

# PREDIKTIVNI FAKTORI RESTENOZA PO ENDARTEREKTOMIJI KAROTIDNIH ARTERIJA

---

Šabanović, Dino

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:539763>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Dino Šabanović**

**PREDIKTIVNI FAKTORI RESTENOZA PO ENDARTEREKTOMIJI  
KAROTIDNIH ARTERIJA**

**Diplomski rad**

**Rijeka, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Dino Šabanović**

**PREDIKTIVNI FAKTORI RESTENOZA PO ENDARTEREKTOMIJI  
KAROTIDNIH ARTERIJA**

**Diplomski rad**

**Rijeka, 2015.**

Mentor rada: Prof. dr. sc. Miljenko Kovačević

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica, \_\_\_\_\_ literaturnih navoda.

## **Zahvala**

Zahvaljujem se mentoru, Prof.dr.sc. Miljenku Kovačeviću, za pruženu pomoć i savjete u cjelokupnom postupku nastanka ovog rada.

Iskreno hvala mojim roditeljima na podršci tijekom studija te svim savjetima, koji su mi pomogli da postanem liječnik.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. VAŽNOST ATEROSKLEROTSKE BOLESTI KAROTIDNIH ARTERIJA .....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA ATEROSKLEROTSKE BOLESTI KAROTIDNIH ARTERIJA ...	1
1.3. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA .....	2
1.4. KLINIČKA SLIKA STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA .....	3
1.5. DIJAGNOSTIKA STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA .....	4
1.5.1. ULTRAZVUK .....	5
1.5.2. OSTALE SLIKOVNE PRETRAGE .....	7
1.6. LIJEČENJE STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA .....	9
1.6.1. KONZERVATIVNO LIJEČENJE STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA .....	9
1.6.2. INVAZIVNO LIJEČENJE STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA .....	9
2. SVRHA RADA .....	14
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	14
3.1. UPORABA ZAKRPA KAO PREDIKTIVNI FAKTOR RESTENOZE .....	15
3.2. TEHNIKA ENDAREKTOMIJE KAO PREDIKTIVNI FAKTOR RESTENOZE .....	16
3.3. OSTALI PREDIKTIVNI FAKTORI RESTENOZA .....	18
4. RASPRAVA .....	20
5. ZAKLJUČCI .....	22
6. SAŽETAK .....	23
7. SUMMARY .....	24
8. LITERATURA .....	25
9. ŽIVOTOPIS .....	29

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

ACI = unutarnja karotidna arterija (lat. arteria carotis interna)

ACE = vanjska karotidna arterija (lat. arteria carotis externa)

ACC = zajednička karotidna arterija (lat. arteria carotis communis)

CEA = karotidna endarterektomija (eng. carotid endarterectomy)

CAS = karotidna angioplastika sa stentom (eng. carotid artery stenting)

CVI = moždani udar (eng. cerebrovascular insult)

CRP = C-reaktivni protein

LDL = lipoprotein male gustoće (eng. low density lipoprotein)

HDL = lipoprotein velike gustoće (eng. high density lipoprotein)

TIA = tranzitorna ishemička ataka

UTZ = ultrazvuk

MRA = magnetsko rezonantna angiografija

CTA = kompjuterizirana tomografska angiografija

DSA = digitalna subtrakcijska angiografija

PSV = maksimalna sistolička brzina (eng. peak systolic velocity)

PTFE = politetrafluoroetilen

HMG-CoA = 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A

MI = infarkt miokarda (eng. myocardial infarction)

MMP = matriks metaloproteaze (eng. matrix metalloproteinases)

TIMP = tkivni inhibitori metaloproteaze (eng. tissue inhibitors of metalloproteinases)

# 1. UVOD

## 1.1.VAŽNOST ATEROSKLEROTSKE BOLESTI KAROTIDNIH

### ARTERIJA

Aterosklerotska bolest karotidnih arterija je vrlo značajan javnozdravstveni problem.

Cerebrovaskularne bolesti su drugi vodeći uzrok smrti (14.38%) u Republici Hrvatskoj, češće su u žena (16.6%) nego u muškaraca (12.11%) (1). Smrtnost je najvećim djelom uzrokovana cerebrovaskularnim inzultom (CVI), koji je u 80% slučajeva ishemički, u 11% hemoragični i 3.5% uzrokovan subarahnoidalnim krvarenjem. Ishemički moždani udar je najčešći uzrok invalidnosti odraslih osoba. Moždani udar ima smrtan ishod u 10% do 30% slučajeva (2), a kod osoba koje ga prebole ostaje rizik rekurentnih neuroloških i ishemičkih kardioloških posljedica i smrti.

## 1.2.EPIDEMIOLOGIJA ATEROSKLEROTSKE BOLESTI

### KAROTIDNIH ARTERIJA

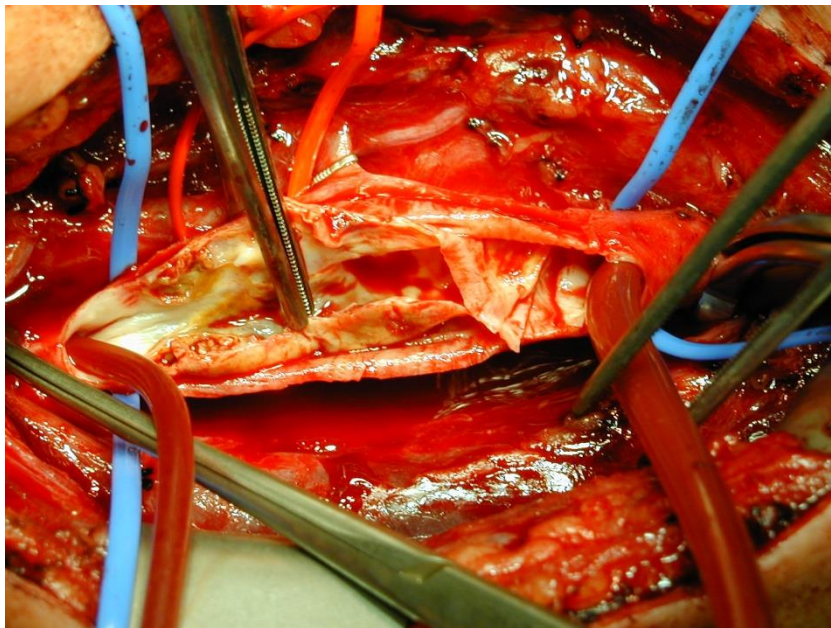
Ishemički CVI je u polovici slučajeva uzrokovan aterosklerotskom bolesti karotidnih arterija. Od aterosklerotskih bolesti karotidnih arterija boluje 75% muškaraca i 62% žena starijih od 65 godina, a u toj populaciji 7% muškaraca i 5% žena ima stenozu  $\geq 50\%$  (3). Učestalost asimptomatske karotidne stenozе  $\geq 50\%$  kod muškaraca je 0.2% do 7.5%, a učestalost stenozе  $> 80\%$  je 0.1% do 3.1%. Kod žena je učestalost stenozе  $> 50\%$  od 0% do 5%, a stenozе  $> 80\%$  od 0% do 0.9% (4). Godišnja stopa moždanog udara kod bolesnika s asimptomatskom stenozom je 1-2% (5). Procijenjeno je da u Hrvatskoj ima oko 3800 simptomatskih bolesnika i više od 30000 asimptomatskih bolesnika.



