitorni ishemijski atak)

u prvih 30 postoperativnih dana.

Kod ovih bolesnika bi se pored mortaliteta i neuroloških komplikacija, registrovale još i druge postoperativne komplikacije kao što je krvarenje (hematom) iz rane koje zahteva reviziju, infekcija operativne rane koja produžava postoperativno lečenje, akutni infarkt miokarda i respiratorna insuficijencija koja zahteva arterfijelnu ventilaciju.

**Primarni cilj** je ispitati kako na rani ishod karotidne endarterektomije utiče prisutvo ili odsustvo dijabetes melitusa. U grupi bolesnika sa dijabetes melitusom, ispitivao bi se i uticaj tipa šećerne bolesti (tip 1 ili tip 2), vrste antidijabetične terapije (oralni hipoglikemici, insulinska terapija), kao i vrednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c).

**Sekundarni cilj** je ispitati kako na rani ishod karotidne endarterektomije utiču određeni preoperativni i intraoperativni parametri.

**Preoperativni parametri** su svrstani u dve grupe.

**Prvu grupu** čine parametri koji nisu u direktnoj vezi sa karotidnom bolešću:

- demografski parametri (pol, životna dob);
- faktori rizika za aterosklerotsku bolest (arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija, hipertrigliceridemija pušenje, telesna težina);
- prisustvo komorbiditeta: koronarna bolest, periferna arterijska bolesti, aneurizmatična bolest aorte; hronična bubrežna insuficijencija, hronična opstruktivna bolest pluća.

**Drugu grupu** čine parametri koji su u vezi sa karotidnom bolešću:

- klinička forma karotidne bolesti (simptomatska ili asimptomatska);



- morfologija aterosklerotskog plaka (komplikovan, nekomplikovan);
- stepen stenozе ipsilateralne karotidne arterije
- raniji kontralateralni cerebrovaskularni insult
- stanje kontralateralne karotidne arterije (prisustvo nesignifikantne ili signifikantne stenozе ili okluzije).

**Intraoperativni** parametri uključuju:

- urgentnost procedure (hitna ili elektivna)
- vrstu anestezije (lokalna ili opšta);
- vrstu hirurške procedure (konvencionalna ili everziona endarterektomija);
- tolerisanje klemovanja karotidnih arterija;
- upotrebu šanta;
- dužinu klemovanja arterije ako šant nije korišćen.

### 3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

#### 3.1. Opšte karakteristike istraživanja

Ovom prospektivnom, kohortnom studijom je obuhvaćeno 902 bolesnika kojima je učinjena karotidna endarterektomija od 01. januara 2015. do 31. decembra 2016. godine na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije.

U studiju su uključeni svi pacijenti:

- kojima je u navedenom periodu učinjena primarna karotidna endarterektomija zbog asimptomatske ili simptomatske, hemodinamski ili morfološki značajne karotidne bolesti.

Iz studije su isključeni svi pacijenti:

1. operisani zbog karotidne restenoze,
2. kojima je zbog ekstenzivne bolesti učinjena resekcija karotidne arterije i interpozicija sintetskog grafta,
3. koji su u neposrednom postoperativnom toku bili podvrgnuti kardiohiruškoj ili nekoj drugoj velikoj vaskularnoj rekonstruktivnoj proceduri.

Svi podaci koji se tiču ovih pacijenata su prospektivno prikupljeni u posebnu bazu koja sadrži preoperativne i intraoperativne podatke, kao i postoperativne rezultate u vidu mortaliteta i komplikacija nastalih u prvih 30 postoperativnih dana. Pacijenti uneti u bazu podataka su podeljeni u dve grupe i analizirani. Prvu grupu su činili pacijenti koji nemaju dijabetes melitus (NDM grupa), a drugu pacijenti koji imaju dijabetes melitus (DM grupa). Pod dijabetičarima su podrazumevani svi pacijenti sa predhodno postavljenom dijagnozom dijabetes melitusa, odnosno koji su glikemiju regulisali oralnim agensima ili insulinom.

Svim pacijentima su na prijemu uzete osnovne biohemijske analize uključujući vrednosti glikemije, ukupnog holesterola, holesterola velike gustine, holesterola male gustine i triglicerida koji su analizirani. Takođe, svim dijabetičarima su uzete i vrednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) kao pokazatelja regulisanosti glikemije u dužem vremenskom periodu.

Ove dve grupe su međusobno poređene i ispitivan je uticaj dijabetes melitusa na pojavu ranih komplikacija karotidne endarterektomije. U grupi bolesnika sa dijabetesom ispitivao se i uticaj tipa šećerne bolesti (tip 1 ili tip 2), vrste antidijabetične terapije

(oralni hipoglikemici ili insulinska terapija), kao i vrednosti HbA1c na ishod lečenja. Neadekvatna kontrola glikemije je definisana kao vrednosti HbA1c >7% u bolesnika sa dijabetes melitusom.

Ove dve grupe pacijenata su međusobno poređene i prema preoperativnim i intraoperativnim parametrima i ispitan je njihov uticaj na rani ishod karotidne endarterektomije.

**Preoperativni parametri** su podeljeni u dve grupe.

**Prvu grupu** čine parametri koji nisu u vezi sa karotidnom bolešću i oni obuhvataju: demografske parametre, aterosklerotske faktore rizika i komorbiditet.

1. demografski parametri: životna dob i pol;
2. aterosklerotski faktori rizika: hipertenzija, hipertrigliceridemija, pušenje, telesna težina i hiperlipoproteinemije
3. komorbiditet: koronarna arterijska bolest (angina pectoris, predhodni infarkt miokarda, predhodna hirurška ili endovaskularna revaskularizacija miokarda), periferna arterijska bolest (definisana kao kliničko odsustvo perifernih pulsacija, dopler indeksi manji od 0.9 i predhodna hirurška ili endovaskularna revaskularizacija ekstremiteta), hronična bubrežna slabosti, hronična opstruktivna bolest pluća i aneurizmatička bolest aorte.

**Drugu grupu** preoperativnih parametara čine parametri koji su u vezi sa karotidnom bolešću:

1. klinička forma karotidne bolesti: simptomatska ili asimptomatska;
2. morfologija aterosklerotskog plaka: komplikovan plak (ulceracija, intraplakalna hemoragija ili prizidne trombnice mase) i nekomplikovan plak;
3. stepen stenoziranja ipsilateralne karotidne arterije (prema stepenu stenoziranja karotidne arterije pacijenti su podeljeni u tri grupe: I grupu čine pacijenti sa stenozom od 60-75%, II grupu pacijenti sa stenozom od 75-90% i III grupu pacijenti sa stenozom od 90-99%)
4. raniji kontralateralni cerebrovaskularni insult
5. stanje kontralateralne karotidne arterije: prisustvo nesigurne stenoziranja (stenoziranja <75%), prisustvo sigurne stenoziranja (pacijenti podeljeni u dve grupe; I grupu čine pacijenti sa stenozom od 75-90%, a II grupu pacijenti sa stenozom od 90-99%) i prisustvo okluzije kontralateralne karotidne arterije.

**Intraoperativni** parametri uključuju:

1. urgentnost procedure: hitna ili elektivna;
2. vrstu anestezije: regionalna ili opšta;
3. vrstu hirurške procedure: konvencionalna ili everziona endarterektomija;
4. tolerisanje klemovanja karotidnih arterija;
5. upotreba šanta;
6. dužina klemovanja arterije ako šant nije korišćen.

U svim slučajevim dijagnoza karotidne bolesti je postavljena kolor duplex sonografskim pregledom. U slučajevima kada se nije mogla ultrazvučno jasno definisati ekstenzivnost bolesti i visina karotidne bifurkacije, pregled je dopunjavao MSCT pregledom. Svi pacijenti su imali ili >60% simptomatsku ili >75% asimptomatsku karotidnu bolest. Morfologija karotidnog plaka je analizirana ultrazvučnim pregledom i intraoperativnim nalazom i plak je označen kao nekomplikovan ili komplikovan. Karotidni plakovi sa intraplakalnom hemoragijom, ulceracijom i prizidnim trombnim masama su označeni kao komplikovani. Registrovan je stepen stenozе ipsilateralne i kontralateralne karotidne arterije.

### **3.2. Intraoperativni postupak**

Svi pacijenti u ovoj seriji su operisani uz prethodnu punu informisanost o karakteru procedure i pisanu saglasnost za predloženu operaciju. Sve intervencije su započete u lokoregionalnoj anesteziji postignutoj kombinacijom površnog i dubokog cervikalnog bloka, uz kliničko praćenje neurološkog stanja pacijenta od strane anesteziologa tokom cele procedure. Nakon preparisanja karotidnih arterija i sistemske heparinizaciji vrši se probno klemovanje karotidnih arterija uz farmakološki indukovanu hipertenziju za više od 20% od normalne vrednosti krvnog pritiska. Tokom probnog klemovanja klinički se testira neurološki status pacijenta u periodu od 3 minuta. Kod pacijenata bez neuroloških promena tokom probnog klemovanja, operacija se nastavlja everzionom karotidnom endarterektomijom. U slučajevima razvoja neuroloških simptoma tokom probnog klemovanja karotidnih arterija, operacija se nastavlja konvencionalnom endarterektomijom uz upotrebu intraluminalnog protektivnog šanta. Po učinjenoj endarterektomiji, arteriotomija se zatvara dakronskim pačem impregniranog polyester (Dacron®) grafta. Ukoliko tokom probnog klemovanja nastane

izrazita motorna uznemirenosti ili neurološko stanje pacijenta koje sprečava sigurno plasiranje intraluminalnog protektivnog šanta, pacijent se pre njegovog plasiranja uvodi u opštu endotrahealnu anesteziju. Takođe, ukoliko se neurološki deficit kao posledica netolerisanja klemovanja karotidnih arterija javi kasnije, tokom već započete everzione endarterektomije, učini se prvo endarterektomija, a zatim plasira šant i učini reimplantacija arterije. Dužina klemovanja karotidnih arterija tokom operacija koje nisu zahtevale upotrebu šanta je mereno i analizirano.

Pacijenti su praćeni tokom prvih 30 postoperativnih dana i registrovani su mortalitet i komplikacije. Pod komplikacijama su podrazumevane neurološke komplikacije, kardiološke komplikacije, respiratorne komplikacije, infekcija rane i krvarenje. Periproceduralna neurološka komplikacija je definisana kao tranzitni ishemijski atak (TIA) ako je novonastali neurološki deficit trajao do 24 sata uz potpun oporavak; manji moždani udar ako je novonastali neurološki deficit trajao duže od 24 sata i imao blage simptome koji nisu onesposobljavali bolesnika; veliki moždani udar ako je neurološki deficit trajao više od 24 sata i rezultirao dugotrajnom paralizom, komom ili smrtnim ishodom. Dijagnoza perioperativnog infarkta miokarda je ustanovljena od strane kardiologa kod pacijenata sa povećanjem kardiospecifičnih enzima i elektrokardiografskim promenama ili simptomima koji su u skladu sa ishemijom miokarda. Dijagnoza infekcije i hematoma rane je postavljana kliničkim ili kolor dupleks ultrasonografskim pregledom. Mortalitet i sve komplikacije koje su se javile tokom boravka u bolnici i/ili do 30 postoperativnih dana smatrali su se „perioperativnim”.

### **3.3. Statistička analiza**

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost (standardna devijacija), medijana (raspon) i broj (%). Razlika između grupa testirana je metodama parametarske statistike (Studentov t test za normalno distribuirane podatke i Mann Whitney U test za podatke čija distribucija odstupa od normalne) i metodama neparametarske statistike (Hi kvadrat test, Fisherov egzaktni test). Univarijatnom analizom procenjen je uticaj sledećih preoperativnih i intraoperativnih parametara na pojavu neželjenih perioperativnih događaja: demografski podaci, aterosklerotski faktori rizika, komorbiditet, klinička forma karotidne bolesti, morfologija aterosklerotskog plaka, stepen stenozе ipsilateralne

karotidne arterije, raniji kontralateralni cerebrovaskularni insult, stepen stenozе kontralateralne karotidne arterije, hitnost procedure, vrsta anestezije, vrsta hirurške procedure, tolerisanje klemovanja karotidnih arterija, upotreba šanta, dužina klemovanja arterija. U grupi dijabetičara procenjen je i uticaj tipa šećerne bolesti, vrste antidijabetične terapije i vrednosti HbA1c. Svi faktori čiji je uticaj dostigao statističku značajnost uneti su u multivarijantni regresioni model koji je dao ocenu njihove nezavisne prediktivne vrednosti na ishod lečenja. Statistički značajnim smatrano je  $P < 0.05$ . Analize su obavljene sa SPSS softverom, verzija 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois).

## 4.0 REZULTATI

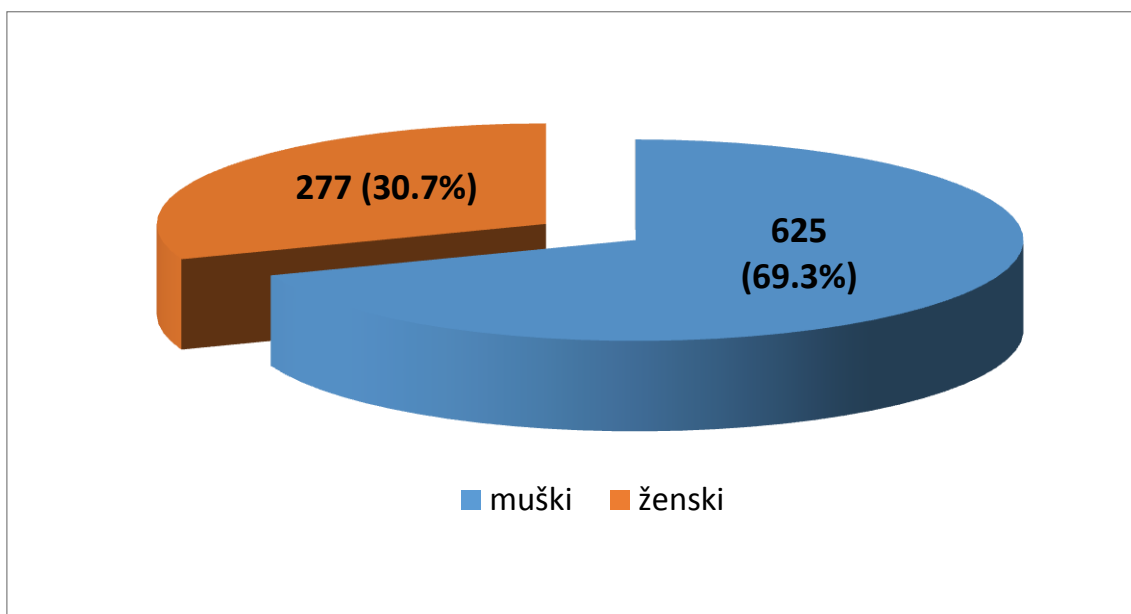
### 4.1 Uvod

Tokom dvogodišnjeg perioda ispitivanja evaluirano je i operisano 1093 pacijenta zbog karotidne stenozantne bolesti sa ciljem uključivanja u studiju. U studiju nije uključen ili je iz nje isključen 191 pacijent zbog:

- odbijanja učestvovanja u studiji - 32 pacijenta
- operacije karotidne restenoze - 2 pacijenta
- interponiranja sintetskog grafta usled ekstenzivne karotidne bolesti - 67 pacijenata
- hirurške revaskularizacije miokarda ili aortne hirurgije u ranom postoperativnom periodu - 48 pacijenata
- povlačenja iz studije i gubitka tokom perioda praćenja - 42 pacijenta

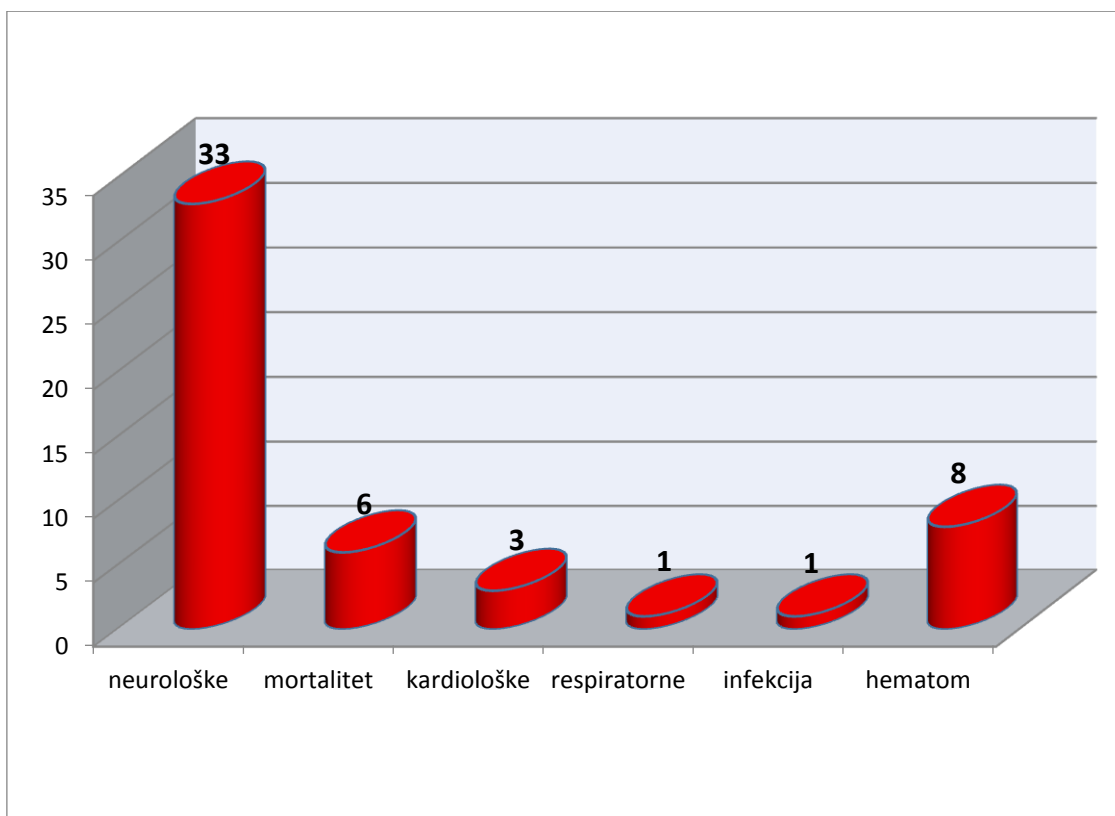
U studiju je uključeno ukupno 902 pacijenta kojima je učinjena karotidna endarterektomije zbog primarne karotidne stenozne.

Prosečna životna dob pacijenata uključenih u studiju je bila  $67.95 \pm 7.72$  godine. Populaciju bolesnika je činilo 625 (69.3%) pacijenata muškog i 277 (30.7%) ženskog pola (Grafikon 1.).



**Grafikon 1.** Distribucija polova u studijskoj grupi

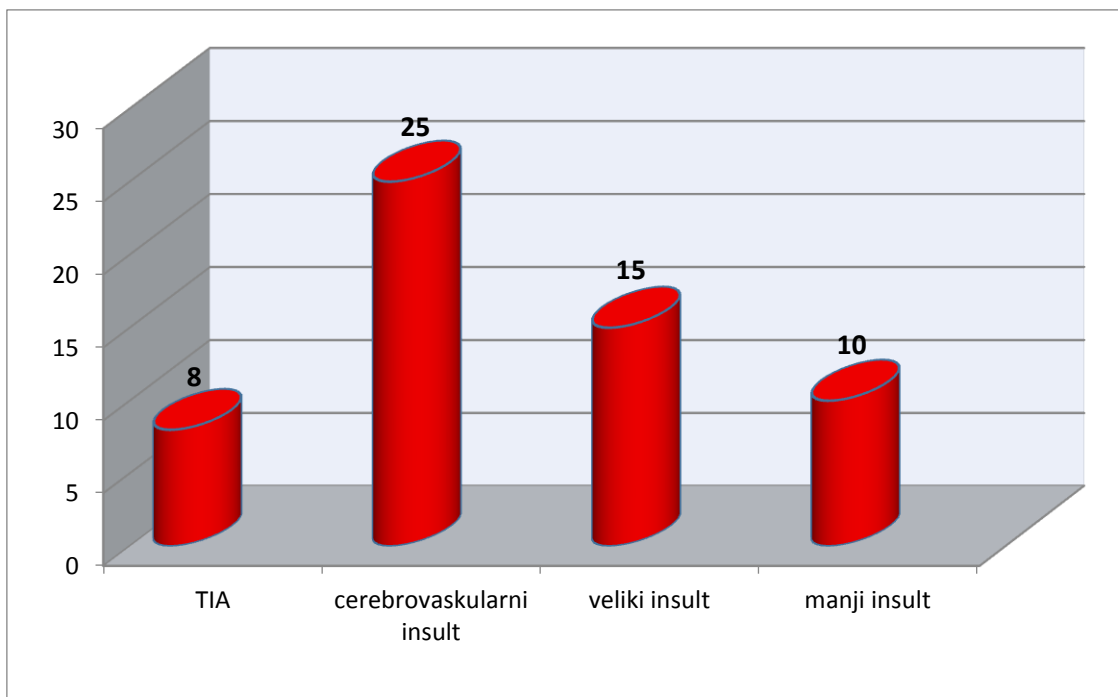
U ranom postoperativnom periodu je bilo 6 (0.66%) smrtnih ishoda i svi su nastupili kao posledica moždanog udara. Bilo je i 33 (3.66%) neurološke komplikacije, 3 (0.33%) kardiološke komplikacije, 1 (0.11%) respiratorna komplikacija u vidu prolongirane mehaničke ventilacije, 1 (0.11%) infekcija rane i 8 (0.89%) hematoma rane koji su zahtevali hiruršku reintervenciju (Grafikon 2.).



