

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Perica Mutavdžić

**UTICAJ OSOBINA KAROTIDNOG PLAKA,
BIOHEMIJSKIH MARKERA I FAKTORA
RIZIKA ATEROSKLEROZE NA ISHEMIJSKI
MOŽDANI DOGAĐAJ**

Doktorska disertacija

Beograd, 2026.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Perica Mutavdzic

**THE INFLUENCE OF CAROTID PLAQUE
CHARACTERISTICS, BIOCHEMICAL
MARKERS AND ATHEROSCLEROSIS RISK
FACTORS ON ISCHEMIC CEREBRAL EVENTS**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2026.

MENTOR: Prof. dr Igor Končar, vaskularni hirurg, opšti hirurg, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR: Pukovnik prof. dr Aleksandar Tomić, vaskularni hirurg, opšti hirurg, redovni profesor u penziji Medicinskog fakulteta Univerziteta odbrane u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Slobodan Cvetković, vaskularni hirurg, opšti hirurg, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik komisije

2. Prof. dr Miroslav Marković, vaskularni hirurg, opšti hirurg, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član komisije

3. Prof. dr Marko Dragaš, vaskularni hirurg, opšti hirurg, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član komisije

4. Prof. dr Nikola Ilić, vaskularni hirurg, opšti hirurg, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član komisije

5. Doc. dr Vladimir Manojlović, vaskularni hirurg, opšti hirurg, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, član komisije

Zahvalnica

Pre svega, izražavam svoju iskrenu i duboku zahvalnost svom mentoru, prof. dr Igoru Končaru na ukazanom poverenju, stručnom vođstvu, neiscrпноj podršci i nesebičnom prenošenju znanja tokom svih godina zajedničkog rada.

Svom komentoru, prof. dr Aleksandru Tomiću, na dragocnim savetima, stručnoj pomoći, konstruktivnim sugestijama i podršci tokom planiranja, sprovođenja i završne obrade ovog istraživanja.

Zahvaljujem svim članovima komisije koji su svojim stručnim komentarima, sugestijama i izdvojenim vremenom doprineli unapređenju ovog rada.

Iskreno se zahvaljujem svim svojim učiteljima, kolegama i saradnicima sa Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Kroz svakodnevni rad, stručne rasprave i međusobnu saradnju doprineli su mom profesionalnom razvoju lekara i hirurga. Čast mi je što sam deo ovakvog kolektiva.

Zahvalnost upućujem kolegama radiolozima, angiolozima, anesteziolozima, kao i svim saradnicima koji su učestvovali u realizaciji ovog istraživanja. Njihova stručnost, posvećenost i spremnost na interdisciplinarnu saradnju omogućili su da ovo istraživanje bude sprovedeno na visokom naučnom nivou.

Svom kolegi i kumu dr Ivanu Tomiću, prijatelju još iz studentskih dana sa kojim sam na ovoj klinici nastavio da delim dobre i loše stvari svakodnevno i koji mi je uvek bio ogromna podrška na privatnom i profesionalnom planu.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj majci Ljiljani koja mi je od detinjstva bila uzor. Znam da bi sada bila jako ponosna na mene.

Najveću zahvalnost dugujem svom najboljem prijatelju, svojoj supruzi Ivani na beskrajnom strpljenju, razumevanju i podršci tokom svih godina školovanja, specijalizacije, dežurstava i brojnih trenutaka kada je bila uskraćena mog prisustva. Bila je oslonac kada je bilo najteže, snaga kada je nedostajalo energije i osoba koja je uvek verovala u mene, čak i onda kada sam sam sumnjao.

Disertaciju posvećujem mojoj ćerki Nikolini koja me svakoga dana podseća na ono što je u životu zaista važno. Njen osmeh, iskrena radost i безусловna ljubav su moja najveća inspiracija i motivacija.

Hvala svima koji su verovali u mene i bili deo ovog rada.

UTICAJ OSOBINA KAROTIDNOG PLAKA, BIOHEMIJSKIH MARKERA I FAKTORA RIZIKA ATEROSKLEROZE NA ISHEMIJSKI MOŽDANI DOGAĐAJ

SAŽETAK

UVOD

Aterosklerotska bolest karotidnih arterija predstavlja jedan od vodećih uzroka ishemijskog moždanog udara, pri čemu stepen stenozе dugo vremena predstavlja osnovni kriterijum za procenu rizika i donošenje terapijskih odluka. Međutim, savremena istraživanja ukazuju da morfološke karakteristike aterosklerotskog plaka, kao što su sastav, površina i stabilnost, mogu imati značajniju ulogu u predikciji cerebrovaskularnih događaja uz identifikaciju visoko-rizičnih pacijenata među asimptomatskim bolesnicima, naročito onih sa „nemim“ moždanim lezijama (NML) koje ukazuju na subkliničku ishemiju. Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita povezanost morfoloških karakteristika karotidnog plaka, procenjenih Dupleks-ultrasonografskim (DUS) ispitivanjem i kompjuterizovano-tomografskom angiografijom (KTA), sa pojavom simptomatskih i subkliničkih cerebrovaskularnih događaja, kao i da se identifikuju nezavisni prediktori povećanog rizika.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao opservaciona studija koja je obuhvatila 412 pacijenata sa hemodinamski značajnom stenozom unutrašnje karotidne arterije ($\geq 70\%$ na inicijalnom duplex ultrazvučnom pregledu), ispitivanih u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 03.01.2022. do 01.01.2024. godine. Studija je sprovedena uz odobrenje nadležnih etičkih odbora, a svi ispitanici su dali informisani pristanak za učešće. Kod svih pacijenata prikupljeni su demografski podaci, kliničke karakteristike i faktori rizika za ateroskleroza, uključujući hipertenziju, dijabetes melitus, hiperlipidemiju, pušenje i pridružena kardiovaskularna oboljenja. Analizirani su laboratorijski parametri lipidnog statusa, inflamacije i koagulacije (ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi, brzina sedimentacije, C-reaktivni protein, fibrinogen, D-dimer), dok su kod podgrupe ispitanika određivani i specifični biomarkeri ateroskleroze (SAA, IL-6, IL-1 β , MMP-2, MMP-7, MMP-9, TNF- α i LpPLA2). Morfološke karakteristike karotidnog plaka procenjivane su DUS ispitivanjem (ehogenost prema Grey–Weale klasifikaciji, površina plaka, homogenost i stepen stenozе uz analizu maksimalne sistolne brzine i PSV odnosa) i KTA (analiza atenuacije u Hounsfield jedinicama, klasifikacija plaka prema sastavu i procena stepena stenozе prema NASCET kriterijumima, uz merenje dužine plaka). Svim pacijentima je učinjen nativni KT pregled endokranijuma radi detekcije „nemih“ moždanih lezija (NML). Na osnovu kliničke prezentacije ispitanici su podeljeni na simptomatske i asimptomatske, dok su asimptomatski dodatno stratifikovani prema prisustvu subkliničkih ishemijskih lezija. Statistička obrada podataka obuhvatila je deskriptivne i inferencijalne metode, uključujući univarijantnu i multivarijantnu logističku regresiju u cilju identifikacije nezavisnih prediktora cerebrovaskularnih događaja, pri čemu je nivo statističke značajnosti postavljen na $p < 0.05$.

REZULTATI

U studiju je uključeno ukupno 412 pacijenata, od kojih je 316 (76.6%) bilo asimptomatsko, a 96 (23.4%) simptomatsko. U simptomatskoj grupi najčešća klinička manifestacija bio je ishemijski moždani udar (61.5%), zatim tranzitorni ishemijski atak (27.1%) i amaurosis fugax (11.5%), bez

značajnih razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama između ovih podgrupa. Asimptomatski pacijenti bili su statistički značajno stariji (70 [65–74] vs 67 [62–73], $P=0.017$). Simptomatska grupa imala je veću prevalencu hipertenzije (97.9% vs 91.8%, $P=0.036$), dok je u asimptomatskoj grupi zabeležena veća učestalost dijabetesa (37.7% vs 27.1%, $P=0.047$), prethodnog infarkta miokarda (13.6% vs 6.3%, $P=0.049$), periferne arterijske bolesti (20.3% vs 11.5%, $P=0.050$), kao i prethodne operacije kontralateralne karotidne arterije (17.1% vs 2.1%, $P<0.001$). Analiza laboratorijskih parametara pokazala je da je serumski amiloid A bio značajno viši u asimptomatskoj grupi ($P=0.027$), dok za ostale standardne i specifične biomarkere nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa. Operativno lečenje je primenjeno kod 331 (80.1%) pacijenta, značajno češće u simptomatskoj grupi (91.7% vs 76.9%, $P=0.001$). Simptomatski pacijenti su imali veću učestalost primene sintetskog grafta (17% vs 5.8%, $P=0.004$), nestabilnih plakova (47.5% vs 29.3%, $P=0.004$) i intraplakalne hemoragije (8.8% vs 2%, $P=0.009$), bez razlike u postoperativnim komplikacijama. DUS analiza pokazala je da simptomatski pacijenti značajno češće imaju hipoehogene i heterogene plakove (Grey–Weale II i III), nepravilnu (49% vs 30.4%) i ulcerisanu površinu (28.1% vs 6.6%), heterogenu kompoziciju (68.9% vs 38.9%), kao i viši stepen stenoze (90–99%) i više vrednosti maksimalne sistolne brzine (PSV) ($P<0.05$ za sve). Nasuprot tome, asimptomatski pacijenti su češće imali stabilne plakove (Grey–Weale IV), pravilnu površinu i niži stepen stenoze (80–89%). KTA analiza potvrdila je ove nalaze, pri čemu su simptomatski pacijenti imali značajno veći udeo plakova sa niskom atenuacijom (<50 HU i 50–120 HU), lipidnom (34.4% vs 12%) i mešovitom morfologijom (30.2% vs 18%), ulcerisanom površinom (47.9% vs 12.3%) i heterogenom kompozicijom (55.2% vs 32.9%) (sve $P<0.001$). Asimptomatski pacijenti su češće imali kalcifikovane plakove (>120 HU; 88.9% vs 69.8%) i pravilnu površinu ($P<0.001$). Kod asimptomatskih pacijenata, „neme“ moždane lezije detektovane su kod 72 (22.8%) ispitanika i bile su povezane sa nepovoljnim morfološkim karakteristikama plaka. Ovi pacijenti su češće imali plakove Grey–Weale II i III, nepravilnu i ulcerisanu površinu, kao i heterogenu kompoziciju na DUS pregledu ($P<0.001$). KTA analiza je pokazala veću zastupljenost lipidnih plakova (38.9% vs 4.1%), ulceracije (36.1% vs 5.3%) i niže vrednosti atenuacije ($P<0.001$), dok su pacijenti bez nemih lezija češće imali kalcifikovane i stabilne plakove. Multivarijantna logistička regresija identifikovala je kao nezavisne prediktore nemih moždanih lezija muški pol (OR=2.05; 95% CI 1.03–4.07), primenu patch-a (OR=11.78; 95% CI 2.60–53.38), lipidnu morfologiju plaka (OR=21.39; 95% CI 6.86–66.76) i ulcerisanu površinu plaka (OR=20.62; 95% CI 7.37–57.68) (sve $P<0.05$).

ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da morfološke karakteristike karotidnog plaka imaju ključnu ulogu u proceni rizika od cerebrovaskularnih događaja, nezavisno od samog stepena stenoze. Simptomatski pacijenti, kao i asimptomatski pacijenti sa „nemim“ moždanim lezijama, značajno češće imaju nestabilne, heterogene i lipidne plakove sa ulcerisanom površinom, što potvrđuje koncept vulnerabilnog plaka kao centralnog patofiziološkog mehanizma. Identifikovani nezavisni prediktori, uključujući lipidnu morfologiju i ulceraciju plaka, mogu imati važnu kliničku primenu u selekciji pacijenata za agresivniji terapijski pristup, čak i u odsustvu kliničkih simptoma. Ovi nalazi podržavaju potrebu za integracijom morfološke analize plaka u rutinsku kliničku praksu u cilju unapređenja prevencije ishemijskog moždanog udara.

Ključne reči: karotidna stenoza; aterosklerotski plak; Dupleks-ultrasonografija (DUS); kompjuterizovano-tomografska angiografija (KTA); vulnerabilni plak; ishemijski moždani udar; neme moždane lezije; stratifikacija rizika

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Rekonstruktivna hirurgija

UDK broj:

THE INFLUENCE OF CAROTID PLAQUE CHARACTERISTICS, BIOCHEMICAL MARKERS AND ATHEROSCLEROSIS RISK FACTORS ON ISCHEMIC CEREBRAL EVENTS

ABSTRACT

INTRODUCTION

Atherosclerotic disease of the carotid arteries represents one of the leading causes of ischemic stroke, with the degree of stenosis long serving as the primary criterion for risk assessment and therapeutic decision-making. However, contemporary research indicates that morphological characteristics of atherosclerotic plaques—such as composition, surface features, and stability—may play a more significant role in predicting cerebrovascular events, including the identification of high-risk patients among asymptomatic individuals, particularly those with “silent” brain lesions (SBL) indicative of subclinical ischemia. The aim of this study was to examine the association between morphological characteristics of carotid plaques, assessed by Duplex ultrasonography (DUS) and computed tomography angiography (CTA), and the occurrence of symptomatic and subclinical cerebrovascular events, as well as to identify independent predictors of increased risk.

MATERIAL AND METHODS

This study was designed as a observational study including 412 patients with hemodynamically significant internal carotid artery stenosis ($\geq 70\%$ on initial duplex ultrasound examination), evaluated at the Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, University Clinical Center of Serbia, between January 3, 2022, and January 1, 2024. The study was conducted with approval from the relevant ethics committees, and all participants provided informed consent. Demographic data, clinical characteristics, and atherosclerosis risk factors—including hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking, and associated cardiovascular diseases—were collected for all patients. Laboratory parameters related to lipid status, inflammation, and coagulation were analyzed (total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer), while a subgroup of patients was also tested for specific atherosclerosis biomarkers (SAA, IL-6, IL-1 β , MMP-2, MMP-7, MMP-9, TNF- α , and LpPLA2). Morphological characteristics of carotid plaques were evaluated using DUS (echogenicity according to the Grey–Weale classification, plaque surface, homogeneity, degree of stenosis, with analysis of peak systolic velocity and PSV ratio) and CTA (attenuation analysis in Hounsfield units, plaque classification based on composition, degree of stenosis according to NASCET criteria, and plaque length measurement). All patients underwent non-contrast CT of the brain to detect “silent” brain lesions (SBL). Based on clinical presentation, participants were classified as symptomatic or asymptomatic, with the latter further stratified according to the presence of subclinical ischemic lesions. Statistical analysis included descriptive and inferential methods, including univariate and multivariate logistic regression to identify independent predictors of cerebrovascular events, with statistical significance set at $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 412 patients were included in the study, of whom 316 (76.6%) were asymptomatic and 96 (23.4%) symptomatic. In the symptomatic group, the most common clinical manifestation was ischemic stroke (61.5%), followed by transient ischemic attack (27.1%) and amaurosis fugax (11.5%), with no significant differences in demographic or clinical characteristics among these subgroups. Asymptomatic patients were significantly older (70 [65–74] vs 67 [62–73], $P=0.017$). The symptomatic group had a higher prevalence of hypertension (97.9% vs 91.8%, $P=0.036$), whereas the asymptomatic group showed a higher prevalence of diabetes (37.7% vs 27.1%, $P=0.047$), previous myocardial infarction (13.6% vs 6.3%, $P=0.049$), peripheral arterial disease (20.3% vs 11.5%, $P=0.050$), and prior contralateral carotid artery surgery (17.1% vs 2.1%, $P<0.001$). Laboratory analysis revealed that serum amyloid A levels were significantly higher in the asymptomatic group ($P=0.027$), while no statistically significant differences were observed for other standard or specific biomarkers. Surgical treatment was performed in 331 (80.1%) patients, significantly more often in the symptomatic group (91.7% vs 76.9%, $P=0.001$). Symptomatic patients more frequently received synthetic grafts (17% vs 5.8%, $P=0.004$), had unstable plaques (47.5% vs 29.3%, $P=0.004$), and intraplaque hemorrhage (8.8% vs 2%, $P=0.009$), with no difference in postoperative complications. DUS analysis showed that symptomatic patients more frequently had hypoechoic and heterogeneous plaques (Grey–Weale types II and III), irregular (49% vs 30.4%) and ulcerated surfaces (28.1% vs 6.6%), heterogeneous composition (68.9% vs 38.9%), as well as higher degrees of stenosis (90–99%) and higher peak systolic velocity (PSV) values ($P<0.05$ for all). In contrast, asymptomatic patients more often had stable plaques (Grey–Weale type IV), regular surfaces, and lower degrees of stenosis (80–89%). CTA analysis confirmed these findings, showing that symptomatic patients had a significantly higher proportion of low-attenuation plaques (<50 HU and 50–120 HU), lipid-rich (34.4% vs 12%) and mixed morphology plaques (30.2% vs 18%), ulcerated surfaces (47.9% vs 12.3%), and heterogeneous composition (55.2% vs 32.9%) (all $P<0.001$). Asymptomatic patients more often had calcified plaques (>120 HU; 88.9% vs 69.8%) and regular surfaces ($P<0.001$). Among asymptomatic patients, “silent” brain lesions were detected in 72 (22.8%) individuals and were associated with unfavorable plaque morphology. These patients more frequently had Grey–Weale II and III plaques, irregular and ulcerated surfaces, and heterogeneous composition on DUS ($P<0.001$). CTA analysis showed a higher prevalence of lipid-rich plaques (38.9% vs 4.1%), ulceration (36.1% vs 5.3%), and lower attenuation values ($P<0.001$), while patients without silent lesions more often had calcified and stable plaques. Multivariate logistic regression identified male sex (OR=2.05; 95% CI 1.03–4.07), patch angioplasty (OR=11.78; 95% CI 2.60–53.38), lipid-rich plaque morphology (OR=21.39; 95% CI 6.86–66.76), and plaque ulceration (OR=20.62; 95% CI 7.37–57.68) as independent predictors of silent brain lesions (all $P<0.05$).

CONCLUSION

The results of this study indicate that morphological characteristics of carotid plaques play a crucial role in assessing the risk of cerebrovascular events, independent of the degree of stenosis alone. Symptomatic patients, as well as asymptomatic patients with “silent” brain lesions, more frequently exhibit unstable, heterogeneous, and lipid-rich plaques with ulcerated surfaces, supporting the concept of the vulnerable plaque as a central pathophysiological mechanism. Identified independent predictors, including lipid-rich morphology and plaque ulceration, may have important clinical implications for selecting patients for more aggressive therapeutic approaches, even in the absence of clinical symptoms. These findings support the need to integrate

plaque morphology assessment into routine clinical practice to improve the prevention of ischemic stroke.

Keywords: carotid stenosis; atherosclerotic plaque; Duplex ultrasonography (DUS); computed tomography angiography (CTA); vulnerable plaque; ischemic stroke; silent brain lesions; risk stratification

Scientific field: Medicine

Subscientific field: Reconstructive surgery;

UDK number:

SADRŽAJ

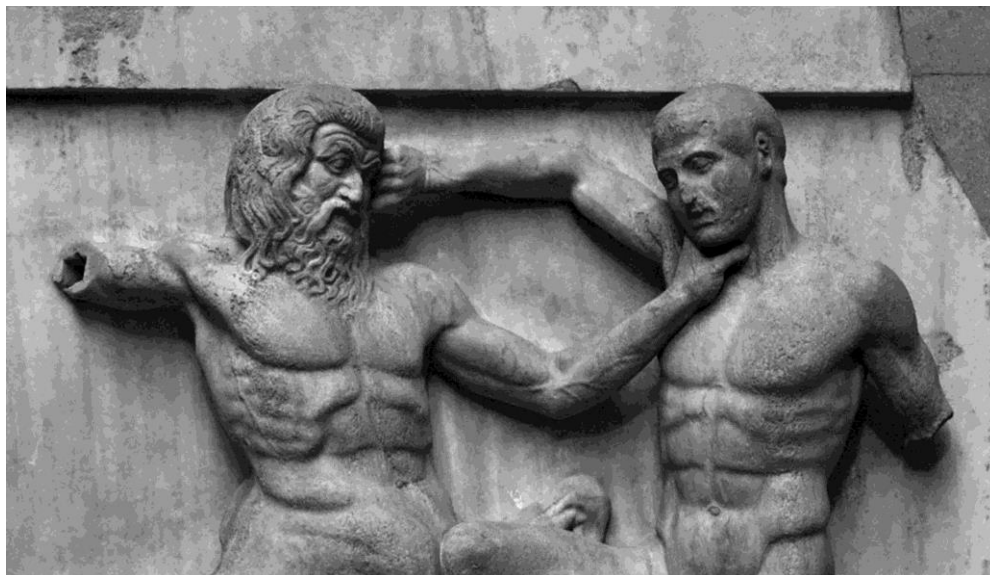
1.	UVOD.....	1
1.1.	Istorijat lečenja cerebrovaskularne bolesti	1
1.2.	Epidemiologija cerebrovaskularnih bolesti	4
1.3.	Histološke odlike karotidnih arterija.....	5
1.4.	Etiološki faktori rizika za nastanak karotidne bolesti.....	5
	1.4.1 Klasifikacija faktora rizika.....	6
	1.4.2. Pušenje.....	6
	1.4.3. Hiperlipidemija.....	7
	1.4.4. Hipertenzija.....	8
	1.4.5. Šećerna bolest.....	8
	1.4.6. Gojaznost.....	9
	1.4.7. Životno doba.....	9
	1.4.8. Pol.....	9
	1.4.9. Genetska predispozicija.....	9
	1.4.10. Biomarkeri u karotidnoj bolesti.....	10
	1.4.10.1. C-reaktivni protein (CRP).....	10
	1.4.10.2. Fibrinogen.....	11
	1.4.10.3. Serumski amiloid.....	11
	1.4.10.4. Citokini.....	11
	1.4.10.5. Hemostatski faktori i hiperkoagulaciona stanja.....	12
	1.4.10.6. Matriks metaloproteinaze (MMP).....	12
1.5.	Etiopatogeneza i patofiziologija karotidne bolesti.....	12
	1.5.1. Etiopatogeneza ateroskleroze.....	12
	1.5.2. Mehanizam nastanka moždanog udara karotidnom stenozom.....	14
	1.5.3. Histologija i morfologija plaka.....	15
	1.5.4. Identifikacija „ranjivog“ plaka sa povećanim rizikom od ishemijskog moždanog udara.....	16
	1.5.5. Stratifikacija rizika pacijenata na osnovu kliničkih karakteristika i karakteristika plaka.....	16
	1.5.6. Analiza plaka korišćenjem drugih modaliteta snimanja.....	17
1.6.	Kliničke manifestacije i simptomi karotidne bolesti.....	18
	1.6.1 Tranzitorni ishemijski atak (TIA) i Amaurozis fugaks (AF).....	18
	1.6.2. Ishemijski moždani udar (ishemijski MU).....	19
	1.6.3. Globalna ishemija.....	19
	1.6.4. Vaskularna demencija.....	20
1.7.	Dijagnostički algoritmi karotidne bolesti.....	20

1.7.1. Klinička evaluacija.....	20
1.7.2. Dupleks-ultrasonografski pregled (DUS).....	20
1.7.2.1. Indikacije.....	21
1.7.2.2. Tehnika.....	21
1.7.2.3. Ehomorfologija karotidnog plaka.....	21
1.7.2.4. Step en stenoz e i kriterijumi brzine (odnos PSV/EDV).....	22
1.7.3. Kompjuterizovano-tomografska angiografija.....	24
1.7.4. Angiografija magnetnom rezonancom (MRA).....	25
1.7.5. Transkranijalni doplerov ultrazvuk (TKD).....	27
1.8. Rizik od moždanog udara zbog karotidne stenoz e	27
1.8.1. Asimptomatska karotidna stenoz a.....	27
1.8.2. Simptomatska karotidna stenoz a.....	31
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	34
3. MATERIJAL I METODE.....	35
3.1. Koncept studije	35
3.2. Demografski parametri	35
3.3. Faktori rizika ateroskleroze	35
3.4. Laboratorijski parametri.....	36
3.5. Novi biomarkeri.....	36
3.6. Intraoperativni parametri.	36
3.7. Dupleks-ultrasonografska analiza.....	36
3.8. Analiza plaka kompjuterskom tomografskom angiografijom.....	37
3.9. Kompjuterizovano-tomografski pregled endokranijuma i detekcija “nemih” moždanih lezija.....	39
3.10. Statistička obrada podataka.....	40
4. REZULTATI.....	42
4.1. Simptomatska nasuprot asimptomatske populacije pacijenata.....	42
4.2. Analiza simptomatskih pacijenata prema razvoju kliničke slike.....	47
4.3. Asimptomatski pacijenti sa i bez nemih moždanih lezija	50
4.4. Analiza pacijenata koji su imali simptomatologiju i asimptomatski pacijenti sa nemim moždanim lezijama (mešovita grupa) upoređeni sa asimptomatskim pacijentima bez nemih moždanih lezija (čisto asimptomatska grupa).....	55
5. DISKUSIJA.....	61
6. ZAKLJUČI.....	78
7. LITERATURA.....	79

1.UVOD

1.1 ISTORIJAT LEČENJA CEREBROVASKULARNE BOLESTI

Reč “karotida” vodi poreklo od grčkog termina “karos”, što znači tonjenje u duboki san ili gubitak svesti. Još su antički Grci zapazili da pritiskanje karotidne arterije izaziva privremeni gubitak svesti, zbog prestanka moždane cirkulacije. Ovaj manevar se ponekad koristi u cirkuskim predstavama ili dečjim igrama, za simuliranje “hipnoze”. Ovaj prvi opis pripisuje se Hipokratu (oko 460–370. godine pre nove ere), ali je definisan u kasnijim izveštajima Rufa iz Efesa (oko 100. godine nove ere), koji je naveo da se termin koristi jer je poznato da površinska kompresija krvnih sudova izaziva ošamućenje (1). Galen je još u drugom veku (131 – 201. g n.e) animalnim disekcijama otkrio da arterije sadrže krv te je zaključio da krv ishranjuje mozak. Njegov izraz rete mirabile (čudesna mreža) opisuje arterijske pleksuse na bazi mozga, koji liče na “ribarsku mrežu”. Sa malo mističnih dedukcija pretpostavilo se da se upravo ovde kreira “animal spirit” ili pojednostavljeno – životvorni duh (duša). ”Dve grane koje nazivaju karotide ili aa.soporaes (pospane arterije), ako su začepljene ili na bilo koji način zaustavljene, odmah zaspimo” bile su reči Ambroaz Pare-a koji je živio u 16.veku (1510–1590. godine). Ambroaz Pare je bio svestan značaja pulsiranja karotidnih arterija, kao i činjenice da pritisak na njih izaziva tonjenje u san i gubitak svesti. Njemu se pripisuju prvi pokušaji ligature karotidnih arterija zbog povreda sa teškim krvarenjem u Francuskim ratovima (2).



Slika 1. 31. metopa sa južne strane Partenona u Atini (preuzeto iz rada Thompson JE. Carotid surgery; The past is prologue: The John Homans Lecture. J. Vasc. Surg. 1997; 25(1) 131-140)

Značaj karotidnih arterija bio je očigledan čak i u bezvremenskoj umetnosti tog doba. 31. metopa (pravougaoni arhitektonski element) sa južne strane Partenona u Atini (slika 1) prikazuje kentaura koji hvata vrat i pritiska levu karotidnu arteriju Lapita (pripadnika mitološkog tesalskog naroda) tokom legendarne bitke kod Kentauromahije. Danas kardiolozi prepoznaju sličan sindrom sinkope karotidnog sinusa, koji se testira preko preosetljivosti karotidnih baroreceptora (3).

Napredak u razumevanju etiologije moždanog udara stagnirao je sve do samog srednjeg veka. Prve podatke o eventualnoj povezanosti simptoma cerebralne arterijske insuficijencije i karotidne patologije dao je tokom 17. veka švajcarski patolog Vepfer (Johann Jakob Wepfer 1620–1695.godine) koji je zaključio da je prekid snabdevanja mozga krvlju uzrok apopleksije. U svom delu *Historiae Apoplecticorum* (1658), opisao je četiri slučaja apopleksije kod kojih je na autopsiji utvrđen okluzivni tromb u karotidnoj

arteriji. U to vreme nije bilo jasno da li tromb pronađen u karotidnim arterijama predstavlja embolizaciju iz srca ili trombozu in situ, jer značaj ateroskleroze još nije bio utvrđen (3).

Ipak, Vepferov uticaj će biti zamenjen radom njegovog savremenika Vilisa (Thomas Willis 1621–1675.godine). U radu *Cerebri Anatome*, koju je objavio Vilis šest godina nakon Vepferovog teksta, pokušao je da poveže funkciju sa anatomskim odnosima. Upravo tada Vilis je skovao termin neurologija i opisao arterijski krug koji utiče na snabdevanje moždanih hemisfera (circulus arteriosus cerebri) koji sada nosi njegovo ime i u svakodnevnoj kliničkoj praksi se naziva Vilisov šestougao. Klinički značaj Vilisovog šestougla potvrđen je kada je Vilis izvršio obdukciju čoveka koji je umro od mezenteričnog tumora, a koji je za života bio neurološki asimptomatičan. Vilis je tada izjavio da kada je otvorio lobanju, primetio je među uobičajenim intrakranijalnim nalazima, desnu karotidnu arteriju u svom intrakranijalnom delu, koštane strukture, tvrdu, čiji je lumen bio skoro potpuno začepljen, tako da je priliv krvi ovim putem sprečen (4).

U narednom veku, istraživanje Petita (Jean-Louis Petit, 1674–1750.g) potvrdilo je Vilisovu ideju i dodatno skrenulo pažnju medicinske nauke na mogući ekstrakranijalni uzrok apopleksije. U svom radu iz 1765. godine, Petit izveštava o obdukciji pacijenta koji je imao aneurizmu bifurkacije desne zajedničke karotidne arterije, koja je spontano trombozirala i pre pacijentove smrti. Obdukcija je otkrila okluziju desne karotidne arterije, potvrđujući Vilisovu ideju da mozak može da preživi kada ga snabdeva samo jedna karotidna arterija što je znatno kasnije bio argument za unilateralno ligiranje karotidne arterije kao način lečenja aneurizme intrakranijalne unutrašnje karotidne arterije (5, 6).

Sto godina kasnije, Aberkrombi (John Abercrombie, 1780–1844.godine) razmatrao je uzroke apopleksije u svojim raspravama o „upali supstance moždanih hemisfera“ (encefalitisu). Aberkrombi je spomenuo nekoliko slučajeva koji su se različitom brzinom pretvorila u cerebralna „razmekšavanja“ („ramolisement“), termin koji je uveo Rošu 20 godina ranije. Aberkrombi je ponudio alternativni uzrok za ovu pojavu: cirkulatorna insuficijencija. Predstavio je slučaj gospodina koji je pretrpeo ukupno sedam apopleksija, od kojih se poslednji na kraju pokazao fatalnim. Nakon obdukcije, napisao je da je postojala opsežna bolest u arterijama mozga, da su njihovi zidovi bili zadebljani, a na mnogim mestima i osifikovane tako da se čini da postoji svaki razlog da ovakvi slučajevi često zavise od bolesti arterija jednog dela mozga (7).

Aberkrombi je tako unapredio ideju da ovakve promene mogu nastati sekundarno usled cerebrovaskularne bolesti. Karsvel (Robert Carswell, 1793–1857.godine) je prvi dokazao da je razmekšavanje nekrotični proces izazvan arterijskom obliteracijom. U delu „Patološka anatomija: ilustracije elementarnih oblika bolesti“ (1838), Karsvel je detaljno opisao nalaze autopsije kod ovih pacijenata gde kaže da obliteracija u karotidi ili jednoj od njenih glavnih grana unutar lobanje može dovesti do nepovratnih promena na moždanom tkivu. Karsvel je ponovo skrenuo pažnju na karotidnu arteriju kao uzrok cerebralnog oštećenja, ali nije bilo jasno zašto su neki umrli od toga, a drugi ostali asimptomatski, kao što je Vilis pokazao (8).

Nakon Karsvela, 1855. godine, Gal (William Gull, 1816–1890.godine) je pisao o pacijentu sa okluzijom brahiocefaličnog trunkusa i leve karotidne arterije, primetivši vezu između ove patologije i onoga što je sada poznato kao simptomologija moždanog udara. Sledeće godine, Virhov (Rudolf Ludwig Karl Virchow, 1821–1902), otac moderne patologije, objavio je svoje veliko delo „Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin“ (Zbirka eseja o naučnoj medicini), u kojem je pomenuo termine tromboza, ishemija i embolus, ali i izraz arteroskleroza. Upravo u ovoj knjizi Virhov je, na autopsiji, opisao slučaj tromboze „in situ“ unutar karotidne arterije, povezane sa ipsilateralnim monokularnim slepilom u prisustvu prohodnih centralnih retinalnih i oftalmičkih arterija (9).

Iste godine, Sejvori (William Scovell Savory, 1826–1895) je komentarisao slučaj mlade žene koja je imala vrtoglavicu, teškoće sa vidom na levoj strani i slabost ekstremiteta na desnoj strani tela. Obdukcija je otkrila obliteraciju leve karotidne arterije kao i obe subklavijalne arterije, zajedno sa promenama površine leve moždane hemisfere „do dubine od jednog inča ili više“ (10). Jedan od Virhovljevih

doktoranata, Kusmaul (Adolf Kussmaul, 1822–1902. godine), pokazao je slučaj pacijenta sa monokularnim slepilom i prisustvom okluzivnog tromba u ipsilateralnoj karotidnoj arteriji (11).

U sedmom izdanju svog udžbenika „Principi i praksa medicine“, objavljenom 1909. godine, Vilijam Osler (William Osler, 1849-1919) je pripisao moždani udar uglavnom intrakranijalnom krvarenju ili vazospazmu i ne pominjući okluzivnu bolest karotidnih ili vertebralnih arterija u ovom odeljku (12). Ipak, vezu između ekstrakranijalne bolesti karotida i moždanog udara opisao je još 1875. godine, Gowers (William Richard Gowers, 1845-1915) kada je izvestio o pacijentu sa okluzijom karotidnih arterija, gubitkom vida leve strane i hemiplegijom desne strane (13).

1905. godine, Kjari (Hans Chiari, 1851–1916. godine) je nakon urađenih 400 uzastopnih obdukcija, kod njih sedam otkrio tromb koji se nadovezao na aterosklerotski plak karotidne arterije, od kojih su četvoro pretrpeli embolijske moždane udare. U Kjarijevom redu plakovi su pretežno opisani kao ulcerisani. Njegova otkrića su bila prva koja su pokazala da aterosklerotski izmenjena karotidna bifurkacija može biti izvor cerebralnih embolija koje izazivaju moždani udar i navela ga je da predloži da se karotidne arterije ispituju prilikom obdukcije kao potencijalni uzrok moždanog udara. Ovo važno zapažanje predstavljalo je prvi patofiziološki opis koji povezuje ateroembolizaciju karotidnog plaka i ishemijski moždani udar (14).

Ipak, najveći proboj u proučavanju mehanizma cerebrovaskularne bolesti bile su publikacije genijalnog Milera Fišera (Charles Miller Fisher, 1913-2012) i njegovih kliničko-anatomskih korelacija između bolesti karotidne bifurkacije i moždanog udara 1951. i 1954. godine. On je opisao aterosklerotski plak kao uzrok lezije karotidne arterije na njenoj bifurkaciji i važno je napomenuti da je distalna unutrašnja karotidna arterija obično pošteđena aterosklerotske bolesti, što povećava mogućnost eventualne bajpas procedure do zdravog ciljnog krvnog suda. Koristeći novu tehniku cerebralne angiografije koju je razvio Moniz (Egas Moniz, 1874-1955), Fišer je definitivno opisao kliničku sliku aterosklerotskih karotidnih lezija, ukazao na različite stepene stenoze koji bi se kasnije mogli manifestovati i identifikovao nekoliko rezultirajućih cerebralnih sindroma. On je, kao i Kjari ranije, detaljno opisao u mnogim slučajevima moždanog udara odsustvo drugih embolijskih izvora, ostavljajući karotidnu bifurkaciju kao uzrok lezije. Fišerovi značajni članci skrenuli su veliku pažnju na karotidne arterije kao patološke supstrate za moždani udar, a svojom izjavom je predvideo dalji tok u razvoju lečenja pacijenata koji imaju značajnu stenozu karotidnih arterija: ”Čak je zamislivo da će jednog dana vaskularna hirurgija pronaći način da zaobiđe začepljeni deo arterije tokom perioda zloslutnih prolaznih simptoma. Anastomoza spoljašnje karotidne arterije ili jedne od njenih grana sa unutrašnjom karotidnom arterijom iznad područja suženja trebalo bi da bude izvodljiva” (15,16).

1951. godine u Buenos Ajresu, u Argentini Dr Merfi je pregledao 51-godišnjeg biznismena koji je imao desnostranu hemiplegiju i levostrano monokularno slepilo i dijagnostikovao tešku stenozu leve unutrašnje karotidne arterije pomoću perkutane karotidne angiografije. Merfi se konsultovao sa Kareom, koji se usavršavao Neurološkom institutu u Njujorku, radeći sa F.A. Metlerom. Kareo je prateći članak dr Fišera u Arhivi neurologije i psihijatrije odlučio da operiše pacijenta, izvršivši resekciju bolesnog arterijskog segmenta i termino-terminalnu anastomozu spoljašnje sa unutrašnjom karotidnom arterijom. Tokom operacije unutrašnja karotidna arterija je presečena 5 mm iznad bolesnog dela, spoljašnja karotidna arterija je takođe presečena na istom nivou, a proksimalni deo spoljašnje karotide je anastomoziran termino-terminalno sa distalnim delom unutrašnje karotidne arterije. Prohodnost arterije je potvrđena postoperativno, a pacijent je kao rezultat imao zaostalu amaurozu ali značajno poboljšanje neurološkog nalaza desne ruke i noge i praćen je narednih 27 godina. Kareo je objavio ovaj slučaj u časopisu Acta Neurologica Latinoamericana četiri godine kasnije (17).

Sličnu operaciju je 1954 prijavio i Istkot (Harry H. Eastcott, 1917-2009) kod pacijetkinje koja je imala tranzitorne ishemijske atake. Kao i Kareo uradio je resekciju i rekonstrukciju obolelih segmenata a ne endarterektomiju (18).

Prvu uspešnu karotidnu endarterektomiju izveo je Debejki (Michael DeBakey, 1908-2008), 1953. godine, koji je 1975. godine objavio 19-godišnje praćenje bez simptoma u časopisu „Journal of the American Medical Association” (19). Pacijent je bio pedesettrogodišnji muškarac sa tranzitornim

ishemijskim atakom koji nije imao angiografiju pre operacije „jer je klinička sumnja na stenozu bila jaka“. Pacijent nije imao ponovne neurološke događaje sve do smrti od infarkta miokarda 19 godina kasnije. 1956. godine Kuli, Al-Naaman i Karton su izveli i objavili prvi izveštaj o karotidnoj endarterektomiji (20). Godine 1980, Kerber (Charles William Kerber) je izvršio prvu angioplastiku zajedničke karotidne arterije, retrogradno, tokom hirurške endarterektomije za tandem lezije (21).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA CEREBROVASKULARNIH BOLESTI

Moždani udar, ili cerebralni infarkt, je akutni razvoj fokalnog neurološkog deficita uzrokovanog poremećajem snabdevanja krvlju u određenom delu mozga. Moždani udari mogu biti ishemijski, usled okluzije krvnog suda, ili hemoragični, usled rupture krvnog suda. Hemoragični moždani udari uključuju i intracerebralno krvarenje, što je krvarenje unutar moždanog parenhima, i subarahnoidno krvarenje, što je krvarenje u subarahnoidalnom prostoru (22). Većina moždanih udara u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), oko 87%, uzrokovana je ishemijskom etiologijom. Moždani udar je među glavnim uzrocima smrtnosti i invaliditeta u svetu. Ukupna prevalencija ili udeo moždanog u odnosu na populaciju u celosti u SAD od 2005 do 2008. godine, bila je približno 3%. Prevalencija klinički nemog cerebralnog infarkta procenjuje se u rasponu od 6% do 28%. Projekcije pokazuju da će do 2030. godine dodatnih 4 miliona ljudi imati moždani udar, što je povećanje od 24,9% u prevalenciji u odnosu na 2010. godinu. Prevalencija moždanog udara varira u zavisnosti od proučavane populacije i povezana je sa godinama, etničkom pripadnošću, polom i profilom faktora rizika (23).

Od svih moždanih udara, približno 87% su ishemijski, 10% su posledica intracerebralnog krvarenja, a 3% su rezultat subarahnoidalnog krvarenja. Iako žene imaju manju incidencu moždanog udara prilagođenu starosti nego muškarci, žene imaju veći doživotni rizik od moždanog udara nego muškarci zbog dužeg životnog veka (24). Rizik od prvog moždanog udara kod crnaca je dvostruko veći nego kod belaca. U decembru 2010. godine, Centri za kontrolu i prevenciju bolesti objavili su da je moždani udar sada četvrti vodeći uzrok smrti u SAD, u odnosu na treće mesto koje je držao decenijama. Nekoliko dodatnih populacionih studija pratilo je incidencu moždanog udara u poslednjim decenijama i studije su izvestile o smanjenju incidence moždanog udara od skoro 40% između 1980-ih i 2002. godine u Ujedinjenom Kraljevstvu. U Sjedinjenim Državama, Framingemska kohortna studija je takođe otkrila da je incidenca moždanog udara opadala u poslednjih 50 godina (25).

Stenozantna bolest karotidnih arterija jedan je od glavnih uzroka nastanka ishemijskog moždanog udara (IMU) u populaciji. Karotidna bolest kao primarni uzrok ishemijskih cerebrovaskularnih događaja odgovorna je godišnje za oko 150.000 smrtnih slučajeva kao posledice moždanih udara u Evropi i oko 130.000 u SAD. Moždani udar kao uzrok smrti u svetskoj populaciji zastupljen je u 9,5% slučajeva. Imajući u vidu navedeno, IMU danas predstavlja značajan zdravstveni ali i ekonomski problem u društvu (26). U evropskoj populaciji od 715 miliona stanovnika godišnje se dogodi oko 1,4 miliona moždanih udara. Više od polovine pacijenata koji prežive moždani udar ostaju zavisni od drugih osoba sa aspekta obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Moždani udar nameće ogromno finansijsko opterećenje zdravstvenih sistema i negovatelja. U Evropi troškovi posledica moždanog udara prelaze 38 milijardi evra godišnje (27).

Aterosklerotska bolest karotidnih arterija ima značajnu prevalencu, naročito kod starije populacije. Prema poslednjim epidemiološkim istraživanjima 5% žena kao i 12% muškaraca starijih od 80 godina ima asimptomatsku umerenu stenozu karotidne arterije (redukcija dijametra arterije između 50 i 70%), dok 1% i 3% ima hemodinamski značajnu karotidnu bolest sa stenozom arterije >70%. (28). U populaciji starijoj od 65 godina 5-10% ljudi ima stenozu unutrašnje karotidne arterije preko 50% dok 0,3-2% pacijenata godišnje koji imaju asimptomatsku karotidnu bolest ima ishemijski moždani udar (29).

U jednoj većoj metaanalizi koja je obuhvatila 23 706 ljudi Verd i saradnici su pokazali prevalencu asimptomatske karotidne bolesti AKB u opštoj populaciji veću od 50% i veću od 70% konstatovanu Dupleks ultrasomografskim (DUS) pregledom (tabela 1) (30).

Tabela 1. Prevalenca AKB u oštoj poplulaciji prema DUS ispitivanju (stenozu veća od 50% i od 70%) (30)

starost	stenozu	prevalenca muskarci	prevalenca žene
< 50	>50	0.2	0.0
	>70	0.1	0.0
50-59	>50	0.7	0.5
	>70	0.2	0.1
60-69	>50	2.3	2.0
	>70	0.8	0.2
70-79	>50	6.0	3.6
	>70	2.1	1.0
≥80	>50	7.5	5.0
	>70	3.1	0.9

1.3 HISTOLOŠKE ODLIKE KAROTIDNIH ARTERIJA

Histološko ispitivanje građe krvnih sudova ukazuje da se zidovi arterija sastoje iz tri sloja koji su koncentrično postavljeni: intima, medija i adventicija.

Deo intime koji je najbliži lumeni atreije je sloj koji se naziva endotel. To je jednoćelijski sloj sa svojim veoma složenim i specifičnim biohemijskim karakteristikama. Sam endotel naleže na bazalnu membranu i ima izutenu važnost u regulaciji vaskularnog metabolizma i tonusa arterija gde najznačajnije mesto među vazodilatatorskim supstancama pripada azot-oksidu. Azot oksid ima značajnu ulogu stoga u sprečavanju stvaranja tromba i proliferaciji endotelne ćelije. Pored toga endotelne ćelije takođe stvaraju i endotelin, snažan vazokonstriktor kao i prostacikline koji su vazodilatatori. Sama površina endotela je bogata i brojnim receptorima uključujući i LDL receptore. Aterosklerotski proces najčešće zahvata intimalni deo arterije nakon čega promene progrediraju i ka mediji i adventiciji.

Učestalost aterosklerotskih lezija je najveća kod abdominalne aorte, koronarnih arterija, femoro-poplitealnog segmenta, karotidnih arterija. Hemodinamski stres koji se na granama arterija javlja kao i na račvanju arterija može mehanički izazvati leziju endotela što uz turbulentan tok krvi može da izazove oštećenje endotela. Zbog toga je bifurkacija zajedničke karotidne arterije predisponirajuće mesto gde nastaje plak i prouzrokuje karotidnu stenozu (31).