### 1.3.ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA STENOZE KAROTIDNIH

#### ARTERIJA

Stenoza karotidnih arterija je najčešće uzrokovana aterosklerozom, a rjeđi uzroci su vaskulitis, disekcija, aneurizma, fibromuskularna displazija i radijacijska terapija. Ateroskleroza je progresivna bolest krvnih žila, a očituje se nakupljanjem lipida u intimi krvne žile i stvaranjem ateroma. Glavna patološka lezija u aterosklerozi je aterom, on se sastoji od lipidne sredine koja je okružena vezivnim tkivom tj. vezivnom kapom (*slika 1*). Ateroskleroza je asimptomatska bolest i ne stvara tegobe sve dok ne nastanu njene komplikacije. Njene najčešće komplikacije su ujedno i vodeći uzroci smrti u svijetu i u Hrvatskoj, a to su akutni infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult.



**Slika 1:** Patološki preparat. Aterosklerotski plak u izoliranoj karotidnoj arteriji.

([www.surgery.hku.hk](http://www.surgery.hku.hk))

Stabilni ateromi uzrokuju stenozu krvne žile sa svojim rastom i posljedično distalnu hipoperfuziju. Progresivnim suženjem lumena kao posljedica rasta aterosklerotskog plaka smanjuje se mogućnost krvne žile da dopremi dovoljnu količinu krvi u svoje područje opskrbe. Na nestabilnom ateromu može doći do komplikacije u vidu superponirane tromboze, koja dovodi do značajne stenozе u vidu aterotrombogene okluzije ili subokluzije koja obustavlja dotok krvi u područje opskrbe krvne žile i dovodi do razvoja infarkta (nekroze). Novija istraživanja ukazuju da mjerenjem C-reaktivnog proteina (CRP) možemo pokazati upalnu aktivnost unutar ateroma koja je pokazatelj njegove nestabilnosti. Taj patofiziološki slijed događaja je moguć u svim organima (mozak, srce, visceralni organi, periferija).

Čimbenici rizika se dijele na konstitucijske (dob, spol, nasljeđe) i nekonstitucijske (hiperlipidemija, hipertenzija, dijabetes, pušenje, pretilost, tjelesna neaktivnost). Hiperlipidemija je jedan od najbitnijih faktora rizika. Hiperkolesterolemija (↑ lipoproteini niske gustoće, LDL) ima jači aterogeni učinak od hipertrigliceridmije. HDL (lipoprotein visoke gustoće) kolesterol ima zaštitni učinak (mobilizira kolesterol s periferije i transportira ga nazad u jetru). Smatra se da je sama hiperlipidemija dovoljna za razvoj ateroskleroze bez ostalih rizičnih čimbenika. Iako su dobro poznati rizični i zaštitni čimbenici još uvijek nije moguće predvidjeti brzinu razvoja ateroskleroze niti njezin klinički tijek.

#### **1.4.KLINIČKA SLIKA STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA**

Stenoza karotidnih arterija tj. karotidna bolest je usko povezana s koronarnom i perifernom arterijskom bolesti jer se ateroskleroza često javlja u više žilnih sustava.

Većina osoba sa stenozom karotidnih arterija nema nikakvih simptoma sve dok ne dođe do značajnog suženja ili formacije ugruška. Najčešći prvi simptom je tranzitorna ishemička ataka (TIA). TIA se javlja kada je dotok krvi u mozak privremeno prekinut pa ponovno uspostavljen. Simptomi tipično traju nekoliko minuta, nakon čega u potpunosti nestaju i stanje osobe se u potpunosti vraća u prethodno stanje. TIA se ne smije ignorirati jer je ona predskazatelj CVI-a, unutar 2 dana od TIA-e pojavnost CVI-a je 3.9%, a unutar 30 dana 8%, te 9.2% unutar 90 dana (6). Simptomi TIA-e i CVI-a su najčešće slabost, utrnulost, paraliza ili trnci na strani tijela kontralateralno od zahvaćene karotidne arterije. Moguća je pojava neuropsiholoških simptoma poput afazije kada je uključena dominantna hemisfera. Embolusi oftalmičke arterije i njenih ogranaka mogu uzrokovati privremenu sljepoću (lat. amaurosis fugax), trajnu parcijalnu ili kompletnu sljepoću.

Težina simptoma nije uvijek jasna niti proporcionalna s obzirom na stupanj stenozе karotidnih arterija. Sam rizik za pojavu TIA-e i CVI-a se povećava sa stupnjem stenozе, ali ne korelira sa simptomima. Razlog tome je što je samo suženje i posljedično smanjenje protoka kroz unutarnju karotidnu arteriju samo jedan od načina pojave simptoma. Puno veću ulogu u nastanku simptoma ima iznenadna distalna embolizacija, pri čemu su kvaliteta i sastav plaka mnogo važniji čimbenici od stupnja stenozе.

## **1.5. DIJAGNOSTIKA STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA**

Anamneza i klinički pregled imaju ograničen značaj u dijagnozi stenozе karotidnih arterija, osobito asimptomatske stenozе. Na asimptomatsku stenozu može upućivati arterijski šum nad bifurkacijom karotidne arterije. Arterijski šum ima senzitivnost od 53% i specifičnost od 83% za

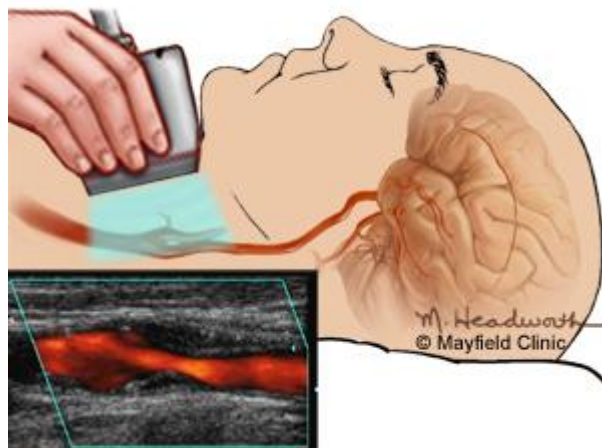
stenozu karotidnih arterija >70% (7). U dijagnozi stenozе karotidnih arterija značajnije su slikovne metode poput ultrazvuka (UTZ) kao osnovne metode, te magnetska rezonantna angiografija (MRA), kompjuterizirana tomografska angiografija (CTA) i digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) kao dopunske metode.

### **1.5.1. ULTRAZVUK**

Ultrazvučni (UTZ) pregled karotidnih arterija je osnovna pretraga u dijagnostici karotidne stenozе. Ultrazvuk je osnovna metoda zbog svoje neinvazivnosti, sigurnosti, niske cijene i jer je njegova senzitivnost i specifičnost zadovoljavajuća. Njegovi nedostaci su niža osjetljivost kod stenozа niskog stupnja, ograničene mogućnosti kod anatomskih nepogodnosti poput zadebljanog vrata bolesnika i tortuoziteta i jako kalcificiranih žila, te njegova korisnost ovisi o iskustvu i stručnosti osobe koja provodi UTZ pregled.