**Grafikon 2.** Distribucija perioperativnih komplikacija u studijskoj grupi

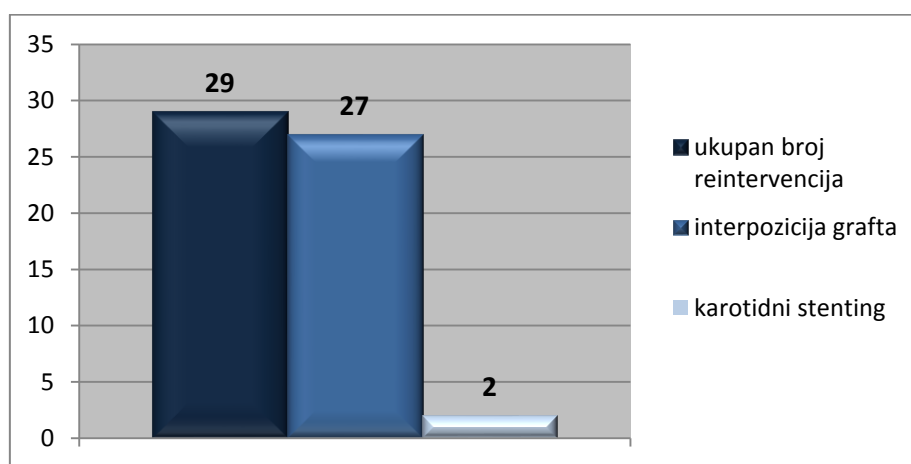
Od 33 neurološke komplikacije, tranzitorni ishemijski atak (TIA) je imalo 8 pacijenata. U jednom slučaju TIA je bila posledica distalne embolizacije nastale nakon učinjene karotidne endarterektomije, dok je u ostalih sedam bila posledica hipoperfuzije usled postoperativne tromboze karotidne arterije. Svi ovi pacijenti su se kompletno oporavili, bez neuroloških sekvela odmah nakon učinjene reintervencije. Moždani udar je imalo 25 pacijenata; 10 manji, a 15 veći insult. Grafikon 3. prikazuje distribuciju neuroloških komplikacija u studijskoj grupi.





**Grafikon 3.** Distribucija neuroloških komplikacija u studijskoj grupi

Moždani udar, intraoperativno u toku karotidne endarterektomije su doživela 2 pacijenta (jedan pacijent je neposredno pre klemovanja karotidne arterije razvio neurološki deficit, a drugi tokom probnog klemovanja), dok je jedan pacijent doživeo moždani udar dvadeset drugog postoperativnog dana kao posledica tromboze operisane unutrašnje karotidne arterije. Ova tri pacijenta zajedno sa pacijentom koji je imao TIA usled distalne embolizacije su tretirana medikamentozno, dok je ostalih 29 reintervenirano.



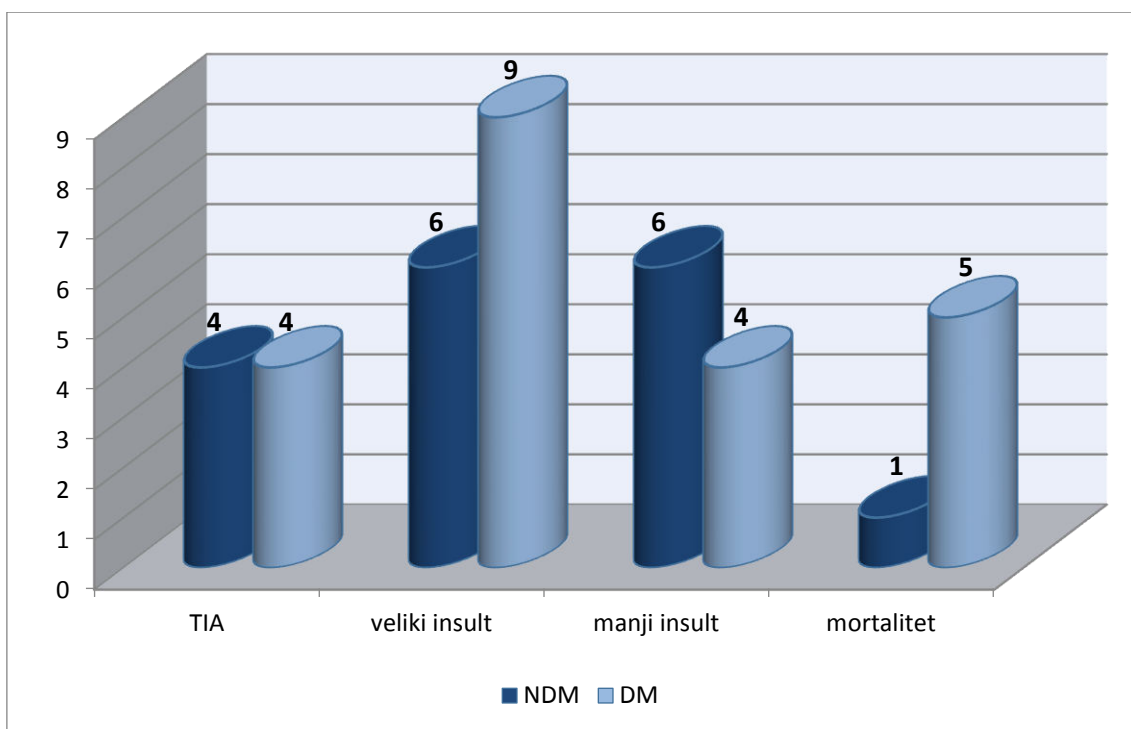
**Grafikon 4.** Distribucija pacijenata prema vrsti reintervencije

U 27 slučajeva je učinjena resekcija unutrašnje karotidne arterije i interpozicija sintetskog grafta, a u dva nakon kontrolne angiografije karotidni stenting. (Grafikon 4.)

#### 4.2. Uticaj dijabetes melitusa

Bolesnici uključeni u studiju su bili podeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili bolesnici koji nemaju dijabetes melitus (NDM grupa) i kojih je bilo 606 (67.18%), a drugu bolesnici koji imaju dijabetes melitus (DM grupa) i kojih je bilo 296 (32.81%).

Od 33 neurološke komplikacije, 16 (2.64%) je bilo u NDM grupi, a 17 (5.74%) u DM grupi. TIA je imalo 4 (0.66%) bolesnika u NDM i 4 (1.35%) u DM grupi. Moždani udar je imalo 12 (1.98%) u NDM i 13 (4.39%) u DM grupi. Blaži moždani udar je imalo 6 (0.99%) bolesnika u NDM i 4 (1.35%) u DM grupi, a teži 6 (0.99%) u NDM i 9 (3.04%) u DM grupi. U NDM grupi je preminuo je 1 (0.16%) bolesnik, a u DM grupi 5 (1.68 %) bolesnika. Grafikon 5. prikazuje distribuciju neuroloških komplikacija i mortaliteta u NDM i DM grupi bolesnika.



**Grafikon 5.** Distribucija neuroloških komplikacija i mortaliteta u grupi bolesnika koji nemaju (NDM) i imaju (DM) dijabetes melitus

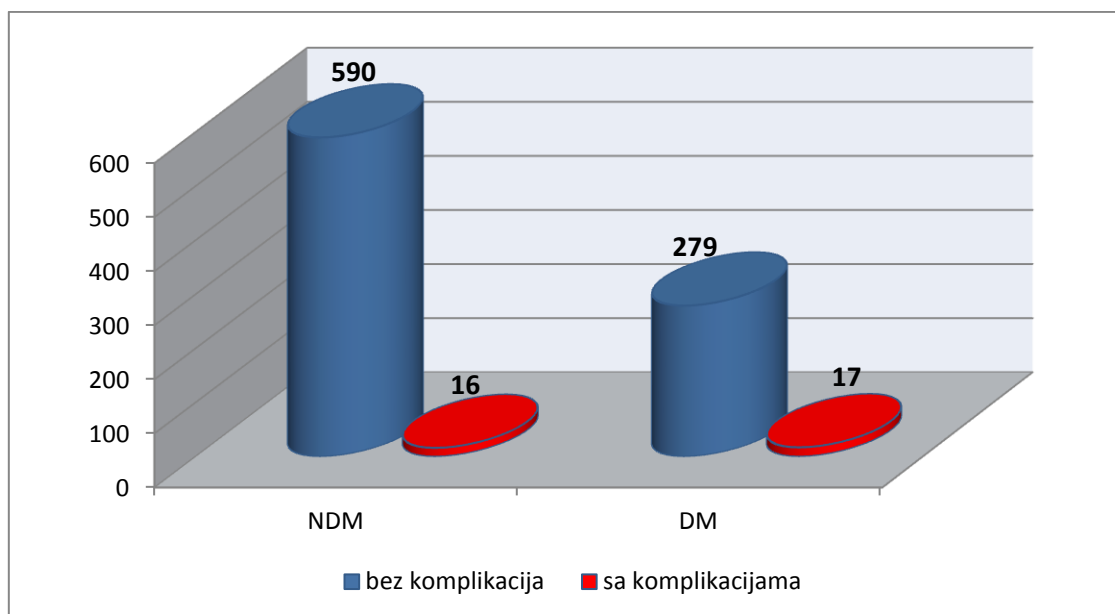
Akutni infarkt miokarda je imao 1 (0.16%) bolesnik u NDM i 2 (0.67%) u DM grupi, respiratorne komplikacije 1 (0.16%) bolesnik u NDM grupi, infekciju rane 1 (0.33%) u DM grupi, a hematom rane koji je zahtevao hiruršku reintervenciju 4 (0.66%) bolesnika u NDM i 4 (1.35%) u DM grupi.

Incidenca svih neuroloških komplikacija je bila statistički značajno veća u DM grupi (2.64% vs 5.74%, P=0.02) u odnosu na NDM grupu. Analizirajući vrstu i težinu neuroloških komplikacija, moždani udar je bio češći (1.98% vs 4.4%, P=0.04) i teži (0.99% vs 3.04%, P=0.04) kod dijabetičara, dok se incidenca TIA (0.6% vs 1.35%, P=0.45) nije statistički razlikovala između ove dve grupe. Mortalitet je takođe statistički značajno bio češći u DM grupi (0.16% vs 1.68%, P=0.01), kao i 30-dnevne neurološke komplikacije/mortalitet (2.64% vs 5.74%, P=0.02) (Grafikon 6.). Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu kardioloških i respiratornih komplikacija, kao i infekcije i hematoma rane između ove dve grupe bolesnika (Tabela 1.).

**Tabela 1.** Perioperativni (<30 dana) rezultati za NDM i DM grupu pacijenata

Obeležje	NDM grupa (n=606)	DM grupa (n=296)	P
Neurološke komplikacije			
Tranzitorni ishemijski atak	4 (0.66%)	4 (1.35%)	0.45
Moždani udar	12 (1.98%)	13 (4.4%)	<b>0.04</b>
Blaži moždani udar	6 (0.99%)	4 (1.35%)	0.73
Teži moždani udar	6 (0.99%)	9 (3.04%)	<b>0.04</b>
Sve neurološke komplikacije	16 (2.64%)	17 (5.74%)	<b>0.02</b>
Mortalitet	1 (0.16%)	5 (1.68%)	<b>0.01</b>
Neurološke komplikacije/mortalitet	16 (2.64%)	17 (5.74%)	<b>0.02</b>
Komplikacije			
Kardiološke	1 (0.16%)	2 (0.67%)	0.20
Respiratorne	1 (0.16%)	0 (0%)	1.00
Infekcija rane	0 (0%)	1 (0.33%)	0.32
Hematom rane	4 (0.66%)	4 (1.35%)	0.45

NDM-bolesnici koji nemaju dijabetes melitus, DM-bolesnici koji imaju dijabetes melitus



**Grafikon 6.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) u grupi bolesnika koji nemaju (NDM) i imaju (DM) dijabetes melitus

Dijabetes melitus je statistički značajno uticao na nastanak 30-dnevnih neurološke/mortalitet komplikacija (OR=2.62, 95%CI 1.49-6.23, P=0.01) u celoj grupi.

#### 4.2.1. Prema tipu dijabetes melitusa

Od 296 pacijenata koji su imali dijabetes melitus, 15 (5.1%) je imalo tip 1, a 281 (94.9%) tip 2. U Tabeli 2. su prikazani perioperativni rezultati za tip 1 i tip 2 dijabetes melitus.

**Tabela 2.** Perioperativni (<30 dana) rezultati za tip 1 i tip 2 dijabetes melitus

Obeležje	DM 1 (n= 15)	DM 2 (n=281)	P
<b>Neurološke komplikacije</b>			
Tranzitorni ishemijski atak	0 (0%)	4 (1.42%)	1.00
Moždani udar	0 (0%)	13 (4.62%)	1.00
Sve neurološke komplikacije	0 (0%)	17 (6.04%)	1.00
Mortalitet	0 (0%)	5 (1.77%)	1.00
<b>Komplikacije</b>			
Kardiološke	0 (0%)	2 (0.71%)	1.00
Respiratorne	0 (0%)	0 (0%)	1.00
Infekcija rane	0 (0%)	1 (0.35%)	1.00
Hematom rane	0 (0%)	4 (1.42%)	1.00

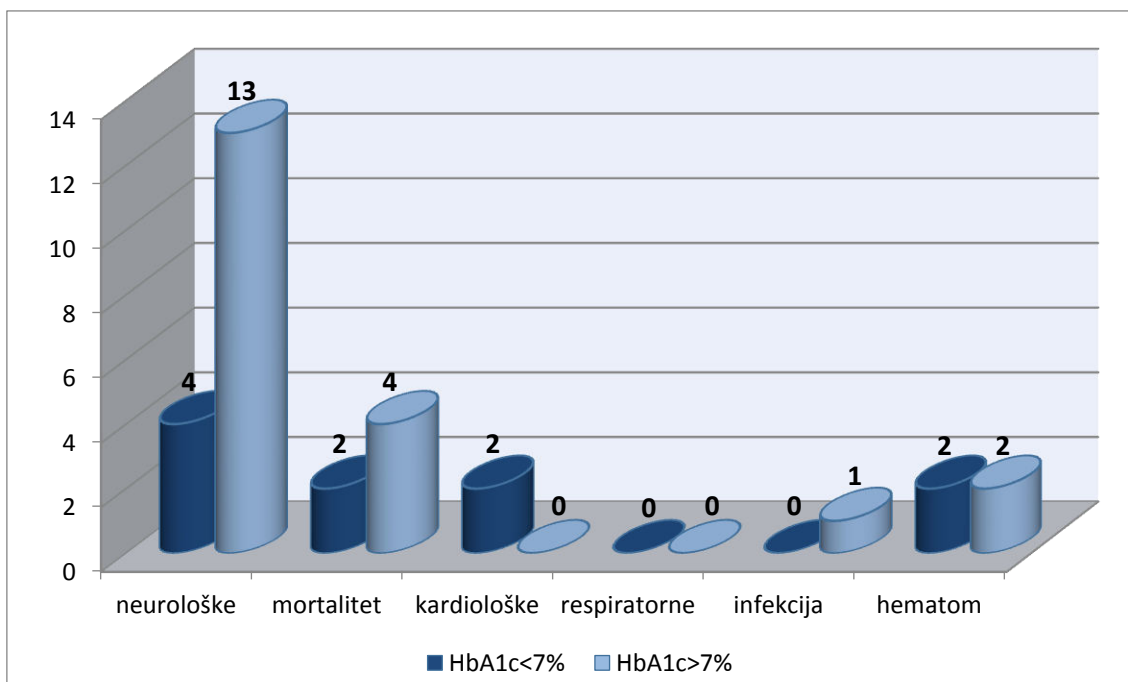
DM- dijabetes melitus

U grupi bolesnika sa tip 1 dijabetes melitusom nije bilo komplikacija ni smrtnog ishoda, te poređenjem ove dve grupe bolesnika nije nađena statistički značajna razlika u mortalitetu i nastanku perioperativnih komplikacija.

Tip dijabetes melitusa nije statistički značajno povećavao verovatnoću nastanka 30-dnevnih neuroloških komplikacija/mortaliteta (OR=1.05, 95%CI 0.71-1.56, P=0.81) u grupi dijabetičara.

#### 4.2.2. Prema vrednostima glikoziliranog hemoglobina

Svi dijabetičari su prema vrednostima glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) podeljeni u dve grupe. Kada su međusobno upoređivani prema vrednostima HbA1c, grupa dijabetičara sa vrednostima HbA1c>7% je imala veću incidencu moždanog udara (2% vs 6.85%, P=0.04) i incidencu svih neuroloških komplikacija (2.66% vs 8.90%, P=0.03), a manju TIA (0.7% vs 2.1%, P=0.36) u odnosu na grupu sa vrednostima HbA1c<7%. Sa druge strane nije nađena razlika u incidenci mortaliteta između ove dve grupe (0.66% vs 2.74%, P=0.20). Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu kardioloških i respiratornih komplikacija, kao i infekcije i hematoma rane između ove dve grupe bolesnika. Distribucija komplikacija je prikazana na (Grafikonu 7. i 8. i Tabeli 3.).

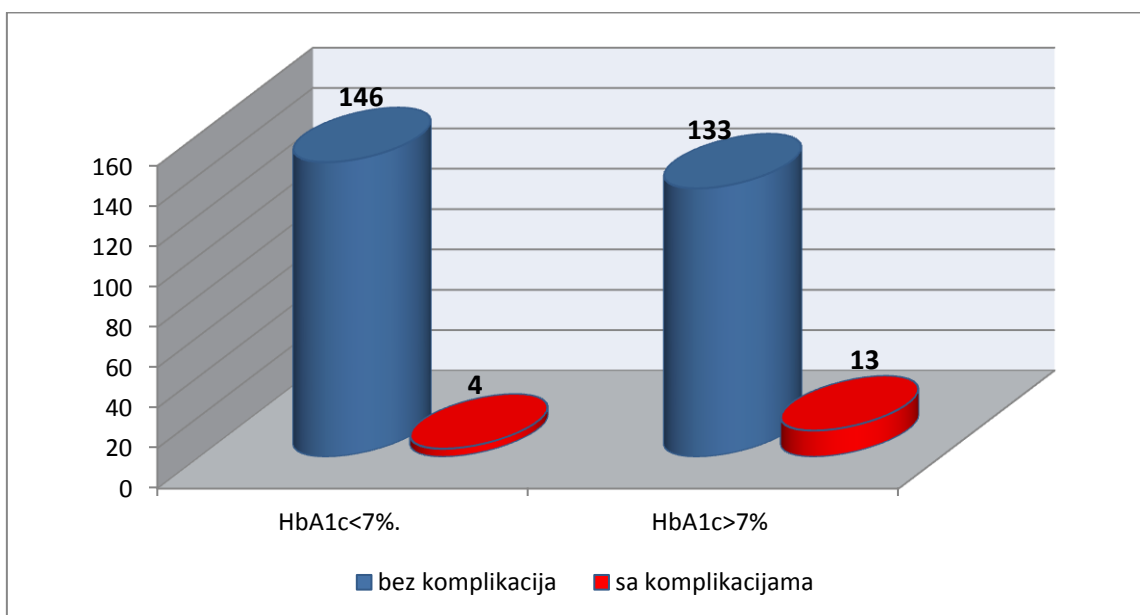


**Grafikon 7.** Distribucija perioperativnih komplikacija u grupi bolesnika sa dijabetes melitusom prema vrednostima HbA1c

**Tabela 3.** Perioperativni (<30 dana) rezultati bolesnika sa dijabetes melitusom podeljeni na osnovu vrednosti HbA1c

Obeležje	HbA1c<7% (n=150)	HbA1c>7% (n=146)	P
<b>Neurološke komplikacije</b>			
Tranzitorni ishemijski atak	1 (0.66%)	3 (2.05%)	0.36
Moždani udar	3 (2.0%)	10 (6.84%)	<b>0.04</b>
Sve neurološke komplikacije	4 (2.66%)	13 (8.90%)	<b>0.03</b>
Mortalitet	1 (0.66%)	4 (2.74%)	0.20
Neurološke komplikacije/mortalitet	4 (2.66%)	13 (8.90%)	<b>0.03</b>
<b>Komplikacije</b>			
Kardiološke	2 (1.33%)	0 (0%)	0.48
Respiratorne	0 (0%)	0 (0%)	-
Infekcija rane	0 (0%)	1 (0.68%)	0.49
Hematom rane	2 (1.33%)	2 (1.37%)	1.00

HbA1c-glikozilirani hemoglobin

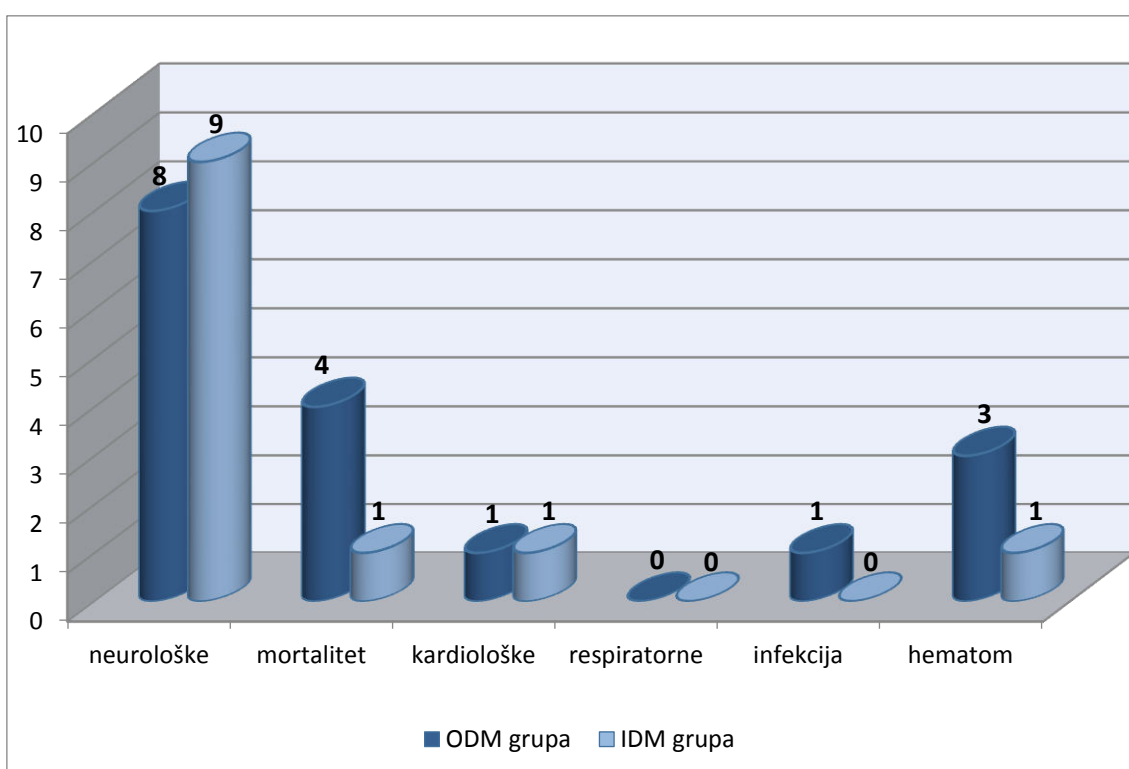


**Grafikon 8.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) prema nivou HbA1c

Univarijantnom analizom, bolesnici sa vrednostima HbA1c>7% su imali statistički značajno veću verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke /mortalitet) komplikacija (OR=1.57, 95%CI 1.09-2.08, P=0.03) u grupi dijabetičara.

