



UNIVERZITET U BANJALUCI
MEDICINSKI FAKULTET BANJALUKA

DRAGAN MILOŠEVIĆ

Uticaj hemodinamskih parametara na cerebralnu
oksimetriju kod karotidnih endarterektomija

Doktorska disertacija

Banja Luka 2022 godina



UNIVERSITY OF BANJALUKA
MEDICAL FAKULTY

DRAGAN MILOŠEVIĆ

Influence of hemodinamycs parameters on cerebral
oximetry in carotid endarterectomy

DOCTORAL DISSERTATION

Banjaluka 2022

Mentor/Komentor: Nebojša Lađević, prof., naučno polje Anesteziologija, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Dragana Lončar-Stojiljković, prof., naučno polje Anesteziologija, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, komentor

Naslov doktorske disertacije: Uticaj hemodinamskih parametara na cerebralnu oksimetriju kod karotidnih endarterektomija

Rezime: Mozak koristi oko 20% raspoloživog kiseonika za normalno funkcionisanje. U fiziološkim uslovima normalan protok kroz mozak je izrazito stabilan. Autoregulacija cerebralne cirkulacije predstavlja mogućnost CNS-a da održi konstantan protok krvi usprkos promjenama u perfuzionom pritisku. Normalni raspon moždanog perfuzionog pritiska je 60-150 mmHg. Izvan ovih okvira autoregulacija je oštećena a moždani protok krvi postaje linearno ovisan o perfuzionom pritisku. Cilj našeg rada je pronalazak korelacije između arterijskog pritiska i vrednosti cerebralne oksimetrije, sa hipotezom da kontrolisana hipertenzija daje više vrednosti cerebralne oksimetrije. Metode: devedest pacijenata je podvrgnuto karotidnoj endarterektomiji. Podjeljeni su u tri grupe u zavisnosti od hemodinamske stabilnosti, te vrste anestezije OET/blok anestezija cervikalnog pleksusa. Monitoring pacijenta je podrazumjevaao invazivno mjerenje arterijskog pritiska, INVOS cerebralnu oksimetriju, EKG, BIS indeks monitoring te gasne analize arterijske i mješane venske krvi. Podaci su bilježeni preoperativno, intraoperativno, fazi klemanja, terapijskih mjera u fazi klemanja, otpuštanja kleme te postoperativno. Rezultati: 60 slučajeva oscilacije pritiska si bile 10-do 20% u odnosu na ulazne vrednosti. U 30 slučajeva oscilacije su bile preko 20% od ulaznih parametara (hemodinamski nestabilna grupa). Za sve pacijente prosječna vrednost preoperativnog srednjeg arterijskog pritiska - MAP 106.7 mmHg, St Dev 9.82, CI \pm 2.72. Faza klemovanja srednji art. Pritisak- MAP 105.9 mmHg St Dev 15.85, CI \pm 4.39. Ulazna prosječna vrednost INVOS oksimetrije 70,91 St Dev 4,81, CI \pm 1.33. Faza klemovanja - INVOS 64,38 St Dev 6,54, CI \pm 1.81. Pearson test korelacije BP/INVOS $r=0,70$ (umjereno), dok je za hemodinamski nestabilne BP/INVOS $r= 0,86$ (izrazito pozitivan).

Zaključak: Kontrolisana hipertenzija može poboljšati cerebralnu oksigenaciju, smanjiti rizik od perioperativnog ishemijskog udara te redukovati upotrebu šanta.

Ključne riječi: hemodinamika, cerebralna oksimetrija, karotidna endarterektomija

Naučna oblast: Anesteziologija- Hirurgija

Naučno polje: Medicina

Klasifikacija oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku: B 590

Tip odbrane licence Kreativne zajednice (Creative Common) : Autorstvo nekomercijalno-dijeliti pod istim uslovima

Menthor/Cometnhor: Nebojša Lađević, Professor, Scientific area Anesthesiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Dragana Lončar Stojiljković, Professor, Scientific area Anesthesiology, Faculty of Medicine, University of Banjaluka

Doctoral thesis: Influence of hemodinamycs parameters on cerebral oximetry in carotid endarterectomy

Summary: The brain uses ~20% of available oxygen for normal function. In a normal physiological state normal blood flow is remarkably consistant. Autoregulation of cerebral blood flow is ability of the brain to maintain constant blood flow despite changes in perfusion pressure. Normal range of cerebral perfusion pressure is 60-150mmHg. Outside this range autoreglaton is damaged, and CBF becomes linearly dependent of perfusion pressure. Objectives: The objectives of our work is to find correlation between arterial blood pressure and cerebral oxymetry values, with hypothesis that controlled hypertension give more value of cerebral oximetry. Methods: Ninety patients were subjected to CEA. They are divided into three groups according to hemodynamic stability and type of anesthesia GA/cervical plexus block. For monitoring we used invasive arterial pressure measurement, cerebral oximetry monitoring – INVOS, heart rate, BIS index, RPP product and blood gas measurements. Recorded data preoperative, clump on, and correction BP/INVOS by vasoactive drugs. Results: In 60 cases blood pressure oscilation was up to 10%/20% of baseline values. In 29 cases blood pressure oscilation was over 20% of baseline values (unstable). For all patients we recorded: Preoperative -baseline average MAP 106.7 mmHg St Dev 9.82, CI \pm 2.72 “Clump on” average MAP 105.9 mmHf St Dev 15.85, CI \pm 4.39 Baseline INVOS average 70,91 St Dev 4,81, CI \pm 1.33 “Clump on” INVOS 64,38 St Dev 6,54, CI \pm 1.81 For whole group Pearson positive correlation of BP/INVOS $r=0,70$ (moderate positive) For hemodynamic unstable BP/INVOS $r= 0,86$ (strong positive).

Conclusion: Controled hypertension may improve cerebral oxygenation, reduce risk of ischemic brain injury and use of shunt.

Keywords: Haemodynamic, cerebral oximetry, carotid endarterectomy

Scientific area: Surgery/Anesthesiology

Scientific field: Medicine

Classification code of the scientific area by CERIF codebook: B 590

Creative Commons licence: Attribution-NonCommercial-ShareAlik

Popis skraćenica:

ACI – arteria carotis interna

ACC – arteria carotis communis

BIS indeks – Bispectral indeks

BP – blood pressure

CVI – cerebrovaskularni insult

CAE – karotidna endarterektomija

EKG- elektrokardiogram

FV - frekvenca

HTA – hipertensio arterialis

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća

IVC - donja šuplj vena

MAP - srednji arterijski pritisak

NIRS - near infrared spectroscopy

OET – opšta endotrahealna anestezija

PRPP – peak rate pressure product

PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika

RPP - rate pressure produkt

rSO₂ - regionalna kiseonična saturacija

SjVO₂ – saturacija jugularne venske krvi

SVC - gornja šuplja vena

SADRŽAJ:

1. UVOD

1.1. Autonomna regulacija kardiovaskularnog sistema	1
1.2. Autoregulacija cerebralne cirkulacije	3
1.3. Patofiziologija cerebralne ishemije	5
1.4. Karotidna endarterektomija	7
1.5. Monitoring cerebralne perfuzije i cerebralna protekcija kod CEA	10
1.6. Cerebralna oksimetrija	12

2. KONTROLA I ODRŽAVANJE ARTERIJSKOG PRITISKA KOD CEA

16

2.1. Perioperativni faktoririzika kod pacijenata za CEA	17
2.1.1. Hipertenzija i ishod nakon CEA	18
2.1.2. Cerebralni hiperperfuzijski sindrom	19
2.2. Patofiziologija hemodinamske nestabilnosti tokom CEA	19
2.3. Efekti „ Cross Clumping-a“ i šanta na arterijski pritisak	20
2.4. Hirurški i anesteziološki faktori	20
2.5. Preoperativna kontrola pritiska	21
2.6. Intraoperativna kontrola pritiska	22
2.7. Postoperativna kontrola pritiska	22

3. HIPOTEZA

23

4. CILJ RADA

23

5. ISPITANICI I METODE

24

5.1. Izbor ispitanika	24
5.2. Metode	25
5.3. Ispitivani parametri	26
5.4. Analiza podataka	27
5.5. Oprema	28

6. REZULTATI

6.1. Distribucija pacijenata prema godinama, spolu i komorbiditetu	29
6.2. Kontrolna grupa	32
6.2.1. Spol, vrsta anestezije, komorbiditeti i terapija	32
6.2.2. Krvi pritisak	37
6.2.3. Vrednosti kiseonične saturacije i gasnih analiza	39
6.2.4. Cerebralna oksimetrija	39
6.2.5. Srčana frekvenca	41
6.2.6. Visoke ulazne vrednosti pritiska	43
6.2.7. RPP vrednosti	44
6.2.8. Intraoperativne terapijske mjere	44
6.2.9. Korelacija pritiska i oksimetrije po fazama zahvata i vrsti anestezije	45
6.2.10. Korelacija pritiska i oksimetrije nakon terapijskih mjera	46
6.2.11. Korelacija pritiska i oksimetrije po vrsti anestezije	47
6.2.12. Srčana frekvenca prema vrsti anestezije i fazama zahvata	48
6.3. Grupa II	50
6.3.1. Spol, vrsta anestezije, komorbiditeti i terapija	50
6.3.2. Krvi pritisak	56
6.3.3. Vrednosti kiseonične saturacije i gasnih analiza	58
6.3.4. Cerebralna oksimetrija	59
6.3.5. Srčana frekvenca	60
6.3.6. Visoke ulazne vrednosti krvnog pritiska	62
6.3.7. RPP vrednosti	63
6.3.8. Intraoperativne terapijske mjere	63
6.3.9. Korelacija pritiska i oksimetrije po fazama zahvata i vrsti anestezije.....	63
6.3.10. Korelacija pritiska i oksimetrije nakon terapijskih mjera	68
6.3.11. Korelacija pritiska i oksimetrije po vrsti anestezije	69
6.3.12. Srčana frekvenca prema vrsti anestezije i fazama zahvata	70

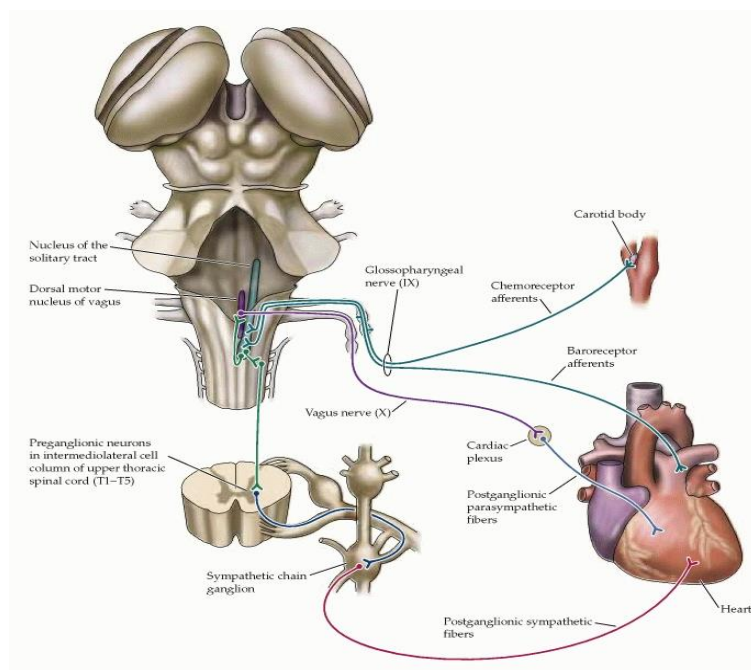
6.4. Grupa III	70
6.4.1. Spol, vrsta anestezije, komorbiditet i terapija	70
6.4.2. Krvni pritisak	75
6.4.3. Vrednosti kiseonične saturacije i gasnih analiza	76
6.4.4. Cerebralna oksimetrija	77
6.4.5. Srčana frekvenca	79
6.4.6. Visoke ulazne vrednosti pritiska	80
6.4.7. RPP vrednosti	80
6.4.8. Intraoperativne terapijske mjere	81
6.4.9. Korelacija pritiska i oksimetrije po fazama zahvata	82
6.4.10. Korelacija pritiska i oksimetrije nakon terapijskih mjera	84
6.4.11. Korelacija pritiska i oksimetrije prema vrsti anestezije	85
6.4.12. Srčana frekvenca prema vrsti anestezije i fazama zahvata	87
7. DISKUSIJA	90
7.1. Spolna, starosna struktura i komorbiditeti ispitanika	90
7.2. Krvni pritisak	93
7.2.1. Kontrolna grupa	93
7.2.2. Grupa II	94
7.2.3. Grupa III	95
7.3. Srčana frekvenca	98
7.3.1. Grupa I	98
7.3.2. Grupa II	98
7.3.3. Grupa III	99
7.4. Cerebralna oksimetrija	100
7.4.1. Grupa I	100
7.4.2. Grupa II	100
7.4.3. Grupa III	100
7.5. Kiseonična saturacija i gasne analize	101
7.5.1. Kiseonična saturacija	101

7.5.2. PaO ₂ i SjVo ₂	102
7.6. RPP	105
7.7. Korelacija pritiska i vrednosti cerebralne oksimetrije	107
7.7.1. Grupa I	107
7.7.2. Grupa II	109
7.7.3. Grupa III	110
8. ZAKLJUČCI	113
9. PRILOZI	115

1. UVOD

1.1. Autonomna regulacija kardiovaskularnog sistema

Kardiovaskularni sistem je pod kontrolom preciznih refleksnih mehanizama koji omogućavaju dopremu oksigenisane krvi u različita tkiva koja funkcionišu u širokom spektru homeostatskih uslova. Senzorni monitoring za ove precizne homeostatske procese uključuje primarne mehaničke (baroreceptori) informacije o krvnom pritisku u arterijskom sistemu, kao i sekundarne (hemoreceptori) informacije o nivou kiseonika i ugljendioksida u krvi. Aktivnost parasimpatikusa i simpatikusa u kontroli kardiovaskularnog sistema je pod direktnom kontrolom ovih impulsa [1].



Slika 1. Shematski prikaz autonomne regulacije kardiovaskularnog sistema

(Preuzeto sa <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11075/>)

Baroreceptori su locirani u srcu i velikim krvnim sudovima, dok su hemoreceptori locirani primarno u karotidnim tjelašcima. Oni su visoko specifični organi smješteni na bifurkaciji zajedničke karotidne arterije. Nervni završetci smješteni u baroreceptorima se aktiviraju

deformacijom elastičnih elemenata zida krvnog suda, dok završetci hemoreceptora odgovaraju direktno na visinu parcijalnog pritiska kiseonika i ugljen dioksida u krvi. Impulsi se sa oba receptora vagusom do jedara solitarnog trakta, koja prosljeđuju informacije hipotalamusu. Svaka informacija o promjeni arterijskog pritiska ili/ i pritiska kiseonika i ugljen dioksida u krvi refleksno modulira aktivnost relevantnih visceralnih motornih puteva čiji su cilj glatka muskulatura krvnih sudova i miofibrile srčanog mišića. Primjer , skok pritiska aktivira baroreceptore koji inhibišu aktivnost simpatičkih preganglionskih neurona kičmene moždine, dok istovremeno stimuliše aktivnost parasimpatičkih preganglijskih neurona dorzalnog motornog jedra vagusa i nucleus ambiguus što utiče na srčanu frekvencu. Karotidni hemoreceptori također imaju uticaj ali manje važan nego uticaj baroreceptora. Kao rezultat ove promjene u ravnoteži između simpatičke i parasimpatičke aktivnosti reduciran je stimulatorni noradrenergički efekat na postganglijskim simpatičkim završetcima srčanog vodiča i mišićnih srčanih fibrila. U isto vrijeme aktivacija holinergičke parasimpatičke inervacije srca snižava frekvencu srčanog vodiča i usporava sprovodni komorni system. Ovaj parasimpatički uticaj je podpomognut ekstenzivnim lučenjem acetilholina u parasimpatičkim ganglijima u i oko srca. Kao konačan rezultat srčana frekvencija , kontraktilnost predkomora i komora su smanjene, periferni krvni sudovi dilatirani a krvni pritisak snižen[1].

U suprotnom slučaju pad pritiska , koji se može javiti npr. kod ekscesivnog gubitka krvi, inhibiše parasimpatičku astimuliše simpatičku aktivnost. Kao rezultat, noradrenalin oslobođen sa +postganglijskih simpatičkih završetaka diže srčanu frekvencu, poboljšava kontraktilnost, a istovremeno stimuliše oslobađanje kateholamina iz srži nadbubrega. Noradrenalin također utiče na kontraktilnost glatke musculature krvnih sudova periferije, kože, podkožnog tkiva i mišića, preusmjeravajući krvotok prema vitalnim organima. Ako simpatički sistem ne uspije u ovakvoj kompenzaciji, u organizmu se razvija šok, vitalni organi pate, a sam život organizma je potencijalno ugrožen. Simpatička inervacija srca ima ishodište u preganglijskim neuronima intermediolateralne kolumne kičmene moždine, protežući se od prvog do petog torakalnog segmenta. Primarni visceralni motorni neuroni su pridruženi paravertebralnim i prevertebralnim ganglijima srčanog plexusa. Parasimpaički, već pomenuti, preganglioni iz dorzalnog motornog jedra n.vagusa i n.ambigusa projektuju završetke do parasimpatičkih ganglija u i oko srca i velikih krvnih sudova.

1.2. Autoregulacija cerebralne cirkulacije

Mozak koristi oko 20 % od dostupnog kiseonika za normalno funkcionisanje zahvaljujući finoj regulaciji dostave kiseonika putem cirkulacije[2]. U normalnom stanju ukupni protok krvi kroz mozak je uglavnom konstantan zbog učinka velikih arterija na vaskularnu rezistencu[3]. Visoki metabolički zahtjevi moždanog tkiva zahtjevaju usklađenu kooordinaciju između neuronske aktivnosti i protoka krvi kroz moždani parenhim[4].

U mozgu, ΔP , odnosno cerebralni perfuzioni pritisak (CPP), predstavlja razliku između intra – arterijskog i pritiska u venama. Venski pritisak je normalno nizak (2-5 mmHg) i pod direktnim uticajem je intrakranijalnog pritiska (IKP). Iz toga slijedi da je ΔP u stvari razlika između perfuzionog pritiska i venskog ili intrakranijalnog, zavisno koji je veći. Protok krvi je po „Poiseuille“ – ovom zakonu direktno ovisan od ΔP , viskoznosti krvi, dužini krvnih sudova te obrnuto zavistan o njihovom ukupnom promjeru. Regulacija cerebralne cirkulacije

Funkcionisanje centralnog nervnog sistema zavisi od protoka krvi kroz mozak („cerebral blood flow“ – CBF). Krv donosi u mozak kiseonik i glukozu koji su neophodni za stvaranje energije – ATP, ali i aminokiseline koje su prekursori neurotransmitera kao i druge materije potrebne za sintezu funkcionalnih molekula za očuvanje moždane homeostaze. Cirkulacija naravno, odnosi metaboličke produkte iz mozga. Mozak predstavlja svega 2 – 3 % tjelesne mase odrasle osobe ali prima 1/5 (20%) minutnog volumena krvi i koristi 25% kiseonika te 20% glukoze iz sistemske cirkulacije[5].

Autoregulacija cerebralne cirkulacije predstavlja mogućnost mozga da održi relativno konstantan krvni protok uprkos promjena u perfuzionom pritisku[6]. Autoregulacija cirkulacije je prisutna u mnogim regijama tijela i organima, ali je naročito razvijena u mozgu zbog njegove potrebe za konstantnim prilivom krvi i balansom vode. Kod normotenzivnih adulta cerebralni krvni protok se održava na približno 50 mL / 100 g moždanog tkiva po minuti, održavajući cerebralni perfuzioni pritisak u opsegu od 60 do 160 mmHg[20]. Ispod i iznad tih granica autoregulacija se gubi a cerebralni protok postaje linearno zavisna od srednjeg arterijskog pritiska[7]. Kada cerebralni perfuzioni pritisak padne ispod donje granice autoregulacije dolazi

do razvoja cerebralne ishemije[8]. Redukcija protoka je kompenzovana povećanjem ekstrakcije kiseonika iz krvi[9]. Klinički znaci ishemije se ne vide sve dok pad perfuzije ne “nadvlada” mogućnost povećane ekstrakcije kiseonika radi održavanja metaboličkih potreba tkiva. Redukcija cerebralnog protoka stimuliše oslobađanje vazoaktivnih supstanci iz moždanog tkiva koje dovode do vazodilatacije. Mogući kandidati sa vazoaktivnom ulogom su H⁺, K⁺, O₂, adenzin i drugi. Autoregulacija cerebralnog protoka na gornjim granicama je zavisna od konstrikcije glatkih mišića arterija kao odgovora na povišen perfuzioni pritisak. Važnost autoregulacije moždane cirkulacije je u naglašena činjenicom da se ozbiljna oštećenja moždanog tkiva javljaju kod gubitka iste. Primjera radi, kod epizoda akutne hipertenzije kada se pređe gornja granica autoregulacije miogena konstrikcija glatke muskulature krvnih sudova mozga biva nadvladana visokim krvnim pritiskom te se javlja dilatacija krvnih žila sa potencijalnom opasnošću od izlivanja krvi u tkivo. Istovremeno smanjena cerebrovaskularna rezistenca uz povećan hidrostatski pritisak pogoduje razvoju edema mozga[10].

Efekti kiseonika

U poređenju sa ostalim organima mozak ima visoke metaboličke zahtjeve za kiseonikom, tako da je razumljivo zašto akutna hipoksija predstavlja potentan vazodilatatorni mehanizam kojim se povećava protok krvi[11]. Generalno, moždani protok se ne mijenja dok tkivni PaO₂ ne padne ispod 50 mmHg. Kako se hipoksija nastavlja protok se može povećati i do 400%.

Povećan cerebralni protok ne mijenja metabolizam ali saturacija hemoglobin pada sa 100% na PaO₂ >70, na vrednosti 50% kod PaO₂ 50 mmHg[12]. Hipoksijom indukovani pad nivoa ATP otvara KATP kanale glatke muskulature uzrokujući hiperpolarizaciju i vazodilataciju[13].

Uz to hipoksija povećava produkciju azot monoksida i adenzina lokalno, također produkujući vazodilataciju[14].

Efekti ugljen dioksida

Ugljen dioksid (CO₂) ima značajan i reverzibilan efekat na cerebralnu cirkulaciju tako što hiperkapnija uzrokuje jaču dilataciju cerebralnih arterija i arteriola te povećava protok,

dok hipokapnija uzrokuje konstrikciju i smanjenje protokaha[15]. Vazodilatatorni efekat CO₂ je demonstriran činjenicom da kod ljudi 5% CO₂ inhalacija uzrokuje povećanje protoka od 50%, a 7% CO₂ inhalacija uzrokuje 100% povećanje protoka kroz moždane krvne sudove³⁰. U pozadini ovih efekata čini se da stoji uticaj ekstracelularnog H⁺ na glatku muskulaturu krvnih žila, što je podržano činjenicom da niti bikarbonati niti sam PaCO₂ utiču na njihov dijametar. Drugi mogući mehanizmi uključuju dejstvo prostanoida i azot monoksida.

1.3. Patofiziologija cerebralne ishemije

Funkcionisanje centralnog nervnog sistema zavisi od protoka krvi kroz mozak (cerebral blood flow – CBF). Krv donosi u mozak kiseonik i glukozu koji su neophodni za stvaranje energije – ATP, ali i aminokiseline koje su prekursori neurotransmitera kao i druge materije potrebne za sintezu funkcionalnih molekula za očuvanje moždane homeostaze. Cirkulacija naravno, odnosi metaboličke produkte iz mozga. Mozak predstavlja svega 2 – 3% tjelesne mase odrasle osobe ali prima 1/5 (20%) minutnog volumena krvi i koristi 25% kiseonika te 20% glukoze iz sistemske cirkulacije[16].

Cerebrovaskularna insuficijencija predstavlja sve funkcionalne i organske lezije mozga koje nastaju zbog ishemije. Krajnji stadijum ishemije mozga predstavlja cerebrovaskularni insult (eng.stroke, šlog, infarkt). To je akutni neurološki deficit izazvan cerebralnom ishemijom, sa simptomatologijom dužom od 24 sata [17,18,19,20].

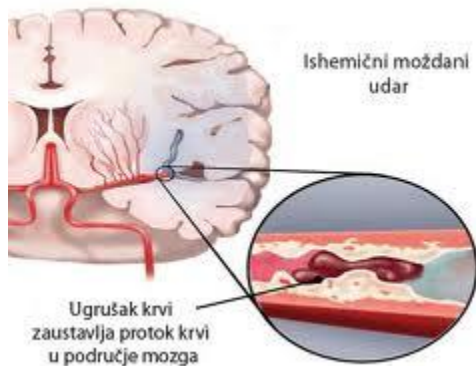
Glavni etiološki faktori za nastanak cerebralne ishemije su oboljenja krvnih sudova – arterioskleroza, fibromuskularna displazija, kinking, coiling, lupus erythematodes, periarteritis nodosa, *Takayashu* arteritis, sarkoidoza itd., a najčešći od ovih uzroka je arterioskleroza ekstrakranijalnog dijela karotidnih arterija (60-80%), koja dozvoljava preventivno hirurško liječenje, oboljenja srca – aritmije, najčešće treperenje pretkomora, infarkt miokarda, kardiomiopatije, endokarditisi, ekstrakorporalna cirkulacija, vještačke valvule, te kompresije – egzostoze, osteohondroze vratnih pršljenova, tumori, ožiljci.

Patofiziološki mehanizmi kojima arterioskleroza i srčana oboljenja dovode do cerebralne ishemije su *embologeni potencijal* – pojava „nestabilnog“ plaka kao izvora distalnih ateroarterijskih embolizacija, srčana oboljenja, hiperkoagulabilna stanja (kardioembolizacija 9%

slučajeva), *hemodinamski potencijal* – kada je stenoza tako velikog stepena da kompromituje protok do kritičnog stepena, te *kombinacija* oba mehanizma [17,18,19].

Obično se embolijski i hemodinamski mehanizmi kombinuju, ali u slučaju da dominira embolizacija, znaci ishemije su fokalni, dok u slučaju hemodinamskih poremećaja ishemija je obično globalnog tipa.

Ishemija mozga je metabolički funkcionalni poremećaj uzrokovan redukcijom cirkulacije koji završava morfološkim oštećenjem nervnih elemenata. Energetska kriza završava depolarizacijom i smrću nervne ćelije. Prema stepenu ishemijske lezije razlikju se dvije zone ishemije, centralana ili nekrotička, i periferna ili zona penumbre [16,23].



Slika 2. Zona nekroze i zona penumbre
(preuzeto sa [www. Strokecenter. org](http://www.Strokecenter.org))

Nekrotična zona ima protok ispod 10ml/100g tkiva/min. U centru zone postoji staza cirkulacije, razvija se edem koji vrši kompresiju na zonu penumbre te širi područje nekroze iz koje se oslobađaju toksične materije u okolno tkivo. U *zoni penumbre* protok je do 20 ml/100g tkiva/min. U njoj nema elektrofiziološke funkcije, ali su jonska pumpa i plazma membrana očuvane. Redukcija protoka ispod 10ml u trajanju do 20 minuta ne dovodi do nekroze ako se u tom periodu uspostavi revaskularizacija. Iz tog razloga je zona penumbre ciljno područje na koje se usmjerava terapija. Tkivo u zoni ishemične penumbre sposobno je za indukovanu vazodilataciju [22].

Mehanizmi koji dovode do smrti ćelije u ishemiji su: povećanje intracelularne koncentracije Ca^{++} , acidoza zbog anaerobnog metabolizma, nekontrolisano stvaranje slobodnih radikala, i

povećana proizvodnja lipidnih medijatora – derivata arahidonske kiseline: tromboksana A₂, prostaglandina, leukotriena i faktora agregacije trombocita [16,21,22].

Primarni događaj koji izaziva kaskadnu reakciju je redukcija cerebralne cirkulacije odnosno insuficijencija cerebralnog energetskeg metabolizma. U odsustvu ATP – a sinteza makromolekula se obustavlja, a počinje degradacija strukture ćelije. Manje izraženu ishemiju u penumbri prati umjereno smanjenje nivoa ATP – a izlažući ćelije nepovoljnim ali reverzibilnim funkcionalnim promjenama [22].

Edem mozga predstavlja povećanje volumena tkiva zbog povećane količine tečnosti. Citotoksični edem nastaje intracelularnom akumulacijom vode bez oštećenja krvno – moždane barijere. Vazogeni edem je posljedica promjene strukture krvnog suda koja omogućava izlazak proteina i krvnih sastojaka. Edem koji se razvija kod moždane ishemije započinje kao citotoksičan, a sa oštećenjem krvno – moždane barijere razvija se i vazogena komponenta. Ekstenzivnost edema kod moždane ishemije zavise od protoka krvi kroz mozak. Za razvoj edema potrebna je očuvana cirkulacija kao što je i za rezoluciju edema potreban izvjestan stepen očuvanosti cirkulacije. Tako se u razvoju edema razlikuju dvije faze – aktivna i pasivna. U aktivnoj fazi cirkulacija je očuvana, te je to period nastanka edema, ali je u toj fazi i jedino moguća dostava antiedematozne terapije i samim tim početak perioda rezolucije edema [16,22]. U pasivnoj fazi cirkulacija je toliko insuficijentna da do ishemičnih područja ne dolaze ni lijekovi. Važno je napomenuti da je osjetljivost pojedinih regiona mozga na ishemiju različita. Normalno je protok u sivoj masi veći jer su veći i energetski prohtjevi sive mase, pa je ona i osjetljivija na ishemiju, te se citotoksični edem inicijalno javlja u sivoj moždanoj masi [16].