1.4. ETIOLOŠKI FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK KAROTIDNE BOLESTI

Vodeći uzročnik u nastanku karotidne bolesti je ateroskleroza. Ateroskleroza je hronična zapaljenska bolest sa akutnim epizodama, predstavlja kompleksnu multifaktorijsku bolest koja se razvija postepeno, brojnim mehanizmima, a pod uticajem genetskih faktora i spoljašnje sredine. Prevalencija i težina ateroskleroze i karotidne bolesti kod pojedinaca i grupa povezana je sa nekoliko „starih“ i „novih“ faktora rizika. Ipak, do sada nije postignut univerzalni dogovor o tačnoj klasifikaciji različitih kardiovaskularnih faktora rizika i biomarkera (32).

1.4.1 Klasifikacija faktora rizika

Američko udruženje kardiologa (*American Heart Association - AHA*) je na konferenciji o prevenciji kardiovaskularnih bolesti 1999. godine klasifikovalo faktore rizika u tri kategorije:

- 1) „tradicionalni” - konvencionalni faktori rizika, koji imaju direktnu uzročnu ulogu u aterogenezi;
- 2) predisponirajući faktori, koji posreduju u izvesnom riziku kroz uzročne faktore, ali mogu imati i nezavisne efekte; i
- 3) uslovni faktori rizika, koji su „povezani sa povećanim rizikom za perifernu i koronarnu arterijsku bolest, iako njihovi uzročni, nezavisni i kvantitativni doprinosi nisu dobro dokumentovani“. Autori sugerišu da ovi faktori mogu povećati rizik u prisustvu uzročnih faktora rizika, pa otuda i termin „uslovni“.

Od tada, opsežna istraživanja u svim kliničkim oblastima ateroskleroze identifikovala su nekoliko novih faktora rizika ili „markera“ ateroskleroze, kojima su, međutim, potrebne dalje potvrdne studije. Čim se prikupe dovoljni dokazi, neki od njih će preći u kategoriju uslovnih faktora rizika, ali ostaje da se razjasni koji će se ikada pokazati kao predisponirajući ili čak konvencionalni. Klasifikacija faktora rizika predstavljena je u tabeli 1 (33,34,35,36).

Tabela 2. Najznačajniji faktori rizika ateroskleroze

Konvencionalni - „tradicionalni”	Predisponirajući	Uslovni	Novi - “biomarkeri”
Pušenje Diabetes mellitus Hiperlipidemija Hipertenzija	Starost Gojaznost Fizička neaktivnost Pol Insulinska rezistencija Familijarna predispozicija Socioekonomski faktori	Homocistein C-reaktivni protein Fibrinogen Lipoprotein (a) Hipertrigliceridemija	Serumski amiloid A (SAA) Citokini - IL-1 β - IL-6 - IL-10 - IL-18 LpPLA2 D-dimer Matriks-metaloproteinaze Lupus antitela TNF- α TPA Antifosfolipidna antitela

1.4.2. Pušenje

Pušenje predstavlja vodeći promenljivi faktor koji utiče na smrtni ishod širom sveta iako u poslednjih 25 godina imamo značajno smanjenje broja pušača u svetu. Pušenje predstavlja jedinstven faktor rizika nastanka karotidne bolesti a uz to je važna i njegova sinergistička uloga sa ostalim faktorima rizika. Korist od prestanka i redukcije pušenja se permanentno dokazuje novim kliničkim studijama smanjujući kardiovaskularni mortalitet za 36% a ukupni mortalitet za 46%. Dostupni podaci nam ukazuju da je ukupna smrtnost dva i više puta veća kod pušača (37).

Pušenje cigareta je povezano sa oštećenjem endotelnih ćelija i izmenjenom endotelnom funkcijom. Studije uzoraka pupčane arterije dobijenih od novorođenčadi rođenih od majki koje su pušile u poređenju sa majkama nepušačima, pokazale su opsežno izobličenje normalne arterijske intime uključujući subendotelni edem, proširenje međucelijskih veza, distantaciju endoplazmatskog retikuluma i zadebljanje

bazalne membrane (38). Pušenje cigareta povećava adheziju trombocita i leukocita na endotelne ćelije i povećava propustljivost endotelne površine za fibrinogen. Pušenje cigareta menja normalnu funkciju endotelnih ćelija, uključujući smanjenu dostupnost azot-oksida i oštećen vaskularni tonus. Pušenje cigareta je takođe povezano sa povećanom endotelnom proizvodnjom endotelina-1, snažnog vazokonstriktora (39). Efekat pušenja cigareta na endotelnu funkciju je sinergistički sa efektom hiperlipidemije i može se ublažiti terapijom statinima ili antioksidansima. Endotelna disfunkcija povezana sa pušenjem je takođe reverzibilna sa prestankom pušenja. Pušenje cigareta je izvor oksidativnog stresa koji pojačava endotelnu disfunkciju i važan je element aterogeneze (40).

Pored vaskularnih efekata, pušenje cigareta izaziva prokoagulantno stanje povezano sa abnormalnostima funkcije trombocita, koagulacije i fibrinolize. Hematološki efekti pušenja mogu objasniti epidemiološku povezanost duvana i aterotrombotskih događaja, posebno infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta. Pušači imaju povećanu agregaciju trombocita u poređenju sa nepušačima, a dodavanje nikotina u in vitro testove trombocita povezano je sa povećanom agregacijom. Pušenje je povezano sa višestrukim potencijalno protrombotičkim abnormalnostima koagulacione kaskade, uključujući fibrinogen i faktor VII, zajedno sa povećanom ekspresijom tkivnog faktora unutar aterosklerotskih plakova kod životinjskih modela. Pušenje je povezano sa abnormalnostima fibrinolitičkog sistema, endogenog mehanizma antikoagulacije u telu, uključujući oštećeno oslobađanje aktivatora tkivnog plazminogena (41).

Pušenje cigareta dovodi do dodatnih nepovoljnih fizioloških i metaboličkih efekata koji pojačavaju njegov štetan uticaj na kardiovaskularno zdravlje. Nikotinom posredovano povećanje simpatičkog tonusa, dovodi do povećanja srčane frekvence i krvnog pritiska zajedno sa perifernom vazokonstrikcijom. Pušenje povećava markere inflamacije, uključujući ukupan broj belih krvnih zrnaca i C-reaktivni protein i povezano je sa nižim nivoom lipoproteina visoke gustine i povećanim nivoom lipoproteina niske gustine, ukupnog holesterola i triglicerida u poređenju sa onima kod nepušača. Ovi efekti su barem delimično reverzibilni sa prestankom pušenja (38,42). Uz sve ovo istraživanja pokazuju da se kadmijum iz duvanskog dima može povezati sa pojavom hipertenzije. Nakon prestanka pušenja rizik od nastanka ateroskleroze može pasti za više od 50% u narednih godinu dana (43).

1.4.3. Hiperlipidemija

Lipidi plazme (trigliceridi, holesteroli, fosfolipidi, slobodne masne kiseline) nastaju iz materijala egzogenog porekla a u toku endogene sinteze lipida. Sam pojam hiperlipidemija označava povećanje serumskog holesterola i/ili triglicerida iznad normalnih vrednosti. Hiperlipidemija može biti primarna i sekundarna (zbog nekih drugih bolesti, kao što su npr. hipotireoidizam i nelečeni dijabetes melitus). Kako su lipidi nerastvorljivi vodi, za transport koriste serumske proteine. Stoga, nastaju četiri osnovne klase lipoproteina:

- hilomikroni (sadrže 80-95% triglicerida - TG)
- lipoproteini veoma male gustine - VLDL (sadrže 45-65% TG i oko 25% holesterola)
- lipoproteini male gustine - LDL (sadrže oko 70% holesterola)
- lipoproteini velike gustine - HDL (sadrže manje od 25% holesterola)

Povećanje VLDL i LDL predstavlja faktor rizika za karotidnu bolest naročito kod osoba kod kojih postoje drugi faktori rizika. Visok nivo ovih lipida prouzrokuje disfunkciju endotela, povećanje oksidacije i inkorporacije LDL-a u zidove karotidnih arterija što može predstavljati ključni momenat u nastanku ateroskleroze. Veza između porasta vrednosti serumskog holesterola i nastanka ateroskleroze je dobro poznata. Ova veza, između koncentracije lipida u krvi i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, prvi je put opisana u Framinghamskoj studiji gde je zaključeno da su nivoi holesterola kod osoba mlađih od 50 godina u direktnoj korelaciji sa tridesetogodišnjim preživljavanjem. Što je nivo serumskog holesterola viši, to je rizik od velikog kardiovaskularnog događaja viši. Ispitivanja su pokazala da se u odnosu na vrednosti holesterola koje su manje od 5,18mmol/L rizik nastanka ovih dešavanja povećava tri puta ako holesterol

poraste iznad vrednosti od 6,67mmol/L. Framingamska studija je pokazala da je odnos ukunog holesterola prema HDL snažan prediktor rizika te da je poželjan odnos $<4,5$. Neki upozoravajući podaci iz razvijenih zemalja sveta ukazuju da nizak nivo HDL može biti i najčešća lipidna abnormalnost observirana u tim zemljama (44). Šta je sa LDL?

1.4.4. Hipertenzija

Hipertenzija sama po sebi predstavlja signifikantan faktor rizika za nastanak karotidne bolesti. Hipertenzija je odgovorna za 3-4 puta povećanje rizika od aterosklerotskog oboljenja a u oko 35% slučajeva predstavlja čak i jedini faktor rizika. Rizik od pojave ateroskleroze se javlja čak i u stadijumima prehipertenzije odnosno kada je sistolni pritisak u intervalu 120-139mmHg a dijastolni 80-89mmHg. Stoga je veoma važno na vreme doneti odluku o započinjanju terapije hipertenzije. Farmakološki tretman bi odmah trebao biti uveden kod osoba kod kojih je sistolni pritisak 180mmHg i veći a dijastolni 110mmHg i veći. Najčešća ciljana vrednost TA bi trebala da bude 140/90mmHg i niža kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću i diabetes mellitus-om. Pojedine studije su pokazale smanjenje od 16% mortaliteta i morbiditeta od kardiovaskularnih bolesti već pri lečenju srednje i izražene hipertenzije, a kod starije populacije je ovaj uticaj značajno veći, čak i do dva puta (45).

Navedene rezultate je potvrdila i studija van der Hogena o direktnoj, kontinuiranoj povezanosti nivoa krvnog pritiska i rizika od smrti zbog kardiovaskularnih bolesti u različitim delovima sveta (46). Patološki uticaj hipertenzije na razvoj ateroskleroze je jasan, ali molekularni mehanizmi koji su uključeni ostaju neizvesni, verovatno zbog složene prirode ateroskleroze. Genetika pojedinca kao i faktori rizika (npr. pušenje) i uticaji okoline povećavaju rizik od nastanka aterosklerotskog plaka.

1.4.5. Šećerna bolest

Dijabetes melitus (DM) je takođe izuzetno važan faktor rizika u nastanku karotidne bolesti. Bolesti kardiovaskularnog sistema broje između 50 i 70% slučajeva smrti kod pacijenata sa šećernom bolešću. U trenutku kada se kod pacijenta postavi dijagnoza dijabetesa tip 2, već postoji rana ili uznapredovala ateroskleroza. Dijabetes je posebno važan riziko-faktor za žene i signifikantno poništava zaštitni efekat ženskih polnih hormona. Šećerna bolest povećava kardiovaskularni rizik za 3-7 puta kod žena, dok sa druge strane kod muškaraca dijabetičara kardiovaskularni rizik je povećan 2-3 puta. Pacijenti koji kao jedini faktor rizika imaju šećernu bolest, spadaju u grupu pacijenata sa povišenim kardiovaskularnim rizikom (47).

Kao najvažniji mehanizam preko kojeg šećerna bolest utiče na nastanak karotidne bolesti izdvaja se njena uloga u metabolizmu lipida. Dijabetesna dislipoproteinemija obuhvata porast vrednosti LDL i triglicerida kao i smanjenje HDL. DM dovodi do oštećenja endotela i time pospešuje adheziju monocita za endotel, što je jedna od prvih pojava u procesu ateroskleroze. Uz to nije zanemarljiv i uticaj dijabetesa na funkciju trombocita i samim tim proces koagulacije. Aktuelne randomizovane studije jasno pokazuju da dobra kontrola glikemije značajno prevenira mikrovaskularne komplikacije uz redukciju kardiovaskularnog rizika kod oba tipa šećerne bolesti. Prema aktuelnim preporukama ciljana vrednost preprandijalne glikemije bi trebala biti manja od 6,0 mmol/L, postprandijalne do 7,5 mmol/L a glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) do 6,5%. Kontrola svih drugih faktora rizika mora biti rigoroznija kod dijabetičara, naročito onih na koje se može uticati - hipertenzija, pušenje, gojaznost (48). Ključni metabolički poremećaji kod dijabetesa su povezani sa širokim spektrom oštećenja koja smanjuju sposobnost vaskularnog tonusa. Dva osnovna poremećaja uključuju hiperglikemiju i insulinsku rezistenciju. I hiperglikemija i insulinska rezistencija su povezane sa aterosklerozom. Povećanje stope aterosklerotskih događaja počinje sa skromnim povećanjem nivoa glukoze na gladno u normalnom opsegu. Insulinska rezistencija, nezavisno od hiperglikemije, povezana je sa aterosklerozom i predviđa kardiovaskularne događaje (49).

1.4.6. Gojaznost

Gojaznost nije uvek nezavisan faktor za nastanak aterogeneze. Gojaznost danas predstavlja svetsku epidemiju sa stalno rastućom prevalencom. Gojaznost dovodi do povećanog naprežanja, porasta krvnog pritiska kao i nivoa holesterola u krvi a uz to dovodi i do povećanog rizika za nastanak šećerne bolesti. Čest nalaz u gojaznih osoba je nizak nivo HDL holesterola. Povećanje telesnog masnog tkiva povezano je sa hipertenzijom, dislipidemijom, opstruktivnom sleep apneom, insulinskom rezistencijom, povišenim vrednostima inflamatornih parametara, lipotoksičnim efektom slobodnih masnih kiselina na miokardne ćelije kao i mogućim efektima visokih vrednosti leptina. Smanjenje telesne mase je čvrsto preporučeno kod gojaznih pacijenata i onih sa prekomernom telesnom težinom kao i kod pacijenata sa prekomernom abdominalnom gojaznošću, odnosno obimom struka preko 102cm kod muškaraca i 85cm kod žena (50). Step gojaznosti se meri indeksom telesne mase (BMI) sa čijim porastom raste i kardiovaskularni rizik. Ciljni BMI predstavlja opseg između 18.5 i 24.9 kg/m², osobe sa BMI od 25-29,9kg/m² imaju prekomernu telesnu težinu, a osobe sa BMI preko 30 su gojazne. Za smanjenje telesne težine odgovorni su najviše smanjeni kalorijski unos kao i fizička aktivnost. Studije su pokazale da vežbanje pre nego što dovede do redukcije telesne težine dovodi do redistribucije abdominalne gojaznosti. Smanjenje učešća masti u svakodnevnoj ishrani na 25-35% uz učešće zasićenih masti manje od 7% ima povoljan efekat na redukciju telesne težine i regulaciju vrednosti LDL (51).

1.4.7. Životno doba

Apsolutni rizik za nastanak karotidne bolesti raste sa starošću i kod muškaraca i kod žena i rezultat je progresije ateroskleroze koja nastaje starenjem. Većina novonastalih karotidnih bolesti se javlja nakon 65 godina i ovaj trend je posebno naglašen kod žena. Iako ateroskleroza može biti prisutna kod mlađih osoba, starost ipak ima dominantan uticaj. Svi oblici kardiovaskularnih bolesti postaju češći kod starijih osoba. U nekoliko studija, rizik od periferne arterijske bolesti (PAB) se povećao 1,5-2 puta za svakih 10 godina povećanja starosti, dok se prevalencija intrakranijalne ateroskleroze povećava za 5% za svakih 1 godinu povećanja starosti (69). Nedavni sistematski pregled 40 studija pokazao je da je prevalencija bolesti karotidnih arterija među ljudima mlađim od 70 godina bila 4,8% kod muškaraca i 2,2% kod žena, a raste na 12,5% i 6,9%, respektivno, među onima starijim od 70 godina. (52, 53).

1.4.8. Pol

Pol utiče na rizik od ateroskleroze i njenih prethodnih faktora rizika (npr. hiperlipidemija, hipertenzija i insulinska rezistencija). Epidemiologija, simptomi i progresija kardiovaskularnih bolesti razlikuju se kod muškaraca i žena. Kardiovaskularne bolesti se razvijaju kod žena oko 10 godina kasnije nego kod muškaraca i obično nakon menopauze. Žene u premenopauzi koje još imaju lučenje hormona estrogena su relativno zaštićene od ateroskleroze i njenih posledica u poređenju sa muškarcima iste starosti. Estrogen menja nivoe serumskih lipoproteina putem efekata posredovanih receptorima estrogena na hepatičnu ekspresiju apoproteina. Sa početkom menopauze, nivoi LDL-a rastu, dok nivoi lipoproteina visoke gustine (HDL) padaju, čime se menja antiaterogeni lipidni profil sličan onom kod muškaraca (54).

1.4.9. Genetska predispozicija

Podaci iz Framinghamske studije nam ukazuju da je pozitivna porodična anamneza korelirajući faktor i u većini slučajeva praćena povišenim vrednostima arterijske tenzije kao i poremećenim lipidnim statusom. Ovi podaci ne mogu biti ignorisani u samoj evaluaciji pacijenta i zahtevaju evaluaciju i drugih članova porodice koji mogu nositi hereditarne gene (36). Većina kardiovaskularnih događaja je rezultat

interakcije genetskih i faktora životne sredine, od kojih nijedan ne može sam po sebi izazvati bolest. Porodična predispozicija za aterosklerozu je multifaktorska i povezana je sa porodičnim grupisanjem drugih faktora rizika (npr. hipertenzija, hiperlipidemija i dijabetes), direktnom genetskom vezom sa aterosklerozom ili porodičnim navikama povezanim sa faktorima rizika iz životne sredine. Kod ljudi je pronađeno približno 40 kvantitativnih lokusa za aterosklerotsku bolest. Analiza povezanosti identifikovala je specifične gene koji mogu doprineti kardiovaskularnom riziku, na primer, faktor-2 pojačivača miocite (MEF2A) i protein koji aktivira arahidonat 5-lipoksigenazu (ALOX5AP) sa rizikom od infarkta miokarda i moždanog udara. Među pojačano regulisanim genima, identifikovano je nekoliko gena uključenih u imune i inflamatorne odgovore. U budućnosti, potpuna identifikacija genetskih markera ateroskleroze može se koristiti u kliničkim algoritmima predviđanja pa čak i u terapijskim strategijama (55,56).

1.4.10. Biomarkeri u karotidnoj bolesti

Nekoliko cirkulišućih biomarkera može imati ulogu u transformaciji karotidnog plaka iz asimptomatskog u simptomatski uz njihovu udruženost sa komplikacijama kao što su erozija, ruptura plaka i tromboza. Stoga je predloženo da takvi markeri mogu imati važnu ulogu u identifikaciji onih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću koji bi imali korist od hirurškog tretmana. Multimarker-analize koje uključuju vrednosti lipida u krvi kao i cirkulišućih citokina kod pacijenta sa karotidnom bolešću su već su opisani (32). Pre svega u obzir treba uzeti serumske inflamatorne parametre kao univerzalne markere ateroskleroze. Među njima treba izdvojiti fibrinogen, serumski amiloid A (SAA), interleukin-6 (IL-6), interleukin 1- β , matriks-metaloproteinaze 2,7 i 9 (MMP-7 i MMP-9), faktor tumorske nekroze (TNF- α), kao i lipoproteinsku fosfolipazu A2. Najpraspostranjeniji u kliničkoj praksi trenutno je C-reaktivni protein (CRP) za koji je nekoliko studija pokazalo da može predvideti rizik od moždanog udara uključujući i Framingamsku studiju (Framingham Heart Study) (32). Pored toga in vivo identifikacija karakteristika karotidnog plaka kao i prediktora progresije ili nestabilnosti bila bi korisna u daljoj kliničkoj praksi te odluci o daljem tretmanu, uključujući ultrasonografska praćenja i modalitete hirurškog tretmana. Serumski biomarkeri koji odražavaju aktivnost bioloških procesa uključenih u progresiju plaka ili pojavu njegove nestabilnosti mogu pružiti veliku pomoć u svrhu njihove identifikacije (57,58).

“Novi” markeri kardiovaskularnog rizika povezani su sa povišenim rizikom za nastanak kardiovaskularnih dešavanja ali njihov potpun doprinos nije još u potpunosti ispitan i dokumentovan. Ovi faktori su uglavnom u vezi sa funkcijom trombocita, koagulacijom, fibrinolizom, lezijom endotela i inflamacijom (59).

1.4.10.1. C-reaktivni protein (CRP)

CRP kao sistemski marker inflamacije je nezavistan prediktor ateroskleroze, kardiovaskularnih događaja, koronarne bolesti i hipertenzije čak i kod asimptomatskih pacijenata. On je pre svega marker inflamacije i nestabilnosti plaka i može imati prognostički značaj za nastanak akutnog neurološkog moždanog događaja (60). Opservacione kao i prospektivne studije dosledno su izveštavale da povišeni serumski nivoi CRP definitivno imaju prognostičku vrednost za kardiovaskularne događaje i mortalitet. Sugerisano je da CRP izaziva protrombotsko stanje indukcijom ekspresije tkivnog faktora u ljudskim monocitima. Može aktivirati ili inhibirati sistem komplementa, pokrećući inflamaciju u aterosklerotskim lezijama. CRP inhibira i angiogenezu stimulisanu faktorom rasta vaskularnog endotela, dok promovise endotelnu apoptozu na način zavisen od azotnog oksida. Utvrđeno je da CRP sinergistički pojačava proinflamatorne efekte izazvane angiotenzinom II, kao što su ćelijska migracija i proliferacija, i sadržaj kolagena i elastina u lezijama (61,62,63).

1.4.10.2. Fibrinogen

Fibrinogen, koji ima značajnu ulogu u procesima koagulacije, određuje viskozitet plazme i takođe je jedan od reaktanata akutne faze. Može biti senzitivniji od vrednosti CRP-a jer je manje podložan minornim stimulusima. Velikom metaanalizom je pokazana snažna povezanost povišene vrednosti fibrinogena sa karotidnom bolešću i moždanim udarom u grupi zdravih sredovečnih osoba (60). Fibrinogen je glikoprotein koji cirkuliše u visokoj koncentraciji u krvi. Fibrinogen u početku posreduje u agregaciji trombocita. Kasnije, u procesu formiranja ugruška, pretvara se u fibrin. Fibrinova matrica daje ugrušku oblik, čvrstoću, fleksibilnost i stabilnost. Pokazalo se da su nivoi fibrinogena povišeni kod pacijenata sa akutnom trombozom. Fibrinogen povećava viskozitet plazme i indukuje proliferaciju glatkomasne membrane krvnih sudova (PREMAMC). Geteborška studija srca bila je prva prospektivna studija koja je pokazala vezu između nivoa fibrinogena i naknadnog rizika od kardiovaskularnih bolesti. U *Northwick Park Heart Study* nivo fibrinogena je izgleda bio jednako efikasan kao i koncentracija ukupnog holesterola u predviđanju budućeg rizika od kardiovaskularnih bolesti (64,65). Međutim, ostaje nejasno da li su povišeni nivoi fibrinogena uzrok ili posledica ateroskleroze. U *Copenhagen City Heart Study* relativni rizik od razvoja moždanog udara bio je skoro dvostruko veći kod pacijenata sa višim nivoima fibrinogena. Ipak, povišeni nivoi nisu bili povezani sa eholucentnim nestabilnim karotidnim plakom. Naprotiv, studija CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) je pokazala da je povišena koncentracija fibrinogena kod osoba starosti od 25 do 37 godina nezavisno povezana sa subkliničkom kardiovaskularnom bolešću (što ukazuje na prevalenciju kalcifikacije koronarne arterije i povećanu prosečnu debljinu intima-medije karotida) u narednoj deceniji (66,67).

1.4.10.3. Serumski amiloid A

Serumski amiloid A (SAA) je reaktant akutne faze, apolipoprotein povezan sa HDL-om, koji pretežno proizvodi jetra. Ipak, takođe je uključen u hronične inflamatorne bolesti (reumatoidni artritis, ateroskleroza). Pokazalo se da SAA ima niz potencijalno proaterogenih efekata koji mogu dovesti do destabilizacije aterosklerotskog plaka: promocija hemotaksije za monocite i neutrofile; stimulacija proizvodnje drugih proinflamatornih citokina, kao što su IL-1b i TNF-, smanjenje reverznog transporta holesterola i indukciju matriks-metaloproteinaza (MMP). Takođe je pokazano da SAA podstiče trombozu povećavanjem tkivnog faktora, što ponovo dovodi do destabilizacije aterosklerotskih plakova. Utvrđeno je da je SAA povezan sa kardiovaskularnim bolestima posebno sa razvojem koronarne arterijske bolesti kod žena (68,69).

1.4.10.4. Citokini

Citokini su ključni regulatorni glikoproteini povezani sa inflamatornim i imunološkim procesima koji moduliraju sve aspekte vaskularne inflamacije. Oni su usko povezani sa aterogeneozom i moduliraju morfologiju plaka i stabilizaciju. Mnogi citokini su uključeni u formiranje i komplikacije ateroma. Nekoliko studija je utvrdilo ulogu IL-6 kao nezavisnog prediktora periferne vaskularne bolesti u skriningu zajednice, bez obzira na etničku pripadnost. IL-6 pojačava ekspresiju molekula ćelijske adhezije i proizvodnju reaktanata akutne faze kao što su CRP i faktor nekroze tumora (TNF) od strane hepatocita. Egzogen primena Interleukina 1-beta (IL-1 β) miševima povećava rizik razvoja aterosklerotske lezije, dok inhibicija dovodi do redukcije rizika ateroskleroze (70,71). TNF je uključen u progresiju aterosklerotskog plaka od početnih faza zadebljanja intime do naknadne okluzije krvnog suda. Stimuliše ekspresiju elektina i adhezionih molekula i proizvodnju matriksnih metaloproteinaza 1,9,11 i 13 (MMP-1, MMP-9, MMP-11 i MMP-13) u endotelu, PREMAMC i makrofagima. Takođe, lokalno unutar ateroma, povećava ekspresiju tkivnog faktora, snažnog trombogenog proteina (72).

1.4.10.5. Hemostatski faktori i hiperkoagulaciona stanja

Abnormalnosti koagulacije su često povezane sa razvojem venske i arterijske tromboze. Međutim, sada postoji dovoljno dokaza da su, pored homocisteina, i drugi hemostatski faktori i hiperkoagulaciona stanja povezani sa aterosklerozom. Nekoliko cirkulišućih biomarkera koji odražavaju inflamaciju, koagulaciju, fibrinolizu i povećanu viskoznost krvi predloženi su kao potencijalni faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih događaja. Edinburška arterijska studija, koja je posmatrala 1592 osobe tokom 17 godina kako bi se procenio relativni doprinos inflamatornih, hemostatskih i reoloških faktora incidentu infarkta miokarda i moždanog udara, sugerise da su CRP, IL-6, fibrinogen, fibrin, D-dimer, aktivator tkivnog plazminogena, leukocitna elastaza, lipoprotein A i fon Vilebrandov faktor jaki prediktori za razvoj kardiovaskularnih bolesti (73). Među faktorima koagulacije, visoki nivoi fibrinogena su povezani sa povećanim viskozitetom krvi i rizikom od moždanog udara, infarkta miokarda i periferne arterijske bolesti (PAB). D-dimeri koji odražavaju aktivnost plazmina i trombina takođe su povezani sa povećanim rizikom za nastanak navedenih kardiovaskularnih dešavanja (74,75).

1.4.10.6. Matriks metaloproteinaze (MMP)

MMP su stalno rastuća porodica cink-zavisnih endopeptidaza sa proteolitičkom aktivnošću na jednoj ili više komponenti ekstracelularnog matriksa. MMP se pretežno nalaze u nekoliko faza razvoja aterosklerotskog plaka, a njihova aktivnost je strogo regulisana na tri nivoa: kontrola transkripcije gena, sekrecija latentnih enzima i aktivacija proteazama i inhibicija tkivnim inhibitorima (TIMP) (76). Kliničke i eksperimentalne studije pružaju mnoštvo informacija o ključnoj ulozi MMP i TIMP u zadebljanju intime i destabilizaciji plaka. Dokazi o aktivaciji MMP-2 i povećanju regulacije MMP-9 tokom formiranja neointime su brojni. U početnim fazama aterogeneze, pretpostavljeno je i da MMP posreduju u subintimalnoj infiltraciji inflamatornih ćelija. Pored toga, degenerativne proteaze izgleda da promovišu formiranje lipidno-nekrotičnog jezgra u aterosklerotskom plaku. Sve je više dokaza koji podržavaju jaku vezu MMP sa nestabilnošću plaka i posledičnim kardiovaskularnim događajima, otkrivajući prekomernu proizvodnju MMP od strane inflamatornih ćelija u regionima sklonim rupturi aterosklerotskog plaka. U kliničkim studijama, utvrđeno je da su povećani serumski nivoi MMP ili MMP genotipova usko povezani sa aterosklerotskim manifestacijama kao što su koronarna bolest srca i ishemijski moždani udar. Drugi članovi porodice MMP, uključujući prekomerne MMP-7, MMP-8 i MMP-12 su detektovani u karotidnom plaku sa morfološkim karakteristikama vulnerabilnosti (77,78,79).

1.5. ETIOPATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA KAROTIDNE BOLESTI

1.5.1. Etiopatogeneza ateroskleroze

Opšte prihvaćena teorija o patogenezi ateroskleroze je da ona nastaje kao odgovor na oštećenje endotela. Prve postulate o endotelnoj leziji kao "trigeru" ateroskleroze postavio je Rasel Ros još 1973. godine navodeći faktore rizika koje uključuju: pušenje, dijabetes, turbulentni tok krvi, porast fibrinogena, bakterije, viruse ali i metaboličke lezije, kao npr. u hroničnoj hiperholesterolemiji ili homocistinemiji, mehanički stres udružen sa hipertenzijom i imunološka oštećenja kao glavne etiološke razloge nastanka ateroskleroze. Bifurkacije krvnih sudova gde je povećan stres na endotelne ćelije predstavljaju posebno visokorizična mesta. Najvažniji patoanatomski supstrat ateroskleroze je aterom koji predstavlja zadebljanje arterijskog zida koje prominira u lumen krvnog suda i ispunjen je masnim kašastim sadržajem. Sam proces aterogeneze i progresije ka aterotrombozi kreće sa rupturom endotela i gubitkom njegove

zaštitne uloge. U razvoju ateroskleroze veliku ulogu igraju humoralni faktori koji se oslobađaju iz bazalne membrane endotela. Najznačajniji endotelni humoralni faktori koje luči endotel su prostaciklin i endotelni relaksirajući faktor, odnosno azot oksid (NO), s tim da je koncentracija većine endotelni relaksirajućih i antiagregacionih faktora pri produkciji u bazalnim uslovima praktično nemerljiva. Prostaciklin (PGI₂) predstavlja najsnažniji poznati endogeni inhibitor agregacije i aktivacije trombocita, a deluje i vazodilatatorno. On nastaje iz arahidonske kiseline, a njegov biohemijski marker je cAMP (ciklični adenozin-monofosfat). Ovaj faktor ima i profibrinolitičko dejstvo stimulišući sintezu tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) u endotelnim ćelijama. Azot oksid ili endotelni relaksirajući faktor (NO) osim vazodilatornog ima i antiagregacioni efekat na trombocite i smanjuje mitogenezu glatkih mišićnih ćelija krvnog suda. Endotel zavistan faktor relaksacije (NO/EDRF) vrlo je nestabilan, a njegov biohemijski marker je cGMP (ciklični guanozin-monofosfat) (80,81).

Jednom kada nastane endotelna lezija, njegova disfunkcija vodi ka nastanku serije patoloških događaja. Najranija patološka promena predstavlja nastanak zadebljanja subendotelne intime. Tu dolazi do fenotipske alteracije glatkih mišićnih ćelija intime koje na taj način bivaju izmenjene u odnosu na druge ćelije u istom sloju. Rana inflamatorna reakcija endotela, aktivacija endotela, odvija se uz pomoć klasičnih faktora rizika u najvećoj meri LDL holesterola. U normalnim uslovima se normalni molekuli LDL holesterola vezuju za specifične molekule endotela i tako dalje transportuju kroz intimu i mediju sve do vasa vasorum u adventiciji. U slučaju veće koncentracije LDL dolazi do njegovog taloženja u subintimi i vezivanja za proteoglikane ekstracelularnog matriksa (82).

Kao što je već pomenuto prve postulate lezije endotela kao faktora rizika u nastanku ateroskleroze je postavio Ros (99). U oštećenom endotelu dolazi do smanjenja sinteze prostaciklina (PGI₂), a istovremeno se pojačava sinteza tromboksana A₂. Narušavanje ove ravnoteže između prostaciklina i tromboksana A₂ dovodi do povećanja adhezije i agregacije trombocita na mestima oštećenog endotela i stvaranje mikrotromba. Na oštećenom endotelu dolazi do nakupljanja većeg broja trombocita iz kojih izlazi trombocitni faktor rasta (PDGF), koji zajedno sa lipoproteinima, u prvom redu sa LDL-om i nekim hormonima (u prvom redu insulinom), kao i faktorima rasta iz nakupljenih makrofaga, podstiču migraciju glatkih mišićnih ćelija iz medije u intimu i njihovo umnožavanje na mestu oštećenja (82).

Sa daljim napredovanjem lezije intimalni deo postaje deblji uz remećenje protoka krvi iznad tih oštećenja, pa raste rizik novog oštećenja endotelni ćelija. Ova hipoteza o reakciji na oštećenje u skladu sa uobičajenim zadebljanjem intime, primećenim za vreme normalnog starenja, objašnjava kako mnogi etiološki faktori uključeni u aterogenezu mogu podsticati stvaranje lezija, kako inhibitori agregacije trombocita mogu interferirati sa formiranjem lezija i kako smanjenje rizičnih faktora može prekinuti progresiju ili čak dovesti do regresije ateromskih lezija (83).

Veoma važnu ulogu u nastanku aterogeneze igra oksidativni stres koji predstavlja odnos između produkcije slobodnih reaktivnih radikala i aktivnosti antioksidanata. Oksidativne promene na prvom mestu LDL-a nastaju pod dejstvom slobodnih, u prvoj meri hidroksilnih i kiseoničnih radikala koji se inače stvaraju u normalnim metaboličkim procesima. Produkcija ovih radikala je veća kada je povećan nivo oksidativnog supstrata (lipida, glikoza) ili kada je smanjen nivo antioksidanata. Lipidna peroksidacija je autokatalitički i uglavnom ireverzibilan proces. Oksidacijom LDL se okuplja više makrofaga koji dalje prodiru kroz intimu krvnog suda. Makroafgi ispunjeni oksidisanim LDL-om predstavljaju takozvane "penaste ćelije" i predstavljaju prvi patološki nalaz u aterogenezi. Pušenje povećava oksidaciju LDL-a a antioksidantni vitamini, kao to su npr. beta-karoten i vitamin E u novim studijama se ispituju radi sagledavanja njihovog eventualnog zaštitnog efekta (84).

Aterosklerotske lezije se često klasifikuju kao rane lezije (inicijalne lezije i masne pruge), intermedijarne lezije, fibrozni plakovi i komplikovane lezije. Klinička prezentacija ateroskleroze u najvećoj meri zavisi od sastava plaka, pre nego od njegove veličine. Relativno veliki plakovi, koji značajno sužavaju lumen, imaju debelu vezivnu kapu i sadrže manje lipida, stabilni su i retko pucaju. Sa druge strane, mali aterosklerotski plakovi koji se pretežno sastoje od lipida imaju tanku vezivnu kapu sa mnogo penastih ćelija uz rubove plaka, koji je manje otporan na mehaničke pritiske i lakše pukne. Na taj način

dolazi do prodiranja krvi iz lumena krvnog suda u plak, a obzirom da su lipidi iz plaka i penaste ćelije izrazito trombogeni dolazi do stvaranja tromba koji može okludirati arteriju, a podstiču i vazospazam. Ovakvi plakovi se nazivaju nestabilni plakovi i imaju veoma vizok aterogeni rizik za nastanak kardiovaskularnih dešavanja (85).

Karotidni plak je sličan onom koji se nalazi na drugim arterijskim lokacijama. Bifurkacija (bulbus) karotidne arterije je glavno mesto zahvaćenosti jer se smatra se da su hemodinamski faktori ključni za razvoj aterosklerotskog plaka. Posebno segmenti sa niskim naponom smicanja zida i rezultujućom stagnacijom protoka, kao što se dešava u karotidnom bulbusu, pod povećanim su rizikom za progresiju ateroskleroze. Većina akutnih koronarnih sindroma uzrokovana je stvaranjem tromba u umereno stenotičnim koronarnim arterijama na mestu puknute ili erodirane fibrozne kape. Aterosklerotski plak u karotidnoj arteriji uzrokuje značajan deo ishemijskih moždanih udara, ali mehanizam je manje shvaćen od mehanizma akutne koronarne tromboze (86).

1.5.2 Mehanizam nastaka moždanog udara karotidnom stenozom

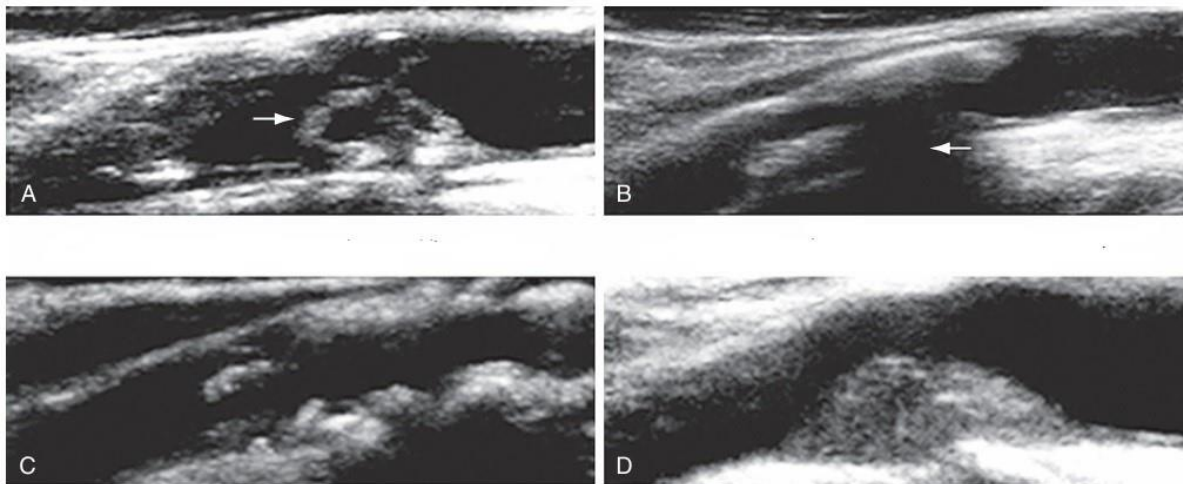
Karotidni plak može izazvati ishemijski moždani događaj ili moždani udar putem dva mehanizma: embolizacijom i hipoperfuzijom. Zbog obilne kolateralne moždane cirkulacije, globalna cerebralna hipoperfuzija je retko u domenu rada vaskularnog hirurga, javlja se kod akutne okluzije karotidne bifurkacije (često druge etiologije) ili kod pacijenata sa teškom okluzivnom bolešću više krvnih sudova, odnosno bolestima i karotidne i vertebralne arterije. Stoga je ateroembolizacija koja potiče sa karotidnog plaka glavni uzrok fokalnih ispada, tranzitnog ishemijskog ataka (TIA i amaurosis fugax) i ishemijskog moždanog udara (MU). Dokazi o ulozi embolizacije potiču iz ranih izveštaja Holenhorsta koji je pronašao embolijske ostatke u krvnim sudovima mrežnjače pacijenata sa prolaznim monokularnim slepilom (87). Težina stenozе karotidne arterije je snažno povezana sa rizikom od moždanog udara kod simptomatskih pacijenata. Trenutno je to najvažniji prediktor koristi od intervencije na karotidnoj arteriji. Međutim, jasno postoje i drugi morfološki faktori koji predviđaju moždani udar, ulceracija ili rupture plaka, što je takođe snažan nezavisni faktor rizika za akutni moždani udar (88,89).

Plak i stenoza karotidne arterije se lako identifikuju neinvazivnim dupleks ultrazvučnim pregledima. Međutim, težina stenozе karotidne arterije je samo jedan faktor uključen u identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom od budućeg ishemijskog moždanog udara; jasno je da, u stvari, većina asimptomatskih pacijenata sa umerenim stepenom stenozе karotidne arterije ima relativno mali rizik od budućeg ishemijskog moždanog udara. S druge strane, samo u 15% slučajeva ishemijskom MU prethodi upozoravajući TIA. Stoga, čekanje da stenoza postane simptomatska ne uspeva da spreči većinu moždanih udara izazvanih bolešću karotidne arterije. Stoga, postoji kritična potreba da se poboljša izbor asimptomatskih pacijenata za karotidnu intervenciju kako bi se poboljšala potencijalna efikasnost lečenja u prevenciji moždanog udara. Imajući ovaj cilj na umu, istraživači su stavili veliki fokus na identifikovanje drugih karakteristika kako samo karotidnog plaka, tako i pacijenta, koje bi se mogle razlikovati različitim dijagnostičkim metodama i omogućiti lekaru da identifikuje pacijente sa povećanim rizikom od ishemijskog moždanog udara a kod kojih bi zatim bilo najviše koristi od vaskularne intervencije (90,91). Termin ranjiv plak se često koristi da označi nestabilan plak ili plak koji je sklon komplikacijama, uključujući embolizaciju i naknadni moždani udar. Ranjive plakove histološki opisuju kao tanku fibroznu kapu koja prekriva veliko nekrotično lipidno jezgro i često sadrže intraplakalno krvarenje i/ili kalcifikaciju i neovaskularizaciju. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do ranjivosti ili nestabilnosti plaka uključuju inflamaciju, degradaciju ekstracelularnih komponenti matriksa posebno matriksnim metaloproteinazama i neovaskularizaciju (92). Ovi ćelijski procesi mogu biti modifikovani pratećim bolestima, kada su prisutne, uključujući hroničnu bolest bubrega i dijabetes melitus, koji često doprinose kalcifikaciji plaka.

1.5.3. Histologija i morfologija plaka

Veza između histopatološkog nalaza karotidnog plaka i prisustva cerebrovaskularnih ishemijskih simptoma poznata je još od 1970-ih. U značajnoj studiji iz 1979. godine, koju su sprovedi Imparato i saradnici, proučavani su uzorci karotidnog plaka kod 50 pacijenata kojima je učinjeno 69 karotidnih endarterektomija (KEA). Većina plakova je imala tipičnu distribuciju i zahvaćenost distalne zajedničke i proksimalnih unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije. U svim plakovima je pronađeno fibrozno tkivo. Intraplakalna hemoragija je bio jedini nalaz koji se javio sa mnogo većom učestalošću u plakovima uzetim iz arterija za koje se smatra da su odgovorne za fokalne neurološke deficite nego u onima uklonjenim od asimptomatskih pacijenata. Ulceracija je primećena kod oko jedne trećine svih arterija, bez obzira da li su uzete od simptomatskih ili asimptomatskih pacijenata (93).

Godine 2006, Redgrejv i saradnici su objavili Oksfordsku studiju plaka (*Oxford plaque study*), patohistološku studiju simptomatskih karotidnih plakova kod pacijenata koji su podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji (KEA). Plakovi su kategorizovani prema prisustvu inflamatornih infiltrata i „nestabilnosti“ sa sledećim definicijama: stabilan (pretežno fibrozni plak sa debelom, intaktnom kapom); pretežno stabilan (neke karakteristike nestabilnosti, kao što je inflamacija, ali debela, intaktna kapa); nestabilan sa intaktnom kapom (tanka kapa, veliko lipidno jezgro, ali bez definitivne rupture ili površinskog tromba); i nestabilan sa rupturiranom kapom (prisutna ruptura ili tromb). Većina plakova je pokazala rupturu fibrozne kape (58,1%), intraplakalnu hemoragiju (64,6%) i izraženu inflamatornu reakciju plaka (66,8%) na histološkom pregledu, 64% pacijenata je imalo „nestabilan“ plak. Prevalencija histoloških nalaza bila je slična kod pacijenata sa moždanim udarom, TIA i amaurosis fugax-om. Rezultati su pokazali da je gusta inflamacija plaka, posebno infiltracija makrofagima, bila karakteristika najjače povezana sa rupturom fibrozne kape; nekoliko histoloških karakteristika nestabilnosti plaka generalno se značajno smanjivalo sa povećanjem vremena od trenutka moždanog udara (86).



Slika 2. Dupleks ultrasonografija koja prikazuje vizuelizaciju različitih morfoloških karakteristika plaka karotidne arterije. A, hemoragični plak; B, kalcifikacioni plak; C, heterogeni plak, nepravilne površine; D, homogeni plak, glatke površine (preuzeto iz Byrnes KR, et al: *The current role of carotid duplex ultrasonography in the management of carotid atherosclerosis: foundations and advances. Int J Vasc Med* 2012:187872, 2012)

Gao i saradnici su objavili meta-analizu studija kliničkog posmatranja koje upoređuju učestalost patoloških karakteristika kod simptomatskih i asimptomatskih karotidnih plakova u smislu ulceracije, tromboze i intraplakalne hemoragije. Analizirano je ukupno 16 studija koje su uključivale 2839 plakova uzetih nakon endarterektomije. Istraživači su zaključili da je ulcerisani karotidni plak značajno povezan sa neurološkim događajima (94).