### 4.2.3. Prema načinu regulacije glikemije

Od 296 dijabetičara, 83 (28.04%) su insulinom regulisala glikemiju, a 213 (71.96%) oralnim agensima (Grafikon 6.). Poređenjem ove dve grupe dijabetičara, incidenca ukupnih neuroloških komplikacija (3.75% vs 10.84%,  $P=0.02$ ) je bila statistički značajno veća u grupi bolesnika koji su insulinom regulisali glikemiju, dok incidence moždanog udara (3.28% vs 7.22%,  $P=0.20$ ), TIA (0.46% vs 3.61%,  $P=0.07$ ) i mortaliteta nisu bile značajne. Distribucija komplikacija je data na Grafikonu 9. i 10. i u Tabeli 4.).

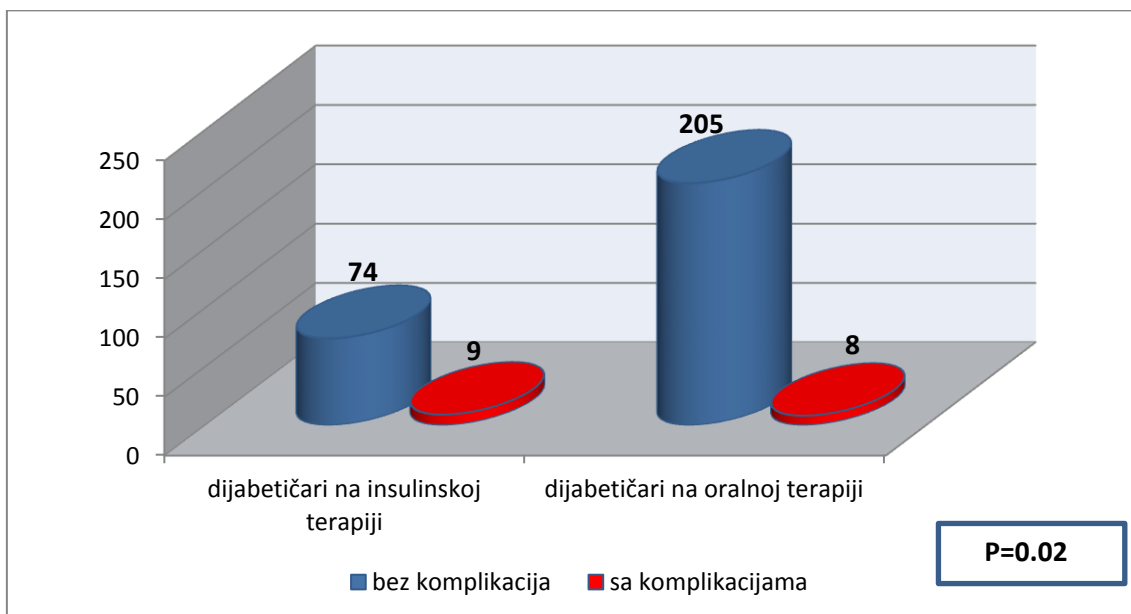


**Grafikon 9.** Distribucija perioperativnih komplikacija kod bolesnika koji insulinom (IDM) i oralnim agensima (ODM) regulišu glikemiju

**Tabela 4.** Perioperativni (<30 dana) rezultati kod bolesnika sa dijabetes melitusom prema načinu regulacije glikemije

Obeležje	ODM (n=213)	IDM (n=83)	P
Neurološke komplikacije			
Tranzitorni ishemijski atak	1 (0.46%)	3 (3.61%)	0.07
Moždani udar	7 (3.28%)	6 (7.22%)	0.20
Sve neurološke komplikacije	8 (3.75%)	9 (10.84%)	<b>0.02</b>
Mortalitet	4 (1.87%)	1 (1.20%)	0.20
Neurološke komplikacije/mortalitet	8 (3.75%)	9 (10.84%)	<b>0.02</b>
Komplikacije			
Kardiološke	1 (0.47%)	1 (1.20%)	0.48
Respiratorne	0 (0%)	0 (0%)	-
Infekcija rane	1 (0.47%)	0 (0%)	1.00
Hematom rane	3 (1.40%)	1 (1.20%)	1.00

ODM-bolesnici koji oralnim agensima regulišu glikemiju, IDM-bolesnici koji insulinom regulišu glikemiju

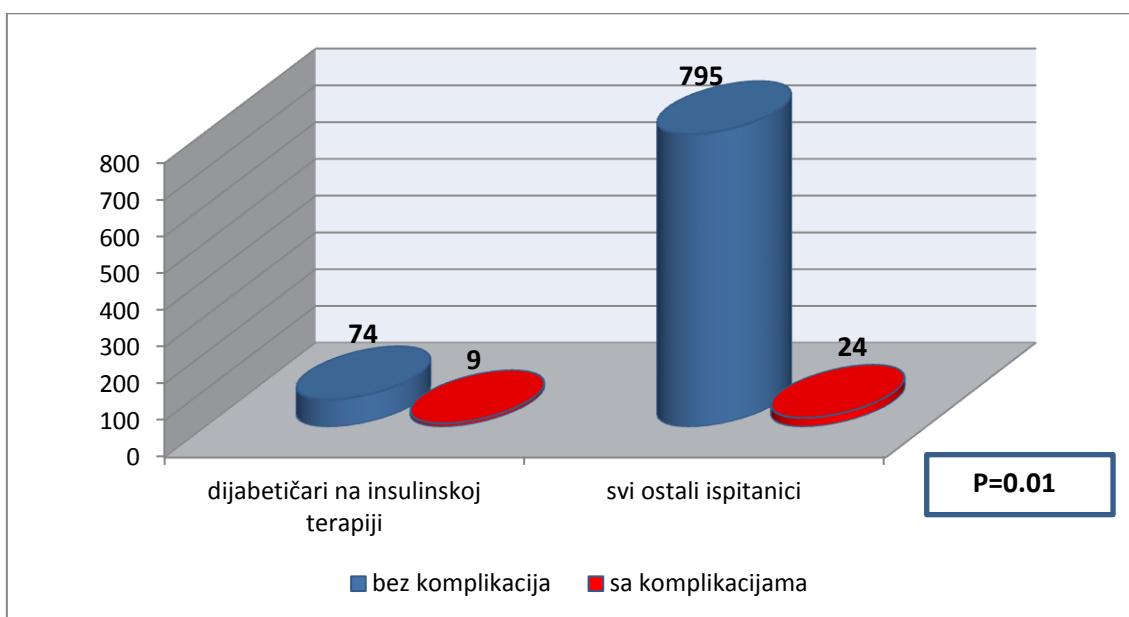


**Grafikon 10.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) prema načinu regulacije glikemije

Dijabetičari koji su insulinom regulisali glikemiju su statistički značajno imali veću verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=3.11,



95%CI 1.71-5.09, P=0.02) u odnosu na bolesnike koji su glikemiju regulisali oralnim agensima.



**Grafikon 11.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) između dijabetičara koji regulišu glikemiju insulinom i svih drugih ispitanika

Posmatrani u celoj studijskoj grupi, dijabetičari koji su insulinom regulisali glikemiju su statistički visoko značajno imali veću incidencu 30-dnevnih neuroloških komplikacija/mortalitet (10.84% vs 2.9%, P=0.01) u odnosu na sve druge ispitanike (Grafikon 11.) Ovi bolesnici su imali statistički visoko značajan rizik za nastanak 30-dnevnih neuroloških komplikacija/mortaliteta u odnosu na sve druge bolesnike (OR=3.59, 95%CI 2.10-6.12, P<0.01).

### 4.3. Preoperativni parametri koji nisu u vezi sa karotidnom bolešću

#### 4.3.1 Demografski faktori

Osnovni demografski podaci za celu grupu i NDM i DM grupu su prikazani u Tabeli 5.

**Starost:** prosečna starost studijske grupe bolesnika je bila  $67.95 \pm 7.72$  godina, dok je prosečna starost pacijenata u NDM grupi bila  $67.96 \pm 7.81$ , a u DM grupi pacijenata  $67.91 \pm 7.39$ . Nije bilo statistički značajne razlike između ove dve grupe po godinama starosti (P=0.92).

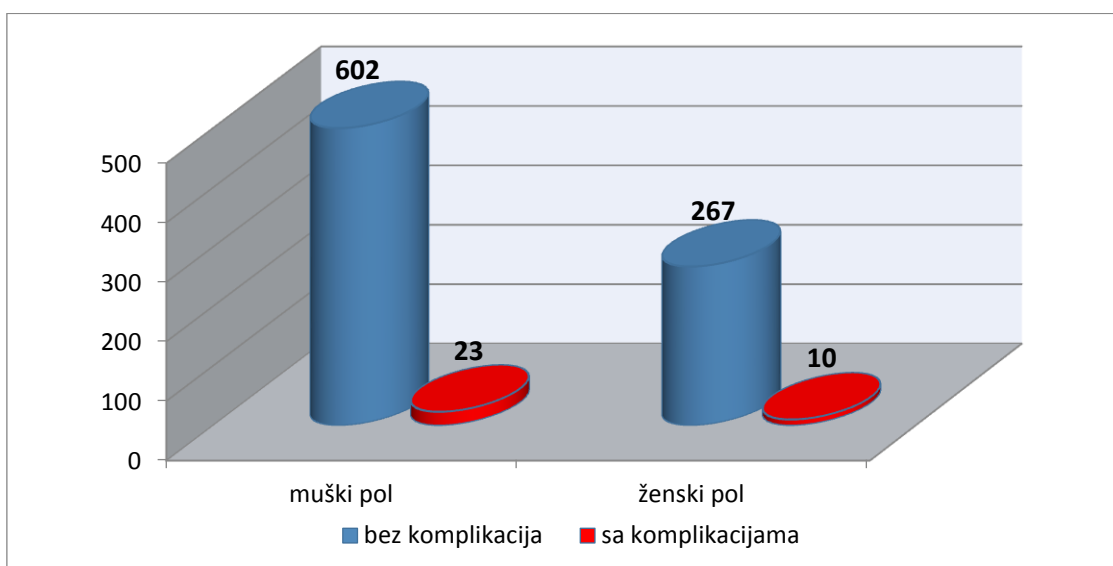
Posmatrano kao kontinuirana varijabla, starost univarijantnom analizom je statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.02, 95%CI 1.005-1.11, P=0.04) u celoj studijskoj grupi.

**Tabela 5.** Osnovni demografski podaci za NDM, DM i celu grupu bolesnika

Obeležje	N=902	NDM grupa (n=606)	DM grupa (n=296)	P
Starost	67.95±7.72	67.96±7.81	67.91±7.39	0.92
Muški pol	625 (69.21%)	413 (68.15%)	212 (71.62%)	0.31
Ženski pol	277 (30.71%)	193 (31.85%)	84 (28.38%)	0.32

N- ukupan broj bolesnika u studiji, NDM-bolesnici koji nemaju dijabetes melitus, DM-bolesnici koji imaju dijabetes melitus

**Pol:** ukupno je bilo 625 (69.29%) pacijenata muškog i 277 (30.71%) ženskog pola. U NDM grupi je bilo 413 (68.15%) pacijenata muškog i 193 (31.85%) ženskog pola, odnosno 212 (71.62%) pacijenata muškog i 84 (28.38%) ženskog pola u DM grupi. Nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji muškog i ženskog pola između NDM i DM grupe bolesnika (P=0.31 i P=0.32). Bilo je 23 (3.68%) komplikacije kod muškog i 10 (3.61%) kod ženskog pola. (Grafikon 12.)



**Grafikon 12.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) prema polu bolesnika

Vrsta pola nije statistički značajno uticala na verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.08, 95%CI 0.70-1.49, P=0.68) u celoj studijskoj grupi.

#### 4.3.2 Faktori rizika i laboratorijske vrednosti

Distribucija faktora rizika i laboratorijskih vrednosti pokazatelja ateroskleroze za NDM, DM i celu grupu bolesnika je prikazana u Tabeli 6.

##### **Faktori rizika**

Distribucija komplikacija prema faktorima rizika je data na Grafikonu 13.

**BMI:** prosečne vrednosti BMI u celoj grupi su bile  $26.22 \pm 3.75$ . Dijabetičari su imali značajno veći BMI u odnosu na bolesnike koji nemaju dijabetes melitus ( $25.83 \pm 3.74$  vs  $27.01 \pm 3.64$ ,  $P < 0.01$ ).

Posmatrano kao kontinuirana varijabla, univarijantnom analizom povećanje BMI je statistički značajno povećavalo verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortaliteta) komplikacija (OR=1.1, 95%CI 1.01-1.22, P=0.02) u celoj studijskoj grupi.

**Pušenje:** bilo je 554 (61.41%) bolesnika koji su pušili, statistički značajno više u DM grupi (P=0.02). Bila je 21 (3.79%) komplikacija kod bolesnika koji su bili pušači i 12 (3.44%) kod bolesnika koji nisu pušili.

Pušenje nije statistički značajno povećavalo verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.44, 95%CI 0.76-3.15, P=0.35) u celoj studijskoj grupi.

**Hipertenzija:** hipertenziju je imalo 845 (93.68%) bolesnika, statistički značajno više u DM grupi (P<0.01). Bilo je 32 (3.78%) komplikacije kod bolesnika koji su imali hipertenziju i 1 (1.75%) kod bolesnika koji je nisu imali.

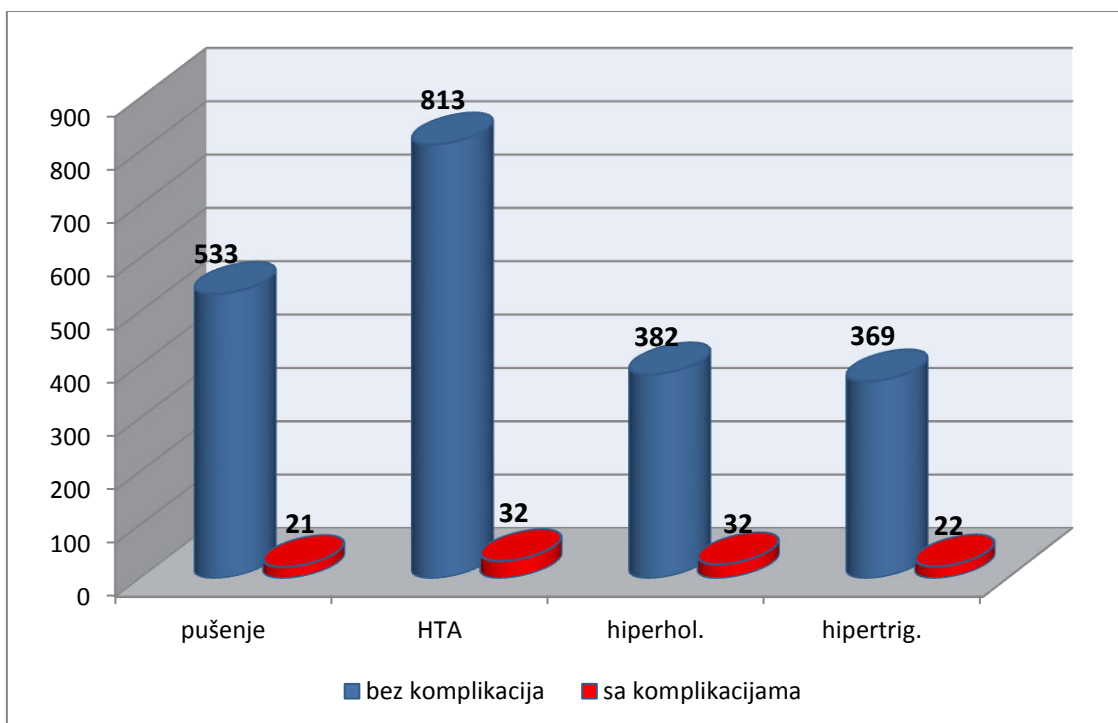
Hipertenzija nije statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.41, 95%CI 0.65-2.10, P=0.38) u celoj studijskoj grupi.

**Hiperlipoproteinemija:** hiperlipoproteinemiju je imalo 408 (45.23%) bolesnika bez statističke razlike u distribuciji između NDM i DM grupe bolesnika (P=0.66). Bilo je 26 (6.37%) komplikacija u grupi bolesnika koji su imali hiperlipoproteinemiju, a 7 (1.42%) u grupi bolesnika koji je nisu imali.

Prisustvo hiperlipoproteinemije je statistički značajno povećavalo verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortaliteta) komplikacija (OR=1.89, 95%CI 1.31-3.05, P=0.03) u celoj studijskoj grupi.

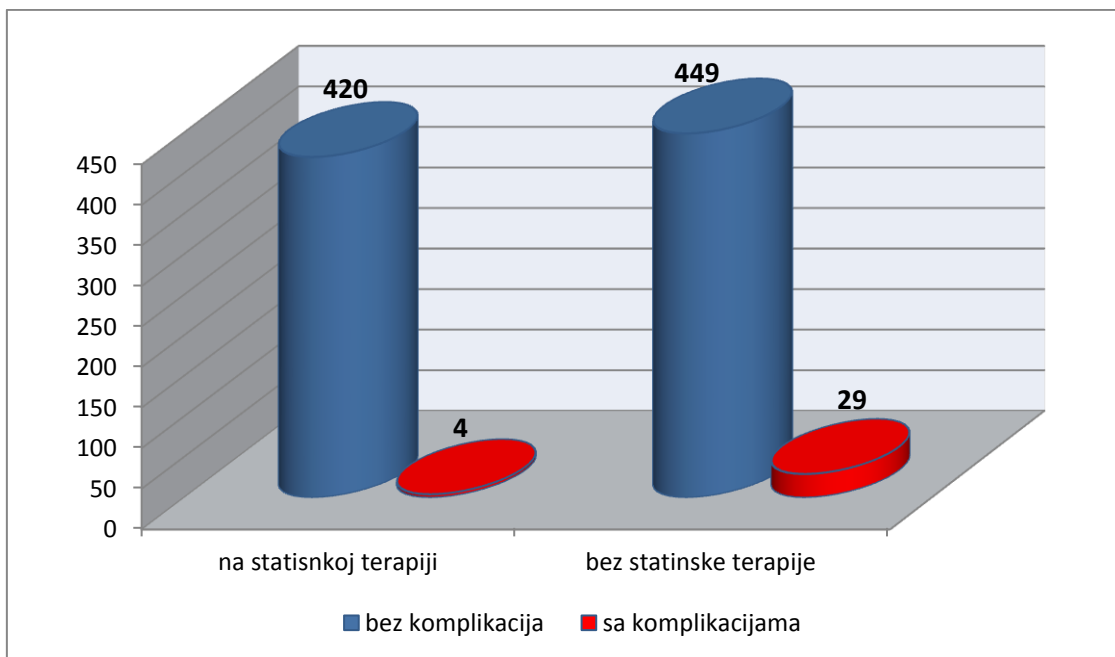
**Hipertrigliceridemija:** hipertrigliceridemiju je imalo 391 (43.34%) bolesnik, statistički značajno više u DM grupi bolesnika (P<0.01). Bilo je 22 (5.62%) komplikacije u grupi bolesnika koji su imali hipertrigliceridemiju i 11 (2.15%) u grupi bolesnika koji je nisu imali.

Prisustvo hipertrigliceridemija je statistički značajno povećavalo verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=2.06, 95%CI 1.14-3.21, P=0.04) u celoj studijskoj grupi.



**Grafikon 13.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) prema faktorima rizika

**Statinska terapija:** na terapiji statinima je bilo 424 (47%) bolesnika, statistički značajno više u DM grupi (P<0.01). Bilo je 4 (0.94%) komplikacije kod bolesnika koji su uzimali statinsku terapiju i 29 (6.06%) kod bolesnika koji je nisu uzimali. (Grafikon 14.)



**Grafikon 14.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) u zavisnosti od upotrebe statina

Upotreba statina je statistički značajno imala protektivni efekat, smanjujući verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR= 0.64, 95%CI 0.28-0.85, P=0.02) u celoj studijskoj grupi.

**Laboratorijske vrednosti pokazatelja ateroskleroze:** bolesnici sa DM su na prijemu imali statistički značajno veće vrednosti glikemije ( $5.95 \pm 1.10$  vs  $8.79 \pm 3.27$ ,  $P < 0.01$ ), LDL ( $2.98 \pm 1.09$  vs  $3.42 \pm 1.13$ ,  $P < 0.01$ ) i triglicerida ( $1.62 \pm 0.92$  vs  $2.20 \pm 1.14$ ,  $P < 0.01$ ), dok su vrednosti HDL ( $1.16 \pm 0.37$  vs  $1.07 \pm 0.25$ ,  $P < 0.01$ ) bile statistički značajno manje u odnosu na bolesnike koji ga nemaju. Vrednosti ukupnog holesterola se nisu statistički značajno razlikovale između ove dve grupe bolesnika ( $P = 0.51$ )

Posmatrane kao kontinuirana varijabla, univarijantna analiza je pokazala da povećanje vrednosti holesterola (OR=1.91, 95%CI 1.17-3.32, P=0.02), LDL holesterola (OR=2.29, 95%CI 1.31-3.89, P=0.02) i triglicerida (OR=1.32, 95%CI 1.007-1.57, P=0.04) statistički značajno povećava verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija u celoj studijskoj grupi, dok povećanje glikemije nije imalo uticaja (OR=1.21, 95%CI 0.88-1.45, P=0.29).