1.4. Karotidna endarterektomija

Da bi se izvela rekonstrukcija karotidne arterije, mora se privremeno obustaviti protok krvi kroz nju. Ta činjenica nameće nekoliko bitnih pitanja : Da li mozak može da podnese privremenu ishemiju bez funkcionalnih i strukturnih lezija? Da li se ova ishemija može smanjiti, ukinuti, ili ublažiti njene posljedice? Ključni momenat u razvoju karotidne hirurgije je podrazumevao kršenje jedne dogme – da perfuzija mozga ne smije da se prekine na više od tri minute, jer se nakon tog perioda javljaju ireverzibilna oštećenje neurona. Postoje brojne metode i načini

kojima se tokom zahvata na karotidnim krvnim sudovima procjenjuje cerebralni protok, kao i moždane funkcije. Najosnovniji su : intraoperativni neurološki status bolesnika, retrogradno krvarenje i pritisak, elektroencefalogram (EEG), somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP), transkranijalni Dopler, te kao nova tehnika NIR („near infra red“) spektroskopija. Krvni sudovi ishemične zone mozga su maksimalno dilatirani, tako da krvni protok direktno zavisi od perfuzionog pritiska. Kada se endarterektomija izvodi u regionalnoj anesteziji, krvni pritisak daje u prosjeku više vrednosti, naročito u fazi klemovanja. U takvoj situaciji se cerebralna perfuzija bolje održava, ali je i rizik od kardioloških komplikacija veći. Epizode hipotenzije, češće u opštoj anesteziji, kompromituju i cerebralnu i miokardnu cirkulaciju, te uslovljavaju češću upotrebu vazopresora, koja može imati potencijalne negativne efekte na miokard. .

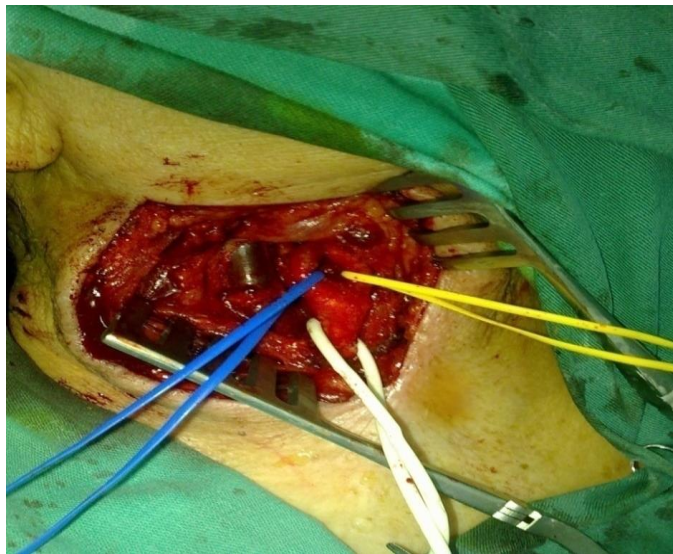
Karotidna endarterektomija

Rekonstrukcija karotidne arterije se može izvesti karotidnom endarterektomijom, interpozicijom (by pass) grafta i endovaskularnim procedurama (dilatacija, stent). Indikacije za primjenu intraluminalnog shunt – a su raniji ipsilateralni cerebrovaskularni insult, postojanje hemodinamskih promjena na kontralateralnoj strani ili vertebralnim arterijama, insuficijencija Willis – ovog šestougla, i intraoperativni razvoj insuficijencije cerebralne cirkulacije.

Sama operativna tehnika se sastoji u inciziji kože prednjom ivicom m. sternocleidomastoideus – a, preciznoj preparaciji neuro – vaskularnih elemenata, te pristupu karotidnoj bifurkaciji, odnosno identifikovanju spoljašnje i unutrašnje karotidne arterije nakon koje slijedi arteriotomija i odstarnjenje plaka. Zatvaranje arteriotomije se može izvesti direktno suturom ili patch - angioplastikom koja se opet može izvesti autovenskim materijalom ili dacron – om, i to: kod gracilnih arterija (žene), kod reoperacije usljed restenoze i kod neravnih ivica nakon endarterektomije.

Karotidna endarterektomija je najčešće izvođena operacija u vaskularnoj hirurgiji, u cijelom svijetu. Spada u red takozvanih „preventivnih“ operacija. To je hirurška procedura kojom se uklanja depozit masti zvani „plak“ sa intime karotidne arterije. Dvije velike arterije sa obe strane vrata dovode krv odnosno kiseonik do mozga, a nazivaju se karotidne arterije. Plak se sa starošću razvija na intimi velikih i srednjih arterija, najviše zahvaljujući životnim navikama i hereditarnim faktorima. To stanje predstavlja bolest krvnih žila i naziva se ateroskleroza. Ateroskleroza sužava lumen karotidnih arterija – nastaje stenoza, ometajući na taj način

adekvatnu opskrbu mozga kiseonikom i hranjivim materijama. Tokom endarterektomije, plak se uklanja, koriguje stenoza, dopuštajući nesmetan protok krvi do mozga. Prvu karotidnu endarterektomiju po savremenim standardima izveo je De Bakey 1953. god.[23], a ona se i danas izvodi slično. Interesantno je da je ona izvedena u lokalnoj anesteziji. Cooley je 1956. god. prvi primjenio protektivni šant, koji bi održavao cerebralnu perfuziju tokom perioda klemovanja zajedničke karotidne arterije[24]. Usavršavanje invazivne i neinvazivne dijagnostike povećalo je broj pacijenata sa cerebralnom ishemijom. Ubrzo je postalo jasno da se ne može svaka cerebralna ishemija liječiti endarterektomijom, jednostavno zato što karotidne arterije nisu jedine koje dovode krv do mozga. Cate i Scott su 1957. god. uspješno po prvi put izveli rekonstrukciju subklavijalne i vertebralne arterije trombendarterektomijom.



Slika 3. Karotidna endarterektomija – prepariranje krvnih sudova

Žuta traka – vanjska karotidna arterija, bijela traka – zajednička karotidna arterija, plava traka – unutrašnja karotidna arterija.

Dobro izvedena rekonstrukcija arterije podrazumijeva mudrost u postavljanju indikacije i preciznost u tehničkom izvođenju operacije. Pogrešno postavljena indikacija ili tehnička greška dovode do komplikacija. Indikacije za rekonstrukciju supraaortalnih grana postavljaju

se uz analizu mogućih korisnih efekata revaskularizacije mozga u odnosu na pretpostavljeni rizik od intra i postoperativnih komplikacija, risk – benefit analiza. Čak i uz postojeće indikacije pri planiranju operacije treba imati u vidu da uvijek postoji pravi trenutak – „timing“, kada će operacija imati najmanji rizik, a najveći pozitivan efekat.

1.5. Monitoring cerebralne perfuzije i cerebralna protekcija kod karotidne endarterektomije

Ključni momenat u razvoju karotidne hirurgije je podrazumevao kršenje jedne dogme – da perfuzija mozga ne smije da se prekine na više od tri minute jer se nakon tog perioda javljaju ireverzibilna oštećenje neurona. Da bi se izvela rekonstrukcija karotidne arterije, treba se privremeno obustaviti protok krvi kroz nju. Ta činjenica nameće nekoliko bitnih pitanja : da li mozak može da podnese privremenu ishemiju bez funkcionalnih i strukturnih lezija? Da li se ova ishemija može smanjiti, ukinuti ili ublažiti njene posljedice?

Razvojem vaskularne hirurgije kroz istoriju su primjenjivane razne tehnike da bi se operativni zahvat učinio bezbjednijim: sistemska hipotermija, arterijska hipertenzija, hiperkarbija, hipokarbija, ali uglavnom bez značajnijih rezultata. Značajniji pomak tek je postignut primjenom ekstraluminalnog protektivnog šanta (*Cooley*,1956. god.) i intraluminalnog protektivnog šanta (*Javid,Tompson*, 1961. god) [26]. Danas hirurge prema upotrebi šanta možemo podijeliti na one koji ga ne koriste nikad, one koji ga upotrebljavaju selektivno i na one koji ga koriste uvijek. Ni postavljanje privremenog šanta nije potpuno bezbjedno za pacijenta jer on može dovesti do vazdušne embolije, mikrotromboze dijelovima plaka, disekcije unutrašnje karotidne arterije.

Postoje brojne metode i načini kojima se tokom zahvata na karotidnim krvnim sudovima procjenjuje cerebralni protok kao i moždane funkcije. Najosnovniji su : intraoperativni neurološki status bolesnika, retrogradno krvarenje i pritisak, elektroencefalogram (EEG), somatosenzorni evocirani potencijali (SEP), transkranijalni Dopler.

Neurološki status se može procjenjivati intraoperativno, samo ako je pacijent u regionalnoj anesteziji. Regionalna anestezija svakako predstavlja najbolji intraoperativni monitoring cerebralnog protoka, međutim tokom takvog operativnog zahvata postoji poseban stres kod budnog pacijenta. Ekscesivno lučenje katecholamina i njihove reperkusije na kardiovaskularni sistem mogu napraviti više štete nego koristi. Kontinuiranim intraoperativnim praćenjem

elektroencefalograma na indirektan način dobijamo informacije o uticaju ishemije na moždanu cirkulaciju naročito u periodu klemovanja karotidnih krvnih sudova [25,26]. Ukoliko se registruju značajne promjene električne aktivnosti, indikovano je plasiranje šanta, naročito ukoliko se registrovane promjene ne povuku na medikamentoznu terapiju (podizanje pritiska, antiedematozna terapija). *Somatosenzorni evocirani potencijali* nam daju informacije o funkcionalnom integritetu moždanog stabla, odnosno predstavljaju reakciju moždanog stabla na periferne podražaje. Najčešće se stimuliše *nervus medianus* u predjelu ručnog zgloba, a reakcija moždanog stabla se procjenjuje na osnovu promjena električne aktivnosti. Smanjenje cerebralnog protoka nakon klemovanja karotidnih arterija može izazvati promjene električne aktivnosti moždanog stabla. Somatosenzorni evocirani potencijal se mijenja kad je regionalni protok manji od 18 ml/100g. moždanog tkiva po minuti. Samim tim SEP može biti dobar indikator za upotrebu šanta tokom karotidne endarterektomije [26]. Intraoperativni monitoring cerebralne perfuzije *transkranijalnim Doplerom* omogućava detekciju intraoperativne (mikro) embolije pri disekciji, klemovanju i deklemovanju, promjenu stepena protoka pri klemovanju te stepen reperfuzije mozga u odnosu na početne vrednosti. Upotrebom doplera imamo mogućnost mjerenja protoka prije i poslije klemovanja karotidnih arterija, kao i detekciju embolijskih epizoda. Obično se prate morfološki i hemodinamski parametri protoka kroz prednju, srednju i zadnju cerebralnu arteriju [27]. Mjerenje *retrogradnog „stump“* pritiska može nam dati korisne informacije, ali ni danas nema jasnog konsenzusa koje su to vrednosti ispod kojih je indikovana upotreba šanta. Izvodi se punkcijom zajedničke karotidne arterije nakon klemovanja dijela zajedničke i spoljašnje karotidne arterije. Pored vrednosti retrogradnog pritiska koriste se i drugi parametri koji se iz njega izračunavaju, a to su cerebralni perfuzioni pritisak i kolateralni hemisferični vaskularni otpor. Vrednosti cerebralnog perfuzionog pritiska iznad koje ne treba koristiti intraluminalni šant je 18 mm Hg. Za vrijednosti retrogradnog pritiska nema jasnog zajedničkog stava (20,50, 70 mmHg) pa se ovaj parametar ne može smatrati pouzdanim za upotrebu šanta [28]. Upotreba BIS indeksa (*bispectral index monitoring system*) je indikovana u slučajevima koji se izvode u opštoj anesteziji jer je BIS monitoring primarno dizajniran zbog praćenja dubine opšte anestezije, a koliko korisnih informacija nam može pružiti o cerebralnom protoku zaslužuje dalja istraživanja [29].

Medikamentozna protekcija mozga intraoperativno se svodi na intravensku administraciju tečnosti (kristaloidi/koloidi), zbog održavanja optimalnog krvnog pritiska, odnosno dobrog perfuzionog pritiska kroz moždanu cirkulaciju uz upotrebu vazopresora (efedrin, fenilefrin) ili

vazodilatatora (Na nitroprusid, Urapidil), sa istim ciljem, te upotreba hiperosmolarnih rastvora (manitol 20%), u cilju prevencije edema mozga.

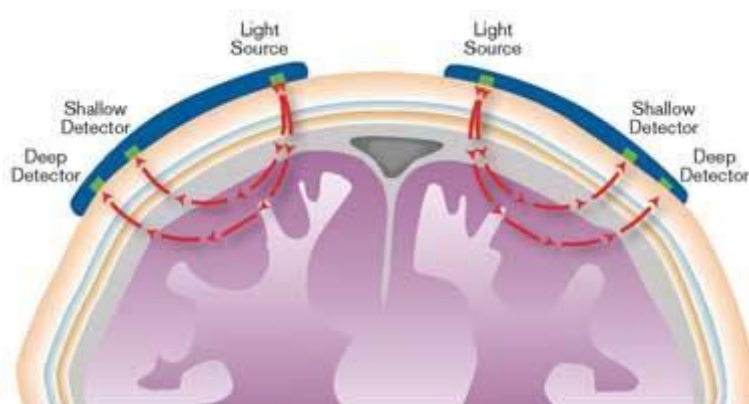
1.6. Cerebralna oksimetrija

Cerebralna oksimetrija je metoda kojom se vrši procjena oksigenacije moždanog korteksa preko transkutanih elektroda postavljenih na kosti lobanje neposredno iznad zona korteksa koje imaju ili kod kojih se očekuje poremećaj u snabdijevanju krvlju odnosno kiseonikom[30-33]. Mjerenje se zasniva na činjenici da je usmjereni snop infracrvenog svjetla sposoban penetrirati kroz lobanju kao i ostale biološke materijale te determinisati zasićenost hemoglobina kiseonikom na osnovu količine svjetlosti koji hemoglobin apsorbira. Taj proces se naziva „near infrared spectroscopy“ (NIRS). Takva tehnologija omogućuje selektivan izbor organa ili njegovih „dijelova“ koji leže ispod specifične elektrode koja emituje svjetlost[30]. Sama tehnika je neinvazivna i omogućuje ranu detekciju pada isporuke kiseonika tkivu koje se monitorira. Ova tehnika je prihvaćena kao dio standardnog monitoringa kod velikih kardio-torakalnih i vaskularnih operacija[30-34]. Dobijene vrednosti se interpretiraju u kontekstu ostalih kliničkih parametara koji mogu uticati na oksigenaciju mozga kao što su kardiak output, krvni pritisak, hipo/hiperkapnija, pH krvi, procenat inspiratornog kiseonika, lokalni krvni protok[34-41].

Prodor svjetlosnih zraka zavisi od kombinacije više faktora a to su refleksija, rasipanje i absorpcija. Refleksija je primarno funkcija ugla pod kojim pada svjetlosni snop na površinu. Rasipanje opada sa rastom talasne dužine snopa favorizujući prodor zraka kraće talasne dužine, (near infra red) područja od 650 do 1100 nm. Apsorpcija se javlja na specifičnim talasnim dužinama određenim molekularnim svojstvima materije kroz koju prolazi snop svjetlosti. Voda naprimjer absorbuje sve fotone iznad 1300 nm u snopu dugačkom par milimetara, dok se ispod 700 nm javlja pojačano rasipanje i jaka absorpcija od strane hemoglobina, koja sprečava dalji prodor svjetlosti. U opsegu 700 – 1300 nm (near infra red – raspon), svjetlo prodire par centimetara duboko u tkivo [1]. Spektar absorpcije oksihemoglobina (HbO₂) je 800-850 nm, a deoksihemoglobina 650 -800 nm, a enzim citohrom aa₃ 830 nm. Budući da je oksihemoglobin izvor kiseonika a Caa₃ završni i ključni član respiratornog lanca u mitohondrijama neurona, njihov monitoring omogućava kompletnu sliku opskrbljenosti i potreba kiseonikom[31].

U cilju kompenzacije uticaja ekstracerebralnog tkiva koristi se ili prostorna ili vremenska rezolucija. Prostorna koristi dva različito postavljena senzora, površnji za bliža tkiva i dublji za dubinske strukture. Vremenska rezolucija se zasniva na različitom vremenu potrebnom za prolaz snopa fotona različite dužine i kasnijem hvatanju signala iz dubljih struktura.

NIRS uređaji sadrže diode koje emituju pulsirajuću svjetlost ili direktni laserski snop transkutano, kao i detektore fotona u vidu fotodioda ili fiberoptičkog transmitera fotona koji determinišu saturaciju moždanog tkiva kiseonikom. Svi uređaji zasnovani na ovoj tehnologiji prate promjene u koncentracijioksi i deoksihemoglobina ali bez razlikovanja arterijsko – venskih koncentracija.



Slika 4. NIRS spektroskopija – shematski prikaz

U upotrebi su trenutno dva od strane FDA (Food and drugs agency) odobrena uređaja: INVOS 5100(Somanetics Corporation, Troy, MI) i Foresight(CAS Medical Systems, Branford, CT), sa prilično primjetnim razlikama u pristupu kod kliničke upotrebe. INVOS je dvokanalni kontinuirani prostorno rezolutan spektroetar dizajniran da mjeri regionalnu saturaciju kiseonika rSO₂. Ovaj uređaj koristi LED diode koje emituju svjetlost 730 i 810 nm te različito prostorno smještene optode – primače fotona iz zona korteksa obostrano. Foresight monitor mjeri absolutnu tkivnu oksigenaciju mozga ispuštajući kontinuirano svjetlosne talase dužine 690,780, 805 i 850 nm. Treći noviji uređaj je NIRO-300 (Hamamatsu Photonics KH, Hamamatsu City, Japan), do skoro samo u istraživačkoj upotrebi. Prostorno je rezolutan, mjeri slabljenje snopa svjetlosti u odnosu na izvor

te je dizajniran za mjerenje apsolutne zasićenosti mozga kiseonikom. U studiji NIRO vs INVOS na 103 kardijalna i nekardijalna pacijenta utvrđeno je da vrednosti rSO₂ potencijalno zavise od ukupne koncentracije hemoglobin, debljine lobanjske kosti, te volumena cerebrospinalne tečnosti. Autori su iznjeli neke kontradiktornosti, kao slaba procjna ekstrakranijalnog tkivnog uticaja na slabljenje snopa kod NIRO,koje INVOS svojim algoritmom kompenzuje[32]. Ustudiji in vivo na životinjama, INVOS 5100 vs NIRO- 300 koja je uključivala i cirkulatorni arrest, hlađenje, kardiopulmonalni by-pass, te grijanje svinja, NIRO-300 je davao više vrednosti TOI(tissue oxygenation index), na nižim koncentracijam oksihemoglobina od INVOS 5100 rSO₂ vrednosti, dok je TOI bio niži kod viših vrednosti oksihemoglobina[33], što može ukazivati o razliitoj senzitivnosti ove dvije tehnike.

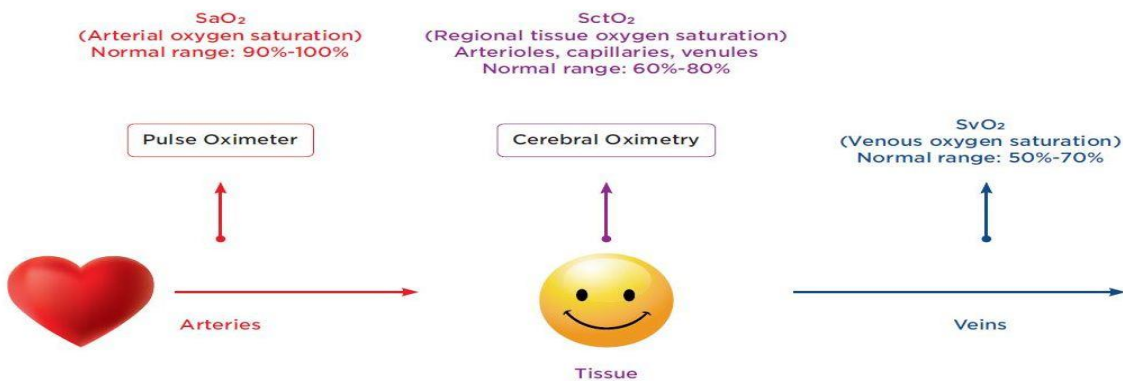


Slika 5. INVOS monitor

Kiseonična saturacija tkiva u kome se ne odvija metabolizam može jako varirati. Ona u mozgu koji je mrtav ili u kome nema metaboličke aktivnosti može imati skoro normalne vrednosti zbog sekvestracije krvi iz kapilara i sitnih venskih sudova u tkivo [34]. Schwartz i saradnici su ispitivali rSO₂ kod 18 kadavera gdje su našli u jednoj trećini slučajeva vrednosti koje premašuju najniže

izmjerene vrednosti prethodno izmjerene kod zdravih subjekata[35]. Maeda sa saradnicima u radu na 218 kadavera ispituje cerebralnu vensku saturaciju i nalazi vrednosti od 0,3 do 95%, zavisno od količine hemoglobina, stanja kadavera, uzroka smrti itd[36].

Praćenje rSO₂ pokazalo je korelaciju između niskih vrijednosti kod pacijenata podvrgnutih koronarno-arterijskom „by-pass“, sa učestalijom pojavom kognitivnih disfunkcija i produžene hospitalizacije[40,42,43]. Dunham i saradnici su pokazali korelaciju između vrijednosti rSO₂ i perfuzionog pritiska te GOS (glasgow outcome score) i mortaliteta kod pacijenata sa TBI (traumatic brain injury)[43]. U nerandomizirajućoj studiji Goldman – a od 1036 kardiohirurških pacijenata iz 2004 godine, detektovana je signifikantna redukcija intraoperativnih cerebrovaskularnih incidenata sa 2,01% na 0,97% kod pacijenata gdje je praćenje rSO₂ korišteno za optimizaciju cerebralne oksigenacije intraoperativno[44]. Murkin u seriji od 200 pacijenata iz 2007 godine (CAB) demonstrira da tretman niskog rSO₂ prevenira produženu hospitalizaciju i liječenje u ICU(intensive care unit), te mortalitet. Interventni protokol za održavanje „baseline rSO₂“, dovelo je u većini slučajeva do podizanja vrednosti rSO₂, bez izlaganja pacijenata dodatnom riziku[45]. Mogućnost kliničara da otkriju cerebralnu desaturaciju u raznolikim uslovima, i pod uticajem raznih kliničkih varijabli je ograničena, a neinvazivna cerebralna oksimetrija u ovim slučajevima ima nezanemarljiv klinički potencijal.



Slika 6. Shematski prikaz zasićenosti kiseonikom različitih odjeljaka ljudskog tijela

2. Kontrola i održavanje arterijskog pritiska u karotidnoj hirurgiji

Nagle promjene arterijskog pritiska su česte tokom mnogih hirurških procedura. Ovome doprinosi širok spektar uzroka ali je kardiovaskularna nestabilnost najčešća kod pacijenata koji već boluju od kardiovaskularnih bolesti, uzimaju vazoaktivne lijekove ili se podvrgavaju hirurškim zahvatima iz kardiovaskularnog domena[47]

Karotidna endarterektomija uz perioperativni rizik od razvoja akutnog cerebrovaskularnog incidenta, nosi rizik i od razvoja drugih kardiovaskularnih komplikacija jer su pacijenti često opterećeni komorbiditetom dijabetesa, hipertenzije, koronarne bolesti itd. Perioperativno je često vrlo teško kontrolisati pritisak, a hemodinamska nestabilnost direktno ili indirektno utiče na ishod operacije. Karotidna hirurgija je specifična i po tome što jedan od bitnih mehanizama kontrole krvnog pritiska, baroreceptori u karotidnom tjelašcu, može biti oštećen osnovnom bolešću, hirurškom tehnikom, terapijom, vrstom anestezije. Pacijenti sa svježim cerebrovaskularnim insultom (CVI) ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA), imaju alteriranu osjetljivost karotidnog sinusa i mogu biti vrlo rizični od razvoja hemodinamske nestabilnosti intraoperativno[48].

Tabela 1. Faktori rizika za perioperativnu nestabilnost pacijenata kod CEA

Preoperativni
Kratak interval između CVI i zakazane operacije ⁸⁹
Bilateralni karotidni ateromi ⁷⁴
Predhodna kontralateralna CEA ili radikalna hirurgija vrata ⁶
Loše kontrolisana perioperativna hipertenzija ¹¹⁷

Intraoperativni

Everziona endarterektomija⁶⁹

Lokalna blokada anestetikom/sekcija sinus karotikusa¹⁰⁸

2.1. Perioperativni faktori rizika kod pacijenata za CEA

Dosta bitnih faktora je povezano sa lošim ishodom nakon CEA kao što su prethodni ipsilateralni CVI, ozbiljna kontralateralna stenoza, distalna stenoza unutrašnje karotidne arterije(ICA) ili ozbiljna stenoza vanjske karotidne arterije(ECA)[49,50]. Rizik je naravno veći kod akutnih CVI ili nestabilnih neuroloških pacijenata, a manji kod odsustva neurološke simptomatologije. Periferna oboljenja krvnih sudova, dijabetes, hronične bubrežna oboljenja povećavaju rizik. U značajne rizike se ubrajaju i pušenje, hiperlipidemija kao i netretirana ozbiljna arterijska hipertenzija, koja je inače česta kod pacijenata za CEA (oko 65%)[49,50].

2.1.1 Hipertenzija i ishod nakon CEA

Ozbiljna hipertenzija može imati nepovoljan uticaj na ishod liječenja nakon CEA, u prvom redu zbog razvoja neuroloških posljedica i deficita. Postoje međutim i studije koje pokazuju i nepostojanje direktne uzročno posljedične veze između hipertenzije i konačnog ishoda operisanih[53,54]. U odnosu na opštu hiruršku populaciju, danas se smatra da sistolni arterijski pritisak (SAP) > 180 mmHg, a dijastolni arterijski pritisak (DAP) > 115 mm Hg na prijemu u bolnicu predisponira intraoperativnu hemodinamsku nestabilnost, pojave aritmija i ishemije miokarda. Suprotno tome SAP <180 mmHg i DAP <110 mmHg ne povećava perioperativni rizik[55]. Pacijenti koji se podvrgavaju CEA imaju povećan rizik od kardiovaskularnih komplikacija u odnosu na opštu hiruršku populaciju zbog opšte prisutnog komorbiditeta u smislu ishemijske bolesti, srca, dekompenzacije, dijabetesa te hroničnih plućnih bolesti. Nekonrolisani

krvni pritisak može kod ovakvih pacijenata dodatno uvećati ionako visok rizik, pa se njegova striktna kontrola čini razumnim postupkom u terapijskom i preventivnom smislu u čitavom perioperativnom toku[56]. Kod pacijenata sa prisutnom preoperativnom hipertenzijom, česta je pojava i postoperativne hipertenzije. Ta činjenica dalje može u znatnoj mjeri asociirati sa pojavom postoperativnog hematoma na mjestu incizije, a može u znatnoj mjeri predisponirati nastanak intracerebralne hemoragije ili hiperperfuzijskog sindroma [57].

2.1.2. Cerebralni hiperperfuzijski sindrom

Tabela 2. Faktori rizika za cerebralni hiperperfuzijski sindrom

Nedavni ipsilateralni ishemijski udar
Ozbiljna ipsilateralna ili kontralateralna karotidna bolest
Značajno povećana cerebralna perfuzija (<i>MCA flow velocity or pulsatility</i>) nakon uspostavljanja normalnog protoka
Ozbiljna postoperativna hipertenzija

Cerebralni hiperperfuzijski sindrom i intracerebralna hemoragija su češći nakon perioperativne hipertenzije mada se mogu javiti i kod normotenzivnih pacijenata nakon CEA. Klinička slika je slična hipertenzivnoj encefalopatiji, a smrtnost nakon pojave hemoragije može ići i do 67 %[58]. Ključni faktor nastanka je gubitak lokalne autoregulacije koji vodi do vazogenog edema date hemisfere mozga, dakle u suštini mehanizam ishemijsko - reperfuzijskog oštećenja mozga. Edem je reverzibilan i može se tretirati medikamentozno, i striktnom kontroom krvnog pritiska.

2.2. Patofiziologija hemodinamske nestabilnosti tokom CEA

Refleksna aktivnost koja utiče na promjenu arterijskog pritiska putem simpatičke i parasimpatičke aktivnosti kardiovaskularnog sistema a detektovana baroreceptorskim tjelašcima smještenim u karotidnom sinusu i luku aorte je arterijski barorefleks. On je odgovoran za brzu modulaciju arterijskog pritiska, a biva oštećen u mnogim patološkim stanjima kao naprimjer hronična hipertenzija, generalizovana ateroskleroza, dijabetes melitus, cerebrovaskularna oboljenja, odnosno većina bolesti koje prate pacijente podvgnute endarterektomiji. Nagle promjene arterijskog pritiska zokom CEA su objašnjavane različitim teorijama, kao hirurška manipulacija, renin angiotenzin sistem alteracija, promjene u koncentraciji vazopresina ili centralnim aktivnostima kateholamina [59]. Svakako da sve one dosta doprinose hemodinamskoj nestabilnosti, ali uz jedan zajednički imenilac, postojanje karotidnog ateroma[60]. Njegovo postojanje bitno utiče na cerebralnu perfuziju i cerebrovaskularnu reaktivnost čak i kod asimptomatskih pacijenata.



Slika 7. Karotidni plak 0,8x 2,7 cm

Hirurško odstranjanje plaka dovodi do dodatne disfunkcije ionako oštećene barorefleksne aktivnosti, te do pojave hipertenzije i hemodinamske nestabilnosti. Ovakvo stanje može potrajati od par sati do par dana ili sedmica. Važna činjenica u baroreceptorskoj disfunkciji je i stanje kontralateralne cirkulacije odnosno postojanje ateroma karotide suprotne strane. Bilateralna

baroreceptorska disfunkcija i smanjena baroreceptorska rezerva obično su udruženi sa izraženijim simptomima hemodinamske nestabilnosti[61]. Uz nabrojane faktore još nekoliko njih bitno utiče na barorefleksnu aktivnost, u prvom redu hronična hipertenzija i antihipertenzivna terapija, godine starosti, pušenje, dijabetes itd [62,63].

2.3. Efekti „ Cross Clumping-a“ i šanta na arterijski pritisak

Klemovanje karotidnih krvnih sudova dovodi do očekivanog pada u perfuziji često praćenog kompenzatornim skokom krvnog pritiska i pojačanom simpatičkom aktivnošću. Obim ovih promjena zavisi od mnogo faktora kao što su, dužina klemovanja, stepen stenoze i stanje suprotne strane, anesteziološki i hirurški faktori, prisutnog komorbiditeta itd.