Za dijagnostiku stenozе karotidnih arterija koristi se B-prikaz slike koja pruža uvid u anatomske omjere u vratu i širinu žila. Omogućuje mjerenje debljine intime i medije što je važno u dijagnozi aterosklerotskih promjena. U B-prikazu 2D ultrazvuka mogu se analizirati i karakteristike plaka što ima prognostički značaj.

Uporabom pulsirajućeg doplera i spektralne analize protoka krvi može se procijeniti stupanj stenozе na temelju brzine protoka jer se tok krvi ubrzava prilikom prolaska kroz suženi lumen krvne žile. Kod stenozа visokog stupnja, distalno od suženja dolazi do pojave turbulentnog toka krvi. Za detekciju značajnih stenozа kolor dopler uz B-prikaz ima zadovoljavajuću senzitivnost (81-98%) i specifičnost (82-89%) (*slika 2*).



**Slika 1:** Dopler ultrazvuk karotidne arterije suženog lumena. (www.mayfieldclinic.com)

Stupanj stenozе karotidnih arterija se procjenjuje na temelju konsenzusom određenih kriterija (8) (*Tablica 1*), a određen je na temelju angiografskih kriterija donesenih od strane North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial koji dobro koreliraju s ultrazvučnim i ostalim metodama (9).

**Tablica 1.** Kriteriji za utvrđivanje stupnja stenozе karotidne arterije (8)

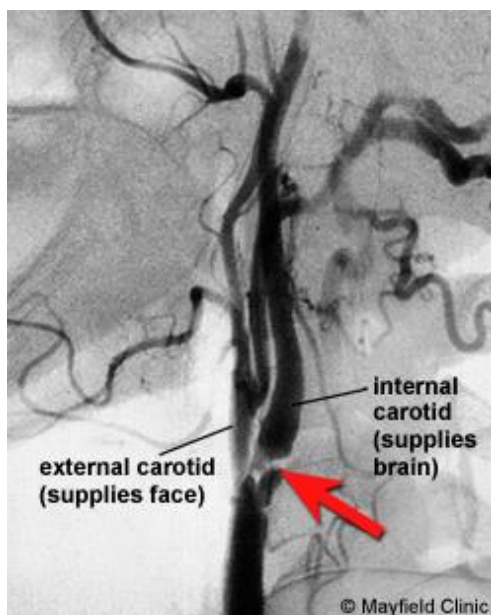
Stupanj stenozе	Primarni parametri		Dodatni parametri	
	Maksimalna sistolička brzina protoka u ACI-ju (cm/sec)	Redukcija dijametra ACI-ja (%)	Odnos brzina u ACC-u i ACI-ju	Maksimalna enddijastolička brzina protoka u ACI-ju
Normalno	< 125	Norm	< 2.0	< 40
< 50 %	< 125	< 50	< 2.0	< 40
50 – 69 %	125 – 230	> 50	2.0 – 4.0	40 – 100
> 70 %	< 230	> 50	> 4,0	> 100
90 – 99 %	Visoka, niska i nemjerljiva	Vidljiv protok	Varijabilno	Varijabilno
Okluzija	Nemjerljivo	Bez protoka	–	–

Praćenjem razvoja stenozе karotidnih arterija otkrilo se da dolazi do porasta brzine protoka prije nego dođe do smanjenja ukupnog protoka, što omogućuje otkrivanje hemodinamičkih promjena dok je perfuzija mozga još očuvana. Najvažniji parametar u određivanju stupnja stenozе je maksimalna sistolička brzina (PSV).

## 1.5.2. OSTALE SLIKOVNE PRETRAGE

Kada se na temelju ultrazvučnog nalaza utvrdi asimptomatska stenoza, daljnja odluka o revaskularizacijskom postupku se donosi na temelju dodatnih slikovnih pretraga – MRA, CTA, DSA.

Cerebralna angiografija je „zlatni standard“ u dijagnostici stenoze karotidnih arterija. Razvojem DSA smanjilo se vrijeme trajanja pretrage, doza zračenja, doza kontrasta, i veličina katetera potrebna za izvođenje dijagnostičke procedure. Ova pretraga ima prednost nad UTZ jer daje uvid u cjelokupni karotidni utok i kolateralnu cirkulaciju, a u nedostatnosti možemo ubrojiti invazivnost pretrage, zračenje, cijenu i rizik od ozbiljnih komplikacija i smrti od oko 1%. Učestalost komplikacija je u korelaciji sa simptomatologijom bolesti, visokom životnom dobi, arterijskom hipertenzijom, povišenim kreatininom, dijabetesom, perifernom vaskularnom bolesti, količinom kontrasta i veličinom katetera (*slika 3*).



**Slika 3:** Angiogram karotidne arterije s aterosklerotskim plakom ([www.mayfieldclinic.com](http://www.mayfieldclinic.com))

CTA, osim pogleda u arteriju, omogućuje i pregled okolnih struktura. Senzitivnost pretrage je 77% a specifičnost 95%. Prednosti ove metode je omogućavanje uvida u stanje arterije kada je to otežano dobiti putem UTZ zbog kalcifikacija ili tortuoziteta. Negativna strana CTA je RTG zračenje i mogućnost nastajanja kontrastom uzrokovane nefropatije. (slika 4a).

MRA ima visoku senzitivnost (91-95%) i specifičnost (88-99%). Prednost MRA je prikaz ekstrakranijalnog i intrakranijalnog segmenta cijele arterije i njena manja ovisnost o iskustvu dijagnostičara. U nedostatnosti MRA ubrajamo precjenjivanje stenoza tj. manja pouzdanost kod umjerenih stenoza, nemogućnost razlikovanja okluzije od subokluzije, visoku cijenu, poteškoće izvođenja pretrage kod bolesnika s defibrilatorom ili elektrostimulatorom srca, klaustrofobičnih bolesnika i bolesnika u teškom općem stanju (slika 4b).



**Slika 4a:** CTA analiza stupnja karotidne stenoze pomoću vaskularnog softvera

**Slika 4b:** MRA karotidne stenoze (arhiva Kovačić S.)

## **1.6. LIJEČENJE STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA**

### **1.6.1. KONZERVATIVNO LIJEČENJE STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA**

Kod osoba koje nemaju simptome ili imaju stenozu niskog stupnja (<50%) najčešće se primjenjuje medikamentozna terapija, a ista se koristi i kod pacijenata kod kojih je rizik operacije visok (10). Medikamentozna terapija se sastoji od antiagregacijskih lijekova (aspirin, klopidogrel), statina i antihipertenziva. Jako je bitna i edukacija pacijenta kako bi se kontrolirali rizični čimbenici.

### **1.6.2. INVAZIVNO LIJEČENJE STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA**

Invazivno liječenje bolesnika sa stenozom karotidnih arterija se izvodi na temelju indikacija koje ovise o više faktora, poput neuroloških simptoma, stupnja karotidne stenozе, visina rizika za zahvat, komorbiditeta, ili vaskularnih i lokalnih anatomskih osobina (11). Postupci koji se koriste u invazivnom liječenju su karotidna trombendarterektomija (CEA) i perkutana transluminalna angioplastika karotidne arterije sa ili bez umetanja stenta – karotidna angioplastika sa stentom (CAS).