Tabela 6. Faktori rizika i laboratorijske vrednosti aterosklerotskih parametara za NDM, DM i celu grupu bolesnika

Obeležje	N=902	NDM (n=606)	DM (n=296)	P
<b>Faktori rizika</b>				
BMI	26.22±3.75	25.83±3.74	27.01±3.64	< <b>0.01</b>
Pušenje	554 (61.41%)	389 (64.19%)	165 (55.74%)	<b>0.02</b>
Hipertenzija	845 (93.68%)	558 (92.08%)	287 (96.95%)	< <b>0.01</b>
Hiperholesterolemija	408 (45.23%)	269 (44.39%)	139 (46.95%)	0.66
Hipertrigliceridemija	391 (43.34%)	212 (34.98%)	179 (60.45%)	< <b>0.01</b>
Statinska terapija	424 (47.00%)	256 (42.24%)	168 (56.75%)	< <b>0.01</b>
<b>Laboratorija</b>				
Glikemija (mmol/l)	6.88±2.47	5.95±1.10	8.79±3.27	< <b>0.01</b>
Holesterol (mmol/l)	5.16±1.28	5.17±1.29	5.11±1.33	0.51
HDL (mmol/l)	1.17±0.29	1.16±0.37	1.07±0.25	< <b>0.01</b>
LDL (mmol/l)	3.17±1.07	2.98±1.09	3.42±1.13	< <b>0.01</b>
Trigliceridi (mmol/l)	1.84±1.00	1.62±0.92	2.20±1.14	< <b>0.01</b>

N- ukupan broj bolesnika u studiji, NDM-bolesnici koji nemaju dijabetes melitus, DM-bolesnici koji imaju dijabetes melitus, BMI-indeks telesne mase, HDL-lipoprotein velike gustine, LDL- lipoprotein male gustine

### 4.3.3 Komorbiditet

Distribucija komorbiditeta u NDM, DM i celoj grupu bolesnika je prikazana u Tabeli 7. Grafikon 15. prikazuje distribuciju komplikacija.

**Koronarna bolest:** je bila zastupljena u 35.01% (317) slučajeva, bez statistički značajne razlike u distribuciji između NDM i DM grupe bolesnika (P=0.11). Bilo je 27 (8.51%) komplikacija u grupi bolesnika koji su imali koronarnu bolest i 6 (1.03%) u grupi bolesnika koji je nisu imali.

Koronarna bolest je statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=2.56, 95%CI 1.72-3.94, P=0.02) u celoj studijskoj grupi.

**Hronična opstruktivna bolest pluća:** je bila zastupljena u 11.19% (101) slučajeva, bez statistički značajne razlike u distribuciji između NDM i DM grupe bolesnika (P=0.91). Bilo je 7 (6.93%) komplikacija u grupi bolesnika koji su imali hroničnu opstruktivnu bolest pluća i 7 (3.24%) u grupi bolesnika koji je nisu imali.

Hronična opstruktivna bolest pluća je statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.65, 95%CI 1.05-2.81, P=0.04) u celoj studijskoj grupi.

**Hronična bubrežna slabost:** je bila zastupljena u 6.31% (57) slučajeva, bez statistički značajne razlike u distribuciji između NDM i DM grupe bolesnika (P=0.24). Bilo je 5 (8.77%) komplikacija u grupi bolesnika koji su imali bubrežnu slabost i 28 (3.31%) kod bolesnika koji je nisu imali.

Hronična bubrežna slabost je statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=2.33, 95%CI 1.58-3.55, P=0.02) u celoj studijskoj grupi.

**Tabela 7.** Distribucija komorbiditeta u NDM, DM i celoj grupi bolesnika

Obeležje	N=902	NDM (n=606)	DM (n=296)	P
<b>Komorbiditet</b>				
Koronarna bolest	317 (35.14%)	202 (33.33%)	115 (38.85%)	0.11
HOBP	101 (11.20%)	75 (12.37%)	26 (8.78%)	0.19
HBI	57 (6.31%)	34 (5.61%)	23 (7.77%)	0.24
POAB	171 (18.95%)	104 (17.16%)	67 (22.63%)	0.06
AAA	73 (8.09%)	54 (8.91%)	19 (6.41%)	0.24

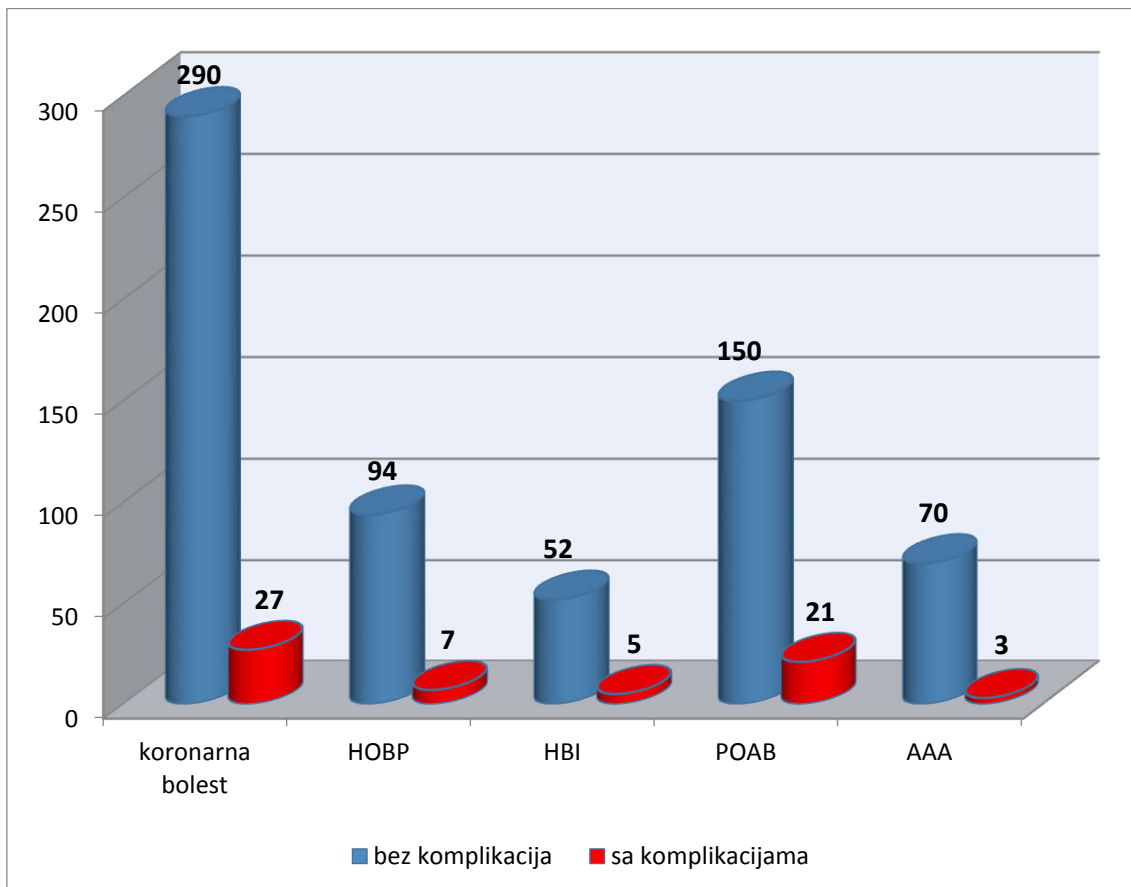
N- ukupan broj bolesnika u studiji, NDM-bolesnici koji nemaju dijabetes melitus, DM-bolesnici koji imaju dijabetes melitus, HOBP-hronična opstruktivna bolest pluća, HBI-hronična bubrežna slabost, POAB-periferna okluzivna arterijska bolest, AAA-aneurizma abdominalne aorte

**Periferna okluzivna arterijska bolest:** je bila zastupljena u 18.95% (171) slučajeva, bez statistički značajne razlike u distribuciji između NDM i DM grupe bolesnika (P=0.06). Bila je 21 (12.28%) komplikacija u grupi bolesnika koji su imali POAB i 12 (1.64%) kod bolesnika koji je nisu imali.

Univarijantna analiza je pokazala da periferna okluzivna arterijska bolest statistički značajno povećava verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=2.81, 95%CI 1.53-4.66, P=0.01) u celoj studijskoj grupi.

**Aneurizmatična bolest aorte:** je bila zastupljena u 8.09% (73) slučajeva, bez statistički značajne razlike u distribuciji između NDM i DM grupe bolesnika (P=0.24). Bile su 3 (4.11%) komplikacije u grupi bolesnika koji su imali aneurizmatičnu bolest aorte i 30 (3.61%) kod bolesnika koji je nisu imali.

Na univarijantnoj aanalizi, aneurizmataska bolest aorte nije statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.32 95%CI 0.74-2.05, P=0.68) u celoj studijskoj grupi.



**Grafikon 15.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) prema faktorima rizika u celoj grupi bolesnika

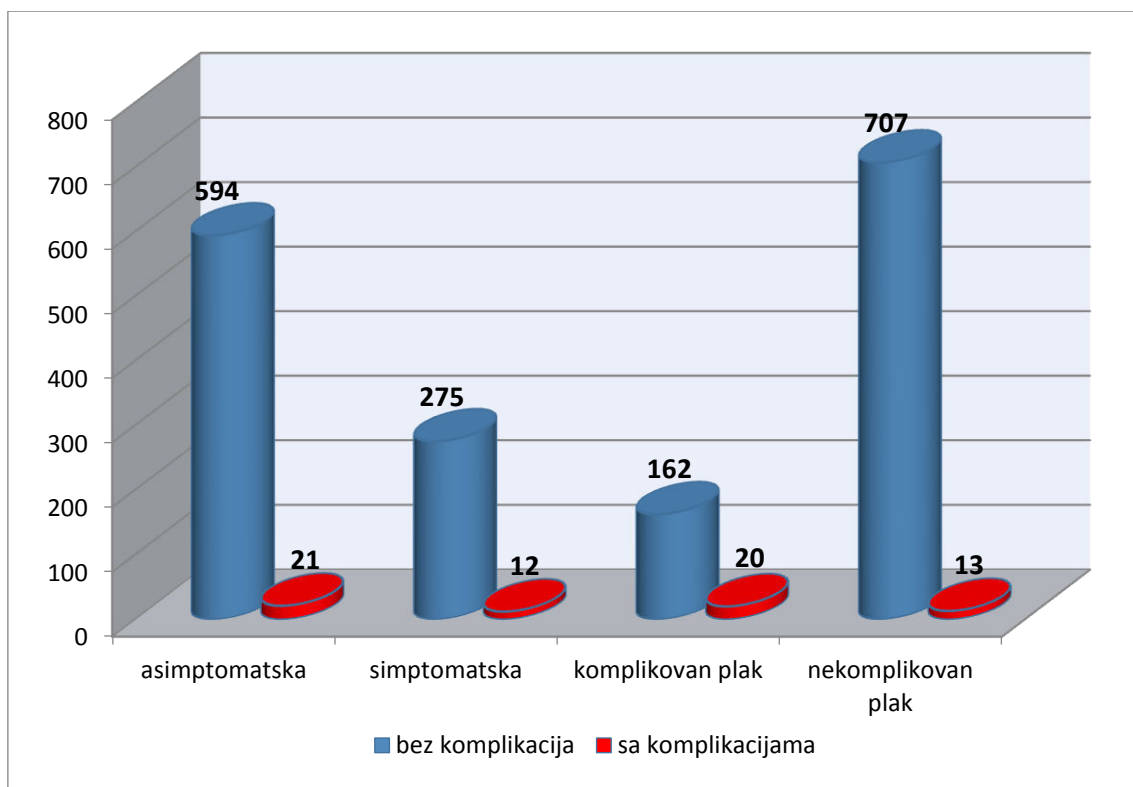
#### 4.4. Preoperativni parametri koji su u vezi sa karotidnom bolešću

Preoperativni podaci za NDM, DM i celu grupu bolesnika su prikazani u Tabeli 8.

**Klinička forma karotidne bolesti:** u 287 (31.82%) slučajeva karotidna bolest je bila simptomatska, a u 615 (68.18%) asimptomatska, bez statistički značajne razlike u distribuciji između NDM i DM grupe bolesnika. Bila je 21 (3.41%) komplikacija kod asimptomatske i 12 (4.18%) kod simptomatske karotidne bolesti (Grafikon 16.)

Klinička forma karotidne bolesti na univarijantnoj analizi nije statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.79, 95%CI 0.82-3.41, P=0.59) u celoj studijskoj grupi.





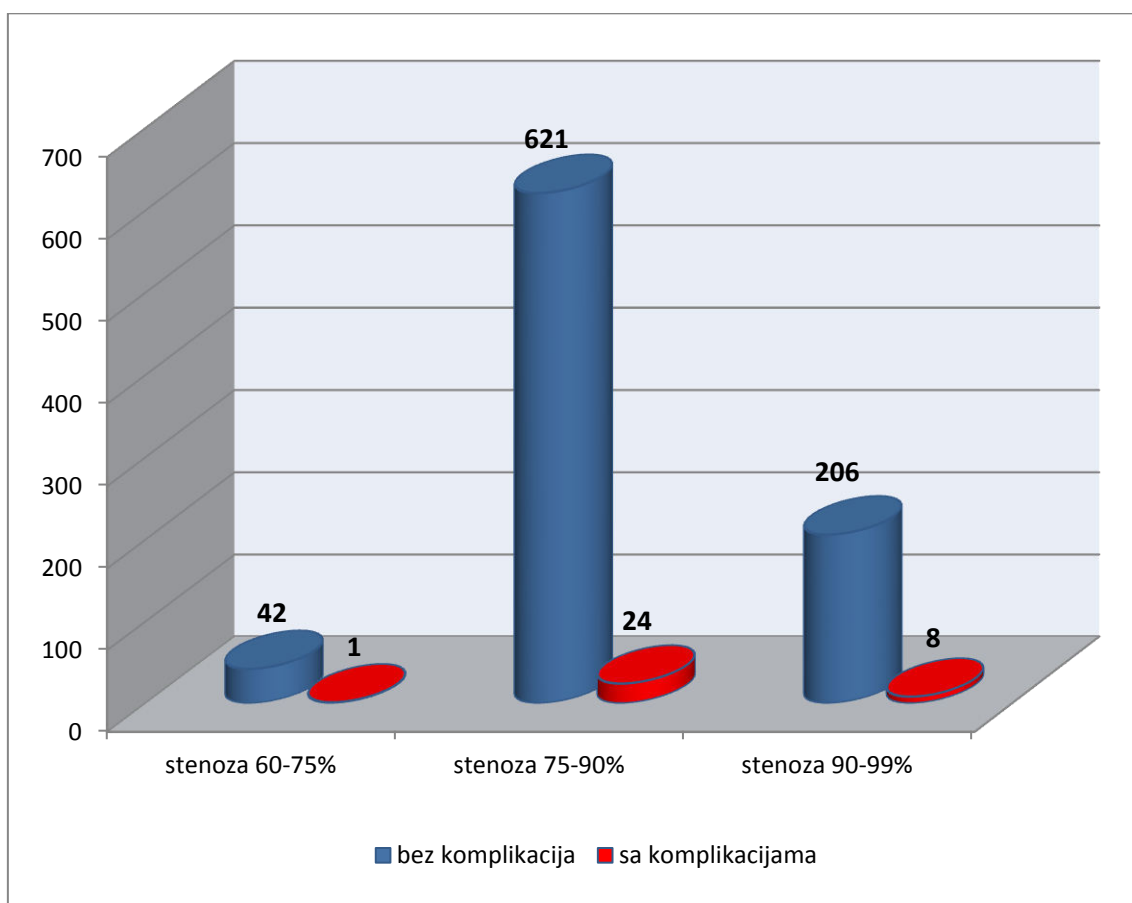
**Grafikon 16.** Distribucija komplikacija (neurološke /mortalitet) prema kliničkoj formi bolesti i morfologiji plaka u celoj studijskoj grupi

**Morfologija plaka:** nekomplikovan karotidni plak je imalo 720 (79.83%) bolesnika, a komplikovan 182 (20.17%) bolesnika. Komplikovan karotidni plak su statistički češće imali bolesnici sa dijabetes melitusom ( $P=0.02$ ). Bilo je 13 (1.80%) komplikacija kod bolesnika koji nisu imali komplikovan plak i 20 (10.98%) kod bolesnika koji su imali komplikovan karotidni plak.(Grafikon 16.)

Univarijantna analiza je pokazala da prisustvo komplikovanog plaka statistički značajno povećava verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalit) komplikacija ( $OR=2.04$  95%CI 1.07-4.29,  $P=0.04$ ) u celoj studijskoj grupi.

**Stepen stenozе ipsilateralne karotidne arterije:** 43 (4.77%) bolesnika je imalo stenozu karotidne arterije od 60-75%, 645 (71.51%) bolesnika stenozu od 75-90%, a 214 (23.72%) bolesnika stenozu od 90-99%. Nije bilo statistički značajne razlike po učestalosti stepena stenozе između NDM i DM grupe bolesnika ( $P=0.63$ ,  $P=0.60$ ,  $P=0.40$ ). Bila je 1 (2.33%) komplikacija u grupi bolesnika sa stenozom od 60-75%, 24

(3.72%) u grupi od 75-90% i 8 (3.7%) komplikacija u grupi bolesnika sa stenozom karotidne arterije od 90-99%. (Grafikon 17.)



**Grafikon 17.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) prema stepenu stenoziranja ipsilateralne karotidne arterije u celoj studijskoj grupi

Stepen stenoziranja ipsilateralne karotidne arterije posmatran kao kontinuirana varijabla, na univarijantnoj analizi nije statistički značajno povećavao verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.26 95%CI 0.84-1.54, P=0.55) u celoj studijskoj grupi.

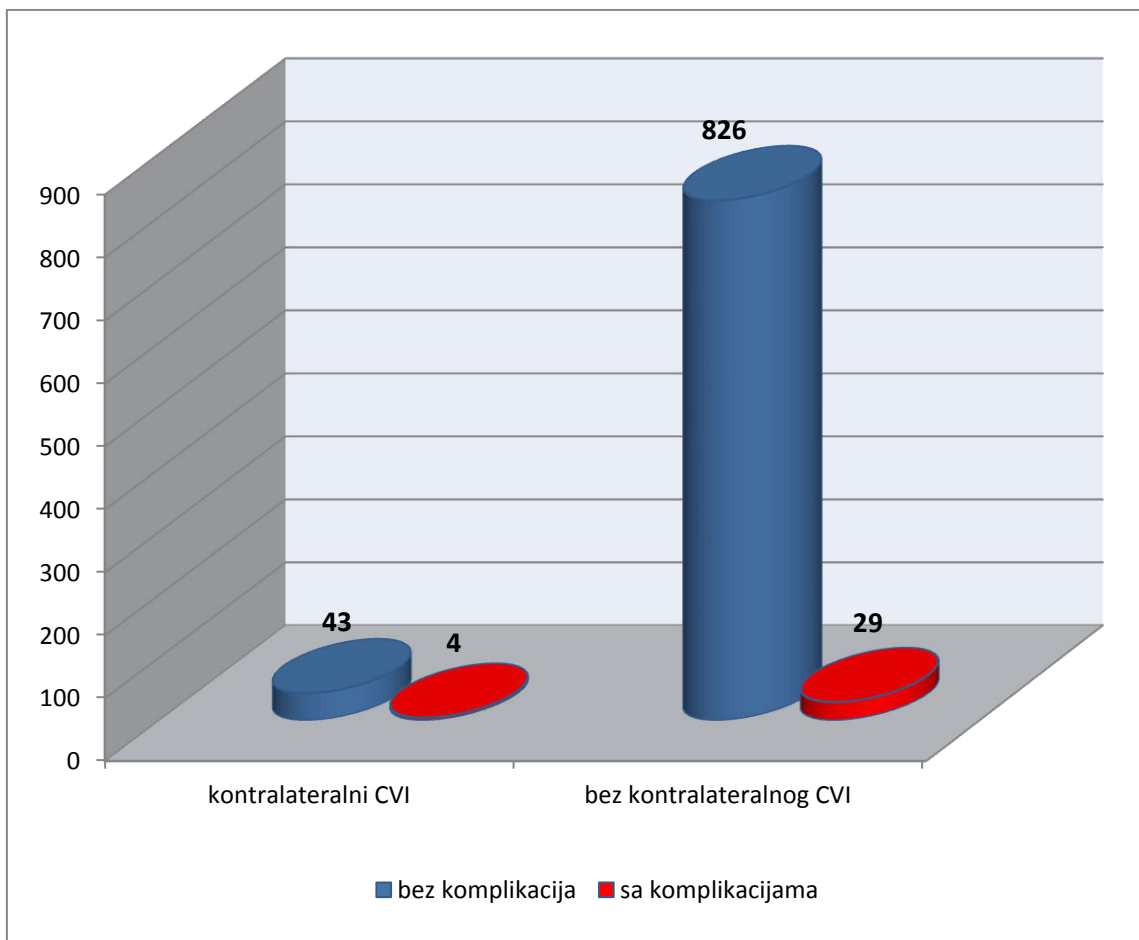
**Tabela 8.** Periproceduralni podaci za NDM, DM i celu grupu bolesnika

Obeležje	N=902	NDM (n=606)	DM (n=296)	P
Periproceduralni podaci				
Simptomatska	287 (31.81%)	201 (33.16%)	86 (29.05%)	0.22
Komplikovan plak	182 (20.17%)	109 (17.98%)	73 (24.66%)	<b>0.02</b>
Ipsilateralna ACI 60-75%	43 (4.77%)	27 (4.46%)	16 (5.41%)	0.63
Ipsilateralna ACI 75-90%	645 (71.51%)	427 (70.46%)	218 (73.65%)	0.60
Ipsilateralna ACI 90-99%	214 (23.72%)	152 (25.08%)	62 (20.94%)	0.40
Kontralateralni CVI	47 (5.21%)	29 (4.78%)	18 (6.08%)	0.42
Kontralateralna ACI>75%	732 (81.15%)	492 (81.02%)	241 (81.42%)	0.90
Kontralateralna ACI 75-90%	53 (5.87%)	32 (8.28%)	21 (7.09%)	0.29
Kontralateralne ACI 90-99%	40 (4.44%)	28 (4.62%)	12 (4.06%)	0.86
Okluzija kontralateralne ACI	77 (8.54%)	55 (9.08%)	22 (7.43%)	0.37

N- ukupan broj bolesnika u studiji, NDM-bolesnici koji nemaju dijabetes melitus, DM-bolesnici koji imaju dijabetes melitus, ACI-arterija karotis interna, CVI-cerebrovaskularni insult

**Kontralateralni moždani udar:** je imalo 47 (5.21%) bolesnika, bez statistički značajne razlike u zastupljenosti između NDM i DM grupe bolesnika (P=0.42). Bilo je 4 (8.51%) komplikacije u grupi bolesnika koji su ranije imali kontralateralni CVI i 29 (3.39%) u grupi koja ga nije imala. (Grafikon 18.)