2.4. Hirurški i anesteziološki faktori

Everziona tehnika je praćena češćom postoperativnom hipertenzijom i češćom upotrebom vazodilatatora, te rjeđom upotrebom vazokonstriktora postoperativno, u poređenju sa standardnom tehnikom longitudinalne endarterektomije[64,65]. Najvjerovatniji uzrok je transsekcija ili lokalna infiltracija carotidnog sinusa tokom everziona endarterektomije, praćeno izraženijom hemodinamskom nestabilnošću, a čije se rutinsko korištenje više ne preporučuje[77].



Slika 8. Everziona tehnika, prikaz lumena ACI nakon uklanjanja plaka

Opšta anestezija je svoju popularnost duži niz godina dugovala uglavnom boljim uslovima za hirurga te boljom protekcijom mozga. Zadnjih godina popularnost loko-regionalne anestezije je opet u porastu prevashodno zbog superiornog neurološkog monitoringa (budan pacijent), te „cost benefita“. Mnogi sistematični pregledi literature nisu pokazali statistički značajne razlike u ishodu kod brojnih kontrolisanih randomiziranih studija koje su poredile OETA i loko-regionalnu anesteziju. Najpoznatija i najobimnija „GALA Trial“ (General anesthesia vs local anesthesia), od preko 3500 ispitanika iz 90 centara, sprovedena od 2001 – 2007 godine u Evropi, nije pokazala značajne razlike u jednogodišnjem preživljavanju i učestalosti komplikacija sa obzirom na vrstu anestezije[25,40].

2.5. Preoperativna kontrola pritiska

Kontrola krvnog pritiska kod pacijenata koji se spremaju za endarterektomiju može biti komplikovana iz brojnih razloga. Odlaganje operativnog zahvata do postizanja optimalnih vrednosti pritiska i koristi koje iz toga slijede mogu biti poništene brojnim rizicima od odlaganja hirurškog zahvata. Autoregulacija cerebralnog protoka može biti ozbiljno ugrožena a cerebralni protok kritično ovisan o kolateralnoj cirkulaciji, naročito kod hroničnih hipertoničara, te svježih cerebrovaskularnih incidenata. Optimalne ciljne vrijednosti krvnog pritiska kod ovakvih pacijenata nisu ustanovljene, te najbolji tretman kod ovakvih pacijenata može biti bitno različit u odnosu na ostale hipertenzivne pacijente[66]. Agresivna antihipertenzivna terapija preoperativno, može dovesti do hipotenzivnih epizoda u toku operativnog zahvata te potencijalnih ishemijskih epizoda[67], te bi takvu terapiju trebalo izbjeći. Za osobe sa izolovanom sistolnom hipertenzijom, uz nedostatak jasnih smjernica i vodiča, činilo bi se razumnim održavanje sistolnog pritiska (SAP) < 180 mmHg, a dijastolnog (DAP) < 100 mmHg. Blokatori alfa i beta receptora mogu imati teoretsku prednost, te njihova primjena i pokazuje redukciju incidence perioperativne hipoperfuzije[68,69]. Primjena blokatora renin-angiotenzin sistema je češće udružena sa perioperativnom hipotenzijom[70]. Generalno prihvaćen stav mnogih anesteziologa i vaskularnih hirurga je održavanje sistolnog pritiska do 160 mmHg uz nastavak antihipertenzivne terapije do dana predviđenog za operativni zahvat, bez prekidanja osim u slučaju ACE (inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima) inhibitora, te nastavak terapije postoperativno čim je prije moguće. U svakom slučaju, naglasak je na individualnom optimiziranju terapije u cilju izbjegavanja hipotenzivskih epizoda u perioperativnom periodu.

2.6. Intraoperativna kontrola pritiska

Tradicionalan stav je intraoperativno održavanje arterijskog pritiska do 20% viših vrednosti od početnih. Ipak, ove vrednosti trebaju biti individualno prilagođene, uz monitoring moždane cirkulacije, i to kako kod pacijenata u opštoj endotrahealnoj anesteziji, tako i u loko – regionalnoj anesteziji. Ukoliko nam npr., monitoring cerebralne perfuzije pokazuje prihvatljive vrednosti usprkos relativnoj hipotenziji, opravdano bi i razumno bilo ne insistirati na podizanju arterijskog pritiska. Samo intraoperativno podizanje arterijske tenzije nije bez rizika, odnosno može biti praćeno učestalijom pojavom ishemije i infarkta miokarda, moždanog udara (hemoragijskog), otežanog plasiranja šanta, itd [71]. Nasuprot ovome, svakako je preporučeno izbjeći i epizode hipotenzije, posebno u fazi klemovanja karotidnih krvnih sudova, da bi nakon ponovnog uspostavljanja krvnog protoka trebalo opet obratiti pažnju na hipertenzivne epizode. Na balans u kontroli pritiska svakako utiče i vještina hirurga, hirurška tehnika, dužina „ cross clumping „ perioda, upotreba šanta i mnogi drugi faktori. Ne postoje posebni dokazi o superiornosti nekog od medikamenata, uzimajući u obzir upotrebu kristaloida, adrenalina, etilefrina, efedrina i fenilefrina, koji se koriste u individualno prilagođenim dozama, zavisno o godinama, stanju kardiovaskularnog sistema, pratećim bolestima. Precizne efekte vazoaktivnih lijekova na moždanu cirkulaciju je teško predvidjeti, jer zavise od mnoštva faktora: sistemskog pritiska, stepena okluzije, stanja baroreceptora, kolateralne cirkulacije, upotrebe šanta itd.[72].

2.7. Postoperativna kontrola pritiska

Postoperativna hipertenzija je česta pojava nakon endarterektomije. Obično je prolaznog karaktera, traje par sati nakon završetka operativnog zahvata i posljedica je privremeno poremećene funkcije baroreceptora. Incidenca ozbiljne postoperativne hipertenzije je oko 60%, a 40% od ovih slučajeva zahtjeva specifičnu terapiju [73,74]. Intraoperativne epizode hipotenzije sa postoperativnom hipertenzijom mogu dovesti do pojave hematoma (3-8% incidenca). Hematom uz postoperativni edem može uzrokovati ozbiljnu i fatalnu opstrukciju dišnog puta. U *NASCET* studiji ovaj mehanizam je odgovoran za fatalne ishode endarterektomija koji nisu u direknoj vezi sa cerebralnom cirkulacijom i ishemijom mozga[75].

3. HIPOTEZA

- Cerebralna oksigenacija je direktno proporcionalna cerebralnoj perfuziji
- Hemodinamska stabilnost direktno utiče na cerebralnu perfuziju odnosno oksigenaciju i daje bolje vrednosti NIR spektrometrije
- Monitoring i kontrola krvnog pritiska odnosno održavanje normotenzije ili umjerene hipertenzije mogu pomoći u prevenciji nastanka ishemijsko - hipoksijskih epizoda tokom karotidne endarterektomije .

4. CILJ RADA

1. Ispitati uticaj promjene hemodinamskih parametara na vrijednosti cerebralne oksimetrije kod pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji u opštoj endotrahealnoj i regionalnoj anesteziji.
2. Dokazati da uspostavljanje hemodinamske stabilnosti odnosno održavanje normotenzije/umjerene hipertenzije doprinosi optimalnijim vrijednostima cerebralne oksimetrije kod pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji u opštoj endotrahealnoj i regionalnoj anesteziji.
3. Izbor optimalnog farmakoterapijskog pristupa i vrste anestezije u održavanju hemodinamske stabilnosti.
4. Ispitati i dokazati efikasnost cerebralne oksimetrije kao pokazatelja cerebralne oksigenacije kod pacijenata podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji u opštoj endotrahealnoj i regionalnoj anesteziji.

5. ISPITANICI I METODE

Ispitanici , mjesto ispitivanja i dizajn studije

Ispitivanje će se provesti na uzorku od 90 ispitanika (pacijenata) kod kojih je indikovana operativna zahvat karotidna endarterektomija, i to podijeljenih metodom slučajnog izbora u tri grupe prema hemodinamskoj stabilnosti u toku operativnog zahvata, te vrste anestezije - opšta endotrahealna i regionalna anestezija – površni blok cervikalnog pleksusa. Istraživanje će imati karakter prospektivne randomizirane studije. Sprovodiće se u operacionoj sali Klinike za vaskularnu hirurgiju i Jedinici za Intenzivno liječenje Klinike za Anesteziju i Intenzivnu njegu Kliničkog Centra Banjaluka . Studija će se sprovesti u skladu sa Helsinškom deklaracijom, uz odobrenje etičkog komiteta KC Banjaluka kao i u skladu sa nacionalnim zahtjevima za sprovođenje kliničkih ispitivanja na ljudima.

5.1 Izbor ispitanika

Uključujući (inclusion) kriterijumi :

- svi ispitanici kod kojih se karotidna endarterektomija mogla izvesti i u regionalnoj anesteziji – površnom bloku cervikalnog pleksusa i u opštoj endotrahealnoj – balansiranoj anesteziji, bez ograničenja u odnosu na spol, godine, i prateći komorbiditet
- svi ispitanici koji imaju zadovoljavajuće preoperativne gasne analize i vrednosti hemoglobina (ph arterijske krvi i PaO₂)

Neuključujući kriterijumi :

- svi ispitanici kod kojih se karotidna endarterektomija mogla izvesti samo u regionalnoj anesteziji – površnom bloku cervikalnog pleksusa ili u opštoj endotrahealnoj – balansiranoj anesteziji iz bilo kog razloga
- svi ispitanici kod kojih je karotidna endarterektomija već bila urađena na kontralateralnoj strani – prethodno uvršteni u ispitivanje
- svi ispitanici koji iz bilo kog razloga nemaju zadovoljavajuće gasne analize arterijske krvi (ph i PaO₂), nivo hemoglobina i neliječenu- nekontrolisanu hipertenziju ili poremećaj srčanog ritma.

Isključujući (exclusion) kriterijumi:

- svi ispitanici kod kojih se intraoperativno razvio cerebrovaskularni incident (insult ili TIA).
- svi ispitanici sa akutnom intraoperativnom hemoragijom.
- svi ispitanici sa intraoperativnim komplikacijama od strane respiratornog trakta.

5.2 Metode

5.2.1. Krvni pritisak - mjerenje

Krvni pritisak će biti mjereno svim ispitanicima tokom čitavog perioperativnog toka, a mjerenje će se izvoditi na sledeće načine

- Neinvazivno mjerenje krvnog pritiska oscilometrijski
- Invazivno mjerenje krvnog pritiska kanilacijom arterije radijalis

Kontrola krvnog pritiska

Za grupu opšta endotrahealna anestezija će se sprovesti :

- adekvatnom “ dubinom” anestezije (ciljni BIS 40- 60)
- volumenom
- upotrebom simpatikomimetika/vazopresora
- upotrebom antihipertenziva

Za grupu regionalna anestezija će se sprovesti:

- Analgosedacijom
- Volumenom
- Upotrebom simpatikomimetika/vazopresora
- Upotrebom antihipertenziva
- Adekvatnom analgosedacijom

5.2.2 NIR spektrometrija

“ Near infrared spectrometry ” analiza će biti provedena tokom čitavog perioperativnog toka .Ova metoda podrazumijeva aplikaciju elektroda na pogravinu pacijenta, određivanje “ baseline ” vrijednosti moždane oksigenacije, te kontinuirano praćenje spektrometrijskih vrijednosti uz detekciju eventualnih ishemijskih epizoda u “real time ” vremenu.

5.2.3. Srčana frekvencija

Frekvencija i ritam će biti praćeni na standardnom monitoru – anesteziološkog aparata operacionog bloka, aplikacijom elektroda prekordijalno, praćenjem II odvoda

5.2.4. Gasne analize

Uzimanje uzorka za određivanje PaO₂ i SjVO₂ intraoperativno u fazi klemovanja ACI, i mjerenje kiseonične saturacije preko pulsno oksimetra u sklopu standardnog intraoperativnog monitoringa kontinuirano.

5.2.5. Bis index monitoring

Aplikacija elektroda i kontinuirano paćenje za grupu OET.

5.3. Ispitivani parametri

Vrednosti krvog pritiska – sistolni, dijastolni i srednji arterijski će biti zabilježene:

- preoperativno
- nakon izvođenja anestezije
- u fazi preparisanja krvnih sudova dva mjerenja
- u fazi klemovanja krvnih sudova tri mjerenja
- u fazi nakon otpuštanja kleme dva mjerenja
- postoperativno dva mjerenja

Za obradu će se uzimati dobijene vrijednosti srednjeg arterijskog pritiska po fazama operativnog zahvata.

Srčana frekvenca

- preoperativno
- u fazi preparisanja krvnih sudova dva mjerenja
- u fazi klemovanja krvnih sudova tri mjerenja
- u fazi otpuštanja kleme dva mjerenja
- postoperativno dva mjerenja

“ Rate/ pressure product” i “ pulse pressure ”

Iz dobijenih vrednosti krvnog pritiska i pulsa vršiće se izračunavanje :

- Metaboličkih potreba miokarda (MvO₂) preko “ rate/pressure product”

RPP (“ rate/pressure product”) predstavlja pokazatelj metaboličkih potreba miokarda. Dobija se množenjem sistolnog pritiska i srčane frekvence.

NIR spektrometrijske vrijednosti će biti bilježene :

- preoperativno određivanje “ baseline ” za svakog pacijenta
- po dvije vrijednosti za svaku fazu operativnog zahvata
- eventualne ishemijske epizode u bilo kojem broju i bilo kojoj fazi operativnog zahvata
- „ cut off “ – pad vrijednosti nakon klemovanja zajedničke karotidne arterije

BIS monitoring vrijednosti za grupu opšta endotrahealna anestezija :

- početna vrijednost
- nakon uvoda u OET
- nakon buđenja iz OET

Gasne analize venske krvi iz unutrašnje vene jugularis (V.jugularis interna)

- Uzorak se uzima nakon rekonstrukcije krvnih sudova, a prije otpuštanja vaskularne kleme

Gasne analize arterijske krvi :

- U fazi klemovanja krvnih sudova.

5.4. Analiza podataka

Formiranje odgovarajuće baze podataka, efikasno sakupljanje novih, kao i naknadnu analizu postojećih podataka omogućit će program *Epi Info*¹. Za statističku analizu, pored opcije *Statcalc*² ovog programa koristit će se program *Primer on Biostatistic*³.

Numerički podaci deskriptivne statistike biće prikazani kao srednje vrijednosti \pm standardna devijacija.

Za testiranje statističke značajnosti razlika u distribuciji posmatranih parametara, u studiranim grupama, primjenjivaće se χ – kvadrat test. U slučaju da u pojedinim poljima tabele kontigencija frekvence bude manja ili jednaka 5, primjenjivaće se Fišerov test.

Pri testiranju srednjih vrijednosti praćenih parametara primjenjivaće se Studentov T test.

Pri procjeni pojedinačnih faktora, na pojavu odgovarajućeg događaja, u grupama izloženim ovom faktoru, izračunavaće se relativni rizik primjenom standardnih formula. Za dobijanje relativnog rizika izračunavaće se 95% intervali povjerenja CI (Confidence Intervals).

Grafički prikazi rezultata ovog istraživanja ostvariće se primjenom programa za unakrsna izračunavanja *Exell* i program za grafičku prezentaciju *Power Point*, iz paketa *Microsoft Office*.

¹ Epi Info. Kovačević M.: Integrisani računski paket za primjenu u zdravstvu. CIM, Beograd, 1995. Sadrži module za obradu teksta, statističke proračunenu podataka i obrasce za razmjenu informacija među zdravstvenim ustanovama uključujući i prijave bolesti.

² StatCalc: PC program, submodul paketa Epi Info, namjenjen za javnu primjenu i distribucijum sadrži osnovne rutine deskriptivne statistike, testiranje hipoteze i korelacionu statistiku, namjenjene za biomedicinsku upotrebu.

³Primer on Biostatistics: prateći PC program istoimenog statističkog manuala (©McGraw Hill Company).

5.5. Oprema

- Invazivno mjerenje arterijskog pritiska će biti rađeno na monitoru Mediana YM 6000
- BIS monitoring će biti rađen na monitoru „Bis – Vista II“
- NIRS monitoring će biti rađen na Covidien INVOS 5100C *somatic/cerebral* monitoru
- Gasne analize arterijske krvi će se provoditi na analizatoru Siemens RAPIDPoint 500
- Elektrokardiogram će se pratiti na monitoru Mediana YM 6000

6. REZULTATI

6.1. Spolna i starosna struktura, vrsta anestezije i komorbiditeti

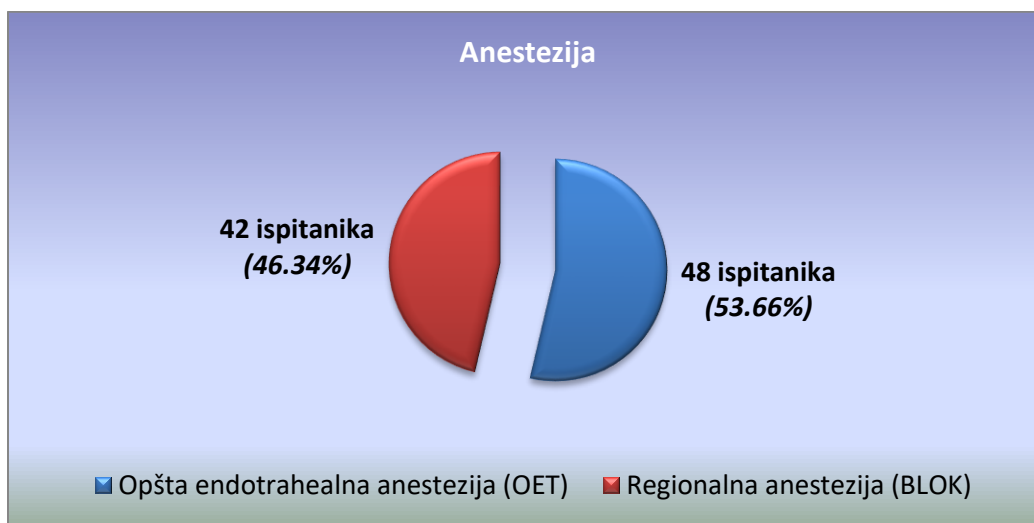
Ukupno je praćeno 90 ispitanika od kojih je 52 muškog pola i 38 ispitanika ženskog pola. Nisu uočene statistički značajne razlike u polnoj strukturi ispitivanih grupa (tabela 2 i grafikon 1).

Pol ispitanika	Anestezija			
	OET		BLOK	
	n	%	n	%
Muški	30	65.91	22	52.63
Ženski	18	34.09	20	47.37

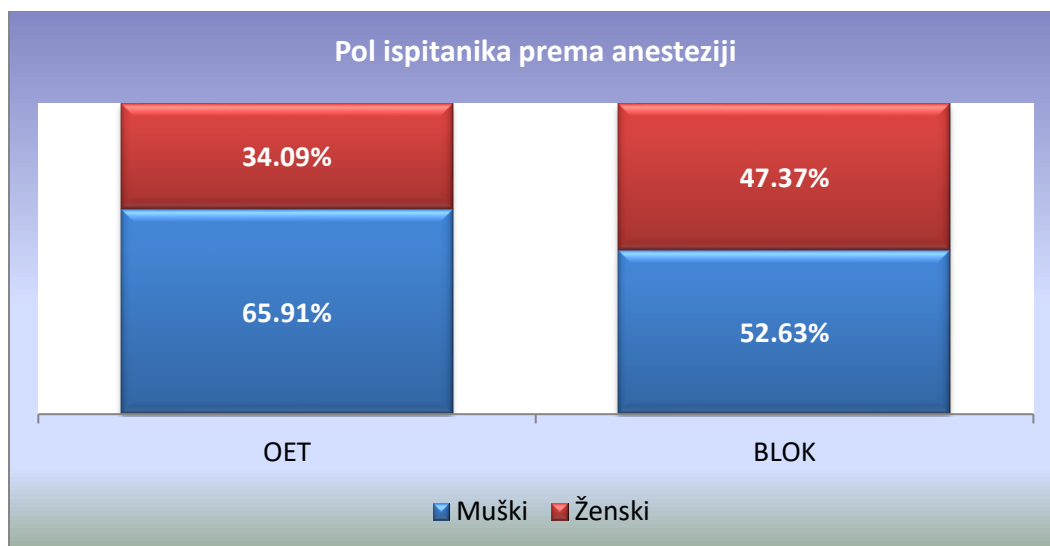
Pearson χ^2 test *p = 0.221*

Tabela 2. Spolna struktura ukupan broj i vrsta anestezije

Od ukupnog broja ispitanika, 48 (53.66%) je primilo opštu endotrahealnu anesteziju (OET), a 42 ispitanika (46.34%) je primilo regionalnu anesteziju (BLOK) (grafikon 1).



Grafikon 1. Distribucija pacijenata prema vrsti anestezije

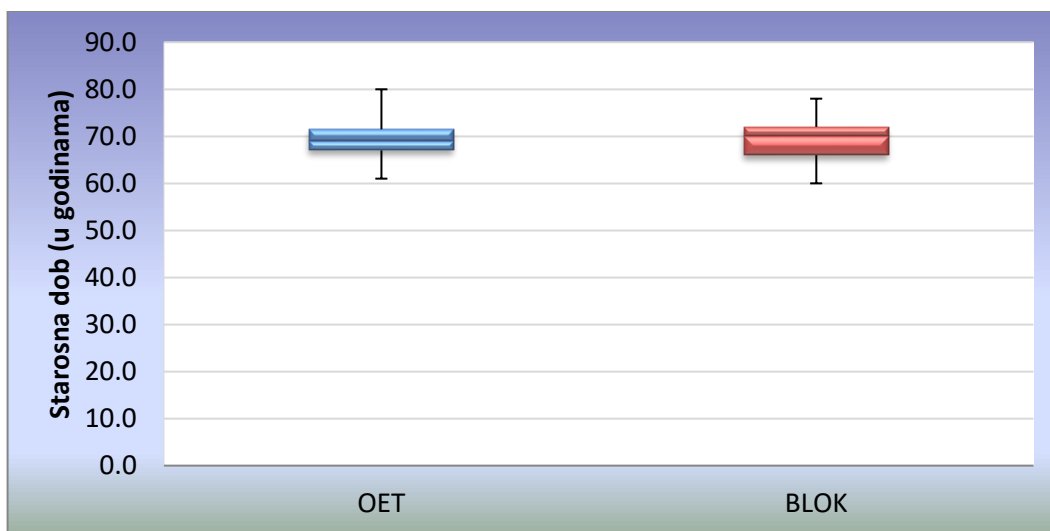


Grafikon 2. Distribucija pacijenata prema spolu u vrsti anestezije

Nisu uočene statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima starosne dobi ispitanika u zavisnosti od primjenjivane anestezije (tabela 3 i grafikon 3).

Starosna dob (u godinama)			
Anestezija	Aritmetička sredina ± standardna devijacija	Medijana (interkvartilni interval)	Minimum - Maksimum
OET	69.75 ± 4.56	69.0 (67.0, 71.5)	61.0 - 80.0
BLOK	69.05 ± 5.07	70.0 (66.0, 72.0)	60.0 - 78.0
<i>M-W nez.</i> <i>p = 0.637</i>			

Tabela 3. Distribucija pacijenata prema starosti i vrsti anestezije



Grafikon 3. Distribucija pacijenata prema godinama i vrsti anestezije

Komorbiditeti

grupa	1. do 10%	2. 10-20%	3. preko 20%
Diabetes melitus	30 %	52 %	41 %
Arterijska hipertenzija	56 %	69 %	75 %
Infarkt miokarda	13 %	4 %	13 %
Hronična miokardiopatija	36 %	43 %	34 %
TIA	13 %	8 %	10 %
Cerebrovaskularni insult	13 %	17 %	4 %
HOBP	16 %	8 %	7 %
Srčane aritmije	6 %	8 %	13 %

Tabela 4. Distribucija najčešćih pratećih bolesti kod ispitanika razvrstanih po grupama u odnosu na hemodinamsku stabilnost

6.2. Kontrolna grupa – Grupa I

Deskriptivna statistika

6.2.1. Pol i vrsta anestezije, komorbiditeti i terapija

Polna struktura pacijenata u grupi I je prikazana u tabeli 8.

Tabela 5. Distribucija pacijenata u grupi do 10% varijacije pritiska u odnosu na pol

		N	%
Pol	Muško	19	63,3
	Žensko	11	36,7
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 2,133$; $p=0,144$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika u broju pacijenata muškog i ženskog pola.

Vrsta anestezije

Vrsta anestezije koja je korištena u grupi do 10% varijacije pritiska je prikazana u tabeli 9.

Tabela 6. Distribucija pacijenata u grupi do 10% varijacije pritiska u odnosu na vrstu korištene anestezije

		N	%
Anestezija	blok	15	50,0
	oet	15	50,0
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 0,000$; $p=1,000$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je korištena blok anestezija i broja pacijenata kod kojih je korištena oet anestezija.

Komorbiditeti

Miokardiopatija

Zastupljenost miokardiopatija u kontrolnoj grupi prikazana je u tabeli 7.

Tabela 7. Distribucija pacijenata u kontrolnoj grupi (do 10% varijacije pritiska) u odnosu na zastupljenost miokardiopatija

		N	%
Miokardiopatija	da	11	36,7
	ne	19	63,3
Ukupno		30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 2,133$; $p=0,144$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet miokardiopatija i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet miokardiopatija.

Visok krvni pritisak

Zastupljenost visokog krvnog pritiska u kontrolnoj grupi prikazana je u tabeli 8.

Tabela 8. Distribucija pacijenata u kontrolnoj grupi (do 10% varijacije pritiska) u odnosu na zastupljenost visokog krvnog pritiska

		N	%
Visok krvni pritisak	da	21	70,0
	ne	9	30,0
Ukupno		30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 4,800$; $p=0,028$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet visok krvni pritisak i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet visok krvni pritisak.

Diabetes melitus

Zastupljenost diabetes melitus - a u kontrolnoj grupi do prikazana je u tabeli 9.

Tabela 9. Distribucija pacijenata u kontrolnoj grupi (do 10% varijacije pritiska) u odnosu na zastupljenost diabetes melitus -a

		N	%
Diabetes melitus	da	10	33,3
	ne	20	66,7
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 3,333$; $p=0,068$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet diabetes melitus i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet diabetes melitus.

Infarkt miokarda

Zastupljenost infarkta miokarda u kontrolnoj grupi prikazana je u tabeli 10.

Tabela 10. Distribucija pacijenata u kontrolnoj grupi (do 10% varijacije pritisk) a u odnosu na zastupljenost infarkta miokarda

		N	%
Infarkt miokarda	da	5	16,7
	ne	25	83,3
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 13,333$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet infarkt miokarda i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet infarkt miokarda.

Aritmija

Zastupljenost poremećaja srčanog ritma u kontrolnoj grupi prikazana je u tabeli 11.

Tabela 11. Distribucija pacijenata u kontrolnoj grupi do (10% varijacije pritiska) u odnosu zastupljenost aritmija

		N	%
Aritmija	da	3	10,0
	ne	27	90,0
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 19,200$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet arimija i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet aritmija.

Tranzitorna ishemijska bolest

Zastupljenost TIA u kontrolnoj grupi prikazana je u tabeli 12.

Tabela 12. Distribucija pacijenata u kontrolnoj grupi(do 10% varijacije pritiska) u odnosu zastupljenost TIA

		N	%
TIA	da	4	13,3
	ne	26	86,7
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 16,133$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet blaži moždani udar i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet blaži moždani udar.

Moždani udar- CVI

Zastupljenost moždanog udara u kontrolnoj grupi prikazana je u tabeli 13.

Tabela 13. Distribucija pacijenata u kontrolnoj grupi do (10% varijacije pritiska) u odnosu na zastupljenost CVI

		N	%
CVI	da	5	16,7
	ne	25	83,3
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 13,333$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan moždani udar i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan .

HOBP

Zastupljenost HOBP u kontrolnoj grupi prikazana je u tabeli 14.

Tabela 14. Distribucija pacijenata u kontrolnoj grupi (do 10% varijacije pritiska) u odnosu na zastupljenost HOBP

		N	%
HOBP	da	3	10,0
	ne	27	90,0
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 19,200$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je prisutna HOBP i broja pacijenata kod kojih nije bila prisutna navedeno oboljenje.

Terapija

Učestalost terapije u grupi do 10% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 15.

Tabela 15. Distribucija pacijenata u grupi do 10% varijacije pritiska u odnosu na terapiju

		N	%
Terapija	da	23	76,7
	ne	7	23,3
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 8,533$; $p=0,003$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata koji su primali terapiju i broja pacijenata koji nisu primali terapiju.

Tabela 16. Distribucija pacijenata u grupi do 10% varijacije pritiska u odnosu na vrstu terapije

		N	%
Vrsta terapije	ACE inhib	11	44,0
	Beta blok	6	24,0
	Nitrati	4	16,0
	Ca blok	4	16,0
	Ukupno	25	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 17,960$; $p=0,003$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika u zastupljenosti terapija koje su primali pacijenti u grupi I (do 10% varijacije krvnog pritiska), odnosno da se različite terapije nisu bili zastupljene sa istom vjerovatnoćom

6.2.2. Krvni pritisak

Prosječna vrijednost, minimalna i maksimalna vrijednost krvnog pritiska kao i standardna devijacija je prikazana u tabeli 17.

Tabela 17. Prikaza deskriptivne statistike krvnog pritiska u različitim fazama operacije

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
ta_base	30	89,00	140,00	108,3667	13,88744
ta_prepariranje	30	86,00	128,00	103,3333	11,48712
ta_clump	30	85,00	140,00	104,1000	12,93578
ta_akcija	3	105,00	110,00	108,3333	2,88675
ta_odpustanje	30	85,00	134,00	100,4333	10,20035
ta_postop	30	90,00	126,00	103,8333	9,57757
% a:c cut off	30	-10,00	9,00	-3,4667	5,97543

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom (Wilcoxon Signed Ranks Test) prikazani su u tabeli 18.