Studija magnetne rezonance visoke rezolucije kod aterosklerotske stenoze karotidne arterije (*High-Resolution Magnetic Resonance Imaging in Atherosclerotic Stenosis of the Carotid Artery - HIRISC*) je za cilj imala da prouči vezu između intraplakalne hemoragije i faktora rizika od moždanog udara kod pacijenata sa karotidnom stenozom i da se utvrdi da li je ovaj odnos različit kod pacijenata sa simptomatskom i asimptomatskom bolešću. U studiji, 234 pacijenta su podvrgnuta magnetnoj rezonanci visoke rezolucije plaka. Od 234, 75 pacijenata u studiji je imalo intraplakalnu hemoragiju koja je bila povezana sa stepenom stenoze. Nalazi studije su podržali vezu između intraplakalne hemoragije i rizika od nastanka ipsilateralnog moždanog udara (95).

1.5.4. Identifikacija „ranjivog“ plaka sa povećanim rizikom od ishemijskog moždanog udara

Identifikacija nestabilnog, „ranjivog“ plaka tradicionalno se zasnivala na dupleks ultrazvučnom ili angiografskom pregledu stepena stenoze. Međutim, druge karakteristike primetne na dupleks ultrazvučnom pregledu pored težine stenoze mogu ukazati na povećan rizik od budućeg moždanog udara. Hipoehogeni (eholucetni, uglavnom crni) i heterogeni (mešoviti crni i beli) delovi plakova su češće povezani sa cerebrovaskularnim simptomima nego oni koji su hiperehogeni (beli ili kalcifikovani). Hipoehogeni plakovi sa niskom medijanom sive skale (*Gray scale median - GSM*) povezani su sa trostruko do četvorostruko povećanim rizikom moždanog udara. Povećana površina plaka i heterogenost plaka, na šta ukazuje prisustvo nekalcifikovanih diskretnih belih oblasti (*discrete white areas - DWAs*) unutar tamnih, crnih delova plaka takođe su povezani sa povećanim rizikom od budućeg moždanog udara (96,97,98).

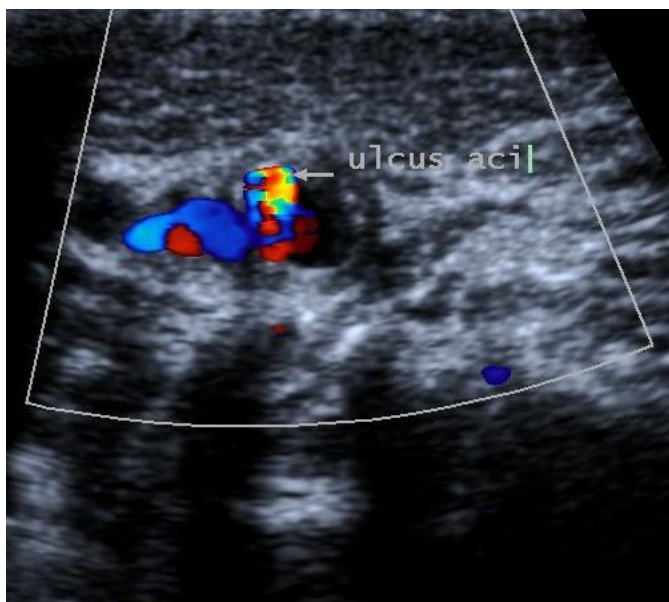


Slika 3. Intraoperativni nalaz različitih morfoloških kategorija kartuidnog plaka: a) kalcifikovan pla kod pacijenta sa asimptomatskom karotidnom bolesti, b) fibrolipidni plak sa ulceracijom kod pacijenta koji je imao amaurosis fugax; c) lipidan plak sa ulceracijama i znacima rupture fibrozne kape kod pacijenta koji je operisan kao hitan zbo simptomatske karotidne boelsti i "crechendo" tranzitornih ishemijskih ataka (Iz kolekcije Klinike za vaskuarnu i endovaskuarnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije)

1.5.5. Stratifikacija rizika pacijenata na osnovu kliničkih karakteristika i karakteristika plaka

Uložen je veliki trud da se identifikuju pacijenti sa karotidnom bolešću sa povećanim rizikom od moždanog udara kombinovanjem morfoloških karakteristika plaka i kliničkih karakteristika pacijenata. Studijska grupa za asimptomatsku karotidnu stenozu i rizik od moždanog udara (*Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke - ACSRS*) pokušala je da utvrdi potencijal stratifikacije cerebrovaskularnog rizika na osnovu stepena stenoze, kliničkih karakteristika i ultrazvučnih karakteristika plaka kod pacijenata sa asimptomatskom stenozom karotidne arterije. Ovo je bila prospektivna kohortna studija koja je obuhvatila 1121 pacijenta sa asimptomatskom stenozom unutrašnje karotidne arterije od 50% do 99% koji su praćeni u intervalu od 6 do 96 meseci. Istraživači su otkrili da su sledeće karakteristike povezane sa povećanim rizikom od ipsilateralnih cerebralnih ili retinalnih ishemijskih događaja: stepen stenoze, starost, povišen sistolni krvni pritisak, povišen nivo kreatinina, istorija pušenja duže od 10 godina, istorija

kontralateralnog tranzitornog ishemijskog ataka ili moždanog udara, niska medijana sive skale (GSM), povećana površina plaka i odsustvo diskretnih belih područja bez akustičkog zasenčenja. Različite ROC krive su konstruisane kako bi se utvrdila validnost nekoliko modela osmišljenih za predviđanje rizika od moždanog udara. U najtačnijem modelu, stepen stenozе, medijana sive skale, površina plaka i odsustvo diskretnih belih područja bili su nezavisni prediktori ipsilateralnih cerebrovaskularnih ili retinalnih ishemijskih događaja. Kombinacije ovih karakteristika mogle bi stratifikovati pacijente u različite nivoe rizika od moždanog udara. Od 923 pacijenta sa 70% ili većom stenozom, predviđeni kumulativni 5-godišnji rizik od moždanog udara bio je manji od 5% kod 495; 5% do 9,9% kod 202; 10% do 19,9% kod 142; i 20% ili više kod 84 pacijenta. Istraživači su zaključili da je stratifikacija cerebrovaskularnog rizika povezana sa bolešću karotidne arterije korišćenjem kombinacije kliničkih i ultrazvučnih karakteristika plaka moguća (99). U još kasnijem ažuriranju grupe za asimptomatsku karotidnu stenozu i rizik od moždanog udara, istraživači su objasnili svoj prethodni rad, napominjući da je veličina jukstaluminalnog crnog hipoehogenog područja na ultrazvučnim slikama asimptomatskih plakova karotidne arterije linearno povezana sa rizikom od budućeg moždanog udara i dodatni je faktor koji se može koristiti za predviđanje rizika od budućeg ipsilateralnog ishemijskog moždanog udara (100).



Slika 4. DUS nalaz ulcerotnog plaka kod pacijenta sa asimptomatskom karotidnom bolešću (Iz kolekcije Klinike za vaskuarnu i endovaskuarnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije)

1.5.6. Analiza plaka korišćenjem drugih modaliteta snimanja

Detaljno snimanje karotidnog plaka može se izvršiti i korišćenjem drugih modaliteta, uključujući nuklearnu magnetnu rezonancu (NMR) visoke rezolucije, kompjuterizovanu tomografiju (KT) i pozitronsku emisionu tomografiju (PET) sa KT. Sve ove metode mogu pružiti detalje o morfološkim karakteristikama plaka; PET skeniranje dodatno može pružiti mogućnost identifikacije inflamatornog plaka otkrivanjem prisustva akumulacije ćelija makrofaga što može ukazivati na nestabilan plak. Pored same evaluacije plaka, KT endokranijuma se može koristiti za predviđanje rizika od budućeg moždanog udara povezanog sa bolešću karotidne arterije (101). Na KT mozga to su promene u hemisferama koje pokazuju „infarkt obrasca A CT“ odnosno kortikalni ili subkortikalni infarkti u regiji prednjeg sliva ili a.cerebri mediae (ACM) teritorije ili infarkta bazalnih ganglija/talamusa (102).

Transkranijalna dopler ultrasonografija (TKD) ima ulogu u detekciji mikroembolizacije. Pošto se tromboembolizacija generalno smatra mehanizmom ishemijskog moždanog udara kod pacijenata sa aterosklerozom karotidne bifurkacije, detekcija subkliničke embolizacije može pomoći u identifikaciji

pacijenata sa visokim rizikom od budućeg moždanog udara. TKD podrazumeva detekciju mikroembolije u ACM pomoću ultrazvučne sonografije; smatra se da detekcija prolaznih signala visokog intenziteta (High intensity transitory signals - HITS) predstavlja mikroemboliju u mozgu. Učestalost HITS-a raste sa povećanjem stenoze, a povećana stopa HITS-a povezana je sa ulceracijom plaka; Ovo naglašava verovatnu povezanost između HITS-a i nestabilnosti plaka. Stoga, koncept HITS-a predstavlja atraktivnu opciju za stratifikovanje pacijenata sa bolešću karotidne arterije koji mogu biti izloženi povećanom riziku od budućeg moždanog udara što je ispitala ACES studija (*Asymptomatic Carotid Emboli Study*) (91).

1.6. KLINIČKE MANIFESTACIJE I SIMPTOMI KAROTIDNE BOLESTI

Osnovna podela simptoma karotidne bolesti je na fokalne i globalne odnosno na one koji su nastali kao posledica distalnih embolizacija i druge koji su nastali kao posledica nedovoljne cerebralne perfuzije (tabela 2).

1.6.1 Tranzitorni ishemijski atak (TIA) i Amaurosis fugaks (AF)

TIA, ili često nazivana mini-moždani udar, je neurološki događaj koji se manifestuje simptomima sličnim moždanom udaru koji traju manje od 24 sata bez ireverzibilnih oštećenja moždanog parenhima. U stvari, većina ovih simptoma traje samo nekoliko minuta. TIA treba smatrati znakom upozorenja za budući moždani udar jer približno 30% pacijenata koji su imali TIA doživi moždani udar u roku od 5 godina. Ipak, važno je napomenuti da je TIA klinička dijagnoza; iako se neurološka baza obnavlja u roku od 24 sata, može se desiti da ipak dođe do ćelijske smrti. Zaista, KT mozga urađena na 284 pacijenta sa kliničkom slikom TIA i bez prethodnog moždanog udara otkrila je infarkt kod 24% pacijenata (103,104). Simptomi TIA kao i moždanog udara usled stenozantne karotidne bolesti povezani su sa zahvaćenom cerebralnom vaskularnom teritorijom. Zbog čega karotidna bolest može izazvati simptome povezane sa ishemijom moždanog parenhima koji ishranjuje prednja ili srednja moždana arterija (*a.cerebri anterior* ACA ili *a.cerebri media* ACM). Motorni simptomi mogu se kretati od blage hemipareze do potpune hemiplegije kontralateralne strane. Slično tome, senzorni deficiti se kreću od blage utrnulosti do potpune parestezije kontralateralnih ekstremiteta. Govorni problemi (dizartrija, disfazija ili afazija) mogu se javiti kada je zahvaćena dominantna hemisfera. Amaurosis fugaks (*amaurosis fugax*) prolazno monokularno slepilo ili ispadi vidnog polja), nastali usled embolija u retinalnu arteriju preko oftalmičke arterije, prve grane unutrašnje karotidne arterije, smatra se klasičnim simptomom povezanim sa karotidnom stenozom.

Tabela 2. Uobičajeni ishemijski simptomi povezani sa karotidnom bolešću

Embolijski simptomi	Simptomi hipoperfuzije
• Prolazno monokularno slepilo • Prolazni monokularni ispadi u vidnom polju • Dizartrija • Disfazija • Afazija • Monopareza • Hemipareza • Hemisenzorni deficit	• Amauroza usled jake svetlosti • Glavobokja ili presinkopa povezana sa bilo kojim od prethodnih fokalnih deficita

Za razliku od tromboembolija srčanog porekla, karotidne ateroembolizacije češće dovode do TIA, a ne do moždanog udara. Štaviše, TIA karotidnog porekla imaju tendenciju da se javljaju na istom

vaskularnom području, dok TIA kardioembolijskog porekla nemaju uobičajnu distribuciju i imaju raznoliku simptomatologiju. Kritična stenoza unutrašnje karotidne arterije takođe može uticati na dinamiku protoka očne cirkulacije. Hronični očni ishemijski sindrom predstavlja hronični pad oštine vida usled hipoperfuzije oka. Pacijenti sa hroničnim očnim ishemijskim sindromom mogu doživeti prolazni iznenadni gubitak vida (imitirajući amaurosis fugax) kada su izloženi jakom svetlu. Pokazano je da revaskularizacija karotidne arterije poboljšava očnu cirkulaciju i da je efikasna u poboljšanju oštine vida (105, 106).

1.6.2. Ishemijski moždani udar (ishemijski MU)

Ishemijski moždani udar se definiše kao akutna neurološka disfunkcija vaskularne etiologije sa odgovarajućim znacima i simptomima koji traju duže od 24 sata i nastaju usled infarkta fokalnih područja mozga; približno 71% svih moždanih udara su ishemijski, 26% su hemoragični, a preostalih 3% su nepoznatog porekla. Ishemijski moždani udar povezan sa karotidnom bolešću može se manifestovati kao iznenadni kontra lateralni motorno-senzorni gubitak, deficit govora i/ili ipsilateralno monokularno slepilo. Za razliku od TIA, kod koje se ishemični parenhim oporavlja, cerebralni infarkt koji se javlja kod moždanog udara rezultira simptomima koji traju duže od 24 sata. Puni klinički uticaj moždanog udara često nije očigledan do dve nedelje, jer se ishemijska penumbra ili oporavlja ili podleže infarktu. Iako rehabilitacija nakon moždanog udara omogućava izvestan oporavak kod mnogih pacijenata, ovi deficiti su obično dugotrajni, ako ne i trajni, jer se gubi cerebralni parenhim (107).

Težina moždanog udara je u snažnoj korelaciji sa zapreminom zahvaćenog dela moždanog parenhima, pri čemu gubitak većeg dela moždanog parenhima dovodi do lošijeg ishoda. NIHSS skala (The National Institutes of Health Stroke Scale) je validirana kao važan alat za ocenjivanje težine moždanog udara i takođe je korišćena kao prediktor ishoda pacijenata. Ona se sastoji od 11 stavki, svaka sa ocenom između 0 i 4, pri čemu viši rezultat odgovara većem nivou oštećenja. Kompozitni rezultati se kreću od minimuma 0 do maksimuma 42, pri čemu rezultat veći od 20 predstavlja težak moždani udar. Pored toga što služi kao važan istraživački alat, NIHSS skala snažno predviđa verovatnoću oporavka pacijenta. Utvrđeno je da je rezultat od 16 ili više povezan sa velikom verovatnoćom smrti ili teškog invaliditeta, dok rezultat od 6 ili manje ukazuje na dobar oporavak (108,109).

Modifikovana Rankinova skala (mRS) je dodatna kategorizacija koja se široko koristi za kvantifikaciju stepena invaliditeta nakon moždanog udara. Pacijentima se dodeljuje rezultat od 0 do 6, a značenje rezultata je prikazano u tabeli 3 (110).

Tabela 3. Modifikovana Rankin skala (mRS)

Modifikovana Rankin skala (mRS)
0 - odsustvo simptoma
1 - odsustvo značajnog invaliditeta uprkos simptomima
2 - blagi invaliditet
3 - umereni invaliditet
4 - umereno težak invaliditet
5 - težak invaliditet
6 – smrt

1.6.3. Globalna ishemija

Globalna ishemija, ili sistemska hipoperfuzija, predstavlja samo mali deo svih ishemijskih moždanih udara usled stenozantno-okluzivne bolesti karotida. Pacijenti koji se javljaju sa globalnom ishemijom često se dovode bez svesti u odeljenje hitne pomoći ili sa simptomima koji podsećaju na

sinkopu. Neurološki simptomi mogu biti različiti i obično se pripisuju smanjenoj perfuziji u cerebralnoj cirkulaciji i nazivaju se infarkti “vododelnice” (*watershaves* područja). Mogući simptomi su smanjena oštrina vida, kognitivne teškoće, bilateralna slabost gornjih ekstremiteta i simptomi vertebrobazilarne insuficijencije.

Globalna cerebralna ishemija može biti rezultat produženog kardiogenog šoka, disritmija ili srčanog zastoja, a lečenje treba u početku da se fokusira na korekciju srčane insuficijencije i poboljšanje perfuzionog pritiska u mozgu. Simptomi mogu biti asimetrični u slučajevima kada je hipoperfuzija izolovana na područje distalno od teške ekstrakranijalne stenozе ako je kolateralni protok neadekvatan. Takvi pacijenti mogu imati najviše koristi od lečenja proksimalnih lezija koje ograničavaju protok i pokazano je da se bolje snalaze nego pacijenti sa većom globalnom hipoperfuzijom. (111, 112).

1.6.4. Vaskularna demencija

Moždani udar može izazvati probleme sa pamćenjem, govorom i pažnjom (poznato kao kognitivno oštećenje). Ponekad, moždani udar može izazvati demenciju, posebno ako su pacijenti imali više moždanih udara. Stoga je moguće da karotidna stenozа može povećati rizik od demencije. Međutim, mnogi ljudi sa karotidnom stenozom takođe imaju vaskularnu bolest koja pogađa male arterije duboko u mozgu (posebno ako imaju loše lečen visok krvni pritisak ili imaju istoriju pušenja ili dijabetesa), što takođe može povećati rizik od kognitivnog oštećenja i demencije. Kod pacijenata koji nikada nisu imali nikakve simptome karotidne bolesti, istraživanja sugerišu moguću povezanost sa kognitivnim oštećenjem. Međutim, nema definitivnih dokaza da je ova vrsta suženja direktno odgovorna za izazivanje demencije. Moguće je da kod određenog broja pacijenata, kombinacija veoma teške stenozе, zajedno sa značajno smanjenim protokom krvi u mozgu, može dovesti do kognitivnog oštećenja (113).

1.7. DIJAGNOSTIČKI ALGORITMI ISPITIVANJA KAROTIDNE BOLESTI

1.7.1. Klinička evaluacija

Prilikom procene pacijenta sa cerebrovaskularnom bolešću, neophodna je usmerena anamneza i fizikalni pregled koji se fokusiraju na vreme nastanka simptoma i trajanje, kao i brzinu gubitka simptoma ako više nisu prisutni uz opšte posmatranje pacijentove budnosti, orijentacije, govora kao i osnovnih motoričkih funkcija. Nakon detaljne anamneze i fizičkog pregleda, lekar može utvrditi potrebu za daljim imidžing metodama ili neurološkim konsultacijama. Svakom pacijentu sa neurološkim simptomima koji ukazuju na akutni moždani udar potrebno je brzo snimanje mozga kako bi se dokazala etiologija (tj. ishemijski nasuprot hemoragičnom).

1.7.2. Dupleks-ultrasonografski pregled (DUS)

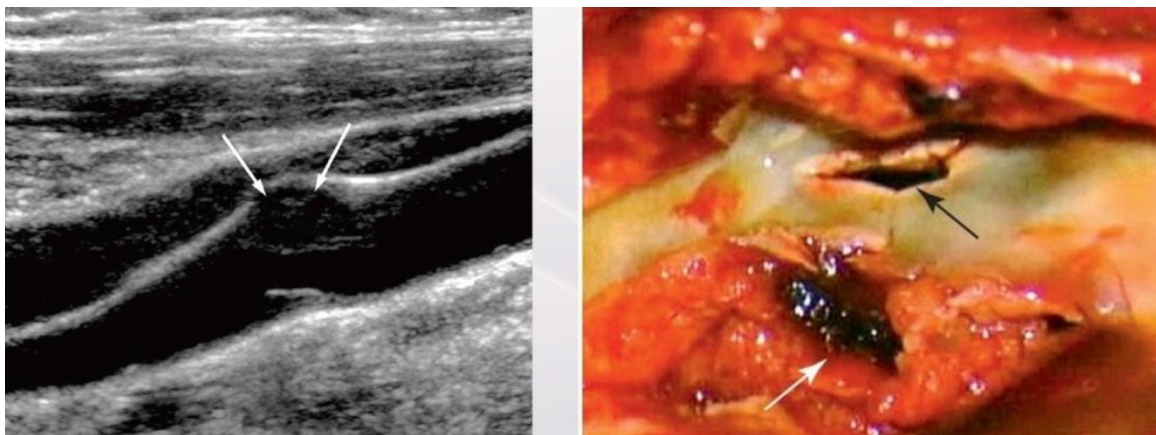
DUS karotidnih arterija pruža neinvazivnu metodu procene ekstrakranijalnih karotidnih i vertebralnih arterija kod pacijenata sa sumnjom na cerebrovaskularnu bolest. Pošto je karotidna arterija površinski locirana, DUS je postao glavni dijagnostički modalitet sa sagledavanjem karotidne stenozе. DUS se takođe široko koristi za procenu rezultata karotidnih intervencija kontinuiranim praćenjem eventualnog postojanja restenozе (114). Morfologija plaka je bila povezana sa fokalnim simptomima koji se javljaju. Štaviše, pokazalo se da se morfologija plaka menja nakon neuroloških događaja, pri čemu je medijana sive skale (GSM) na jednom longitudinalnom snimku najniža u roku od 30 dana od neurološkog događaja i povećava se do vrednosti sličnih onima kod asimptomatskih pacijenata u roku od 3 do 6 meseci (115).

1.7.2.1. Indikacije

Rezultati dve odvojene smernice koje je objavilo Društvo za vaskularnu hirurgiju (Society for Vascular Surgery - SPREMA) govore u prilog DUS-a kao inicijalnoj metodi dijagnostičke evaluacije i za asimptomatske i za simptomatske pacijente. Rutinski DUS se predlaže kod pacijenata sa karotidnim šumom i za praćenje od ranije poznate asimptomatske stenozе. DUS se takođe često koristi za skrining procene karotida kod pacijenata sa poznatom PAOB, koronarnom arterijskom bolešću ili aneurizmom abdominalne aorte. Za simptomatske pacijente, inicijalna DUS evaluacija karotidnih arterija je prikladna za pacijente koji se javljaju sa okularnim ili hemisferijskim simptomima koji se mogu pripisati karotidnim teritorijama ali su dodatne dijagnostičke metode evaluacije, pre svega KT arteriografija (KTA) ili arteriografija magnetnom rezonancom (MRA) neophodne radi daljeg tretmana (116).

1.7.2.2. Tehnika

Linearna sonda frekvencije 5 do 10 MHz je dovoljna za snimanje arterijske anatomije. DUS karotidne arterije se vrši u transversalnoj i sagitalnoj ravni da bi se procenila debljina IMK (normalno, <0,8 mm), procenilo prisustvo aterosklerotskog plaka (debljina IM >1,5 mm) i detektovala lokalizacija i stepen stenozе. Karakteristike aterosklerotskog plaka, kao što su homogenost ili heterogenost, procenjuju se u sivoj skali pomoću ultrazvučnog snimanja u B-modu. GSM procena svakog plaka može pružiti dodatne informacije. Višestruke slike mogu se dobiti u poprečnim prikazima i jednom uzdužnom prikazu. Koriste se dve tačke referentnih vrednosti, gde je 0 označeno za crno i 255 za belo. Višestruke tačke procene omogućavaju maksimalni i minimalni GSM, pri čemu razlika u merenjima određuje heterogenost plaka.



Slika 5. Preoperativna Duplex ultrasonografska i intraoperativni nalaz intraplakalne hemoragije (*Iz kolekcije Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije*)

1.7.2.3. Ehomorfologija karotidnog plaka

Lokalizacija i ekstenzivnost aterosklerotskog plaka, uključujući karakteristike kao što su kalcifikacija, iregularnost lumena, ulceracija (površinski defekt > 2 mm), i obrazac ehogenosti (homogen naspram heterogenog) određuju se B-mod snimanjem. Plak koji smanjuje lumen sa velikim eholucentnim regionima može ukazivati na nestabilan plak uzrokovan krvarenjem ili degeneracijom unutar plaka. Što je plak ehogeniji, to je viši GSM rezultat. GSM može preciznije odrediti morfologiju plaka u B-modu nego jedna longitudinalna procena i pružiti bodovanje koje se može standardizovati. Procena karotidnog plaka treba da se kategoriše kao manje od 50% ili više od 50% na osnovu težine plaka na transversalnom snimanju.

DUS omogućava tumačenje morfologije karotidnog plaka i većina stručnjaka se slaže da su potrebne bolje metode za identifikaciju ranjivih ili „rizičnih“ plakova kod asimptomatskih pacijenata pored same težine stenoze. Na tabeli 4 su prikazane najznačajnije dve klasifikacije koje karakterišu karotidni plak prema morfologiji, Grej-Valeova skala i Geroulakis skala (117, 118).

Slabost ovih klasifikacija je bila nedostatak objektivnosti. Ovo je delimično rešeno merenjem medijane sive skale (GSM) gde se slike visoke rezolucije u B-modu kombinuju sa kvantitativnim računarski potpomognutim merenjem ehogenosti plaka. GSM je numerička mera koja predstavlja prosečnu ehogenost plaka (niske vrednosti se primećuju kod pretežno eholucentnih plakova, dok se više vrednosti primećuju kod fibrozno-kalcifikovanih lezija).

Tabela 4. Kategorizacija plaka prema DUS ispitivanju

<u>Gray-Weale klasifikacija</u>		<u>Geroulakis klasifikacija</u>	
tip	opis	tip	opis
I	Eholucentni	I	Uniformno eholucentni (svetlija polja manje od 15%)
II	Predominantno eholucentni	II	Uglavnom eholucentni (svetlija polja 15-50%)
III	Predominantno ehogeni	III	Uglavnom eholucentni (svetlija polja 50-85%)
IV	Ehogeni	IV	Uniformno eholucentni (svetlija polja više od 85%)
V	Teško kalcifikovani sa otežanom interpretacijom	V	Kalcifikovana kapa plaka sa akustičnom senkom

Dokazi iz studije „*Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke*“ (ICAROS) sugerišu da je vrednost GSM-a od 25 ili manje povezana sa stopom moždanog udara od 7,1% nakon KAS-a, u poređenju sa 1,5% za veću vrednost GSM-a. Ova studija je bila jedna od prvih koja je sugerisala da se objektivna procena morfologije plaka pomoću DUS-a može koristiti za planiranje lečenja, odnosno kada treba izbegavati KAS (119).

1.7.2.4. Step en stenoz e i kriterijumi brzine (odnos PSV/EDV)

U okviru multidisciplinarne NASCET studije (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators) postignut je konsenzus za procenu težine stenoze unutrašnje karotidne arterije. Parametri koji se koriste za određivanje stepena stenoze uključuju merenja PSV (peak systolic velocity) i EDV (End-diastolic velocity), pri čemu se ove vrednosti beleže unutar najviše stenoziranog segmenta (tabela 5).

Podaci testiranja omogućavaju klasifikaciju stepena stenoze na osnovu različitih parametara koji uključuju PSV, EDV, odnos PSV u unutrašnjoj i zajedničkoj karotidnoj arteriji, kao i ultrazvučna evaluacija samog plaka (120).

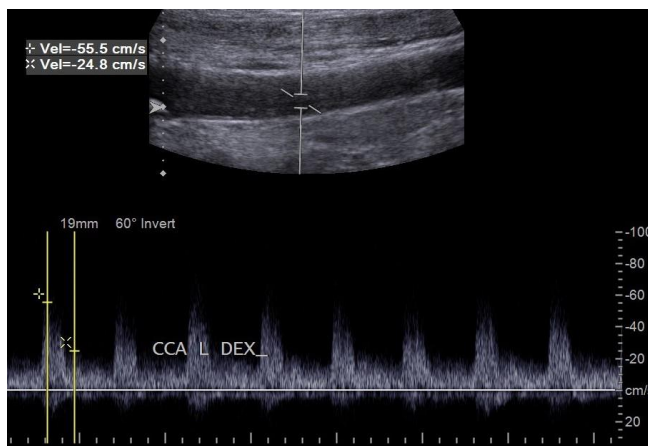
Odnos ICA/CCA takođe pomaže u određivanju težine stenoze. PSV od 125 cm/s, zabeležen iz proksimalnog obolelog segmenta ACI je prag za stenozu veću ili manju od 50%. Ekstenzivan plak može se uočiti na karotidnoj bifurkaciji, ali ako je PSV u rasponu od 125 do 150 cm/s i odnos ICA/CCA je manji od 2, odgovarajuća procena stenoze ICA treba da se zasniva prvenstveno na vrednosti PSV (tj. hemodinamskoj klasifikaciji bolesti). Gradacija stenoze ACI veće od 50% određena je vrednostima PSV i EDV. Vrednosti PSV u rasponu od 230 do 280 cm/s su prediktorne za stenozu veću od 70% prema

kriterijumima merenja NASCET-a. Međutim, tumačenje stenoze veće od 70% ne treba samo na osnovu vrednosti PSV. Kako se stenoza povećava preko 70%, EDV i odnos ICA/CCA postaju dodatni kriterijumi za definisanje stepena stenoze, pri čemu EDV veći od 100 cm/s i odnos ICA/CCA iznad 4 definišu smanjenje prečnika veće od 70%. EDV veći od 140 cm/s i ICA/CCA iznad 8 su visoko prediktivni (pozitivna prediktivna vrednost od 90%) za stenozu sa smanjenjem prečnika većim od 80% (120, 121).

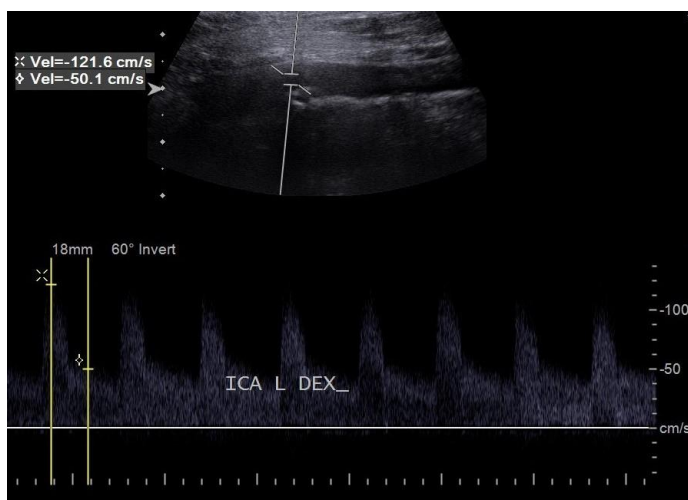
Tabela 5. NASCET konsenzus za procenu težine karotidne stenoze

Stepen stenoze	PSV ACI	odnos PSV ACI/ACC	ACI EDV (cm/s)	UZ analiza plak
Normalan nalaz	<125	<2	< 40	uredan
<50%	<125	<2	< 40	IMT > 1.5 mm i redukcija dijametra < 50%
50%-69%	125-230	2.0<4.0	40-100	redukcija dijametra > 50%
>70%	>230	> 4	> 100	redukcija dijametra > 50%
“Near”okluzija	nizak/nedetektovan	promenjiv	promennjiv	„kapajući“ protok
okluzija	bez protoka	neprimenjiv	neprimenjiv	okludiran lumen

U studiji validacije konsenzusnih kriterijuma od strane AbuRahme i saradnika za detekciju angiografske stenoze od 50% do 69%, PSV od 125 do 230 cm/s imao je osetljivost od 93%, specifičnost od 68% i ukupnu tačnost od 85%. Konsenzusni kriterijumi za dijagnozu stenoze od 50% do 69% mogu se značajno poboljšati upotrebom ICA PSV od 140 do 230 cm/s, sa osetljivošću od 94%, specifičnošću od 92% i ukupnom tačnošću od 92%. PSV od 230 cm/s ili više za stenozu od 70% ili veću imao je osetljivost od 99%, specifičnost od 86%, i ukupnu tačnost od 95%. Ovi rezultati su uporedivi sa rezultatima meta-analize literature, u kojoj je PSV od 130 cm/s imao osetljivost i specifičnost od 98% i 88% u otkrivanju stenoze od 50%. PSV od 200 cm/s ili više za detekciju stenoze veće od 70% bio je 90% osetljiv i 94% specifičan (122).



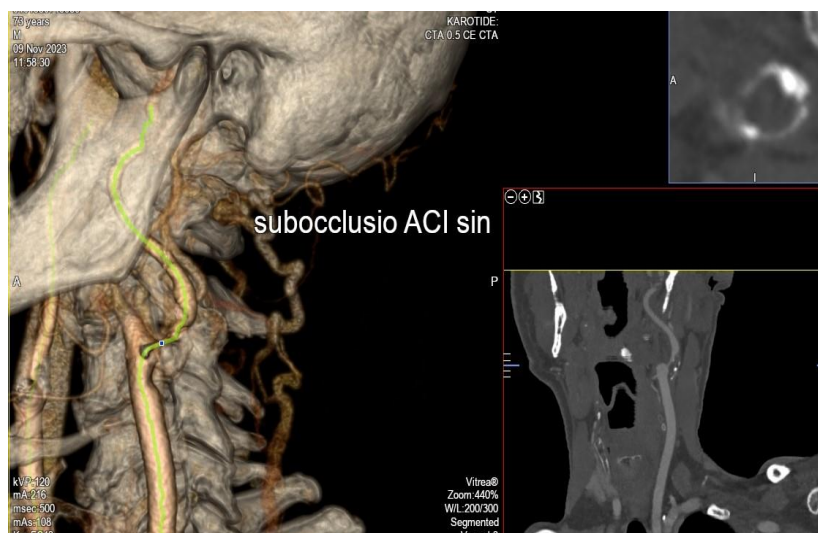
Slika 6. Kriva protoka u zajedničkoj karotidnoj arteriji merena DUS pregledom (Iz kolekcije Klinike za vaskuarnu i endovaskuarnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije)



Slika 7. Kriva protoka u unutrašnjoj karotidnoj arteriji merena DUS pregledom (Iz kolekcije Klinike za vaskuarnu i endovaskuarnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije)

1.7.3. Kompjuterizovano-tomografska angiografija

KTA se pokazala kao veoma vredna metoda u proceni pacijenata sa cerebralnom vaskularnom bolešću. KTA ima najznačajniju ulogu u planiranju KEA kao i KAS-a obzirom da često postoje i promene distalno i proksimalno od lezije kao i prekomerne kalcifikacije konstatovane DUS pregledom. Sa druge strane KTA je trenutno optimalna neinvazivna metoda snimanja za planiranje karotidnog stentinga. Glavni razlog je kreiranje lako interpretabilnih trodimenzionalnih slika ali i lakoća u prikazivanja tortuoznosti krvnih sudova, abnormalnosti Vilisovog šestougla ali i morfologije aortnog luka. (123, 124)

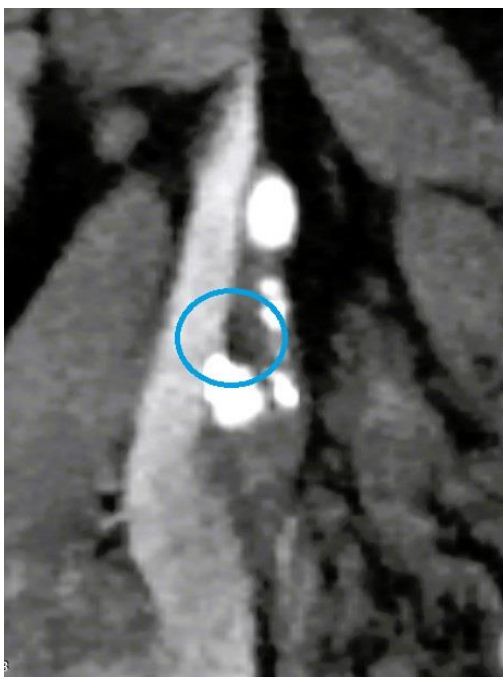


Slika 8. Trodimenzionalni i dvodimenzionalni prikaz stenozе leve unutrašnje karotidne arterije gde se jasno vidi stepen stenozе, angulacija početnog dela ACI, odnos sa okolnim strukturama i na poprečnom preseku kvaliteta plaka (Iz kolekcije Klinike za vaskuarnu i endovaskuarnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije)

Trenutno je uloga KTA u proceni morfologije plaka ograničena (u poređenju sa DUS i MRI). KTA se koristi za podelu karotidnih plakova u tri podgrupe na osnovu merenja gustine plaka, merenih u Hausfildovim jedinicama (HU). Drugi kriterijumi za vizuelizaciju ili postprocesuiranje, kao što su MIP (projekcija maksimalne intenziteta), MPR (multiplanarno reformatiranje) i VR (prikaz zapremine), su manje efikasni (posebno MIP) u proceni komponenti plaka (124).

„Meki“ plak (<50 HU) obično ima meko jezgro bogato lipidima i veća je verovatnoća da će biti povezan sa simptomima i možda većim proceduralnim rizikom nakon KEA i KAS. Na drugom kraju je „kalcifikovani“ plak (>120 HU), koji izgleda da je povezan sa manjim rizikom od simptoma. Između je „intermedijarni“ plak (50-119 HU) koji obično ima fibrozu komponentu. (125). Ovi nalazi su potvrđeni u sistematskom pregledu o povezanosti između kalcifikacije karotidnog plaka i rizika od moždanog udara, u kojem je *Kwee* primetio da su plakovi sa najmanjom zapreminom i udelom kalcifikacije verovatnije bili klinički simptomatski, verovatno zbog uticaja na smicajni napon (126).

Što se tiče morfologije plaka, dostupni dokazi sugerišu da je MRA bolja od KTA za vizuelizaciju tromba, fibrozne kape i njegove rupture (uglavnom zato što je MRI bolja od KT u diferenciranju struktura mekih tkiva). Međutim KTA je dosta efikasnija u identifikaciji ulcerisanih plakova kao i intraplakalne hemoragije (pod uslovom da je ista prečnika >1 mm). KTA takođe može lako izmeriti debljinu zida karotidne arterije, pri čemu je deblji zid (>1 mm) povezan sa povećanim rizikom od moždanog udara (127).

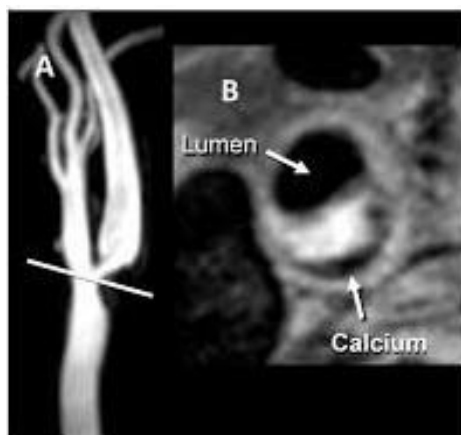


Slika 9. Intraplakalna hemoragija kod pacijenta sa simptomatskom karotidnom bolesti (*Iz kolekcije Klinike za vaskuarnu i endovaskuarnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije*)

1.7.4. Angiografija magnetnom rezonancom (MRA)

MRA je dostupna od 1996. godine, ali se tek nakon uvođenja kontrastnog pojačanja (CEMRA) smatra potencijalnom zamenom angiografiji.

Glavna prednost MRA je izbegavanje izlaganja zračenju ali je njen glavni nedostatak nedostupnost. Shodno tome, ako će biti potrebno nekoliko nedelja da se izvede MRA, simptomatski pacijent će imati veću kliničku korist podvrgavanjem ubrzanom KEA samo na osnovu DUS nalaza. Još jedna prednost CEMRA je to što se može kombinovati sa MR funkcionalnim snimanjem mozga, ali i to zahteva dodatni period akvizicije podataka.



Slika 10 MRA nalaz kalcifikovanog plaka (Iz kolekcije Klinike za vaskuarnu i endovaskuarnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije)

Postoji sve veće interesovanje za ulogu magnetne rezonance u proceni promena u morfologiji karotidnog plaka, tipu plaka i zapremini plaka, što može pomoći u identifikaciji podgrupe pacijenata, koji mogu biti izloženi većem riziku od moždanog udara ako se ne leče hirurški, vaskularno ili endovaskularno. U tom pogledu, magnetna rezonanca je pokazala značajan istraživački potencijal, iako i dalje zahteva relativno duge periode prikupljanja podataka. MRA je verovatno najbolja metoda za vizuelizaciju fibrozne kape i lipidnog jezgra (128,129) a značajno interesovanje je usmereno na sposobnost magnetne rezonance da dijagnostikuje intraplakalnu hemoragiju (IPH), koju mnogi smatraju jednim od najvažnijih prediktora povećanog rizika od moždanog udara (130).

U tabeli 6 su prikazane različite dijagnostičke metode kao i njihove prednosti u dijagnostikovanju stanja povezanih sa karotidnom bolešću.

Tabela 6. Uloga različitih imidžing metoda u dijagnostikovanju patoloških promena supraortnih grana (X – nema, + - zadovoljavajuća, ++ - optimalna)

lokalizacija	karakteristika	DUS	MRA	KTA	DSA
aortni luk	ulceracije	x	+	++	++
	prekomerne kalcifikacije	x	x	++	+
	Varijante boviog aortnog luka	x	++	++	++
	aortni luk tip III	x	++	++	++
veliki krvni sudovi	ulceracija	x	+	++	+
	tortuoznost / kinking	x	++	++	++
	prekomerne kalcifikacije	x	x	++	+
	anatomske anomalije	x	+	++	+
	značajna proksimalna stenoza	x	+	++	++
ACC	ekstenzivnost bolesti	+	++	++	++
	kinking / koiling	+	++	++	++
	prekomerne kalcifikacije	+	x	++	+
Karotidna bifurkacija	prekomerne kalcifikacije	x	x	++	+
	angulacija	+	++	++	++
ipsilateralna ACE	okluzija / značajna stenoza	++	++	++	++
ipsilateralna ACI	prekomerne kalcifikacije	x	x	++	+
	distalna tortuoznost / kinking	x	++	++	++
	kategorizacija plaka	++	++	+	x
	postojanje svežeg tromba	+	+	+	x
	preokluzivna stenoza	++	++	++	++
	duga lezija (duža od 3cm)	+	+	++	++
Contralateralna ACI					
Inkompletan Vilisov šestougao	stenoza > 50%	++	++	++	++
		x	++	++	+

1.7.5. Transkranijalni dopler ultrazvuk (TKD)

Iako TKD nije deo rutinske evaluacije većine pacijenata sa cerebrovaskularnom bolešću, može pružiti korisne dijagnostičke informacije u odabranim slučajevima. TKD nema ulogu u evaluaciji karotidne bolesti. Međutim, TKD je jedina metoda koja je sposobna da dijagnostikuje embolizaciju in vivo. Danas, TKD ima korisnu ulogu u određivanju uzroka intraoperativnog i postoperativnog moždanog udara (131).

1.8. RIZIK OD MOŽDANOG UDARA ZBOG KAROTIDNE STENOZE

U tremanu karotidne stenoze simptomatologija je ključna stvar od koje zavisi dalji tretman. Asimptomatska stenoza karotidne arterije ili asimptomatska karotidna bolest (AKB) odnosi se na stenozu otkrivenu kod pacijenata bez kliničke istorije ishemijskog moždanog udara, TIA ili drugih neuroloških simptoma koji mogu biti povezani sa karotidnim arterijama koje su sa druge strane okarakterisane kao simptomatska karotidna bolest (SKB). Ovo su bili kriterijumi za isključenje koje je usvojio ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) dok su pacijenti randomizovani u okviru ACST-1 studije (Asymptomatic Carotid Surgery Trial -1) tretirani kao asimptomatski ukoliko nisu prijavili nikakve simptome koji se mogu odnositi na ipsilateralnu AKB u prethodnih šest meseci (132).

1.8.1. Asimptomatska karotidna stenoza

Većina randomizovanih kontrolisanih studija primarne prevencije nije posebno regrutovala pacijente sa AKB, fokusirajući se prvenstveno na prevenciju moždanog udara uopšte. Neke su uključivale pacijente sa AKB ili su objavile analize podgrupa kod pacijenata sa AKB, i one su istaknute gde je to prikladno. Brojne studije, uključujući više prospektivnih randomizovanih, upoređivalo je KEA sa „najboljom“ optimalnom medikamentoznom terapijom (OMT), a zatim i sa KAS. Uprkos dugogodišnjem iskustvu sa operativnim tretmanom značajnih stenoza karotidnih arterija i velikom broju dokaza prvog nivoa koji se odnose na njenu pravilnu primenu, još uvek postoji neslaganje oko indikacija za karotidnu intervenciju radi sprečavanja moždanog udara. Identifikacija „ranjivog“ plaka je ključna za kliničko donošenje odluka, jer su ove lezije meta za OMT a sa druge strane će najverovatnije imati dodatnu korist od intervencije (133).

Da bi se odredio najbolji klinički tretman pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom stenozom, postoje dva kritična pitanja na koja se mora odgovoriti: 1) Koliki je rizik od moždanog udara povezan sa odgovarajućnom lezijom karotidne arterije? 2) Koji su rizici intervencije kod određenog pacijenta? Svako od ovih pitanja ima niz kvalifikacija; međutim, ako se na ova dva suštinska pitanja može odgovoriti, može se odabrati odgovarajući tretman (134).

The Veteran's Affairs Co-operative Study (VACS), ACAS i ACST-1 studije poredile su dve grupe pacijenata, jednu koja je tretirana KEA uz primenu OMT nasuprot druge grupe koja je tretirana samo OMT. Studije su obuhvatile 5526 pacijenata koji su uključeni u više zemalja Evrope i u Severnoj Americi. VACS studijom su randomizirani muškarci sa stenozom 50-99% (n=444) u periodu između 1983-1987.godine sa praćenjem do 1991.godine. (136). ACAS studija je nasumično odabrala 1662 pacijenata mlađih od 80 godina sa stenozom 60-99% u periodu od 1987-1993. i sa praćenjem do 1997.godine (168). ACST-1 studijom je randomizovano 3120 pacijenata sa stenozom 70-99% u periodu između 1993-2003.godine uz praćenje do 2008.godine (135). Rezultati ovih randomizovanih ispitivanja su sumirali 30-dnevni rizik nastanka smrtnog ishoda ili moždanog udara. Približno polovina perioperativnih moždanih udara kod pacijenata kojima je učinjena karotidna endarterektomija bila je povezana sa angiografskim ispitivanjem (136, 137). U VACS studiji nije primećena razlika u pojavi ispilateralnog ili bilo kog drugog cerebrovaskularnog insulta (uključujući i perioperativni rizik) nakon četiri godine praćenja. Nasuprot tome

rezultati ACAS i ACST studije su zaključili da je KEA imala značajnu ulogu u smanjenju svih moždanih udara te su stoga rezultati ACAS i ACST studije bili ključni za izradu daljih smernica i vodiča od kojih većina predlaže da KEA treba da se izvodi u centrima gde 30-dnevni rizik nastanka smrtnog ishoda ili moždanog udara ne prelazi 3% i kod pacijenata kod kojih je udaljeno preživljavanje >5 godina (135, 136, 137).