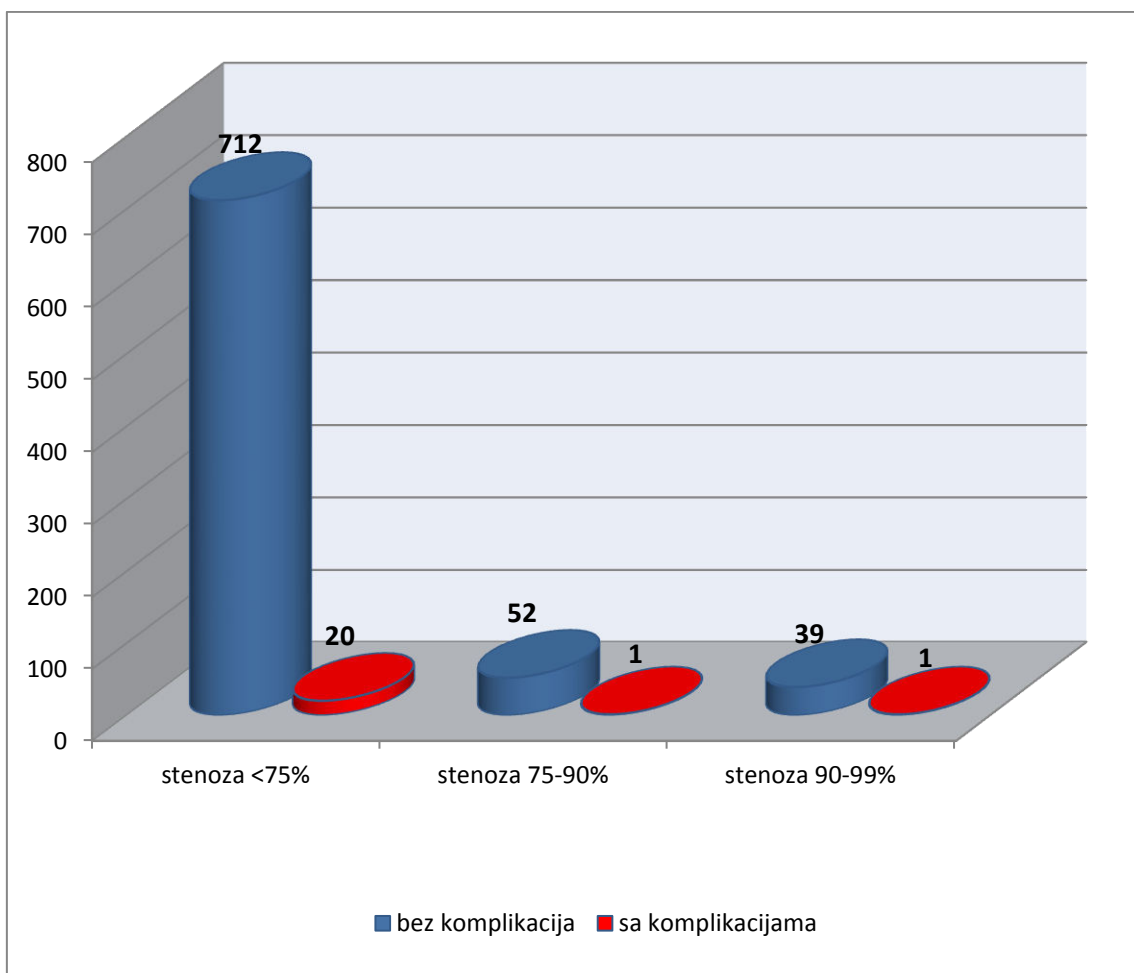
Kontralateralni moždani udar je statistički značajno povećavao verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.65, 95%CI 1.19-2.87, P=0.04) u celoj studijskoj grupi.



**Grafikon 18.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) prema ranijem kontralateralnom cerebrovaskularnom insultu u celoj grupi

**Stepen stenozе kontralateralne karotidne arterije:** 732 (81.15%) bolesnika je imalo nesignifikantnu < 75% stenozu kontralateralne karotidne arterije, 53 (5.87%) bolesnika stenozu od 75-90%, a 40 (4.43%) bolesnika stenozu od 90-99%. Nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji stepena stenozе između NDM i DM grupe bolesnika (P=0.39, P=0.68). Bilo je 20 (2.73%) komplikacija u grupi bolesnika sa stenozom od ispod 75%, 1 (1.88%) u grupi od 75-90% i 1 (2.5%) komplikacija u grupi bolesnika sa stenozom karotidne arterije od 90-99%. (Grafikon 19.)

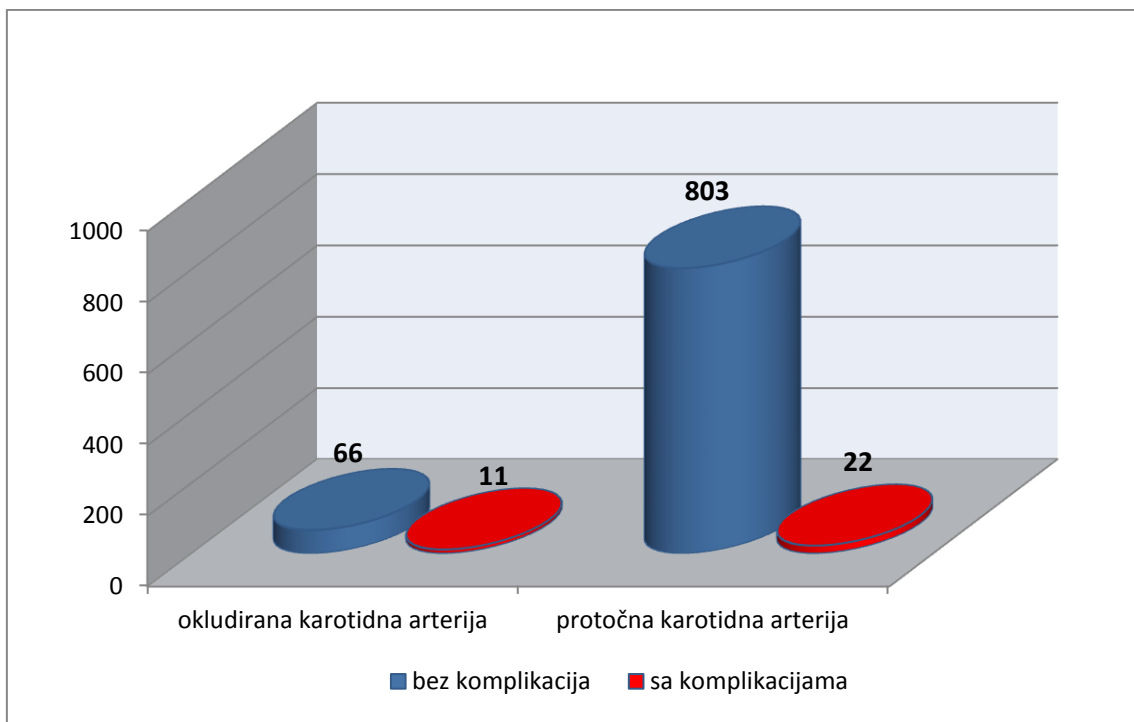
Stepen stenozе kontralateralne karotidne arterije do okluzije, univarijantnom analizom nije statistički značajno povećavao verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.29, 95%CI 0.72-2.10, P=0.57) u celoj studijskoj grupi.



**Grafikon 19.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) prema stepenu stenoziranja kontralateralne karotidne arterije

**Okluzija kontralateralne karotidne arterije:** je bila zastupljena u 8.53% (77) slučajeva, bez statistički značajne razlike u zastupljenosti između NDM i DM grupe bolesnika ( $P=0.37$ ). Bilo je 11 (14.28%) komplikacija u grupi bolesnika koji su imali kontralateralnu okluziju i 22 (2.66%) u grupi koji je nisu imali. (Grafikon 20.)

Okluzija kontralateralne karotidne arterije je statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija ( $OR=3.12$  95%CI 1.42-5.67,  $P<0.01$ ) u celoj studijskoj grupi.



**Grafikon 20.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) u grupi bolesnika sa okludiranom i protočnom kontralateralnom karotidnom arterijom

#### 4.5. Intraoperativni parametri

Intraoperativni podaci za NDM, DM i celu studijsku grupu bolesnika su prikazani u Tabeli 9.

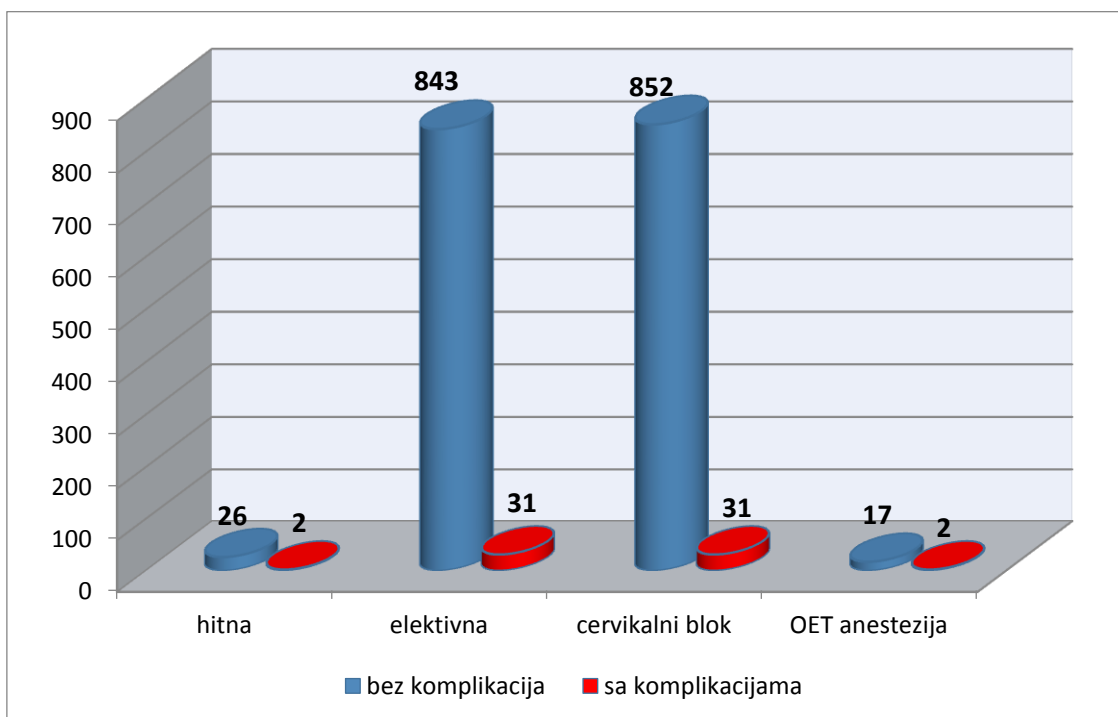
**Urgentnost operacije:** Hitna karotidna endarterektomija zbog nestabilne kliničke prezentacije kao što su krešendo TIA i insult u evoluciji je učinjena u 28 (3.1%) slučajeva. Nije bilo statistički značajne razlike u hitnosti operacije između NDM i DM grupe bolesnika ( $P=1.00$ ). Bile su 2 (7.14%) komplikacije tokom hitne i 31 (3.55%) tokom elektivne procedure.

Urgentnost operacije nije statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija ( $OR=2.09$ , 95%CI 0.75-6.24,  $P=0.32$ ) u celoj studijskoj grupi. (Grafikon 21.)

**Vrsta anestezije:** U svima slučajevima operacija je započeta u lokoregionalnoj anesteziji sa kliničkim neurološkim monitoringom. Zbog izrazite agitiranosti i uznemirenosti tokom probnog klemovanja karotidnih arterija 19 (2.11%) pacijenata je prevedeno u opštu endotrahealnu anesteziju, dok je kod ostalih 883 (97.89%) pacijenata operacija završena u regionalnoj anesteziji. Bolesnici iz NDM grupe su bili statistički

češće operisani u uslovima cervikalnog bloka ( $P=0.02$ ), odnosno bolesnici sa dijabetesom su češće zahtevali prevođenje u opštu anesteziju zbog razvoja izrazite agitiranosti i uznemirenosti tokom probnog klemovanja. Bile su 2 (10.52%) komplikacije tokom operacije u opštoj i 31 (3.51%) tokom operacije u regionalnoj anesteziji. (Grafikon 21.)

Opšta anestezija na univarijantnoj analizi statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke /mortalitet) komplikacija ( $OR=2.23$ , 95%CI 1.07-4.61,  $P=0.03$ ) u celoj studijskoj grupi.



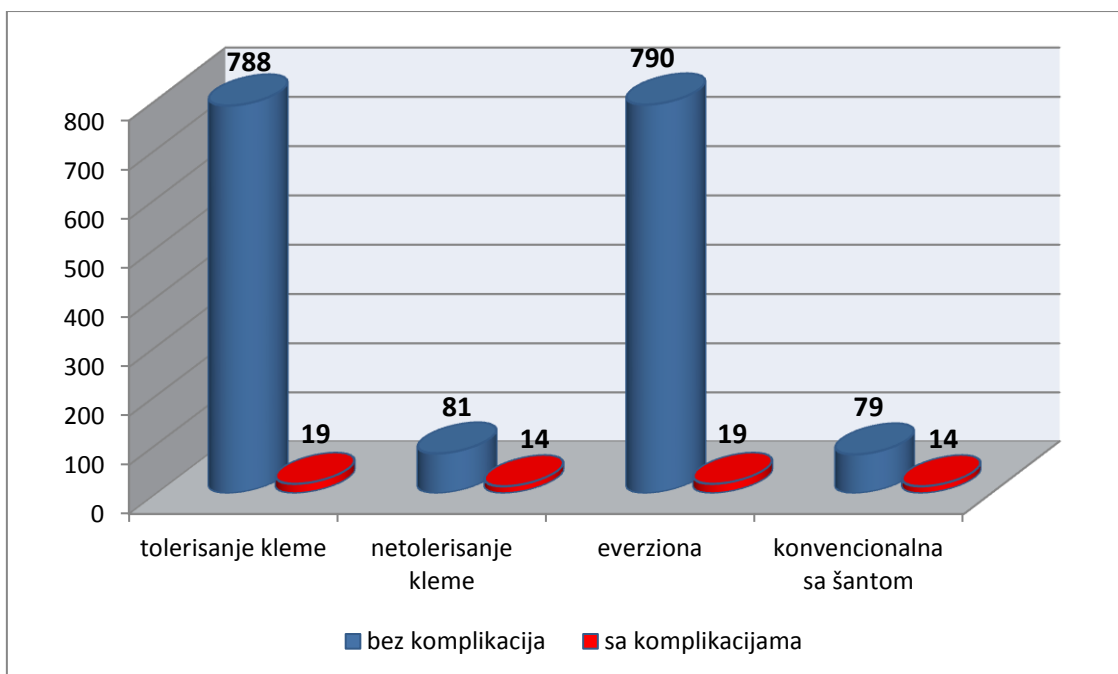
**Grafikon 21.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) prema urgentnosti operacije i vrsti anestezije

**Vrsta operacije:** Everzionna karotidna endarterektomija je učinjena kod 809 (89.68%) bolesnika, dok je kod 93 (10.32%) bolesnika učinjena konvencionalna endarterektomija. Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti vrste operacije između NDM i DM grupe bolesnika ( $P=0.64$ ). Bilo je 14 (15.05%) komplikacija u grupi operisanih konvencionalno i 19 (2.34%) u grupi operisanih everzionom metodom. (Grafikon 22.)

Operacija konvencionalnom metodom je statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija ( $OR=3.96$ , 95%CI 1.92-9.87,  $P<0.01$ ) u celoj studijskoj grupi.

**Tolerisanje kleme:** ukupno 807 (89.46%) bolesnika je tolerisalo klemovanje karotidne arterije, dok 95 (10.54%) nije tolerisalo. Nije bilo statistički značajne razlike u tolerisanju i netolerisanju klemovanja karotidne arterije između NDM i DM grupe bolesnika ( $P=0.90$ ). Bilo je 19 (2.35%) komplikacija u grupi bolesnika koji su tolerisali klemovanje karotidne arterije i 14 (14.73%) u grupi bolesnika koja nije tolerisala klemovanje. (Grafikon 22.)

Netolerisanje kleme je statistički značajno povećavalo verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija ( $OR=3.86$ , 95%CI 2.58-9.27,  $P<0.01$ ) u celoj studijskoj grupi.



**Grafikon 22.** Distribucija komplikacija (neurološke/mortalitet) prema tolerisanju kleme i vrsti operacije

**Upotreba šanta:** šant je korišćen selektivno u svim slučajevima kada bolesnici nisu tolerisali klemovanje karotidne arterije. Intraluminalni protektivni šant je korišćen u 95 (10.53%) slučajeva. U dva slučaja šant je morao biti plasiran tokom već započete everzione endarterektomije. Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti upotrebe šanta između NDM i DM grupe bolesnika ( $P=0.64$ ). Bilo je 14 (14.73%) komplikacija u grupi bolesnika kojima je plasiran šant i 17 (2.11%) u grupi kojoj nije.



Upotreba šanta je statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=3.91, 95%CI 1.84-9.70, P<0.01) u celoj studijskoj grupi.

**Dužina klemovanja:** prosečna dužina klemovanja karotidne arterije kod bolesnika kojima nije plasiran intraluminalni protektivni šant je bila 21.61±7.91 minuta. Nije bilo statistički značajne razlike u dužini klemovanja između NDM i DM grupe bolesnika (P=0.19).

Posmatrano kao kontinuirana varijabla, univarijantnom analizom dužina klemovanja nije statistički značajno povećavala verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR=1.01 95%CI 0.95-1.06, P=0.62) u celoj studijskoj grupi.

**Tabela 9.** Intraoperativni podaci za celu NDM, DM i celu grupu bolesnika

Obeležje	N=902	NDM (n=606)	DM (n=296)	P
Intraoperativni podaci				
Hitna KEA	28 (3.10%)	19 (3.13%)	9 (3.04%)	1.00
Cervikalni blok	883 (97.89%)	598 (98.67%)	285 (96.28%)	<b>0.02</b>
Netolerisanje kleme	95 (10.53%)	66 (10.89%)	29 (10.13%)	0.64
Šant	95 (10.53%)	66 (10.89%)	29 (10.13%)	0.64
Klasična KEA	93 (10.31%)	65 (10.72%)	28 (9.45%)	0.64
Dužina klemovanja	21.61±7.91	21.35±7.72	22.06±7.82	0.19

N- ukupan broj bolesnika u studiji, NDM-bolesnici koji nemaju dijabetes melitus, DM-bolesnici koji imaju dijabetes melitus, KEA-karotidne endarterektomija

#### 4.6. Multivarijantna analiza

Metodom logističke regresije obrađena su sva obeležja koja su se metodama univarijantne statističke analize pokazala visoko značajna za ishod lečenja (Tabela 10.).

Na nivou multivarijantne analize kao statistički visoko značajni faktori za povećan rizik od 30-dnevnih neuroloških komplikacija/mortaliteta su identifikovani dijabetes melitus (OR=1.84, 95%CI 1.39-4.59, P=0.03), insulinom regulisani dijabetes melitus (OR=2.61, 95%CI 1.78-4.80, P=0.01), veće vrednosti LDL (OR=1.25, 95%CI 1.11-1.98, P=0.04), koronarna bolest (OR=1.94, 95%CI 1.41-3.27, P=0.03), periferna arterijska bolest (OR=2.30, 95%CI 1.48-3.80, P=0.01), komplikovan karotidni plak (OR=1.82, 95%CI 1.20-3.83, P=0.03), okluzija kontralateralne karotidne arterije (OR=2.46, 95%CI 1.37-4.91, P=0.01), netolerisanje probnog klemovanja karotidne

arterije (OR=3.15, 95%CI 2.13-8.07, P<0.01), konvencionalna karotidna endarterektomija (OR=3.25, 95%CI 1.47-8.46, P<0.01) i upotreba šanta (OR=3.19, 95%CI 1.81-8.10, P<0.01).