Tabela 18. Značajnost stitističke razlike srednjeg arterijskog pritiska u različitim fazama operacije

	Z	P
ta_prepariranje - ta_base	-3,238	0,001
ta_clump - ta_base	-2,748	0,006
ta_odpustanje - ta_base	-3,654	0,000
ta_postop - ta_base	-1,699	0,089
ta_akcija - ta_base	-1,342	0,180
ta_clump - ta_prepariranje	-0,458	0,647
ta_akcija - ta_prepariranje	-1,069	0,285
ta_odpustanje - ta_prepariranje	-1,779	0,075
ta_postop - ta_prepariranje	-0,385	0,700
ta_akcija - ta_clump	-1,089	0,276
ta_odpustanje - ta_clump	-2,795	0,005
ta_postop - ta_clump	-0,411	0,681
ta_odpustanje - ta_akcija	-1,633	0,102
ta_postop - ta_akcija	-1,069	0,285
ta_postop - ta_odpustanje	-2,925	0,003

Iz rezultata prikazanih u tabeli 18. može se zaključiti da:

- je kod statistički značajno ($p < 0,05$) većeg broja pacijenata prve studijske grupe početni srednji arterijski pritisak bio viši u odnosu na vrijednost ovog pritiska u svim ostalim fazama operacije,
- nije postojala statistički značajna razlika u broju pacijenata kod kojih je pritisak bio veći nakon operacije i broju pacijenata kod kojih je pritisak bio manji nakon operacije
- je nakon odpuštanja klema kod statistički značajno ($p < 0,05$) većeg broja pacijenata srednji arterijski pritisak bio niži nakon odpuštanja klema od pritiska nakon klemovanja kartoidnih krvnih žila,
- je nakon završetka operacije kod statistički značajno ($p < 0,05$) većeg broja pacijenata pritisak bio viši nego nakon odpuštanja klema,
- u svim drugim poređenjima pritiska različitih faza nije postojala statistička značajnost ($p > 0,05$) u raspodjeli pacijenata u odnosu na pritisak.

6.2.3. Saturacija krvi kiseonikom, parcijalni pritisak kiseonika i saturacija mješane venske krvi

Deskriptivni parametri saturacije krvi kiseonikom, parcijalnog pritiska kiseonika te saturacije mješane venske krvi za grupu I prikazani su u tabeli 19.

Tabela 19. Prikaz deskriptivne statistike saturacije krvi kiseonikom i parcijalnog pritiska i mješane venske krvi

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
PaO2 pre	30	79,00	113,00	96,3000	9,65669
PaO2 intra	30	99,00	180,00	136,8333	28,78228
SatO2	30	93,00	99,00	96,1667	1,57750
SjVO2 %	30	57,00	81,00	67,7333	6,15284

Na osnovu rezultata Wilcoxon-ova testa (Wilcoxon Signed Ranks Test) ($Z=-4,738$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je parcijalni pritisak kiseonika u krvi u arteriji bio veći nakon uvođenja u opštu endotrahealnu anesteziju nego prije uvođenja, kod statistički značajne ($p<0,05$) većine pacijenata.

6.2.4. Zasićenost moždanog tkiva kiseonikom

Osnovni deskriptivni parametri zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom za grupu I (pacijenata sa varijacijom pritiska do 10%) prikazani su u tabeli 20.

Tabela 20. Prikaz deskriptivne statistike zasićenost mozdanog tkiva kiseonikom

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
rSO2_base	30	64,00	77,00	70,3000	2,99597
rSO2prepar	30	65,00	74,00	69,0000	2,14958
rSo2clump	30	60,00	73,00	66,6000	3,30725
rSo2akcija	3	62,00	65,00	63,3333	1,52753
rSO2odpustanje	30	63,00	72,00	67,3333	2,48212
rSO2_postop	30	66,00	75,00	70,3000	2,65421
rSO2_a_c	30	-10,00	4,00	-4,6667	4,55111

Tabela 21. Vrednosti rSO2 kontralateralne strane grupe I

		N	Do10%	Preko 10 %
Kontralateralna strana	promjena	10	33,3 %	0
	Bez promjene	20	66,7%	-
	Ukupno	30	100,0%	-

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom (Wilcoxon Signed Ranks Test) prikazani su u tabeli 22.

Tabela 22. Značajnost statističke razlike zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom

	Z	P
rSO2prepar - rSO2_base	-3,132	0,002
rSo2clump - rSO2_base	-4,044	0,000
rSo2akcija - rSO2_base	-1,604	0,109
rSO2odpustanje - rSO2_base	-3,767	0,000
rSO2_postop - rSO2_base	-0,217	0,828
rSo2clump - rSO2prepar	-3,728	0,000
rSo2akcija - rSO2prepar	-1,633	0,102
rSO2odpustanje - rSO2prepar	-3,186	0,001
rSO2_postop - rSO2prepar	-2,146	0,032
rSo2akcija - rSo2clump	-1,604	0,109
rSO2odpustanje - rSo2clump	-1,577	0,115
rSO2_postop - rSo2clump	-4,039	0,000
rSO2odpustanje - rSo2akcija	-1,000	0,317
rSO2_postop - rSo2akcija	-1,604	0,109
rSO2_postop - rSO2odpustanje	-4,337	0,000

Iz rezultata prikazanih u tabeli 22. može se zaključiti:

- da je početna zasićenost moždanog tkiva kiseonikom bila veća u odnosu na zasićenost moždanog tkiva u toku prepariranja, nakon klemovanja karotidnih krvnih žila i nakon operacije kod statički značajno većeg ($p < 0,05$) broja pacijenata u grupi do 10%.
- da je zasićenost moždanog tkiva kiseonikom na početku operacije bila veća u odnosu na zasićenost moždanog tkiva nakon klemovanja karotidnih krvnih žila i nakon odpuštanja kleme, kod statički značajno većeg ($p < 0,05$) broja pacijenata u grupi do 10%.

- da je zasićenost moždanog tkiva kiseonikom na početku operacije bila manja u odnosu na zasićenost moždanog tkiva nakon završetka operacije kod statički značajno većeg ($p < 0,05$) broja pacijenata u grupi do 10%.
- da je zasićenost moždanog tkiva kiseonikom nakon klemovanja bila manja u odnosu na zasićenost moždanog tkiva nakon završetka operacije kod statički značajno većeg ($p < 0,05$) broja pacijenata u grupi do 10%.
- da je zasićenost moždanog tkiva kiseonikom nakon otpuštanja kleme bila manja u odnosu na zasićenost moždanog tkiva nakon završetka operacije kod statički značajno većeg ($p < 0,05$) broja pacijenata u grupi do 10%.
- da nije postojala statistički značajna ($p > 0,05$) razlika u vrijednosti cerebralna oksimetrija prije i poslije terapijskih mjera. Međutim, ovaj rezultat treba uzeti sa rezervom jer je broj pacijenata na kojim je urađena akcija u ovoj grupi nedovoljan za korištenje ovog testa, jer je uspjeh postignut u 100% slučajeva.

6.2.5. Srčana frekvencija

Osnovni deskriptivni parametri srčane frekvencije za grupu pacijenata sa varijacijom pritiska do 10% prikazani su u tabeli 23.

Tabela 23. Prikaz deskriptivne statistike srčane frekvencije

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
fv_base	30	56,00	93,00	75,9667	9,55739
fv_prepar	30	37,00	88,00	71,7000	9,74556
fv_clump	30	60,00	99,00	78,0667	10,66070
fv_akcija	2	68,00	75,00	71,5000	4,94975
fv_odpustanje	30	58,00	85,00	75,3667	6,91068
fv_postop	30	60,00	93,00	77,2000	7,91507
fv_a_c	30	-24,00	31,00	3,6000	16,35089

Tabela 24. Značajnost stitističke razlike srčane frekvenc

	Z	p
fv_prepar - fv_base	-1,628	0,104
fv_clump - fv_base	-0,875	0,382
fv_akcija - fv_base	-1,342	0,180
fv_odpustanje - fv_base	-0,300	0,764
fv_postop - fv_base	-0,558	0,577
fv_clump - fv_prepar	-2,987	0,003
fv_akcija - fv_prepar	-1,342	0,180
fv_odpustanje - fv_prepar	-1,529	0,126
fv_postop - fv_prepar	-2,284	0,022
fv_akcija - fv_clump	-0,447	0,655
fv_odpustanje - fv_clump	-1,985	0,047
fv_postop - fv_clump	-0,346	0,729
fv_odpustanje - fv_akcija	-1,342	0,180
fv_postop - fv_akcija	-1,000	0,317
fv_postop - fv_odpustanje	-0,624	0,533

Iz rezultata prikazanih u tabeli 24. može se zaključiti:

- da je srčana frekvencija bila veća nakon klemovanja nego nakon početka operacije kod statistički značajne većine ($p < 0,05$) pacijenata u grupi do 10%.
- da je srčana frekvencija bila veća nakon operacije nego nakon početka operacije kod statistički značajne većine ($p < 0,05$) pacijenata u grupi do 10%.
- da je srčana frekvencija bila veća nakon klemovanja nego nakon otpuštanja klema kod statistički značajne većine ($p < 0,05$) pacijenata u grupi do 10%.

6.2.6. Visoke ulazne vrednosti krvnog pritiska

Učestalost pacijenata sa visokim bazičnim pritiskom u grupi pacijenata do 10% varijacije prikazaj je u tabeli 25.

Tabela 25. Distribucija pacijenata u grupi do 10% varijacije pritiska u odnosu na bazični pritisak

		N	%
Visok bazični pritisak	da	5	16,7
	ne	25	83,3
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 13,333$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata koji su imali visok bazični pritisak i broja pacijenata koji nisu imali visok bazični pritisak.

6.2.7. Proizvod srčane frekvence i pritiska

Učestalost pacijenata sa niskim, umjereno niskim i srednjim RPP u grupi do 10% varijacije pritiska prikazana je u tabeli 26.

Tabela 26. Distribucija pacijenata u grupi do 10% varijacije pritiska u odnosu na proizvod srčane frekvence i pritiska

		N	%
Proizvod srčane frekvence i pritiska	Nizak	23	76,7
	Umjereno nizak	6	20,0
	Srednji	1	3,3
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 26,600$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika u broju pacijenata različitih vrijednosti proizvoda srčane frekvence i pritiska. Dodatnom analizom Binomial testom ($p=0,005$) zaključeno je da je broj pacijenata sa niskom vrijednosti proizvoda srčane frekvence i pritiska bio statistički značajno ($p<0,05$) najzastupljeniji u grupi pacijenata sa do 10% varijacije pritiska.

6.2.8. Intraoperativne terapijske mjere

Broj pacijenata kod kojih je u toku operativnog zahvata došlo do potrebe da se djeluje kako bi se regulisao krvni pritisak i indirektno korigovala zasićenost moždanog tkiva kiseonikom prikaza je u tabeli 27.

Tabela 27. Distribucija pacijenata u kontrolnoj grupi(do 10% varijacije krvnog pritiska)

Mjere	N		%
	Da	4	13,3
Ne	26	86,7	
Ukupno	30	100,0	

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 16,133$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih su provedene mjere regulacije krvnog pritiska i zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom. Dominatno u ovoj grupi su bili pacijenti kod kojih nisu bile proveden mjere.

U tabeli 28. prikazana je zastupljenost raznih vrsta mjera koje su provedene kako bi se regulisao pritisak ili zasićenost moždanog tkiva kiseonikom.

Tabela 28. Distribucija pacijenata u grupi do 10% varijacije pritiska u odnosu na vrstu mjere koja je provedena

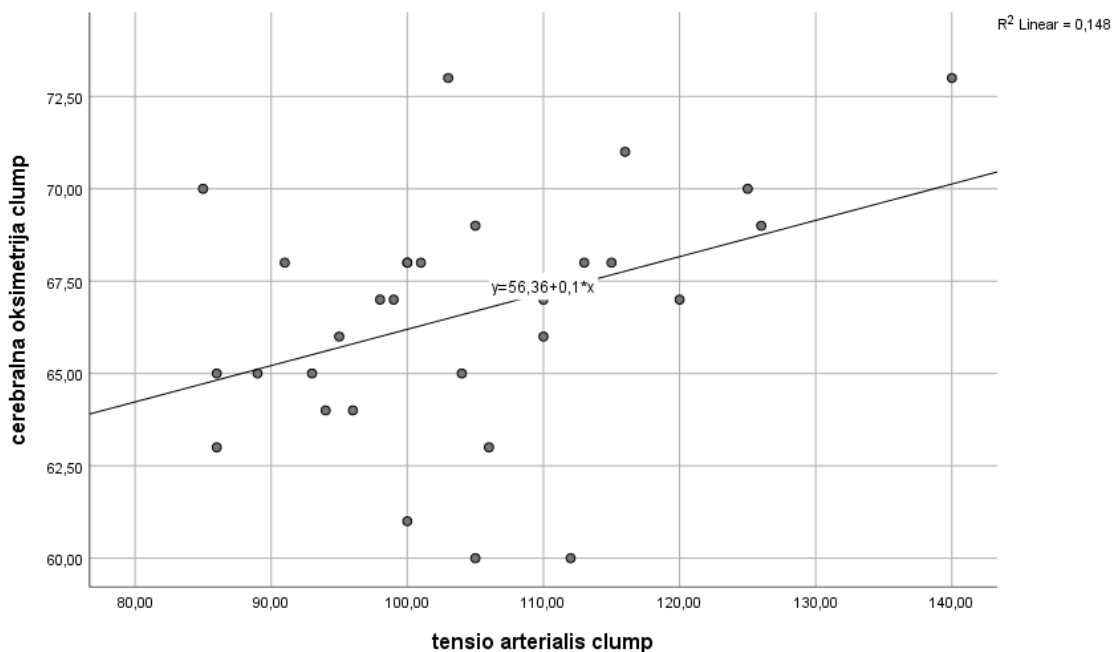
Vrsta mjere	N		%
	Volumen	2	40,0
Fenilefrin	1	20,0	
Atropin	2	40,0	
Ukupno	5	100,0	

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 0,400$; $p=0,819$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika u zastupljenosti neke od provedenih mjera u odnosu na druge mjere u grupi pacijenata sa varijacijom pritiska do 10%.

6.2.9. Korelacija vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije po fazama op. zahvata

Korelacija vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije nakon klemovanja karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,036$; $\rho=0,385$) utvrđeno je da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) srednje jaka pozitivna korelacija, odnosno sa porastom pritiska rastla cerebralna oksimetrija slika 1 kod pacijenata iz grupe do 10% varijacije pritiska.



Grafikon 4. Korelacija vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u fazi klemovanja

6.2.10. Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije nakon terapijskih mjera

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,189$; $\rho=-0,811$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) korelacija između vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u kontrolnoj grupi pacijenata nakon sprovedenih terapijskih mjera. Predpostavka da je značajnost korelacije neprecizno određena zbog malog uzorka pacijenata (samo 4 pacijenta) kod kojih je bilo potrebno djelovati.

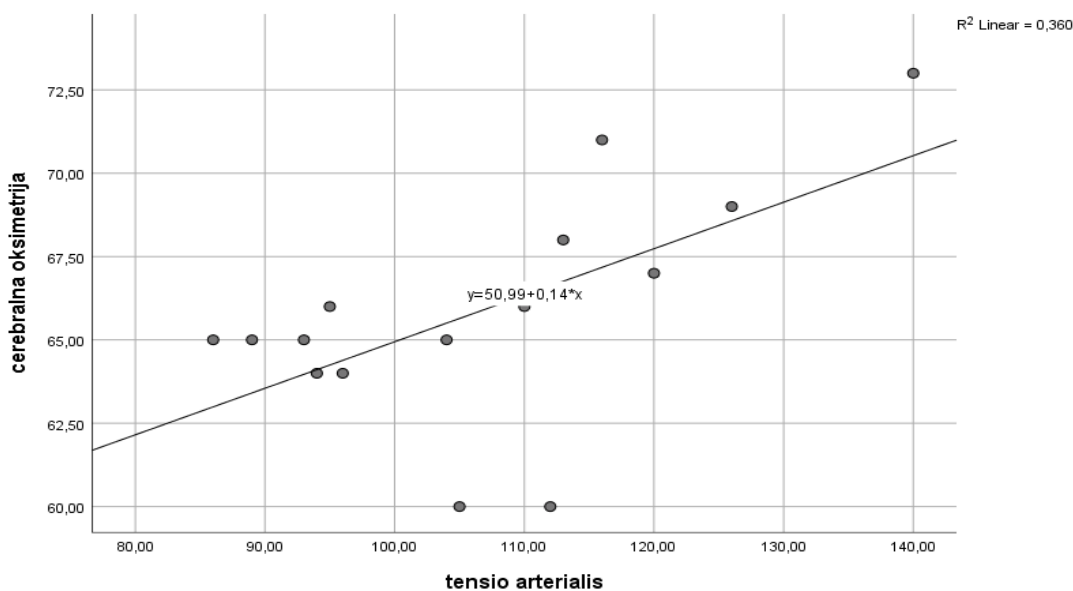
Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije utvrđeno je da ni u ostalim fazama op zahvata nije zabilježena statistički značajna korelacija između krvnog pritiska i vrednosti cerebralne oksimetrije:

- ulazni parametri ($p=0,683$; $\rho=0,078$)
- nakon početka operacije ($p=0,654$; $\rho=0,085$)
- nakon otpuštanja kleme ($p=0,161$; $\rho=0,262$)

6.2.11. Korelacija vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u zavisnosti od anestezije

Korelacija vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila kod pacijenata u blok anesteziji

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,018$; $\rho=0,600$) utvrđeno je da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) veoma jaka pozitivna korelacija, odnosno sa porastom pritiska rasla cerebralna oksimetrija kod pacijenata iz kontrolne grupe grupe.



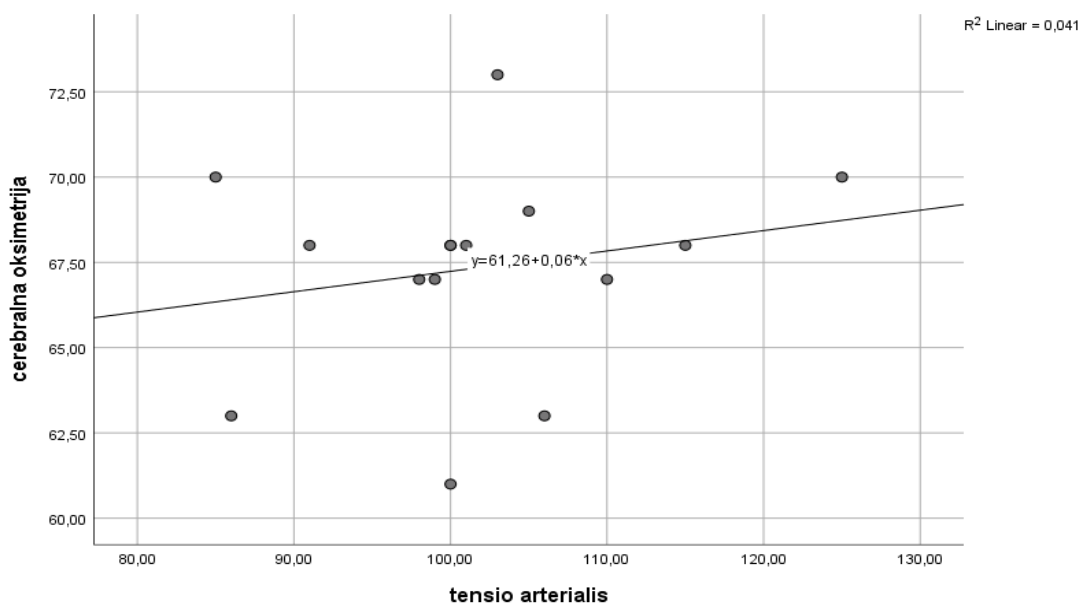
Grafikon 5. Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja kod blok anestezije

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije utvrđeno je da u svim ostalim fazama operativnog zahvata nije bilo statistički značajne korelacije između vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije kod pacijenata u blok anesteziji :

- ulazni parametri ($p=0,202$; $\rho=0,349$, $p>0,05$)
- nakon početka operativnog zahvata ($p=0,414$; $\rho=0,228$, $p>0,05$)
- nakon otpuštanja kleme ($p=0,469$; $\rho=0,203$, $p>0,05$)

Korelacija između vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u kod pacijenata u OET anesteziji

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacija između tensio arterialis i cerebralne oksimetrije kod pacijenata iz kontrolne grupe u OET anesteziji, utvrđeno je da nema statistički značajne korelacije između vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije urazličitim fazama operativnog zahvata



Grafikon 6. Korelacija vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije nakon klemovanja karotidnih krvnih žila u OET anesteziji ($p=0,954$; $\rho=0,016$, $p>0,05$)

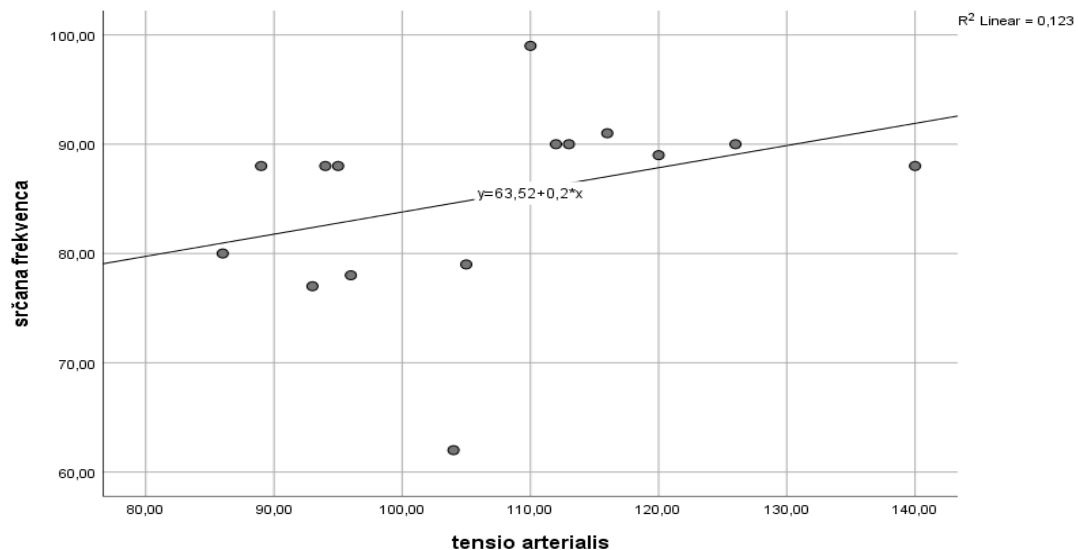
6.2.12. Srčana frekvencija prema vrsti anestezije

Cervikalni blok

Odnos početne srčane frekvencije i u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Wilcoxon Signed Ranks testa ($Z = -3,413$; $p = 0,001$) došlo se do zaključka da je kod pacijenata koji su bili u blok anesteziji dolazilo do statistički značajnog ($p < 0,05$) povećanja srčane frekvencije. Došlo je do porasta vrijednosti srčane frekvencije kod svih pacijenata koji su bili podvrgnuti blok anesteziji.

Korelacija srčane frekvencije i tensio arterialis u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p = 0,200$; $\rho = 0,351$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p > 0,05$) korelacija između vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvencije kod pacijenata iz grupe do 10% varijacije pritiska u blok anesteziji u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila.



Grafikon 7. Korelacija srčane frekvencije i krvnog pritiska u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila

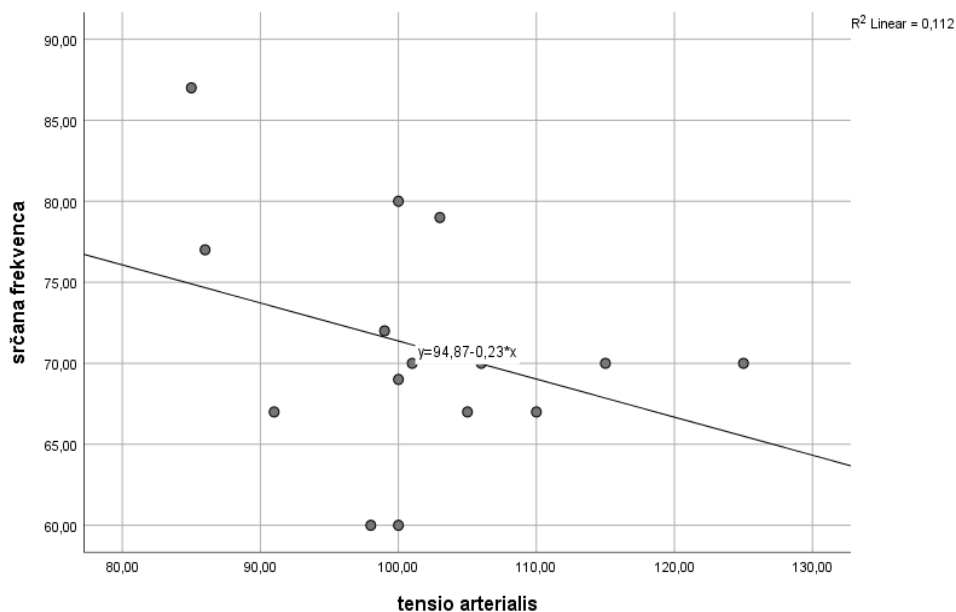
OET anestezija

Odnos početne srčane frekvence i u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Wilcoxon Signed Ranks testa ($Z = -1,903$; $p = 0,057$) došlo se do zaključka da je kod pacijenata koji su bili u OET anesteziji nije dolazilo do statistički značajnog ($p > 0,05$) povećanja srčane frekvence. Kod većine pacijenata podvrgnuti OET anesteziji, srčana frekvencija bila je veća prije početka operacije nego nakon klemovanja –

Korelacija srčane frekvence i vrednosti krvnog pritiska u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p = 0,223$; $r = -0,334$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p > 0,05$) korelacija između krvnog pritiska i srčane frekvence kod pacijenata iz grupe do 10% varijacije pritiska u OET anesteziji u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila.



Grafikon 8. Korelacija srčane frekvence i krvnog pritiska u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila

6.3. GRUPA II (VARIJACIJA PRITISKA 10% - 20%)

6.3.1. Pol, vrsta anestezije, komorbiditeti i terapija

Polna struktura pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska nakon klemanja je prikazana u tabeli 29.

Tabela29. Distribucija pacijenata u grupi II (od 10% do 20% varijacije pritiska) u odnosu na pol

		N	%
Pol	Muško	15	65,2
	Žensko	8	34,8
	Ukupno	23	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 2,130$; $p=0,144$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika u broju pacijenata muškog i ženskog pola.

Vrsta anestezije

Vrsta anestezije koja je korištena u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 30.

Tabela30. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na vrstu korištene anestezije

		N	%
Anestezija	blok	12	52,2
	oet	11	47,8
	Ukupno	23	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 0,043$; $p=0,835$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je korištena blok anestezija i broja pacijenata kod kojih je korištena oet anestezija.

Komorbiditeti

Miokardiopatija

Zastupljenost komorbiditeta miokardiopatija u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 31.

Tabela 31 . Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet miokardiopatija

		N	%
Miokardiopatija	da	10	33,3
	ne	20	66,6
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 0,391$; $p=0,532$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet miokardiopatija i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet miokardiopatija.

Arterijska hipertenzija

Zastupljenost komorbiditeta visok krvni pritisak u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 32.

Tabela 32. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet visok krvni pritisak

		N	%
Visok krvni pritisak	da	17	56,7
	ne	13	43,3
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 5,261$; $p=0,022$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet visok krvni pritisak i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet visok krvni pritisak.

Diabetes melitus

Zastupljenost komorbiditeta diabetes melitus u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 33.

Tabela 33. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet diabetes melitus

		N	%
Diabetes melitus	da	13	43,3
	ne	17	56,7
	Ukupno	23	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 0,391$; $p=0,532$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet diabetes melitus i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet diabetes melitus.

Infarkt miokarda

Zastupljenost komorbiditeta infarkt miokarda u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 34.

Tabela 34. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet infarkt miokarda

		N	%
Infarkt miokarda	da	2	6,6
	ne	28	93,4
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 19,174$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet infarkt miokarda i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet infarkt miokarda.

Aritmije

Zastupljenost komorbiditeta aritmija u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 35.

Tabela 35. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet aritmija

		N	%
Aritmija	da	2	6,6
	ne	28	93,4
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 15,696$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet arimija i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet aritmija.

Tranzitorna ishemijska bolest

Zastupljenost komorbiditeta blaži moždani udar u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 36.

Tabela 36. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet blaži moždani udar

		N	%
Tranzitorna ishemijska bolest	da	3	10,0
	ne	27	90,0
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 15,696$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet blaži moždani udar i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet blaži moždani udar.

Moždani udar

Zastupljenost komorbiditeta moždani udar u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 37.

Tabela 37. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet moždani udar

		N	%
Moždani udar	da	5	16,7
	ne	25	83,3
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 9,783$; $p=0,002$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet moždani udar i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet moždani udar.

HOBP

Zastupljenost komorbiditeta bronhitis u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 38.

Tabela 38. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet HOBP

		N	%
Bronhitis	da	2	6,7
	ne	28	93,3
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 19,174$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet bronhitis i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet bronhitis.

Terapija

Učestalost terapije u grupi II prikazana je u tabeli 39.

Tabela 39. Distribucija pacijenata u grupi II (od 10% do 20% varijacije pritiska) u odnosu na terapiju

		N	%
Terapija	da	27	85,0
	ne	3	15,0
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 9,783$; $p=0,002$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata koji su primali terapiju i broja pacijenata koji nisu primali terapiju.

U tabeli 40. prikazana je učestalost vrsta terapije koje su pacijent primali prije prijema u bolnicu.

Tabela 40. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na vrstu terapije

		N	%
Vrsta terapije	ACE	12	60,0
	Beta blok	6	30,0
	Ca blok	4	20,0
	antiaritmici	2	10,0
	Ukupno	20	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 16,400$; $p=0,001$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika u zastupljenosti terapija koje su primali pacijenti u grupi od 10% do 20% varijacije krvnog pritiska, odnosno da se različite terapije nisu bili zastupljene sa istom vjerovatnoćom

6.3.2. Krvni pritisak

Prosječna vrijednost, minimalna i maksimalna vrijednost krvnog pritiska kao i standardna devijacija je prikazana u tabeli 41.