U glavnim ispitivanjima AKB i SKB stepen stenozе je bio direktno povezan sa rizikom od moždanog udara. U NASCET studiji, svaki desteti deo procenta određene stenozе je bio u korelaciji sa povećanjem rizika od moždanog udara, a lezije od 70% do 99% su imale mnogo veću verovatnoću da progrediraju do moždanog udara uz medikamentoznu terapiju, nego lezije sa stenozom prečnika od 50% do 69%, dok je bilo malo verovatno da će lezije sa stenozom manjom od 50% dovesti do naknadnih neuroloških simptoma (120). Ovaj nalaz povećanja rizika od moždanog udara sa povećanjem stenozе prečnika je takođe pokazan u ECST studiji. Kod asimptomatskih pacijenata, nije primećena linearna korelacija između stenozе prečnika i povećanog rizika od moždanog udara kod pacijenata lečenih OMT u ACAS studiji (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) ili ACST studiji (Asymptomatic Carotid Surgery Trial (138).

U ASCRS ispitivanju, 17% pacijenata je imalo karotidne plakove tip IV i V (prvenstveno fibrozne ili homogene) koji su bili povezani sa godišnjim rizikom od moždanog udara od 0,7%, uprkos stenozі prečnika većoj od 60%. Nikolaides i saradnici su proučavali prirodni tok asimptomatske karotidne stenozе kod 1121 pacijenata lečenih OMT. Kod ovih pacijenata, karotidni plakovi su pažljivo mereni standardizovanim i rutinskim ultrazvučnim tehnikama, analizirane u specijalizovanoj laboratoriji. Zabeležene su višestruke kliničke i anatomske karakteristike, uključujući stepen stenozе, nepravilnost površine plaka i eholucenciju. Stenoza plakom izračunata je korišćenjem ECST metode, koja je upoređivala prečnik lumena sa prečnikom cele arterije u tački maksimalne stenozе. Koristeći ovu metodologiju, stepen stenozе se pokazao kao prediktor budućeg rizika od moždanog udara nakon multivarijantne analize. Zanimljivo je napomenuti da je analiza asimptomatskih kontralateralnih stenozа u NASCET studiji pronašla korelaciju između stepena stenozе i rizika od moždanog udara. Ukupan petogodišnji rizik od moždanog udara u kontralateralnoj arteriji bio je 8,0% kod pacijenata sa kontralateralnom stenozom manjom od 60% i 16,2% kod onih sa kontralateralnom stenozom od 60% do 99%. Rizik od ipsilateralnog moždanog udara „velike arterije“ za asimptomatsku stenozu od 60% do 99% bio je 9,9%, pored rizika od 6,0% od lakunarnog moždanog udara (za mnoge se sada smatra da su rezultat arterijskih embolija). Ukupan petogodišnji rizik od moždanog udara bio je veći u kategoriji stenozе od 75% do 94% (18,5%) nego u grupama od 60% do 74% (14,8%) ili 95% do 99% (14,7%) (99,139).

Tabela 7. Petogodišnji i 10-godišnji ishod lečenja asimptomatskih karotidnih stenozа karotidnom endarterektomijom ili optimalnom medikamentoznom terapijom u VACS (Veterans Affairs Carotid Study), ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) i ACST-1 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial)

RKS	30d S/I nakon CEA	<u>Ipsilateralni insult uključujući i perioperativni</u>					<u>Bilo koji insult uključujući i perioperativni</u>				
		KEA	OMT	RAR	PBT	MU/1000	KEA	OMT	RAR	NBT	MU/1000
VACS	4.6	7.0	9.4	2.4	42	24 u 5 god.	10.4	12.0	1.6	63	16 u 4god.
ACAS	2.3	5.1	11.1	5.9	17	59 u 5 god.	12.4	17.8	5.4	19	53 u 5god.
ACST-1	2.8	nema objavljenih podataka					6.4	11.8	5.4	19	53 u 5god.
ACST-1	2.8	nema objavljenih podataka					13.4	17.9	4.5	22	45 u 5god.

RKS – randomizovana kontrolna studija, S/I – smrtni ishod/insult, RAR – redukcija apsolutnog rizika; PBT - potreban broj tretiranih pacijenata u prevenciji jednog moždanog udara; MU - moždani udar

Iako ovi pacijenti nisu bili identični neurološki asimptomatskim pacijentima, ovi nalazi su potvrdili vezu angiografski utvrđene stenoze i povećanog rizika od kasnog moždanog udara. Veličina plaka je korelirana i sa sastavom plaka. Veći plakovi imaju manje šanse da budu fibrotični, a veće šanse da sadrže lipide, intraplakalno krvarenje sa nekrotičnim jezgrom i inflamatorne ćelije (140, 141).

Utvrđeno je da je progresija plaka takođe povezana sa povećanim rizikom od naknadnog moždanog udara. Prethodne studije prirodnog toka bolesti pokazale su da su plakovi koji su napredovali sa manje od 50% na više od 50% stenoze dok su bili pod nadzorom imali povećan rizik od moždanog udara, a to je bilo još izraženije kada je progresija bila veća od 80% stenoze. Bertges i saradnici proučavali su 1701 asimptomatsku karotidnu stenozu tokom perioda od 9 godina i pokazali da progresija plaka povećava rizik od naknadnog moždanog udara ili TIA za 1,68 ($P < 0,001$). Otkrili su 9,3% godišnjeg rizika od progresije, na koji je uticao stepen početne karotidne stenoze i krvni pritisak. Nedavno su Sabeti i saradnici pratili 1065 asimptomatskih pacijenata sa karotidnim plakom u proseku 3,2 godine. Dokumentovali su velike neželjene kardiovaskularne događaje (major adverse cardiovascular events - MACE) kod 40% pacijenata, progresiju karotidnih bolesti kod 9,3% i korelaciju između progresije karotidnog plaka i MACE ([OR], 2,01; $P < 0,001$), moždanog udara (OR, 2,0; $P > 0,035$) i kardiovaskularne smrti (OR, 1,75; $P = 0,039$). Verovatno je da je progresija plaka manifestacija dinamičkih događaja plaka kao što su inflamacija, intraplakalno krvarenje i/ili ruptura fibrozne kape i posledično izlaganje nekrotičnih elemenata plaka lumenu protoka. Stoga su pacijenti sa progresijom plaka posebno izloženi riziku od naknadnih kardiovaskularnih rizika, uključujući moždani udar (142,143).

Tabela 8. Rezultati radomizovanih kontrolnih studija koji upoređuju karotidnu endarterektomiju sa optimalnom medikamentoznom terapijom.

Studija	Obuhvaćena populacija	Broj	Rizik CVI OMT	Rizik CVI OMT + KEA	Zaključak studije
NASCET	simptomatski pacijenti sa karotidnom stenozom $\geq 70\%$	649	26% (2g) 28% (5g)	9% (2g) 13% (5g)	KEA je korisna za simptomatske pacijente sa stenozom $\geq 70\%$ ($P < 0.001$)
NASCET	simptomatski pacijenti sa karotidnom stenozom $\geq 50-69\%$	858	15% (2g) 22% (5g)	9% (2g) 15.7% (5g)	KEA je korisna za simptomatske pacijente, stenoza $\geq 50-69\%$ ($P = 0.045$)
ECST	simptomatski pacijenti sa stenozom 80-99% po ECST odnosno 60-99% po NASCET-u	1279	20.6% (3g)	6.8% (3g)	KEA je korisna za simptomatske pacijente, sa stenozom od 60% prema NASCET-u ($P < 0.001$)
ACAS	asimptomatski pacijenti sa karotidnom stenozom $\geq 60\%$	1662	11% (5g)	5.1% (5g)	KEA je korisna za simptomatske pacijente sa stenozom $\geq 60\%$ ($P = 0.004$)
ACST	asimptomatski pacijenti sa karotidnom stenozom $\geq 60\%$	3120	11.8% (5g)	6.4% (5g)	KEA je korisna za simptomatske pacijente sa stenozom $\geq 60\%$ ($P \geq 0.0001$)

ACAS - Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study; ACST - Asymptomatic Carotid Surgery Trial; OMT - optimalna medikamentna terapija; KEA - karotidna endarterektomija; ECST - European Carotid Surgery Trial; NASCET - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

Prisustvo kontralateralne karotidne okluzije može biti povezano sa povećanim rizikom od moždanog udara kod pacijenata sa značajnom karotidnom stenozom. Iako je post hoc analiza pacijenata u ACAS studiji sa kontralateralnom karotidnom okluzijom (KKO) pokazala smanjen rizik od moždanog udara (3,5% na 5 godina) kod 168 pacijenata, objašnjenje za ovo je nejasno i nije potvrđeno drugim studijama, uključujući ACST (144). AbuRahma i saradnici pratili su 82 pacijenta sa stenozom većom od 60% i KKO

i dokumentovali kombinovanu stopu neuroloških događaja od 60%, uključujući stopu moždanog udara od 33% pri prosečnom praćenju od 5 godina. Verovatno je da je stepen intrakranijalne kolateralne cirkulacije koju snabdevaju kontralateralne karotidne i vertebralne arterije povezan sa kasnim rizikom od moždanog udara. Adekvatnost kolateralne cerebralne cirkulacije može se meriti snimanjem kolateralne intrakranijalne cirkulacije ili funkcionalnom procenom kolateralnog protoka merenjem cerebrovaskularne vazomotorne reaktivnosti (145).

Kao što je ranije napomenuto, karakteristike povezane sa ranjivim plakom uključuju heterogenost plaka sa povećanom ehoulucencijom, dokaze o površinskoj nepravilnosti koje se manifestuju ulceracijama na angiografiji, tanku ili izmenjenu fibrozu kapu sa susednim eholuculentnim područjem plaka i povećan inflamatorni infiltrat kao što se vidi na magnetnoj rezonanci ili na primer na pozitronskoj emisioj tomografiji (PET). Mur i saradnici prvi su opisali vezu između površinske nepravilnosti (ulceracije) i rizika od moždanog udara pre više od 3 decenije. Asimptomatske lezije koje su bile ulcerisane imale su godišnji rizik od moždanog udara do 12% (146). Fišer i saradnici koji su proučavali plakove iz oba ispitivanja, NASCET i ACS, otkrili su da je ulceracija bila češća kod simptomatskih pacijenata, kao i prisustvo tromba (147). Oksfordska studija plaka potvrdila je vezu između ulceracije i histološke rupture plaka, velikog lipidnog jezgra, infiltracije makrofaga i opštih dokaza inflamacije (148). Neki autori su povezali eholuculentna područja plaka viđena DUS-om sa simptomatskim potencijalom, a to su kvantifikovali Nikolaides i saradnici koji su koristili normalizovanu GSM za kvantifikaciju ehoulucencije. Oni su takođe koristili normalizovani DUS za korelaciju ehoulucencije plaka sa učestalošću ipsilateralnih neuroloških simptoma. (139, 149).

Ehogenost plaka je takođe bila u korelaciji sa učestalošću rekurentnih ishemijskih događaja kod simptomatskih pacijenata i količinom embolijskog materijala koji je pronađen nakon karotidnog stenta (150). Najsveobuhvatniji podaci o identifikaciji pacijenata „sklonih moždanom udaru“ sa asimptomatskom karotidnom stenozom bili su iz ACSRS studije. Ova studija je pratila 1121 neurološki asimptomatskog pacijenta sa poznatom karotidnom stenozom od 50% do 99%. Koristeći kombinaciju kliničkih i anatomskih faktora rizika, istraživači su bili u mogućnosti da identifikuju pacijente sa veoma niskim (<5%), niskim (5%-9,9%), umerenim (10%-19,9%) i visokim (>20%) rizikom od moždanog udara u narednih 5 godina. Faktori rizika povezani sa povećanim rizikom od moždanog udara kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom bili su stepen stenozе, pušenje, bubrežne insuficijencije, prethodni, površina plaka i karakter plaka (GSM i prisustvo „diskretnih belih područja“ unutar plaka) (151).

Smernice SPREMA iz 2021. godine preporučuju KAE kod AKB kod pacijenata koji imaju nizak perioperativni rizik i stenozu 70-99% (160), dok smernice AHA (American heart association) predlažu da samo “visoko selektovani” pacijenti treba da se podvrgnu KEA bez detaljnijeg definisanja ove kategorije (152). U smernicama ESC iz 2021. godine, koronarni kalcijumski skor ili karotidni plak/stenoza su prepoznati kao važni modifikatori ukupnog rizika od moždanog udara. ESC je smatrao da prisustvo AKB kod ljudi bez kliničkih znakova kardiovaskularne bolesti, stavlja pacijenta u istu grupu veoma visokog rizika kao i pacijente sa koronarnom arterijskom bolesti ili perifernom arterijskom bolešću. Smernice ESO iz 2021. godine savetuju da se kod pacijetana sa AKB KEA preporučuje kod stenozа od 60% za koje se smatra da imaju povećan rizik od moždanog udara samo na osnovu smernica koje se odnose na OMT (153).

Preporuke ESPREMA iz 2017. godine. bile su prve koje su predložile kliničke/dijagnostičke kriterijume za identifikaciju većeg rizika od moždanog udara u populaciji pacijenata tretiranih OMT kod kojih bi se mogla uraditi KAE ili KAS. Ovi kriterijumi zasnovani na meta-analizama, multicentričnim studijama i analizama podgrupa randomizovanih kontrolisanih studija uključuju: nalaz “nemih” moždanih infarkta na KT ili MR endokranijuma, progresiju stenozе od 20%, veliku površinu plaka ili veliku jukstaluminalnu crnu površinu na kompjuterizovanoj ultrazvučnoj analizi plaka, ehoulucenciju plaka, intraplakalnu hemoragiju na MR, oštećenu cerebralnu vaskularnu rezervu i najmanje jedan spontani mikroembolijski signal (MES) tokom jednog sata transkranijalnog dopler monitoringa (TKD). Isti kriterijumi su potvrđeni i u novom vodiču ESPREMA-a iz 2023.godine na osnovu meta-analize iz 2020. godine, koja je obuhvatila 64 kohortne studije (n = 20 751), koje su procenjivale stope moždanog

udara/TIA kod pacijenata sa AKB, stratifikovanih prema tome da li su imali karakteristike visokog rizika (High risk feature - HRF) ili ne. Šest od devet HRF-ova je već usvojeno u ESPREMA iz 2017. godine, što je dovelo do većeg rizika od moždanog udara na osnovu BMT kriterijuma (154, 155).

Odbor ESPREMA-a za pisanje preporuka je razmotrio dokaze u vezi sa tim da li 80-99% AKB sada treba da bude uključen kao kriterijum većeg rizika od moždanog udara kod pacijenata koji se tretiraju OMT. Nakon pregleda dokaza, odbor je odlučio (glasanjem 11:3) protiv uključivanja 80-99% AKB. Konačno, meta-analiza Kamčum-Tatuene i ACSRS su pokazale da je povećanje težine stenoze važan prediktor za kasni ipsilateralni moždani udar, ali samo u prisustvu istovremenih HRF (52).

Nemačko-austrijske smernice iz 2021. godine usvojile su kriterijume ESPREMA za pacijente koji su u visokom riziku od moždanog udara tretiranih OMT, uz dodatak kategorije muškaraca starosti ispod 75 godina, na osnovu petogodišnjih podataka ACST-1 studije koji nisu pokazali značajnu korist za KAE kod žena. Međutim, pošto je RAR u 10-godišnjem praćenju koji kod muškaraca mlađih od 75 godina u ACST-1 studiji bio veoma sličan onom kod žena, odbor za preporuke je odlučio da ne uključi muškarce starosti < 75 godina kao kriterijum visokom riziku od moždanog udara tretiranih OMT (156).

Jedan od bitnih kriterijuma za identifikaciju pacijenata koji mogu imati rizik od moždanih udara je dokaz klinički “nemih” embolija, tj klinički “nemih” cerebralni infarkt. Ovi infarkti se mogu manifestovati na jedan od dva načina: 1) dokazi o prethodnom ipsilateralnom cerebralnom infarktu na KT ili MR mozga; ili 2) detekcija embolijskog materijala u ipsilateralnoj srednjoj moždanoj arteriji korišćenjem TKD. U oba slučaja, cilj je identifikovanje embolija koje potiču od stenoze karotidne bifurkacije, ali ne dovode do klinički otkrivenih neuroloških simptoma. Rutinski KT pregledi urađeni pre operacije kod asimptomatskih pacijenata pokazali su učestalost nemog kortikalnog infarkta u čak 20% slučajeva (157). Naknadne studije su povezale prisustvo takvih infarkta sa povećanim rizikom od naknadnih ipsilateralnih hemisferijskih simptoma. TKD može imati takođe značajnu ulogu u identifikaciji ove grupe pacijenata ali ova tehnika zavisi i od pacijenta i od operatera tako da trenutno, ovi faktori, ograničavaju njenu svakodnevnu kliničku primenu. Iako karakteristike plaka i dokazi o “nemih” embolijama mogu pomoći u predviđanju pacijenata sa najvećim rizikom od naknadnih događaja povezanih sa stenozom karotidne bifurkacije, njihovo odsustvo ne ukazuje na minimalan rizik od moždanog udara kod pacijenata sa inače klinički značajnom bolešću karotidne bifurkacije. Trenutno nema podataka koji bi potvrdili ove krajnje tačke kao superiornije od jednostavnijih merenja procenta stenoze i progresije plaka za odabir pacijenata za karotidnu intervenciju (158).

1.8.2. Simptomatska karotidna stenoza

Najvažniji indikator budućeg rizika od moždanog udara je prisustvo skorašnjih (u roku od 6 meseci) ipsilateralnih neuroloških simptoma što nam predstavlja simptomatsku karotidnu bolest (SKB). Takvi plakovi su po pravilu već ranjivi odnosno imaju veoma visok embologeni potencijal. NASCET i ECST studija pokazale su da je rizik od moždanog udara najveći u prvom mesecu nakon početnog neurološkog događaja, a nakon toga opada i približava se riziku od asimptomatske lezije za približno 6 meseci. Uočeno smanjenje rizika od moždanog udara kako početni događaj postaje udaljeniji verovatno odražava stabilizaciju ili “zarastanje” plaka tokom vremena, bilo spontano ili kao odgovor na medikamentoznu terapiju. Kod simptomatskih pacijenata sa visokim stepenom (70%-99%) stenoze, veza između stenoze i budućeg rizika od moždanog udara je toliko jaka da se može pretpostaviti uzročno-posledična veza. Međutim, kod simptomatskih pacijenata sa umerenijim stepenom stenoze (50%-69%), korist od karotidne intervencije nije toliko velika, što implicira da veza između bifurkacione lezije i moždanog udara nije toliko jasna, te stoga treba isključiti druge potencijalne izvore neuroloških simptoma pre nego što se preduzme karotidna intervencija. Ovo uključuje potragu za ispitivanjem kardioembolizacije, intratorakalne i intrakranijalne cirkulacije i postojanja intrakranijalnih lezija. Iako su ipsilateralni neurološki simptomi najjači prediktori rizika od moždanog udara, istorija moždanog udara bilo koje vrste je takođe povezana sa povećanim rizikom od naknadnog moždanog udara (120, 132, 133, 137). U velikoj savremenoj studiji,

ACSRS, bilo koji prethodni moždani udar ili prethodni kontralateralni TIA bio je nezavisni prediktor rizika od moždanog udara kod pacijenta sa asimptomatskom karotidnom stenozom (151). Pre mnogo godina, Imparato je primetio da kod pacijenta postoji tendencija postojanja iste vrste plaka u obema karotidne arterije. To implicira da pacijenti sa simptomatskim karotidnim plakom imaju veću verovatnoću da imaju ulcerisan, nestabilan, plak u kontralateralnoj arteriji (159).

CETC (The Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration) je sproveda pojedinačnu meta-analizu sa 6.092 pacijenta u tri RKT, sa prerandomizacionim angiogramima merenim korišćenjem NASCET metode. KEA (+ OMT) nije dala nikakvu korist kod pacijenata sa stenozom manjom od 50%. KEA je pokazala korist kod pacijenata sa umerenim (50-69%) i teškim (70-99%) stenozama. Korist koju je donela KEA povećavala se sa težinom stenoze, uz isključenje "total near" okluzije (TNO). CETC je zaključio da pacijenti sa TNO nisu imali koristi od KAE (160,161).

Deset randomizovanih kontrolisanih studija uporedilo je KEA sa KAS kod 5797 pacijenata sa SKB. Meta-analiza koja je pratila 30-dnevni ishod je pokazala veći broj smrtnih slučajeva i moždanog udara u roku od 30 dana nakon KAS u odnosu na KEA (162). U poređenju sa KEA pacijenti kojima je učinjen stenting a bili su stariji od 70 godina imali su veće stope smrtnosti i moždanog udara. U populaciji ispod 70 godina, KAS je imao slične ishode kao KEA. U drugoj meta-analizi kod 4754 pacijenta iz četiri velika multicentrična randomizovana kontrolisana ispitivanja koja uključujući EVA-3S, SPACE, ICSS i CREST (163-166). KAS (skoro isključivo transfemoralni) je bio povezan sa višim stopama moždanog udara, smrt i infarkta miokarda nakon 30 dana u odnosu na KEA.

Postavlja se pitanje optimalnog vremena za tretman SKB. KEA se nekad odlagala kod pacijenata sa SKB jer se verovalo da to može smanjiti proceduralne rizike (167). Međutim, postoje dobri dokazi da KEA daje maksimalnu korist ako se izvrši u roku od 14 dana od pojave simptoma (160,161). Postoje i dokazi da rizik od ranog, ponovljenog moždanog udara nakon TIA može biti veći nego što se ranije mislilo (167). Studije prirodnog toka ukazuju da se incidenca rekurentnog moždanog udara nakon TIA kreće od 5% do 8% nakon 48 sati, 4% do 17% nakon 72 sata, 8% do 22% nakon sedam dana i 11% do 25% nakon 14 dana (Tabela 9). Stope ponovnog moždanog udara nakon 14 dana u studijama prirodnog toka su mnogo veće nego što je prijavljeno nakon pet godina kod pacijenata sa OMT u ECST, NASCET i SVACS studijama.

Tabela 9. Rizik od moždanog udara u ranom vremenskom periodu nakon tranzitornog ishemijskog napada (TIA) kod pacijenata sa 50-99% simptomatskom karotidnom bolesti.

Studija	broj	Rizik moždanog udara nakon TIA u %				
		48h	72h	7d	14d	5g.
ESCT+NASCET+SVACS (OMT)	1277					21
Fairhead (168)	85				20	
Purroy (169)	90			10		
Ois (170)	163		17	22	25	
Bonifati (171)	36	8				
Johannson (172)	230	5		8	11	
Mono (173)	94		4			
Merwick (174)	387			8		
Marnane (175)	44	5	9	16		

OMT - optimalna medikamentna terapija; SVACS - Symptomatic Vascular Affairs Co-operative Study; ECST- European Carotid Surgery Trial; NASCET-North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

Jedna važna promena u praksi tokom poslednjih 15 godina bila je svest da je period najvećeg rizika za rekurentni moždani udar prvih 7-14 dana nakon pojave simptoma. Ranije, pod uslovom da je KEA

izvršena u roku od šest meseci od pojave simptoma, proceduralni rizik od 6% smatrao se prihvatljivim (176). Međutim, postojala je zabrinutost da bi rana intervencija kod pacijenata sa SKB mogla povećati perioperativne rizike što bi potencijalno moglo poništiti sve koristi u vezi sa prevencijom ranog rekurentnog moždanog udara (177). Međutim, ponovna analiza podataka iz NASCET-a, ECST-a i SVACS-a otkrila je da čak i ako bi hirurg izvršio KEA u roku od 14 dana sa 10% perioperativnog rizika, verovatno bi se sprečilo više moždanih udara u roku od pet godina, u poređenju sa odlaganjem KEA na četiri nedelje, a zatim operacijom sa teorijskim rizikom od 0% (178). Mnoge zemlje su korigovale preporuke kako bi KEA pružile što je pre moguće nakon pojave simptoma. Stoga je prepoznata važnost promocije ranih intervencija i da se većina KAE u Evropi sada izvodi u roku od 7 do 14 dana od pojave simptoma. Zaključeno je da 30-dnevni rizik od moždanog udara/smrti nakon KEA ili KAS kod nedavno simptomatskih pacijenata treba da se održi na 6% ili manje, uglavnom da bi se minimizirala averzija prema riziku, gde bi odlaganje intervencije smanjilo stope komplikacija. Takva kašnjenja bi, zauzvrat, mogla dovesti do povećane stope ranog rekurentnog moždanog udara kod pacijenata sa SKB.

Pacijenti sa invaliditetom u moždanom udaru (mRS 3) ili gde područje infarkta prelazi jednu trećinu teritorije koju vaskularizuje a.cerebri media kao i oni sa izmenjenom svešću ne bi trebalo da se podvrgavaju KEA ili KAS-u dok se ne dogodi neurološko poboljšanje, zbog većeg rizika od hemoragične transformacije infarkta ili intrakranijalne hipertenzije (179,180). Veća područja akutnog cerebralnog infarkta (preoperativno) su prepoznata kao važan prediktor postoperativnih neuroloških komplikacija. U seriji od 646 nedavno simptomatskih pacijenata, 101 (15,6%) je imalo veliku površinu nedavnog infarkta na preoperativnoj CT/MRI (definisano kao maksimalna aksijalna veličina infarkta $>4 \text{ cm}^2$). Postoperativne neishemijske cerebralne komplikacije (hiperperfuzioni sindrom, intracerebralna hemoragija) bile su nezavisno povezane sa velikim infarktima jer je multivarijantna binarna logistička regresija pokazala da je veličina infarkta nezavisni prediktor postoperativne intracerebralne hemoragije (181).

U meta-analizi (13) opservacionih studija ($n = 208$) moždani udar ili smrtni ishod nakon KAE u roku od 30 dana bio je 20% kod pacijenata sa moždanim udarom u evoluciji i 11% kod pacijenata sa krešendo TIA (182). Međutim, kod odabranih pacijenata sa manjim infarktima, hitna KAE može se izvesti sa stopom smrtnosti/moždanog udara od 2-8% za moždani udar u evoluciji i 0-2% za krešendo TIA. Ovi rezultati se povoljno porede sa inače lošom prognozom ovih stanja. Preporuke ESPREMA kod pacijenata sa krešendo TIA ili moždanim udarom u evoluciji su iste kao i smernice SPREMA iz 2021.godine i nemačko-austrijskog vodiča (156).

U meta-analizi CETC, KEA nije pokazala nikakvu korist u odnosu na OMT kod pacijenata sa $< 50\%$ stenozom (160). Međutim, rizik od rekurentnog ipsilateralnog moždanog udara kod pacijenata sa 20-49% stenozom na početku (i lečenih medicinski) je oko 7,4% nakon tri godine (183). Kod prethodno simptomatskih pacijenata sa stenozom manjom od 50% koji dožive rekurentnu TIA/moždani udar (uprkos OMT-u), neophodno je isključiti druge uzroke rekurentnih simptoma (npr. paroksizmalna atrijalna fibrilacija, antifosfolipidni sindrom) koji bi zahtevali drugačiju sekundarnu preventivnu terapiju. Ako se simptomi ponove uprkos optimizaciji BMT-a, može biti razumno razmotriti KEA ali tek nakon detaljnog neurovaskularnog pregleda (184).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- 1) određivanje korelacije karakteristika karotidnog plaka dijagnostikovanog Duplex ultrasonografskim ispitivanjem sa pojavom ishemijskih moždanih događaja kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću kao i simptomatskim suženjima karotidnih arterija.
- 2) određivanje korelacije karakteristika karotidnog plaka dijagnostikovanog kompjuterizovanom tomografijom sa pojavom ishemijskih moždanih događaja kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću kao i simptomatskim suženjima karotidnih arterija.
- 3) određivanje korelacije vrednosti biohemijskih markera i faktora rizika ateroskleroze sa pojavom ishemijskih moždanih događaja kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću kao i simptomatskim suženjima karotidnih arterija.
- 4) određivanje da li je veza između ateroklerotskih promena na karotidnoj arteriji i pojave ishemijskih moždanih događaja kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću kao i simptomatskim suženjima karotidnih arterija posledica zajedničkih faktora rizika ili je ta veza uzročnog karaktera.
- 5) određivanje korelacije karakteristika karotidnog plaka dijagnostikovanog Duplex ultrasonografskim i pregledom kompjuterizovanom tomografijom kao biohemijskih markera i faktora rizika ateroskleroze sa nastankom nemih moždanih infarkta u beloj moždanoj masi detektovanih kompjuterizovanom tomografijom endokranijuma kod pacijenata sa klinički asimptomatskom karotidnom bolešću.
- 6) određivanje korelacije karakteristika karotidnog plaka dijagnostikovanog Duplex ultrasonografskim i pregledom kompjuterizovanom tomografijom kao biohemijskih markera i faktora rizika ateroskleroze sa tipom neuroloških simptoma kod pacijenata sa klinički simptomatskom karotidnom bolešću.
- 7) određivanje modela rizika nastanka nemih moždanih infarkta u beloj moždanoj masi detektovanih kompjuterizovanom tomografijom endokranijuma kao i simptoma

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Konceptcija studije

Istraživanje je sprovedeno u vidu observacione studije koja je obuhvatila 412 ispitanika sa značajnim suženjem karotidnih arterija dijagnostikovanih ultrazvučnim pregledom. Pacijenti su ispitivani u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju UKCS u periodu od 03.01.2022. godine do 01.01.2024. godine. Prospektivno su analizirani od 22.09.2022. godine nakon dobijanja odluke Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu a pacijenti koji su ispitivani pre toga su uključeni u studiju po davanju informisanog pristanka. Svi pacijenti su uključeni u studiju po davanju pismenog pristanka za učešće na osnovu inicijalnog ultrazvučnog pregleda koji je pokazao suženje unutrašnje karotidne arterije više od 70% kod pacijenata koji su klinički bili asimptomatski kao i kod onih koji su imali simptomatologiju karotidne bolesti u prethodnih šest meseci (cerebrovaskularni insult, tranzitorni ishemijski atak, amaurosis fugax). Ispitivanje je odobreno prema odluci Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu odnosno Etičkog odbora Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije. Kao glavni isključujući kriterijumi za učešće u navedenom ispitivanju pored navedenog stepena stenoze bila su ona stanja koja pored stenozantne bolesti karotidnih arterija mogu biti uzrok ishemijskog moždanog udara.

A. Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- Bolesnici sa suženjem karotidne arterije većom od 70%, dijagnostikovanim inicijalnim Duplex ultrasonografskim pregledom.

B. Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- pacijenti sa suženjem karotidne arterije manjim od 70%
- okluzija unutrašnje karotidne arterije
- prethodni hemoragički moždani udar
- neaterosklerotska karotidna bolest
- značajna aterosklerotska izmenjenost aortnog luka
- hiperkoagulabilna stanja (kongenitalna ili stečena trombofilija, maligna bolest, atrijalna fibrilacija, značajna srčana insuficijencija i valvularna bolest)

Kod svih pacijenata su beležene demografske i kliničke karakteristike bolesnika uz poseban osvrt na riziko-faktore ateroskleroze.

3.2. Demografski parametri

Prema starosti pacijenti su bili podeljeni u pet grupa - grupa I: mlađi od 50 godina; grupa II: 51-60 godina; grupa III: 61-70 godina; grupa IV: 71-80 godina; grupa V: stariji od 80 godina. Indeks telesne težine (*eng. body mass index - BMI*) je meren na standardni način odnosno kao količnik telesna težina izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima (kg/m^2). Nakon izračunavanja BMI-a pacijenti su bili podeljeni u četiri različite grupe (grupa I: BMI manji od 25; grupa II: BMI 25-30; grupa III: BMI 30-35 godina i grupa IV: BMI veći od 35).

3.3 Faktori rizika ateroskleroze

Od komorbiditeta i faktora rizika kod pacijenata su beleženi sledeći parametri: prisustvo hipertenzije, koronarne bolesti, prethodnog infarkta miokarda, prethodne perkutane koronarne intervencije (PCI) ili aortokoronarnog bajpasa (CABG), hronične obstruktivne bolesti pluća (HOBP), dijabetesa, hronične bubrežne insuficijencije, pušenja, hiperlipidemije, periferne okluzivne arterijske bolesti (PAOB).

Pacijeti su prema simptomatologiju podeljeni u simptomatsku grupu, ukoliko su u prethodnih šest meseci imali neurološki događaj koji se može povezati sa stenozantnom bolešću karotidnih arterija (cerebrovaskularni insult, tranzitorni ishemijski atak, amaurosis fugax) i asimptomatsku grupu koja nije imala navedene simptome. Takođe je kod pacijenata i beležen podatak o eventualnoj prethodnoj operaciji kontralateralne unutrašnje karotidne arterije.

3.4. Laboratorijski parametri

Kod svih pacijenata je određivane sledeće vrednosti laboratorijskih markera ateroskleroze i prema vrednostima pacijenti su podeljeni u grupe sa normalnim vrednostima i grupu kod kojih su ti parametri bili van referentnog opsega: vrednosti ukupnog holesterola >5.2 ; vrednosti HDL <1.2 ; LDL holesterola >3.4 ; triglicerida >1.7 , fibrinogena >4.0 ; C-reaktivni proteina (CRP) >8 , vrednosti sedimentacije eritrocita (SE) >20 , D-dimera >0.5 .

3.5. Novi biomarkeri

Kod određenog broja pacijenata, njih 31 (27 asimptomatskih i 4 simptomatska) određivani su sledeći specifični markeri ateroskleroze: serumski amiloid A (SAA), interleukin-6 (IL-6), interleukin 1- β , matriks-metaloproteinaze 2, 7 i 9 (MMP-2, MMP-7 i MMP-9), faktor tumorske nekroze (TNF- α) i lipoproteinska fosfolipaza A2 (LpPLA2),

3.6. Intraoperativni parametri

Kod svih operisanih pacijenata je beležen tip operacije (1- everziona endarterektomija; 2 - konvencionalna endarterektomija sa primenom patch-a; 3 - rekonstrukcija korišćenjem sintetskog grafta; 4 - karotidni stenting), tolerisanje probnog klemovanja kao i peri/postoperativne komplikacije..

Iako se ne mogu kategorizovati u prognostičke parametre kod svih operisanih pacijenata su analizirane intraoperativne karakteristike plaka u vidu eventualne embologene komponente (pravilan / nepravilan) kao i prisustvo intraplakalne hemoragije.

3.7. Dupleks-ultrasonografska analiza

Dupleks -ultrasonografski pregledi (DUS) su izvođeni od strane angiologa i vaskularnog hirurga na aparatu Siemens Acuson P500 sa linearnom sondom od 3,5-13 MHz, u preporučenom programu od strane proizvođača za evaluaciju karotidnih arterija. Za procenu karakteristika plaka dijagnostikovanog ultrazvučnim pregledom korišćena su tri glavna parametra. Ehogenost plaka je određivana Grej-Valeovom klasifikacija (klasa I-V) prema kojoj u plakovi i stenoze podeljene u pet grupa:

1. intraplakalna hemoragija
2. "nestabilan" egzulcerisan plak
3. stabilan plak, pod uslovom da je luminalna strana očuvala intaktnu intimu
4. uniforman homogen plaku, bez znakova intraplakalne hemoragije niti egzulceracije;
5. neklasifikovani plakovi sa površinama koji daju jaku akustičnu senku

Površina plaka je kategorizovana u tri grupe (1 - pravilna; 2 - nepravilna; 3 - ulcerisana) a kompozicija plaka u dve grupe (1 - homogena; 2 - heterogena).

Stepen stenozе je određivan u procentima uz određivanje procenom površine rezidualnog lumena na transverzalnom preseku i analizom najveće sistolne brzine (peak systolic velocity - PSV) kao i odnosa PSV u unutrašnjoj i zajedničkoj karotidnoj arteriji (PSV ratio). Prema stepenu stenozе pacijenti su kategorizovani u tri grupe (1 - stenozа od 70 do 79%; 2 - stenozа od 80 do 89%; 3 - stenozа od 90-99%). Takođe je beležen stepen stenozа kontralateralne unutrašnje karotidne arterije i pacijenti podeljeni u četiri

grupe (1 - stenoza manja od 50%; 2 - stenoza od 50 do 70%; 3 - stenoza od 71-99%; 4 - okluzija unutrašnje karotidne arterije).

3.8. Analiza plaka kompjuterskom tomografskom angiografijom

Svi pacijenti u studiji su ispitani KTA pregledom karotidnih arterija te su prema ovom dijagnostičkom modalitetu praćeni i različiti parametri. Svi KTA pregledi su načinjeni na aparatu tipa Toshiba Aquilion ONE 640. Osnovna karakteristika ovog aparata je da u svom sastavu ima 320 redova detektora, a svaki detektor je softverski sposoban da prikaže dva slajsa, tako da dobijamo sliku od 640 slajseva od po 0.25mm u samo jednoj rotaciji cevi. Skener takođe odlikuje brzina rotacije od 0.35s, kao i generator jačine 72 kW.

U skladu sa protokolom klinike, svaki pacijent pre snimanja potpisuje informisanu saglasnost za primenu kontrasta i izvođenje kompjuterouzvano-tomografske angiografije. Pregled se izvodi plasiranjem nejonskog jednog kontrastnog sredstva (Ultravist 370, Bayer HealthCare) u antekubitalnu venu, putem IV katetera od 18 do 20G, u količini od 110–130 ml, brzinom plasiranja od 4–6 ml/s automatskim injektorom. Korišten je varijabilni “delay” tokom plasiranja kontrasta, u rasponu od 11 do 18 sekundi, a brzina stola je bila 3 mm/s, sa kolimacijom od 3 mm. Tehnički parametri CT-a uključivali su matricu 512×512 ; vidno polje 12–19 cm; mA 180–210; kV 120; i debljinu preseka 1,6 mm. Topogram je obuhvatao luk aorte sa pomeranjem put kranijalno i zahvatanjem arterija Willis-ovog šestougla u celini. Aksijalne slike su rekonstruisane na debljinu od 0,75mm. Nakon toga su dobijeni podaci obrađivani na radnoj stanici, gde su dobijane multiplanarne rekonstrukcije (MPR) i slike maksimalne intenzitetske projekcije (MIP).

Prema stepenu stenozе pacijenti su kategorizovani u tri grupe (1 - stenoza od 70 do 79%; 2 - stenoza od 80 do 89%; 3 - stenoza od 90-99%). Kao i prilikom duplex-ultrasonografskog pregleda beležen je stepen stenozе kontralateralne unutrašnje karotidne arterije (1 - stenoza manja od 50%; 2 - stenoza od 50 do 70%; 3 - stenoza od 71-99%; 4 - okluzija unutrašnje karotidne arterije).

Kao i kod DUS pregleda površina plaka ispitivana KT angiografskim pregledom je kategorizovana u tri grupe (1 - pravilna; 2 - nepravilna; 3 - ulcerisana) a kompozicija plaka u dve grupe (1 - homogena; 2 - heterogena).

KT angiografskim pregledom plaka detektovan je kvalitet, odnosno građa plaka u odnosu na lipidnu, fibroznu ili kalcifikovanu komponentu. Evaluirano je različitih 16 vrednosti HU aterosklerotskog plaka, na različitim segmentima plaka. Za merenje atenuacije u HU korišćen je eliptični kursор regiona od interesa. Stepен suženja svake karotidne arterije podeljen je na vrednosti od 70-95%. Potom je merena dužina plaka izražena u cm. Na kraju su 16 različitih merenja HU za svaki plak vrednosti svrstavane u tri grupe, u zavisnosti od vrednosti HU prema Schroederovoj klasifikaciji: 1 - lipidni plak sa atenuacijom < 50 HU, 2 - fibrozni sa atenuacijom od 51–120 HU; 3 - kalcifikovani plak sa atenuacijom > 121 HU. Na osnovu dobijenih 16 različitih vrednosti HU plaka određivana je dominantna komponenta svakog plaka, prema najvećem dobijenom broju pojedinačnih merenja.

Radi adekvatne evaluacije ove metodologije osenjivanja plaka analizom MSCT slike učinjeno je najpre jedno nezavisno istraživanje na uzorku od 50 pacijenata čije su nalaze KT tomografije, karakteristike plaka kao i stepena stenozе nezavisno ispitivali jedan radiolog i jedan vaskularni hirurg. U studiju su uključeni KTA snimci koji su tehnički zadovoljavali kriterijume za adekvatnu dijagnostičku evaluaciju. Korišćena su u oba slučaja ista podešavanja prozora da bismo procenili slaganje dva istraživača: WL 300, WW 600.

U okviru istraživanja je ispitivana analiza slaganja za klasifikaciju dominantne morfologije plaka (lipidna, fibrozna, kalcifikovana), dužine plaka, površine plaka i stepena stenozе između sva tri ispitivaca pomocu kapa kmoeficijenta. Na osnovu rezultata kapa koeficijenta koji je iznosio 0.751 postojalo je dobro slaganje između rezultata merenja istraživača 1 i istraživača 2 čime je pokazano da iako subjektivna ova merenja se može replicirati u rukama drugih istraživača.

U okviru istraživanja je ispitivano da li postoji razlika u merenju pojedinačnih vrednosti HU jedinica plaka na CT pregledu prva dva istraživača. Za ispitivanje razlika u odnosu na merenje istraživača primenjen je t test uparenih uzoraka.

Na osnovu rezultata prikazanih u Tabeli 10 može se zaključiti da značajna razlika postoji za drugo, osmo i trinaesto merenje, gde je u sva tri merenja istraživač 2 dobio značajno više vrednosti za plak, dok za ostalih 13 merenja ne postoji značajna razlika.

Tabela 10. Razlike u merenju plaka u odnosu na istraživače

	Istraživač 1 (N=50)	Istraživač 2 (N=50)	t	P vrednost
srednja vrednost				
Merenje 1	446.96 ± 530.38	491.26 ± 613.94	-0.661	0.511
Merenje 2	396.58 ± 454.59	522.48 ± 599.22	-2.075	0.043
Merenje 3	463.32 ± 484.23	492.94 ± 622.46	-0.480	0.633
Merenje 4	438.30 ± 489.75	490.66 ± 573.09	0.148	0.428
Merenje 5	415.66 ± 526.52	407.70 ± 573.09	- 0.799	0.883
Merenje 6	340.68 ± 428.88	420.42 ± 513.59	-1.120	0.268
Merenje 7	381.92 ± 527.06	381.33 ± 581.48	0.010	0.992
Merenje 8	341.30 ± 508.74	511.62 ± 651.97	-2.404	0.020
Merenje 9	336.34 ± 434.97	437.34 ± 558.81	-1.665	0.012
Merenje 10	427.10 ± 553.76	513.84 ± 629.41	-1.199	0.236
Merenje 11	482.42 ± 505.57	579.14 ± 599.43	-1.411	0.165
Merenje 12	451.98 ± 475.57	424.10 ± 507.08	0.400	0.691
Merenje 13	349.38 ± 417.68	489.78 ± 607.92	-2.318	0.025
Merenje 14	392.52 ± 468.49	541.50 ± 574.05	-1.886	0.068
Merenje 15	411.02 ± 517.42	433.06 ± 507.68	-0.470	0.640
Merenje 16	417.84 ± 498.50	457.14 ± 595.95	-0.653	0.517

*Statistička značajnost na nivou od 0.05

U okviru istraživanja je ispitivano da li na CT pregledu postoji razlika u zastupljenosti lipidne, fibrozne i kalcifikovane morfologije plaka u merenju između prva dva istraživača. Za ispitivanje razlika u odnosu na merenje istraživača je primenjen t test uparenih uzoraka.

Na osnovu rezultata prikazanih u Tabeli 11 može se zaključiti da ne postoji značajna razlika u zastupljenosti lipidne, fibrozne i kalcifikovane morfologije u odnosu na merenje između dva istraživača što je imalo značajnog udela u daljoj validaciji.