CEA je preporučena kod simptomatskih pacijenata sa stenozom >70%, čak i kod pacijenata sa stenozom >50%, dok perioperacijski rizik (infarkt/smrt) za zahvat treba biti <6%. Zahvat se treba izvesti unutar dva tjedna od pojave zadnjih simptoma. CEA se može preporučiti asimptomatskim pacijentima muškog spola <75 god. sa stenozom >70% a rizikom od zahvata <3%, dok korist CEA-e kod asimptomatskih žena je značajno manja i preporuča se samo kod mlađih žena dobrog općeg stanja (12).



CAS je preporučen kod simptomatskih pacijenata koji imaju visoki rizik od CEA, a kod asimptomatskih samo u onih sa značajnom stenozom (>70%) i to samo u centrima u kojim se izvodi veliki broj CAS-a s malom stopom perioperacijskih komplikacija <3% (12).

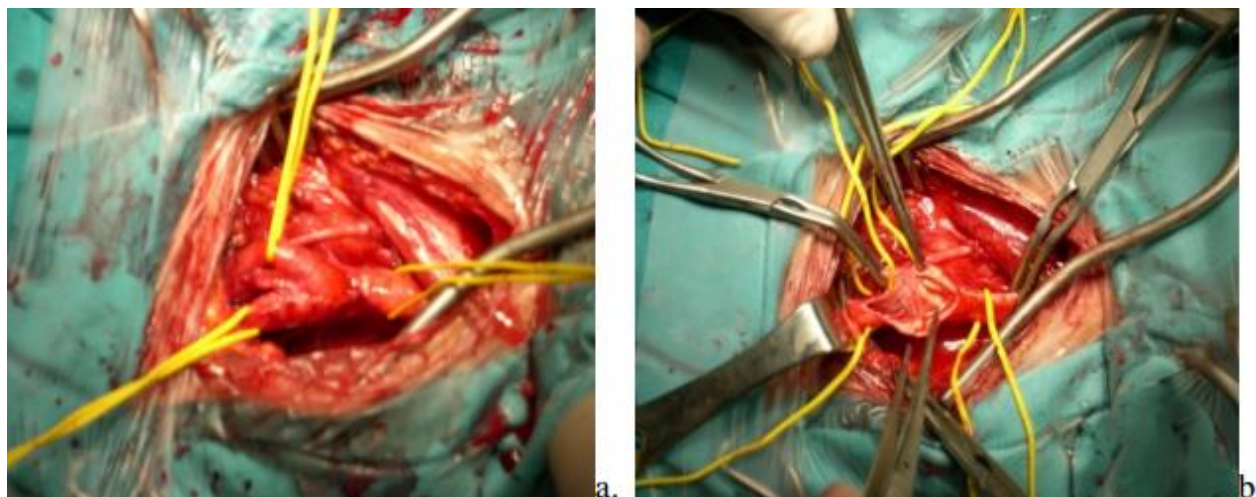
### **1.6.2.1. KAROTIDNA ENDARTEREKTOMIJA**

Eastcott H.H., Pickering G.W. i Rob C.G. su 1954. godine prvi objavili prikaz slučaja o uspješnoj rekonstrukciji karotidne arterije pri liječenju simptomatske stenozne karotidne arterije kod pacijentice s rekurentnom TIA-om (13). Nakon objave članka u 80-im godinama prošlog stoljeća koji izdvajaju karotidnu stenozu kao glavni uzrok moždanog udara, dolazi do porasta broja karotidnih endarterektomija (14), koja nakon toga postaje prihvaćena kao sigurna i učinkovita metoda za snižavanje rizika od CVI-a u bolesnika s visoko stupanjskom stenozom karotidnih arterija.

CEA je indicirana kod pacijenata koji su imali TIA-u ili CVI i kod onih čija je stenozna >50%, također je indicirana kod asimptomatske stenozne karotida gdje je stenozna veća od 60%. Kod pacijenata sa stenozom 50-69% CEA smanjuje rizik od CVI za 6.5% u 5-godišnjem periodu, a kod pacijenata sa stenozom većom od 70% taj rizik je smanjen za 80% (15). Kod pacijenata sa stenozom manjom od 50% korist endarterektomije nije veća od njenog rizika.

CEA se može izvoditi u općoj ili lokalnoj anesteziji, odabir ovisi o kirurgu jer razlika u ishodu između ovih metoda ne postoji. CEA se najčešće izvodi longitudinalnom arteriotomijom, a rjeđe everzijskom tehnikom tj. transverzalnom arteriotomijom te reimplantacijom ACI (arteria carotis interna) na ACC (arteria carotis communis). Operacija započinje longitudinalnom incizijom na vratu uz rub sternokleidomastoidnog mišića ili se napravi longitudinalni rez na mjestu gdje se

očekuje bifurkacija karotidne arterije. Kod longitudinalne tehnike se izoliraju zajednička, vanjska i unutarnja karotidna arterija, podvezuju se žile, daje se heparin te onda vrši longitudinalna arteriotomija (slika 5).



**Slika 5 a i b:** Longitudinalna CEA (osobna arhiva M. Kovačević)

Ometanje protoka i poremećaj cerebralnog krvnog tlaka tijekom operativnog zahvata može dovesti do neurološkog deficita, koji se može spriječiti korištenjem intraluminalnog šanta. Šant se može koristiti kod svih pacijenata, ali se češće njegova upotreba određuje s obzirom na kliničko stanje pojedinog pacijenta ili na temelju EEG-a koji se koristi za vrijeme operacije. Korištenjem šanta izbjegava se rizik od hipoperfuzije mozga, ali postoji rizik od dislokacije plaka i posljedice embolije kao i od disekcije arterije. Kada je očuvana kontralateralna cirkulacija mogu se na 10 minuta podvezati ACC, ACI i ACE (arteria carotis externa).

Nakon arteriotomije odstranjuje se karotidni plak pri čemu se mora voditi računa da područje prijelaza s operiranog na neoperirani dio arterije bude gladak kako bi se izbjegla postoperativna disekcija. Nakon odstranjenja plaka, arterija se zatvara primarnim šavovima ili korištenjem

zavrpe koja može biti biološkog podrijetla poput venskog grafta ili od protetskog materijala poput dacrona.

Komplikacije CEA-e ovise o centru u kojem se izvode tj. o operateru. Mortalitet je 0.5-3%, na prvom mjestu su neželjeni srčani događaji a na drugom CVI. Dalje komplikacije ovise o rizičnim čimbenicima poput dobi iznad 80 godina, teške srčane bolesti, teške plućne bolesti, bubrežnog zatajivanja, anatomskih značajki koje otežavaju kirurški pristup, ponavljanja CEA-e i značajna stenoze kontralateralne karotidne arterije.

CVI tijekom CEA-a javlja se u 0.25-3% slučajeva uslijed velikog broja čimbenika poput embolije, agregacije trombocita, loše cerebralne protekcije i relativne hipotenzije. Da bi se smanjila incidencija CVI perioperacijski se primjenjuje heparin, fibrinolitik terapija, a pokazalo se da uporaba aspirina i statina također smanjuje rizik od komplikacija (16).