Tabela 41.. Prikaza deskriptivne statistike krvnog pritiska u različitim fazama operacije

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
ta_ulazni	23	89,00	148,00	106,8261	15,99333
ta_prepariranje	23	87,00	126,00	103,3043	10,75527
ta_klema	23	79,00	142,00	103,9130	17,24401
ta_mjera	11	92,00	128,00	108,3636	10,01272
ta_odpustanje	23	84,00	120,00	97,9565	8,70464
ta_postop	23	88,00	122,00	97,6522	7,80797
% a:c cut off	23	-17,00	20,00	-2,6087	13,80625

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom (Wilcoxon Signed Ranks Test prikazani su u tabeli 42.

Tabela 42.. Značajnost stitističke razlike srednjeg arterijskog pritiska u različitim fazama operacije

	Z	P
ta_prepariranje – ta ulazni	-1,385	0,166
ta klema – ta ulazni	-0,502	0,615
ta odpustanje – ta ulazni	-2,313	0,021
ta postop – ta ulazni	-2,323	0,02
ta mjera – ta ulazni	-0,535	0,593
ta klema – ta prepariranje	-0,229	0,819
ta_mjera – ta prepariranje	-0,306	0,759
ta odpustanje – ta prepariranje	-2,673	0,008
ta postop – ta prepariranje	-3,137	0,002
ta mjera – ta klema	-0,49	0,624
ta_odpustanje – ta klema	-1,888	0,050
ta postop – ta klema	-1,641	0,101
ta odpustanje – ta mjera	-1,742	0,081

<i>ta postop – ta mjera</i>	-1,785	0,074
<i>ta_postop - ta_odpustanje</i>	-0,413	0,68

Iz rezultata prikazanih u tabeli 42. može se zaključiti da:

- je kod statistički značajno ($p < 0,05$) većeg broja pacijenata druge studijske grupe početni srednji arterijski pritisak bio viši u odnosu na vrijednost ovog pritiska u fazi odpuštanja i nakon završetka operacije,
- je kod statistički značajnog broja pacijenata ($p < 0,05$) srednji arterijski pritisak u fazi klemovanja bio veći od srednjeg arteriskog pritiska nakon odpuštanja kleme odnosno nakon završetka operacije,

6.3.3. Saturacija krvi kiseonikom, parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi i saturacija mješane venske krvi

Deskriptivni parametri saturacije krvi kiseonikom kao i parcijalnog pritiska i saturacije mješane venske krvi za II grupu pacijenata prikazani su u tabeli 43.

Tabela 43. Prikaz deskriptivne statistike saturacije krvi kiseonikom i parcijalnog pritiska

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
PaO2 pre	23	80,00	117,00	97,9130	8,75896
PaO2 intra	23	110,00	156,00	129,8696	14,03989
SO2	23	94,00	99,00	97,0000	1,59545
SjVO2 %	23	60,00	77,00	68,6087	4,57005

Na osnovu rezultata Wilcoxon-ova testa (Wilcoxon Signed Ranks Test) ($Z = -2,934$; $p = 0,003$) došlo se do zaključka da je parcijalni pritisak kiseonika u krvi u arteriji bio veći nakon uvođenja u opštu endotrahealnu anesteziju nego prije uvođenja, kod statistički značajne ($p < 0,05$) većine pacijenata.

6.3.4. Vrednosti cerebralne oksimetrije

Osnovni deskriptivni parametri zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom za grupu pacijenata sa varijacijom pritiska do 10% prikazani su u tabeli 44.

Tabela 44. Prikaz deskriptivne statistike zasićenost mozdanog tkiva kiseonikom

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
rSO2_base	23	63,00	78,00	71,3913	3,98565
rSO2prepar	23	65,00	76,00	69,0435	2,65396
rSo2clump	23	60,00	74,00	67,3478	3,71249
rSo2akcija	10	63,00	71,00	67,8000	2,48551
rSO2odpustanje	23	62,00	77,00	68,8261	3,09915
rSO2_postop	23	61,00	81,00	70,9130	4,20944
rSO2_a_c	23	-15,00	4,00	-4,9565	5,05855

Tabela 45. Vrednosti rSO2 kontralateralne strane grupe II

		N	Do10%	Preko 10 %
Kontralateralna strana	promjena	23	76,6 %	0
	Bez promjene	7	23,3%	-
	Ukupno	30	100,0%	-

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom(Wilcoxon Signed Ranks Test) prikazani su u tabeli 46.

Tabela 46. Značajnost statističke razlike zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom

	Z	P
rSO2prepar - rSO2 ulazni	-3,388	0,001
rSo2clump - rSO2 ulazni	-3,563	0,000
rSo mjere - rSO2 ulazni	-2,613	0,009
rSO2 odpustanje - rSO2 ulazni	-2,987	0,003
rSO2 postop - rSO2 ulazni	-0,688	0,492
rSo2 klema - rSO2 prepar	-2,031	0,042
rSo2 mjere - rSO2 prepar	-1,493	0,136
rSO2 odpustanje - rSO2 prepar	-0,088	0,930
rSO2 postop - rSO2 prepar	-2,021	0,043
rSo2 mjere - rSo2 klema	-0,716	0,474
rSO2 odpustanje - rSo2 klema	-1,485	0,138
rSO2 postop - rSo2 klema	-3,09	0,002
rSO2 odpustanje - rSo2 mjere	-2,178	0,029
rSO2_postop - rSo2 mjere	-2,374	0,018
rSO2_postop - rSO2odpustanje	-2,639	0,008

Iz rezultata prikazanih u tabeli 46. može se zaključiti:

- da je ulazna vrednost zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom bila veća u odnosu na zasićenost moždanog tkiva na početku operacije, nakon klemovanja karotidnih krvnih žila, nakon akcije, i nakon odpuštanja klema kod statički značajno većeg ($p < 0,05$) broja pacijenata u grupi od 10% do 20%.
- da je zasićenost moždanog tkiva kiseonikom na početku operacije bila veća u odnosu na zasićenost moždanog tkiva nakon klemovanja karotidnih krvnih žila i nakon završetka operacije kod statički značajno većeg ($p < 0,05$) broja pacijenata u grupi od 10% do 20%.
- da je zasićenost moždanog tkiva kiseonikom nakon klemovanja bila manja u odnosu na zasićenost moždanog tkiva nakon završetka operacije kod statički značajno većeg ($p < 0,05$) broja pacijenata u grupi od 10% do 20%.
- da je zasićenost moždanog tkiva kiseonikom u toku akcije bila manja u odnosu na zasićenost moždanog tkiva nakon odpuštanja klema i u odnosn na završetka operacije, kod statički značajno većeg ($p < 0,05$) broja pacijenata u grupi do 10%.
- da je zasićenost moždanog tkiva kiseonikom u nakon odpuštanja klema bila statistički značajno ($p < 0,05$) manja u odnosu na postoperativnu vrijednost zasićenja moždanog tkiva kiseonikom,

6.3.5. Srčana frekvencija

Osnovni deskriptivni parametri srčane frekvence za grupu pacijenata sa varijacijom pritiska do 10% prikazani su u tabeli 47.

Tabela 47. Prikaz deskriptivne statistike srčane frekvence

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
fv_ulaz	23	52,00	90,00	71,7826	12,44609
fv_prepar	23	50,00	90,00	69,3913	10,82396
fv_klema	23	40,00	112,00	76,6087	18,04222
fv_mjere	3	66,00	69,00	67,3333	1,52753
fv_odpustanje	23	57,00	90,00	74,4783	9,77878
fv_postop	23	55,00	90,00	78,0870	8,43107
fv_a:c	23	-33,00	46,00	8,0870	27,85663

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom(Wilcoxon Signed Ranks Test) prikazani su u tabeli 48.

Tabela 48. Značajnost stitističke razlike srčane frekvence

	Z	p
fv_prepar - fv_ulazni	-1,602	0,109
fv_klema - fv_ulazni	-1,219	0,223

fv_mjere - fv_ulazni	-1,732	0,083
fv_odpustanje - fv_ulazni	-0,520	0,603
fv_postop - fv_ulazni	-2,084	0,037
fv_klema - fv_prepar	-2,437	0,015
fv_mjere - fv_prepar	-1,633	0,102
fv_odpustanje - fv_prepar	-2,422	0,015
fv_postop - fv_prepar	-3,363	0,001
fv_mjere - fv_klema	-1,604	0,109
fv_odpustanje - fv_klema	-1,020	0,308
fv_postop - fv_klema	-0,471	0,638
fv_odpustanje - fv_mjere	-1,604	0,109
fv_postop - fv_mjere	0,000	1,000
fv_postop - fv_odpustanje	-1,721	0,085

Iz rezultata prikazanih u tabeli 48. može se zaključiti:

- da je srčana frekvenca bila veća prije početka operacije nego poslije operacije kod statistički značajne većine ($p < 0,05$) pacijenata u grupi od 10% do 20%.
- da je srčana frekvenca bila veća nakon početka operacije nego nakon klemanja ili nakon odpuštanja kleme ili nakon završetka operacije kod statistički značajne većine ($p < 0,05$) pacijenata u grupi od 10% do 20%.

6.3.6. Visok ulazni krvni pritisak

Učestalost pacijenata sa visokim bazičnim pritiskom u grupi pacijenata od 10% do 20% varijacije prikazaj je u tabeli 49.

Tabela 49. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na visok ulazni pritisak

		N	%
Visok bazični pritisak	da	10	33,3
	ne	20	56,5
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 0,391$; $p=0,532$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata koji su imali visok bazični pritisak i broja pacijenata koji nisu imali visok bazični pritisak.

6.3.7. *Proizvod srčane frekvence i pritiska*

Učestalost pacijenata sa niskim, umjereno niskim i srednjim pritiskom u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska prikazana je u tabeli 50.

Tabela 50. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na proizvod srčane frekvence i pritiska

		N	%
Proizvod srčane frekvence i pritiska	Nizak	15	50,0
	Umjereno nizak	10	33,3
	Srednji	5	16,7
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 10,783$; $p=0,005$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika u broju pacijenata različitih vrijednosti proizvoda srčane frekvence i pritiska. Dodatnom analizom Binomial testom ($p=0,022$) zaključeno je da je broj pacijenata sa niskom vrijednosti proizvoda srčane frekvence i pritiska bio statistički značajno ($p<0,05$) najzastupljeniji u grupi pacijenata sa od 10% do 20% varijacije pritiska.

6.3.8. *Terapijske mjere*

Broj pacijenata kod kojih je u toku operativnog zahvata došlo do potrebe da se djeluje kako bi se regulisao krvni pritisak ili zasićenost moždanog tkiva kiseonikom prikaza je u tabeli 51.

Tabela 51. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na krvni pritisak i zasićenost moždanog tkiva kiseonikom

		N	%
Mjere	Da	12	40,0
	Ne	18	60,0
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 0,043$; $p=0,835$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih su provedene mjere regulacije krvnog pritiska i zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom. Dominatno u ovoj grupi su bili pacijenti kod kojih nisu bile proveden mjere.

U tabeli 52. prikazana je zastupljenost raznih vrsta mjera koje su provedene kako bi se regulisao pritisak ili zasićenost moždanog tkiva kiseonikom.

Tabela 52. Distribucija pacijenata u grupi od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na vrstu mjere koja je provedena

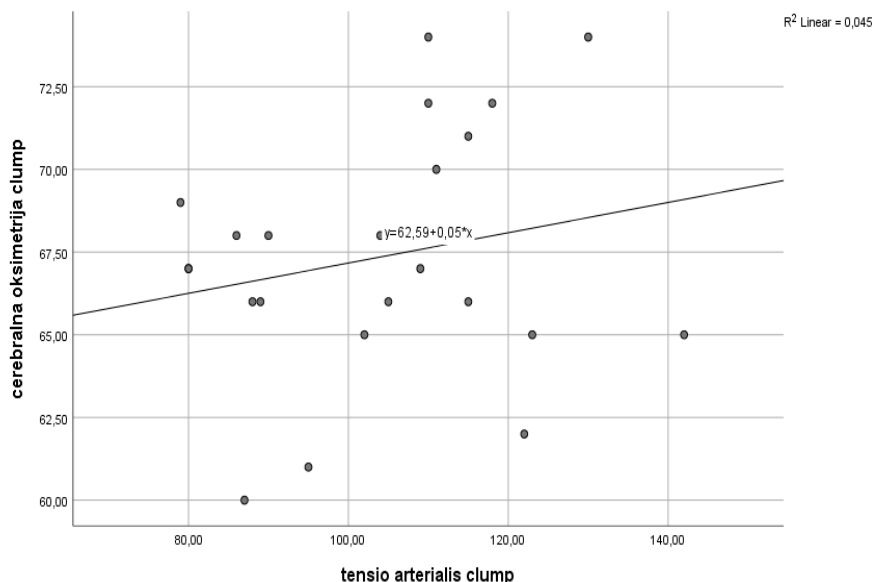
		N	%
Vrsta mjere	Volumen	2	14,3
	Fenilefrin	3	21,4
	Atropin	3	21,4
	Ebrantil	4	28,6
	Dubina	2	14,3
	Ukupno	14	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 1,000$; $p=0,910$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika u zastupljenosti neke od provedenih mjera u odnosu na druge mjere u grupi pacijenata sa varijacijom pritiska od 10% do 20%.

6.3.9. Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije

Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,330$; $\rho=0,213$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p<0,05$) korelacija između cerebralne oksimetrija i arterijskog pritiska u trenutku klemovanja (slika 1) kod pacijenata iz grupe II.



Grafikon 9. Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja

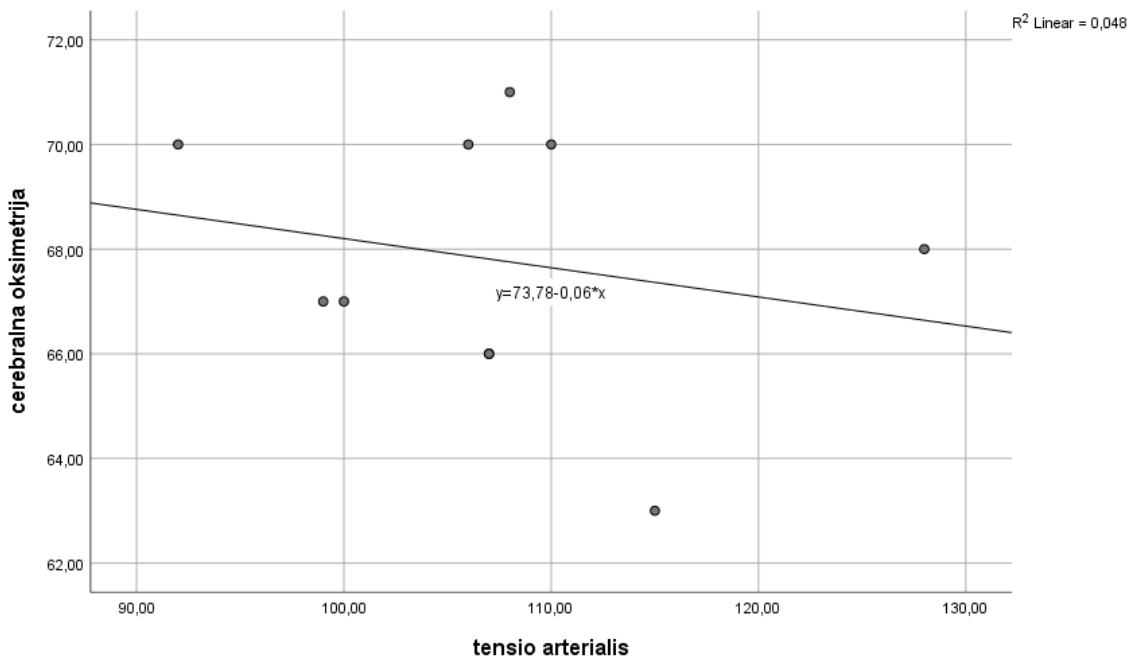
Korelacija arterijskog pritiska i cerebralne oksimetrije u ostalim fazama operativnog zahvata

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) korelacija arterijskog pritiska i početne cerebralne oksimetrije u grupi II (pacijenata sa varijacijom pritiska od 10% do 20%) kroz ostale faze operativnog zahvata

- Ulazne vrednosti ($p=0,284$; $\rho=-0,233$)
- U toku zahvata ($p=0,078$; $\rho=0,375$)
- Nakon otpuštanja kleme/postop. ($p=0,283$; $\rho=0,234$)

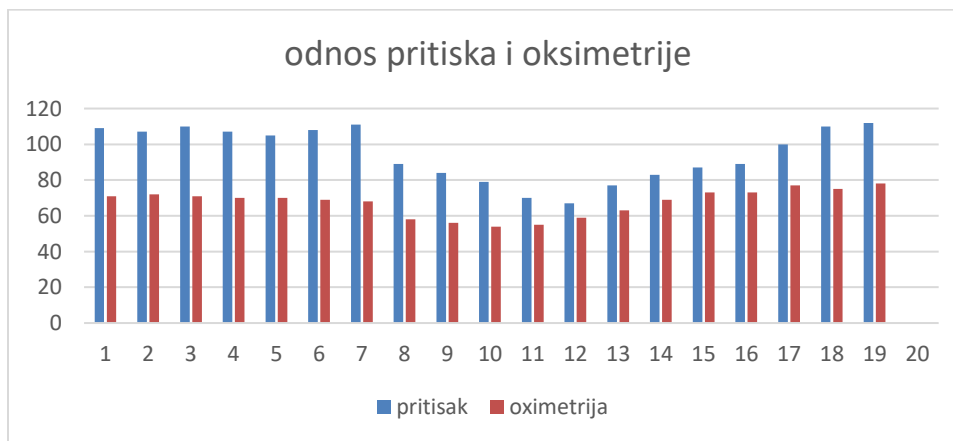
6.3.10. Korelacija vrednosti pritiska i cerebralne oksimetrije nakon sprovedenih mjera

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,544$; $\rho=-0,218$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) korelacija arterialisa i cerebralne oksimetrije u grupi pacijenata sa varijacijom pritiska od 10% do 20% u trenutku akcije.



Grafikon 10. Korelacija tensio arterialis i cerebralne oksimetrije nakon mjera

Spearman – ovim testom korelacije linearnih vrednosti utvrđen je srednje jak stepen pozitivne korelacije kod pacijenata iz grupe II nad kojima su sprovedene mjere optimizacije krvnog pritiska radi održavanja adekvatnih vrednosti rSO_2 $R_s = 0,61197$, $p = 0,00536$

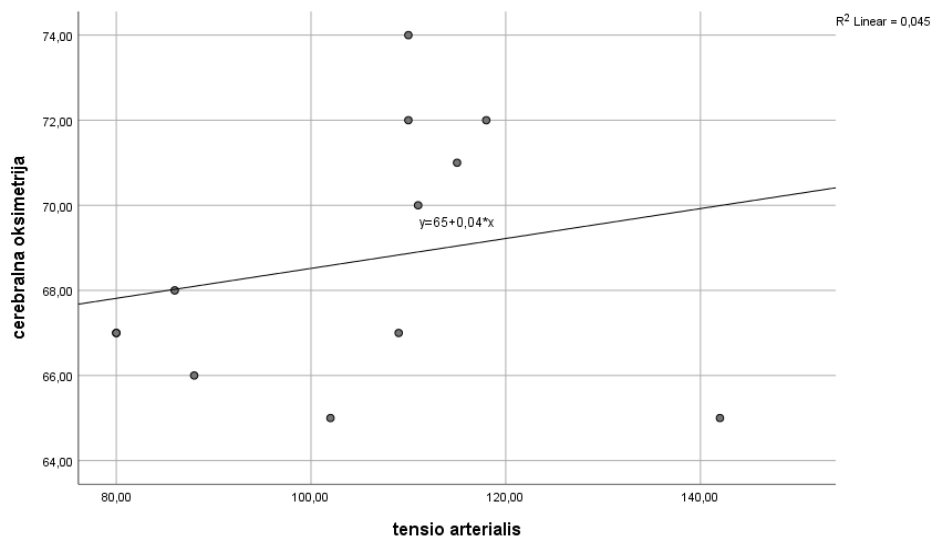


Grafikon 11. Odnos pritiska i cerebralne oksimetrije u grupi II

6.3.11. Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u zavisnosti od anestezije

Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila kod pacijenata u blok anesteziji

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,510$; $\rho=0,211$) utvrđeno nije da je postojala statistički značajna ($p>0,05$) korelacija između cerebralne oksimetrije i arterijskog pritiska kod pacijenata iz grupe II (10% do 20% varijacije pritiska).



Grafikon 12. Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja kod blok anestezije

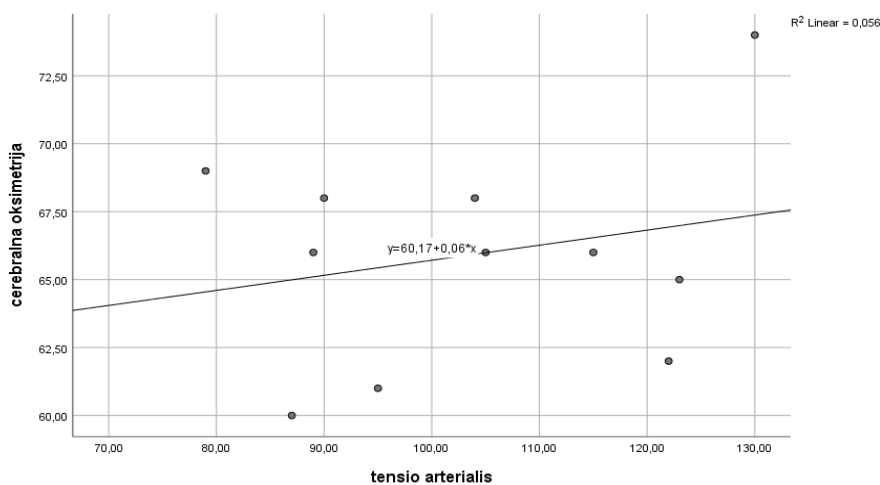
Korelacija između arterijskog pritiska i cerebralne oksimetrije kod pacijenata u blok anesteziji kroz ostale faze operativnog zahvata

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,226$; $\rho=-0,377$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) korelacija između arterijskog pritiska i cerebralne oksimetrije u grupi II u blok anesteziji kroz ostale faze operativnog zahvata.

- Ulazni parametri ($p=0,226$; $\rho=-0,377$)
- U toku prepariranja ($p=0,365$; $\rho=0,287$)
- Nakon otpuštanja kleme/postop. ($p=0,169$; $\rho=0,424$)

Korelacija tensio arterialis i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila kod pacijenata u OET anesteziji

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,484$; $\rho=0,237$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) korelacija između krvog pritiska i cerebralne oksimetrije kod pacijenata iz grupe II u OET anesteziji u fazi klemovanja kao ni u ostalim fazama operativnog zahvata. Ulazni parametri ($p=0,845$; $\rho=-0,067$), otpuštanje kleme/postop. ($p=0,588$; $\rho=0,184$).



Grafikon 13. Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije nakon klemovanja karotidnih krvnih žila u OET anesteziji

6.3.12. Srčana frekvenca prema vrsti anestezije i fazama zahvata

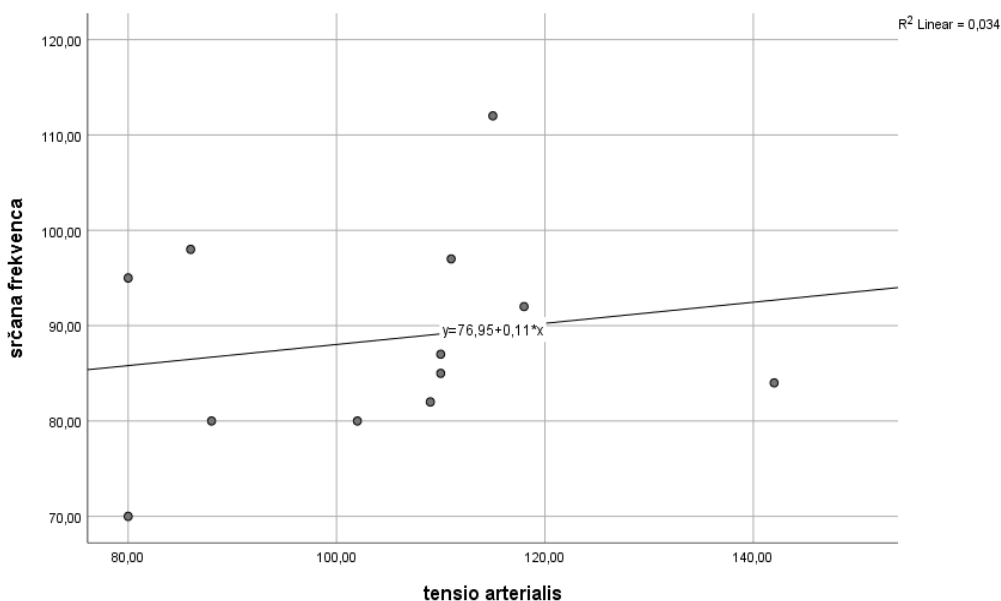
Srčana frekvenca u blok anesteziji

Odnos početne srčane frekvence i u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Wilcoxon Signed Ranks testa ($Z = -2,941$; $p = 0,003$) došlo se do zaključka da je kod pacijenata koji su bili u blok anesteziji dolazilo do statistički značajnog ($p < 0,05$) povećanja srčane frekvence. Došlo je do porasta vrijednosti srčane frekvence kod svih pacijenata koji su bili podvrgnuti blok anesteziji.

Korelacija srčane frekvence i tensio arterialis u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p = 0,569$; $\rho = 0,183$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p > 0,05$) korelacija između krvnog pritiska i srčane frekvence kod pacijenata iz grupe II u blok anesteziji u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila.



Grafikon 14. Korelacija srčane frekvence i krvnog pritiska u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila, blok anestezija

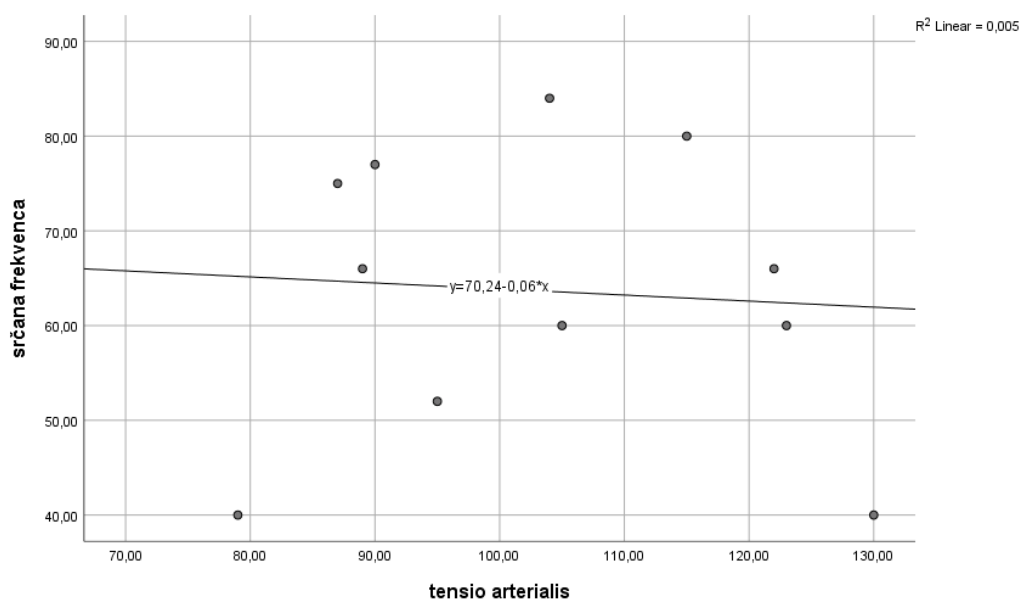
Srčana frekvencija u OET anesteziji

Odnos početne srčane frekvencije i u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Wilcoxon Signed Ranks testa ($Z = -1,958$; $p = 0,050$) došlo se do zaključka da je kod pacijenata koji su bili u OET anesteziji nije dolazilo do statistički značajnog ($p < 0,05$) povećanja srčane frekvencije. Kod većine pacijenata podvrgnuti OET anesteziji, srčana frekvencija bila je veća prije početka operacije nego nakon klemovanja.

Korelacija srčane frekvencije i krvnog pritiska u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p = 0,834$; $\rho = -0,072$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p > 0,05$) korelacija između krvnog pritiska i srčane frekvencije kod pacijenata iz grupe II u OET anesteziji u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila.



Grafikon 15. Korelacija srčane frekvencije i krvnog pritiska u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila, OET

III GRUPA

Grupa preko 20% varijacije pritiska nakon klemovanja karotidnih krvnih sudova

6.4.1. Spol

Polna struktura pacijenata u grupi III -preko 20% varijacije pritiska nakon klemovanja je prikazana u tabeli 53.

Tabela 53. Distribucija pacijenata u grupi preko III- 20% varijacije pritiska u odnosu na pol

	N	%
Muško	15	51,7
Žensko	14	48,3
Ukupno	29	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 0,034$; $p=0,853$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika u broju pacijenata muškog i ženskog pola.

Terapijske mjere

Učestalost akcije kod pacijenata u grupi III- od preko 20% varijacije pritiska nakon klemovanja prikazana je u tabeli 54.

Tabela 54. Distribucija pacijenata u grupi III- preko 20% varijacije pritiska u odnosu na terapijske mjere

	N	%
Akcija da	29	100,0
ne	0	0,0
Ukupno	29	100,0

Kod svih pacijenata u grupi od preko 20% varijacije pritiska nakon klemovanja došlo je do intervencije anesteziologa.

Vrsta anestezije

Vrsta anestezije koja je korištena u grupi III - preko 20% varijacije pritiska nakon klemovanja prikazana je u tabeli 54.

Tabela 54. Distribucija pacijenata u grupi II -preko 20% varijacije pritiska, u odnosu na vrstu korištene anestezije

		N	%
Anestezija	blok	11	37,9
	oet	18	62,1
	Ukupno	29	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 1,690$; $p=0,194$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je korištena blok anestezija i broja pacijenata kod kojih je korištena oet anestezija.

Komorbidity

Miokardiopatija

Zastupljenost komorbiditeta miokardiopatija u grupi III- preko 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 55.

Tabela 55 . Distribucija pacijenata u grupi III - preko 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet miokardiopatija

		N	%
Miokardiopatija	da	14	44,8
	ne	16	55,2
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 0,310$; $p=0,577$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet miokardiopatija i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet miokardiopatija.