Tabela 11. Razlike u zastupljenosti morfologije u odnosu na istraživače

	Istraživač 1 (N=50)	Istraživač 2 (N=50)	t	P vrednost
srednja vrednost				
Lipidan	2.52 ± 2.93	3.02 ± 3.44	-1.589	0.118
Fibrozan	4.98 ± 3.63	4.56 ± 3.47	1.320	0.193
Kalcifikovan	8.50 ± 4.59	8.42 ± 4.47	0.409	0.684

*Statistička značajnost na nivou od 0.05

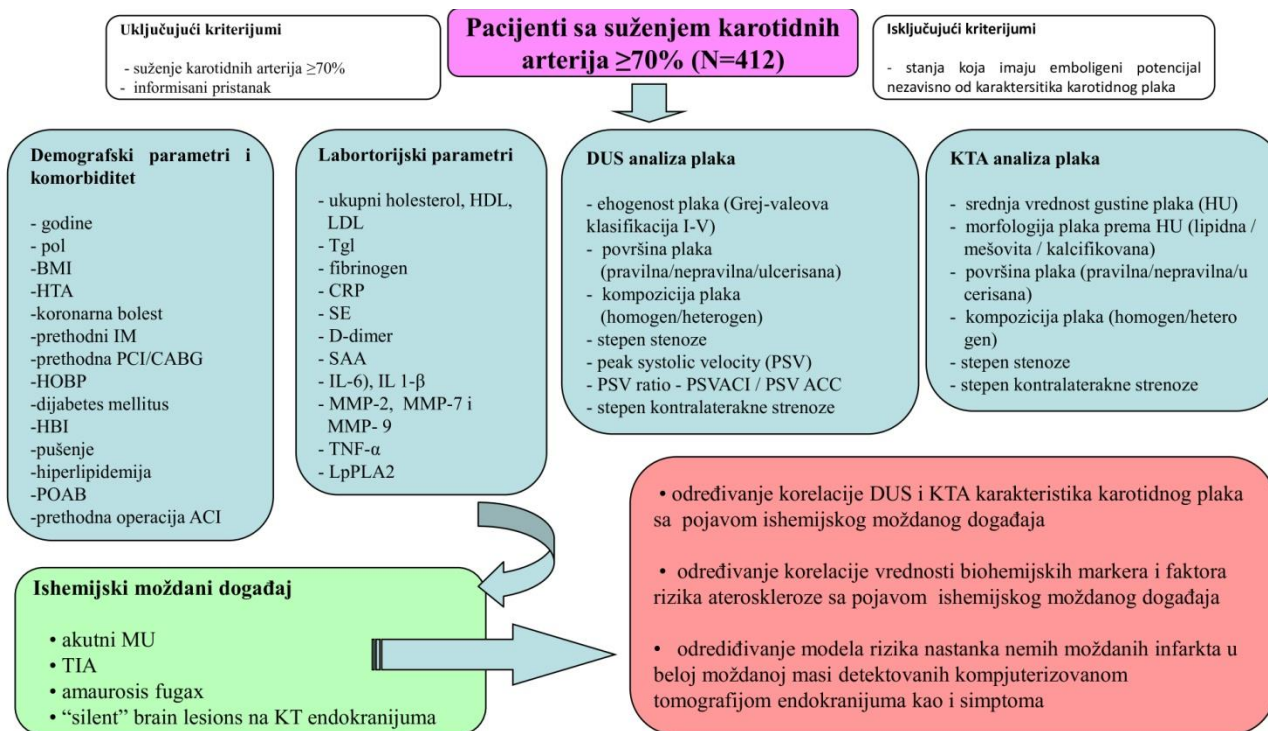
3.9. Kompjuterizovano-tomografski pregled endokranijuma i detekcija “nemih” moždanih lezija

Svim pacijentima je učinjen KT pregled endokranijuma bez kontrasta a kod pacijenata

koji su bili klinički asimptomatski detektovano postojanje ishemijskog infarkata tj ”nemih moždanih lezija”. Sva detektovana ishemijska oštećenja su prema Stivensovoj klasifikaciji podeljena u sledeće kategorije:

- 1- normalan KT nalaz – odsustvo infarktnih lezija;
- 2- diskretni subkortikalni infarkti koji predstavljaju dobro ograničene hipodenzne lezije veće od 1cm u neposredno uz zdrav moždani korteks u regiji koje vaskularizuju prednja i srednja cerebralna arterija
- 3- veći kortikalni infarkti - uglavnom infarkti moždanog korteksa koji zauzimaju više od 50% teritorije koje vaskularizuju prednja i srednja cerebralna arterija
- 4- manji kortikalni infarkti - infarkti moždanog korteksa koji zauzimaju manje od 50% teritorije koje vaskularizuju prednja i srednja cerebralna arterija;
- 5- infarkti “vododelnice” / hemodinamski infarkti / infarkti izazvani smanjenom perfuzijom – obuhvataju hipodenzitete koji uključuju kortikalna i subkortikalna područja na periferiji crednje cerebralne arterije
- 6- difuzne hipodenzne promene bele moždane mase – područje smanjene gustine često ne sasvim ograničena u odnosu na periventrikularna područja
- 7- ishemijske lezije bazalnih ganglija – infarkti (hipodenzne promene veće od 1cm u prečniku) ili lakune (hipodenzne promene manje od 1cm u prečniku) u striatum-u

Nakon eliminacije etiološkog faktora pacijenti su podeljeni u dve grupe I - grupa sa urednim nalazom na CT-u, II - grupa sa prisustvom nemih moždanih lezija (kategorija 2, 3 i 4 prema Stivensovoj klasifikaciji).



3.10. Statistička obrada podataka

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija, ili kao medijana i interkvartilni opseg (*engl. interquartile range – IQR*). Poređenje numeričkih varijabli je učinjeno uz pomoć *Student t*-testa ili *Mann-Whitney U* testa, u zavisnosti od raspodele podataka. Kategorični podaci su prikazivani kao apsolutne vrednosti i procenti, a poređenja su učinjena uz pomoć X^2 ili *Fisher*-ovog testa. Razlike su smatrane da su statistički značajne ukoliko je P vrednost < 0.05 . Binarni ishodi od interesa i pridruženi faktori su procenjivani najpre uz pomoć univarijantne regresije, sa rezultatima koji su prezentovani kao odnos šansi sa 95% intervalom poverenja (*engl. odds ratio – OR; engl. 95% confidence interval – 95% CI*). Multipli logistički regresioni model je kreiran koristeći najpre varijable koje su identifikovane prilikom univarijantne regresije koje su identifikovane kada je P vrednost bila manja od 0.1, ili zbog kliničke značajne povezanosti. Podaci koji su testirani u uni-, a zatim u multivarijantnom regresionom modelu se mogu naći u **Tabeli 12**.

Sve analize su rađene uz pomoć *SPSS* softvera (*SPSS, Chicago, IL, USA*) i *R* softvera verzije 3.1.3. (*R Core Team, Vienna, Austria*) (185,186).

Tabela 12. Podaci koji su korišćeni radi testiranja uni- i multivarijantnog regresionog modela

Varijable za logistički regresioni model	
Osnovne demografske karakteristike	Godine, pol, indeks telesne mase
Osnovne kliničke karakteristike	Pušački status, hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, koronarna arterijska bolest, prethodni infarkt miokarda, koronarna arterijska bolest, prethodna perkutana koronarna intervencija/aortokoronarni bajpas, hronična obstruktivna bolest pluća, periferna arterijska bolest, hronična bubrežna slabost, prethodna operacija ekstrakranijalnog karotidnog stabla

Laboratorijski parametric	Holesterol, HDL, LDL, Tgl, CRP, SE, D-dimer, Fibrinogen, IL-6, IL- 1-β, MMP-2, MMP-7, MMP-9, TNF-α, LpPLA2, SAA
Intraoperativne karakteristike	Tip operacije/intervencije (everziona KEA, konvencionalna sa patch-om, sintetski graft, KAS), netolerisanje probnog klemovanja, nestabilan plak, intraplakalna hemoragija
Ultrasonografske karakteristike plaka	Grey-Vale klasa plaka (Klasa I-V), površina plaka (pravilna, nepravilna, ulcerisana), heterogena kompozicija plaka, stepen ipsilateralne stenozе (70-79%, 80-89%, 90-99%), stepen kontralateralne stenozе (manje od 50%, 51-70%, 71-99%), PSV, odnos PSV-a, kontralateralna okluzija
Angiografske karakteristike plaka procenjivane kompjuterizovanom tomografijom	Denzitet plaka (HU): do 50 HU, između 50-120 HU, više od 120 HU, srednja vrednost HU, morfologija plaka (lipidan, mešoviti, kalcifikovan), površina plaka (pravilna, nepravilna, ulcerisana), heterogena kompozicija plaka, prosečan stepen ipsilateralne stenozе, stepen ipsilateralne stenozе (70-79%, 80-89%, 90-99%), dužina ipsilateralnog plaka, kontralateralna stenozа (do 50%, između 51-70%, između 71-99%), kontralateralna okluzija

*HDL – eng. *high density cholesterol*; LDL – eng. *low density cholesterol*, *Tgl – trigliceridi, *CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, *IL – interleukin, *MMP – matriks metaloproteinaza, *TNF – engl. *tumor necrosis factor*, *LpPLA – engl. *lipoprotein-associated phospholipase A2*, *SAA – serumski amiloid A, *KEA - karotidna endarterektomija; *KAS – karotidni stenting, *PSV – eng. *Peak Systolic Velocity*.

4. REZULTATI

U studiju je ukupno uključeno 412 pacijenata. U ovom poglavlju biće prikazani rezultati:

4.1 Asimptomatskih (n=316, 76.6%) i simptomatskih pacijenata (n=96, 23.4%)

4.2 Simptomatskih pacijenata prema razvoju kliničke slike: ishemijski moždani udar (n=59, 61.4%), tranzitorni ishemijski atak (n=26, 27.1%) i amaurosis fugax (n=11, 11.5%)

4.3 Asimptomatskih pacijenata (n=316, 76.6%) u odnosu na razvoj nemih moždanih lezija (n=244, 77.2% pacijenti bez i n=72, 22.8% sa nemim moždanim lezijama)

4.4 Pacijenti koji su imali simptomatologiju i asimptomatski pacijenti sa nemim moždanim lezijama (mešovita grupa - n=168, 40.8%) upoređeni sa asimptomatskim pacijentima bez nemih moždanih lezija (čisto asimptomatska grupa - n=244, 59.2%).

4.1. Simptomatska i asimptomatska populacija pacijenata

Demografske i osnovne kliničke karakteristike asimptomatske i simptomatske grupe su prikazani u **Tabeli 13**. U asimptomatskoj grupi populacija pacijenata je bila starija, prosečna starost iznosila je 70 (65-74) godina, dok je u simptomatskog grupi prosečna starost iznosila 67 (62-73) godina. Razlike je bila statistički značajna, $P=0.017$. Simptomatska grupa pacijenata je imala statistički značajno veći hipertoničara (91.8% prema 97.9%, $P=0.036$); dok je asimptomatska grupa imala veći procenat pacijenata sa dijabetesom (37.7% prema 27.1%, $P=0.047$), koronarnom arterijskom bolešću (24.4% prema 15.6%, $P=0.072$), prethodnim infarktomiokarda (13.6% prema 6.3%, $P=0.049$), perifernom arterijskom bolešću (20.3% prema 11.5%, $P=0.050$) kao i veći procenat pacijenata koji su prethodno operisali kontralateralnu karotidnu stenoza (17.1% prema 2.1%, $P<0.001$).

Tabela 13. Osnovne demografske i kliničke karakteristike populacije kod asimptomatske i simptomatske grupe pacijenata

Varijable	Cela kohorta pacijenata n=412	Asimptomatska grupa n=316	Simptomatska grupa n=96	P vrednost
Demografske				
Godine	69 (64-74)	70 (65-74)	67 (62-73)	0.017
Ženski pol	155 (37.6)	116 (36.7)	39 (40.6)	0.54
BMI	29.1 (24.3-30.4)	25.8 (23.8-27.8)	25.9 (24.5-27.8)	0.21
Faktori rizika				
Pušač	134 (32.5)	95 (30.1)	39 (40.6)	0.15
Bivši pušač	88 (21.3)	69 (21.8)	19 (9.8)	0.15
Hipertenzija	384 (93.2)	290 (91.8)	94 (97.9)	0.036
Hiperlipidemija	180 (43.7)	136 (43.0)	44 (45.5)	0.63
Diabetes mellitus	145 (35.2)	119 (37.7)	26 (27.1)	0.047
Koronarna arterijska bolest	92 (22.3)	77 (24.4)	15 (15.6)	0.072
Prethodni IM	49 (11.9)	43 (13.6)	6 (6.3)	0.049
Prethodni PCI/CABG	59 (14.3)	47 (14.9)	12 (12.5)	0.56
HOBP	38 (9.2)	33 (10.4)	5 (5.2)	0.12
Hronična bubrežna slabost	44 (10.7)	35 (11.1)	9 (9.4)	0.64
Periferna arterijska bolest	75 (18.2)	64 (20.3)	11 (11.5)	0.05
Prethodna operacija ACI	56 (13.6)	54 (17.1)	2 (2.1)	<0.001

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija i mediana (interkvartilni opseg); *BMI – engl. *body mass index*, *TIA – tranzitorni ishemični atak, *HOBP – hronična obstruktivna bolest pluća, *IM – infarkt miokarda,

*PCI – eng. *percutaneous coronary intervention*, *CABG – eng. *coronary artery bypass grafting*, *ACI – lat. *arteria carotis interna*.

U **Tabeli 14** prikazan je tip neurološkog događaja koji je bio dijagnostikovao kod simptomatske grupe pacijenata. Najviše pacijenata (61.5%) je imalo akutni ishemijski moždani udar, a nakon toga su bili pacijenti koji su imali tranzitorni ishemijski atak (27.1%) kao i amaurosis fugax (11.5%).

Tabela 14. Tip neurološkog deficit kod simptomatskih pacijenata

Simptomatologija	n=96	%
CVI	59	61.5
TIA	26	27.1
Amaurosis fugax	11	11.5

Podaci su prezentovani kao n (%), *CVI – cerebrovaskularni insult, *TIA – tranzitorni ishemični atak.

Ispitivani laboratorijski parametri asimptomatske i simptomatske grupe su prikazani u **Tabeli 15**. Poređenjem laboratorijskih parametara statistički značajna razlika je uočena samo u laboratorijskim nalazima serumskog amiloida A koji je bio viši u asimptomatskoj grupi (3.13 (2.17-4.55) prema 2.06 (1.97-2.22), $P=0.027$). Nije postojalo statistički značajne razlike po pitanju ostalih laboratorijskih parametara između ove dve grupe pacijenata.

Tabela 15. Laboratorijski parametri kod asimptomatske i simptomatske grupe pacijenata

Variable	Cela kohorta pacijenata	Asimptomatska grupa	Simptomatska grupa	P vrednost
	n=412	n=316	n=96	
Holesterol	4.44 (3.60-5.39)	4.51 (3.66-5.21)	4.30 (3.66-5.45)	0.93
HDL	1.21 (0.96-1.47)	1.26 (1.08-1.48)	1.28 (1.10-1.47)	0.47
LDL	2.76 (2.12-3.70)	2.43 (1.91-3.19)	2.35 (1.83-3.54)	0.92
Tgl	1.30 (1.02-1.88)	1.42 (1.05-1.88)	1.34 (1.04-1.87)	0.63
CRP	2.35 (1.10-6.05)	2.55 (1.10-5.70)	2.25 (1.10-6.70)	0.71
SE	19 (12-30)	20 (12-30)	17 (10-28)	0.24
D-dimer	0.54 (0.37-0.94)	0.50 (0.37-0.92)	0.46 (0.33-0.84)	0.21
Fibrinogen	3.8 (3.4-4.4)	3.9 (3.5-4.4)	3.9 (3.4-4.5)	0.80
	n=31	n=24	n=7	
IL-6	2.92 (1.87-15.77)	3.07 (1.88-16.33)	2.71 (1.78-9.35)	0.59
IL-1 β	44.84 (22.30-70.67)	49.42 (22.30-75.10)	29.35 (22.55-40.39)	0.29
MMP-2	237.13 (205.88-319.66)	244.04 (205.88-319.66)	210.76 (198.32-300.69)	0.67
MMP-7	5.17 (3.18-9.12)	5.37 (3.24-9.29)	4.11 (2.14-6.14)	0.29
MMP-9	319.66 (224.17-360.38)	319.66 (224.17-360.38)	305.19 (155.28-482.24)	0.89
TNF- α	77.72 (62.39-97.15)	77.72 (61.67-113.64)	77.62 (72.71-86.78)	0.98
LpPLA2	222.98 (128.51-273.27)	222.98 (128.51-273.27)	220.06 (186.93-267.50)	0.75
SAA	3.05 (2.14-5.12)	3.13 (2.17-4.55)	2.06 (1.97-2.22)	0.027

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg; *HDL – eng. *high density cholesterol*; LDL – eng. *low density cholesterol*, *Tgl – trigliceridi, *CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, *IL – interleukin, *MMP – matriks metaloproteinaza, *TNF – engl. *tumor necrosis factor*, *LpPLA – engl. *lipoprotein-associated phospholipase A2*, *SAA – serumski amilod A

Glavni operativni parametri su prikazani u **Tabeli 16**. Od ukupnog broja ispitanih pacijenata operativnom lečenju je podvrgnuto 331 pacijenta (80.1%) pri čemu je taj odnos bio statistički značajno veći u simptomatskoj grupi (91.7% prema 76.9% prema, $P=0.001$). Najčešća vrsta operacije u obe grupe je bila everziona endarterektomija (69.5%). Simptomatska grupa pacijenata je imala veći procenat pacijenata kod kojih je korišćen sintetski graft za rekonstrukciju (17% prema 5.8%, $P=0.004$), veći procenat pacijenata kod kojih je intraoperativno konstatovano postojanje nestabilnog plaka (47.5% prema 29.3%, $P=0.004$) kao i onih kod kojih je intraoperativno konstatovano postojanje intraplakalne hemoragije (8.8% prema 2%, $P=0.009$).

Tabela 16. Proceduralni parametri kod asimptomatske i simptomatske grupe pacijenata

Variable	Cela kohorta pacijenata	Asimptomatska grupa	Simptomatska grupa	P vrednost
	n=412	n=316	n=96	
Intervencija	331 (80.1)	243 (76.9)	88 (91.7)	0.001
	n=331	n=243	n=88	
Tip operacije/intervencije				
Everziona KEA	230 (69.5)	171 (70.4)	59 (67)	0.769
Konvencionalna sa patch	19 (5.7)	13 (5.3)	6 (6.8)	0.632
Sintetski graft	29 (8.7)	14 (5.8)	15 (17)	0.004
KAS	53 (16)	45 (18.5)	8 (9.1)	0.148
Tolerisanje klemovanja	254 (76.7)	183 (92.4)	71 (88.5)	0.323
Nestabilan plak	96 (29)	58 (29.3)	38 (47.5)	0.004
Intraplakalna hemoragija	11 (3.3)	4 (2)	7 (8.8)	0.009
Postoperativne komplikacije	20 (6)	15 (6.1)	5 (5.7)	0.888

Podaci su prezentovani kao n (%); *KEA - karotidna endarterektomija; *KAS – karotidni stenting.

Parametri dijagnostikovani Duplex-ultrasonografskim pregledom su prikazani u **Tabeli 17**. Najveći broj pacijenata bio je u Grey-Vale klasi IV (44.9%), zatim klasi III (39.6%), a najmanji broj pacijenata je imao klasu I, odnosno intraplakalnu hemoragiju (0.7%).

Simptomatska grupa pacijenata je imala veći procenat pacijenata sa Gray-Vale klasom II plaka (27.1% prema 7.3%, $P<0.001$), klasom III plaka (55.2% prema 34.8%, $P<0.001$), nepravilnom (49% prema 30.4%, $P<0.001$) i ulcerisanom površinom plaka (28.1% prema 6.6%, $P<0.001$), heterogenom kompozicijom plaka (68.9% prema 38.9%, $P<0.001$) kao i veći procenat pacijenata kod kojih je stepen stenozе bio između 90 i 99% (42.7% prema 32.6%, $P=0.042$). Takođe, u simptomatskoj grupi pacijenata bio je prisutan i statistički značajan viši stepen stenozе merene vršnim sistolnim protokom (eng. *Peak Systolic Velocity – PSV*) (310 (246-404) prema 284 (256-367), $P=0.042$).

Sa druge strane asimptomatska grupa pacijenata je imala veći procenat pacijenata sa Gray-Vale klasom IV karotidnog plaka (54.4% prema 13.5%, $P<0.001$), pravilnom površinom plaka (63% prema 22.9%, $P<0.001$) i veći procenat pacijenata kod kojih je stepen stenozе bio između 80 i 89% (44.3% prema 30.2%, $P=0.045$).

Tabela 17. Duplex-ultrasonografske karakteristike asimptomatske i simptomatske grupe pacijenata

Varijable	Cela kohorta pacijenata	Asimptomatska grupa	Simptomatska grupa	P vrednost
	n=412	n=316	n=96	
Grey-Vale klasa plaka				
Klasa I	3 (0.7)	1 (0.3)	2 (2.1)	-
Klasa II	49 (11.9)	23 (7.3)	26 (27.1)	<0.001
Klasa III	163 (39.5)	110 (34.8)	53 (55.2)	<0.001
Klasa IV	185 (44.9)	172 (54.4)	13 (13.5)	<0.001
Klasa V	12 (2.9)	11 (3.5)	1 (1.1)	-
Površina plaka				
Pravilna	221 (53.6)	199 (63)	22 (22.9)	<0.001
Nepravilna	143 (34.7)	96 (30.4)	47 (49)	<0.001
Ulcerisana	48 (11.7)	21 (6.6)	27 (28.1)	<0.001
Heterogena kompozicija plaka	190 (46.1)	123 (38.9)	67 (68.9)	<0.001
Stepen ipsilateralne stenoze				
70-79%	99 (24)	73 (23.1)	26 (27.1)	0.44
80-89%	169 (41)	140 (44.3)	29 (30.2)	0.045
90-99%	144 (35)	103 (32.6)	41 (42.7)	0.042
Stepen kontralateralne stenoze				
Manje od 50%	202 (49)	151 (47.8)	51 (53.1)	0.30
51-70%	79 (19.2)	55 (17.4)	24 (25)	0.07
71-99%	96 (23.3)	79 (25)	17 (17.7)	0.16
PSV	287 (255-378)	284 (256-367)	310 (246-404)	0.042
Odnos PSV-a	5.60 (4.10-7.40)	5.64 (4.10-7.48)	5.30 (4.25-6.50)	0.403
Kontralateralna okluzija	35 (8.5)	31 (9.8)	4 (4.2)	0.10

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg; *PSV – eng. *Peak Systolic Velocity*.

Parametri dijagnostikovani KT karotidnog plaka su prikazani u **Tabeli 18**. Simptomatska grupa pacijenata je imala veći procenat pacijenata sa srednjom vrednosti gustine plaka do 50 HU (5.2% prema 1.3%, $P=0.02$), veći procenat pacijenata između 50 i 120 HU (25% prema 9.8%, $P<0.001$), dominantno lipidnom (34.4% prema 12%, $P<0.001$) i mešovito (30.2% prema 18%, $P<0.001$) morfologijom plaka, ulcerisanom površinom plaka (47.9% prema 12.3%, $P<0.001$), heterogenom kompozicijom plaka (55.2% prema 32.9%, $P<0.001$), kao veći stepen ipsilateralne stenoze gledano numerički (90 (80-90) prema 85 (85-90), $P=0.049$). Takođe simptomatska grupa pacijenata je imala veći procenat pacijenata sa kontralateralnom stenozom do 50% (59.4% prema 48.7%, $P<0.001$),

Sa druge strane asimptomatska grupa je imala veći procenat pacijenata sa srednjom vrednosti gustine plaka između većom od 120 HU (88.9% prema 69.8%, $P<0.001$), dominantno kalcifikovanom morfologijom plaka (69.9% prema 35.4%, $P<0.001$), kao i pravilnom površinom plaka (54.4% prema 14.6%, $P<0.001$).

U obe grupe najmanji broj pacijenata je imao stenozu između 70 i 79% (24.4% u asimptomatskoj i 17.8% u simptomatskoj grupi pacijenata), dok je najveći broj pacijenata je bio sa stenozom između 90 i 99% u obe grupe pacijenata (40.8% u asimptomatskoj i 53.1% u simptomatskoj grupi pacijenata).

Tabela 18. Angiografske karakteristike asimptomatske i simptomatske grupe pacijenata procenjivane na osnovu kompjuterizovane tomografije

Varijable	Cela kohorta pacijenata n=412	Asimptomatska grupa n=316	Simptomatska grupa n=96	P vrednost
Denzitet plaka (HU)				
Do 50 HU	9 (2.2)	4 (1.3)	5 (5.2)	0.02
Između 50-120 HU	55 (13.3)	31 (9.8)	24 (25)	<0.001
Više od 120 HU	348 (84.5)	281 (88.9)	67 (69.8)	<0.001
Srednja vrednost	447.5 (186.26-786)	528 (221-844.50)	208 (96.50-458-50)	<0.001
Morfologija plaka				
Lipidan	71 (17.2)	38 (12)	33 (34.4)	<0.001
Mešoviti	86 (20.9)	57 (18)	29 (30.2)	<0.001
Kalcifikovan	255 (61.9)	221 (69.9)	34 (35.4)	<0.001
Površina plaka				
Pravilna	186 (45.1)	172 (54.4)	14 (14.6)	<0.001
Nepravilna	141 (34.2)	105 (33.3)	36 (37.5)	0.44
Ulcerisana	85 (20.7)	39 (12.3)	46 (47.9)	<0.001
Heterogena kompozicija plaka	157 (38.1)	104 (32.9)	53 (55.2)	<0.001
Prosečan stepen ipsilateralne stenoze	85 (80-90)	85 (80-90)	90 (80-90)	0.049
Stepen ipsilateralne stenoze				
70-79%	94 (22.8)	77 (24.4)	17 (17.8)	0.17
80-89%	138 (33.5)	110 (34.8)	28 (29.1)	0.30
90-99%	180 (43.7)	129 (40.8)	51 (53.1)	0.096
Dužina ipsilateralnog plaka	2.05 (1.6-2.4)	2.0 (1.6-2.4)	2.1 (1.7-2.4)	0.31
Kontralateralna stenoza/okluzija				
Do 50%	208 (50.3)	154 (48.7)	57 (59.4)	0.018
Između 51-70%	72 (17.1)	53 (16.8)	18 (18.8)	0.15
Između 71-99%	96 (23.1)	78 (24.7)	17 (17.7)	0.16
Kontralateralna okluzija	36 (8.5)	31 (9.8)	4 (4.2)	0.19

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg; *HU – engl. *Hounsfield units*.

U **Tabeli 19** su prikazani pacijenti koji su imali klinički asimptomatsku karotidnu bolest i kod kojih je kompjuterizovano-tomografskim pregledom endokranijuma detektovano prisustvo nemih moždanih lezija. Od 316 pacijenata koji su imali asimptomatsku karotidnu bolest njih 72 (22.8%) je imalo navedene promene.

Tabela 19. Kompjuterizovana tomografija endokranijuma – prisustvo nemih moždanih lezija kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću

Asimptomatske stenoze	n=316	%
Neme moždane lezije	72	22.8
Uredan nalaz	244	77.2

4.2 Analiza simptomatskih pacijenata prema razvoju kliničke slike

Demografske i osnovne kliničke karakteristike simptomatske grupe pacijenata koji su podeljeni u tri grupe prema razvoju kliničke simptomatologije su prikazani u **Tabeli 20**. Nisu nađene statistički značajne razlike između ove tri grupe u ispitivanim parametrima.

Tabela 20. Osnovne demografske i kliničke karakteristike simptomatske populacije pacijenata prema razvoju kliničke slike

Variable	Cela kohorta pacijenata	CVI	TIA	AF	P vrednost
	n=96	n=59	n=26	n=11	
Demografske					
Godine	67 (61-73)	67 (60-72)	68 (64-73)	70 (62-74)	0.28
Ženski pol	39 (40.6)	24 (40.7)	10 (38.5)	5 (45.5)	0.88
BMI	25.95 (24.5-27.8)	25.9 (24.8-28.1)	26 (24.5-27.3)	25.9 (24.4-31)	0.93
Faktori rizika					
Pušač	39 (40.6)	20 (33.9)	14 (53.8)	5 (45.5)	0.28
Bivši pušač	19 (19.8)	11 (18.6)	6 (23.1)	2 (18.2)	0.33
Hipertenzija	94 (97.9)	59 (100)	25 (96.2)	10 (90.9)	0.07
Hiperlipidemija	44 (45.8)	26 (44.1)	13 (50.0)	5 (45.5)	0.91
Diabetes mellitus	26 (27.1)	17 (28.8)	6 (23.1)	3 (27.3)	0.94
Koronarna arterijska bolest	15 (15.6)	8 (13.6)	5 (19.2)	2 (18.2)	0.70
Prethodni IM	6 (6)	3 (5.1)	2 (7.7)	1 (9.1)	0.56
Prethodni PCI/CABG	12 (12.5)	7 (11.9)	3 (11.5)	2 (18.2)	0.80
HOBP	5 (5.2)	3 (5.1)	2 (7.7)	0 (0)	0.80
Hronična bubrežna slabost	9 (9.4)	4 (6.8)	4 (15.4)	1 (9.1)	0.44
Periferna arterijska bolest	11 (11.4)	6 (10.2)	4 (15.4)	1 (9.1)	0.79
Prethodna operacija ACI	2 (2.1)	1 (1.7)	1 (3.8)	0 (0)	0.62

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg; *CVI – cerebrovaskularni insult, *TIA – tranzitorni ishemični atak, *AF – lat. *amaurosis fugax*, *BMI – engl. *body mass index*, *HOBP – hronična obstruktivna bolest pluća, *IM – infarkt miokarda, *PCI – perkutana koronarna intervencija, *CABG – engl. *coronary bypass grafting*, aortokoronarni bypass, *ACI – lat. *arteria carotis interna*.

Poređenjem laboratorijskih parametara prikazane su medijane i interkvartilni raspon za sve tri grupe (**Tabela 21**). Nisu uočene statistički značajne razlike između tri ispitivane grupe pacijenata.

Tabela 21. Ispitivani laboratorijski parametri simptomatske populacije pacijenata prema razvoju kliničke slike

Variable	Cela kohorta pacijenata	CVI	TIA	AF	P vrednost
	n=96	n=59	n=26	n=11	
Holesterol	4.3 (3.68-5.41)	4.31 (3.61-5.34)	4.60 (3.73-5.99)	4.07 (3.61-5.26)	0.69
HDL	1.28 (1.11-1.47)	1.28 (1.08-1.45)	1.32 (1.11-1.73)	1.24 (1.12-1.44)	0.71
LDL	2.34 (1.84-3.54)	2.33 (1.73-3.44)	2.63 (1.85-3.76)	2.65 (1.98-3.54)	0.59
Tgl	1.34 (1.04-1.86)	1.41 (1.05-1.86)	1.26 (0.97-2.11)	1.15 (0.95-1.45)	0.48
CRP	2.25 (1.1-6.3)	3.10 (1.10-8.40)	1.50 (1.00-3.20)	4.00 (2.10-9.10)	0.09

SE	16 (10-28)	18 (11-31)	15 (10-24)	16 (10-32)	0.49
D-dimer	0.46 (0.34-0.83)	0.50 (0.37-0.92)	0.46 (0.33-0.84)	0.47 (0.41-0.90)	0.25
Fibrinogen	3.9 (3.4-4.5)	4.0 (3.5-4.6)	3.8 (3.3-4.2)	3.6 (3.3-4.0)	0.09

Podaci su prezentovani mediana/interkvartilni opseg; *CVI - cerebrovaskularni insult, *TIA – tranzitorni ishemični atak, *AF – lat. *amaurosis fugax*, *HDL – eng. *high density cholesterol*; LDL – eng. *low density cholesterol*, *Tgl – trigliceridi, *CRP – C-reaktivni protein, SE- sedimentacija eritrocita.

Glavni operativni parametri su prikazani u **Tabeli 22**. Nisu uočene statistički značajne razlike između tri grupe pacijenata.

Tabela 22. Ispitivani operativni parametri simptomatske populacije pacijenata prema razvoju kliničke slike

Varijable	Cela kohorta pacijenata	CVI	TIA	AF	P vrednost
	n=96	n=54	n=26	n=11	
Vrsta intervencije					
Everziona KEA	59 (61.4)	34 (63)	17 (68)	8 (88.9)	0.50
Konvencionalna sa patch-em	6 (6.2)	3 (5.6)	2 (8.0)	1 (11.1)	0.35
Sintetski graft	15 (15.6)	10 (18.5)	5 (20)	0 (0)	0.55
KAS	8 (8.3)	7 (13)	1 (4)	0 (0)	0.07
Netolerisanje klemovanja	9 (9.3)	6 (12.8)	2 (8.3)	1 (11.1)	0.88
Nestabilan plak	38 (39.6)	19 (40.4)	14 (53.8)	5 (55.6)	0.33
Intraplakalna hemoragija	7 (7.3)	4 (8.5)	3 (12.5)	0 (0)	0.72
Postoperativne komplikacije	5 (5.2)	3 (5.6)	2 (8.0)	0 (0)	0.07

Podaci su prezentovani kao n (%); *CVI - cerebrovaskularni insult, *TIA – tranzitorni ishemični atak, *AF – lat. *amaurosis fugax*, *KEA - karotidna endarterektomija; *KAS – karotidni stenting;

Parametri dijagnostikovani Duplex-ultrasonografskim pregledom su prikazani u **Tabeli 23**. Među simptomatskim pacijentima koji su razvili različitu kliničku sliku nije postojalo statistički značajne razlike prema ultrasonografskim karakteristikama.

Tabela 23. Duplex-ultrasonografske karakteristike simptomatske populacije pacijenata prema razvoju kliničke slike

Varijable	Cela kohorta pacijenata	CVI	TIA	AF	P vrednost
	n=96	n=59	n=26	n=11	
Grey-Vale klasa plaka					
Klasa I	2 (2.1)	0 (0)	2 (7.7)	0 (0)	0.064
Klasa II	26 (27.1)	16 (27.1)	6 (10.1)	4 (36.3)	0.70
Klasa III	53 (55.2)	37 (38.5)	11 (42.3)	5 (45.4)	0.17
Klasa IV	13 (13.5)	6 (10.1)	5 (19.2)	2 (18.2)	0.47
Klasa V	2 (2.1)	0 (0)	2 (7.7)	0 (0)	0.064
Površina plaka					
Pravilna	22 (22.9)	16 (27.1)	4 (15.4)	2 (18.2)	0.45
Nepravilna	47 (49)	26 (44.1)	14 (53.8)	7 (38.8)	0.41
Ulcerisana	27 (28.1)	17 (28.8)	8 (30.7)	2 (18.2)	0.72
Heterogena kompozicija plaka	67 (69.8)	41 (69.5)	18 (69.2)	8 (72.7)	0.97
Stepen ipsilateralne stenozе					
70-79%	26 (27.1)	15 (21.7)	8 (30.7)	3 (27.3)	0.87
80-89%	29 (30.2)	18 (30.5)	8 (30.7)	3 (27.3)	0.97
90-99%	41 (42.7)	26 (44.1)	10 (38.4)	5 (45.4)	0.87
Stepen kontralateralne stenozе					
Manje od 50%	51 (53.1)	33 (55.9)	13 (50)	5 (45.4)	0.76
51-70%	50 (52.1)	33 (55.9)	13 (50)	4 (36.3)	0.47
71-99%	24 (25)	15 (21.7)	5 (19.2)	4 (36.3)	0.54
PSV	310 (246-404)	316 (255-404)	323 (263-398)	283 (244-424)	0.88
Odnos PSV-a	5.3 (4.2-6.5)	5.4 (4.6-6.6)	4.6 (3.9-6.1)	6.6 (6.1-6.2)	0.23
Kontralateralna okluzija	4 (4.2)	3 (5.1)	1 (3.8)	0 (0)	0.73

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg; *CVI - cerebrovaskularni insult, *TIA – tranzitorni ishemični atak, *AF – lat. *amaurosis fugax* *PSV – eng. *Peak Systolic Velocity*

Parametri dijagnostikovani kompjuterizovanom tomografijom karotidnog plaka su prikazani u **Tabeli 24.** U pogledu ostalih karakteristika nije postojalo statistički značajne razlike između tri grupe pacijenata.

Tabela 24. Angiografske karakteristike simptomatske grupe pacijenata (podeljene prema razvoju kliničke slike) procenjene na osnovu kompjuterizovane tomografije

Varijable	Cela kohorta pacijenata	CVI	TIA	AF	P vrednost
	n=96	n=59	n=26	n=11	
Denzitet plaka (HU)					
Do 50 HU	5 (5.2)	4 (6.7)	1 (3.8)	0 (0)	0.61
Između 50-120 HU	24 (25)	15 (25.4)	7 (26.9)	2 (18.2)	0.85
Više od 120 HU	67 (69.8)	40 (67.8)	18 (69.3)	9 (34.6)	0.65
Srednja vrednost	208 (95-459)	206 (91-417)	319 (112-618)	203 (176-547)	0.18
Morfologija plaka					
Lipidan	33 (34.3)	21 (35.6)	9 (34.6)	3 (27.3)	0.86
Mešovit	29 (30.2)	19 (32.2)	4 (15.4)	6 (54.5)	0.05
Kalcifikovan	34 (35.1)	19 (32.2)	13 (50)	2 (18.2)	0.13
Površina plaka					
Pravilna	14 (14.6)	8 (13.5)	5 (19.2)	1 (9.1)	0.68
Nepravilna	36 (37.5)	24 (40.7)	7 (26.9)	5 (45.4)	0.41
Ulcerisana	46 (47.9)	27 (45.7)	14 (53.8)	5 (45.4)	0.77
Heterogena kompozicija plaka	43 (44.8)	27 (45.7)	10 (38.4)	6 (54.5)	0.65
Prosečan stepen ipsilateralne stenoze	90 (80-90)	90 (80-90)	85 (80-90)	90 (80-90)	0.74
Stepen ipsilateralne stenoze					
70-79%	17 (17.7)	14 (23.7)	4 (15.4)	0 (0)	0.20
80-89%	28 (29.1)	13 (22)	10 (38.4)	5 (45.4)	0.14
90-99%	51 (53.1)	33 (55.9)	12 (46.1)	6 (54.5)	0.70
Dužina ipsilateralnog plaka	2.1 (1.7-2.4)	1.9 (1.7-2.3)	2.3 (1.6-2.6)	2.1 (1.9-2.3)	0.59
Kontralateralna stenoza					
Do 50%	57 (59.3)	37 (62.7)	14 (53.8)	6 (54.5)	0.70
Između 51-70%	18 (18.7)	11 (18.6)	4 (15.4)	3 (27.3)	0.69
Između 71-99%	17 (17.7)	8 (13.5)	7 (26.9)	2 (18.2)	0.33
Kontralateralna okluzija	4 (4.1)	3 (5.1)	0 (0)	1 (9.1)	0.73

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg; *CVI - cerebrovaskularni insult, *TIA – tranzitorni ishemični atak, *AF – lat. *amaurosis fugax*, *HU – engl. *Hounsfield units*

4.3 Asimptomatski pacijenti sa i bez nemih moždanih lezija

Dalja analiza podataka je ispitivala dve grupe kod asimptomatskih pacijenata. Ovi ispitanici su bili podeljeni u dve grupe u odnosu na postojanje ili odsustvo nemih moždanih lezija na kompjuterizovanoj tomografiji endokranijuma. Demografske i osnovne kliničke karakteristike ove dve grupe su prikazane u **Tabeli 25**. Zastupljenost ženskog pola je bila veća u grupi pacijenata bez nemih moždanih lezija (40.6% prema 23.6%, $P=0.013$) i pacijenata koji su imali hipertenziju (93.9% prema 84.7%, $P=0.013$).

Tabela 25. Osnovne demografske i kliničke karakteristike populacije asimptomatskih pacijenata u odnosu na razvoj nemih moždanih lezija

Varijable	Cela kohorta pacijenata	Grupa bez nemih moždanih lezija	Grupa sa nemim moždanim lezijama	P vrednost
	n=316	n=244	n=72	
Demografske				
Godine	70 (65-74)	70 (65-74)	69 (66-75)	0.90
Ženski pol	116 (36.7)	99 (40.6)	17 (23.6)	0.013
BMI	25.8 (23.8-27.8)	25.8 (23.9-27.8)	25.3 (23.4-28.2)	0.53
Faktori rizika				
Pušač	95 (30.1)	74 (30.3)	21 (29.2)	0.30
Bivši pušač	69 (21.8)	56 (23.0)	13 (18.1)	0.59
Hipertenzija	290 (91.8)	229 (93.9)	61 (84.7)	0.013
Hiperlipidemija	136 (43.0)	104 (42.6)	32 (44.4)	0.78
Diabetes mellitus	119 (37.7)	95 (38.9)	24 (33.3)	0.38
Koronarna arterijska bolest	77 (24.4)	61 (25.0)	16 (22.2)	0.62
Prethodni IM	43 (13.6)	34 (13.9)	9 (12.5)	0.75
Prethodni PCI/CABG	47 (14.9)	35 (14.3)	12 (16.7)	0.62
HOBP	33 (10.4)	28 (11.5)	5 (6.9)	0.38
Hronična bubrežna slabost	35 (11.1)	27 (11.1)	8 (11.1)	0.99
Periferna arterijska bolest	64 (20.3)	53 (21.7)	11 (15.3)	0.23
Prethodna operacija ACI	54 (17.1)	45 (18.4)	9 (12.5)	0.24

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg; *CVI - cerebrovaskularni insult, *TIA – tranzitorni ishemični atak, *AF – lat. *amaurosis fugax*, *BMI – engl. *body mass index*, *HOBP – hronična obstruktivna bolest pluća, *IM - infarkt miokarda, *PCI - perkutana koronarna intervencija, *CABG – engl. *coronary bypass grafting*, aortokoronarni bypass, *ACI – lat. *arteria carotis interna*.

Ispitivani laboratorijski parametri asimptomatske grupe bez moždanih lezija kao i grupe koja je imala neme moždane lezije prikazani u **Tabeli 26**. Kod pacijenata bez nemih moždanih lezija postojale su statističke značajne veće vrednosti D-dimer (3.9 (3.5-4.4) prema 3.7 (3.3-4.2), $P=0.036$) i TNF-alfa (86.63 (68.96-119.17) prema 47.06 (23.08-67.75), $P=0.034$).

Tabela 26. Ispitivani laboratorijski parametri populacije asimptomatskih pacijenata u odnosu na razvoj nemih moždanih lezija

Varijable	Cela kohorta pacijenata	Grupa bez nemih moždanih lezija	Grupa sa nemim moždanim lezijama	P vrednost
	n=316	n=244	n=72	
Holesterol	4.51 (3.66-5.21)	4.51 (3.65-5.17)	4.54 (3.89-5.30)	0.41
HDL	1.26 (1.08-1.48)	1.26 (1.08-1.51)	1.22 (1.04-1.42)	0.20
LDL	2.43 (1.91-3.19)	2.42 (1.90-3.19)	2.49 (1.97-3.31)	0.68
Tgl	1.42 (1.05-1.88)	1.38 (1.05-1.87)	1.48 (1.07-1.90)	0.41
CRP	2.55 (1.10-5.70)	2.50 (1.00-6.15)	2.60 (1.30-4.50)	0.89
SE	20 (12-30)	20 (14-30)	19 (10-29)	0.12
D-dimer	0.50 (0.37-0.92)	0.50 (0.36-0.92)	0.55 (0.39-0.93)	0.27
Fibrinogen	3.9 (3.5-4.4)	3.9 (3.5-4.4)	3.7 (3.3-4.2)	0.036

	n=24	n=17	n=7	
IL-6	3.07 (1.88-16.33)	2.55 (1.88-15.78)	14.88 (7.61-16.77)	0.30
IL- 1-β	49.42 (22.30-75.10)	51.05 (23.93-75.10)	30.56 (8.75-69.68)	0.27
MMP-2	244.04 (205.88-319.66)	244.04 (205.88-319.66)	254.32 (210.53-326.35)	0.82
MMP-7	5.37 (3.24-9.29)	5.37 (3.24-9.39)	6.45 (2.54-10.84)	0.98
MMP-9	319.66 (224.17-360.38)	319.66 (224.17-418.93)	308 (217.01-353.44)	0.87
TNF-α	77.72 (61.67-113.64)	86.63 (68.96-119.17)	47.06 (23.08-67.75)	0.034
LpPLA2	222.98 (128.51-273.27)	222.98 (128.51-276.44)	199.45 (81.41-271.83)	0.66
SAA	3.13 (2.17-4.55)	3.20 (2.48-5.08)	2.34 (2.06-2.86)	0.13

Podaci su prezentovani mediana/interkvartilni opseg; *HDL – eng. *high density cholesterol*; LDL – eng. *low density cholesterol*, *Tgl – trigliceridi, *CRP – C-reaktivni protein, SE- sedimentacija eritrocita, *IL – interleukin, *MMP – matriks metaloproteinaza, *TNF – engl. *tumor necrosis factor*, *LpPLA – engl. *lipoprotein-associated phospholipase A2*, *SAA – serumski amilod A

Glavni operativni parametri su prikazani u **Tabeli 27**. Od ukupnog broja uključenih pacijenata operativnom lečenju je podvrgnut 243 pacijent (76.9%). Najčešća vrsta operacije u obe grupe je bila everziona endarterektomija (n=171, 70.4%). Grupa pacijenata sa nemim moždanim lezijama je imala veći procenat kod kojih je rađena klasična konvencionalna endarterektomija sa korišćenjem patch-a (11.7% prema 3.3%, P=0.006), broj pacijenata kod kojih je plak imao znake postojanja intraplakalne hemoragije (5.4% prema 0.7%, P=0.036), kao i manji broj pacijenata koji nije tolerisao probno klemovanje (87.5% prema 95.1%, P=0.036), dok je grupa bez nemih moždanih lezija imala veći procenat pacijenata kod kojih je učinjen karotidni stenting (22.4% prema 6.7%, P=0.046).

Tabela 27. Ispitivani operativni parametri populacije asimptomatskih pacijenata u odnosu na razvoj nemih moždanih lezija

Varijable	Cela kohorta pacijenata	Grupa bez nemih moždanih lezija	Grupa sa nemim moždanim lezijama	P vrednost
	n=316	n=244	n=72	
Operacija	243 (76.9)	183 (75.0)	60 (83.3)	0.14
Everziona KEA	171 (70.4)	126 (68.9)	45 (75)	0.53
Konvencionalna sa patch-em	13 (5.3)	6 (3.3)	7 (11.7)	0.006
Sintetski graft	14 (5.8)	10 (5.5)	4 (6.7)	0.82
KAS	45 (18.5)	41 (22.4)	4 (6.7)	0.046
Tolerisanje klemovanja	183 (92.4)	135 (95.1)	48 (87.5)	0.036
Nestabilan plak	58 (29.3)	38 (26.8)	20 (35.7)	0.21
Intraplakalna hemoragija	4 (2)	1 (0.7)	3 (5.4)	0.036
Postoperativne komplikacije	15 (6.1)	13 (7.0)	2 (3.3)	0.30

Podaci su prezentovani kao n (%); *KEA - karotidna endarterektomija; *KAS – karotidni stenting.