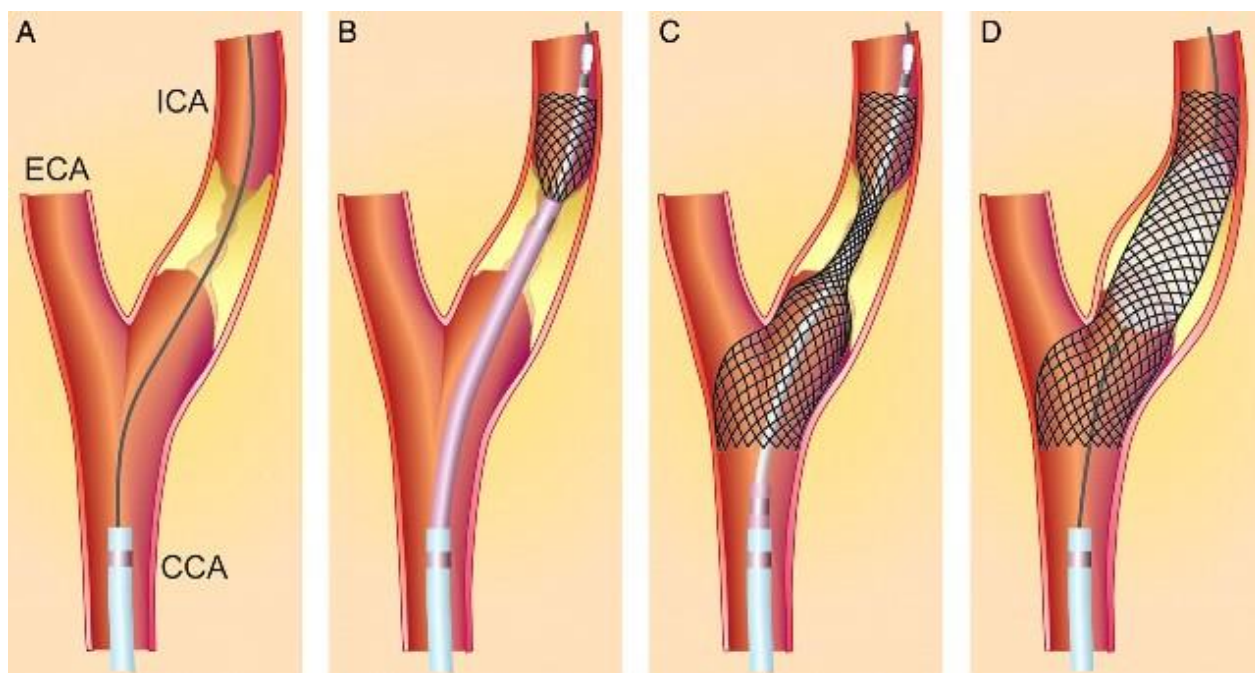
Hipoperfuzijski sindrom se pojavljuje nakon operacije zbog naglo povećanog protoka kroz karotidnu arteriju čiji je sliv, kao posljedica prilagodbe na oskudni protok, dilatiran. Kako dilatirane arteriole imaju slabiju sposobnost vazokonstrikcije, kod povećanog perfuzijskog tlaka javlja se hemoragija u 0.6% CEA. Mogućnost razvoja hipoperfuzijskog sindroma je veća što je stupanj stenozе karotide veći. Kako bi se stanje preveniralo potrebno je strogo pratiti tlak, a u slučaju da dođe do hipoperfuzijskog sindroma potrebno je ukinuti terapiju aspirina i po potrebi učiniti transfuziju trombocita.

Od ostalih komplikacija moguća su oštećenja živaca, krvarenje, hematomi na vratu koji pritišću traheju, infekcije rane, parotitis, oscilacije tlaka.

### 1.6.2.2. ENDOVASKULARNO LIJEČENJE STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJA

Karotidna angioplastika sa ili bez ugradnje stenta je minimalno invazivna endovaskularna tehnika kod koje se vrši kompresija plaka i proširenje lumena arterije. Izvodi se uz pomoć angiograma, tako što se uvodi fleksibilni kateter kroz femoralnu arteriju do lokacije plaka u karotidnoj arteriji. Nakon što se balon postavi na mjesto plaka, on se napuše, što pritisne plak uz arterijsku stjenku, zatim se balon izvadi i na to mjesto se uvede samošireća mrežica tj. stent koji dalje održava arteriju prohodnom (11).

Karotidna angioplastika je indicirana kod pacijenata koji imaju stenozu srednjeg do visokog stupnja, visoki rizik za komplikacije CEA-e, kod pacijenata koji imaju rekurentnu stenozu i stenozu uzrokovanu ranijom radioterapijom (*slika 6*).



**Slika 6:** Karotidna angioplastika s ugradnjom stenta ([www.mercyangiography.co.nz](http://www.mercyangiography.co.nz))

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je pregled znanja o prediktivnim faktorima restenoza nakon karotidne endarterektomije. Obradena je stručna literatura na temu restenoza po endarterektomiji karotida, te su naglašene prednosti i nedostaci primjene različitih tehnika i lijekova kao i utjecaj različitih rizičnih čimbenika pri izvođenju CEA-e.

## **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

Karotidna endarterektomija je danas sve češći operativni zahvat s obzirom na sve stariju populaciju stanovništva, sjedilački način života i sve nezdraviji način prehrane. Nakon endarterektomije postoji mogućnost restenoze operiranog dijela krvne žile, što je definirano kao ponovno suženje lumena za >50%. Restenoza nakon karotidne endarterektomije se u simptomatskom obliku javlja u 0.65% do 3.6%, a u asimptomatskom u 8.8% do 19% slučajeva (17). Restenoza se sve češće otkriva i zbog neinvazivne dijagnostike, poput dopler ultrazvuka. Čimbenici rizika za razvoj restenoze su brojni i raznovrsni, neki od njih su pušenje, hiperkolesterolemija, ženski spol, dob <65 god, preboljeli ipsilateralni CVI i dijabetes. Određeni faktori, poput uporabe zakrpa (eng. patch) bilo od biološkog ili sintetskog materijala, uporaba određenih lijekova i tehnika izvođenja endarterektomije su povezani s manjom učestalosti restenoze.

Mnogi radovi pokazuju da se restenoza pojavljuje bimodalno, smatra se da je rana restenoza najvjerojatnije posljedica intimalne hiperplazije, dok restenoza koja se javlja nakon više godina je povezana sa sekundarnom progresijom aterosklerotske bolesti (18). Većina faktora na koje se

može utjecati tokom operacije i u perioperacijskom dobu utječe na rani razvoj restenoze, tako da i većina radova se bazira na praćenju pacijenata do godinu dana.