Visok krvni pritisak

Zastupljenost komorbiditeta visok krvni pritisak u grupi III - preko 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 56.

Tabela 56. Distribucija pacijenata u grupi III - od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet visok krvni pritisak

		N	%
Visok krvni pritisak	da	24	79,3
	ne	6	20,7
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 9,966$; $p=0,002$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet visok krvni pritisak i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet visok krvni pritisak.

Diabetes melitus

Zastupljenost komorbiditeta diabetes melitus u grupi III prikazana je u tabeli 57.

Tabela 57. Distribucija pacijenata u grupi III - preko 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet diabetes melitus

		N	%
Diabetes melitus	da	12	37,9
	ne	18	62,1
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 1,690$; $p=0,194$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet diabetes melitus i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet diabetes melitus.

Infarkt miokarda

Zastupljenost komorbiditeta infarkt miokarda u grupi III prikazana je u tabeli 58.

Tabela 58. Distribucija pacijenata u grupi preko III - 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet infarkt miokarda

		N	%
Infarkt miokarda	da	5	17,2
	ne	25	82,8
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 12,448$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet infarkt miokarda i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet infarkt miokarda.

Aritmija

Zastupljenost komorbiditeta aritmija u grupi III prikazana je u tabeli 59.

Tabela 59. Distribucija pacijenata u grupi III - preko 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet aritmija

		N	%
Aritmija	da	6	17,2
	ne	24	82,8
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 12,448$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet arimija i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet aritmija.

Tranzitorna ishemijska bolest

Zastupljenost komorbiditeta TIA u grupi preko III - 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 60.

Tabela 60. Distribucija pacijenata u grupi III - preko 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet blaži moždani udar

		N	%
Blaži moždani udar	da	4	13,8
	ne	25	86,2
	ukupno	29	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 15,207$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet blaži moždani udar i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet blaži moždani udar.

CVI

Zastupljenost komorbiditeta moždani udar u grupi III - preko 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 61.

Tabela 61. Distribucija pacijenata u grupi preko III - 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet moždani udar

		N	%
Moždani udar	da	5	17,2
	ne	25	82,8
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 12,448$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet moždani udar i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet moždani udar.

HOBP

Zastupljenost komorbiditeta bronhitis u grupi III - preko 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 62.

Tabela 62. Distribucija pacijenata u grupi III - preko 20% varijacije pritiska u odnosu na komorbiditet bronhitis

		N	%
Bronhitis	da	3	6,9
	ne	27	93,1
	ukupno	29	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 21,552$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata kod kojih je bio prisutan komorbiditet bronhitis i broja pacijenata kod kojih nije bio prisutan komorbiditet bronhitis.

Terapija

Učestalost terapije u grupi III - preko 20% varijacije pritiska nakon klemanja prikazana je u tabeli 63.

Tabela 63 Distribucija pacijenata u grupi III - preko 20% varijacije pritiska u odnosu na terapiju

		N	%
Terapija	da	29	96,6
	ne	1	3,4
	ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 25,138$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika između broja pacijenata koji su primali terapiju i broja pacijenata koji nisu primali terapiju.

U tabeli 64. prikazana je učestalost vrsta terapije koje su pacijent primali prije prijema u bolnicu.

Tabela 64. Distribucija pacijenata u grupi III - od 10% do 20% varijacije pritiska u odnosu na vrstu terapije

Vrsta terapije	N	%
ACE	12	35,29
Beta	13	38,24
Ca blok	5	14,71
nitrat	4	11,76
Ukupno	34	100,00

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 7,647$; $p=0,054$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) razlika u zastupljenosti terapija koje su primali pacijenti u grupi preko 20% varijacije krvnog pritiska.

6.4.2. Krvni pritisak

Prosječna vrijednost, minimalna i maksimalna vrijednost tensio arterialis-a kao i standardna devijacija je prikazana u tabeli 65.

Tabela 65. Prikaza deskriptivne statistike krvnog pritiska u različitim fazama operacije

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
ta_base	29	89,00	144,00	113,5862	16,26020
ta_prepariranje	29	80,00	126,00	101,7241	10,97691
ta_clump	29	66,00	168,00	100,7586	30,99615
ta_akcija	29	82,00	128,00	102,8276	14,76741
ta_odpustanje	29	83,00	122,00	101,4138	11,31850
ta_postop	29	88,00	120,00	103,9310	10,36798
% a:c cut off	29	-36,00	32,00	-10,8276	24,71129

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom (Wilcoxon Signed Ranks Test) prikazani su u tabeli 66.

Tabela 66. Značajnost statističke razlike srednjeg arterijskog pritiska u različitim fazama operacije

	Z	P
ta_prepariranje - ta_base	-4,090	0,000
ta_clump - ta_base	-2,337	0,019
ta_odpustanje - ta_base	-3,215	0,001
ta_postop - ta_base	-2,343	0,019
ta_akcija - ta_base	-3,137	0,002
ta_clump - ta_prepariranje	-0,195	0,846
ta_akcija - ta_prepariranje	-0,379	0,705
ta_odpustanje - ta_prepariranje	-0,087	0,931
ta_postop - ta_prepariranje	-1,157	0,247
ta_akcija - ta_clump	-0,923	0,356
ta_odpustanje - ta_clump	-0,617	0,537
ta_postop - ta_clump	-0,661	0,509
ta_odpustanje - ta_akcija	-0,869	0,385
ta_postop - ta_akcija	-0,289	0,773
ta_postop - ta_odpustanje	-1,017	0,309

Iz rezultata prikazanih u tabeli 66. može se zaključiti da:

- Je kod statistički značajno ($p < 0,05$) većeg broja pacijenata treće studijske grupe početni srednji arterijski pritisak bio viši u odnosu na vrijednost ovog pritiska u svim fazama operacije,
- Da nije postojala statistički značajna razlika u ($p > 0,05$) vrijednosti srednjeg arterijskog pritiska kod pacijenata treće grupe između faza operacije nerajući početni arterijski pritisak.

6.4.3. Saturacija krvi kiseonikom i gasne arterijske i mješane venske krvi

Deskriptivni parametri saturacije krvi kiseonikom kao i parcijalnog pritiska za grupu pacijenata sa varijacijom pritiska preko 20% prikazani su u tabeli 67.

Tabela 67. prikaz deskriptivne statistike saturacije krvi kiseonikom, parcijalnog pritiska i saturacije jugularne venske krvi

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
PaO2 pre	29	77,00	109,00	91,1034	10,26556
PaO2 intra	29	100,00	178,00	137,4138	21,60938
SO2	29	92,00	99,00	95,6897	1,85363
SjVO2 %	29	57,00	78,00	67,2414	5,60392

Na osnovu rezultata Wilcoxon-ova testa (Wilcoxon Signed Ranks Test) ($Z=-4,623$; $p=0,000$) došlo se do zaključka da je parcijalni pritisak kiseonika u krvi u arteriji bio veći nakon uvođenja u opštu endotrahealnu anesteziju nego prije uvođenja, kod statistički značajne ($p<0,05$) većine pacijenata.

6.4.4. Vrednosti cerebralne oksimetrije

Osnovni deskriptivni parametri zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom za grupu pacijenata sa varijacijom pritiska do 10% prikazani su u tabeli 68..

Tabela 68. Prikaz deskriptivne statistike zasićenost mozdanog tkiva kiseonikom

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
rSO2_base	29	59,00	78,00	69,6207	4,31289
rSO2prepar	29	62,00	77,00	68,7931	3,65845
rSo2clump	29	51,00	80,00	63,3448	8,84096
rSo2akcija	29	56,00	77,00	66,5862	5,24076
rSO2odpustanje	29	57,00	74,00	66,8966	4,31231
rSO2_postop	29	61,00	76,00	70,5172	3,74758
rSO2_a_c	29	-22,00	11,00	-9,3448	9,75147

Tabela 69. Vrednosti rSO2 kontralateralne strane

		N	Do10%	Preko 10 %
Kontralateralna strana	promjena	30	43,3 %	56,6%
	Bez promjene	0	0%	-
	Ukupno	30	100,0%	-

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom (Wilcoxon Signed Ranks Test) prikazani su u tabeli 68.

Tabela 68. Značajnost statističke razlike zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom

	Z	P
rSO2prepar - rSO2_base	-1,469	0,142
rSo2clump - rSO2_base	-3,789	0,000
rSo2akcija - rSO2_base	-3,552	0,000
rSO2odpustanje - rSO2_base	-2,831	0,005
rSO2_postop - rSO2_base	-1,014	0,310
rSo2clump - rSO2prepar	-3,557	0,000
rSo2akcija - rSO2prepar	-2,857	0,004
rSO2odpustanje - rSO2prepar	-2,305	0,021
rSO2_postop - rSO2prepar	-2,172	0,030
rSo2akcija - rSo2clump	-3,160	0,002
rSO2odpustanje - rSo2clump	-2,439	0,015
rSO2_postop - rSo2clump	-3,695	0,000
rSO2odpustanje - rSo2akcija	-0,115	0,909
rSO2_postop - rSo2akcija	-3,597	0,000
rSO2_postop - rSO2odpustanje	-4,591	0,000

Iz rezultata prikazanih u tabeli 5 može se zaključiti:

- da početna zasićenost moždanog tkiva kiseonikom nije bila veća u odnosu na zasićenost moždanog tkiva na početku operacije odnosno nakon operacije, kod statički značajno većeg ($p > 0,05$) broja pacijenata u grupi pacijenata sa preko 20% varijacije pritiska.
- da zasićenost moždanog tkiva kiseonikom u trenutku akcije nije bila veća u odnosu na zasićenost moždanog tkiva nakon otpuštanja klema karotidnih krvnih žila kod statički značajno većeg ($p > 0,05$) broja pacijenata u grupi pacijenata sa preko 20% varijacije pritiska.
- da se zasićenost moždanog tkiva kiseonikom razlikovala kroz sve ostale faze operacije kod statički značajno većeg ($p < 0,05$) broja pacijenata u grupi pacijenata sa preko 20% varijacije pritiska

6.4.5. Srčana frekvenca

Osnovni deskriptivni parametri srčane frekvence za grupu III- pacijenata sa varijacijom pritiska preko 20% prikazani su u tabeli 69.

Tabela 69. Prikaz deskriptivne statistike srčane frekvence

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
fv_base	29	50,00	90,00	71,2759	11,37948
fv_prepar	29	38,00	94,00	71,6552	13,09655
fv_clump	29	55,00	98,00	75,1724	11,89258
fv_akcija	5	48,00	85,00	64,0000	16,35543
fv_odpustanje	29	48,00	90,00	71,0000	11,04213
fv_postop	29	48,00	90,00	69,3793	11,12081
fv_a_c	29	-36,00	51,00	7,1724	21,20995

Tabela 70. Značajnost statističke razlike srčane frekvence

	Z	p
fv_prepar - fv_base	-0,411	0,681
fv_clump - fv_base	-1,417	0,156
fv_akcija - fv_base	-0,674	0,500
fv_odpustanje - fv_base	-0,076	0,939
fv_postop - fv_base	-0,552	0,581
fv_clump - fv_prepar	-1,536	0,124
fv_akcija - fv_prepar	-0,405	0,686
fv_odpustanje - fv_prepar	-0,022	0,983
fv_postop - fv_prepar	-0,801	0,423
fv_akcija - fv_clump	-0,962	0,336
fv_odpustanje - fv_clump	-2,760	0,006
fv_postop - fv_clump	-2,631	0,009
fv_odpustanje - fv_akcija	-0,272	0,785
fv_postop - fv_akcija	-0,365	0,715
fv_postop - fv_odpustanje	-1,604	0,109

Iz rezultata prikazanih u tabeli 70. može se zaključiti:

- da je srčana frekvenca bila veća nakon klemanja nego nakon otpuštanja klema kod statistički značajne većine ($p < 0,05$) pacijenata u grupi pacijenata sa varijacijom pritiska preko 20%.

- Da je srčana frekvencija bila manja nakon operacije nego nakon klemiranja kod statistički značajne većine ($p < 0,05$) pacijenata u grupi pacijenata sa varijacijom pritiska preko 20%.

6.4.6. Visok ulazni krvni pritisak

Učestalost pacijenata sa visokim bazičnim pritiskom u grupi III(varijacije pritiska preko 29%) prikazana je u tabeli 71.

Tabela 71. Distribucija pacijenata u grupi od III varijacije pritiska u odnosu na bazični pritisak

		N	%
Visok bazični pritisak	da	9	29,3
	ne	21	70,7
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 0,391$; $p=0,532$) došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna ($p > 0,05$) razlika između broja pacijenata koji su imali visok bazični pritisak i broja pacijenata koji nisu imali visok bazični pritisak.

6.4.7. Proizvod srčane frekvence i pritiska

Učestalost pacijenata sa niskim, umjereno niskim, srednjim i višim RRP u grupi III- preko 20% varijacije pritiska prikazana je u tabeli 72.

Tabela 72. Distribucija pacijenata u grupi III - preko 20% varijacije pritiska u odnosu na proizvod srčane frekvence i pritiska

		N	%
Proizvod srčane frekvence i pritiska	Nizak	15	50,0
	Umjereno nizak	6	20,0
	Srednji	5	16,6
	Umjereno visok	4	13,3
	Ukupno	30	100,0

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 12,241$; $p=0,005$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p < 0,05$) razlika u broju pacijenata različitih vrijednosti proizvoda srčane frekvence i

pritiska. Dodatnom analizom Binomial testom ($p=0,029$) zaključeno je da je broj pacijenata sa niskom vrijednosti proizvoda srčane frekvence i pritiska bio statistički značajno ($p<0,05$) najzastupljeniji u grupi pacijenata sa preko 20% varijacije pritiska.

6.4.8. Mjere u toku zahvata

Broj pacijenata kod kojih je u toku operativnog zahvata došlo do potrebe da se djeluje kako bi se regulisao krvni pritisak ili zasićenost moždanog tkiva kiseonikom prikaza je u tabeli 73.

Tabela 73. Distribucija pacijenata u grupi III - preko 20% varijacije pritiska u odnosu na krvni pritisak i zasićenost moždanog tkiva kiseonikom

		N	%
Mjere	Da	29	100,0
	Ne	0	0,0
	Ukupno	29	100,0

Kod svih pacijenata su provedene mjere regulacije krvnog pritiska (zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom).

U tabeli 74. prikazana je zastupljenost raznih vrsta mjera koje su provedene kako bi se regulisao pritisak (zasićenost moždanog tkiva kiseonikom).

Tabela 74. Distribucija pacijenata u grupi preko 20% varijacije pritiska u odnosu na vrstu mjere koja je provedena

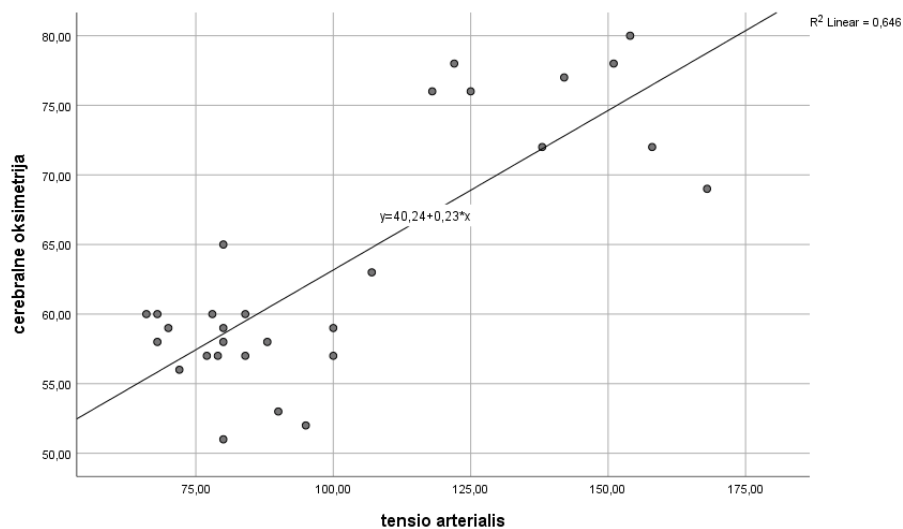
		N	%
Vrsta mjere	Volumen	10	30
	Fenilefrin	10	30
	Atropin	2	15
	Ebrantil	5	20
	Dubina	4	18
	Ukupno	30	100

Na osnovu χ^2 testa ($\chi^2 = 12,400$; $p=0,002$) došlo se do zaključka da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) razlika u zastupljenosti provedene mjera volumen u odnosu na druge mjere u grupi pacijenata sa varijacijom pritiska preko 20%

6.4.9. Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije po fazama zahvata

Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila

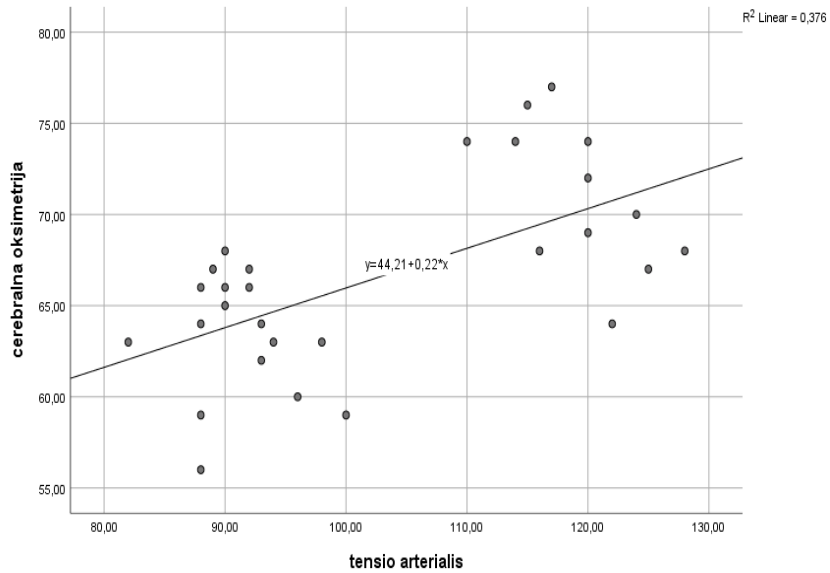
Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,000$; $\rho=0,804$) utvrđeno je da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) i jaka korelacija između cerebralne oksimetrije i tensio arterialis u trenutku klemovanja (slika 1) kod pacijenata iz grupe preko 20% varijacije pritiska.



Grafikon 16. Korelacija tensio arterialis i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja

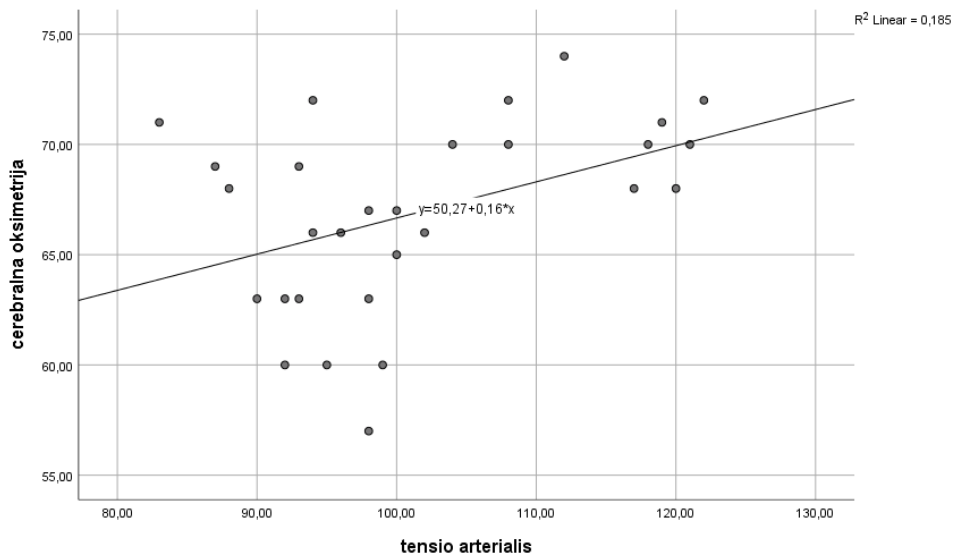
Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije nakon terapijskih mjera

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,000$; $\rho=0,613$) utvrđeno je da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) jaka pozitivna korelacija arterialisa i cerebralne oksimetrije u grupi pacijenata sa varijacijom pritiska preko 20% u trenutku akcije.



Grafikon 17. Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije nakon sprovedenih terapijskih mjera

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,020$; $\rho=0,430$) utvrđeno je da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) srednje jaka pozitivna korelacija arterialisa i cerebralne oksimetrije u grupi pacijenata sa varijacijom pritiska preko 20% nakon odpuštanja

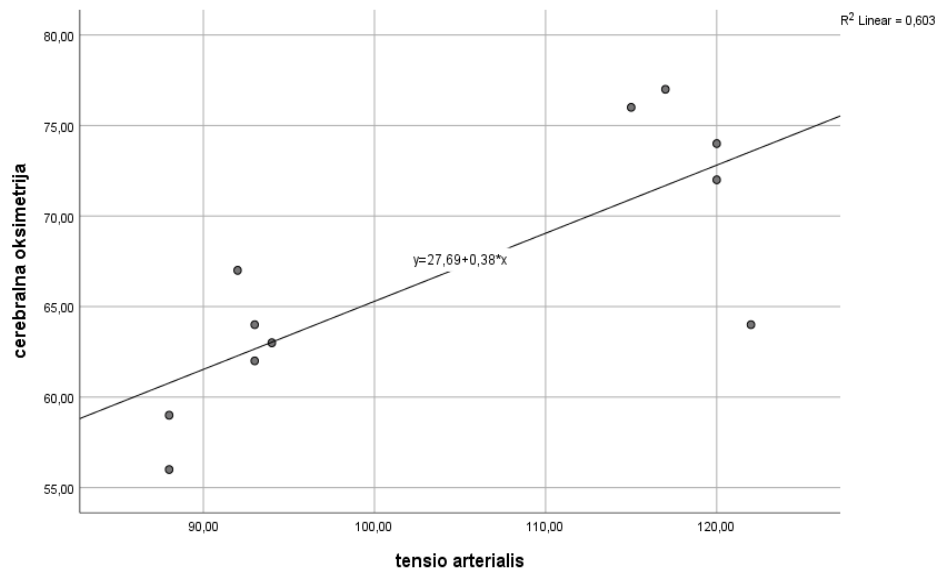


Grafikon 18. Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije nakon odpuštanja kleme

U ostalim fazama op zahvata nisu zabilježene statistički značajne korelacije između vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije.

6.4.10. Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije nakon terapijskih mjera

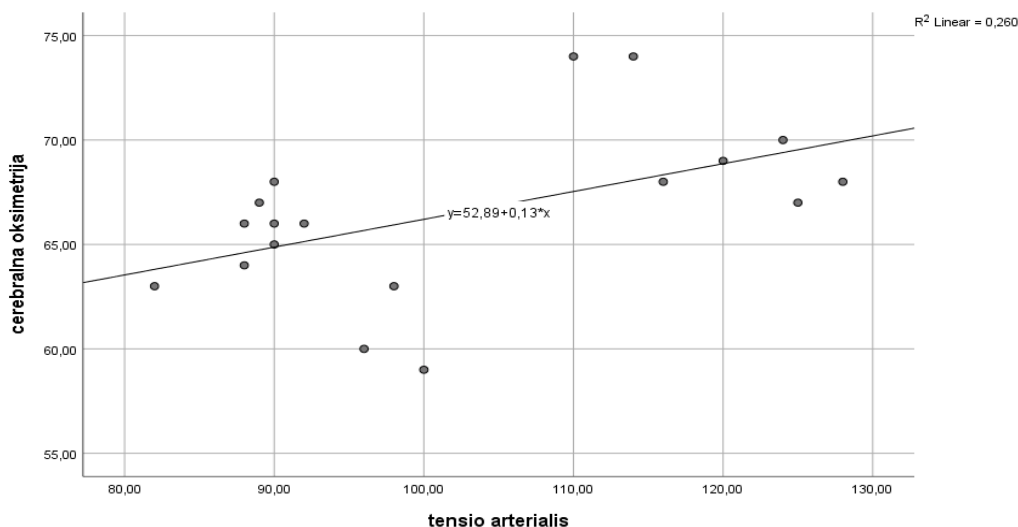
Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,005$; $r=0,776$) utvrđeno je da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) jaka pozitivna korelacija između krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u grupi III pacijenata u blok anesteziji nakon sprovedenih mjera.



Grafikon19. Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije nakon mjera u blok anesteziji

Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije nakon mjera kod pacijenata u OET anesteziji

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,031$; $\rho=0,510$) utvrđeno je da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) srednje jaka pozitivna korelacija između krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije kod pacijenata iz grupe preko 20% varijacije pritiska u OET anesteziji.

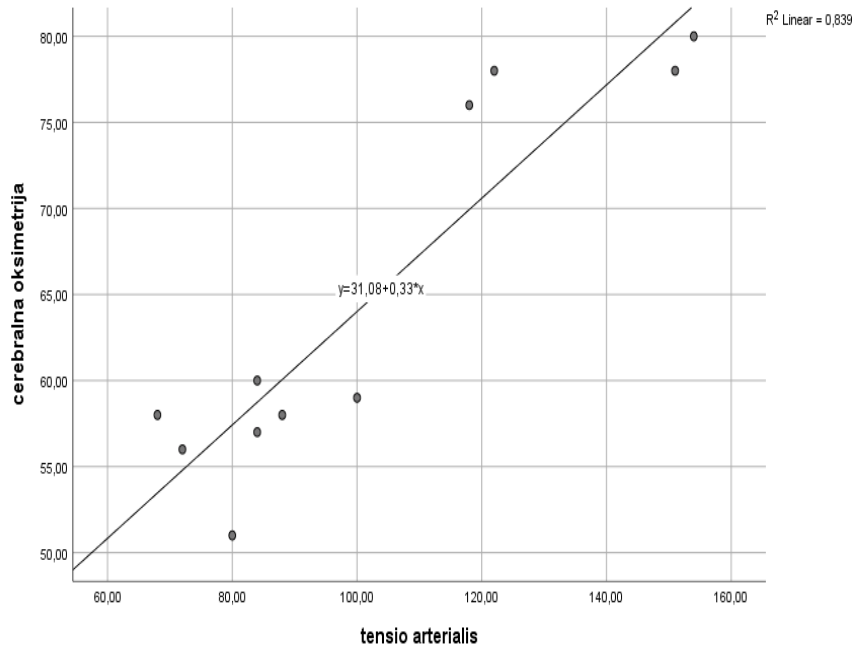


Grafikon 20. Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije nakon mjera kod pacijenata u OET anesteziji

6.4.11. Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije prema vrsti anestezije

Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila kod pacijenata u blok anesteziji

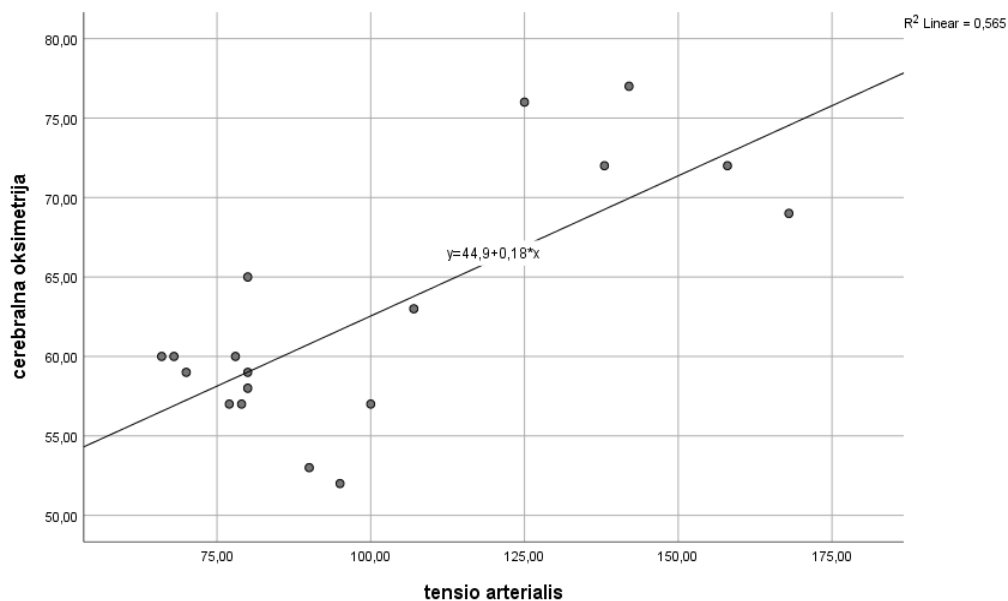
Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,000$; $\rho=0,916$) utvrđeno je da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) jaka pozitivna korelacija između cerebralne oksimetrije i pritiska slika kod pacijenata iz grupe preko 20% varijacije pritiska.



Grafikon 21. Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja kod blok anestezijske

Korelacija krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila kod pacijenata u OET anestezijske

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,000$; $\rho=0,752$) utvrđeno je da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) jaka pozitivna korelacija između tensio krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije kod pacijenata iz grupe preko 20% varijacije pritiska u OET anestezijske.



Grafikon 22. Korelacija pritiska i cerebralne oksimetrije nakon klemovanja karotidnih krvnih žila u OET anesteziji

U ostalim fazama operativnog zahvata u odnosu na primjenjenu anesteziju nisu zabilježene statistički značajne korelacije između vrednosti krvnog pritiska i cerebralne oksimetrije.