Parametri dijagnostikovani Duplex-ultrasonografskim pregledom su prikazani u **Tabeli 28**. Grupa pacijenata sa nemim moždanim lezijama je imala veći procenat pacijenata sa Gray-Vale klasom II plaka (16.7% prema 4.5%, P<0.001), klasom III plaka (45.8% prema 31.6%, P<0.001), nepravlinom površinom plaka (40.3% prema 27.5%, P<0.001), ulcerisanom površinom plaka (15.3% prema 4.1%, P<0.001) i heterogenom kompozicijom plaka (56.9% prema 33.6%, P=0.001). Sa druge strane asimptomatska grupa pacijenata koja nije imala neme moždane lezije je imala veći procenat pacijenata sa Gray-Vale klasom IV karotidnog plaka (59.4% prema 37.5%, P<0.001) i pravilnom površinom plaka (68.4% prema 44.4%,

P<0.001).

Tabela 28. Duplex-ultrasonografske karakteristike populacije asimptomatskih pacijenata u odnosu na razvoj nemih moždanih lezija

Variable	Cela kohorta pacijenata	Grupa bez nemih moždanih lezija	Grupa sa nemim moždanim lezijama	P vrednost
	n=316	n=244	n=72	
Grey-Vale klasa plaka				
Klasa I	1 (0.3)	1 (0.4)	(0)	-
Klasa II	23 (7.3)	11 (4.5)	12 (16.7)	<0.001
Klasa III	110 (34.8)	77 (31.6)	33 (45.8)	<0.001
Klasa IV	172 (54.4)	145 (59.4)	27 (37.5)	<0.001
Klasa V	11 (3.5)	10 (4.1)	0 (0)	-
Površina plaka				
Pravilna	199 (63)	167 (68.4)	32 (44.4)	<0.001
Nepravilna	96 (30.4)	67 (27.5)	29 (40.3)	<0.001
Ulcerisana	21 (6.6)	10 (4.1)	11 (15.3)	<0.001
Heterogena kompozicija plaka	123 (38.9)	82 (33.6)	41 (56.9)	0.001
Stepen ipsilateralne stenozе				
70-79%	73 (23.1)	60 (24.6)	13 (18.1)	0.45
80-89%	140 (44.3)	105 (43)	35 (48.6)	0.47
90-99%	103 (32.6)	79 (32.4)	24 (33.3)	0.49
PSV	284 (256-367)	285 (254-361)	284 (266-380)	0.21
Odnos PSV-a	5.64 (4.10- 7.48)	5.6 (4.0-7.6)	5.69 (4.45-7.35)	0.70
Kontralateralna stenozа				
Do 50%	151 (47.8)	112 (45.9)	39 (54.2)	0.59
51-70%	55 (17.4)	45 (18.4)	10 (13.9)	0.60
71-99%	79 (25)	64 (26.2)	15 (20.8)	0.63
Kontralateralna okluzija	31 (9.8)	23 (9.4)	8 (11.1)	0.54

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg; *PSV – eng. *Peak Systolic Velocity*.

Parametri dijagnostikovani kompjuterizovanom tomografijom su prikazani u **Tabeli 29**. Grupa sa nemim moždanim lezijama je imala veći procenat pacijenata sa srednjom vrednosti gustine plaka manjom od 50 HU (2.8% prema 0.8%, P=0.019), srednjom vrednosti gustine plaka između 50 i 120 HU (18.1% prema 7.4% P=0.01), dominantno lipidnom morfologijom plaka (38.9% prema 4.1%, P<0.001), ulcerisanom površinom plaka (36.1% prema 5.3%, P<0.001) kao broj pacijenata sa heterogenom kompozicijom plaka (56.9% prema 25.8%, P<0.001). Sa druge strane grupa bez nemih moždanih lezija je imala veći procenat pacijenata sa srednjom vrednosti gustine plaka između većom od 120 HU (91.8 % prema 79.2%, P<0.001), dominantno kalcifikovanom morfologijom plaka (78.7% prema 40.3%, P<0.001), pravilnom površinom plaka (63.5% prema 23.6%, P<0.001), homogenom kompozicijom plaka (72.4% prema 43.1%, P<0.001), kao i većom srednjom vrednosti plaka merenih HU (614 (274-911) prema 240 (136-513), P<0.001).

Tabela 29. Angiografske karakteristike populacije asimptomatskih pacijenata u odnosu na razvoj nemih moždanih lezija procenjivanih na osnovu kompjuterizovane tomografije

Variable	Cela kohorta pacijenata	Grupa bez nemih moždanih lezija	Grupa sa nemim moždanim lezijama	P vrednost
	n=316	n=244	n=72	
Denzitet plaka (HU)				
Do 50 HU	4 (1.3)	2 (0.8)	2 (2.8)	0.019
50-120 HU	31 (9.8)	18 (7.4)	13 (18.1)	0.01
Više od 120 HU	281 (88.9)	224 (91.8)	57 (79.2)	0.004
Srednja vrednost HU	528 (221-844.50)	614 (274-911)	240 (136-513)	<0.001
Morfologija plaka				
Lipidan	38 (12)	10 (4.1)	28 (38.9)	<0.001
Mešoviti	57 (18)	42 (17.2)	15 (20.8)	0.46
Kalcifikovan	221 (69.9)	192 (78.7)	29 (40.3)	<0.001
Površina plaka				
Pravilna	172 (54.4)	155 (63.5)	17 (23.6)	<0.001
Neppravilna	105 (33.3)	76 (31.1)	29 (40.3)	0.13
Ulcerisana	39 (12.3)	13 (5.3)	26 (36.1)	<0.001
Heterogena kompozicija plaka	104 (32.9)	63 (25.8)	41 (56.9)	<0.001
Stepen ipsilateralne stenoze				
70-79%	77 (24.4)	65 (26.6)	12 (16.7)	0.16
80-89%	110 (34.8)	80 (32.8)	30 (41.7)	0.16
90-99%	129 (40.8)	99 (40.6)	30 (41.7)	0.31
Stepen ipsilateralne stenoze	85 (80-90)	85 (75-90)	85 (80-90)	0.12
Dužina plaka	2.0 (1.6-2.4)	2.0 (1.5-2.4)	2.1 (1.7-2.4)	0.43
Kontralateralna stenoza				
Do 50%	154 (48.7)	114 (46.7)	40 (55.6)	0.45
50-69%	53 (16.8)	43 (17.6)	10 (13.9)	0.38
70-99%	78 (24.7)	64 (26.2)	14 (19.4)	0.52
Kontralateralna okluzija	31 (9.8)	23 (9.4)	8 (11.1)	0.45

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg; *HU – engl. *Hounsfield units*.

U multivarijantnom regresionom modelu su identifikovani sledeći nezavisni prediktori koji su uticali na nastanak nemih moždanih lezija kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolesti (**Tabela 30**): muški pol (OR=2.2, 95%CI 1.2-5.7, P=0.029), pacijenti kojima je učinjena endarterektomija primenom pača (OR=11.78, 95%CI 2.60-53.38, P=0.020), Gray-Vale klasa II dijagnostikovana ultrazvukom (OR=1.65, 95%CI 0.97-4.32, P=0.002), lipidna morfologija plaka prema KT (do 50 HU), (OR=21.39, 95%CI 6.86-66.76, P<0.001) i ulcerisana površina plaka takođe dijagnostikovana prema KT (OR=20.62, 95%CI 7.37-57.68, P<0.001).

Tabela 30. Uni- i multivarijantna logistička regresija i identifikcija faktora rizika povezanih sa nastankom nemih moždanih lezija kod pacijenata koji imaju asimptomatsku karotidnu bolest

Variable	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	OR	95%CI	P vrednost	OR	95%CI	P vrednost
Muški pol	2.20	1.21-4.03	0.001	2.05	1.03-4.07	0.041
Primena pača	3.66	1.24-10.78	0.042	11.78	2.60-53.38	0.020
KAS	0.27	0.09-0.80	0.019			
Tolerisanje probnog klemovanja	0.31	0.10-0.90	0.032			
Intraplakalna hemoragija	7.98	0.81-78.43	0.07			
Neravna površina plaka (CDS)	2.26	1.27-4.02	0.006	1.39	0.68-2.82	0.63
Ulcerisana površina plaka (CDS)	5.74	2.25-14.64	<0.001	2.05	0.52-8.11	0.30
Heterogen plak (CDS)	2.61	1.53-4.47	<0.001	1.55	0.81-2.97	0.19
Gray Vale klasa II	0.42	0.29-0.63	<0.001	1.65	0.97-4.32	0.002
Niža srednja vrednost plaka (HU)	0.40	0.21-0.76	0.005			
Lipidna morfologija plaka (KT)	18.54	8.16-42.13	<0.001	21.39	6.86-66.76	<0.001
Fibrozna morfologija plaka (KT)	2.37	1.17-4.78	0.017	1.77	0.71-4.45	0.22
Heterogeni plak (KT)	3.8	2.20-6.57	<0.001	1.21	0.56-2.60	0.62
Nepravilna površina plaka (KT)	3.47	1.80-6.72	<0.001	3.52	1.54-8.05	0.003
Ulcerisana površina plaka (KT)	18.24	7.93-41.95	<0.001	20.62	7.37-57.68	<0.001
TNF- α	0.97	0.93-1.00	0.07			
Fibrinogen	0.74	0.52-1.06	0.10			

Podaci su prikazani kao odnos šansi (engl. – *odds ratio*, OR) i 95% interval poverenja (engl. – *confidence interval*, CI); *CDS – engl. *Color Duplex scan*; *HU – engl. *Hounsfield units*, KT – kompjuterizovana tomografija, TNF- α – engl. *tumor necrosis factor alpha*.

4.4 Analiza pacijenata koji su imali simptomatologiju i asimptomatski pacijenti sa nemim moždanim lezijama (mešovita grupa) upoređeni sa asimptomatskim pacijentima bez nemih moždanih lezija (čisto asimptomatska grupa)

Demografske i osnovne kliničke karakteristike pacijenata koji su podeljeni u dve grupe prema vrsti simptoma i prisustvu nemih moždanih lezija su prikazani u **Tabeli 31**. Čisto asimptomatska grupa pacijenata je imala statistički značajno veći broj dijabetičara (38.9% prema 29.7%, $P=0.05$), pacijenata sa hroničnom obstruktivnom bolešću pluća (11.4% prema 5.9%, $P=0.05$), pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću (59.8% prema 13.1%, $P=0.026$) i onih koji su imali prethodnu operaciju ekstrakranijalnog karotidnog stabla (18.4% prema 6.5%, $P=0.01$).

Tabela 31. Osnovne demografske i kliničke karakteristike populacije kod čisto asimptomatske i mešovite grupe pacijenata

Varijable	Cela kohorta pacijenata	Čisto asimptomatska grupa	Mešovita grupa	P vrednost
	n=412	n=244	n=168	
Demografske				
Godine	69 (64-74)	70 (65-74)	68 (64-74)	0.11
Ženski pol	155 (37.6)	99 (40.6)	56 (33.3)	0.13
BMI	29.1 (24.3-30.4)	25.9 (23.9-27.8)	25.8 (24.1-27.9)	0.65
Faktori rizika				
Pušač	134 (32.5)	74 (30.3)	60 (35.7)	0.25
Bivši pušač	88 (21.3)	56 (22.9)	32 (19)	0.34
Hipertenzija	384 (93.2)	229 (92.6)	155 (92.2)	0.53
Hiperlipidemija	180 (43.7)	104 (42.6)	76 (45.2)	0.60
Diabetes mellitus	145 (35.2)	95 (38.9)	50 (29.7)	0.05
Koronarna arterijska bolest	92 (22.3)	61 (25)	31 (18.4)	0.11
Prethodni IM	49 (11.9)	34 (13.9)	15 (8.9)	0.12
Prethodni PCI/CABG	59 (14.3)	35 (14.3)	24 (14.3)	0.98
HOBP	38 (9.2)	28 (11.4)	10 (5.9)	0.05
Hronična bubrežna slabost	44 (10.7)	27 (11.1)	17 (10.1)	0.76
Periferna arterijska bolest	75 (18.2)	146 (59.8)	22 (13.1)	0.026
Prethodna operacija ACI	56 (13.6)	45 (18.4)	11 (6.5)	0.01

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina ± standardna devijacija i mediana (interkvartilni opseg); *BMI – engl. *body mass index*, *TIA – tranzitorni ishemični atak, *HOBP – hronična obstruktivna bolest pluća, *IM – infarkt miokarda, *PCI – eng. *percutaneous coronary intervention*, *CABG – eng. *coronary artery bypass grafting*, *ACI – lat. *arteria carotis interna*.

Ispitivani laboratorijski parametri čisto asimptomatske i mešovite grupe su prikazani u **Tabeli 32**. Poređenjem laboratorijskih parametara statistički značajna razlika je uočena samo u laboratorijskim nalazima sedimentacije (20 (14-30) prema 18 (10-28), $P=0.044$) i serumskog amiloida A: 5.13 (3.09-124.53) prema 2.22 (1.98-55.64), $P=0.05$ koji su bili viši u čisto asimptomatskoj grupi. Nije postojalo statistički značajne razlike po pitanju ostalih laboratorijskih parametara između dve grupe pacijenata.

Tabela 32. Laboratorijski parametri kod čisto asimptomatske i mešovite grupe pacijenata

Varijable	Cela kohorta pacijenata	Čisto asimptomatska grupa	Mešovita grupa	P vrednost
	n=412	n=244	n=168	
Holesterol	4.44 (3.60-5.39)	4.51 (3.65-5.17)	4.38 (3.73-5.33)	0.21
HDL	1.21 (0.96-1.47)	1.26 (1.08-1.51)	1.27 (1.08-1.45)	0.47
LDL	2.76 (2.12-3.70)	2.42 (1.92-3.19)	2.45 (1.89-3.48)	0.86
Tgl	1.30 (1.02-1.88)	1.38 (1.05-1.87)	1.41 (1.04-1.89)	0.75
CRP	2.35 (1.10-6.05)	2.5 (1.05-6.15)	2.5 (1.1-5.05)	0.91
SE	19 (12-30)	20 (14-30)	18 (10-28)	0.044
D-dimer	0.54 (0.37-0.94)	0.50 (0.36-0.92)	0.49 (0.36-0.90)	0.93
Fibrinogen	3.8 (3.4-4.4)	3.9 (3.5-4.4)	3.8 (3.4-4.3)	0.15

	n=31	n=23	n=8	
IL-6	2.92 (1.87-15.77)	2.55 (2.01-13.7)	8.18 (2.32-15.92)	0.65
IL- 1-β	44.84 (22.30-70.67)	51.05 (29.54-72.88)	29.35 (15.04-49.83)	0.11
MMP-2	237.13 (205.88-319.66)	244.04 (207.3-310.11)	217.4 (204.9-309.9)	0.94
MMP-7	5.17 (3.18-9.12)	5.37 (3.51-9)	4.46 (2.63-7.63)	0.53
MMP-9	319.66 (224.17-360.38)	319.66 (244.19-389.66)	305.19 (243.25-349.97)	0.84
TNF-α	77.72 (62.39-97.15)	86.64 (69.72-116.41)	72.07 (54.38-76.35)	0.09
LpPLA2	222.98 (128.51-273.27)	222.98 (157.62-272.78)	220.06 (159.69-271.11)	0.91
SAA	3.05 (2.14-5.12)	5.13 (3.09-124.53)	2.22 (1.98-55.64)	0.05

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmeticka sredina ± standardna devijacija i mediana/interkvartalni opseg;

*HDL – eng. *high density cholesterol*; LDL – eng. *low density cholesterol*, *Tgl – trigliceridi, *CRP – C-reaktivni protein,

SE- sedimentacija eritrocita, *IL – interleukin, *MMP – matriks metaloproteinaza, *TNF – engl. *tumor necrosis factor*,

*LpPLA – engl. *lipoprotein-associated phospholipase A2*, *SAA – serumski amilod A.

Glavni operativni parametri su prikazani u **Tabeli 33**. Veći broj intervencija je učinjeno u mešovitoj grupi (88.1% prema 75%, $P=0.001$). Kod pacijenata u mešovitoj grupi je učinjen veći broj konvencionalnih endarterektomija sa pačem (8.8% prema 3.3%, $P=0.032$), rekonstrukcija karotidnog stabla korišćenjem sintetskog grafta (12.8% prema 5.4%, $P=0.018$), bio je veći broj pacijenata koji nije tolerisao probno klemovanje (11.5% prema 3.8%, $P=0.025$), kao i intraoperativno konstatovano češće prisustvo nestabilnog plaka (39.2% prema 20.7%, $P=0.005$) i intraplakalne hemoragije (6.7% prema 0.5%, $P=0.004$). Kod čisto asimptomatskih pacijenata je češće učinjen karotidni stenting (22.4% prema 8.1%, $P<0.001$).

Tabela 33. Proceduralni parametri kod čisto asimptomatske i mešovite grupe pacijenata

Variable	Cela kohorta pacijenata n=412	Čisto asimptomatska grupa n=244	Mešovita grupa n=168	P vrednost
Intervencija	331 (80.1)	183 (75)	148 (88.1)	0.001
Tip operacije/intervencije	n=331	n=183	n=148	
Everziona KEA	230 (69.5)	126 (68.8)	104 (70.3)	0.78
Konvencionalna sa patch	19 (5.7)	6 (3.3)	13 (8.8)	0.032
Sintetski graft	29 (8.7)	10 (5.4)	19 (12.8)	0.018
KAS	53 (16)	41 (22.4)	12 (8.1)	<0.001
Netlerisanje klemovanja	24 (7.2)	7 (3.8)	17 (11.5)	0.025
Nestabilan plak	96 (29)	38 (20.7)	58 (39.2)	0.005
Intraplakalna hemoragija	11 (3.3)	1 (0.5)	10 (6.7)	0.004
Postoperativne komplikacije	20 (6)	12 (6.5)	8 (5.4)	0.61

Podaci su prezentovani kao n (%); *KEA - karotidna endarterektomija; *KAS – karotidni stenting.

Parametri dijagnostikovani Duplex-ultrasonografskim pregledom su prikazani u **Tabeli 34**. Mešovita grupa pacijenata je imala veći procenat pacijenata sa Gray-Vale klasom II plaka (22.6% prema

4.5%, $P<0.001$), klasom III plaka (51.2% prema 31.5%, $P<0.001$), nepravilnom (45.2% prema 27.4%, $P<0.001$) i ulcerisanom površinom plaka (22.6% prema 4.1%, $P<0.001$), heterogenom kompozicijom plaka (64.3% prema 33.6%, $P<0.001$) kao i viši stepen stenozе meren vršnim sistolnim protokom (eng. *Peak Systolic Velocity – PSV*) (292 (264-397) prema 285 (254-359), $P=0.023$).

Sa druge strane asimptomatska grupa pacijenata je imala veći procenat pacijenata sa Gray-Vale klasom IV karotidnog plaka (59.4% prema 23.8%, $P<0.001$) i pravilnom površinom plaka (68.4% prema 32.1%, $P<0.001$).

Tabela 34. Duplex-ultrasonografske karakteristike asimptomatske i mešovite grupe pacijenata

Varijable	Cela kohorta pacijenata	Čisto asimptomatska grupa	Mešovita grupa	P vrednost
	n=412	n=244	n=168	
Grey-Vale klasa plaka				
Klasa I	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (1.2)	0.36
Klasa II	49 (11.9)	11 (4.5)	38 (22.6)	<0.001
Klasa III	163 (39.5)	77 (31.5)	86 (51.2)	<0.001
Klasa IV	185 (44.9)	145 (59.4)	40 (23.8)	<0.001
Klasa V	12 (2.9)	10 (4.1)	2 (1.2)	0.08
Površina plaka				
Pravilna	221 (53.6)	167 (68.4)	54 (32.1)	<0.001
Nepravilna	143 (34.7)	67 (27.4)	76 (45.2)	<0.001
Ulcerisana	48 (11.7)	10 (4.1)	38 (22.6)	<0.001
Heterogena kompozicija plaka	190 (46.1)	82 (33.6)	108 (64.3)	<0.001
Stepen ipsilateralne stenozе				
70-79%	99 (24)	60 (24.6)	39 (23.2)	0.75
80-89%	169 (41)	105 (43)	64 (38.1)	0.32
90-99%	144 (35)	103 (42.2)	65 (38.7)	0.18
Stepen kontralateralne stenozе				
Manje od 50%	202 (49)	112 (45.9)	90 (53.6)	0.12
51-70%	79 (19.2)	45 (18.4)	34 (20.2)	0.65
71-99%	96 (23.3)	64 (26.2)	32 (19)	0.09
PSV	287 (255-378)	285 (254-359)	292 (264-397)	0.023
Odnos PSV-a	5.6 (4.1-7.4)	5.64 (4.05-7.61)	5.4 (4.3-6.8)	0.77
Kontralateralna okluzija	35 (8.5)	23 (9.4)	12 (7.1)	0.41

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg;

*PSV – eng. *Peak Systolic Velocity*.

Parametri dijagnostikovani kompjuterizovanom tomografijom su prikazani u **Tabeli 35**. Mešovita grupa pacijenata je imala veći procenat pacijenata sa srednjom vrednosti gustine plaka do 50 HU (4.1% prema 0.8%, $P=0.022$), veći procenat pacijenata između 50 i 120 HU (22% prema 7.3%, $P<0.001$), dominantno lipidnom (36.3% prema 4.1%, $P<0.001$) i mešovitom (26.2% prema 17.2%, $P=0.028$) morfologijom plaka, ulcerisanom površinom plaka (42.8% prema 5.3%, $P<0.001$), heterogenom kompozicijom plaka (55.9% prema 25.8%, $P<0.001$), kao veći stepen kontralateralne stenozе do 50% (57.7% prema 45.5%, $P=0.028$),

Sa druge strane asimptomatska grupa je imala veći procenat pacijenata sa srednjom vrednosti gustine plaka od 120 HU (91.8% prema 73.8%, $P<0.001$), dominantno kalcifikovanom morfologijom plaka

(78.7% prema 37.5%, $P<0.001$), pravilnom površinom plaka (63.5% prema 18.4%, $P<0.001$), kao i veći procenat pacijanata sa ipsilateralnom stenozom između 70% i 79% (26.6% prema 17.2%, $P=0.026$).

Tabela 35. Angiografske karakteristike čisto asimptomatske i mešovite grupe pacijenata procenjivane na osnovu kompjuterizovane tomografije

Varijable	Cela kohorta pacijenata	Čisto asimptomatska grupa	Mešovita grupa	P vrednost
	n=412	n=244	n=168	
Denzitet plaka (HU)				
Do 50 HU	9 (2.2)	2 (0.8)	7 (4.1)	0.022
Između 50-120 HU	55 (13.3)	18 (7.3)	37 (22)	<0.001
Više od 120 HU	348 (84.5)	224 (91.8)	124 (73.8)	<0.001
Srednja vrednost	447.5 (186.26-786)	615.5 (280.5-914.2)	222 (117.2-469)	<0.001
Morfologija plaka				
Lipidan	71 (17.2)	10 (4.1)	61 (36.3)	<0.001
Mešovit	86 (20.9)	42 (17.2)	44 (26.2)	0.028
Kalcifikovan	255 (61.9)	192 (78.7)	63 (37.5)	<0.001
Površina plaka				
Pravilna	186 (45.1)	155 (63.5)	31 (18.4)	<0.001
Nepravilna	141 (34.2)	76 (31.1)	65 (38.7)	0.11
Ulcerisana	85 (20.7)	13 (5.3)	72 (42.8)	<0.001
Heterogena kompozicija plaka	157 (38.1)	63 (25.8)	94 (55.9)	<0.001
Prosečan stepen ipsilateralne stenozе	85 (80-90)	85 (75-90)	85 (80-90)	0.41
Stepen ipsilateralne stenozе				
70-79%	94 (22.8)	65 (26.6)	29 (17.2)	0.026
80-89%	138 (33.5)	80 (32.8)	58 (34.5)	0.71
90-99%	180 (43.7)	99 (40.6)	81 (48.2)	0.12
Dužina ipsilateralnog plaka	2.05 (1.6-2.4)	2 (1.5-2.4)	2.1 (1.7-2.4)	0.19
Kontralateralna stenoza/okluzija				
Do 50%	208 (50.3)	111 (45.5)	97 (57.7)	0.028
Između 51-70%	72 (17.1)	44 (18)	28 (16.6)	0.80
Između 71-99%	96 (23.1)	64 (26.2)	32 (19)	0.07
Kontralateralna okluzija	36 (8.5)	23	13 (7.7)	0.41

Podaci su prezentovani kao n (%), ili kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija i mediana/interkvartilni opseg; *HU – engl. *Hounsfield units*.

U multivarijantnom regresionom modelu su identifikovani sledeći nezavisni prediktori koji su uticali na nastanak moždanih lezija kod svih pacijenata uključenih u studiju (**Tabela 36**): porast vrednosti PSV-a prema CDS-u (OR=1.01, 95%CI 1.00-1.02, $P=0.035$), nestabilan plak koji je uočen tokom operacije (OR=1.81, 95%CI 1.07-3.03, $P=0.025$), Gray Vale klasa II plaka (OR=2.4, 95%CI 1.3-4.6, $P=0.005$), nepravilna (OR=1.8, 95%CI 1.02-3.1, $P=0.04$) i ulcerisana površina plaka prema CDS-u (OR=5.3, 95%CI 1.04-26.3, $P=0.044$), lipidni plak prema KT (OR=23.6, 95%CI 8.6-64.5, $P<0.001$), mešoviti plak prema KT (OR=2.8, 95%CI 1.3-5.7, $P<0.001$), nepravilna (OR=3.9, 95%CI 2.0-7.6, $P<0.001$) i ulcerisana površina plaka prema KT (OR=30.6, 95%CI 13.1-71.3, $P<0.001$). Jedini protektivni faktor su bile povećane vrednosti SAA (OR=0.13, 95%CI 0.02-0.85, $P=0.033$).

Tabela 36. Uni- i multivarijantna logistička regresija i identifikacija faktora rizika povezanih sa nastankom moždanih lezija u celoj kohorti pacijenata

Variable	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	OR	95%CI	P vrednost	OR	95%CI	P vrednost
Do 50 godina	1.91	1.04-3.48	0.036			
SAA	0.25	0.06-0.99	0.048	0.13	0.02-0.85	0.033
Stepen stenozе CDS	1.02	1.00-1.05	0.050			
PSV CDS	1.01	1.00-1.02	0.01	1.01	1.00-1.02	0.035
Nestabilan plak (tokom operacije)	2.03	1.23-3.36	0.006	1.81	1.07-3.03	0.025
Everziona EA	2.82	1.41-5.64	0.001			
EA sa patchom	7.4	2.31-23.65	<0.001			
Karotidni graft	6.5	2.39-17.6	<0.001			
Gray Vale klasа II	17.2	3.3-90.8	<0.001	2.4	1.3-4.6	0.005
Gray Vale klasа III	5.6	1.2-26.3	0.03			
Nepravilna površina plaka CDS	3.5	2.2-5.5	<0.001	1.8	1.02-3.1	0.04
Ulcerisana površina plaka CDS	11.7	5.5-26.1	<0.001	5.3	1.04-26.3	0.044
Stepen stenozе KT	1.03	1.00-1.05	0.02			
Porast vrednosti HU	0.99	0.99-0.99	<0.001			
Stepen stenozе 90-99% KT	1.8	1.08-3.1	0.024			
Lipidni plak (<50HU) KT	18.6	9-38.4	<0.001	23.6	8.6-64.5	<0.001
Mešoviti plak (50-120HU) KT	3.2	1.9-5.3	<0.001	2.8	1.3-5.7	<0.001
Nepravilna površina plaka KT	4.3	2.6-7.1	<0.001	3.9	2.0-7.6	<0.001
Ulcerisana površina plaka KT	27.7	13.7-56.1	<0.001	30.6	13.1-71.3	<0.001

Podaci su prikazani kao odnos šansi (engl. – *odds ratio*, OR) i 95% interval poverenja (engl. – *confidence interval*, CI); *CDS – engl. *Color Duplex scan*; *HU – engl. *Hounsfield units*, KT – kompjuterizovana tomografija, *SAA – serumski amilod A, *EA – endarterektomija, *PSV – eng. *Peak Systolic Velocity*.

5. DISKUSIJA

Ovim istraživanjem analizirana je kohorta od 412 pacijenata sa značajnom stenozijskom bolešću unutrašnje karotidne arterije, što predstavlja reprezentativan uzorak populacije sa uznapredovalom aterosklerotskom bolešću kao i faktorima rizika ateroskleroze. Vrednost ovog istraživanja ogleda se u istovremenoj analizi kliničkog statusa pacijenta (simptomatski prema asimptomatski), prisustva nemih moždanih lezija na KT endokranijuma, morfoloških karakteristika karotidnog plaka (DUS i KTA), intraoperativnih nalaza i inflamatornih biomarkera sa ciljem određivanja multivarijantnih prediktora ishemijskih moždanih lezija odnosno događaja. Ovakav sveobuhvatni pristup omogućava dublje razumevanje odnosa između morfologije plaka, njegove biološke aktivnosti i kliničke manifestacije cerebrovaskularne bolesti uzrokovane karotidnom stenozom.

Rezultati ove prospektivne studije jasno pokazuju da simptomatski i asimptomatski bolesnici sa hemodinamski značajnom stenozom unutrašnje karotidne arterije ($\geq 70\%$) predstavljaju dve biološki i morfološki različite populacije, uprkos formalno istom stepenu suženja. Ovaj nalaz ima značaj za savremeni koncept procene cerebrovaskularnog rizika, jer dodatno potvrđuje da stepen stenozе sam po sebi ne može biti jedini kriterijum za stratifikaciju rizika.

Karotidna aterosklerotska bolest i dalje predstavlja jedan od ključnih uzroka ishemijskog moždanog udara, pri čemu je tokom poslednje dve decenije došlo do pomaka u razumevanju rizika jer se pored stepena stenozе sve veća pažnja posvećuje morfologiji i “vulnerabilnosti” plaka (ulceracije, heterogenost, lipidno/nekrotično jezgro, intraplakalna hemoragija), kao i prisustvu subkliničkih cerebralnih oštećenja (nemi moždani infarkti, neme moždane lezije - NML) kao potencijalnih markera većeg embolijskog ili hemodinamskog rizika. Savremene smernice naglašavaju potrebu za strogim selekcionisanjem pacijenata korišćenjem prediktivnih modela, odnosno kombinovanjem kliničkih i morfoloških faktora rizika uz potrebu definisanja i optimalne medikamentozne terapije kao i individualizaciju indikacija za revaskularizaciju. Stoga, savremeni koncept “vulnerabilnog plaka” gde kompozicija i površina plaka kao i patološki nalazi na plaku (ulceracija, heterogenost, lipidno jezgro, intraplakalna hemoragija) mogu imati ključnu prognostičku vrednost za nastanak ishemijskih moždanih događaja je danas predmet različitih istraživanja. Ovo je naročito bitno kod pacijenata sa klinički asimptomatskim stenozama gde je ključno potrebno izdvojiti podgrupu koja je pod povišenim rizikom i pored odsustva kliničkih simptoma. Savremene preporuke naglašavaju značaj “high-risk” kliničkih i imidžing karakteristika pri selekciji pacijenata sa asimptomatskim stenozama za invazivno lečenje (155).

U kohorti od 412 pacijenata rezultati dobijeni analizom ispitivanih parametara su podeljeni u četiri podgrupe.

I podgrupa je obuhvatala pacijente koji su klinički bili asimptomatski odnosno nisu imali nikakve neurološke događaje u prethodnih šest meseci (cerebrovaskularni insult, tranzitorni ishemijski atak i amaurosis fugax) nasuprot simptomatskih pacijenata koji su navedene simptome imali u prethodnih šest meseci.

U ovoj kohorti asimptomatski bolesnici bili su statistički značajno stariji i imali su veću učestalost dijabetesa, koronarne arterijske bolesti, prethodnog infarkta miokarda i periferne arterijske bolesti. Ovakav profil ukazuje na izraženije sistemsko aterosklerotsko opterećenje. Suprotno tome, simptomatski bolesnici imali su višu prevalencu arterijske hipertenzije. Ova razlika podržava koncept da sistemska ateroskleroza i lokalne promene plaka koje vode ka njegovoj ranjivosti nisu identični procesi što može menjati raniju

doktrinu. Histopatološke studije su pokazale da ruptura plaka i embolizacija zavise pre svega od strukture fibrozne kape, veličine lipidnog jezgra i prisustva intraplakalne hemoragije, a ne isključivo od obima aterosklerozne (187). Drugim rečima, pacijent može imati izraženu polivaskularnu bolest, ali ukoliko je plak stabilne, kalcifikovane strukture, rizik od embolizacije može biti manji.

Statistički značajna razlika se pokazala u starosti između dve grupe pacijenata (70 nasuprot 67 godina). To se može objasniti time da su stariji pacijenti zbog češće pridruženih faktora rizika kao i sistemskih manifestacija ateroskleroze podložniji "skriningu" karotidne bolesti ultrazvučnim putem i samim tim detekciji hemodinamski značajnih stenoza karotidne arterije pre nego što daju simptome ishemijske prirode. Iako postoje smernice koje ne preporučuju skrining karotidne bolesti u opštoj populaciji preporučuju se ali nedovoljno jasno kod pacijenata koji imaju faktore rizika ateroskleroze što lekare drugih specijalnosti često navede da pacijenta upute i na dopunsku ultrazvučnu evaluaciju karotidnih arterija. Takođe visok procenat prethodne operacije kontralateralne unutrašnje karotidne arterije u asimptomatskoj grupi (17.1% prema 2.1%) sugerise da se radi o populaciji koja je već bila praćena i lečena uz adekvatnu sekundarnu prevenciju kao i primenu optimalne medikamentozne terapije. Sve navedeno može uticati na same karakteristike i stabilizaciju plaka i smanjenje rizika nastanka ishemijskih događaja (npr. veća zastupljenost statina i antiagregacione terapije) ali i zbog redovnih kontrola operisane strane može dovesti do blagovremene dijagnoze asimptomatskih stenoza kontralateralne karotidne arterije.

Simptomatski pacijenti su imali značajno veći procenat hipertenzije (97.9% prema 91.8%). To nam govori da hipertenzija ostaje jedan od najvažnijih populacionih faktora rizika za ishemijske i druge cerebrovaskularne događaje. Poznato je da je hipertenzija odgovorna za 3-4 puta povećanje rizika od aterosklerotskog oboljenja a u oko 35% slučajeva predstavlja čak i jedini faktor rizika te je stoga veoma važno na vreme doneti odluku o započinjanju terapije hipertenzije. Neke studije su pokazale smanjenje od 16% mortaliteta i morbiditeta od kardiovaskularnih bolesti već pri lečenju srednje i izražene hipertenzije, a kod starije populacije je ovaj uticaj značajno veći (45). Hipertenzija može doprineti destabilizaciji samog plaka kao i smanjenju cerebrovaskularne rezerve, naročito kod visokostepenih stenoza (155).

Sa druge strane, asimptomatski pacijenti su imali viši procenat dijabetesa, anamnezu prethodnog infarkta miokarda kao i periferne okluzivne bolesti. Ovo može biti u korelaciji i sa podatkom da je asimptomatska grupa pacijenata bila značajno starija i samim tim i je rastao apsolutni rizik za nastanak karotidne bolesti jer su svi oblici kardiovaskularnih bolesti češći kod starijih osoba. Određene studije su pokazale da se prevalenca intrakranijalne ateroskleroze povećava za 5% za svakih jednu godinu starosti (69). Asimptomatska karotidna stenoza često je udružena sa drugim manifestacijama sistemske ateroskleroze, posebno sa koronarnom arterijskom bolešću i brojne epidemiološke i kliničke studije pokazale su da značajan procenat pacijenata sa karotidnom aterosklerozom ima istovremeno prisutnu i koronarnu bolest, čak i u odsustvu kliničkih simptoma. Aterosklerotski proces može biti u isto vreme značajno zastupljen na različitim vaskularnim područjima, te se prisustvo aterosklerotskih promena na karotidnim arterijama može posmatrati kao marker generalizovane ateroskleroze. U pojedinim studijama je pokazano da između 40% i 60% pacijenata sa značajnom karotidnom stenozom ima i angiografski potvrđenu koronarnu arterijsku bolest. Pored toga, prisustvo karotidne ateroskleroze povezano je sa povećanim rizikom od budućih kardiovaskularnih događaja, uključujući infarkt miokarda i kardiovaskularnu smrt. Zbog toga se kod pacijenata sa karotidnom bolešću preporučuje sveobuhvatna procena kardiovaskularnog rizika i aktivno traženje drugih manifestacija aterosklerotske bolesti (188,189). Takođe i periferna arterijska okluzivna bolest može predstavljati marker sistemske ateroskleroze, te je kod ovih pacijenata značajno veća prevalencija asimptomatske karotidne stenoze u odnosu na opštu populaciju (190). Naši rezultati su takođe u saglasnosti sa studijama koje su prethodno pokazale da pacijenti sa dijabetesom imaju veću prevalenciju asimptomatske karotidne stenoze u poređenju sa osobama bez dijabetesa. Patofiziološki mehanizmi kod pacijenata sa šećernom bolešću koji uključuju endotelnu

disfunkciju, hroničnu inflamaciju i ubranu aterogenezu mogu dovesti do razvoja i progresije aterosklerotskog plaka u karotidnim arterijama. Takođe je pokazano da je dijabetes povezan ne samo sa većom učestalošću karotidne stenoze već i sa većom nestabilnošću aterosklerotskog plaka i povećanim rizikom od cerebrovaskularnih događaja (191).

Potrebno je je naglasiti da ovakve razlike ne moraju nužno značiti da pacijenti u asimptomatskoj grupi ipaju nizak rizik; naprotiv, prisustvo sistemske ateroskleroze pre svega udružene koronarne i periferne arterijske bolesti povećava ukupni vaskularni rizik. Treba napomenuti da nije bilo razlike u učestalosti pušenja u dve ispitivane grupe. Samo pušenje vodi ka nastanku ateroskleroze i razvoju značajne karotidne stenoze ali simptomatologija kao i tip kardiovaskularnog dešavanja (koronarni ili cerebrovaskularni) može zavisiti od lokalnih karakteristika plaka i same cerebralne rezerve, što je u skladu sa savremenim konceptom da je lokalna vulnerabilnost plaka ključna determinanta ipsilateralnih neuroloških događaja (192).

U simptomatskoj grupi pacijenata dominantan tip simptoma je bio ishemijski moždani udar (61,5%) nakon toga tranzitorni ishemijski atak (27,1%) odnosno amaurosis fugax (11,5%). Ovakva distribucija simptomatologije je očekivana u kohorti pacijenata koji imaju stenozu unutrašnje karotidne arterije $\geq 70\%$ i u saglasnosti je sa prethodnim studijama u kojima u simptomatologiji i dominiraju hemisferični neurološki simptomi (ishemijski moždani udar i TIA) dok je retinalna ishemija u vidu amaurosis fugax ređa, ali predstavlja dobro prepoznat oblik embolizacije iz aterosklerotskog plaka unutrašnje karotidne arterije. Ovo nam ukazuje da simptomatska karotidna bolest nije homogena i da klinički spektar može zavisiti od različitih mehanizama nastanka (embolizacija prema hemodinamski poremećaji), razlike u vulnerabilnosti plaka kao i razlike u kolateralnoj cirkulaciji i cerebrovaskularnoj rezervi (193).

U literaturi postoji više studija koje ukazuju na povezanost povišenih vrednosti lipida i inflamatornih markera sa simptomatskom karotidnom bolešću, odnosno sa većim rizikom pojave cerebrovaskularnih simptoma kod pacijenata sa karotidnom stenozom. U studiji Šilingera i saradnika pokazano je da su vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP) značajno povišene kod pacijenata sa simptomatskom karotidnom stenozom, što ukazuje na aktivniji inflamatorni proces u aterosklerotskom plaku i veću sklonost ka destabilizaciji plaka i embolizaciji. Takođe, povišene vrednosti lipidnih parametara, posebno LDL-holesterola, povezane su sa povećanom akumulacijom lipida u aterosklerotskom plaku i njegovom vulnerabilnošću. Studija Cakasa i saradnika pokazala je da kombinacija povišenih lipidnih parametara, pre svega LDL frakcije holesterola i inflamatornih markera predstavlja značajan faktor rizika za pojavu simptoma kod pacijenata sa značajnom aterosklerotiskom bolešću. U našoj studiji analizom standardnih laboratorijskih parametara (vrednosti lipida, CRP, fibrinogen, D-dimer, sedimentaciona eritrocita) nisu nađene razlike između ispitivanih grupa. Ovalav nalaz se takođe često viđa u studijama koje analiziraju simptomatologiju karotidne bolesti kao i analizu plaka. Ovi "klasični" sistemski markeri inflamacije mogu biti nespecifični i pod snažnim uticajem terapije koju pacijent uzima (statini, antiagregaciona terapija), vremenom uzorkovanja i komorbiditetom (194,195).

Jedina statistički značajna razlika između grupa pacijenata je nađena u vrednostima serumskog amiloida A (SAA) koji je bio viši u asimptomatskoj grupi. Ovakav nalaz treba oprezno tumačiti iz nekoliko razloga. Prvo, biomarkeri su rađeni na malom uzorku pacijenata, ukupno 31 od kojih je samo 7 bilo simptomatskih što povećava rizik slučajnog nalaza. Drugo, SAA je akutno-fazni protein i može reflektovati i druge inflamatorne procese tako da povišene vrednosti mogu odražavati i neke druge komorbiditete (npr. reumatoidni artritis, oboljenja jetre gde se SAA sintetiše), subkliničke infekcije ili hroničnu inflamaciju nezavisno od vulnerabilnosti karotidnog plaka. Prethodno je takođe pokazano da su u našoj grupi asimptomatski pacijenti imali viši procenat dijabetesa, anamnezu prethodnog infarkta miokarda kao i periferne okluzivne bolesti što samo po sebi može govoriti u prilog jačem inflamatorinom

odgovoru ovih pacijenata. Takođe, vrednosti biomarkera su merene u određenom trenutku te je bez serijskih merenja kao i praćenja pacijenata teško proceniti da li povišene vrednosti predstavljaju stabilan fenotip ili prolazno stanje prouzrokovano drugim bolestima (196). Imajući u vidu navedene analize možemo zaključiti da sistemski biomarkeri sami po sebi možda nisu dovoljni za diferenciranje grupe pacijenata koji bi prema laboratorijskim analizama bili u većem riziku od nastanka ishemijskih moždanih događaja. Ipak, uključivanje panela novih biomarkera (IL-6, matriks metaloproteinaze, TNF- α , LpPLA2 itd.) je metodološki snažan korak ka eventulanoj multimodalnoj stratifikaciji rizika karotidne bolesti što je sve aktuelnije u literaturi. Ipak, za bolju procenu biomarkera ateroskleroze kao faktora vulnerabilnosti karotidnog plaka neophodna je validacija na većem i uravnoteženijem uzorku.

Iako sama analiza intraoperativnih parametara nema prognostičku vrednost pomenućemo nekoliko značajnih razlika. U simptomatskoj grupi je značajno veći procenat pacijenata bio podvrgnut operativnom lečenju (91.7% prema 76.9%) uključujući i otvoreno hirurško lečenje i karotidni stenting što je u saglasnosti sa standardnom praksom i preporukama o koristi KEA, jer simptomatska stenozantna bolest predstavlja jasniju indikaciju za revaskularizaciju (155). Takođe shodno aktuelnim preporukama u asimptomatskoj grupi pacijenata je karotidni stenting bio više zastupljeniji nego u simptomatskoj grupi dok je rekonstrukcija karotidne arterije primemnom grafta bila više primenjivana u simptomatskoj grupi pacijenata što se može objasniti karakterom plaka koji najčešće nije kalcifikovan, nemogućnošću adekvatne endarterektomije i stoga slobodnije i “sigurnije” primene grafta u cilju sprečavanja postoperativnih embolijskih komplikacija. Posebno su važna dva intraoperativna nalaza a to su veća učestalost postojanja nestabilnog plaka (47.5% prema 29.3%) kao i intraplakalne hemoragije (8.8% prema 2%) u simptomatskoj grupi pacijenata. Ovo je klinički vrlo relevantno, jer intraplakalna hemoragija i nestabilan plak predstavljaju poznate histopatološke korelate vulnerabilnosti te su ti plakovi skloniji rupturi i embolizaciji. Iako intraoperativni opis nije histološka verifikacija, činjenica da se intraoperativno češće registruju znaci nestabilnog plaka u simptomatskoj grupi ide u prilog tome da ovi morfološki markeri imaju realnu kliničku podlogu.

Hemodinamski značajna karotidna stenoza može direktno uticati na dva načina. Prvi mehanizam predstavlja hipoperfuzija koja je veoma retka imajući u vidu veoma bogatu kolateralnu moždanu cirkulaciju i najčešće se javlja kod pacijenata koji imaju tešku okluzivnu bolest više krvnih sudova i to može biti prisutno kod značajnih stenozantnih promena i karotidne i vertebralne cirkulacije. Stoga je embolizacija sa karotidnog plaka kod značajnih stenozna glavni uzrok ishemijskih moždanih događaja (87). Plak i stenoza unutrašnje karotidne arterije se mogu lako dijagnostikovati neinvazivnim duplex ultrazvučnim pregledima. Ipak, težina stenozne karotidne arterije je samo jedan faktor uključen u identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom od budućeg ishemijskog moždanog udara tako da je identifikacija ranjivih plakova ključna. Ovi plakovi najčešće imaju tanku fibroznu kapu koja prekriva veliko nekrotično lipidno jezgro i često sadrži intraplakalno krvarenje. Na samu nestabilnost plaka utiču različiti patofiziološki mehanizmi koji uključuju inflamaciju, degradaciju ekstracelularnih komponenti matriksa posebno matriksnim metaloproteinazama i neovaskularizaciju naročito ako su svi ovi mehanizmi udruženi sa pratećim bolestima (197).