### **3.1. UPORABA ZAKRPA KAO PREDIKTIVNI FAKTOR RESTENOZE**

Zakrpe se koriste kao metoda zatvaranja arterije nakon uklanjanja plaka. Idealne karakteristike zakrpe bile bi dugotrajnost, stabilnost, dostupnost, nizak rizik od restenoze, otpornost na infekcije, antikoagulantna funkcija i popustljivost slična arteriji. Postoje raznovrsne zakrpe, a dijele se na one biološkog podrijetla i na one sintetske. Biološkog podrijetla mogu biti životinjskog, najčešće bovini (kravlji) ili venske zakrpe. Zakrpe sintetskog podrijetla su najčešće od dacrona i PTFE-a (politetrafluoroetilen).

European Society for Vascular Surgery predlaže korištenje zakrpa umjesto zatvaranje arterija primarnim šavovima nakon CEA-e jer se tako osigurava veći lumen krvne žile, što smanjuje utjecaj intimalne hiperplazije koja može uzrokovati restenozu (12).

Studija provedena od strane Vascular Study Group of New England na 2981 pacijenata koji su bili podvrgnuti CEA-i od 1.1.2003. do 31.6.2008. i kod kojih je praćen razvoj restenoze godinu dana nakon operacije, pokazala je da korištenje zakrpa nakon CEA-e je povezano sa značajno manjom incidencijom restenoze (*Tablica 2*). Ta povezanost je podjednaka za sve stupnjeve restenoze, posebno se kod pacijenata sa restenozom od 50% do 79% ili od 80% do 99% pokazalo da imaju dva do tri puta manju vjerojatnost pojave restenoze ako je korištena zakrpa. Sveukupno zakrpe su korištene u 91% CEA, tokom studije je korištenje zakrpa poraslo od 87% u 2003. godini do 96% u 2008. godini, također porast u korištenju zakrpa korelira s padom broja restenoza (19).

**Tablica 2.** Korelacija zakrpa i restenoza nakon CEA-e (19)

	<b>Korištena zakrpa</b>	<b>Bez zakrpe</b>	<b>P</b>
Ukupno restenoza	7.9	20.0	.0001
50%-79% restenoza	6.6	14.1	.0001
80-99% restenoza	1.0	5.0	.0001
Okluzija	0.4	0.9	.12
Praćenje (mj), prosjek (95% CI)	32.5 (31.2-33.4)	31.4 (29.5-32.4)	.421

Studija napravljena od strane Cochran Library koja je uključivala 1127 pacijenata na kojima je izvedeno 1307 zahvata CEA-e, pokazao je povezanost korištenje zakrpa sa smanjenim brojem perioperacijskih okluzija (OR 0.18, 95% CI 0.08 to 0.41,  $P < 0.0001$ ) i značajno smanjenim brojem restenoza (OR 0.24, 95% CI 0.17 to 0.34,  $P < 0.00001$ ) tokom petogodišnjeg praćenja (20).

### **3.2. TEHNIKA ENDAREKTOMIJE KAO PREDIKTIVNI FAKTOR**

#### **RESTENOZE**

CEA se konvencionalno izvodi longitudinalnom arteriotomijom. Everzijskom tehnikom se rez radi transverzalno i na kraju se vrši reimplantacija karotide. Neki kliničari smatraju da everzijska tehnika ima manju incidenciju postoperativnih komplikacija i restenoze. U pravilu odabir tehnike ovisi o navikama operatera.

Istraživanje Cochran Library obuhvatilo je pet studija koje uključuju sveukupno 2465 pacijenata na kojima je izvedeno 2589 zahvata CEA-e. Pregled nije pokazao značajnu razliku u incidenciji perioperacijskog CVI-a (2.4% nakon longitudinalne CEA-e naspram 1.7% nakon everzijske CEA-e), kao ni CVI-a za vrijeme praćenja pacijenata (1.7% nakon longitudinalne CEA-e naspram 1.4% nakon everzijske CEA-e). Pregled je pokazao da je everzijska CEA povezana sa značajno manjom incidencijom restenoze >50% za vrijeme praćenja pacijenata (5.2% nakon longitudinalne CEA-e naspram 2.5% nakon everzijske CEA-e). Treba naglasiti usporedbom dviju tehnika, CEA-e pri kojoj je korištena zakrpa sa everzijskom CEA-om, nije pokazala značajne. Zaključak Cochran Library istraživanja navodi na mogućnost povezanosti everzijske CEA-e povezana sa smanjenom incidencijom restenoze, ali zbog malog broja sudionika ne mogu se dati definitivni zaključci prednosti i nedostataka. (21).

Studija provedena od strane Vascular Study Group of New England koja je uključila 2981 pacijenata podvrgnutih CEA-i od 1.1.2003. do 31.6.2008. i kod kojih je praćen razvoj restenoze godinu dana nakon operacije, pokazala je razliku u incidenciji restenoze s obzirom na tehniku izvođenja CEA-e. Incidencija restenoze od 50% do 79% je bila veća kod pacijenata podvrgnutih everzijskoj CEA-i (14%) naspram longitudinalne CEA-e (7%). Slično kod restenoza od 80% do 99%, incidencija je bila značajno veća za pacijente podvrgnute everzijskoj CEA-i (6%) naspram longitudinalnoj CEA-i (1%) (19).

Multicentrična studija od strane SPACE investigators grupe je usporedila everzijsku CEA-u i konvencionalnu CEA-u sa zakrpom na uzorku od 563 pacijenata koji su praćeni dvije godine nakon operacije. Studija nije pokazala značajnu razliku u incidenciji restenoze tokom dvije godine između everzijske CEA-e (n=5; 2.4%) naspram konvencionalne CEA-e (n=10; 3.2%) (22).



### 3.3. OSTALI PREDIKTIVNI FAKTORI RESTENOZA

Mnoge životne navike poput prehrane, količine aktivnosti, pušenja mogu biti prediktori pojave restenoze jer oni utječu na aterosklerotsku bolest i samim time na pojavu kasne restenoze. Mnogi kliničari smatraju da je uporaba lijekova, poput aspirina, klopidogrela i statina, korisna u sprječavanju pojave restenoze. Statini tj. inhibitori HMG-CoA reduktaze se često izdvajaju kao značajan faktor u pojavi stenozе jer smanjuju razinu kolesterola u krvi i time usporavaju formiranje plakova i stabiliziraju već postojeće plakove.

Bolesti koje utječu na ateroskleroza također mogu biti prediktivni faktori za restenoza, poput metaboličkog sindroma, dijabetesa i pretilosti. Metabolički sindrom je karakteriziran skupinom metaboličkih poremećaja koji obuhvaćaju arterijsku hipertenziju, inzulinsku rezistenciju, dislipidemiju i visceralnu pretilost. Njega uzrokuje prekomjerna tjelesna težina, manjak aktivnosti i genetski faktori. Osobe s metaboličkim sindromom imaju veći rizik za obolijevanje od bolesti uzrokovanih ubrzanim aterosklerotskim procesom, poput bolesti karotidnih arterija.

Retrospektivna analiza koja je obuhvatila 500 pacijenata podvrgnutih CEA-i, od kojih je 299 pacijenata koristilo statine, a 201 pacijent nije, i koji su praćeni četiri godine nakon operacije pokazala je da, iako statini značajno smanjuju incidenciju moždanog udara, srčanog udara i smrti, oni ne utječu na pojavu restenoze nakon CEA-e. Korištenje statina je preporučeno kod svih pacijenata pogotovo onih sa hiperkolesterolemijom i dijabetesom, za koje je pokazano da korištenje statina dvostruko samnjuje incidenciju CVI-a i MI-a (10.2% naspram 5.3%), a smrtnost čak četiri puta manja (8.5% naspram 2.3%) (23).