**Tabela 10.** Univarijantna i multivarijantna (za faktore koji su se pokazali značajnim na univarijantnoj) analizi za 30-dnevne neurološke komplikacije/mortalitet za sve pacijente

Faktori rizika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Starost	1.02	1.005-1.11	0.04			
Dijabetes melitus	2.62	1.49-6.23	0.01	1.84	1.39-4.59	0.03
Insulinom regulisan DM	3.59	2.10-6.12	<0.01	2.61	1.78-4.80	0.01
Hiperlipoproteinemija	1.89	1.31-3.05	0.03			
Nivo holesterola	1.91	1.17-3.32	0.02			
Nivo LDL	2.29	1.31-3.89	0.02	1.25	1.11-1.98	0.04
Hipertrigliceridemija	2.06	1.14-3.21	0.04			
Nivo triglicerida	1.32	1.007-1.57	0.04			
Statinska terapija	0.64	0.28-0.85	0.02			
BMI	1.1	1.01-1.22	0.02			
Koronarna bolest	2.56	1.72-3.94	0.02	1.94	1.41-3.27	0.03
HOBP	1.65	1.05-2.81	0.04			
HBI	2.33	1.58-3.55	0.02			
POAB	2.81	1.53-4.66	0.01	2.30	1.48-3.80	0.01
Komplikovan plak	2.04	1.07-4.29	0.04	1.82	1.20-3.83	0.03
Kontralateralna okluzija	3.12	1.42-5.67	<0.01	2.46	1.37-4.91	0.01
Kontralateralni CVI	1.65	1.19-2.87	0.04			
Opšta anestezija	2.23	1.07-4.61	0.03			
Netolerisanje kleme	3.86	2.58-9.27	<0.01	3.15	2.13-8.07	<0.01
Konvencionalna KEA	3.96	1.92-9.87	<0.01	3.25	1.47-8.46	<0.01
Šant	3.91	1.84-9.70	<0.01	3.19	1.81-8.10	<0.01

DM-dijabetes melitus, LDL-lipoprotein male gustine, BMI-indeks telesne mase, HOBP-hronična opstruktivna bolest pluća, HBI-hronična bubrežna slabost, POAB-periferna okluzivna arterijska bolest, CVI-cerebrovaskularni insult, KEA-karotidna endarterektomija

## 5. DISKUSIJA

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, cerebrovaskularni insult je 2015. godine bio drugi uzrok smrti u svetu [1]. Povezanost karotidne bolesti i moždanog udara je davno opisana i jasno definisana. Od kada je *Michael E. DeBakey* uradio prvu uspešnu karotidnu endarterektomiju, broj ovih procedura je u konstantnom porastu čineći je danas najčešćom vaskularnom operacijom [34]. Njen značaj i sigurnost u prevenciji komplikacija karotidne bolesti su dokazale mnoge studije. Perioperativni rizik u visoko specijalizovanim centrima iznosi 2-5% [47,48]. Perioperativne komplikacije su retke, ali mogu biti teže i od prirodnog toka karotidne bolesti. Dobro postavljena indikacija i selekcija pacijenata, kao i pravovremeno izvedena operacija su od presudnog značaja za njihovo smanjenje. Prema Kliničkim vodičima Evropskog udruženja za vaskularnu hirurgiju korist od KEA se može postići ukoliko je incidenca perioperativnog moždanog udara i mortaliteta manja od 3% za asimptomatsku i manja od 6% za simptomatsku bolest [128].

Identifikovano je nekoliko faktora rizika za nastanak perioperativnih komplikacija, koji su više povezani sa preoperativnim karakteristikama pacijenata nego tipom KEA. Gojazni pacijenti i osobe ženskog pola imaju veći rizik [139-141]. Simptomatski pacijenti imaju veći rizik nego asimptomatski, kao i pacijenti sa fokalnim u poređenju sa pacijentima sa retinalnim simptomima. Hitna endarterektomija, okluzija kontralateralne karotidne arterije i operacija zbog karotidne restenoze, takođe povećavaju perioperativni rizik [142]. Prema NASCET studiji komplikacije karotidne endarterektomije su uglavnom kardiovaskularnog porekla (8.1%), dok je perioperativni infarkt miokarda zabeležen u oko 0.3% [43]. Moždani udar je svakako najneugodnija i jedna od najtežih komplikacija imajući u vidu svrhu operacije. Ostale komplikacije uključuju infekciju rane ( $\leq 1\%$ ) i krvarenje ( $\leq 5\%$ )

Uticaj dijabetes melitusa na nastanak vaskularnih bolesti i njihovih komplikacija je dobro poznat. On je nezavisan faktor rizika za nastanak moždanog udara i infarkta miokarda u opštoj populaciji. Rizik od ishemijskog moždanog udara kod pacijenata sa DM je dva do tri puta veći u poređenju sa pacijentima koji ne boluju od šećerne bolesti [135]. Ovaj rizik je veći ukoliko su dijabetičari ženskog pola i stariji. Oporavak od moždanog udara kod dijabetičara je teži uz povećan mortalitet i morbiditet u odnosu na

pacijente bez dijabetesa. Osim toga DM je i nezavisni prediktor rekurentnog moždanog udara [136] koji iznosi do 9% u ovoj grupi bolesnika [136,137].

Uticaj DM na rani ishod karotidne endarterektomije je kontraverzan. Neke studije su pokazale da on nema statistički značajan uticaj na rane rezultate KEA [143,144]. *Pistolese i saradnici* nisu našli da DM značajno utiče na perioperativni insult, infarkt miokarda, mortalitet i dugoročno preživljavanje [144]. Analizirajući 6565 velikih vaskularnih operacija Hamdan i saradnici, takođe nisu našli da DM povećava stopu srčanog morbiditeta ili mortaliteta, iako je dugoročno preživljavanje kod ovih pacijenata smanjeno [145]. Slično, *Akbari i saradnici* nisu utvrdili značajnu razliku u perioperativnom moždanom udaru i mortalitetu između bolesnika koji imaju i bolesnika koji nemaju dijabetes melitus [146]. Za razliku od ovih studija, druge studije su primetile da DM značajno povećava perioperativni rizik. *Axelrod i saradnici* su u svojoj studiji utvrdili da je DM nezavisan faktor rizika za loš ishod posle bilo koje velike vaskularne operacije i da pacijenti sa DM imaju značajno veću incidencu smrtnog ishoda i kardiovaskularnih komplikacija tokom karotidne endarterektomije (3.5% vs 2.5%;  $P=0.02$ ) [147]. *Ballotta i saradnici* su u svojoj studiji našli da pacijenti sa DM imaju značajno veću incidencu kardioloških komplikacija ( $P=0.01$ ) nakon karotidne endarterektomije [148]. U drugoj studiji *Ahari i saradnici* su pokazali značajnu 30-dnevnu stopu mortaliteta od 3.2% naspram 1.4% ( $P=0.02$ ), kao i 1-godišnju stopu mortaliteta od 7.9% naspram 4.4% ( $P=0.008$ ) kod dijabetičara u poređenju sa bolesnicima koji nemaju DM [149]. *Tu i saradnici* su takođe utvrdili da je DM značajan nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta i moždanog udara nakon KEA (OR=1.28, 95%CI 1.01-1.63) [150]. Prema *Dorigu*, kod dijabetičara je veći mortalitet (OR=3.5, 95%CI 1.5-8.3,  $P=0.002$ ), kao i kombinovani 30-dnevni moždani udar/mortalitet (OR=2.2, 95%CI 1.2-3.9,  $P=0.006$ ), dok u pogledu neuroloških komplikacija nema razlike u odnosu na bolesnike koji nemaju DM [151]. Ista studija je pokazala da tokom praćenja ova razlika postaje zanemarljiva. U cilju otkrivanja faktora koji dovode do visokog rizika za KEA, *Gates i saradnici* su analizirajući 3098 KEA identifikovali DM kao faktor velikog rizika za nastanak postoperativnih komplikacija [152].

Incidencija peroperativnih neuroloških komplikacija u našoj studiji je bila 3.66%, a mortaliteta 0.66%. Neurološke komplikacije su nastale u 4.2% kod simptomatskih i 3.4% u asimptomatskih bolesnika, što je u granicama preporuka. Bilo je 0.33%

kardioloških komplikacija, 0.11% respiratornih, 0.11% infekcija rane i 0.9% hematoma rane. Obzirom da je u svim slučajevim uzrok mortaliteta bio moždani udar 30-dnevna stopa neuroloških komplikacija/mortaliteta je bila 3.66%.

### ***Uticaoj dijabetes melitusa***

Ispitujući uticaj DM na rani ishod KEA, naša studija je pokazala da on statistički značajno povećava rizik za nastanak 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija nakon KEA. Stopa moždanog udara (1.98% vs 4.4%, P=0.04), svih neuroloških komplikacija (2.64% vs 5.74%, P=0.02), mortaliteta (0.16% vs 1.68%, P=0.01) i 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (2.64% vs 5.74%, P=0.02) je bila statistički značajno veća u DM grupi u odnosu na NDM grupu bolesnika. Takođe, moždani udar je u DM grupi bio teži, sa produženom onesposobljenošću i češćim mortalitetom nego kod NDM grupe bolesnika, što može biti posledica izraženijih intrakranijalnih aterosklerotskih promena i značajeg komorbiditeta kod ovih bolesnika. DM je u multivarijantnoj analizi identifikovan kao prediktor 30-dnevnih neuroloških (neurološke/mortalitet) komplikacija nakon KEA (OR=1.84, 95%CI 1.39-4.59, P=0.03). Slične rezultate su pokazale i druge studije. Ispitujući i poredeći uticaj dijabetes melitusa kod 1116 KEA i 1080 KAS, *Parlani* je našao da je DM bio prediktor perioperativnog moždanog udara/mortaliteta u KEA grupi (OR=2.83, 95%CI 1.05-7.61, P= 0.04) ali ne i u grupi bolesnika kojima je učinjen KAS (P =0.72) uz predlog da bi ove bolesnike možda bilo bolje tretirati karotidnim stentingom [153]. Slično, analizirajući 14 u najvećem broju retrospektivnih observacionih kohortalnih studija, *Hussain i saradnici* su zaključili da pacijenti sa DM imaju veći rizik od perioperativnog moždanog udara, smrtnog ishoda, kao i dugoročnog mortaliteta tokom karotidne revaskularizacije u poređenju sa bolesnicima koji nemaju dijabetes melitus [154]. Stopa perioperativnog moždanog udara nakon KEA je u ovom sistemskom pregledu bila 1.9% u grupi bolesnika sa dijabetesom, a 1.5% u grupi bolesnika koji nemaju dijabetes, odnosno 2.3% i 2.2% u grupi bolesnika tretiranih KAS. Analize podgrupa su pokazale da su dijabetičari tretirani sa KEA bili u većem riziku od moždanog udara u poređenju sa bolesnicima koji nemaju dijabetes, dok se rizik od moždanog udara nije značajno razlikovao između bolesnika sa i bez dijabetesa tretiranih KAS. Takođe, nije pronađena veza između prisustva dijabetesa i rizika od perioperativnog infarkta miokarda, kao i

rizika od udruženog perioperativnog moždanog udara, smrti, i infarkta miokarda i dugoročnog rizika od moždanog udara.

Ukupna stopa kardioloških komplikacija u našoj studiji je bila 0.33%. Iako je po nekim studijama rizik KEA kod dijabetičara povišen zbog veće stope kardioloških komplikacija, one su u našoj studiji bile manje od stope neuroloških komplikacija i nisu se značajno razlikovale (0.16% vs 0.67%,  $P=0.20$ ) između NDM i DM grupe bolesnika. Mortalitet je u našoj studiji u svim slučajevima bio posledica moždanog udara. Slične rezultate su pokazale i meta studije [155] koje su poredeći KEA i KAS pokazale 30-dnevni apsolutni rizik od infarkta miokarda od 0.87% (95%CI, 0.69-1.07,  $I^2=81\%$ ) i apsolutni rizik od smrti od 0.92% (95% CI, 0.79-1.08,  $I^2=88\%$ ) nakon KEA. Stopa smrtnosti od moždanog udara je iznosila 35% (95% CI, 25-46,  $I^2=53\%$ ), a smrtnost od infarkta miokarda 24% (95% CI, 17-31,  $I^2=30\%$ ). Starija životna dob, koronarna bolest, dijabetes melitus, bolest perifernih arterija i simptomatska karotidna stenoza su bili povezani sa većim rizikom od smrti nakon KEA. Niska stopa srčanih komplikacija kao i razlika u mortalitetu kao posledice srčanih komplikacija i moždanog udara u našoj studiji se može objasniti isključujućim kriterijumima studije po kojima su pacijenti sa značajnom koronarnom bolešću (kojima je karotidna endarterektomija prethodila revaskularizaciji miokarda) i pacijenti kojima je sledila aortna hirurgija u ranom postoperativnom periodu bili isključeni iz studije, kao i verovatno dobroj preoperativnoj kardiološkoj evaluaciji naših pacijenata, kojima se prema protokolima naše Klinike u slučajevima visokog koronarnog rizika indikuje KAS.

#### ***Uticaj tipa dijabetes melitusa***

Učestalost tip 1 dijabetes melitusa u našoj studijskoj grupi je bila 5.06% što je slično i distribuciji ovog tipa dijabetesa. U ovoj grupi dijabetičara nije bilo komplikacija i nije bilo statistički značajne razlike između tip 1 i tip 2 DM po pitanju perioperativnih komplikacija. Takođe, statistički nije nađeno da tip dijabetes melitusa utiče na nastanak peroperativnih komplikacija. Međutim, obzirom da se radi o veoma maloj grupi bolesnika bez komplikacija, ova grupa se i nije mogla adekvatno statistički analizirati ni porediti sa grupom bolesnika koji imaju tip 2 DM.

### ***Utjecaj načina regulisanja glikemije***

Analizirajući pacijente sa DM prema vrsti terapije kojom regulišu glikemiju, utvrdili smo da je incidenca svih neuroloških (TIA/moždani udar) komplikacija (3.75% vs 10.84%,  $P=0.02$ ) bila statistički značajno veća kod bolesnika koji su glikemiju regulisali insulinom (IDM) u poređenju sa bolesnicima koji su koristili oralne agense (ODM). S druge strane, incidenca srčanih komplikacija je bila slična između IDM i ODM grupe. Upotreba insulina za regulaciju glikemije se pokazala statistički značajnom za nastanak ranih komplikacija kako u poređenju sa dijabetičarima koji regulišu glikemiju oralnim agensima, tako i u odnosu na celu studijsku grupu. U multivarijantnoj analizi upotreba insulina u regulaciji DM je identifikovana kao nezavisni faktor za povećan rizik od smrti i neuroloških komplikacija u ranom postoperativnom toku ( $OR = 2.61$ , 95% CI 1.78-4.80,  $P=0.01$ ) u celoj studijskog grupi. Da insulinom regulisan DM ima nepovoljan uticaj na ishod karotidne endarterektomije pokazale su i druge studije. *Axelrod* i *saradnici* su objavili da pacijenti koji insulinom regulišu dijabetes imaju veći rizik od kardiovaskularnih komplikacija tokom velikih vaskularnih procedura [147]. Takođe, *Stoner* i *saradnici* su našli da je insulin zavisni dijabetes najjači nezavisni faktor rizika za nastanak srčanih komplikacija i smrtnog ishoda tokom karotidne endarterektomije [156]. Analizirajući korist karotidne endarterektomije kod asimptomatskih pacijenta, *Wallaert* i *saradnici* [157] su našli da su uznapredovala životna dob, dijabetes melitus, pušenje, kongestivna srčana slabost, hronična opstruktivna bolest pluća, slabost bubrežne funkcije, odsustvo upotrebe statina i uznapredovala stenoza kontralateralne unutrašnje karotidne arterije udruženi sa lošijim preživljavanjem. Zaključak studije je da pacijenti sa najvećim rizikom, poput onih sa višestrukim značajnim faktorima rizika uključujući starost  $\geq 80$  godina, insulin zavisni dijabetes, zavisnost od dijalize i visokostepena stenoza kontralateralne unutrašnje karotidne arterije, najverovatnije neće preživeti dovoljno dugo da bi se ostvarila korist od profilaktičke KEA u slučaju asimptomatske stenozе. Slično, *Bennett* i *saradnici* su u svojoj studiji identifikovali da je insulinom kontrolisan DM jedan od nezavisnih prediktora značajnog morbiditeta kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata koji su bili podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji, a koji nije u vezi sa cerebrovaskularnim insultom [158]. Nasuprot njima, iako je u svojoj studiji utvrdio da dijabetičari imaju povećan rizik od smrtnog ishoda, *Dorigo* nije našao značajnu razliku u perioperativnim

rezultatima između grupe bolesnika koji insulinom i koji oralnim agensima regulišu dijabetes melitus [151]. Povišeni perioperativni rizici za kardiovaskularne komplikacije kod dijabetičara koji insulinom regulišu glikemiju mogu ukazivati na prisustvo hroničnih komplikacija koje su često prisutne kod pacijenata sa tip 2 dijabetesom na terapiji insulinom [159]. Najvažniji uzrok mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa tip 2 dijabetesom su makrovaskularne komplikacije.

### ***Uticaj vrednosti glikoziliranog hemoglobina***

Hronično loše kontrolisana glikemija promoviše aterosklerozu koja dovodi do nastanka ishemijske bolesti srca, cerebrovaskularnih komplikacija i oboljanja perifernih arterija. Neke studije su pokazale da na nastanak moždanog udara, kao i na njegov ishod značajno utiču vrednosti glikemije. Kontrola glikemije pre pojave moždanog udara je identifikovana kao nezavisni prognostički faktor, a vrednosti HbA1c iznad preporučenih povećavale su rizik od nepovoljnog tromesečnog ishoda [160]. Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) osim kao test za dijagnozu DM, sa pragom od 6.5% ili većim [161] predstavlja i značajan prognostički faktor. Nedavne studije su pokazale da je HbA1c prediktor mortaliteta od svih uzročnika, kardiovaskularnih i ishemijske bolesti srca, čak i u koncentracijama ispod praga prihvatljivog za dijabetes [162]. Upoređivanjem dijabetičara prema nivou HbA1c, grupa sa nivoom HbA1c>7% je imala statistički značajno veću stopu moždanog udara (2% vs 6.84%, P=0.04), svih neuroloških komplikacija (2.66% vs 8.90%, P=0.03), odnosno stopu neuroloških komplikacija/mortaliteta (2.66% vs 8.90%, P=0.03). S druge strane nije postojala razlika u stopi mortaliteta između ove dve grupe (0.66% vs 2.74%, P=0.20). Dijabetičari sa vrednostima HbA1c>7% su statistički značajno (OR=1.57 95%CI 1.09-2.08, P=0.03) imali veću verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija u odnosu na dijabetičare sa vrednostima HbA1c<7%. *McGirt i saradnici* su u svojoj studiji našli da je hiperglikemija u vreme KEA povezana sa povećanim rizikom od perioperativnog moždanog udara i TIA, infarkta miokarda i smrti, nezavisno od prisustva prethodne bolesti srca, dijabetesa ili nekog drugog komorbiditeta [163]. Autori su zato predložili strogu kontrolu glikemije pre operacije kako bi se smanjio rizik od morbiditeta i mortaliteta tokom KEA. Slično tome, *Tanashian i saradnici* su otkrili da je prisustvo tip 2 DM sa većim vrednostima glikemije (8.0 mmol/l) i HbA1c (7.8-8%) pre



karotidne revaskularizacije povezano sa povećanim rizikom za razvoj ishemijskih lezija mozga tokom KEA i KAS [164]. Međutim, meta-analize nisu dale čvrste dokaze da striktna kontrola glikemije smanjuje rizik od moždanog udara [165]. Na osnovu rezultata naše studije verujemo da bi bolja kontrola glikemije (akutna i hronična) možda smanjila perioperativni rizik, ali bi dalja istraživanja to trebala i da dokažu. Međutim, hronična optimalizacija glikemije pre karotidne operacije mogla bi se uspešno primeniti samo kod asimptomatskih pacijenata koji ne zahtevaju hitnu intervenciju.

### ***Uticaj preoperativnih faktora***

Za razliku od nekih drugih studija, životna dob ( $P=0.92$ ) i pol ( $P=0.68$ ) u našoj studiji nisu imala statistički značajnog uticaja na nastanak perioperativnih komplikacija

Prema INTERSTROKE studiji objavljenoj 2010. godine hipertenzija, gojaznost, pušenje cigarera, način ishrane i fizička neaktivnost čine 80% ukupnog rizika za sve tipove ishemijskog moždanog udara [166]. Iako je u našoj studiji univarijantnom analizom identifikovano da povećanje BMI povećava rizik za 30-dnevne (neurološke/mortalitet) komplikacije, u multivarijantnoj se to nije pokazalo kao značajan prognostički faktor. U zavisnosti od vrednosti BMI, gojaznost klase II i III je povezana sa većim rizikom od smrtnog ishoda i srčanih komplikacija u poređenju sa normalnom težinom tokom karotidne endarterektomije [139].

Pušenje i hipertenzija iako prepoznati faktori rizika za cerebrovaskularni, ali i kardiovaskularni morbiditet nisu imali statističkog uticaja na nastanak perioperativnih komplikacija. Poremećaj metabolizma masti, takođe utiče na nastanak i progresiju mnogih vaskularnih bolesti. Dijabetes melitus, posebno tip 2 kao metabolička bolest doprinosi dislipidemiji, a povišeni LDL najviše doprinose oboljenju koronarnih i perifernih arterija. Iako se univarijantnom analizom pokazalo da prisustvo hiperlipoproteinemije i hipertrigliceridemije, kao i povećanje nivoa ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida statistički značajno utiče na nastanak perioperativnih komplikacija, multivarijantnom analizom je identifikovano jedino da povećanje nivoa LDL-a ( $OR=1.23$ , 95% CI 1.11-1.98,  $P=0.04$ ) ima uticaj na nastanak 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija. Ovakav nalaz nalaže i opravdava upotrebu statina, čiji su benefit za pacijente podvrgnute KAE demonstrirala mnoga ispitivanja koja su pokazala značajno smanjenje 30-dnevnog mortaliteta/moždanog

udara nakon KEA [167]. U našoj studiji oko 47% bolesnika je uzimalo statinsku terapiju, značajno češće su to bili dijabetičari (57.75%) u odnosu na bolesnike koji nemaju DM (42.24%). Ovo može ukazivati na slabu rutinsku laboratorijsku kontrolu ovih bolesnika u odnosu na bolesnike sa DM. Upotreba statina je na univarijantnoj analizi statistički značajno imala protektivni efekat, smanjujući verovatnoću nastanka 30-dnevnih (neurološke/mortalitet) komplikacija (OR= 0.64, 95%CI 0.28-0.85, P=0.02), međutim u multivarijantnoj analizi nije zadržala statističku značajnost. Iako su i hronična bubrežna slabost i hronična opstruktivna bolest pluća na univarijantnoj analizi statistički značajno uticali na nastanak komplikacija, samo su se prisustvo koronarne (OR=1.94, 95% CI 1.41-3.27, P=0.03) i periferne okluzivne arterijske bolesti (OR=2.30, 95%CI 1.48-3.80, P=0.01) pokazale značajnim. Prema *Adegbalaed-u*, prisustvo hroničnih komplikacija dijabetes melitusa je važan faktor rizika u lečenju karotidne bolesti u poređenju sa bolesnicima koji nemaju dijabetes [168]. Njegova studija je utvrdila povećane šanse za infarkt miokarda, perioperativnu infekciju, smrt i duži boravak u bolnici nakon KEA i značajnog povećanja stope akutnog oštećenja bubrega i dužeg boravka u bolnici nakon KAS kod dijabetičara. Uticaj koronarne i periferne arterijske bolesti na ishod KEA ukazuje da prisustvo generalizovanog aterosklerotskog procesa značajno povećava rizik od komplikacija.