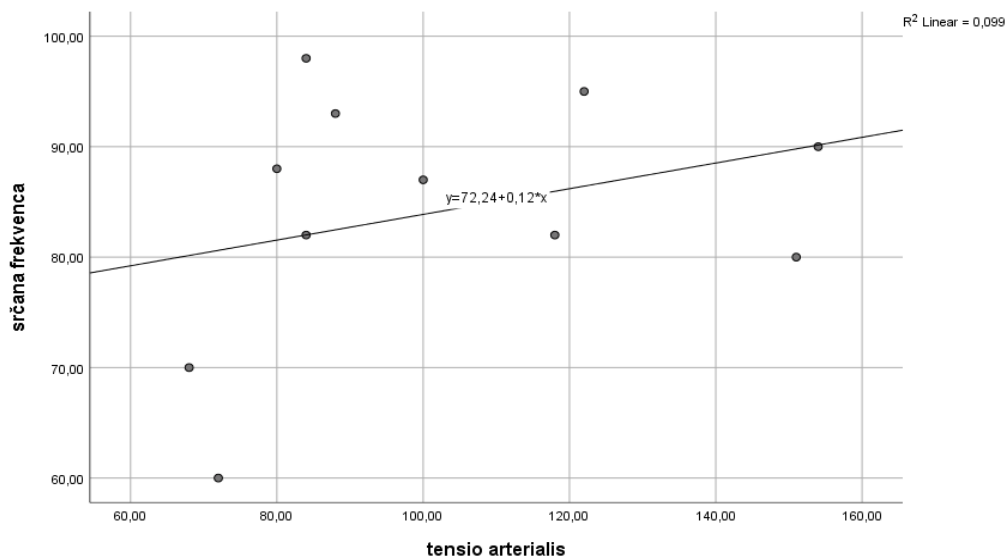
6.4.12. Srčana frekvencija prema fazi zahvata i vrsti anestezije

U blok anesteziji

Odnos početne srčane frekvencije i u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Wilcoxon Signed Ranks testa ($Z = -2,670$; $p = 0,008$) došlo se do zaključka da je kod pacijenata koji su bili u blok anesteziji dolazilo do statistički značajnog ($p < 0,05$) povećanja srčane frekvencije. Došlo je do porasta vrijednosti srčane frekvencije kod svih pacijenata koji su bili podvrgnuti blok anesteziji.

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,347$; $\rho=0,314$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) korelacija između tensio arterialis i srčane frekvence kod pacijenata iz grupe preko 20% varijacije pritiska u blok anesteziji u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila.



Grafikon 23. Korelacija srčane frekvence i pritiska u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila

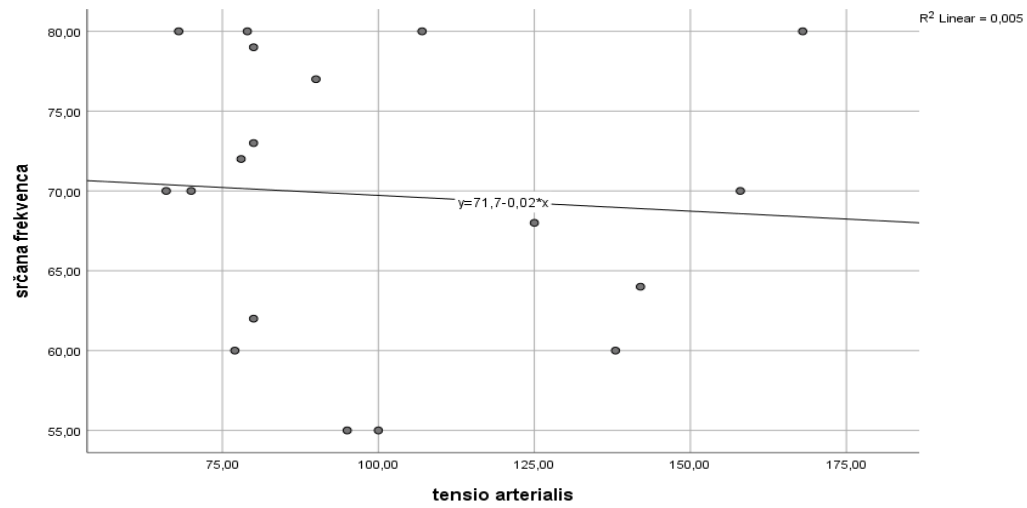
U OET anesteziji

Odnos početne srčane frekvence i u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila

Na osnovu rezultata Wilcoxon Signed Ranks testa ($Z= -0,567$; $p=0,571$) došlo se do zaključka da je kod pacijenata koji su bili u OET anesteziji nije bilo statistički značajnog ($p>0,05$) povećanja srčane frekvence. Kod većine pacijenata podvrgnuti OET anesteziji, srčana frekvencia bila je veća prije početka operacije nego nakon klemovanja.

Na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,773$; $\rho=-0,073$) utvrđeno je da nije postojala statistički značajna ($p>0,05$) korelacija između tensio arterialis i srčane frekvence kod pacijenata

iz grupe preko 20% varijacije pritiska u OET anesteziji u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila.



Grafikon 24. Korelacija srčane frekvence i pritiska u trenutku klemovanje karotidnih krvnih žila

7. DISKUSIJA

7.1. Spolna, starosna struktura i komorbiditeti ispitanika

Ateroskleroza je bolest starije životne dobi, ali koja počinje da se razvija relativno rano. Same kliničke manifestacije uznapredovale ateroskleroze javljaju se tek u starosti. Rast prevalencije sa godinama kod muškog spola je linearnog karaktera, dok kod žena postoji modulacija iza pedesete godine života kada prevalenca kod muškog spola opada, a što se pripisuje efektima menopauze [78].

Prosječna starost svih ispitanika obuhvaćenih ispitivanjem iznosi 66,4 godine. Najveći udio pacijenata u ukupnom broju u ukupnom broju zabilježen je u starosnim grupama 60-64 godine (37%), 65-69 godina (21%) i 70-74 godine (18%), dok je najmanji udio (3%) zabilježen u starosnoj grupi ispod 55 godina. Prosječna starost kontrolne grupe (N1) iznosila je 65,2 godine, a grupe N2 65,5 godina, a grupe N3 67,1 godina. Grupama N1 sačinjavalo su 19 muškaraca starosne dobi u rasponu od 55 do 78 godina i 11 žena starosne dobi od 59 do 71 godine, a grupama N2 je sačinjavalo 16 muškaraca starosne dobi od 57 do 81 godine i 14 žena starosne dobi od 57 do 77 godina, a grupama N3 18 muškaraca starosne dobi od 61 do 77 godina i 12 žena u dobi od 63 do 78 godina.

Godišnja incidenca za populaciju preko 65 godina je 20-40 na 1000 stanovnika. Cerebrovaskularne bolesti mogu nastati u svim životnim dobima, ali incidenca raste sa godinama i maksimum dostiže u šestoj i sedmoj deceniji [79,80,81]. Prevalenca u opštoj populaciji iznosi 1 na 100, a preko 65 godina 5 na 100 stanovnika [79,80,81]. U našoj studiji nisu zabilježene statistički značajne razlike između grupa u starosnoj (Mann-Whitney U= 601,5; p=0,897; p>0,05) i polnoj strukturi ($\chi^2=0,543$; df=1; p=0,461; p>0,05), a dobijeni rezultati su u skladu sa svjetskim trendovima incidence i prevalencije [78,79,80].

U čitavoj studiji nije zabilježen pacijent bez pratećeg oboljenja. Prosječan pacijent iz sve tri grupe imao je po dva prateća oboljenja. U grupama N1 i N3 je po jedan pacijent imao 5 pratećih oboljenja, a četiri su bila istovjetna: hronični bronhitis, dijabetes melitus, miokardiopatija i hipertenzija. Prethodni cerebrovaskularni incidenti su zabilježeni u 18,6% slučajeva u prvoj grupi u 12,9% slučajeva u drugoj grupi, te 8% u trećoj grupi. . Novi radovi u svjetskoj literaturi (Mannova, 2011 god.) sugeriraju kategorizaciju pacijenata po visini rizika u tri grupe: grupa visokog rizika, srednjeg i niskog rizika (tabela 52.) [82].

Visoki rizik	Infarkt miokarda unazad 6 sedmica Angina pektoris III stepen Srčana greška Ozbiljno oboljenje srčanih zalisaka
Srednji rizik	EF manja od 35% Infarkt miokarda stariji od 6 sedmica Angina pektoris I, II stepen Srčane aritmije
Niski rizik	Dijabetes melitus Hipertenzija Pušenje/HOBP Gojaznost Hronično bubrežno oboljenje
	Preležan CVI, TIA asimptomatska

Tabela 75. Komorbiditet i gradacija rizičnih grupa

Svi pacijenti iz ove studije su pripadali grupama i visokog (20%), srednjeg (55%) i niskog rizika (25%). Opterećenost komorbiditetom pacijenata podvrgnutim karotidnoj endarterektomiji je razumljiva jer brojne bolesti, na prvom mjestu dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemije čine bitne faktore u genezi ateroskleroze[83,84]. Svi ispitanici su pripadali grupi II, III i IV po ASA klasifikaciji. Prospektivna studija *Eckstein* –a iz 2002 godine analizira ASA scoring kao prediktivni faktor perioperativnog morbiditeta i mortaliteta, sa zaključkom da pacijenti mlađe životne dobi sa ASA skorom III ili IV imaju povećan rizik od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija perioperativno, a pacijenti ASA sa skorom III ili IV starije životne dobi imaju povećan rizik unutar tri sedmice od insulta (14,6% : 4,8%), dok je kod pacijenata sa ASA skorom I ili II taj rizik srazmjerno nizak (3,4%) čak i unutar tri sedmice od razvoja insulta.¹⁰⁶ Perioperativni mortalitet se po svjetskoj literaturi kreće od 1-2 do 10% [85], a prihvaćeni perioperativni morbiditet po novim vodičima se kreće do 3% za asimptomatke, te do 6 % za simptomatske slučajeve (70-90% stenoza) [86]. Dvije velike studije NASCET i ECST pružaju podatke o 5,8%, odnosno 9,1% perioperativnih komplikacija.

U našoj studiji se u dva slučaja od ukupnog broja ispitanika desila perioperativna komplikacija i to u grupi N3 (cervikalni blok), razvoj tranzitorne ishemijske atake u poslednjoj minuti klemovanja karotidne arterije. Pacijent je imao očuvanu hemodinamsku stabilnost, uz gubitak svijesti, motornog i verbalnog odgovora, sa SSS skorom 0. Neposredno nakon otpuštanja kleme sa karotidne arterije dolazi do spontanog oporavka neurološkog statusa, a pacijent je otpušten u dobrom opštem stanju na matični odjel nakon dva sata provedena u Jedinici intenzivnog liječenja te reperfuzijski sindrom u grupi N2 praćen postoperativnom hemodinamskom nestabilnošću i blagom dezorijentacijom.

Kod 57,7% pacijenata od ukupnog broja slučajeva obuhvaćenih ovom studijom endarterektomija je izvođena na desnoj karotidnoj arteriji. Procenat okluzije strane koja se operiše kretao se u rasponu od 65% do 90% u sve tri grupe. Stepenn okluzije suprotne strane je iznosio od 0 -100% s tim da je potpuna okluzija zabilježena kod 18 pacijenata, 6 u prvoj grupi i po 7 u grupi N2 i N3. Prema dostupnoj literaturi nema značajnije statističke razlike u učestalosti strane koja se operiše, kao što je nema ni u ovoj studiji. Istraživanja odnosa debljine intime i medije, i razvoja aterosklerotskog procesa (*Rosfors*, 1998 god., *Ghanashyam*, 2008 god.) [87,88] sugerišu da je debljina unutrašnjih slojeva krvnog suda u direktnoj korelaciji sa brzinom razvoja ateroskleroze na karotidnoj bifurkaciji, te da se proces razvija brže na lijevoj strani i kod muškog pola, ali da i ti rezultati gube na svom značaju sa starošću ispitivane populacije. Učestalost razvoja plaka na suprotnoj od operisane strane u svjetskoj literaturi se kreće od 10 - 60 % i raste sa godinama, te brojem prisutnih faktora rizika. U ovoj studiji nema značajnijih statističkih odstupanja od dostupnih podataka.

Prosječna dužina operativnog zahvata svih pacijenata je iznosila 97 minuta, a prosječna dužina klemovanja karotidnih arterija 17 minuta. U grupi N1 (kontrolna) prosječna dužina operativnog zahvata iznosila je 89 minuta (107 - 69), dok je dužina perioda klemovanja zajedničke karotidne arterije prosječno iznosila 16 minuta (8 - 22), a u grupi N2 (hemodinamski umjereno nestabilni) prosječna dužina operativnog zahvata iznosila 93 minute (73 – 105), dok je prosječna dužina klemovanja zajedničke karotidne arterije iznosila 14 minuta i 30 sekundi (7 – 20), dok je u grupi N3 prosječna dužina operativnog zahvata iznosila 91 minute (73 – 105), dok je prosječna dužina klemovanja zajedničke karotidne arterije iznosila 16 minuta (6– 21), (tabela 6.4.2). Nije zabilježena statistički značajna razlika u dužini trajanja operativnog zahvata kao i pojedinih faza između grupa (t-test= -0,697; p=0,488; p>0,05). Operativna tehnika u obje grupe je bila everziona

endarterektomija. Novija istraživanja sugeriraju da je everziona tehnika statistički značajno brža metoda od konvencionalne tehnike [89]. *Marković i sar.* u svojoj studiji iz 2008. godine nalaze da je vrijeme klemovanja u prosjeku kraće kod everziona tehnike za preko 5 minuta, dok je vrijeme operativnog zahvata kraće za u prosjeku 19 minuta (82 min :101min) [90]. Prednost everziona tehnike je i u tome što se primjenom te tehnike uspješno rješava i „kinking“ unutrašnje karotidne arterije. Nasuprot tome postoje i studije koje sugeriraju češću incidencu postoperativnih hipertenzija, kao i reperfuzionog sindroma kod primjene everziona tehnike (*Fioriani i sar.*) [89], čija pojava je zabilježena kod jednog pacijenta u ovom istraživanju.

7.2. Krvni pritisak

7.2.1. I grupa – kontrolna grupa (hemodinamski stabilni pacijenti)

Razlike vrijednosti srednjeg arterijskog pritiska između faza operacije su bile bez statističkog značaja.

Nakon analize rezultata sprovedene Wilcoxon Signed Ranks Test-om uočava se sledeće.

Kod statistički značajno ($p < 0,05$) većeg broja pacijenata prve studijske grupe početni srednji arterijski pritisak bio viši u odnosu na vrijednost ovog pritiska u svim ostalim fazama operacije, naročito kod pacijenata koji su operisani u OET (80%). Međutim, kolebanja pritiska su bila do 10% od početnih vrednosti tako da se hemodinamika održavala na zadovoljavajućem nivou tokom cijelog operativnog zahvata kao i u ranom postoperativnom periodu.

Nakon odpuštanja klema kod statistički značajno ($p < 0,05$) većeg broja pacijenata srednji arterijski pritisak bio niži od pritiska nakon klemovanja kartooidnih krvnih žila, što je bilo naročito izraženo kod pacijenata u blok anesteziji, ali su i ta kolebanja iznosila do 10% od početnih vrednosti, praktično bez kliničkog značaja i uticaja na hemodinamsku stabilnost.

Nakon završetka operacije kod statistički značajno ($p < 0,05$) većeg broja pacijenata pritisak bio viši nego nakon odpuštanja klema, ali su ta kolebanja iznosila do 10%. Da bi se prevenirao nekontrolisani skok pritiska nakon buđenja, i eventualnog uticaja bolne komponente svi pacijenti su još na operacionom stolu dobijali intravenski analgetik.

Kod četiri pacijenta iz ove grupe zabilježen je visok krvni pritisak preoperativno. Radilo se o dva slučaja “ *de novo* ” otkrivene hipertenzije, i dva slučaja koji nisu uzimali terapiju redovno. Sva četiri pacijenta su bili dijabetičari, uz prisutnu hiperlipidemiju.

Kod pet pacijenata iz prve grupe intraoperativno su sprovedene i terapijske mjere radi kontrole pritiska i srčane frekvence. U dva slučaja korišten je volumen (bolus kristaloida 500 - 1000 ml), kod jednog fenilefrin (500 mcg), a kod dva atropin zbog bradikardije - stimulacija *glomus caroticuma*.

7.2.2. Grupa II (varijacije pritiska od 10-20% od početnih vrednosti)

Nakon analize rezultata sprovedene Wilcoxon Signed Ranks Test-om uočava se sledeće.

Kod statistički značajno ($p < 0,05$) većeg broja pacijenata druge studijske grupe početni srednji arterijski pritisak bio viši u odnosu na vrijednost ovog pritiska u fazi odpuštanja i nakon završetka operacije,

Kod statistički značajnog broja pacijenata ($p < 0,05$) srednji arterijski pritisak u fazi klemovanja bio veći od srednjeg arterijskog pritiska nakon odpuštanja kleme odnosno nakon završetka operacije

Maksimalna kolebanja srednjeg arterijskog pritiska u ovoj grupi u fazi klemovanja karotidnih krvnih sudova su bila od -17 do +20 % od ulaznih vrednosti.

Kod deset pacijenata iz ove grupe zabilježen je visok krvni pritisak preoperativno. Šest ih je imalo udružene tri ili više pratećih bolesti, najčešće hipertenziju, šećernu bolest i oslabljen srčani mišić.

Broj pacijenata kod kojih se moralo intervenisati radi održavanja pritiska u optimalnim granicama je bio 12 (47%). Za spuštanje visokog pritiska u dva slučaja se povećala dubina anestezije (OET- BIS indeks kontrolisana dubina), u četiri slučaja korišten je urapidil. Atropin je ordiniran u dva slučaja bradikardije, a volumenom i etilefrinom se u pet slučajeva u fazi klemovanja karotidnih krvnih sudova pritisak održavao u granicama normotenzije/umjerene hipertenzije zbog istovremenog pada u vrednostima rSO₂.

7.2.3. Grupa III (varijacije pritiska preko 20%)

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom (Wilcoxon Signed Ranks Test) nam prikazuju slijedeće:

Kod statistički značajno ($p < 0,05$) većeg broja pacijenata treće studijske grupe početni srednji arterijski pritisak bio viši u odnosu na vrijednost ovog pritiska u svim fazama operacije,

Nije postojala statistički značajna razlika u ($p > 0,05$) vrijednosti srednjeg arterijskog pritiska kod pacijenata treće grupe između faza operacije ne računajući početni arterijski pritisak.

Maksimalne fluktuacije srednjeg arterijskog pritiska u fazi klemovanja karotidnih krvnih sudova su iznosile za ovu grupu od – 36 do 32 % od ulaznih vrednosti.

Učestalost pacijenata sa visokim ulaznim pritiskom u ovoj grupi bila je 44,6% (13 pacijenata). Osam (65%) ih je imalo najmanje tri pridružene hronične bolesti, najčešće (70%) dijabetes, hipertenziju i hroničnu miokardiopatiju.

Broj pacijenata kod kojih je intraoperativno primjenjena određena vrsta terapijskih mjera da bi se očuvala stabilna hemodinamika je 30 (100%). Najčešće se djelovalo kombinacijom volumen+etilefrin (30%), ili samo etilefrinom (20%), volumenom (20%) radi postzanja optimalnog perfuzionog pritiska za CNS, diktiranog vrednostima cerebralne oksimetrije ($\geq - 15\%$ od ulaznih vrednosti). U tri slučaja kada se nije mogla uspostaviti adekvatna vrednost urađen je šant.

Krvni sudovi ishemične zone mozga su maksimalno dilatirani, tako da krvni protok direktno zavisi od perfuzionog pritiska.

Stoneham u svojoj studiji iz 2001 god., zaključuje da održavanje krvnog pritiska iznad normalnih vrijednosti popravlja cerebralnu cirkulaciju (povećan gradijent pritiska kroz *Willis*-ov šestougao), naročito kod pacijenata sa neurološkim deficitom [91]. Radi održavanja umjerene hipertenzije preporučuje efedrin (kod pacijenata na beta blokatorima) ili fenilefrin. Međutim nema dovoljno studija koje bi jasno definisale perioperativne varijable krvnog pritiska povezane sa upotrebom vazoaktivnih lijekova.

Isti autor je sa saradnicima 2009 god. objavio veliku studiju o incidenci i etiologiji hemodinamske nestabilnosti kod pacijenata kod kojih se vrši karotidna endarterektomija [92]. Zaključak te studije je da se krvni pritisak teško kontroliše kod pacijenata predviđenih za

karotidnu endarterektomiju (visok stepen komorbiditeta). Sistemska hipertenzija može popraviti cerebralnu perfuziju, ali i izazvati negativne efekte na miokard (povećani zahtjevi i potrošnja O₂). Insistiranje na ranoj operaciji (neposredno nakon TIA) otežava problem zbog poremećene funkcije baroreceptora. Regulacija cerebralne perfuzije je oštećena kod hronične hipertenzije. Jaka (neregulirana) antihipertenzivna terapija može također pojačati stepen cerebralne ishemije [93].

Kada se endarterektomija izvodi u regionalnoj anesteziji, krvni pritisak daje u prosjeku više vrednosti, naročiti u fazi klemovanja [94,95]. U takvoj situaciji se cerebralna perfuzija bolje održava, ali je i rizik od kardioloških komplikacija veći. Epizode hipotenzije, češće u opštoj anesteziji, kompromituju i cerebralnu i miokardnu cirkulaciju, te uslovljavaju češću upotrebu vazopresora, koja može imati potencijalne negativne efekte na miokard [94]. *Sinđelić* u studiji iz 2004 god. upoređujući hemodinamske parametre kod endarterektomije daje prednost regionalnoj anesteziji, nalazeći značajne promjene pritiska (pad) nakon indukcije u opštu anesteziju uzrokovane indukcionim agensom tiopentalom, što je potvrdila i naša studija [96].

Zagovornici OET sugeriraju sposobnost barbiturata da djeluju protektivno na centralni nervni sistem redukcijom potrošnje O₂ (smanjenje CMRO₂), smanjenjem električne aktivnosti [97]. Međutim, kako barbiturati ne utiču na kritične vrednosti cerebralnog protoka, umjereno sniženje električne aktivnosti ne nudi zaštitu od ozbiljne ishemije. Studije na životinjama nude druge moguće mehanizme dejstva barbiturata: redistribucija regionalnog protoka, redukcija intrakranijalnog pritiska, zaštita od edema, te inhibicija Ca⁺⁺ uticaja, ovi efekti su dozno zavisni bez predvidljivog odgovora kardiovaskularnog i respiratornog sistema [98]. Etomidat i propofol nude sličnu protekciju mozga, bez kardiovaskularnih nusfekata barbiturata, ali ne postoje kliničke, prospektivne kontrolisane studije koje podržavaju teoretske benefite ovih anestetika [99]. Upotreba volatilnih anestetika utiče na kardiovaskularni sistem (dozno zavisno), te dovodi do redukcije simpatičkog tonusa, atenuacije barorefleksne aktivnosti, te direktnog dejstva na srce i tonus krvnih sudova [100]. Upotreba opijata dovodi do slabljenja i aferentne i eferentne simpatičke aktivnosti, a hemodinamskoj nestabilnosti mogu doprinjeti i efekti IPPV ventilacije. Upotreba azot oksidula povećava plazmatsku koncentraciju homocisteina te veću mogućnost za postoperativnu miokardnu ishemiju, te podiže CMRO₂.

Nagle promjene pritiska i pulsa tokom CEA su uzrokovane hirurškom manipulacijom sinusa, aktivacijom renin – angiotenzin sistema, povišenom koncentracijom vazopresora ili centralnom kateholaminskom aktivnošću. Stepem kontralateralne stenoze (baroreceptori) doprinosi

daljem skoku pritiska. Uz direktne efekte hirurškog rada i stepen stenoze, barorefleksnoj disfunkciji doprinose i ostali faktori: godine, hronična hipertenzija, efekti antihipertenzivne terapije, skori moždani udar ili TIA, dijabetes (93%) [91,92].

Samo klemovanje, te trajanje perioda klemovanja uzrokuje pad cerebralnog protoka te kompenzatorno skok pritiska i povećanje simpatičke aktivnosti. Stepenn skoka pritiska zavisi od prije nabrojanih faktora.

Hirurška tehnika je jedan od bitnijih faktora, jer everziona tehnika kraće traje ali dovodi do većeg skoka pritiska [95].

Intraoperativni cilj je održati cerebralnu perfuziju, te kolateralni protok, naročito tokom faze klemovanja, u uslovima kada je autoregulacija cerebralnog protoka oštećena anestheticima, disfunkcijom baroreceptora te hirurškim radom. Optimalna vrednost pritiska – *target pressure level*, nije jasno definisana (180/100mmHg!). Većina autora smatra da je dovoljno održavati pritisak na 20% većim vrednostima od preoperativnog [92].

Kirkin i sar. su prikazali slučajeve uklanjanja rezistentne hipertenzije nakon endarterektomije, čiji je vjerovatni uzrok bio disfunkcija baroreceptora [100].

Ova studija u dobroj mjeri potvrđuje navedene navedene aspekte kretanja i manipulacije sa krvnim pritiskom. U njoj se vidi uzročno posljedična povezanost godina, komorbiditeta kao i procenta okluzije sa hemodinamskom nestabilnošću. Kod svih pacijenata primjenjena je everziona operativna tehnika. Ukoliko se radilo o slučaju gdje je primjenjena opšta anestezija češća potreba je bila podizanje niskog arterijskog pritiska na optimalne vrednosti (40%), odnosno podizanje normotenzije na više vrednosti – izazivanje kontrolisane hipertenzije (34 % za cijelu studiju, 55% za grupu III). U slučajevima regionalne anestezije, uz uticaj svih ostalih faktora, češća je bila potreba za kontrolom visokog pritiska (37% za cijelu studiju, 58% za III grupu) uz maksimalnu koordinaciju sa vrednostima cerebralne oksigenacije.

Održavanje normotenzije/blage hipertenzije može se sprovesti volumenom, vazokonstriktorima te uporednim davanjem bolusa tečnosti sa vazokonstriktorom. Kombinacija volumen+fenilefrin se pokazala kao potentan agens za prevenciju hipotenzije i održavanje umjerene hipertenzije. Efedrin je korišten u 5 -10% slučajeva i pokazao se kao potentan vazokonstriktor uz veću mogućnost nastanka ekstrasistola, pojava aritmije i pojačanih zahtjeva miokarda za kiseonikom. Fenilefrin ne utiče na frekvencu uz dobro održavanje pritiska što rezultuje boljim balansom između dopremanja i utroška kiseonika u srčanom mišiću. Dakako,

postoje i autori koji ne preporučuju nužno hipertenziju radi održavanja optimalnog rSO₂. *Giustiniano i sar.* u studiji iz 2010 god. zaključuju da “visok pritisak nije garancija optimalnih vrednosti rSO₂, a izlaže pacijenta riziku od kardiovaskularnog incidenta” [101].

Epizode hipertenzije tretirane su promjenom dubine anestezije (OET- BIS kordinisana, u 18% slučajeva), analgosedacijom te kontinuiranom infuzijom urapidila uz kontrolu oksimetrije.

7.3. Srčana frekvenca

7.3.1. Grupa I (kontrolna grupa)

Opseg promjena srčane frekvence u prvoj grupi je iznosio od – 24 do 31 otkucaja u minuti.

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom za faze operativnog zahvata govore da je kod statistički značajnog broja pacijenata prosječna frekvenca bila veća u fazi klemovanja karotidnih krvnih sudova u odnosu na početne vrednosti i nakon otpuštanja kleme kao i na postoperativne vrednosti. Prema vrsti anestezije, kod statistički značajnog broja pacijenata dolazilo je do povećanja frekvence kod pacijenata u regionalnoj anesteziji (78%), usljed očuvanog simpatičkog odgovora. U dva slučaja zabilježena je bradikardija ispod 40/min, stimulacija *glomus caroticuma*, intraoperativno uspješno tretirana intravenskom primjenom atropina. Kod pacijenata u OET prosječna frekvenca je bila niža od ulazne vrednosti - depresivni učinak opštih anestetika na kardiovaskularni sistem.

7.3.2. Grupa II

Opseg promjena srčane frekvence u drugoj grupi je iznosio od – 33 do 46 otkucaja u minuti. Rezultati analize provedene Wilcoxon testom za faze operativnog zahvata govore da je kod statistički značajnog broja pacijenata prosječna frekvenca bila veća preoperativno, u toku zahvata prije klemovanja, te postoperativno u odnosu na fazu klemovanja karotidnih krvnih sudova. Prema vrsti anestezije, kod statistički značajnog broja pacijenata dolazilo je do povećanja frekvence kod pacijenata u regionalnoj anesteziji, 83%, dok kod pacijenata u OET nije primjećeno statistički značajno povećanje frekvence.

7.3.3. Grupa III

Opseg promjena srčane frekvence u drugoj grupi je iznosio od – 36 do 51 otkucaja u minuti.

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom za faze operativnog zahvata govore da je kod statistički značajnog broja pacijenata prosječna frekvencija bila veća u fazi klemovanja od faze otpuštanja kleme i postoperativne faze. Prema vrsti anestezije, kod statistički značajnog broja pacijenata dolazilo je do povećanja frekvence kod pacijenata u regionalnoj anesteziji, 89%, dok kod pacijenata u OET nije primjećeno statistički značajno povećanje frekvence. Niti u jednoj grupi nije zabilježena statistički značajna korelacija pritiska i pulsa u fazi klemovanja karotidnih krvnih sudova.

U literaturi postoje čvrsti dokazi o očuvanosti fizioloških protektivnih mehanizama kod upotrebe loko – regionalne anestezije. Kombinujući NIRS spektrometriju i oksimetriju jugularne vene *McCleary i sar.* [102] su demonstrirali očuvanost cerebralne oksigenacije tokom perioda klemovanja zajedničke karotidne arterije, a koja je zavisna od refleksnog skoka krvnog pritiska i pulsa, a koja nije zabilježena kod pacijenata u opštoj anesteziji. Ovo otkriće je podržano i od strane *Wellman – a,* [103] koji je zabilježio značajno manju učestalost ishemijskih EEG promjena intraoperativno u regionalnoj anesteziji, svega 6,3%, nasuprot opštoj endotrahealnoj anesteziji 15,7%. Za ovaj skok krvnog pritiska i pulsa, odgovorna je reakcija simpatičkog nervnog sistema, a poznato je da je on suprimiran volatilnim agensima [104]. Ova supresija je dozno zavisna, pa je moguće da refleksni odgovor simpatičkog sistema bude očuvan u „plitkoj“ opštoj anesteziji, kako je utvrdio *Roizen,* [105] objašnjavajući skokove pritiska i pulsa koji se javljaju i kod nekih pacijenata u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Kako se čini, neki dijelovi retikularne formacije u meduli (uz moguće slične zone širom moždane mase), posebno osjetljivi na prekid cirkulacije i hipoksiju (klemovanje), imaju važnu ulogu u ovom refleksnom odgovoru. Prezervacija fizioloških cerebrovaskularnih mehanizama, tokom loko – regionalne anestezije, može prevenirati nastanak ishemijskog oštećenja mozga tokom endarterektomije. Ovu tezu potvrđuju i radovi *Calvey – a i sar.,* [106] koji su mjerili koncentraciju proteina S 100, (produkt koji oslobađaju glija ćelije kod oštećenja), u krvi jugularne vene, te dobijene rezultate uporedili sa serijom psihometrijskih testova, kod pacijenata podvrgnutih endarterektomiji. Rezultati njihovog istraživanja nam prikazuju znatno višu koncentraciju S100 proteina, te gore postoperativne

kognitivne sposobnosti kod pacijenata u opštoj anesteziji nasuprot onih gdje je endarterektomija izvođena u loke – regionalnoj anesteziji.