Retrospektivna studija provedena u Veterans Affairs Connecticut Healthcare System-u je analizirala povijest bolesti svih pacijenata koji su bili podvrgnuti CEA-i tokom četverogodišnjeg

perioda. Izdvojene su osobe koje su, uz stenozu karotidnih arterija imale i metabolički sindrom. 79 pacijenata je bilo podvrgnuto CEA-i od kojih je 67% pacijenata odgovaralo zadanim kriterijima. Prosječno su praćeni 5 godina nakon operacije, i u tom periodu nije bilo značajne razlike u smrtnosti među grupama, ali je incidencija restenoze bila značajno veća kod grupe s metaboličkim sindromom već nakon dvije godine, a još izraženija razlika je bila nakon 5 godina praćenja. Studija pokazuje da je metabolički sindrom značajan prediktivni faktor restenoze i da bi takve pacijente možda trebalo češće kontrolirati nakon CEA-e (24).

Istraživanje povezanosti između restenoze i razine matriks metaloproteaza (MMP) 2 i 9 i njihovih specifičnih tkivnih inhibitora (TIMP) je pokazalo da su povišene serumske razine MMP 2 i 9 su povezane sa povećanim rizikom od restenoze i pojave novih plakova. To ukazuje da bi se razine MMP 2 i 9 mogle koristiti kao znakovi ponovnog razvoja stenozе i potrebe za reintervencijom prije nego dođe do pojave simptoma. Kako je ovo istraživanje rađeno na ograničenom uzorku, ovi biološki markeri bi se trebali još dodatno istražiti prije nego budu preporučeni kao specifični dijagnostički testovi (25).

## 4. RASPRAVA

Cervikalna endarterektomija je sve češći operativni zahvat, pa postaje sve bitnije otkrivanje faktora koji utječu na moguću restenozu kao komplikaciju CEA-e. Ona se javlja u simptomatskom obliku u 0.65% do 3.6% slučajeva, a u asimptomatskom u 8.8% do 19% slučajeva. Prediktivni faktori koji bi mogli upućivati na veću mogućnost pojave restenoze mogu se svrstati u tri skupine: one koji su vezani uz operativni zahvat, lijekovi koji se uzimaju i komorbiditeti.

Kod operativnog zahvata, kao najvažniji faktor koji utječe na pojavu restenoze je korištenje zakrpa, bilo biološkog ili sintetskog podrijetla. Korištenje zakrpa bolja je metoda od zatvaranja arterija primarnim šavovima nakon CEA-e jer tako se osigurava veći lumen krvne žile, što će smanjiti utjecaj hiperplazije intime koja može uzrokovati restenozu. Restenoza se gotovo trostruko rjeđe javlja pri korištenju zakrpa, u 7.9% slučajeva naspram 20% kada se zatvara primarnim šavovima (19).

Tehnika izvođenja CEA-e se često navodi kao prediktivni faktor restenoze od strane kliničara, ali istraživanja za sada ne mogu potvrditi da je konvencionalna ili everzijska CEA-a bolja kad su u pitanju restenoze. Rezultati Cochran library studije pokazali su da je everzijska tehnika CEA-e bolja tehnika kada je u pitanju restenoza (2.5% kod everzijske tehnike, naspram 5.2% kod longitudinalne tehnike CEA-e) (21). Dok studija provedena od strane Vascular Study Group of New England pokazuje da je incidencija restenoze od 50% do 79% bila veća kod pacijenata podvrgnutih everzijskoj CEA-i (14%) naspram konvencionalne CEA-e (7%). Slično, kod restenoza od 80% do 99%, incidencija je bila značajno veća za pacijente podvrgnute everzijskoj CEA-i (6%) naspram konvencionalnoj CEA-i (1%) (19). Multicentrična studija od strane SPACE investigators grupe nije pokazala značajnu razliku u incidenciji restenoze tokom dvije godine

između everzijske CEA-e (2.4%) i konvencionalne CEA-e (3.2%) (22). Iako nema jasnih indikacija za specifičnu tehniku većina kirurga se odlučuje za određenu tehniku koja im je poznatija, ipak se smatra da je konvencionalna CEA-a bolja za veće plakove, dok je everzijska CEA-a bolja za manje plakove.

Statini se često navode kao lijek koji smanjuje incidenciju restenoze iako studije zasada nisu to mišljenje potvrdile. Retrospektivna analiza pokazala je da nema značajne razlike u pojavi restenoze između grupa koje su koristile i koje nisu koristile statine, ali su pokazale značajno manju incidenciju CVI-a i IM (23).

Bolesti poput metaboličkog sindroma i dijabetesa se često povezuju sa povećanom pojavom restenoze. U retrospektivnoj studiji u Veterans Affairs Connecticut Healthcare System se pokazalo da je incidencija restenoze bila značajno veća kod grupe s metaboličkim sindromom već nakon dvije godine, a još izraženija razlika bila je nakon 5 godina praćenja (24).

Serumska razina nekih bioloških markera, poput matriks metaloproteaze 2 i 9 mogla bi se koristiti kao rani pokazatelj restenoze tj. znak da dolazi do ponovnog razvoja stenoze i da postoji potreba za reintervencijom prije nego dođe do pojave simptoma, jer je u jednoj studiji dokazan njihov porast već u ranim stadijima restenoze (25).

## 5. ZAKLJUČCI

- Velik broj izvedenih CEA posljedično uzrokuje i sve veći broj restenoza.
- Bitno je unaprijed, pomoću određenih prediktivnih faktora, odrediti koji će se pacijenti češće pratiti zbog većeg rizika od restenoza.
- Prediktivni faktori restenoza su korištenje zakrpa, tehnika CEA-e, korištenje određenih lijekova, komorbiditeti i biološki markeri.
- Korištenje zakrpa pri zatvaranju arterije se smatra najvećim faktorom koji utječe na smanjenje pojavnosti restenoze.
- Tehnika izvođenja CEA-e je veliki izvor debata, ali za sada nema objektivnog pokazatelja koja od dviju korištenih metoda (everzijska ili konvencionalna CEA) je bolja.
- Nije dokazano da uporaba statina utječe na pojavnost restenoze, ali djeluje na ostale rane i kasne komplikacije CEA-e, te se preporuča njihovo korištenje.
- Dokazano je da su metabolički sindrom i ostale metaboličke bolesti prediktivni faktori restenoze jer pospješuju aterogenezu, te bi te pacijente trebalo češće pratiti.
- Biološki markeri MMP 2 i 9 su se pokazali kao mogući rani pokazatelji razvoja restenoze i u budućnosti bi mogli postati bitni u ranom otkrivanju restenoze i time omogućiti pravovremenu reintervenciju.

## 6. SAŽETAK

U populaciji koja je podvrgnuta karotidnoj endarterektomiji restenoza se javlja u simptomatskom obliku u 0.65% do 3.6% slučajeva, a u asimptomatskom u 8.8% do 19% slučajeva.