Ekstenzivnost i same karakteristike aterosklerotskog plaka, uključujući kalcifikacije, iregularnost lumena, ulceracije (koje predstavljanju površinski defekt > 2 mm) i ehogenosti (homogen naspram heterogenog) određuju se Duplex ultrasonografskim ispitivanjem u B-mod snimanju. Plak koji redukuje lumen sa velikim eholucenentnim regionima može ukazivati na nestabilan plak uzrokovan krvarenjem ili degeneracijom unutar plaka (97). ACSRS studija je pokušala da utvrdi potencijal stratifikacije cerebrovaskularnog rizika na osnovu stepena stenozne, kliničkih karakteristika i ultrazvučnih karakteristika plaka kod pacijenata sa asimptomatskom stenozom karotidne arterije. Ova prospektivna kohortna studija koja je obuhvatila 1121 pacijenta sa asimptomatskom stenozom unutrašnje karotidne arterije od 50% do

99% koji su praćeni u intervalu od 6 do 96 meseci je otkrila neke karakteristike povezane sa povećanim rizikom od ipsilateralnih cerebralnih ili retinalnih ishemijskih događaja. Kombinacije ovih karakteristika mogle su podeliti pacijente u različite nivoe rizika od moždanog udara tako da su istraživači zaključili da je stratifikacija cerebrovaskularnog rizika povezana sa bolešću karotidne arterije korišćenjem kombinacije kliničkih i ultrazvučnih karakteristika plaka moguća (99). ICAROS studija (*Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke*) je takođe ispitivala rizik ishemijskih cerebrovaskularnih događaja kod pacijenata sa značajnom stenozom karotidnih arterija na osnovu određenih ultrazvučnih parametara a pre svega GSM. Ova studija je bila jedna od prvih koja je sugerisala procenu morfologije plaka pomoću DUS-a u planiranju lečenja, odnosno kada treba raditi otvoreno hirurško lečenje a izbegavati karotidni stenting (119).

Simptomatska grupa u našoj studiji imala je značajno veći procenat Gray-Weale klase II i III, nepravilnih i ulcerisanih površina, heterogene kompozicije plaka kao i veći procenat stenoza 90–99%. Ovi parametri predstavljaju klasične ultrasonografske markere vulnerabilnosti. Sa druge strane asimptomatski pacijenti su češće imali stabilne, kalcifikovane plakove koji su prema kategorizaciji svrstani u Gray-Weale klasu IV kao i pravilnu površinu.

Eholucentni i heterogeni plakovi povezani su sa većim sadržajem lipida i intraplakalne hemoragije, što je potvrđeno u brojnim korelacionim studijama između ultrazvučnih analiza karotidnog plaka kao i histopatologije intraoperativno uzetih uzoraka. Oksfordska studija plaka iz 2006.godine (*Oxford plaque study*) je jedna od studija koja je ispitivala patohistologiju simptomatskih karotidnih plakova kod pacijenata koji su podvrgnuti KEA. Većina plakova je pokazala rupturu fibrozne kape (58,1%), intraplakalnu hemoragiju (64,6%) i izraženu inflamatornu reakciju plaka (66,8%) na histološkom pregledu. Ukupno 64% pacijenata koji su imali simptomatsku karotidnu bolest je imalo „nestabilan“ plak. Prevalencija patohistoloških nalaza bila je slična kod pacijenata sa svim ishemijskim moždanim događajima uključujući moždani udar, TIA i AF (86). Naši nalazi su u potpunoj saglasnosti sa tim konceptom. Posebno je značajan nalaz da je simptomatska grupa imala gotovo četiri puta veći procenat ulcerisanih plakova. Ulceracija predstavlja morfološki dokaz rupture fibrozne kape i direktan supstrat za tromboembolijske događaje. U našoj studiji je ulceracija prisutna kod simptomatske grupe u 28.1% naspram 6.6% u asimptomatskih, što predstavlja veoma snažnu asocijaciju koja se lako uklapa u mehanizam arterio-arterijske embolizacije. Time se dodatno potvrđuje da je klinička simptomatologija odraz biološke nestabilnosti plaka i nosi posebno važnu prognostičku poruku, jer je vezana za trombogenost i mikroembolizaciju (198). Ovo je u saglasnosti sa prethodnim studijama i metanalizama. Meta-analiza koju su objavili Gao i saradnici je obuhvatila učestalost patoloških karakteristika kod simptomatskih i asimptomatskih karotidnih plakova u smislu ulceracije, tromboze i intraplakalne hemoragije. U meta-analizu je uključeno ukupno 16 studija koje su ispitivale 2839 plakova uzetih nakon endarterektomije. Rezultati ove velike meta-analize su pokazali da je ulcerisani karotidni plak bio značajno povezan sa neurološkim događajima (94).

Iako je stepen stenozе takođe pokazao razliku u simptomatskoj grupi pacijenata (više pacijenata sa stenozom od 90–99% i samim tim i višim PSV-om) naši podaci sugerišu da stepen stenozе ne treba posmatrati izolovano. Vidimo da i u grupi pacijenata koji su bili asimptomatski postoji veliki procenat visokih stenozа (80-89% i 90-99%) ali je ključna karaktersitika to što je fenotip plaka stabilniji (više Gray-Weale klase IV i pravilne površine).

Zaključak ove analize nam govori da u populaciji sa već visokim stepenom stenozе ($\geq 70\%$), Dupleks-ultrasonografski parametri (heterogenost plaka kao i prisustvo ulceracija) mogu obezbediti dodatnu diskriminaciju rizika, odnosno objasniti zašto deo pacijenata razvije simptome, a deo ostane asimptomatski. To je ključna tačka za diskusiju koja nam govori da kod asimptomatskih pacijenata sa

stenozom $\geq 70\%$, odluka o intervenciji postaje smislenija kada se detektuju “high-risk” karakteristike plaka, što je u skladu sa savremenim preporukama (155, 197).

KTA analiza u našoj studiji pružila je dodatnu objektivizaciju morfoloških razlika između dve ispitivane grupe. Nalazi KTA pregleda su u potpunoj korelaciji sa DUS ispitivanjima i idu u prilog samom konceptu vulnerabilnosti plaka. Simptomatska grupa pacijenata je češće imala niži denzitet plaka, veću zastupljenost lipidnih i mešovityh plakova, kao i upečatljivo veću zastupljenost ulceroznih plakova (47.9% prema 12.3%) i heterogenu kompoziciju plaka. Pored toga prosečan stepen stenozе je numerički bio viši u simptomatskoj grupi pacijenata ali se slično kao i sa rezultatima ultrazvučnih ispitivanja ne može posmatrati kao važan prognostički parametar obzirom na karakter plaka kao i generalno visok stepen stenozа u obe grupe.

Brojne studije koje su ispitivale korelaciju između KTA karakteristika karotidnog plaka i simptomatologije pokazale su da plakovi sa atenuacijom < 50 HU odgovaraju lipidnom nekrotičnom jezgru, koje je najvažniji prediktor rupture plaka i cerebralnih ishemijskih događaja (199,200). Gupta i saradnici su u svojoj meta-analizi pokazali da niske HU vrednosti mogu predstavljati nezavisne prediktore ipsilateralnog moždanog udara i drugih ishemijskih moždanih događaja (201). Naši rezultati se uklapaju u ova istraživanja, jer je simptomatska grupa imala značajno veći procenat plakova sa atenuacijom ispod 120 HU odnosno plakova koji su prema kategorizaciji svrstane u lipidne i fibrozne odnosno mešovite i samim tim nosili veći rizik ishemijskih komplikacija. Sa druge strane, asimptomatska grupa imala je dominantno kalcifikovane plakove sa atenuacijom većom od 120 HU, pravilnu površinu plaka i višu srednju HU vrednost merenu na više različitih mesta na samom plaku. Kalcifikacija se u savremenoj literaturi sve češće smatra markerom stabilizacije plaka, jer ukazuje na hroničnu organizaciju aterosklerotske lezije (202). Iako kalcifikacija nije apsolutno zaštitna, njen značajno veći procenat u asimptomatskoj grupi podržava hipotezu da struktura plaka ima presudnu ulogu u kliničkom ishodu i ispoljavanju simptomatologije. Treba napomenuti da pragovi HU koji se koriste (lipidni < 50 HU, mešoviti 50–119/120 HU, kalcifikovani > 120 HU) mogu zavisiti od tipа skenera, protokola kao i brzine odnosno količine kontrasta koji se administrira. U tom pogledu pozitivna stvar u ovoj studiji je ta da su sva ispitivanja učinjena na istom aparatu i po već uobičajenom protokolu za ispitivanje pacijenata koji imaju karotidnu bolest.

Rezultati analize ove podgrupe pacijenata u ovom istraživanju snažno podržavaju radnu hipotezu da se rizik ishemijskih moždanih događaja može procenjivati na osnovu karakteristika plaka na unutrašnjoj karotidnoj arteriji. Simptomatski pacijenti imaju značajno vulnerabilniji morfološki profil na DUS i KTA ispitivanju. Taj profil uključuje postojanje ulceracija, heterogene kompozicije karotidnog plaka, niže vrednosti atenuacije merene HU koje idu u prilog većoj zastuplenosti lipidnih i fibroznih plakova uz intraoperativnu potvrdu nalaza (veći procenat nestabilanih plakova kao i intraplakalne hemoragije konstatovane prilikom operativnog lečenja). Ovakvi nalazi su u skladu sa savremenim trendom da se kod asimptomatskih stenozа karotidnih arterija ne treba ne oslanjati isključivo na procenat suženja, već na kombinaciju kliničkih i dijagnostičkih “high-risk” karakteristika.

II podgrupa je analizirala simptomatsku grupu pacijenata ($n=96$) koji su imali neurološke događaje u prethodnih šest meseci prema razvoju kliničke slike (cerebrovaskularni insult prema tranzitorni ishemijski atak prema amaurosis fugax). Glavni nalaz ovog dela istraživanja jeste da između ove tri grupe nisu potvrđene statistički značajne razlike u najvećem broju ispitivanih demografskih, kliničkih, laboratorijskih, operativnih i ultrasonografskih parametara. Ovakav rezultat ukazuje da, jednom kada karotidna bolest postane klinički manifestna, različiti oblici simptomatologije verovatno dele veliki broj zajedničkih patofizioloških mehanizama i sličan profil ukupnog aterosklerotskog opterećenja.

U ovoj podgrupi koja je analizirala starost, pol, indeks telesne mase, kao i klasični faktori rizika ateroskleroze nisu se značajno razlikovali u grupama sa moždanim udarom, TIA i amaurosis fugax-om. To je važno, jer sugerise da tip kliničke manifestacije simptomatske karotidne bolesti nije jednostavno određen opštim kardiovaskularnim profilom pacijenta, već verovatno zavisi od složenije interakcije

između lokalne morfologije plaka, embolijskog potencijala ali i cerebralne hemodinamike i kvaliteta kolateralne cirkulacije. Sličan zaključak naveden je i u ranijim studijama koje nisu našle jasnu vezu između opštih kliničkih karakteristika i specifične vrste neurološke prezentacije kod simptomatske karotidne stenoze (193). Drugim rečima, sama činjenica da pacijent već ima simptomatsku bolest je od većeg kliničkog interesa od pitanja koji se simptom razvio. Ovo je u skladu sa kliničkom praksom, gde su moždani udar, TIA i amaurosis fugax različite kliničke ekspresije istog embolijskog procesa, a razlike među njima često zavise od veličine embolusa, distalnog vaskularnog sliva i trajanja perfuzionog poremećaja (203). U tri kohorte pacijenata klasični faktori rizika i ostale manifestacije aterosklerotske bolesti (hipertenzija, šećerna bolest, pušenje, koronarna bolest, periferna okluzivna arterijska bolest) se međusobno ne razlikuju značajno. Prisustvo hipertenzije je gotovo univerzalno, a raspon ostalih faktora nema statističku značajnost.

Ni u laboratorijskim parametrima nisu potvrđene značajne razlike između tri simptomatske grupe. Iako su CRP i fibrinogen pokazivali određenu tendenciju ka razlikama ($P=0.09$), statistička značajnost nije zabeležena. Ovakav nalaz dodatno podržava stav da rutinski sistemski inflamatorni i metabolički markeri verovatno nisu dovoljno specifični da diferenciraju tip akutne neurološke prezentacije kod pacijenata sa već postojećom simptomatskom karotidnom stenozom. Slična zapažanja postoje i u literaturi, gde su brojni laboratorijski parametri pokazali ograničenu sposobnost da razlikuju asimptomatske od simptomatskih bolesnika, a još manje da precizno razdvoje podtipove simptoma (195). Odsustvo razlika u laboratorijskim parametrima u ovoj studiji može se objasniti činjenicom da se svi pacijenti nalaze u fazi već razvijene aterosklerotske bolesti sa visokim stepenom stenoze, gde sistemski inflamacija i metabolički poremećaji verovatno deluju kao opšti faktori rizika, ali ne određuju specifičan oblik kliničke prezentacije. Ipak treba naglasiti da odsustvo razlike ne znači odsustvo biološkog značaja inflamatornog odgovora. Ipak, za precizniju diferencijaciju kliničke slike verovatno je potreban značajniji uzorak pacijenata sa specifičnijim "novim" biomarkerima uz serijska merenja ali i kombinacijom sa dijagnostičkim kriterijumima (DUS ili KTA). Kao što smo napomenuli CRP i fibrinogen imaju granične p-vrednosti ali i numeričke razlike koje sugerisu da bi možda veće kohorte pokazale statističku razliku. Patofiziološki, sistemski markeri inflamacije (CRP, fibrinogen) više govore o inflamatornom stanju i prokoagulabilnosti koja možda i nema veze sa lokalnom intraplakalnom inflamacijom (makrofagi, neovaskularizacija, tanka fibrozna kapa) koja je direktno vezana za destabilizaciju i embolizaciju. Zato se u literaturi sve više naglašava da rutinski CRP nije dovoljno specifičan marker za fenotip događaja, iako može biti povezan sa ukupnim vaskularnim rizikom (204). U perspektivi ovakve nalaze je možda korisno uporediti sa patohistološkim nalazima intraoperativno uzetih plakova gde se jasno može proceniti da li su povišene vrednosti inflamatornih parametara u vezi sa infiltracijom plaka.

Analizom operativnih parametara takođe nisu nađene statistički značajne razlike između tri ispitivane grupe. To može ukazivati da tip neurološke prezentacije nije bio jasno praćen razlikama u izboru metoda hirurške rekonstrukcije, netolerisanju klemovanja, učestalosti intraoperativno procenjenog nestabilnog plaka, intraplakalne hemoragije ili postoperativnih komplikacija. Ovaj nalaz sugerise da je u okviru već simptomatske populacije sličan fenotip karotidnih plakova. Ipak, treba imati u vidu da je broj pacijenata, naročito u grupi sa amaurosis fugax-om mali. Zbog toga postoji realna mogućnost da studija nije imala dovoljnu statističku snagu da otkrije suptilnije razlike između podgrupa. Ovo je posebno važno za parametre poput intraplakalne hemoragije ili postoperativnih komplikacija, gde su apsolutni brojevi bili niski. Stoga se može zaključiti da je indikacija za intervenciju u simptomatskoj kohorti prvenstveno stepen stenoze i simptomatologija a ne tip simptoma. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, insult, TIA i amaurosis fugax imaju istu potrebu za tretmanom uključujući i urgentnu karotidnu endarterektomiju obzirom da plakovi kod ovih pacijenata imaju veliki embolijski potencijal.

Jedan od važnijih nalaza je da među simptomatskim pacijentima nije bilo značajne razlike u DUS karakteristikama plaka prema tipu neurološkog događaja. Gray-Weale klasa, površina plaka, heterogenost, stepen ipsilateralne i kontralateralne stenoze, PSV i PSV odnos se nisu razlikovali u tri ispitivane grupe ove kohorte. Ovaj rezultat je veoma zanimljiv jer se dobro uklapa u pretpostavku da ehomorfologija plaka

razlikuje simptomatske od asimptomatskih bolesnika, ali ne mora nužno razlikovati podtipove simptoma unutar simptomatske grupe. Golledge i saradnici su pokazali da su eholucentni i ulcerisani plakovi češći kod simptomatskih pacijenata, ali da unutar simptomatske populacije nisu jasno razlikovali tip prezentacije (203). Ovaj nalaz je veoma značajan i govori nam da jednom kada pacijent postane simptomatski, u DUS ispitivanju i analizi plaka već dominira vulnerabilni fenotip (heterogenost, nepravilna/ulcerisana površina, niža ehogenost) i ti parametri više ne razdvajaju tip neurološkog događaja jer sam događaj može zavisiti od veličine i broja mikroembolusa, trenutne hemodinamike, perfuzijske rezerve i kolaterala, kao i vulnerabilnosti zahvaćene teritorije. Sa druge strane, neke starije studije ukazivale su da je amaurosis fugax češće povezan sa tamnijim i potencijalno embologenijim plakovima kao i prisustvom visokostepenih stenoza nego TIA ili moždani udar (205). Naši rezultati nisu potvrdili takvu razliku na DUS-u što se može objasniti činjenicom da tip simptoma ne zavisi samo od karakteristika plaka, već i od veličine zahvaćenog područja ishemijom ali i veličine embolijskog materijala. Zbog toga se može zaključiti da je DUS u našoj studiji bio vrlo efikasan za razlikovanje simptomatske od asimptomatske bolesti, ali manje pogodan za razlikovanje ishemijskog moždanog udara od TIA i AF što je u skladu sa nekim prethodno objavljenim publikacijama (197,198).

Za razliku od DUS nalaza, KTA analiza je pokazala jednu potencijalno značajnu razliku a to je da je mešovita komponentna plaka bila statistički značajno češće prisutna kod pacijenata sa amaurosis fugax-om u odnosu na ostale pacijente (54.5% prema 32.2% prema 15.4%, $P=0.05$). Iako ostali KTA parametri nisu imali statističku značajnost, ovaj nalaz može imati patofiziološku osnovu. Amaurosis fugax se klasično smatra manifestacijom retinalne embolizacije, često uzrokovane manjim, prolaznim embolusima iz karotidnog plaka. Ako mešoviti plak ima kombinaciju lipidno-fibroznih komponenti sa površinskim nepravilnostima i mikroerozijama, može generisati mikroemboluse dovoljno male da zahvate retinalnu cirkulaciju i izazovu amaurosis fugax, ali ne nužno dovoljne da izazovu trajni hemisferni infarkt. To bi objasnilo veću učestalost mešovitih plakova kod pacijenata koji su imali amaurosis fugax. Ipak, ovaj nalaz treba tumačiti oprezno. Grupa sa amaurosis fugax-om je brojala samo 11 bolesnika, pa postoji mogućnost da se radi o graničnoj statističkoj razlici koja zahteva potvrdu na većem uzorku tako da ovo može biti indikativan nalaz koji nam može sugerisati da KTA možda bolje od DUS-a detektuje promene u kompoziciji plaka relevantne za različitu kliničku manifestaciju simptomatske bolesti (206).

Analiza parametara je pokazala da nema drugih značajnih razlika između tri podgrupe ove kohorte. Odsustvo statistički značajnih razlika između podgrupa simptomatskih pacijenata može se objasniti na time da moždani udar, TIA i AF nisu tri potpuno odvojena entiteta, već tri kliničke forme iste bolesti, pri čemu ishod zavisi od prethodno pomenutih parametara koji se tiču pre svega stanja intrakranijalne cirkulacije i vulnerabilnosti moždane mase. Takođe, mali broj pacijenata u TIA i naročito AF grupi smanjuje statističku snagu studije. Stoga je moguće da stvarne biološke razlike postoje, ali da u ovoj kohorti nisu dovoljno izražene da budu pouzdano dokazane standardnim kliničkim i dijagnostičkim parametrima.

Sa praktičnog stanovišta, rezultati analize ove grupe pacijenata sugerišu da nakon pojave simptoma sama činjenica da je bolest simptomatskog karaktera ostaje dominantna za procenu rizika i terapijsku odluku, dok precizna vrsta simptoma ima manji značaj u pogledu većine ispitivanih karotidnih karakteristika. Ovo je važno, jer podržava savremeni klinički pristup u kome su svi oblici ipsilateralne simptomatologije povezane sa karotidnom bolešću (moždani udar, TIA i amaurosis fugax) indikatori povećanog rizika i razlog za brzu procenu potrebe za revaskularizacijom. Rezultati analize u klinički simptomatskoj grupi pacijenata prema razvoju kliničke slike pokazuju da između bolesnika sa cerebrovaskularnim insultom, tranzitornim ishemijskim atakom i amaurosis fugax-om ne postoje značajne razlike u većini demografskih, kliničkih, laboratorijskih, operativnih i DUS parametara, što ukazuje na zajedničku patofiziološku osnovu simptomatske karotidne bolesti. Jedina izdvojena razlika dobijena KTA analizom bila je češća mešovita komponenta plaka kod pacijenata sa amaurosis fugax-om, što može

ukazivati na specifičan embolijski fenotip plaka u smislu eventualnog postojanja mikroembolizacija, ali taj nalaz zahteva potvrdu na većem uzorku. U celini, ovi rezultati sugerišu da morfologija plaka ima veću vrednost u razlikovanju simptomatske od asimptomatske bolesti nego u razlikovanju pojedinih tipova simptomatske prezentacije.

III podgrupa je analizirala dve grupe kod asimptomatskih pacijenata. Ovi ispitanici su bili podeljeni u dve grupe u odnosu na postojanje ili odsustvo nemih moždanih lezija na KT endokranijuma.

U ovoj grupi je ispitivano 316 klinički asimptomatskih pacijenata. Rezultati su pokazali da su određene karakteristike plaka uočene ultrazvukom ili KTA nezavisni prediktori, značajno povezani sa pojavom nemih moždanih lezija (NML) kod pacijenata sa asimptomatskom bolešću karotidnih arterija.

Optimalno kliničko zbrinjavanje asimptomatske ekstrakranijalne karotidne stenoze zasniva se na dva osnovna pitanja: koliki je rizik od moždanog udara povezan sa identifikovanom karotidnom lezijom i koliki je proceduralni rizik intervencije kod pojedinačnog pacijenta? Iako oba pitanja uključuju brojne nijanse i faktore specifične za pacijenta, temeljna procena ova dva domena ključna je za izbor najadekvatnije terapijske strategije. U studiji ACSRS prisustvo NML u ipsilateralnoj hemisferi mozga kod pacijenata sa umerenom i teškom asimptomatskom stenozom karotidne arterije bilo je povezano sa povećanim rizikom od ipsilateralnih hemisfernih neuroloških događaja i moždanog udara u poređenju sa pacijentima bez takvih infarkta (13). Na osnovu toga, NML se mogu koristiti kao surogat markeri moždanog udara, a analiza prediktora SBL može se smatrati analizom prediktora moždanog udara (139).

U ovom istraživanju učestalost NML na KT pregledu endokranijuma kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom iznosila je 22,8% (n=72). Slične stope, koje variraju između 10% i 24%, već su ranije opisane. U ACES studiji (Asymptomatic Carotid Emboli Study) početna prevalencija NML iznosila je 15%. Ovo je u skladu sa našim nalazima, gde je većina pacijenata imala infarkte u subkortikalnim regionima i bazalnim ganglijama. Sa sve većom dostupnošću i liberalnijom primenom KT, tihe moždane lezije se sve češće otkrivaju. Njihovo prisustvo može odgovarati cerebrovaskularnim ishemijskim događajima ili biti povezano sa atrofijom mozga, koja odražava kumulativno neurološko oštećenje (90,102,207). Pored rizika od moždanog udara, NML su povezane sa značajno povećanim rizikom od poremećaja raspoloženja i hoda, kognitivnog oštećenja i demencije. Zbog toga se mogu smatrati markerima ranjivosti moždanog tkiva. Pored karotidne stenoze, pokazano je da su starija životna dob i kardiovaskularni faktori rizika, naročito hipertenzija, atrijska fibrilacija i prolazni foramen ovale, povezani sa pojavom NML (208). Podgrupa pacijenata sa atrijskom fibrilacijom i otvorenim foramenom ovale bila je isključena iz studije, kao i pacijenti sa valvularnim srčanim bolestima, srčanom insuficijencijom, ventrikularnim aneurizmama i drugim stanjima sa trombogenim i emboligenim potencijalom: neaterosklerotskom bolešću karotida, značajnim aterosklerotskim promenama u aortnom luku, hiperkoagulabilnim stanjima (urođena ili stečena trombofilija, maligne bolesti i dr.). Takođe, karotidna ateroskleroza može doprineti razvoju NML tako što predstavlja izvor mikroembolizacije ili izaziva cerebralnu ishemiju u prisustvu hemodinamski značajne stenoze, što na kraju može dovesti do atrofije mozga. To može biti izazvano lokalnom vaskularnom degeneracijom koja dovodi do hipoperfuzije ili akutnom ishemijom izazvanom distalnom embolizacijom poreklom iz srca ili velikih arterija, kao i hronično smanjena cerebralna perfuzija. Sitni mikroembolusi, sastavljeni od agregata trombocita ili kristala holesterola, mogu se oslobađati sa površine karotidnih plakova. Zbog toga se ovi infarkti smatraju markerima aktivne ulceracije karotidnog plaka, na osnovu korelacija između postoperativnih pregleda karotidnih plakova i KT nalaza kod istih pacijenata (209,210,211,212).

Klinički značaj NML u asimptomatskoj karotidnoj bolesti ustvari se odnosi na savremeno razumevanje karotidne ateroskleroze odnosno činjenice da klinički asimptomatska bolest ne mora nužno značiti odsustvo cerebralnog oštećenja. NML se ne mogu gledati kao benigni, uzgredan nalaz – oni su jako povezani sa povećanim rizikom budućeg kliničkog moždanog udara i kognitivnog pada i demencije, čak i

kada su inicijalno bez neurološkog deficita. U velikim sistematskim pregledima i meta-analizama, prisustvo tih lezija udvostručuje (ili približno udvostručuje) rizik budućeg moždanog udara u opštoj populaciji i u grupi pacijenata sa vaskularnim faktorima rizika. U kontekstu asimptomatske karotidne stenoze, subklinički, nemi infarkti predstavljaju svojevrstan dokaz da je cerebrovaskularni sistem već bio izložen embolijsko-hemodinamskom oštećenju, što praktično približava asimptomatskog pacijenta simptomatskoj grupi i samim tim može imati uticaja na procenu koristi od operativnog lečenja u odnosu na medikamentoznu terapiju obzirom na povećan rizik od ispsilateralnog moždanog udara. Kao što smo već pomenuli savremene smernice i objavljene publikacije sve više ističu da se odluke ne smeju bazirati samo na procentu stenoze, već i na markerima visokog rizika plaka i ali i dokazima cerebralnog oštećenja što u ovom slučaju predstavljaju neme moždane lezije. (102,155,201,213).

U analiziranim demografskim parametrima nije nađena značajna razlika u starosti ili indeksu telesne mase između pacijenata sa i bez nemih moždanih lezija. U našim podacima, pacijenti bez nemih lezija češće su bili ženskog pola, što znači da je muški pol bio zastupljeniji u grupi sa nemim lezijama. Ovaj nalaz je dodatno potvrđen u multivarijantnoj analizi, gde je muški pol identifikovan kao nezavisni prediktor pojave nemih moždanih lezija. ($OR \approx 2,05$). Polne razlike u aterosklerotskoj bolesti opisane su u brojnim studijama. Muškarci imaju veću incidencu ateroskleroze i raniju pojavu vaskularnih događaja, dok se kod žena zaštitni efekat estrogena smatra jednim od mogućih objašnjenja kasnijeg razvoja bolesti. Muškarci u proseku ranije razvijaju klinički značajnu aterosklerozu kao i veću učestalost morfološki rizičnih karakteristika plaka u pojedinim studijama. Kod žena se češće viđa drugačija raspodela rizika i ponekad veća uloga mikrovaskularne bolesti, dok kod muškaraca embolijski mehanizam iz karotidnog plaka može biti dominantniji što je upravo i značajno za neme kortikalne/subkortikalne infarkte (214). Stoga možemo zaključiti da pol u ovoj studiji nije samo demografski podatak, već marker povišenog rizika, što daje dodatnu težinu preporuci da se asimptomatski pacijenti ne tretiraju kao homogena grupa.

Interesantno je da je hipertenzija bila češće prisutna kod pacijenata bez nemih moždanih lezija, što na prvi pogled deluje nelogično jer je hipertenzija snažan faktor rizika i za lakunarne i za subkortikalne ishemijske promene. Međutim, moguće je da ovaj nalaz odražava činjenicu da su pacijenti sa hipertenzijom češće uključeni u redovne medicinske kontrole i ranije dijagnostikovani uz primenjenu adekvatnu antihipertenzivnu, statinsku i antiagregacionu terapiju, što može dovesti do pravovremene primene preventivnih terapijskih mera.

U laboratorijskoj analizi zabeležene su statistički značajne razlike u vrednostima fibrinogena i TNF- α , koje su bile veće kod pacijenata bez nemih moždanih lezija. Iako se inflamatorni i koagulacioni markeri često dovode u vezu sa progresijom ateroskleroze i destabilizacijom plaka, njihova povezanost sa subkliničnim cerebralnim oštećenjima nije uvek konzistentna. Brojne studije su pokazale da sistemski inflamatorni markeri mogu odražavati opšti aterosklerotski teret, ali ne moraju nužno korelirati sa lokalnom vulnerabilnošću karotidnog plaka (209). Ipak veličina uzorka za nove biomarkere u našoj studiji je jako mala (ukupno 24) pa relativno i mala odstupanja mogu dati značajnu razliku što u stvari ne odražava realan prikaz. Takođe, kao što je navedeno, TNF- α i fibrinogen odražavaju globalnu inflamaciju, a neme lezije u našem modelu snažnije prate lokalnu morfologiju plaka (ulceracija, lipidna komponenta) nego sistemsku inflamaciju. Isto tako vrednosti biomarkera zavise od akutnih i hroničnih stanja, interkurentnih infekcija, terapije statinima, antiinflamatornim efektima, itd. Bez standardizacije vremena uzorkovanja u odnosu na događaj i interpretacija ostaje ograničena. Stoga biomarkeri u našem uzorku nisu pokazali razlike na osnovi koga bi se konstatovala veća mogućnost detekcije potencijalno komplikovanog plaka kao i pacijenata koji bi bili u većem riziku od nastanka ishemijskih moždanih događaja.

U analizi intraoperativnih parametara primećeno je nekoliko razlika između dve grupe. Pacijenti sa nemim moždanim lezijama imali su veći procenat konvencionalne endarterektomije sa patch

rekonstrukcijom, kao i češće prisustvo intraplakalne hemoragije. Takođe je u ovoj grupi zabeleženo je češće netolerisanje probnog klemovanja karotidne arterije. U hirurškoj praksi u našoj ustanovi, izbor patch tehnike često reflektuje kompleksniju anatomiju u smislu dužine plaka, kvaliteta zida i postojanja kalcifikacija. Drugim rečima, patch najverovatnije predstavlja marker težeg i kompleksnijeg aterosklerotskog procesa, koji je ujedno povezan sa većim emboligenim potencijalom i većom šansom da pacijent ima neme moždane lezije. Slično važi i za nalaz da je intraplakalna hemoragija češća u grupi sa nemim lezijama što je kompatibilno sa postojanjem vulnerabilnog plaka. Intraplakalna hemoragija predstavlja jedan od najvažnijih histopatoloških markera vulnerabilnosti plaka i povezana je sa povećanim rizikom embolizacije i cerebrovaskularnih događaja (215). Njeno češće prisustvo kod pacijenata sa nemim moždanim lezijama dodatno potvrđuje hipotezu da su ove lezije verovatno posledica ponavljanih subkliničkih embolizacija iz nestabilnog karotidnog plaka. Sa druge strane, veća učestalost karotidnog stentinga u grupi bez nemih lezija verovatno odražava selekciju pacijenata za intervenciju na osnovu anatomske i morfološke pogodnosti, a ne direktnu povezanost sa rizikom cerebralnih lezija.

Analiza DUS parametara pokazala je jasne razlike između dve grupe. Pacijenti sa nemim moždanim lezijama imali su značajno veći procenat Gray-Weale klase II i III, nepravilne i ulcerisane površine plaka kao i heterogene kompozicije plaka. Sa druge strane, pacijenti bez nemih lezija imali su češće Gray-Weale klasu IV i pravilnu površinu plaka, što ukazuje na stabilniji morfološki profil. Posebno je zanimljivo da multivarijantnom modelu Grey-Weale klasa II ostaje nezavisno povezana sa nemim lezijama, što sugerise da DUS može imati ulogu jednostavne, dostupne dijagnostike za identifikaciju asimptomatskih pacijenata koji već imaju nemo cerebralno oštećenje ili su u riziku za njihov nastanak. Ehogena struktura plaka već dugo se smatra jednim od ključnih ultrasonografskih markera vulnerabilnosti. Eholucentni ili heterogeni plakovi često odgovaraju lipidnim ili hemoragičnim komponentama, dok ehogeni plakovi najčešće predstavljaju fibro-kalcifikovane lezije sa manjim embolijskim potencijalom (197). Ovi rezultati jasno ukazuju da čak i u odsustvu kliničkih simptoma određene morfološke karakteristike plaka mogu biti povezane sa većim rizikom nemih cerebralnih oštećenja. Ovaj podatak može biti važan u kliničkoj praksi, jer ako DUS pokaže rizičan fenotip plaka u smislu eholucentnosti, heterogenosti kao i prisutva ulceracija i nepravilnog plaka, procena klinički asimptomatskog pacijenta treba biti konkretnija, uključujući razmatranje KTA ili NMR karakterizacije karotidnog plaka kao i konkretniji neurološki skrining.

KTA analiza u našoj studiji daje verovatno najupečatljiviji signal. Kod pacijenata sa nemim lezijama značajno su češći: niži denzitet plaka (do 50 HU i 50–120 HU), dominantno lipidna morfologija, ulcerisana površina kao i heterogena kompozicija plaka. Istovremeno grupa bez nemih lezija dominira kalcifikovanim, visokodenzitetnim ($HU > 120$) i pravilnim plakovima, uz značajno višu srednju HU vrednost. Ovakvi nalazi su u potpunosti u skladu sa savremenim konceptom vulnerabilnog plaka. Lipidna jezgra i niska gustina plaka na KTA predstavljaju markere povećane nestabilnosti i većeg embolijskog potencijala (198,201). Kalcifikovani plakovi, iako povezani sa dugotrajnijom aterosklerotskom bolešću, često se smatraju stabilnijim i manje sklonim rupturi. Multivarijantna logistička regresija identifikovala je nekoliko nezavisnih prediktora razvoja nemih moždanih lezija kod asimptomatskih pacijenata. To su muški pol, primena patch rekonstrukcije tokom operativnog tretmana, Gray-Weale klasa II, lipidna morfologija plaka i ulcerisana površina plaka na KTA pregledu. Takođe, u multivarijantnom modelu upravo lipidna morfologija i ulcerisana površina na KTA pregledu ostaju najjači nezavisni prediktori i pokazuju vrlo visoke odds ratio vrednosti, što ukazuje na snažnu povezanost između morfološke nestabilnosti plaka i pojave NML. Ovo snažno podržava centralnu hipotezu disertacije da je morfologija plaka a ne samo stepen stenoze ključna za procenu cerebrovaskularnog rizika, čak i u na prvi pogled klinički asimptomatskoj populaciji. KTA kriterijumi za kompoziciju plaka (HU pragovi) i raniji radovi koji vezuju niske HU vrednosti sa karakteristikama vulnerabilnog plaka, uključujući lipidno jezgro, intraplakalnu hemoragiju i ulceraciju, snažno povezane sa povećanim rizikom embolijskih događaja I daju utemeljenost našoj studiji (209, 210, 212).

Klinička implikacija koju o ovom slučaju možemo dobiti je ta da kod pacijenata sa AKB, identifikacija plaka niske atenuacije kao i detekcija postojanja ulceracije na KTA može biti snažniji argument za intenziviranje terapije ili čak razmatranja revaskularizacije nego sama činjenica da je stenoza 70% i veća što je je sve prisutniji i u savremenim smernicama, koje naglašavaju važnost dodatnih markera rizika (ulceracerisan plak, intraplakalna hemoragija, neme moždane lezije, mikroembolizacija na TKD, progresija stenoze) (155). U našoj studiji kod asimptomatskih pacijenata stepen ipsilateralne stenoze nije pokazao jasnu diskriminativnu vrednost između grupa. To je očekivano i u skladu sa modernim razumevanjem: visok stepen stenoze je preduslov rizika, ali nije dovoljan da objasni ko će imati embolijske subkliničke događaje. Dva pacijenta sa istih 80–90% mogu imati potpuno različit rizik u zavisnosti od toga da li je plak stabilno kalcifikovan i gladak, ili lipidni i ulcerisan.

Analiza ove podgrupe ima ograničenja u smislu toga da je detekcija nemih lezija KT pregledom endokranijuma manje senzitivna od pregleda nuklearnom magnetnom rezonancom (DWI/FLAIR). Takođe, biomarkeri su mereni u malom poduzorku, što ograničava snagu zaključivanja o inflamaciji. Patch tehnika verovatno odražava selekciju i kompleksnost samog intraoperativnog nalaza, pa je treba interpretirati kao marker, ne kao uzročno-posledičnu vezu. Ipak, prisustvo nemih moždanih lezija kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom može predstavljati marker povećanog cerebrovaskularnog rizika. Stoga kombinacija morfoloških karakteristika plaka, sve dostupnijih i unapređenih dijagnostičkih metoda i detekcije nemih moždanih lezija može predstavljati važan kriterijum za precizniju stratifikaciju rizika kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću i donošenje često pravovremene odluke u vezi njihovog tretmana uključujući i operativni.

IV podgrupa je analizirala dve kohorte pacijenata. U prvoj kohorti su pacijenti koji su bili čisto asimptomatski (iz grupe pacijenata koji nisu imali simptomatologiju je izdvojena grupa pacijenata koji su na KT pregledu endokranijuma imali neme moždane lezije). Druga kohorta su bili klinički simptomatski pacijenti zajedno sa grupom pacijenata koja je imala neme moždane lezije. Ovo poglavlje predstavlja ključni deo istraživanja jer po prvi put objedinjeno posmatra dve klinički različite, ali patofiziološki povezane populacije. Formiranjem mešovite grupe (simptomatski + asimptomatski sa nemim lezijama) i njenim poređenjem sa čisto asimptomatskom grupom (bez simptoma i bez nemih lezija na KT endokranijuma), omogućena je preciznija identifikacija faktora koji određuju stvarni cerebrovaskularni rizik tako da ovaj segment analize može predstavljati centralni konceptualni deo disertacije. Ovim putem se ovo istraživanje udaljava od klasične podele (simptomatski prema asimptomatski) i prelazi na savremeniji koncept.

Analize kliničkih i demografskih parametara su pokazale da je čisto asimptomatska grupa pacijenata imala veći procenat pacijenata sa dijabetesom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, perifernom okluzivnom arterijskom bolešću kao i da su ti pacijenti imali češće prethodnu operaciju kontralateralne karotidne arterije. Kao i na početku diskusije u analizi prve podgrupe ovaj nalaz ukazuje da čisto asimptomatski pacijenti imaju izraženiji sistemski aterosklerotski profil, ali uprkos tome nemaju dokaze ishemijskih lezija, kao i to da su zbog izraženih faktora ovi ljudi skloniji kontrolama i otkrivanju hemodinamski značajne karotidne bolesti i pre pojave simptoma. Ovaj koncept je takođe u skladu sa savremenim razumevanjem ateroskleroze kao bolesti u kojoj klinički događaji ne zavise samo od obima bolesti, već od biološke aktivnosti i vulnerabilnosti pojedinačnih lezija.

Laboratorijski parametri nisu pokazali značajne razlike između grupa, osim viših vrednosti sedimentacije eritrocita i serumskog amiloida A (SAA) u čisto asimptomatskoj grupi. Ovaj nalaz dodatno potvrđuje da sistemski inflamatorni markeri imaju ograničenu sposobnost diskriminacije visokorizičnih pacijenata, posebno kada se radi o diferencijaciji između subkliničkih i kliničkih manifestacija bolesti.

Zanimljivo je da je u multivarijantnoj analizi SAA identifikovan kao protektivni faktor, što može delovati zbunjujuće. Međutim, literatura ukazuje da u određenim fazama ateroskleroze SAA može imati i antiinflamatorne i remodelirajuće efekte, što ukazuje na kompleksnu i fazno zavisnu ulogu ovog biomarkera (216). Ipak, ovaj nalaz treba interpretirati sa oprezom zbog varijabilnosti vrednosti i malog uzorka kao i mogućeg uticaja terapije.

Iako se ne može predstaviti kao predviđajući faktor za nastanak simptomatologije jedan od veoma značajnih nalaza ovog poglavlja jeste jasna razlika u intraoperativnim parametrima. Mešovita grupa pacijenata ima veći procenat nestabilnih plakova, više intraplakalne hemoragije kao i lošiju toleranciju probnog klemovanja. Ovi nalazi predstavljaju direktnu kliničku potvrdu vulnerabilnosti plaka, jer su intraplakalna hemoragija i nestabilan plak među najvažnijim histopatološkim markerima rizika rupture i embolizacije. Sa druge strane, veća učestalost stentinga u čisto asimptomatskoj grupi dodatno sugerise da su ovi pacijenti imali povoljniju anatomiju i stabilniji plak, što je uticalo na izbor manje invazivne procedure. Kasnije ćemo videti da imidžing markeri (DUS i KT) nisu samo korelirali sa ishodom, već su potvrđeni intraoperativnim nalazom. Time se stvara trostruka validacija: 1) radiološka morfologija; 2) intraoperativni makroskopski nalaz; 3) klinički ili subklinički cerebralni događaj. Ovakva konzistentnost dodatno učvršćuje zaključak da se radi o istom biološkom procesu.

DUS je pokazala izrazito jasnu diferencijaciju. Mešovita grupa je imala značajno više pacijenata sa Gray-Weale klasom II i III, heterogenom kompozicijom plaka, nepravilnom i ulcerisanom površinom plaka kao i višim vrednostima PSV. Na drugoj strani u čisto asimptomatskoj grupi je bilo više pacijenata sa Gray-Weale klasom IV, pravilnom površinom plaka kao i homogenom kompozicijom karotidnog plaka. Ovi nalazi snažno podržavaju koncept da ultrasonografske karakteristike plaka predstavljaju jedan od ključnih markera cerebrovaskularnog rizika, čak i u odsustvu kliničkih simptoma i da eholucentni i heterogeni plakovi nose veći embolijski potencijal i veći rizik moždanog udara. U ovoj analizi stepen stenoze nije pokazao statistički značajnu razliku između dve ispitivane grupe što još jednom nosi zaključak da osobine plaka igraju najveću ulogu u razvoju simptomatologije. Porast PSV-a kod mešovite grupe pacijenata i u univarijantnoj regresiji ostaje nezavisni prediktor. Iako numerički mali, njegov efekat je kumulativan. Ovo može sugerisati da sam hemodinamski stres može doprineti destabilizaciji plaka kao i da povećan smicajući napon ("shear stress") može pogodovati rupturi fibrozne kape. Ipak, u poređenju sa morfologijom plaka, hemodinamika ima sekundarnu ulogu tako da je PSV pre marker biomehaničkog opterećenja, ali ne i primarni uzrok embolijske aktivnosti.

Nalazi KTA pokazuju najjaču diskriminaciju. Najizraženije razlike uočene su u KTA analizi i pokazuju da mešovita grupa ima sledeće karakteristike: nizak HU (<50 i 50–120), lipidnu i mešovitu morfologiju, ulcerisanu površinu plaka kao i heterogenu kompoziciju plaka. Suprotno tome, čisto asimptomatska grupa je imala pacijente se visokim vrednostima HU (>120), kalcifikovanim plakom kao i pravilnom površinom plaka. Ovo predstavlja gotovo idealnu ilustraciju razlike između: vulnerabilnog plaka (lipidan, ulcerisan, heterogen) i stabilnog plaka (kalcifikovan, homogen, pravilan) što je u saglasnosti sa brojnim studijama koje su pokazale da niska gustina plaka i lipidna komponenta na KTA predstavljaju snažne prediktore cerebrovaskularnih događaja (199, 200, 201).

Multivarijantna analiza identifikovala je sledeće nezavisne prediktore moždanih lezija:

- PSV (hemodinamski faktor)
- nestabilan plak (intraoperativni marker)
- Gray-Weale klasa II
- nepravilna i ulcerisana površina (DUS i KTA)
- lipidna i mešovita morfologija plaka (KTA)

Posebno je značajno da su KTA parametri (lipidni plak i ulceracija) imali najviše OR vrednosti, što ukazuje da su najjači prediktori rizika. Nasuprot tome, stepen stenozе ima znatno slabiji i nestabilniji efekat. Ovo jasno pokazuje da stepen stenozе nije dovoljan za procenu rizika i da je morfologija plaka ključni determinant. Ovakav nalaz je u potpunosti u skladu sa savremenim smernicama koje naglašavaju značaj identifikacije vulnerabilnog plaka u selekciji pacijenata za intervenciju (155). Takođe, ovaj rezultat je u skladu sa savremenim patofiziološkim modelom koji nam ukazuje da sama suženost arterije nije ta koja uzrokuje embolijske manifestacije već struktura i kompozicija plaka (lipidno jezgro, ruptura fibrozne kape, intraplakalna hemoragija). Već smo napomenuli da su brojne histopatološke i radiološke studije pokazale su da niske HU vrednosti (<50 HU), prisutvo ulceroznog plaka, heterogene kompozicije plaka kao i intraplakalne hemoragije najvažniji prediktori cerebrovaskularnih događaja. Naš model praktično reprodukuje ove nalaze u jednoj prospektivnoj kohorti sa kombinovanim DUS i KTA pristupom.