#### ***Uticaj intraoperativnih faktora***

Od intraoperativnih faktora koji utiču na ishod karotidne endarterektomije, multivarijantnom analizom kao nezavisni prediktori 30-dnevnih (neurološke /mortalitet) komplikacija su identifikovani: komplikovan karotidni plak (OR=1.82, 95%CI 1.20-3.83, P=0.03), okluzija kontralateralne unutrašnje karotidne arterije (OR=2.46, 95%CI 1.37-4.91, P=0.01), netolerisanje klemovanja karotidne arterije (OR=3.15, 95%CI 2.13-8.07, P<0.01), upotreba šanta (OR=3.19, 95%CI 1.81-8.10, P<0.01) i konvencionalna endarterektomija (OR=3.25, 95%CI 1.47-8.46, P<0.01).

DM je značajno povezan sa intrakranijalnom aterosklerozom i prisustvom komplikovanih plakova [169]. Progresiju aterosklerotskih plakova izazivaju klasični faktori rizika kao što su pušenje cigareta, hipertenzija, dijabetes melitus i dislipidemija. Prisustvo intraplakalne hemoragije, nekrotičnog jezgra bogatog lipidima i istanjenja/rupture fibrozne kape karotidnog plaka povezano je sa povećanim rizikom od

moždanog udara ili TIA kod pacijenata sa aterosklerotskom bolešću karotidnih arterija [170]. U našoj studiji dijabetičari su češće imali komplikovan karotidni plak (17.98% vs 24.66%,  $P < 0.02$ ) koji je statistički značajno povećavao verovatnoću nastanka ranih komplikacija nakon KEA (OR=1.82, 95%CI 1.20-3.83,  $P=0.03$ ). Prisustvo komplikovanih plakova je pokazatelj progresivnog procesa ateroskleroze. Njihov uticaj na nastanak komplikacija tokom KEA se može potražiti i u sklonosti ka distalnoj embolizaciji ovih plakova usled njihove rupture tokom mobilizacije ili klemovanja karotidnih arterija ili plasiranja intraluminalnog šanta. I u ovim slučajevima opravdana je upotreba statina u cilju regresije i stabilizacije aterosklerotskih plakova.

Studije su pokazale da pacijenti podvrgnuti KEA u prisustvu okluzije kontralateralne karotidne arterije imaju povišen perioperativni i rani postoperativni rizik [171]. Slično je pokazala i naša studija. Pacijenti koji su imali okluziju kontralateralne unutrašnje karotidne arterije (OR=2.46, 95%CI 1.37-4.91,  $P=0.01$ ), imali su veći rizik za nastanak ranih komplikacija. NASCET [172] studija je pokazala 30-dnevnu stopu moždanog udara i smrtnosti od 14.3% kod pacijenata sa okluzijom kontralateralne karotidne arterije, što je slično našim rezultatima (14.28%). Smatra se da ovi pacijenti imaju lošiju kolateralnu perfuziju mozga, pa se mnogi autori slažu u stavu da su pod značajno većim rizikom od razvoja kritične cerebralne ishemije tokom karotidnog klemovanja i predlažu kod njih rutinsku primenu šanta [173-178]. *Lawrence i saradnici* su na osnovu neurološkog statusa pacijenata u regionalnoj anesteziji imali potrebu za šantom kod 19% pacijenata sa kontralateralnom okluzijom i 4.5% pacijenata sa prohodnom kontralateralnom karotidnom arterijom [174], dok su *Karmeli i saradnici* shodno neurološkim indikacijama koristili šant kod 6% pacijenata sa prohodnom i čak 42% pacijenata sa okludiranom kontralateralnom karotidnom arterijom [175]. *Ballotta i saradnici*, su u opštoj anesteziji na osnovu EEG nalaza šant koristili kod 14% pacijenata sa prohodnom i 63% sa okludiranom drugom karotidnom arterijom [176]. U našoj studiji šant je korišćen selektivno u 95 slučajeva i to kod 27.6% pacijenata sa okludiranom kontralateralnom karotidnom arterijom. Odnosno 72.4% bolesnika koji su imali hronično okludiranu kontralateralnu karotidnu arteriju je tolerisalo klemu. Iako kontralateralna unutrašnja karotidna arterija predstavlja najznačajniji kolateralni put, osim nje i drugi kolateralni putevi mogu da obezbede adekvatnu perfuziju mozga tokom klemovanja karotidnih arterija. Svakako je od najvećeg značaja očuvanost Willis-ovog

arterijskog prstena. *Montisci i saradnici* su u svojoj studiji našli značajnu vezu između netolerisanja probnog klemovanja i prisustva inkompletnog *Willis*-ovog arterijskog kruga. Oni su kod 15.5% pacijenata operisanih u lokalnoj anesteziji, a koja su zahtevala upotrebu šanta na osnovu razvoja neurološkog poremećaja tokom probnog klemovanja, našli dve ili više agenezije u *Willis*-ovom prstenu na preoperativnoj MR angiografiji [179].

Ishemijski moždani udar tokom KEA može nastati usled embolijskih incidenata ili hipoperfuzije mozga. Embolijski incidenti mogu nastati tokom preparisanja karotidne arterije, naročito njene bifurkacije, zatim procesa klemovanja, plasiranja šanta ili uspostavljanja ponovne cirkulacije puštanjem kleme. Embolusi mogu poticati sa površine nestabilnih plakova, zatim usled rupture i oštećenja plaka klemovanjem arterije i plasiranjem šanta ili usled nedovoljnog ispiranja endarterektomisane površine i adekvatnog „*flushinga*“ pre puštanja kleme. U ovim slučajevima simptomi cerebralne ishemije nastaju odmah, u toku operacije, što je naročito uočljivo ukoliko se bolesnik operiše u uslovima cervikalnog bloka. U postoperativnom toku embolizacija je najčešće uzrokovana agregatima trombocita nastalih na mestu tehničke greške ili usled trombogenosti endarterektomisane površine. U našoj studiji 2 bolesnika je imalo ishemiju mozga usled intraoperativne embolizacije, a jedan kao posledicu embolizacije u postoperativnom periodu.

Ishemija mozga kao posledica hipoperfuzija nastaje tokom perioda klemovanja arterija zbog neadekvetne kolateralne cirkulacije. Prevencija je adekvatan neurološki monitoring tokom operacije, upotreba intraluminalnog šanta i održavanje sistemske hipertenzije. Međutim, upotreba šanta nosi i potencijalne opasnosti od embolizacije ili povrede arterije prilikom njegovog plasiranja. Pojedini autori šant koriste selektivno, rutinski ili ga uopšte ne koriste. *AbuRahma i saradnici* su analizirajući radove objavljene u periodu od 1990. do 2010. godine ispitivali perioperativni ishod nakon rutinske i selektivne upotrebe šanta, kao i nakon nekorišćenja šanta tokom KEA [180]. Perioperativni moždani udar je iznosio 1.4% tokom rutinske upotrebe šanta, a 2% kod nekorišćenja šanta. Kod selektivne upotrebe šanta, incidenca moždanog udara je varirala u zavisnosti od metode neurološkog monitoringa od 1.1% za klinički monitoring u uslovima cervikalnog bloka, 1.6% za EEG i retrogradni pritisak iz karotidne arterije, do 4.8% za transkranijalni dopler. Zaključak ove meta analize je da je rutinska i selektivna

upotreba šanta prihvatljivija od toga da se šant uopšte ne koristi. U jednoj ranijoj retrospektivnoj studiji analizirajući rezultate 11 centara sa oko 1500 bolesnika, *Halsey* je ispitivao perioperativni ishod nakon korišćenja i nekorišćenja šanta u uslovina transkranijalnog dopler monitoringa [181]. Ukupna stopa moždanog udara kod bolesnika kojim je plasiran šant zbog teške cerebralne ishemije je iznosila 10.8%, dok je za bolesnike koji su imali tešku ishemiju, a nije im plasiran šant iznosila 33%. Međutim, isto tako je incidenca moždanog udara bila 8.8% kod bolesnika kojima je plasiran šant iako nisu imali znake moždane ishemije. Zaključak studije je da je upotreba šanta važan faktor rizika za nastanak moždanog udara, međutim u slučajevima teške cerebralne ishemije upotreba šanta i u slučaju komplikacija od 10-20% bi i dalje imala benefit. U našoj studiji šant je korišćen selektivno, samo u slučajevima netolerisanja karotidne kleme i incidenca moždanog udara je iznosila 14.7%. Upotreba intraluminalnog šanta se pokazala statistički značajnim za nastanak perioperativnih komplikacija.

Ishemija mozga usled akutne postoperativne tromboze unutrašnje karotidne arterije nastaje usled hipoperfuzije ili distalne embolizacije fragmentima tromba. Reintervencija i uspostavljanje ponovnog protoka u slučaju potpune okluzije daje najbolji neurološki oporavak ovih bolesnika ukoliko se odmah prepozna i učini u prvih sat vremena. U našoj studiji neurološke komplikacije su u 29 slučajeva nastale zbog postoperativne tromboze. Kod dva bolesnika je zbog parcijalne tromboze plasiran stent. Jedan od njih je imao angiografski verifikovanu distalnu embolizaciju, pa je u postoperativnom toku preminuo. Hirurški je reintervenirano 27 bolesnika. Od 15 reoperisanih bolesnika koja su predhodno tolerisala probno klemovanje 2 (13.3%) se nisu oporavila nakon reintervencije. Kod njih se razvio težak neurološki deficit koji je verovatno posledica i distalne embolizacije. Oba bolesnika su preminula. Od 12 reoperisanih bolesnika, koja su predhodno operisana sa šantom zbog netolerisanja kleme, kod 9 (75%) je zaostao značajan neurološki deficit. Troje od ovih bolesnika je zbog progresije neurološkog statusa preminulo. Ovako visok procenat lošeg oporavka bolesnika koji predhodno nisu tolerisali klemu, ukazuje da kolateralna perfuzija ima značajan uticaj na njihov oporavak. U nekim slučajevima zbog očuvane kolateralne cirkulacije, akutna postoperativna tromboza karotidne arterije može proći bez simptoma, pa neki autori smatraju da u tim slučajevima ne treba reintervenirati [182].

U slučajevima gde su bolesnici operisani bez upotrebe šanta, merenjem i analizom vremena trajanja kleme kao kontinuirane varijable, nije nađeno da vreme trajanja karotidne kleme značajno povećava verovatnoću nastanka komplikacija. Dobra kolateralna cirkulacija protektivno deluje jer ne zahteva upotrebu šanta kao potencijalnog izvora komplikacija i omogućava da se uradi endarterektomija bez žurbe i na taj način smanji mogućnost tehničke greške. Takođe, u slučajevima akutne postoperativne tromboze karotidne arterije, dobra kolateralna cirkulacija smanjuje hipoperfuziono oštećenje mozga i omogućava nakon reintervencije bolji neurološki oporavak.

Postoperativna tromboza karotidne arterije može biti posledica i tehničke greške kako pri kreiranju anastomoze, tako i u slučaju nepotpune i neadekvatne endarterektomije, mada se u nekim slučajevim ne može isključiti ni trombogenost same endarterektomisane površine. Neki autori predlažu nakon trombektomije pažljivu inspekciju i korekciju tehničke greške, mada se ona u nekim slučajevima intraoperativno ne može identifikovati [183]. U našoj studiji u svim slučajevima postoperativne tromboze učinjena je resekcija karotidne arterije i interpozicija sintetskog grafta i na taj način su korigovani svi mogući uzroci tromboze, bilo da su oni posledica tehničke greške ili trombogenosti površine. U svim slučajevima graft je imao urednu 30-dnevnu protočnost.

Studija je identifikovala i da konvencionalna endarterektomija statistički značajno povećava verovatnoću nastanka komplikacija. U studiji konvencionalna KEA je rađena selektivno, samo u slučajevima netolerisanja kleme i uvek uz upotrebu šanta. Oba ova parametra su se pokazala statistički visoko značajnim za nastanak komplikacija. Zato uticaj konvencionalne KEA na nastanak komplikacija treba posmarati i tumačiti u sklopu prisustva oba ova parametara, a ne zbog same tehnike karotidne endarterektomije.

Uticaj dijabetes melitusa na loš ishod karotidne endarterektomije se može pokušati objasniti na više načina. Kao metaboličko oboljenje ubrzava proces ateroskleroze i dovodi do progresivnog i difuznog oboljenja arterija mozga, perifernih i koronarnih krvnih sudova. Zbog neuropatske komponente ovi bolesnici i pored značajne koronarne bolesti mogu biti asimptomatski. Iako je operacija malog intenziteta stresa, KEA kod ovih nedovoljno dijagnostikovanih bolesnika može biti okidač povećanog

srčanog morbiditeta i mortaliteta. Sa druge strane karotidni plakovi dijabetičara su češće komplikovani i nestabilni, i mogu biti izvor embolusa tokom preparisanja i klemovanja karotidnih arterija, ukoliko se striktno ne pridržavamo svih protektivnih mera. Ovi plakovi su takođe duži što često zahteva dužu endarterektomiju, uz teže postizanje adekvatnog distalnog istanjenja intime. Ovo može povećavti trombogenost endarterektomisane površine, a sa druge strane neke studije su ukazale na trombogene efekte hiperglikemije [184,185].

Bolesnici sa dijabetes melitusom predviđenim za KEA bi trebalo biti podvrgnuti detaljnijoj proceni rizika uz obaveznu protektivnu statinsku terapiju i bolju hroničnu regulaciju glikemije.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Prisustvo dijabetes melitusa statistički značajno povećava rizik za nastanak ranih komplikacija (neurološke komplikacije/mortalitet) karotidne endarterektomije.
2. Rizik je značajno povišen kod dijabetičara koji insulinom regulišu nivo glikemije u odnosu na bolesnike koji ga regulišu oralnim agensima, kao i u odnosu na celu grupu ispitanika.
3. Zastupljenost tip 1 dijabetes melitusa sa signifikantnom karotidnom stenozom je mala u odnosu na tip 2. Nije identifikovano da tip dijabetes melitusa ima uticaja na rani ishod karotidne endarterektomije, međutim zbog malog broja bolesnika bez komplikacija, ne može se adekvatno statistički ni ispitati.
4. Bolesnici sa dijabetes melitusom koji imaju hronično loše regulisanu glikemiju sa vrednostima glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) većim od 7% imaju statistički značajno veći rizik za nastanak ranih komplikacija (neurološke komplikacije/mortalitet) u odnosu na bolesnike čija je regulacija glikemije bolja, a vrednosti HbA1c <7%.
5. Bolesnici sa dijabetes melitusom imaju značajno veće vrednosti glikemije, lipoproteina male gustine i triglicerida u odnosu na bolesnike koji ga nemaju. Povećanje nivoa lipoproteina niske gustine statistički značajno povećava verovatnoću nastanka ranih komplikacija karotidne endarterektomije.
6. Bolesnici sa generalizovanom aterosklerotskom bolešću i prisustvom koronarne i periferne okluzivne arterijske bolesti imaju veći rizik za nastanak ranih komplikacija (neurološke komplikacije/mortalitet) karotidne endarterektomije.
7. Bolesnici sa komplikovanim karotidnim plakom su u većem riziku za nastanak ranih komplikacija (neurološke komplikacije/mortalitet) karotidne endarterektomije u odnosu na bolesnike koji imaju nekomplikovan plak.
8. Okluzija kontralateralne karotidne arterije statistički visoko značajno povećava rizik za nastanak ranih komplikacija (neurološke komplikacije/mortalitet) karotidne endarterektomije.



9. Bolesnici koji imaju lošu kolateralnu perfuziju mozga i netolerišu klemovanje karotidne arterije u visokom su riziku za nastanak ranih komplikacija (neurološke komplikacije/mortalitet) karotidne endarterektomije, a primećeno je i da imaju lošiji neurološki oporavak u slučaju reintervencije zbog postoperativne tromboze.
10. Upotreba šanta i konvencionalna karotidna endarterektomija sa šantom usled netolerisanja probnog klemovanja karotidne arterije statistički visoko značajno povećavaju rizik za nastanak ranih komplikacija (neurološke komplikacije/mortalitet) karotidne endarterektomije.

## 7. LITERATURA

1. World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO). Mortality and global health estimates. 2017 [cited 2018 Apr 21.] Available from: [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/)
2. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383:245-54.
3. Nedeltchev K, Renz N, Karameshev A, et al. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(17-18):254-259.
4. Rosamund W, Flegal K, Friday G, et al: Heart Disease and Stroke Statistics—2007: a report from The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. *Circulation* 2007; 115:e69-e171.
5. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham study. *Lancet.* 2007;3:1106–1114. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70291-0.
6. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, et al. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke.* 1996;27:1459 – 66.
7. Atanacković-Marković Z, Bjegović V. i sar.: Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji, Sažetak.Beograd, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2003
8. Babić S, Faktori rizika i incidenca aterosklerotske bolesti kod pacijenata mlađih od 50 godina. Magistarska teza, Beograd 2009.
9. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980;58:113e30.
10. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK: Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin* 26:871–895, vii, 2008
11. Adams HP, Jr, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35–41, 1993.

12. Ihle-Hansen H, et al: Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol* 27:35–40, 2012.
13. Petty GW, et al: Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 31:1062–1068, 2000.
14. Flaherty ML, et al: Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology* 40:36–41, 2013.
15. Roger VL, et al: Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125:e2–e220, 2012.
16. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-e322
17. Petty GW, et al: Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 50:208–216, 1998.
18. Kelly-Hayes M, et al: The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 12:119–126, 2003.
19. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064e89.
20. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007 Dec 10. 167(22):2417-22.
21. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2007 Dec. 6(12):1063-72.
22. Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H, Benavente O, Zweifler RM, Callahan A 3rd, et al. Coronary heart disease risk in patients with stroke or transient ischemic attack and no known coronary heart disease: findings from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2010 Mar. 41(3):426-30

23. Johnston SC, et al: Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 284:2901–2906, 2000.
24. Jovanović S, Jeličić N. Anatomija čoveka: glava i vrat. Beograd, Savremena Administracija, 2000, pp 45-63.
25. Radak Đ. Hirurški pristup arterijama. Beograd, Grafičko preduzeće Prosveta, 1995, pp 77-127.
26. Patel PM, Drummond JC. Cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs. In Miller RD (ed.) *Miller's Anesthesia* seventh edition. London, Elsevier, Churchill Livingstone, 2010, pp 306-40.
27. Drummond JC: The lower limit of autoregulation: Time to revise our thinking? *Anesthesiology* 1997;86:1431-1433.
28. Gowers WR: On a case of simultaneous embolism of central retinal and middle cerebral arteries. *Lancet* 2:794–796, 1875.
29. Chiari H: Ueber Verhalten des Teilungswinkels der Carotis Communis beider Endarteritis Chronica Deformans. *Verh Dtsch Ges Pathol* 9:326, 1905.
30. Fisher CM: Occlusion of the carotid arteries: further experiences. *Arch Neurol Psychiatry* 72:187–204, 1954.
31. Fisher CM: Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry* 65:346–377, 1951.
32. Carrea R, Molins M, Murphy G. Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck. Carotid-carotid anastomosis. Report of a case. *Acta Neurol Latinoamer.* 1955;1:71-8
33. Eastcott HHG, et al: Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 2:994–996, 1954.
34. DeBakey ME: Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow-up. *JAMA* 233:1083–1085, 1975.
35. Cooley DA, et al: Surgical treatment of arteriosclerotic occlusion of common carotid artery. *J Neurosurg* 13:500–506, 1956.
36. Javid H, Ormond CJ, Williams SD, et al. Seventeen year experience with routine shunting in carotid surgery. *World J Surg* 1979;3:167-77.
37. Davidović LB, Pejkić SU. Konvencionalna karotidna endarterektomija. *Srp Arh Celok Lek* 1999;127:39-47.

38. Thompson JE, Kartchner MM, Austin DJ, et al. Carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency (stroke): follow-up of 359 cases. *Ann Surg* 1966;163:751-63.
39. DeWeese JA, Rob CG, Satran R, et al. Surgical treatment for occlusive disease of the carotid artery. *Ann Surg* 1968;168:85-94.
40. Wylie EJ, Hein MF, Adams JE. Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. *J Neurosurg* 1964;21:212-8.
41. Blaisdell FW, Clauss RH, Galbraith JG, et al. Joint study of extracranial arterial occlusion. IV. A review of surgical considerations. *JAMA* 1969;209:1889-95.
42. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 1991;22:711-20.
43. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Stroke and Trauma Division. *Stroke* 1991;22:816-7.
44. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
45. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
46. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Trialist Group. *JAMA* 1991;266:3289-94.
47. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: the Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-7.

48. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
49. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235–43.
50. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1996;347:1591–93.
51. 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.
52. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:703-10.
53. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. for the ACST Collaborators Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–502.
54. Brunicardi CF, Andersen DK, Billiar TR, et al. (eds.) *Schwartz's Principles of Surgery*, Ninth Edition. New York, McGraw-Hill, 2010.
55. Motomiya M, Karino T. Flow patterns in the human carotid artery bifurcation. *Stroke* 1984;15:50-6.
56. Tezduyar TE, Sathe S, Cragin T, et al. Modeling of fluid-structure interactions with the space-time finite elements: Arterial fluid mechanics. *International Journal for Numerical Methods in Fluids* 2007;54:901-22.
57. Herbert C. Stary, MD and al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation*. 1995;92:1355-1374
58. Grundy SM, et al: Assessment of cardiovascular risk by use of multiplierisk factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the

- American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 100:1481, 1999.
59. Smith SC, Jr, et al: Prevention conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. *Circulation* 101:111, 2000.
  60. Vlassara H, Bucal R, Stiker L (1994) Pathogenesis effect of advanced glycosylation: biochemical and biologic implication for diabetes and aging. *Lab Invest* 70:138–151
  61. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:209–16.
  62. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study: the CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992;23:1752–60.
  63. Xu C, Lee S et al. Molecular mechanisms of aortic wall remodeling in response to hypertension. *J Vasc Surg* 2001; 33:570–578.
  64. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:44e51.
  65. Sutton-Tyrrell K, Wolfson Jr SK, Kuller LH. Blood pressure treatment slows the progression of carotid stenosis in patients with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1994;25:44e50.
  66. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000;101:2601e6.
  67. Sharrett AR, Patsch W, Sorlie PD, et al. Associations of lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1098 –104.
  68. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke.* 1996;27:224 –31.

69. Campbell SC, Moffatt RJ, Stamford BA: Smoking and smoking cessation—the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis* 2008; 201:225-235.
70. Krupski WC: The peripheral vascular consequences of smoking. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:291-304.
71. Hutchison S: Smoking as a risk factor for endothelial dysfunction. *Can J Cardiol* 1998; 14(Suppl D):20D-22D.
72. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA, et al: Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers. *Thromb Haemost* 1998; 79:549-553.
73. Rahman MM, Laher I: Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5:276-292.
74. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O’Leary DH, et al. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population identification of high-risk groups. *Stroke* 2014;45:2366e71.
75. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromso Study. *Stroke* 2012;43:1818e23.
76. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789e94.
77. Wolf P. Cerebrovascular ischemic disease. In: Hofman A, Mayeux R, et al (Eds). *Investigating neurological disease. Epidemiology for clinical neurology.* Cambridge University Press, Cambridge, New York, 2001.
78. Hollenhorst RW: Significance of bright plaques in the retinal arterioles. *JAMA* 178:23–29, 1961.
79. Imparato AM, et al: The carotid bifurcation plaque: pathologic findings associated with cerebral ischemia. *Stroke* 10:238–245, 1979.
80. Redgrave JN, et al: Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation* 113:2320–2328, 2006.



81. Gao P, et al: The correlation of carotid plaque pathohistologic features and neurological symptoms: a meta-analysis of observational studies. *Neurol India* 55:122–129, 2007.
82. Turc G, et al: Relationships between recent intraplaque hemorrhage and stroke risk factors in patients with carotid stenosis: the HIRISC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:492–499, 2012.
83. Naylor RA, Markose G. Cerebrovascular disease: diagnostic evaluation. In Cronenwett J, Johnston KW (eds.): *Rutherford's vascular surgery seventh edition*. Elsevier, Saunders, 2010.
84. Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, et al: CT and US in the study of ulcerated carotid plaque compared to surgical results: advantages of multidetector-row CT angiography. *AJNR Am J Neruoradiol* 2007; 28:1061.
85. Randoux B, Marro B, Koskas F, et al: Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, 3-dimensional gadolinium enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology* 2001; 220:179.
86. Hatsukami TS, et al: Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic plaque in vivo with high resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 102:959, 2000.
87. Cai J, et al: In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high resolution, contrast enhanced magnetic resonance imaging and histology. *Circulation* 112:3437, 2005.
88. Anzidei M, et al: Preliminary experience with MRA in evaluating the degree of carotid stenosis and plaque morphology using high-resolution sequences after gadofosveset trisodium (Vasovist) administration: comparison with CTA and DSA. *Radiol Med* 115:634, 2010.
89. Turc GT, et al: Relationships between recent intraplaque hemorrhage and stroke risk factors in patients with carotid stenosis: the HIRISC Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:492, 2012.
90. Naylor AR, et al: Overview of the principal results and secondary analyses from the European and the North American randomised trials of carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 26:115, 2003.

91. Kaufman TJ, Huston J, Mandrekar JN: Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology* 2007; 243:812.
92. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074e84.
93. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet Neurol* 2005;366:1267e78.
94. Stone N, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz NB, Blum CB, Eckel RH. 2013 ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889e934.
95. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clement D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J* 2011;32:2851e906.
96. King A, Shipley M, Markus H. for the ACES Investigators. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2013;44:542e6.
97. Park J-M, Kang K, Cho Y-J, Hong K-S, Lee K-B, Park TH, et al. Comparative effectiveness of pre-stroke aspirin on stroke severity and outcome. *Ann Neurol* 2016;79:560e8.
98. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37:1933e40.
99. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580e91.

100. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. *BMJ* 1998;317:703e13.
101. Unic-Stojanovic D, Babic S, Neskovic V. General versus regional anesthesia for carotid endarterectomy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013;27:1379-83.
102. McCulloch TJ, Christopher L, Thompson CL. A randomized crossover comparison of the effects of propofol and sevoflurane on cerebral hemodynamics during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2007;106:56-64.
103. LeSar CJ, Sprouse LR, Harris WB. Permissive hypertension during awake eversion carotid endarterectomy: A physiological approach for cerebral protection. *J Am Coll Surg* 2014;218:760-6.
104. Sindjelic RP, Vlajkovic GP, Davidovic LB, et al. The addition of fentanyl to local anesthetics affects the quality and duration of cervical plexus block: a randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;111:234-7.
105. Guay J. Regional or general anesthesia for carotid endarterectomy? Evidence from published prospective and retrospective studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:127-32.
106. Tangkanakul C, Counsell CE, Warlow CP. Local versus general anaesthesia in carotid endarterectomy: A systematic review of the evidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:491-9.
107. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, et al. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2132-42.
108. Radak Đ. Revaskularizacija mozga. Beograd, Akademska misao, 2000.
109. Ballotta E, Da Giau G, Saladini M, et al. Carotid endarterectomy with patch closure versus carotid eversion endarterectomy and reimplantation: A prospective randomized study. *Surgery* 1999;125:271-9.
110. Radak D, Radevic B, Sternic N, et al. Single center experience on eversion versus standard carotid endarterectomy: a prospective non-randomized study. *Cardiovasc Surg* 2000;8:422-8.

111. Cao P, Giordano G, De Rango P, et al., Collaborators of the EVEREST Study Group. A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: Study design and preliminary results: The Everest Trial. *J Vasc Surg* 1998;27:595-605.
112. Cao P, Giordano G, De Rango P, et al., Collaborators of the EVEREST Study Group. Eversion versus conventional carotid endarterectomy: Late results of a prospective multicenter randomized trial. *J Vasc Surg* 2000;31:19-30.
113. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, Nolan BW, Adams JE, Powell RJ, et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral artery surgery. *J Vasc Surg* 2011;54:779e84.
114. Doig D, Turner EL, Dobson J, Featherstone RL, de Borst GJ, Brown MM, et al. Incidence, impact and predictors for cranial nerve palsy and haematoma following carotid endarterectomy in the International Carotid Stenting Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:498e504.
115. Ferreira A, Vieira M, Sampaio S, Cerqueira A, Teixeira J. Predictors of neck bleeding after carotid endarterectomy: A 5 year revision, *Angiologia e Cirurgia Vascular*, Volume 12, Issue 1, 2016, Pages 12-19.
116. Kakisis JD, Antonopoulos CN, Mantas G, Moulakakis KG, Sfyroeras GS, Geroulakos G. Cranial nerve injury after carotid endarterectomy: incidence, risk factors and time trends. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:320e35.
117. Kazmers A, Cerqueira MD, Zierler RE: The role of preoperative radionuclide left ventricular ejection fraction for risk assessment in carotid surgery. *Arch Surg* 1988; 123:416-419.
118. Hertzner NR, Lees CD: Fatal myocardial infarction following carotid endarterectomy: three hundred thirty-five patients followed 6-11 years after operation. *Ann Surg* 1981; 194:212-218.
119. O'Donnell Jr TF, Callow AD, Willet C, et al: The impact of coronary artery disease on carotid endarterectomy. *Ann Surg* 1983; 198:705-712
120. Matsen SL, et al: Trends in the in-hospital stroke rate following carotid endarterectomy in California and Maryland. *J Vasc Surg* 44:488–495, 2006.

121. McGirt MJ, et al: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 42:829–835, 2005.
122. Nouraei SA, Al Rawi PG, Sigaud-Roussel D, et al: Carotid endarterectomy impairs blood pressure homeostasis by reducing the physiologic baroreflex reserve. *J Vasc Surg* 2005; 41:631-637.
123. Myers SI, Valentine RJ, Chervu A, et al: Saphenous-vein patch versus primary closure for carotid endarterectomy—long-term assessment of a randomized prospective-study. *J Vasc Surg* 1994; 19:15-22.
124. Perler BA, et al: Post-carotid-endarterectomy intracerebral hemorrhage: a continuing challenge: case reports. *Vasc Surg* 30:71–75, 1996
125. Brott TG, et al: 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 124:e54–e130, 2011.
126. Ricotta JJ, et al: Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 54:e1–e31, 2011.
127. Tendera M, et al, Authors/Task Force Members: ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32:2851–2906, 2011.

128. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro A, Halliday A, et al. Management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55:3-81.
129. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;87:4–14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
130. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 35(Suppl 1):S64–S71, 2012.
131. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352(9131):854–865,1998.
132. Turner R, et al: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352(9131):837–853, 1998.
133. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327–34.
134. Y Zhang, G Hu, Z Yuan, L Chen Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis *PLoS One*, 7 (2012), p. e42551
135. Sander D, Sander K, Poppert H. Stroke in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2008;8:222–229.
136. Hier DB, et al: Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke* 22:155–161, 1991.
137. Hillen T, et al: Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 34:1457–1463, 2003.
138. McDaniel MD, et al: Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 3(3):273–277, 1989.
139. Jackson RS, Sidawy AN, Amdur RL, Macsata RA. Obesity is an independent risk factor for death and cardiac complications after carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg*. 2012;214:148–155.

140. Debing E, Von Kemp K, Van den Brande P. Gender differences in cardiovascular risk factors in a carotid endarterectomy population. *Int Angiol*. 2006;25:18–25.
141. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379–87
142. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107e16.
143. Rockman CB, Saltzberg SS, Maldonado TS, Adelman MA, Cayne NS, Lamparello PJ, et al. The safety of carotid endarterectomy in diabetic patients: clinical predictors of adverse outcome. *J Vasc Surg* 2005;42:878-83.
144. Pistolese GR, Appolloni A, Ronchey S, Martelli E. Carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2001;33:148-54.
145. Hamdan AD, Saltzberg SS, Sheahan M, Froelich J, Akbari CM, Campbell DR, et al. Lack of association of diabetes with increased postoperative mortality and cardiac morbidity—results of 6565 major vascular operations. *Arch Surg* 2002;137:417-21.
146. Akbari CM, Pomposelli FB Jr, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, LoGerfo FW. Diabetes mellitus: a risk factor for carotid endarterectomy? *J Vasc Surg* 1997;25:1070–1076.
147. Axelrod DA, Upchurch GR Jr, DeMonner S, Stanley JC, Khuri S, Daley J, et al. Perioperative cardiovascular risk stratification of patients with diabetes who undergo elective major vascular surgery. *J Vasc Surg* 2002;35:894-901.
148. Ballotta E, Da Giau G, Renon L. Is diabetes mellitus a risk factor for carotid endarterectomy? A prospective study. *Surgery* 2001;129:146-52.
149. Ahari A, Bergqvist D, Troeng T, Elfstrom J, Hedberg B, Ljungstrom K, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for early outcome after carotid endarterectomy—a population based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:122-6.

150. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy: observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke* 2003;34:2568-73.
151. Dorigo W, Pulli R, Pratesi G, Fargion A, Marek J, Innocenti AA, et al. Early and long-term results of carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2011;53:44-52.
152. Gates L, Botta R, Schlosser F, Goodney P, Fokkema M, Schermerhorn M, et al. Characteristics that define high risk in carotid endarterectomy from the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg* 2015;62:929–936.
153. Parlani G, De Rango P, Cieri E, Verzini F, Giordano G, Simonte G, et al. Diabetes is not a predictor of outcome for carotid revascularization with stenting as it may be for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2012;55:79–89.
154. Hussain MA, Bin-Ayeed SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016;63(4):1099-1107
155. Boulanger M, Camelière L, Felgueiras R, Berger L, Rerkasem K, Rothwell PM, et al. Periprocedural Myocardial Infarction After Carotid Endarterectomy and Stenting Stroke. 2015;46:2843-2848.
156. Stoner MC, Abbott WM, Wong DR, Hua HT, La Muraglia GM, Kwolek CJ, et al. Defining the high-risk patient for carotid endarterectomy:an analysis of the prospective National Surgical Quality Improvement Program database. *J Vasc Surg* 2006;43:285-96.
157. Wallaert JB, Cronenwett JL, Bertges DJ, Schanzer A, Nolan BW, De Martino R, et al. Optimal selection of asymptomatic patients for carotid endarterectomy based on predicted 5-year survival. *J Vasc Surg* 2013;58:112-119.
158. Bennett KM, Scarborough JE, Shortell CK. Predictors of 30-day postoperative stroke or death after carotid endarterectomy using the 2012 carotid endarterectomy-targeted American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Vasc Surg*. 2015;61:103–111
159. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus



- statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.
160. Lattanzi S, Bartolini M, Provinciali L, Silvestrini M. 2016. Glycosylated hemoglobin and functional outcome after acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 25(7):1786-1791
  161. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327–34.
  162. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*. 2001;322:15–8
  163. McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, Coon AL, Jain S, Buck D et al. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery*.2006;58:1066–73. discussion-73.
  164. Tanashian MM, Skrylev SI, Antonova KV, Medvedev RB. [Carotid revascularization in type 2 diabetes mellitus. Significance of chronic hyperglycaemia]. *Angiol Sosud Khir*. 2017;23(4):99-106.40.
  165. Zhang C, Zhou YH, Xu CL, Chi FL, Ju HN. Efficacy of intensive control of glucose in stroke prevention: a meta-analysis of data from 59197 participants in 9 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e54465.
  166. O'Donnell, Martin J et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* , Volume 376 , Issue 9735 , 112 - 123
  167. Perler BA. The effect of statin medications on perioperative and long-term outcomes following carotid endarterectomy or stenting. *Semin Vasc Surg* 20:252e58.
  168. Adegbala, O, Martin, KD, Otuada, D. Diabetes mellitus with chronic complications in relation to carotid endarterectomy and carotid artery stenting outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 217–224.

169. Denswil NP, van der Wal AC, Ritz K, de Boer OJ, Aronica E, Troost D, et al. Atherosclerosis in the circle of willis: spatial differences in composition and in distribution of plaques. *Atherosclerosis*. 2016;251:78–84.
170. Ajay Gupta, Hediye Baradaran, Andrew D. Schweitzer, Hooman Kamel, Ankur Pandya, Diana Delgado, Allison Dunning, Alvin I. Mushlin and Pina C. Sanelli Carotid Plaque MRI and Stroke Risk Stroke. 2013;44:3071-3077
171. Antoniou GA, Kuhan G, Sfyroeras GS, et al. Contralateral occlusion of the internal carotid artery increases the risk of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1134-45.
172. Mericle RA, Kim SH, Lanzino G, et al. Carotid artery angioplasty and use of stents in high-risk patients with contralateral occlusions. *J Neurosurg*. 1999;90:1031– 6.
173. Goodney PP, Wallaert JB, Scali ST, et al. Impact of practice patterns in shunt use during CEA with contralateral carotid occlusion. *J Vasc Surg* 2012;55:61– 71.
174. Lawrence PF, Alves JC, Jicha D, et al. Incidence, timing, and causes of cerebral ischemia during carotid endarterectomy with regional anesthesia. *J Vasc Surg* 1998;27:329-37.
175. Karmeli R, Lubezky N, Halak M, et al. Carotid endarectomy in awake patients with contralateral carotid occlusion. *Cardiovasc Surg* 2001;9:334-8.
176. Ballotta E, Da Giau G, Guerra M. Carotid endarterectomy and contralateral internal carotid occlusion: Perioperative risks and long-term stroke and survival rates. *Surgery* 1998;123:234-40.
177. Cinar B, Goskel OS, Karatepe C, et al. Is routine intravascular shunting necessary for carotid endarterectomy in patients with contralateral occlusion? A review of 5-year experience of carotid endarectomy with local anesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:494-9.
178. Faggioli G, Pini R, Mauro R, et al. Contralateral carotid occlusion in endovascular and surgical carotid revascularization: a single centre experience with literature review and meta analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:10-20.

179. Montisci R, Sanfilippo R, Bura R, et al. Status of the circle of Willis and intolerance to carotid cross-clamping during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45:107-12.
180. AbuRahma AF, Robinson PA, Saiedy S, et al. Prospective randomized trial of bilateral carotid endarterectomies: primary closure versus patching. *Stroke* 1999;30:1185-9.
181. Halsey JH Jr: Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy. The International Transcranial Doppler Collaborators. *Stroke* 1992; 23:1583–7
182. Masatoshi Yunoki, Kenta Suzuki, Atsuhito Uneda, Koji Hirashita, Kimihiro Yoshino Acute internal carotid artery occlusion after carotid endarterectomy *Interdisciplinary Neurosurgery* Volume 5, September 2016, Pages 54-57
183. Hans SS Results of carotid re-exploration for post-carotid endarterectomy thrombosis, *J Cardiovasc Surg (Torino)* , 2007; 48: 587–91
184. H.R. Hansen, J.L. Wolfs, L. Bruggemann, D.W. Sommeijer, E. Bevers, A.D. Haer, et al. Hyperglycemia accelerates arterial thrombus formation and attenuates the antithrombotic response to endotoxin in mice *Blood Coagulation Fibrinolysis*, 18 (2007), pp. 627-636
185. Ferreiro JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2010;7(4):251–259.

## **SPISAK SKRAĆENICA**

**TOAST**–*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*

**TIA** – tranzitorni ishemijski atak

**SAD** –Sjedinjene Američke Države

**KEA** – karotidna endarterektomija

**NASCET** – *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*

**VACS** – *Veterans Affairs Cooperative Study*

**ACAS** – *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*

**ECST** – *European Carotid Surgery Trial*

**ACST** – *Asymptomatic Carotid Surgery Trial*

**LDL**– lipoprotein male gustine

**AHA** – *American heart association*

**HDL**– lipoprotein velike gustine

**HIRISC** – *The High-Resolution Magnetic Resonance Imaging in Atherosclerotic Stenosis of the Carotid Artery*

**MSCT** – multislajsna kompjuterizovana tomografija

**NMR** – nuklearna magnetna rezonanca

**DSA** –Digitalna subtrakciona angiografija

**ACES** –*Asymptomatic Carotid Emboli Study*

**HbA1c** – glikozilirani hemoglobin

**SAP** – srednji arterijski pritisak

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

**EVEREST** – *Eversion versus conventional carotid endarterectomy trial*

**KAS** – karotidna angioplastika

**DM** – dijabetes melitus

**NDM grupa** – bolesnici koji nemaju dijabetes melitus

**DM grupa** – bolesnici koji imaju dijabetes melitus

**OR** – odnos šansi

**CI** – interval poverenja

**IDM** – dijabetičari koji insulinom regulišu glikemiju

**ODM** – dijabetičari koji oralnim agensima regulišu glikemiju

**BMI** – indeks telesne mase

**POAB** – periferna okluzivna arterijska bolest

**HOBP** – hronična opstruktivna bolest pluća

**HBI** – hronična bubrežna slabost,

**AAA** – aneurizma abdominalne aorte

**ACI** – arteria carotis interna

**CVI** – cerebrovaskularni insult

## **BIOGRAFIJA**

Dr Andreja Dimić je rođen u Beogradu 27.06.1974. godine. Medicinski fakultet u Beogradu završio je oktobra 2000. godine, sa prosečnom ocenom 9,06. Po završetku opšteg lekarskog staža, 2001. godine započeo je specijalizaciju iz opšte hirurgije, a septembra 2007. godine položio je specijalistički ispit iz opšte hirurgije sa odličnim uspehom. Završio je postdiplomske studije iz vaskularne hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a decembra 2011. godine odbranio je magistarsku tezu pod nazivom „Faktori koji utiču na ishod lečenja jatrogenih povreda arterija” kod mentora prof. dr Lazara Davidovića i stekao zvanje magistra medicinskih nauka. U zvanje Kliničkog asistenta na predmetu Hirurgija sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta u Beogradu izabran je 2014. godine, a reizabran 2017. godine. Od oktobra 2006. godine je u stalnom radnom odnosu na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS. Autor i koautor je u više naučnih radova, uz brojna saopštenja na domaćim i međunarodnim kongresima i stručnim sastancima.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a \_\_\_\_\_ dr Andreja Dimić \_\_\_\_\_

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Uticaj dijabetes melitusa na rani ishod karotidne endarterektomije“

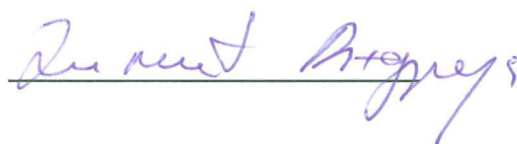
---

---

- 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, 20.07.2018

  
\_\_\_\_\_

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora dr Andreja Dimić

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

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

Naslov rada „Uticaj dijabetes melitusa na rani ishod karotidne endarterektomije“

Mentor Prof. dr Lazar Davidović

Potpisani dr Andreja Dimić

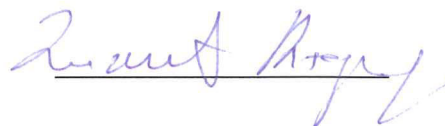
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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, 20.07.2018.





Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

**„Uticaj dijabetes melitusa na rani ishod karotidne 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 poleđini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, \_\_\_\_\_ 20.07.2018