Faktori za koje se smatra da utječu na restenozu vezuju se uz tehniku izvođenja endarterektomije (koristi li se zakrpa ili ne, izvodi li se everzijska ili konvencionalna endarterektomija), korištenje lijekova (aspirin, klopidogrel i statini), prateće bolesti (metabolički sindrom, dijabetes i dr.), te prisutnost povišenih razina matriks metaloproteaze 2 i 9 u serumu.

Korištenje zakrpa pri zatvaranju arterija smatra se najvažnijim faktorom u smanjenju rizika od restenoze, te bi se trebali koristiti kad god je to moguće. Za tehniku izvođenja CEA-e se smatra da je konvencionalna CEA-a bolja za veće plakove, dok je everzijska CEA-a bolja za manje plakove. Preporuča se koristiti statine iako nije dokazano da smanjuju incidenciju restenoze pošto smanjuju incidenciju ostalih komplikacija. Pacijente koji imaju komorbiditete koji pospješuju aterogenezu, poput metaboličkog sindroma i dijabetesa, trebali češće pratiti.

U budućnosti, ako daljnja istraživanja potvrde korisnost matriks metaloproteaze 2 i 9 kao biološkog markera, njihova razina u serumu bi se mogla koristiti kao rani znak da dolazi do restenoze i time nam omogućiti reintervenciju prije nego dođe do daljnjih komplikacija.

**Ključne riječi:** stenoza karotidne arterije, karotidna endarterektomija, restenoza, karotidna endarterektomija s korištenjem zakrpe, prediktivni faktori.

## 7. SUMMARY

In the population of people that underwent carotid endarterectomy, restenosis occurs in its symptomatic form in 0.65% to 3.6% of cases, and in its asymptomatic form in 8.8% to 19% of cases.

Factors that are considered to affect the occurrence of restenosis are the technique of endarterectomy (is a patch used or not, is the eversion or conventional technique of endarterectomy used), are drugs like aspirin, clopidogrel or statins used, are other diseases like metabolic syndrome or diabetes present and are there elevated levels of matrix metalloprotease 2 and 9 present in the serum.

Use of patches during artery closure is considered the most important factor that reduces risk of restenosis, and it should be used whenever possible. The conventional CEA is considered to be better for larger plaques, while the eversion CEA is considered to be better for smaller ones. The use of statins is recommended even though they don't reduce the incidence of restenosis, but they do reduce the incidence of other complications. Patients that have other comorbidities that hasten the process of atherogenesis, like diabetes and metabolic syndrome should have a more frequent follow up.

In the future, if other researches show the usefulness of matrix metalloproteases 2 and 9 as biomarkers, their serum levels could be used as an early sign of restenosis and with that enable us to prevent further complications with a timely intervention.

**Key words:** carotid artery stenosis, carotid endarterectomy, restenosis, carotid endarterectomy with the use of patch, predictive factors.

## 8. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Zagreb; 2015.
2. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978;28:754e762.
3. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992 Dec;23(12):1752-60.
4. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2010 Jun;41:1294-7
5. Naylor AR (July 2004). "The Asymptomatic Carotid Surgery Trial: bigger study, better evidence". *Br J Surg* 91 (7): 787–9.
6. Caren M. Wu, MD, MSc; Kevin McLaughlin, MB, ChB, PhD; Diane L. Lorenzetti, MLS, et al. Early Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack, A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2417-2422
7. McColgan P1, Bentley P, McCarron M, Sharma P. Evaluation of the clinical utility of a carotid bruit. *QJM*. 2012 Dec;105(12):1171-7.
8. Ines Strenja-Linić, Miljenko Kovačević, Slavica Kovačić, Tea Čaljkušić-Mance, Ivo Miljanović, Damir Hasandić, Aron Grubešić. Klinička slika, dijagnostika i smjernice u



- liječenju bolesnika sa stenozom karotidne arterije. *Medicina fluminensis* 2013, Vol. 49, No. 1, p. 17-30
9. North american symptomatic carotid endarterectomy trial. Methods, patient characteristics and progress. *Stroke*. 1991;22:711-720.
  10. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *JAMA* 273:1421-28, 1995
  11. Hobson RW 2nd, et al.; Society for Vascular Surgery. Management of atherosclerotic carotid artery disease: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 48(2):480-6, 2008
  12. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e Fernandes J, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:1-19.
  13. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*. 1954 Nov 13;267(6846):994-6
  14. Busuttill RW, Baker JD, Davidson RK, Machleder HI. Carotid artery stenosis - hemodynamic significance and clinical course. *JAMA*. 1981 Apr 10;245(14):1438-41.
  15. 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(20):1415-25, 1998
  16. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, Richmond BK, AbuRahma Z, Jackson W, Dean LS, Mousa AY. Effect of statins on early and late clinical outcomes of carotid endarterectomy and the rate of post-carotid endarterectomy restenosis. *J Am Coll Surg*. 2015 Apr;220(4):481-7.

17. G. J. de Borst, P. Zanen, J. P. de Vries, E. D. van de Pavoordt, R. G. Ackerstaff, and F. L. Moll, "Durability of surgery for restenosis after carotid endarterectomy," *Journal of Vascular Surgery*, vol. 47, no. 2, pp. 363–371, 2008
18. Crawford R.S., Chung T.K., Hodgman T., Pedraza J.D., Corey M., and Cambria R.P.: Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2007; 46: pp. 41-48
19. Philip P. Goodney MD, Brian W. Nolan MD, et al. Restenosis after carotid endarterectomy in a multicenter regional registry. *Journal of Vascular Surgery*, 2010-10-01, Volume 52, Issue 4, Pages 897-905.e2.
20. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*; 2009.
21. Cao PG, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. [Systematic Review]. *Cochrane Stroke Group Cochrane Database Syst Rev* 2006;1.
22. Demirel S, Attigah N, Bruijnen H, Ringleb P, Eckstein HH, Fraedrich G, Böckler D; SPACE Investigators. Multicenter experience on eversion versus conventional carotid endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis: observations from the Stent-Protected Angioplasty Versus Carotid Endarterectomy (SPACE-1) trial. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1865-71
23. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, et al. Effect of statins on early and late clinical outcomes of carotid endarterectomy and the rate of post-carotid endarterectomy restenosis. *J Am Coll Surg*. 2015 Apr;220(4):481-7.

24. Williams WT, Assi R, Hall MR, Protack CD, Lu DY, Wong DJ, Vasilas P, Dardik A. Metabolic syndrome predicts restenosis after carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg.* 2014 Oct;219(4):771-7.
25. Sapienza P, Borrelli V, di Marzo L, Cavallaro A. MMP and TIMP alterations in asymptomatic and symptomatic severe recurrent carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 May;37(5):525-30.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Šabanović Dino je rođen 01. siječnja 1989. u Zagrebu. Osnovnu školu Davorin Trstenjak u Zagrebu upisuje 1995., a osnovnoškolsko obrazovanje završava u Osnovnoj školi Mladost u Zagrebu 2003. godine. Iste godine upisuje jezičnu gimnaziju u IV. Gimnaziji Zagreb, koju završava 2007. godine. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2007. godine.