Najvažniji zaključak ovog segmenta je sledeći: pacijent sa asimptomatskom stenozom, ali sa nemim moždanim lezijama i vulnerabilnim plakom patofiziološki je bliži simptomatskom pacijentu i ima sličan morfološki profil jer ima dokaz prethodne embolizacije. To znači da ga je opravdano posmatrati kao visokorizičnog asimptomatskog pacijenta. Ovaj koncept je u skladu sa modernim smernicama koje preporučuju da se kod AKB intervencija razmatra kod selektovanih bolesnika sa markerima visokog rizika (52,153,154,155,156). Naša studija daje konkretne radiološke i intraoperativne parametre koji mogu pomoći u toj selekciji i potvrditi da rizik moždanog udara nije funkcija procenta stenozе, već biološke karakteristike aterosklerotskog plaka.

Poređenje nalaza između analiza podgrupe I i IV koje naizgled ukazuju na dve slične kohorte s tim što je u I podgrupi iz klinički asimptomatske kohorte pacijenata izdvojena grupa pacijenata sa nemim moždanim lezijama i pridodata klinički simptomatskoj grupi pacijenata tako da smo u IV podgrupi dobili “čisto” asimptomatsku kohortu i mešovitu grupu (klinički simptomatski pacijenti kao + klinički asimptomatski pacijenti ali sa dokazanim nemim moždanim lezijama) ukazuje na značajne razlike u interpretaciji rizika kod pacijenata sa karotidnom bolešću i dodatno potvrđuje centralnu hipotezu ove studije. Dok analiza podgrupe I poredi simptomatske i ukupno asimptomatske pacijente, analiza podgrupe IV uvodi precizniju stratifikaciju razdvajanjem asimptomatskih bolesnika na one bez i one sa nemim moždanim lezijama, pri čemu se pacijenti sa nemim lezijama svrstavaju u mešovitu, funkcionalno visokorizičnu grupu zajedno sa simptomatskim bolesnicima.

U analizi I podgrupe uočene su značajne razlike između simptomatskih i asimptomatskih pacijenata u pogledu morfoloških karakteristika plaka, uključujući veću učestalost eholucentnih, heterogenih i ulcerisanih plakova kod simptomatskih bolesnika, kao i viši stepen stenozе i veće vrednosti PSV. Međutim, ova analiza obuhvata heterogenu asimptomatsku populaciju u kojoj su uključeni i pacijenti sa subkliničkim cerebralnim oštećenjem, što može dovesti do delimično pogrešnog tumačenja razlika između grupa. Nasuprot tome, analiza IV podgrupe omogućava jasnije razdvajanje pacijenata sa stvarno asimptomatskom bolešću od onih sa povećanim cerebrovaskularnim rizikom. Eliminacijom pacijenata sa nemim moždanim lezijama iz referentne asimptomatske grupe, razlike u morfologiji plaka postaju izraženije i konzistentnije. U mešovitoj grupi zabeležena je značajno veća učestalost lipidnih i mešovitih plakova, nižih HU vrednosti, ulceracija i heterogene kompozicije, dok je čisto asimptomatska grupa dominantno karakterisana kalcifikovanim, homogenim i morfološki stabilnim plakovima. Posebno je značajno da u analizi IV podgrupe dolazi do smanjenja značaja samog stepena stenozе kao diskriminatornog faktora, dok morfološke karakteristike plaka ostaju snažno povezane sa prisustvom moždanih lezija. Ovaj nalaz dodatno potvrđuje da procenat suženja lumena nije dovoljan za adekvatnu procenu rizika, već da ključnu ulogu ima biološka aktivnost i vulnerabilnost plaka.

Dodatno, intraoperativni nalazi u analizi IV podgrupe pokazuju veću učestalost nestabilnih plakova i intraplakalne hemoragije u mešovitoj grupi, što predstavlja direktnu potvrdu patofiziološke povezanosti između morfologije plaka i cerebrovaskularnih događaja. Ovi nalazi su manje izraženi u analizi I podgrupe, verovatno zbog heterogenosti asimptomatske populacije.

Konačno, oba pristupa ukazuju na model u kojem pacijenti sa većim opterećenjem sistemskim faktorima rizika (dijabetes, koronarna bolest, periferna arterijska bolest) ne moraju nužno imati veći rizik za cerebrovaskularne događaje, ukoliko su karakteristike plaka stabilne. Time se dodatno potvrđuje da lokalne morfološke karakteristike plaka imaju dominantnu ulogu u determinaciji rizika. U celini, analiza IV podgrupe pruža precizniji i patofiziološki utemeljeniji model stratifikacije rizika u odnosu na analizu I podgrupe, jer omogućava identifikaciju između asimptomatske, subkliničke i simptomatske karotidne bolesti. Ovi rezultati snažno podržavaju koncept da neme moždane lezije predstavljaju intermedijarni stadijum bolesti i da pacijenti sa ovim nalazom imaju profil rizika bliži simptomatskim nego čisto asimptomatskim bolesnicima.

Radi adekvatne evaluacije odnosno procene KTA ispitivanja učinjeno je najpre jedno nezavisno istraživanje na uzorku od 50 pacijenata čije su nalaze KT, karakteristike plaka kao i stepena stenoze nezavisno ispitivali jedan radiolog i jedan vaskularni hirurg. U studiju su uključeni KTA snimci koji su tehnički zadovoljavali kriterijume za adekvatnu dijagnostičku evaluaciju. U okviru istraživanja je ispitivana analiza slaganja za klasifikaciju dominantne morfologije plaka (lipidna, fibrozna, kalcifikovana), dužine plaka, površine plaka i stepena stenoze između sva tri ispitivaca pomoću kapa koeficijenta. Nalazi su onda poređeni sa nalazom DUS-a učinjenog od strane radiologa – angiologa.

Bitna stvar ove evaluacije predstavlja činjenica da je značajan izazov u kliničkoj praksi reproduktivnost nalaza snimanja, jer subjektivna interpretacija može varirati između posmatrača. Varijabilnost između posmatrača može značajno uticati na konzistentnost merenja kako u DUS tako i u KTA studijama, što može imati posledice po kliničko odlučivanje. Procena reproduktivnosti najčešće se vrši izračunavanjem koeficijenta međuposmatračke saglasnosti (217). Ovakvi rezultati naglašavaju kako korisnost tako i varijabilnost ovih slikovnih tehnika u proceni morfologije plaka, stepena stenoze i vulnerabilnosti, koji predstavljaju ključne faktore u stratifikaciji rizika od moždanog udara kod pacijenata sa karotidnom aterosklerozom. Rezultati ove podstudije pokazuju dobru saglasnost između dva nezavisna KTA posmatrača i umerenu saglasnost između KTA i DUS procena. Ovi nalazi potvrđuju reproduktivnost KT-bazirane evaluacije plaka, ali istovremeno ukazuju na određene razlike između slikovnih metoda koje mogu uticati na kliničku interpretaciju. Kappa vrednost od 0,751 između dva KTA posmatrača ukazuje na dobru saglasnost prema široko prihvaćenim kriterijumima interpretacije. Ovaj nalaz potvrđuje da, kada se primenjuju standardizovani protokoli akvizicije i podešavanja prozora KTA omogućava pouzdana i reproduktivna merenja morfologije plaka, stepena stenoze, karakteristika površine plaka i njegove dužine

Naši rezultati su u skladu sa prethodnim studijama koje su pokazale visoku dijagnostičku tačnost i reproduktivnost KTA u proceni stepena karotidne stenoze u poređenju sa drugim imidžing metodama (218, 219). KTA pruža odličnu prostornu rezoluciju i mogućnost procene kako suženja lumena tako i nepravilnosti površine plaka, uključujući ulceracije, koje se smatraju markerima vulnerabilnosti plaka. Dobra međuposmatračka saglasnost u našoj studiji dodatno potvrđuje MDCTA kao pouzdanu metodu u rutinskoj kliničkoj praksi. Iako su statistički značajne razlike uočene u 3 od 16 tačaka merenja HU vrednosti, ove varijacije nisu dovele do značajnih razlika u ukupnoj klasifikaciji sastava plaka između posmatrača. Klasifikacija komponenti plaka zasnovana na KT atenuaciji (<50 HU lipidni, 50–120 HU fibrozni, >120 HU kalcifikovani), koju je prvobitno opisao Schroeder i saradnici, i dalje se široko koristi za karakterizaciju plaka (125). Nekoliko kasnijih istraživanja potvrdilo je da niže vrednosti atenuacije koreliraju sa lipidno-bogatim nekrotičnim jezgrom, dok više vrednosti odgovaraju fibroznom ili

kalcifikovanom tkivu. Međutim, pragovi atenuacije nisu apsolutni i mogu biti pod uticajem tipa skenera, algoritama rekonstrukcije i vremena aplikacije kontrasta (220, 221). Ovo može objasniti manje razlike u merenjima zabeležene u našoj studiji. Važno je naglasiti da, uprkos ovim varijacijama, nije pronađena značajna međuposmatračka razlika u ukupnoj klasifikaciji morfologije plaka na MDCTA, što dodatno potvrđuje robusnost CT-bazirane procene plaka.

Saglasnost između KTA i DUS bila je umerena ($\kappa = 0,624$ i $\kappa = 0,595$). Ovakav nivo saglasnosti je očekivan s obzirom na inherentne razlike između ovih metoda. DUS procenjuje i morfološke i hemodinamske parametre, dok KTA prvenstveno pruža anatomske informacije. Značajan nalaz naše studije jeste da je DUS pokazivao veće vrednosti stepena stenoze u poređenju sa KTA. Ovo se može objasniti činjenicom da Doppler ultrazvuk procenjuje stenozu na osnovu brzinskih kriterijuma i dinamike protoka, što ponekad može dovesti do precenjivanja stenoze u prisustvu turbulentnog protoka ili kontralateralne bolesti. Nasuprot tome, KTA omogućava direktnu vizualizaciju suženja lumena na osnovu anatomskeg merenja. Razlika uočena u našoj kohorti u skladu je sa prethodnim studijama koje su pokazale sistematske razlike između ultrazvučnih i KT merenja. Slično tome, dužina plaka bila je značajno veća kada je merena DUS metodom u poređenju sa KTA. Ultrazvuk može preceniti dužinu plaka zbog longitudinalnog snimanja i poteškoća u preciznom definisanju granica plaka, naročito kod izrazito kalcifikovanih lezija. Nasuprot tome, KT omogućava multiplanarne rekonstrukcije koje mogu pružiti anatomske preciznije, ali ponekad kraće merenje u zavisnosti od orijentacije preseka (222,223).

U pogledu karakterizacije površine plaka, DUS je najčešće identifikovao regularne površine, dok su ulcerirani plakovi ređe prijavljivani u poređenju sa KT metodom. KTA, zahvaljujući visokoj prostornoj rezoluciji i multiplanarnim rekonstrukcijama, može biti superiorna u detekciji ulceracija, koje su povezane sa povećanim embolijskim rizikom. Ova razlika je verovatno doprinela statistički značajnoj intermodalnoj varijabilnosti uočenoj u našoj studiji. Ultrazvučna analiza pokazala je dominaciju fibroznih i kalcifikovanih plakova (94% zajedno), bez prisustva čisto lipidnih (Klasa I) plakova. Ovakva distribucija može odražavati kliničke karakteristike ispitivane populacije, u kojoj je 90% pacijenata bilo asimptomatsko. Kalcifikovani i fibro-kalcifikovani plakovi generalno se smatraju stabilnijim u poređenju sa lipidno-bogatim plakovima. Više studija pokazalo je da su ehoulucetni plakovi (Gray–Weale klasa I i II) povezani sa većim rizikom od moždanog udara, dok su ehogeni i kalcifikovani plakovi stabilniji. Odsustvo izrazito ehoulucetnih plakova u našoj kohorti može delimično objasniti dominaciju umerenih do visokih stenoza bez značajnog simptomatskog opterećenja (224,225).

Ova podstudija ima nekoliko važnih kliničkih implikacija. Pre svega, KTA pokazuje visoku međuposmatračku reproduktivnost, potvrđujući njenu pouzdanost u proceni morfologije plaka. Umerena saglasnost između KTA i DUS ukazuje da su ove metode komplementarne, a ne međusobno zamenljive. Kliničko odlučivanje treba da uzme u obzir sistematske razlike u proceni stepena stenoze i dužine plaka između ove dve metode. Takođe, male varijacije u merenju Hounsfieldovih jedinica (HU) ne utiču značajno na klasifikaciju plaka, što naglašava robusnost kategorizacije zasnovane na atenuaciji kada se primenjuju standardizovani protokoli. Imajući u vidu sve veći značaj procene vulnerabilnosti plaka, a ne samo stepena stenoze, reproduktivni slikovni biomarkeri su od suštinskog značaja. Kombinovana procena korišćenjem DUS (hemodinamika) i KTA (morfologija i karakterizacija površine plaka) može pružiti najkompletniju procenu rizika od moždanog udara.

Iako rezultati ove studije pružaju značajne uvide u odnos između karakteristika karotidnog plaka i cerebrovaskularnih događaja, potrebno je uzeti u obzir nekoliko važnih ograničenja:

- 1) studija je sprovedena kao jednocentrična prospektivna opservaciona studija, što može ograničiti generalizaciju rezultata na širu populaciju. Specifičnosti tercijarnog centra, kao i selekcija pacijenata sa visokim stepenom stenoze (>70%), mogu uticati na eksternu validnost nalaza.
- 2) iako su korišćene savremene dijagnostičke metode (DUS i KTA), evaluacija karakteristika plaka, posebno ultrasonografska klasifikacija, delimično zavisi od subjektivne procene ispitivača. Iako je u okviru studije potvrđeno dobro međuispitivačko slaganje (kappa 0.751), određeni stepen varijabilnosti nije moguće u potpunosti eliminisati.
- 3) analiza novih biomarkera (IL-6, MMP, TNF- α , LpPLA2, SAA) sprovedena je na relativno malom poduzorku pacijenata, što smanjuje statističku snagu i može ograničiti interpretaciju njihovog značaja.
- 4) detekcija „nemih“ moždanih lezija vršena je KT pregledom endokranijuma, koji ima manju senzitivnost u poređenju sa NMR, naročito za detekciju manjih ishemijskih lezija bele mase. Zbog toga je moguće da je učestalost subkliničkih lezija u ovoj studiji potcenjena.
- 5) studija nije uključivala longitudinalno praćenje pacijenata, te nije bilo moguće proceniti dugoročni rizik razvoja novih cerebrovaskularnih događaja u odnosu na identifikovane karakteristike plaka.
- 6) u studiju nisu uključeni pacijenti sa stemnozama od 50-70% što može biti zanimljivo naročito u analizi asimptomatske grupe pacijenata u procene i stratifikaciji rizika u zavisnosti od kvaliteta plaka i detekcije nemih moždanih lezija.

6. ZAKLJUČCI

U odnosu na ciljeve istraživanja došlo se do sledećih zaključaka:

- određene karakteristike karotidnog plaka dijagnostikovanog Duplex ultrasonografskim ispitivanjem (Gray-Weale klasifikacija, površina i kompozicija plaka) su u korelaciji sa pojavom ishemijskih moždanih događaja kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću kao i simptomatskim suženjima karotidnih arterija.
- određene karaktersitike karotidnog plaka dijagnostikovanog kompijuterizovanom tomografijom (HU vrednosti, morfologija i ulceracija) su u korelaciji sa pojavom ishemijskih moždanih događaja kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću kao i simptomatskim suženjima karotidnih arterija.
- vrednosti biohemijskih markera kao i faktori rizika ateroskleroze nisu dokazani kao prediktivni faktori za pojavu ishemijskih moždanih događaja kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću kao i simptomatskim suženjima karotidnih arterija.
- veza između ateroklerotskih promena na karotidnoj arteriji i pojave ishemijskih moždanih događaja kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću kao i simptomatskim suženjima karotidnih arterija je uzročnog karaktera.
- određene karakteristike karotidnog plaka dijagnostikovanog Duplex ultrasonografskim i pregledom kompjuterizovanom tomografijom (lipidni, heterogeni i ulcerisani plakovi) su u korelaciji sa nastankom nemih moždanih infarkta u beloj moždanoj masi detektovanih kompjuterizovanom tomografijom endokranijuma kod pacijenata sa klinički asimptomatskom karotidnom bolešću.
- karaktersitike karotidnog plaka dijagnostikovanog Duplex ultrasonografskim i pregledom kompjuterizovanom tomografijom kao biohemijski markeri i faktori rizika ateroskleroze nisu bili u korelaciji sa određenim tipom neuroloških simotoma kod pacijenata sa klinički simptomatskom karotidnom bolešću.
- integracija kliničkih, ultrasonografskih i KTA parametara omogućava formiranje preciznijeg modela procene rizika koji može unaprediti selekciju pacijenata za intervenciju.

7. LITERATURA

- 1) Thompson JE. Carotid surgery; The past is prologue: The John Homans Lecture. *J. Vasc. Surg.* 1997; 25(1) 131-140.
- 2) Pare A. The Workes of That Famous Chirurgeon Ambrose Parey. translated out of Latine and Compared with the French. By Th. Johnson, 4th English ed. London, 1678 (Reprinted, New York, Milford House, 1968).
- 3) Munster A, Thapar, A, Davies A, History of Carotid Stroke, *Stroke* 2016 Volume 47, Number 4
- 4) Willis T. *Cerebri Anatome: cui Accessit Nervorum Descriptio et Usus*. London: Martyn & Allestry; 1664:95
- 5) Petit JL. *Chirug Mem de l'Acad Roy des Sciences*. Paris: Royal Academy of Science; 1765.
- 6) Tindall GT, Goree JA, Lee JF, Odom GL. Effect of common carotid ligation on size of internal carotid aneurysms and distal intracarotid and retinal artery pressures. *J Neurosurg.* 1966;25:503–511. doi: 10.3171/jns.1966.25.5.0503.
- 7) Abercrombie J. *Pathological and Practical Researches on Diseases of the Brain and the Spinal Cord*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Carey, Lea & Blanchard; 1836:208–209.
- 8) Carswell R. *Pathological Anatomy: Illustrations of the Elementary Forms of Disease*. London: Longman, Orme, Brown, Green & Longman; 1838.
- 9) Gull WW. Thickening and dilatation of the aorta with occlusion of the innominata and left carotid, atrophic softening of the brain. *Guys Hosp Rep.* 1855;1:12.
- 10) Savory WS. Case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of the neck were throughout completely obliterated. *Med Chir Trans.* 1856;39:205–219.
- 11) Kussmaul A. Zwei Fälle von spontaner allmählicher Verschliessung grosser Halsarterienstämme. *Dtsch Arch Klin Med.* 1872;24:461–465, 473–474.
- 12) Osler W: *The Principles and practice of medicine*, ed 7, New York, 1909, D Appleton and Co.
- 13) Gowers WR: On a case of simultaneous embolism of central retinal and middle cerebral arteries. *Lancet* 2:794–796, 1875.
- 14) Chiari H: Ueber Verhalten des Teilung-swinkels der Carotis Communis beider Endarteritis Chronica Deformans. *Verh Dtsch Ges Pathol* 9:326, 1905.
- 15) Fisher CM: Occlusion of the carotid arteries: further experiences. *Arch Neurol Psychiatry* 72:187–204, 1954.
- 16) Fisher CM: Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry* 65:346–377, 1951.
- 17) Carrea R, Molins M, Murphy G. Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck: carotid carotideal anastomosis. *Acta Neurol Latinoamer.* 1955;1:71-78.
- 18) Eastcott HHG, Pickering GW, Robb CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet.* 1954;2:994-996.
- 19) DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: nineteen year follow-up. *JAMA.* 1975;233:1083-1085.
- 20) Cooley DA, Al-Naaman YD, Carton CA. Surgical treatment of arteriosclerotic occlusion of common carotid artery. *J Neurosurg.* 1956;13:500-506.
- 21) Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL. Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1980;1:348–349.
- 22) Grysiewicz RA, et al: Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin* 26:871–895, vii, 2008.
- 23) Roger VL, et al: Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125:e2–e220, 2012.

- 24) Zhang Y, et al: The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: a literature review. *Stroke Res Treat* 2012;436125, 2012.
- 25) Carandang R, et al: Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA* 296:2939–2946, 2006.
- 26) Gibbs RG, Todd JC, Irvine C, et al. Relationship between the regional and national incidence of transient ischaemic attack and stroke and performance of carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998. 16:47–52
- 27) Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Scarborough P, Rayner M. European cardiovascular disease statistics 2012. Sophia Antipolis: European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology.
- 28) Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*. (2008) 39:2396–9
- 29) M. de Weerd, J. P. Greving, B. Hedblad et al., “Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis,” *Stroke*, vol. 41, no. 6, pp. 1294–1297, 2010.
- 30) DeWeerdM, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O’Leary DH. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: An individual participant data meta analysis. *Stroke* 2010;41:1294e7.
- 31) Raloff J, Oxidized lipids, A key to heart disease? *Sci News*, 1985; 127:278
- 32) Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 17;358(9294):1682-6.
- 33) Grundy SM, et al: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 100:1481, 1999.
- 34) Kullo IJ, et al: Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 80:219, 2005.
- 35) Bartholomew JR, et al: Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Clev Clin J Med* 73:8, 2006.
- 36) Pearson TA, et al: Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107:499, 2003.
- 37) Murray, C.J., Lopez, A.D. (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349(9064): 1498-504
- 38) Campbell SC, et al: Smoking and smoking cessation—the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis* 201:225–235, 2008.
- 39) Matetzky S, et al: Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 102:602–604, 2000
- 40) Celermajer DS, et al: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88(Pt 1):2149–2155, 1993.
- 41) Newby DE, et al: Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 103:1936–1941, 2001.
- 42) Cryer PE, et al: Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 295:573–577, 1976
- 43) Willett, W.C., Green, A., Stampfer, M.J., Speizer, F.E., Colditz, G.A., Rosner, B., Monson, R.R., Stason, W., Hennekens, C.H. (1987) Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*, 317(21): 1303-9.

- 44) Christopher J O'Donnell, Roberto Elosua, Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:299-310 - Vol. 61 Num.03 DOI: 10.1016/S1885-5857(08)60118-8
- 45) Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group.. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003 Jun;24(11):987-1003.
- 46) van den Hoogen, P.C., Feskens, E.J., Nagelkerke, N.J., Menotti, A., Nissinen, A., Kromhout, D. (2000) The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*, 342(1): 1-8
- 47) Rydén L. Standl E, Bartnik M., Van den Berghe G, et al; Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007 Jan;28(1):88-136.
- 48) Carr MC1, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2601-7.
- 49) DeFronzo R: Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard lecture 2009. *Diabetologia* 53(7):1270–1287, 2010.
- 50) Higgins, M., Kannel, W., Garrison, R., Pinsky, J., Stokes, J. (1988) Hazards of obesity: The Framingham experience. *Acta Med Scand Suppl*, 723: 23-36
- 51) Folsom AR1, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24;160(14):2117-28.
- 52) López-Cancio E, et al: The Barcelona–Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis* 221:221, 2012
- 53) de Weerd M, et al: Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and meta-regression analysis. *Stroke* 40:1105, 2009.
- 54) Elisabeth L, et al: Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol* 11:82, 2012.
- 55) Topol EJ: The genomic basis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 46:1456, 2005.
- 56) Helgadottir A, et al: The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet* 36:233, 2004.
- 57) Piotr Musialek, Wiesława Tracz, Lukasz Tekieli, Piotr Pieniazek, et al. Multimarker Approach in Discriminating Patients with Symptomatic and Asymptomatic Atherosclerotic Carotid Artery Stenosis. *J Clin Neurol.* 2013 Jul; 9(3): 165–175.
- 58) Enrico Ammirati, Francesco Moroni, Giuseppe Danilo Norata, Marco Magnoni, Paolo G Camici. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:718329.
- 59) Yarnell JW1, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GD. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J.* 2004 Jun;25(12):1049-56.
- 60) Danesh J1, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004 Apr 1;350(14):1387-97
- 61) Paffen E, et al: C-reactive protein does not directly induce tissue factor in human monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:975, 2004.

- 62) Venugopal SK, et al: Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 106:1439, 2002.
- 63) Verma S, et al: C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 109:2058, 2004.
- 64) Wilhelmsen L, et al: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311:501, 1984.
- 65) Meade TO, et al: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 2:533, 1986.
- 66) Kofoed SC, et al: Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis, but not echolucent, rupture-prone carotid plaques. *Eur Heart J* 24:567, 2003.
- 67) Green D, et al: Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis* 202:623, 2009.
- 68) King VL, et al: Serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 22:302, 2011.
- 69) Johnson BD, et al: Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute–Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 109:726, 2004.
- 70) Tzoulaki I, et al: C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 112:976,
- 71) Elhage R, et al: Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E–knockout mice. *Cardiovasc Res* 59:234, 2003.
- 72) Young JL, et al: Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 88:554, 2002.
- 73) Tzoulaki I, et al: Relative value of inflammatory, hemostatic and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke. *Circulation* 115:2119, 2007.
- 74) Lee AJ, et al: Fibrin D-dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 3:828, 1995.
- 75) Al Zahrani H, et al: Increased fibrin turnover in peripheral arterial disease: comparison with a population study. *Clin Hemorheol* 12:867, 1992.
- 76) Visse R, et al: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 92:827, 2003.
- 77) Lijnen HR: Metalloproteinases in development and progression of vascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33:275, 2003.
- 78) Alvarez B, et al: Serum values of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 40:469, 2004.
- 79) Jiang X, et al: The expression of matrix metalloproteinases-9, transforming growth factor- β 1 and transforming growth factor- β receptor I in human atherosclerotic plaque and their relationship with plaque stability. *Chin Med J (Engl)* 117:1825, 2004.
- 80) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801–809, 1993.
- 81) Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115–126, 1999.
- 82) Nievelstein PF, et al: Lipid accumulation in rabbit aortic intima 2 hours after bolus infusion of low density lipoprotein. A deep-etch and immunolocalization study of ultrarapidly frozen tissue. *Arterioscler Thromb* 11:1795–1805, 1991.
- 83) Schwenke DC, et al: Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol fed rabbits. II. Selective retention of LDL preme. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 9:908–918, 1989

- 84) Frei B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. *Am J Clin Nutr*. 1991 Dec;54(6 Suppl):1113S-1118S.
- 85) Harison TR, Ivančević Ž.: Principi interne medicine. CD izdanje. Placebo, Split.1997.
- 86) 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.ž
- 87) Hollenhorst RW: Significance of bright plaques in the retinal arterioles. *JAMA* 178:23–29, 1961.
- 88) Rothwell PM, et al: Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 34:514–523, 2003.
- 89) Rothwell PM, et al: Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 31:615–621, 2000.
- 90) Markus HS, et al: Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 9:663–671, 2010.
- 91) Jayasooriya G, et al: Silent cerebral events in asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 54:227–236, 2011.
- 92) Pelisek J, et al: Pathophysiological mechanisms of carotid plaque vulnerability: impact on ischemic stroke. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 60:431–442, 2012.
- 93) Imparato AM, et al: The carotid bifurcation plaque: pathologic findings associated with cerebral ischemia. *Stroke* 10:238–245, 1979.
- 94) 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.
- 95) 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.
- 96) Elatrozy T, et al: The effect of B-mode ultrasonic image standardisation on the echodensity of symptomatic and asymptomatic carotid bifurcation plaques. *Int Angiol* 17:179–186, 1998.
- 97) Langsfeld M, et al: The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc Surg* 9:548–557, 1989.
- 98) Spence JD: Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque—patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Pract Neurol* 2:611–619, 2006.
- 99) Nicolaides AN, et al: Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 52:1486–1496, 2010
- 100) Kakkos SK, et al: The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg* 57:609–618, 2013.
- 101) Aziz K, et al: Noninvasive detection and localization of vulnerable plaque and arterial thrombosis with computed tomography angiography/ positron emission tomography. *Circulation* 117:2061–2070, 2008.
- 102) Kakkos SK, et al: Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 49:902–909, 2009
- 103) Albers GW, et al: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: a statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 30:2502–2511, 1999.
- 104) Murros KE, et al: Cerebral infarction in patients with transient ischemic attacks. *J Neurol* 236:182–184, 1989.
- 105) Arboix A, et al: Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 6:677–683, 1999.
- 106) Wagner WH, et al: Chronic ocular ischemia and neovascular glaucoma: a result of extracranial carotid artery disease. *J Vasc Surg* 8:551–557, 1988.

- 107) Foulkes MA, et al: The Stroke Data Bank: design, methods, and base line characteristics. *Stroke* 19:547–554, 1988.
- 108) Frankel MR, et al: Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 55:952–959, 2000.
- 109) Adams HP, Jr, et al: Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 53:126–131, 1999.
- 110) Huybrechts KF, et al: The prognostic value of the modified Rankin Scale score for long-term survival after first-ever stroke: results from the Athens Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* 26:381–387, 2008.
- 111) Caplan LR: Diagnosis and treatment of ischemic stroke. *JAMA* 266:2413–2418, 1991.
- 112) Bogousslavsky J, et al: Borderzone infarctions distal to internal carotid artery occlusion: prognostic implications. *Ann Neurol* 20:346–350, 1986.
- 113) Chang XL, Zhou HQ, Lei CY, Wu B, Chen YC, Hao ZL, et al. Association between asymptomatic carotid stenosis and cognitive function: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1493e9.
- 114) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273:1421–1428, 1995
- 115) Lee MT, et al: Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood* 108:847–852, 2006.
- 116) Brott TG, et al: 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SPREMA guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Circulation* 124:489–532, 2011.
- 117) Gray-Weale AC, et al: Carotid artery atheroma: comparison of pre operative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 29:676, 1988.
- 118) Geroulakos G, et al: Characterisation of symptomatic and asymptomatic carotid plaques in high-resolution real time ultrasonography. *Brit J Surg* 80:1274, 1993.
- 119) Biasi GM, et al: Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) Study. *Circulation* 110:756, 2004.
- 120) Barnett HJ, et al: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 339: 1415–1425, 1998.
- 121) Primozich JC: Extracranial arterial system. In Strandness DE, editor: *Duplex scanning in vascular disorders*, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins, pp 191–231.
- 122) AbuRahma AF, et al: Critical appraisal of the Carotid Duplex Consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 53:53–59; discussion 59–60, 2011.
- 123) Wardlaw JM, et al: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;Vol 10: No. 30.
- 124) Lell MM, et al: New techniques in CT angiography. *Radiographics* 26:S45, 2006.
- 125) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, et al. Noninvasive detection and evaluation of the atherosclerotic plaque with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1430 –35
- 126) Kwee R: Systematic review on the association between calcification in carotid plaques and clinical ischaemic symptoms. *J Vasc Surg* 51:1015, 2010.
- 127) Saba L, et al: Carotid artery wall thickness and ischemic symptoms evaluation using multi-detector row CT. *Angiography Eur Radiol* 18: 1962, 2008.
- 128) 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.
- 129) 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.
- 130) 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.

- 131) Markus HS, et al: Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the asymptomatic carotid emboli study: a prospective observational study. *Lancet Neurol* 9:663, 2010.
- 132) MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491e 502.
- 133) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET): Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325:445–453, 1991.
- 134) DeWeerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O’Leary DH. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: An individual participant data meta analysis. *Stroke* 2010;41:1294e7.
- 135) Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491–1502.
- 136) Hobson R, Weiss D, Fields W, Goldstone J, Moore W, Towne J. for the Veterans’ Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Eng J Med* 1993;328:221e7.
- 137) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421e8.
- 138) 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. *Management Guidelines of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease* 99 stenosis. European Carotid Surgery Trialists’ Collaborative Group. *Lancet* 1991;337:1235e43.
- 139) Nicolaides AN, et al: Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 30:275–284, 2005.
- 140) Giannoukas AD, et al: Association of plaque echostructure and cardiovascular risk factors with symptomatic carotid artery disease. *Vasa* 38:357–364, 2009.
- 141) AbuRahma AF, et al: Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke* 33:1772–1775, 2002.
- 142) Bertges DJ, et al: Relevance of carotid stenosis progression as a predictor of ischemic neurological outcomes. *Arch Intern Med* 163:2285–2289, 2003.
- 143) Sabeti S, et al: Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke* 38:2887–2894, 2007.
- 144) Baker WH, et al: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 31:2330–2334, 2000.
- 145) AbuRahma AF, et al: Natural history of > or =60% asymptomatic carotid stenosis in patients with contralateral carotid occlusion. *Ann Surg* 238:551–561; discussion 561–562, 2003.
- 146) Moore WS, et al: Natural history of nonstenotic, asymptomatic ulcerative lesions of the carotid artery. *Arch Surg* 113(11):1352–1359, 1978.
- 147) Fischer U, et al: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 36:2121–2125, 2005.
- 148) 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(19):2320–2328, 2006.
- 149) Nicolaides AN, et al: Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group: Effect of image normalization on carotid plaque classification and the risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: results from the asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke study. *Vascular* 13:211–221, 2005.

- 150) Giannakopoulos TG, et al: Association between plaque echogenicity and embolic material captured in filter during protected carotid angio plasty and stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 43(6):627–631, 2012.
- 151) Nicolaides AN, et al: Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group: Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 52:1486–1496, 2010.
- 152) Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754e832.
- 153) Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227e337.
- 154) Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESPREMA). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:3e86.
- 155) Naylor AR, Rantner B, Ancetti S., de Borst GJ, De Carlo M, Halliday A, et al. Management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2023 Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESPREMA). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023; 65, 7-111.
- 156) Eckstein, Hans-Henning; Kühnl, Andreas; Berkefeld, Joachim; Lawall, Holger; Storck, Martin; Sander, Dirk Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Karotisstenose: Clinical practice guideline: Diagnosis, treatment and follow-up in extracranial carotid stenosis. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 801-7; DOI: 10.3238/arztebl.2020.0801
- 157) Markus HS, Larsson SC, Kuker W, Schulz UG, Ford I, Rothwell PM, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial. *Neurology* 2017;89:1229e36.
- 158) Montaner J, Bustamante A, García-Matas S, Martínez Zabaleta M, Jiménez C, de la Torre J. Combination of thrombolysis and statins in acute stroke is safe: results of the STARS randomized trial (Stroke Treatment with Acute Reperfusion and Simvastatin). *Stroke* 2016;47:2870e3.
- 159) Imparato AM: The carotid bifurcation plaque—a model for the study of atherosclerosis. *J Vasc Surg* 3:249–255, 1986.
- 160) 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.
- 161) Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP. European Carotid Surgery Trialist's Collaboration. Sex differences in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischaemic attack and non disabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855e61.
- 162) Batchelder A, Saratzis A, Naylor AR. Overview of primary and secondary analyses from 20 randomised controlled trials comparing carotid artery stenting with carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:479e93.
- 163) Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al, EVA-3S investigators. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:885e92.
- 164) Brott TG, Hobson 2nd RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al, CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11e23.
- 165) Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893e902.
- 166) Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985e97

- 167) Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Cayne NS, Gagne PJ, Riles TS. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg* 2006;44:480e7.
- 168) Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005;65:371e5.
- 169) Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Alvarez Sabin J. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to aetiologic subtypes. *Stroke* 2007;38:3225e9.
- 170) Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodriguez-Campello A, Jimenez Conde J, Roquer J. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2009;40:2727e31.
- 171) Bonifati DM, Lorenzi A, Ermani M, Refatti F, Gremes E, Boninsegna C, et al. Carotid stenosis as predictor of stroke after transient ischemic attacks. *J Neurol Sci* 2011;303:85e9.
- 172) Johansson EP, Arnerlöv C, Wester P. Risk of recurrent stroke before carotid endarterectomy: the ANSYSCAP study. *Int J Stroke* 2013;8:220e7.
- 173) Mono M-L, Steiger IL, Findling O, Jung S, Reinert M, Manis K, et al. Risk of very early recurrent cerebrovascular events in symptomatic carotid artery stenosis. *J Neurosurg* 2013;119: 1620e6.
- 174) Merwick A, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvert D, Coutts SB, et al. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischaemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;44:2814e20.
- 175) Marnane M, Prendeville S, McDonnell C, Noone I, Barry M, Crowe M, et al. Plaque inflammation and unstable morphology are associated with early stroke recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2014;45:801e6.
- 176) Jonsson M, Gillgren P, Wanhainen A, Acosta S, Lindstrom D. Peri-procedural risk with urgent carotid artery stenting: a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:506e12.
- 177) Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Cayne NS, Gagne PJ, Riles TS. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg* 2006;44:480e7.
- 178) Naylor AR. Time is brain! *Surgeon* 2007;5:23e30.
- 179) Rantner B, Eckstein HH, Ringleb P, Woelfle KD, Bruijnen H, Schmidauer C, Fraedrich G. American Society of Anesthesiology and Rankin as predictive parameters for the outcome of carotid endarterectomy within 28 days after an ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:114e20.
- 180) Wolfle KD, Pfadenhauer K, Bruijnen H, Becker T, Engelhardt M, Wachenfeld-Wahl C, et al. Early carotid endarterectomy in patients with a nondisabling ischemic stroke: results of a retrospective analysis. *Vasa* 2004;33:30e5.
- 181) Hause S, Schonefuss R, Assmann A, Neumann J, Meyer F, Tautenhahn J, et al. Relevance of infarct size, timing of surgery and peri-operative management of non-ischaemic cerebral complications after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:268e74.
- 182) Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009;40:e564e72.
- 183) Karlsson L, Kängsfjard E, Hermansson S, Stromberg S, Osterberg K, Nordanstig A, et al. Risk of recurrent stroke in patients with symptomatic mild (20e49% NASCET) carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:287e94.
- 184) Yoshida K, Fukumitsu R, Kurosaki Y, Nagata M, Tao Y, Suzuki M, et al. Carotid endarterectomy for medical therapy-resistant symptomatic low-grade stenosis. *World Neurosurg* 2019;123: e543e8
- 185) R Development Core Team. R Development Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org>. Accessed December 13, 2025.

- 186) Honaker J, King G, Blackwell M. Amelia II: A program for missing data [Internet]. R Package Version. 2012. <http://www.icesi.edu.co/CRAN/web/packages/Amelia/vignettes/amelia.pdf>. Accessed December 13, 2025.
- 187) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868–874.
- 188) Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):779–83.
- 189) Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; Apr 23(4):288–294.
- 190) Pilcher JM, Danaher J, Khaw KT. The prevalence of asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease. *Clin Radiol*. 2000;55(1):56–61.
- 191) Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S68–S71.
- 192) Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C13–C18.
- 193) Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004;363:1925–1933.
- 194) Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Inflammation and Carotid Artery--Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS) *Circulation*. 2005 May 3;111(17):2203–9.
- 195) Tziakas DN, Chalikias GK, Kaski JC, et al. Inflammatory and anti-inflammatory variable clusters and risk prediction in patients with acute coronary syndrome patients: a factor analysis approach. *Atherosclerosis*. 2007;193:196–203.
- 196) Getz GS, Krishack PA, Reardon CA. Serum amyloid A and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(5):531–5.
- 197) Sztajzel R. Ultrasonographic assessment of the morphological characteristics of carotid plaques. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:635–43.
- 198) Saba L, Saam T, Jäger HR et al. Carotid artery wall imaging: perspective and guidelines from the ASNR Vessel Wall Imaging Study Group and Expert Consensus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:E9–E31
- 199) Kristanto W, van Ooijen PMA, Groen JM, et al. A meta-analysis and hierarchical classification of HU-based atherosclerotic plaque characterization criteria. *PLoS One*. 2013;8:e73460.
- 200) Baradaran H, Gupta A, Mtui EE, Kamel H, Pandya A, Gialdini G, et al. Association between carotid plaque features on CTA and cerebrovascular ischemic events: systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(12):2321–6.
- 201) Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, et al. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47(3):719–25.
- 202) Kim HW, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis: a summary of current state of evidence for revascularization and emerging high-risk features *J NeuroIntervent Surg*. 2023;15 (7):717–722.
- 203) Golledge J, Cuming R, Ellis M. et al. Carotid plaque characteristics and presenting symptom. *Br J Surg*. 1997 Dec;84(12):1697–701
- 204) Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363–369.
- 205) Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN et al. Hemispheric symptoms and carotid plaque echomorphology. *J Vasc Surg*. 2000 Jan;31(1 Pt 1):39–49.
- 206) Naylor AR. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9 (2):116–24.
- 207) Sabetai MM, Tegos TJ, Clifford C, Dhanjil S, Belcaro G, Kakkos S. Carotid plaque echogenicity and types of silent CT-brain infarcts. Is there an association in patients with asymptomatic carotid stenosis? *Int Angiol* 2001;20:51–7.

- 208) F. Gaita, L. Corsinovi, M. Anselmino, C. Raimondo, M. Pianelli, E. Toso, et al., Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013 Nov 19;62(21):1990-1997.
- 209) Zukowski AJ, Nicolaides AN, Lewis RT et al. The correlation between carotid plaque ulceration and cerebral infarction seen on CT scan. *J Vase Surg* 1984;1:782-786
- 210) Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, et al. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2014;59:956e67.
- 211) Hirt LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2014;45:702e6.
- 212) Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and metaanalysis. *Stroke* 2015;46:91e7.
- 213) Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6:611-619.
- 214) Bushnell CD, et al. Sex differences in stroke: Challenges and opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Aug 17;38(12):2179–2191.
- 215) Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results. *Stroke.* 2006 Mar;37(3):818-23.
- 216) Sack GH. Serum amyloid A – a review. *Mol Med.* 2018;24:46
- 217) Quinn L, Tryposkaidis K, Deeks J, et al. Interobserver variability studies in diagnostic imaging: a methodological systematic review. *Br J Radiol.* 2023 Aug;96(1148):20220972
- 218) Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess.* 2006;10(30):iii–iv, ix–x, 1–182.
- 219) Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, et al. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke.* 2004;35(10):2306–12.
- 220) de Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, et al. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Oct;26(10):2366-72.
- 221) Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, et al. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(5):875–82.
- 222) Nederkoorn PJ, et al. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke.* 2002;33:2698–703.
- 223) Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Quantification of carotid stenosis on CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(1):13–19.
- 224) Murgia N, et al. CT imaging features of carotid artery plaque vulnerability. *Ann Transl Med.* 2020 Oct;8(19):1261.
- 225) DeMaria A, Narula J, Mahmud E, Tsimikas S. Imaging vulnerable plaque by ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C32-9.

Biografija autora

Perica Mutavdžić je rođen u Priboju 25.11.1986. godine. Završio je Osnovu školu „Gojko Drulović“ 2001. godine a Gimnaziju „Pivo Karamatijević“ u Novoj Varoši 2005. godine sa odličnim uspehom. Upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2005. godine. Diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2011. godine sa prosečnom ocenom 8,73 (osam sedamdesettri). Tokom studiranja, u periodu od 2006. do 2018. godine učestvovao je u nastavi kao redovni demonstrator na predmetu Histologija sa embriologijom uz aktivno učešće na dva kongresa studenata biomedicinskih nauka. Takođe tokom studiranja je aktivno učestvovao u radu studentskih organizacija i bio student prodekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (2010/2011 godine) godine, potpredsednik studentskog parlamenta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (2008/2009 godine), član Nastavnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u tri navrata, član Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u četiri navrata kao i delegat Medicinskog fakulteta u Studentskom parlamentu Beogradskog univerziteta (2011. godine).

Od decembra 2011. godine radi u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije najpre kao volonter, a zaposlen je od januara 2015.godine. Specijalizaciju iz vaskularne hirurgije započeo je oktobra 2015. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a specijalistički ispit je položio u junu 2020. godine sa odličnom ocenom (Komisija: prof. dr Lazar Davidović - predsednik komisije, prof. dr Dušan Kostić, prof. dr Nenad Ilijevski, prof. dr Miroslav Marković). U februaru 2021.godine je izabran za kliničkog asistenta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu na predmetu Hirurgija sa anesteziologijom a reizabran 2024.godine.

Član je Evropskog udruženja za vaskularnu hirurgiju, Udruženja kardiovaskularnih hirurga Srbije kao i Srpskog lekarskog društva. Usavršavao se 2019.godine u St Franziskus hospital u Minsteru (Nemačka) kao i 2025.godine u Santa Maria della Misericordia u Perudi (Italija) u oblasti endovaskularne hirurgije. Saradnik i koordinator u više kliničkih studija. Do sada je kao autor ili koautor publikovao 30 naučnih radova u bazi Medline/Pubmed.

Objavljeni radovi iz doktorske disertacije:

1. Mutavdzic P, Kokovic T, Tomic I, Matejevic D, Dragas M, Ilic N, Lukic B, Miletic M, Tomic A, Koncar I. Imaging Predictors of Silent Brain Lesions: Correlating Carotid Plaque Features on Ultrasound and CT in an Observational Study. *J Clin Med*. 2026 Mar 25;15(7):2511.
2. Mutavdzic P, Kokovic T, Gakovic B, Matejević D, Tomić I, Sladojević M, Tomic A, Koncar I. Carotid Plaque Characteristics Evaluation on DUS and MDCTA: Interobserver and Intermodality Agreement in a Single-Center Study. *Medicina (Kaunas)*. 2026 Apr 10;62(4):724.
3. Mutavdžić P. Uticaj osobina karotidnog plaka, biohemijskih markera i faktora rizika ateroskleroze na ishemijski moždani događaj. *Medicinski podmladak*. 2027; 78(6) doi: 10.5937/mp78-53971.

образец изјаве о ауторству

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Перица Мутавџић

Број индекса: 2017/5060

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

"Утицај особина каротидног плака, биохемијских мактера и фактора ризика атеросклерозе на исхемијски мождани догађај"

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 06.04.2026. године



образак изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Перица Мутавџић

Број индекса: 2017/5060

Студијски програм: реконструктивна хирургија

Наслов рада: Утицај особина каротидног плака, биохемијских маркера и фактора ризика атеросклерозе на исхемијски мождани догађај

Ментор: Проф др Игор Кончар

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 06.04.2026. године



образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Утицај особина каротидног плака, биохемијских маркера и фактора ризика атеросклерозе на исхемијски мождани догађај

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- ☒ 3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 06.04.2026.године