7.4. Cerebralna oksimetrija rSO₂

7.4.1. Grupa I (kontrolna grupa)

Kolebanja vrednosti rSO₂ u fazi klemovanja su iznosila od – 10 do 4 %.

Rezultati analize provedene Wilcoxon testom (Wilcoxon Signed Ranks Test) prikazuju da je po fazama operativnog zahvata ulazna vrednost rSO₂ bila veća u odnosu na ostale faze operativnog zahvata, kao i da ke vrednost u fazi klemovanja karotidnih krvnih sudova bila manja nego nakon otpuštanja kleme i postoperativno. U četiri slučaja kod kojih su sprovedene mjere kontrole pritiska nema statistički značajne razlike nakon istih. Rezultat treba uzeti sa rezervom zbog malog uzorka i grupe hemodinamski stabilnih pacijenata.

7.4.2. Grupa II

Kolebanja vrednosti rSO₂ u fazi klemovanja su iznosila od – 15 do 4%. Po fazama op zahvata rezultati analize provedene Wilcoxon testom (Wilcoxon Signed Ranks Test) prikazuju da je ulazna vrednost rSO₂ bila veća u odnosu na ostale faze operativnog zahvata, kao i postoperativna vrednost u odnosu na fazu klemovanja, i otpuštanja kleme, i sprovedene terapijske mjere.

7.4.3. Grupa III

Kolebanja u vrednostima rSO₂ u fazi klemovanja su iznosila od – 22 do 11 %. Po fazama statistički značajne najviše vrednosti su bile ulazne i postoperativne.

Iz gore navedenih rezultata vidljivo je da su najmanja kolebanja u rSO₂ u grupi hemodinamski najstabilnijih pacijenata, a najveća u grupi III gdje se takav rezultat i očekivao. Nema statistički značajne razlike između vrednosti rSO₂ kod pacijenata u OET ili regionalnoj anesteziji. U OET anesteziji pacijenti primaju procentualno veće postotke kiseonika ali je na drugoj strani hemodinamika (epizode hipotenzije sa padom rSO₂) narušena u većem stepenu (-22) i kod većeg broja pacijenata 70%:30%. Osim vrste anestezije faktori koji mogu bitno uticati na vrednosti rSO₂ su procenat okluzije kontralateralne strane, stanje kardiovaskularnog sistema, debljina lobanje, ukupni volumen likvora kao i komorbiditeti sa pratećom terapijom.

Prethodne studije sugerišu pozitivne prediktivne vrednosti niske rSO₂, povezane sa oštećenjima mozga[37]. Različiti su uzroci koji mogu dovesti do cerebralne hipoperfuzije, položaj glave, hipokapnija, snižen perfuzioni pritisak, niska koncentracija hemoglobina itd. Svi oni mogu biti detektovani i uspješno tretirani mjerenjem rSO₂[38]. U seriji od 550 operacija na kucajućem srcu, kombinacija EEG -a i cerebralne oksimetrije otkriva desaturaciju moždanog tkiva kiseonikom u 15% slučajeva koji se tretiraju farmakološki poboljšanim *cardiac output* – om i perfuzionim pritiskom[39].

Kiseonična saturacija tkiva u kome se ne odvija metabolizam može jako varirati. Ona u mozgu koji je mrtav ili u kome nema metaboličke aktivnosti može imati skoro normalne vrednosti zbog sekvestracije krvi iz kapilara i sitnih venskih sudova u tkivo [34]. *Schwartz* i saradnici su ispitivali rSO₂ kod 18 kadavera gdje su našli u jednoj trećini slučajeva vrednosti koje premašuju najniže izmjerene vrednosti prethodno izmjerene kod zdravih subjekata[35]. *Maeda* sa saradnicima u radu na 218 kadavera ispituje cerebralnu vensku saturaciju i nalazi vrednosti od 0,3 do 95%, zavisno od količine hemoglobina, stanja kadavera, uzroka smrti , itd. [36]. Metoda NIR spektrometrije u kombinaciji sa nekim od dodatnih monitoringa perfuzije CNS-a kao Doppler ultrasonografija ili saturacija jugularne venske mješane krvi(S_jVO₂) u novije vrijeme nudi obećavajuće rezultate, ali i potrebu za velikim prospektivnim studijama [107] . *Aimen* u studiji iz 2016 zaključuje da postoji visok stepen korelacije između INVOS spektrometra i S_jVO₂ (više nego *Foresight*), a da vrednosti oba spektrometra koreliraju sa MAP i ETCO₂ [108,109]. U sprovedenoj studiji se NIRS metoda cerebralne oksimetrije kombinovala sa kiseoničnom saturacijom arterijske krvi, parcijalnim pritiskom kiseonika u arterijskoj krvi te saturacijom mješane venske krvi iz jugularne vene. Nije ustanovljena značajna povezanost nabrojanih parametara sa vrednostima NIR spektrometrije (mali uzorak, nedostatak senzora za kontinuirano praćenje S_jVO₂).

7.5. Kiseonična saturacija, saturacija mješane venske krvi i parcijalni pritisak kiseonika

7.5.1. Saturacija O₂

Pacijenti sve tri grupe su imali zadovoljavajuću saturaciju krvi kiseonikom kroz sve faze operativnog zahvata . Pacijenti u grupi I su u prosjeku imali veću saturaciju (0,8%). Srednje vrijednosti saturacije bile su značajno više u grupi I i to preoperativno (p=0,003), u fazi klemovanja (p=0,022), otpuštanja (p=0,004), te postoperativno (p<0,001). Ove statistički značajne

rezlike međutim, nemaju klinički značaj. U fazama uvođenja u anesteziju/bloka i prepariranja nije bilo statistički značajnih razlika između grupa u saturaciji krvi kiseonikom ($p > 0,05$).

Donja granica saturacije krvi kiseonikom je 92%. Saturacija se kod svih ispitanika u obje grupe kretala u normalnim granicama 92 – 100 %. Kod ispitanika u grupi I – kontrolna grupa, nisu zabilježene komplikacije od strane respiratornog trakta, osim u dva slučaja u blok anesteziji gdje se radilo o subjektivnom osjećaju „nedostatka vazduha“ i klaustrofobije koji su uspješno tretirani dodatnom analgo – sedacijom, te razgovorom sa pacijentom. Kod ispitanika u grupi II i III – opšta endotrahealna anestezija zabilježena su tri slučaja bronhospazma sa graničnom saturacijom od 92 – 93% i to dva nakon intubacije i jedan nakon ekstubacije. Svi su uspješno tretirani kortikosteroidima, bronhodilatatorima, oksigenoterapijom i toaletom traheobronhalnog stabla. Sva tri pacijenta su pušači sa pratećom dijagnozom hroničnog bronhitisa.

7.5.2.. Parcijalni pritisak O₂- PaO₂ i saturacija mješane venske krvi - SjVO₂

Kod svih ispitanika u studiji vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika i saturacija mješane venske krvi su se kretale u fiziološkim granicama. U Grupi I prosječna preoperativna vrijednost PaO₂ je iznosila 96,3 mmHg, a intraoperativna se kretala u rasponu od 136 mm Hg (blok) do 180 mmHg(OET). SjVO₂ vrijednosti su iznosile od 57 - 81%. U grupi II vrijednosti preoperativnog PaO₂ 97,9 , a intraoperativno od 129 mmHg do 156 mmHg. SjVO₂ se kretala u rasponu od 60 – 77 %.

U Grupi III preoperativni PaO₂- 91 mmHg, intraoperativni 137 mmHg do 188 mmHg (OET). Prosječno veće vrijednosti PaO₂ bez obzira na grupu su bile kod pacijenata u OET, što je i razumljivo jer su procentualo gledano primali veće koncentracije kiseonika od onih koji su primili regionalnu anesteziju (OET protok gasova 3-5 l/min uz FiO₂ 0,4 vs blok 2 l O₂/min *via face mask*).

Tokom karotidne endarterektomije dolazi do kolizije između operativnog polja (područje hirurškog rada), te polja od vitalnog značaja za anesteziologa – lica, odnosno dišnog puta. Glava pacijenta je prekrivena sterilnim kompresama i okružena hirurškim timom, dok je mjesto anesteziologa “dislocirano”, a on nema mogućnost neposrednog praćenja pacijenta, njegovih

respiracija, položaja tubusa, te boje kože i vidljivih sluzokoža. U takvim okolnostima, čini se logičnom izvođenje opšte endotrahealne anestezije. Endotrahealni tubus omogućava sigurnu kontrolu disajnog puta, njegovu protekciju, te osigurava isporuku anestetičkih gasova i naravno kiseonika, i to u koncentraciji i od 100%, ukoliko se ukaže potreba. Međutim, endotrahealna intubacija nosi sa sobom potencijalne opasnosti i rizike kao što su : otežana intubacija, izbijanje zuba – aspiracija stranog tijela, upotreba mišićnih relaksanata, knikovanje tubusa, pucanje balončića (“cuff” – a), neadekvatan položaj tubusa, pojačana salivacija i sekrecija iz traheobronhalnog stabla, iritacija traheje uz pojavu bronhospazma i laringospazma, kao i problemi povezani sa mehaničkom ventilacijom. Izbjegavanjem endotrahealne intubacije izbjegavamo i sve potencijalne komplikacije koje ona sa sobom nosi. Budan pacijent ima očuvane reflekse, spontane respiracije, a upotrebom kiseoničke maske može mu se isporučiti veća koncentracija kiseonika nego što se nalazi u atmosferi, te osigurati adekvatnu oksigenaciju.

Kod budnog pacijenta potencijalan problem može predstavljati prekrivena glava, koji uz činjenicu da pacijent sluša razgovor hirurškog tima, te na neki način „aktivno“ učestvuje u operativnom zahvatu, ponekad može izazvati subjektivni osjećaj nedostatka vazduha i klaustrofobije. Dobrom preoperativnom pripremom, razgovorom sa pacijentom te adekvatnom oksigenacijom preko maske i analgosedacijom, ovaj problem se u većini slučajeva može uspješno riješiti. Veliki broj pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj endarterektomiji su pušači sa razvijenim hroničnim bronhitisom. [79,81]. Kod ovakvog tipa pacijenata postoji pojačana iritabilnost traheobronhalnog stabla uz pojačano lučenje i težu eliminaciju sekreta. Upotreba endotrahealnog tubusa bez obzira na vrstu operativnog zahvata, kod ovakvih pacijenata nerijetko može izazvati bronhospazam, te pojačano nakupljanje sekreta u lumenu tubusa.¹⁹ Bronhospazam kao komplikacija opšte endotrahealne anestezije je relativno rijedak (0,5% učestalost), ali je ona znatno veća kod astmatičara i pušača – 6 – 10%.¹¹² Ovoj činjenici svakao treba da se doda i uticaj intravenskih uvodnih anestetika na oslobađanje histamina, kao što je tiopental, još uvijek najčešće korišteni uvodni anestetik koji je korišten i u ovoj studiji, kao i mogućnost „plitkog“ uvoda koja favorizuje nastanak bronhospazma [107,110]. Izbjegavanjem endotrahealne anestezije, izbjegavaju se i potencijalne komplikacije upotrebe tubusa kao što su gore navedene, te potencijalni neželjeni efekti intravenskih anestetika [110].

Saturacija jugularne venske mješane krvi - SjVO₂ se koristi kao neuromonitoring više od 50 godina. Predstavlja indirektni pokazatelj cerebralne oksigenacije. Mozak koristi oko 15% srčanog

output-a, ali ekstrahuje znatno više kiseonika iz krvi od ostalih dijelova tijela. Kada zahtjevi za kiseonikom nadmaše opskrbu dolazi do još veće ekstrakcije kiseonika i pada vrednosti SjVO₂.

U momentu kada moždana cirkulacija padne na kritične vrijednosti mozak više nije u stanju da pojačanom ekstrakcijom kiseonika kompenzuje slabu opskrbu, a kao posljedica dolazi do nakupljanja laktata i pojave anaerobnog metabolizma [111].

Normalne vrednosti SjVO₂ su od 55% do 75% (niže od sistemske mješane venske krvi zbog veće ekstrakcije kiseonika i u normalnim uslovima). Ukoliko je koncentracija hemoglobina stabilna, sistemska arterijska saturacija iznad 92 %, vrijednosti SjVO₂ imaju visoku specifičnost ali malu senzitivnost odnosno SjVO₂ može imati normalne vrijednosti i pored postojanja fokalnih zona ishemije. Niske vrednosti SjVO₂ u svakom slučaju ukazuju da je i sama moždana cirkulacija kompromitovana. Eksperimentalne studije sugerišu vrijednost od 50% kao donju granicu SjVO₂, ispod koje se preporučuje pojačana opskrba mozga kiseonikom (viši perfuzioni pritisak i/ili veće koncentracije kiseonika), odnosno smanjena potrošnja radi prevencije neuroloških incidenata.

Potencijalno obećavajući koncept u neuromonitoringu je kombinacija NIRS spektrometrije i SjVO₂ saturacije, uz određene ograničavajuće faktore kao što je očitavanje ekstrakranijalne krvi NIRS spektrometrom, senzitivnost senzora, algoritamska ograničenja u “*real time*” opsegu rada, itd [112,113], što potvrđuju i novi radovi iz 2022 godine *Rohit SL*, koji u svom radu nalazi jaku korelaciju “između cerebralne NIR spektrometrije i kiseonične saturacije SVC i JV, dok je isti stepen korelacije zabilježen između renalne NIR spektrometrije saturacije u IVC”. Istovremeno korelacija između cerebralne oksimetrije i IVC nije zabilježena [114]. S druge strane u literaturi nije zabilježena značajna korelacija između rSO₂ i PaO₂ i saturacije arterijske krvi (*Hasim Abdul Khali,c 2000 g*)[115], što potvrđuju i analize iz ove studije. Potvrde ovog koncepta neuromonitoringa u svakom slučaju zaslužuju dalja buduća istraživanja. U sprovedenoj studiji vršeno je uzimanje uzorka iz bulbusa v.jugularis interne sa iste strane, nakon klemovanja karotidnih krvnih sudova te analiza u gasnom analizatoru. Najniža zabilježena vrednost SjVO₂ je iznosila 51 %, zabilježena kod pacijenta iz grupe III, operisanog u OET, koji je u fazi klemovanja imao pad cerebralne oksigenacije za 15%, bez primjetne hemodinamske nestabilnosti. Volumenom i vazokonstruktorom se održavala kontrolisana hipertenzija sa vrednostima NIRS spektrometrije nižim 5-10% od ulaznih parametara. Nakon buđenja nije imao neurološki deficit. Ostale najniže zabilježene vrednosti si iz iste grupe, 53 % i 55% kod zahvata i u regionalnoj

anesteziji i OET gdje je dolazilo do pada arterijskog pritiska koji nije praćen padom cerebralne oksimetrije na kritične vrijednosti (\geq od 20% od ulaznih vrijednosti).

7.6. “Ratio Pressure Product” - RPP

RPP je vrijednost koja se dobije množenjem srčane frekvence sa sistolnim pritiskom izraženim u mmHg., a prema formuli $Rpp = fv \times \text{sistolni pritisak} / 1000$. Dobijeni proizvod se dijeli sa 1000 radi lakšeg i jednostavnijeg kalkulisanja i tumačenja. Vrijednosti koje se dobiju se kategoriju po tabeli.

Tabela 76. RPP vrijednosti

		N
Proizvod srčane frekvence i pritiska	Nizak	10-14,9
	Umjereno nizak	15-19,9
	Srednji	20- 24,9
	Srednji viši	25-29,9
	Visok	Preko 30

RPP predstavlja koristan a jednostavan pokazatelj srčane funkcije, odnosno stresa kojem je izložen miokard. Jedna je od važnijih determinanti za utošak kiseonika od strane srčanog mišića (MVO_2 - *oxygen consumption*). “ *Peak RPP* ” je vrednost RPP na vrhuncu vježbe/stresa i daje dobar uvid u potražnju miokarda za kiseonikom i srčani rad. Što je viša vrednost veći je i utrošak kiseonika u miokardu MVO_2 . Mogućnost dostizanja veće vrednosti je povezana sa adekvatnom koronarnom perfuzijom. Suprotno tome niske vrednosti sugerišu kompromitovanu koronarnu perfuziju i oslabljenu komorsku funkciju.

U sprovedenoj studiji se izračunavanje RPP produkta vršilo kod svih ispitanika, a posebna pozornost je bila na rezultatima kod pacijenata kojima je trebalo postići kontrolisanu hipertenziju radi očuvanja rSO₂, ili kod već hipertenzivnih pacijenata, kao orijentir koji govori do koje mjere se hipertenzija može tolerisati uzevši u obzir stanje kardiovaskularnog sistema, te vrednosti cerebralne oksimetrije, posebno u fazi klemovanja karotidnih arterija. Normalne vrednosti RPP se kreću od 12 u mirovanju do 22 u stanju stresa.

Nizak RPP je zabilježen u ukupno 55 slučajeva, najviše u grupi I (23) te po 15 u ostalim grupama.

Veći dio (62%) tih pacijenata je operisan u OET. Ujednačen broj umjerenih i srednjih vrednosti je zabilježen po grupama a kod III grupe zabilježena su i 4 slučaja umjereno visokog RPP.

U kontrolnoj grupi Peak RPP se kretao od 9 do 16, a kod velike većine pacijenata te grupe nisu se sprovodile mjere za manipulaciju pritiska - Hemodinamski stabilna grupa.

U grupi II Peak RPP raspon je iznosio od 9 do 23. U šest slučajeva je izazvana kontrolisana hipertenzija zbog niskog rSO₂, vazoaktivnim lijekovima i volumenom a raspon RPP je iznosio 9-16(6 pacijenata, dvije trećine OET) . U istom broju slučajeva sa RPP vrednostima od 14 do 23, krvni pritisak je limitiran ili snižen urapidilom te dubinom anestezije (BIS ispod 35 kod 2 pacijenta, 85% blok, ukupno sedam). U svakom od ovih slučajeva nije se sa pritiskom manipuliralo na račun rSO₂ vrednosti koje su bile stabilne, ali se pokušao smanjiti srčani rad odnosno utošak kiseonika.

U grupi III, hemodinamski najnestabilnijoj, *Peak RPP* vrednosti od 9 do 29 za pacijente kojima se korigovala hipotenzija, ili izazivala hipertenzija zbog niskog rSO₂ (21 pacijent, 65% OET), a RPP vrednosti od 13 do 22 kod pacijenata kojima se spuštala postojeća hipertenzija ili limitirao skok pritiska(9 pacijenata, 55% blok). Kod ovih pacijenata je primjećen i manji stepen okluzije suprotne strane (50-70%), odnosno slabije razvijene kolaterale, te sklonost organizma da povećanim krvnim pritiskom i očuvanom simpatičkom aktivnošću (blok anestezija) pokuša popraviti moždani perfuzioni pritisak.

Whitman u radu iz 2021 godine demonstrira RPP i MRPP (maksimum ili *Peak*) superiornost nad *Age predicted maximum heart rate* – APMHR i Heart Rate reserve- HRR, i istovremeno predlaže MRPP ” *cut point* “ od 25. Većina ispitanika studije pod beta blokerima ili nemogućnošću

dostizanja cut point vrednosti su smatrana rizičnijom kategorijom za razvoj kardiovaskularnog incidenta [116] Postoji dosta radova koji smatraju RPP adekvatnim indirektnim pokazateljem utroška kiseonika od strane miokarda[117,118]. U ovoj studiji se RPP koristio kao jednostavan marker do koje mjere je moguće poduprijeti kardiovaskularni sistem u odgovoru na sters (klemanje karotidnih sudova, kao i sama operacija i anestezija) odnosno koja je tačka u kojoj se moraju poduzeti mjere za “poštedu” miokarda? Odgovor nije jednostavan, zavisi od mnogo prethodno pomenutih faktora, često traži individualan pristup svakom pacijentu. U ovoj studiji je skok pritiska od 20-25% ,odnosno RPP 20-22 *peak* , od ulaznih vrednosti postavljen kao granica do koje ne treba intervenisati, odnosno koju treba postići u cilju očuvanja adekvatne rSO₂. U studiji nije zabilježen niti jedan kardiovaskularni incident.

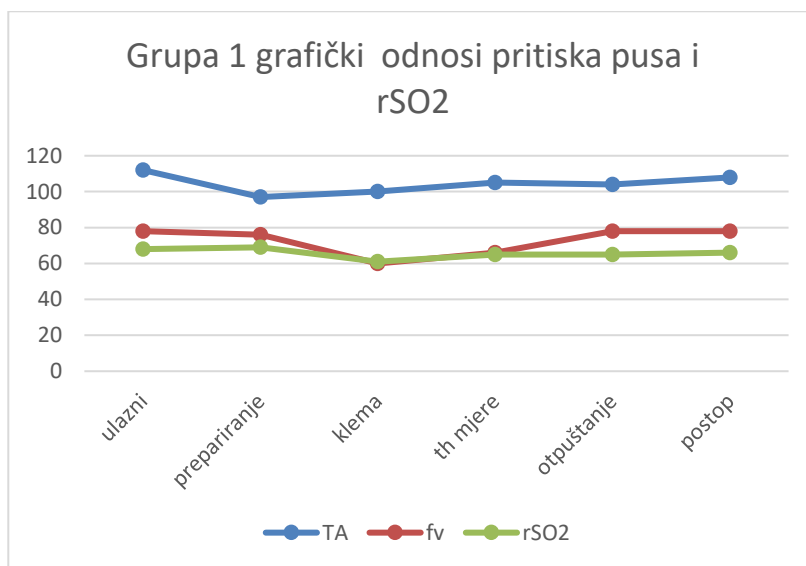
7.7. Korelacija arterijskog krvnog pritiska i NIRS vrednosti cerebralne oksimetrije

Sposobnost glatkih mišića krvnih sudova mozga da odgovore na promjene pritiska sistemske cirkulacije je ključni faktor u autoregulaciji moždane cirkulacije[119]. Može se reći da je autoregulacija moždane cirkulacije je intaktna kada ne postoji jaka ili značajna korelacija između krvnog pritiska i NIRS vrednosti [120] Svaki skok srednjeg arterijskog upritiska (MAP), u takvom očuvanom sistemu, dovodi do posljedične vazokonstrikcije sa redukcijom protoka kroz CNS. Ako je autoregulatorni sistem narušen protok krvi kroz mozak postaje direktno ovisan o sistemskom pritisku i pasivno raste sa porastom MAP-a. [121,122].

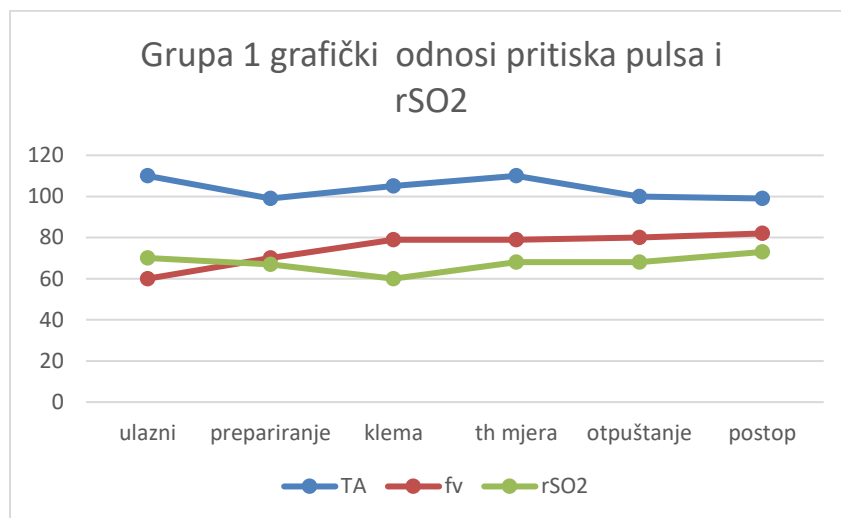
U sprovedenoj studiji u kontrolnoj grupi (grupa I) analizirajući korelaciju po fazama operativnog zahvata utvrđen je srednje jak stepen korelacije pritiska i NIRS vrednosti samo u fazi klemovanja karotidnih krvnih sudova. U ostalim fazama operativnog zahvata nije bilo statistički značajne korelacije ova dva parametra, pa ni u slučaju sprovedenih mjera za kontrolu pritiska. Pretpostavka da je značajna korelacija izostala zbog malog uzorka, svega četiri pacijenta, kao i zbog činjenice da se radilo o hemodinamski stabilnim pacijentima sa očuvanom autoregulacijom cerebralne cirkulacije, gdje je i zabilježena korelacija u fazi klemovanja suštinski bila bez kliničkog značaja.

Analizom vrednosti u odnosu na vrstu anestezije u trenutku klemovanja karotidnih krvnih žila a na osnovu rezultata Pearson-ove korelacije ($p=0,018$; $p=0,600$) utvrđeno je da je postojala statistički značajna ($p<0,05$) veoma jaka pozitivna korelacija, odnosno sa porastom pritiska rasla cerebralna oksimetrija kod pacijenata iz kontrolne grupe u blok anesteziji, za razliku od onih koji su primili OET anesteziju.

Na sledećim grafikonima je prikazan odnos pritiska pulsa i rSO2 “prosječnog “ pacijenta iz prve grupe gde je operativni zahvat rađen u OET i u regionalnoj anesteziji (blok)



Grafikon25. Terapijska mjera volumen, pad rSO2 10% , pad TA 10%. OET, okluzija 90 %, HTA, DM, nizak RPP, SjVO2 76, skok rSO2 , i TA 5%



Grafikon26. Terapijska mjera etilefrin , pad rSO2 14% i TA 4%. Blok anestezija, okluzija 80% HTA DM RPP IM, SjVO2 71 skok rSO2 i TA za oko 7%

Kod pacijenata Grupe II nije zabilježena statistički značajna korelacija po fazama operativnog zahvata, pa ni u fazi klemovanja ACC i ACI. Kod dvanaest pacijenata kod kojih su sprovedene mjere održavanja pritiska radi optimizacija rSO2 po Pearson- u takođe nije zabilježena značajna korelacija. *Spearman* – ovim testom korelacije linearnih vrednosti utvrđen je srednje jak stepen pozitivne korelacije kod pacijenata iz grupe II nad kojima su sprovedene mjere optimizacije krvnog pritiska radi održavanja adekvatnih vrednosti rSO2 **Rs = 0,61197, p = 0,00536.**

U odnosu na vrstu anestezije nije zabilježeni statistički značajan stepen korelacije između MAP i NIRS vrednosti niti kod pacijenata u regionalnoj niti kod pacijenata u OET. U blok anesteziji u ovoj grupi zabilježen je statistički značajan skok pulsa koji u sumaciji sa vrednostima krvnog pritiska (RPP) može pomoći u očuvanju cerebralneperfuzije u fazi klemovanja . *Penkamp*

u svom radu iz 2009 godine sugerije da je moguće tolerisati niži MAP uz uslov očuvanja zadovoljavajućih vrednosti rSO₂ [123]. Isti autor naglašava i određene limitacije u identifikaciji pacijenata sa mogućim perioperativnim cerebrovaskularnim incidentima, te traži odgovor na pitanje – koja je to *cut off* vrednost NIRS-a kod koje treba pomoći kardiocirkulatorni sistem? Prema dobijenim rezultatima iz grupe II čini se da je većina pacijenata pripadala kategoriji onih sa relativno očuvanim autoregulatornim mehanizmima [124], kod kojih nema značajne korelacije pritiska i oksimetrije, ali gdje ni promjene sistemskog krvnog pritiska ne utiču drastično na moždanu cirkulaciju (posječan pad MAP od 14 % dovodio je do prosječnog pada NIRS od 6,8%). Sprovedene mjere u dvanaest slučajeva iz ove grupe male su više preventivan nego kurativan karakter i bile su usmjerene na držanju pacijenata na distanci od *cut off* zone, te redukciji upotrebe šanta .

Grupa III (hemodinamski nestabilni pacijenti) pokazala je mnogo veću korelaciju između vrednosti MAP-a i NIRS-a. Po fazama operativnog zahvata jaka pozitivna korelacije se javlja u fazi klemovanja, a srednje jaka korelacija u fazi otpuštanja kleme sa karotidnih krvnih sudova. Kod svih pacijenata ove grupe su sprovedene mjere za kontrolu pritiska radi kompromitovanih vrednosti rSO₂. Kod dvadeset pacijenata su se koristili vazokonstriktori i volumen radi obezbjeđivanja zadovoljavajuće perfuzije mozga (13 OET, 7 blok) a kod deset pacijenata je krvni pritisak limitiran na vrednosti više do 25% od ulaznih parametara (pet OET, pet blok). Nakon sprovedenih terapijskih mjera utvrđen je jak stepen pozitivne korelacije između MAP i NIRS vrednoti kod pacijenata u blok anesteziji, i srednji stepen pozitivne korelacije kod pacijenata u OET.

Prema vrsti anestezije javila se jaka pozitivna korelacija u grupi blok anestezija naročito u fazi klemovanja i srednje jaka pozitivna korelacija u grupi OET. *Nielsen* se u svojoj studiji iz 2014 god. bavi pitanjem granični vrednosti NIRS , te sugerije 20% pada od ulaznih parametara visoko koincidira za rizikom od globalnih ili lokalnih ishemijskih promjena perioperativno [125].

Čitav spektar fizioloških i biohemijskih mehanizama može uticati na autoregulaciju cerebralne cirkulacije. Poznato je da mnoge bolesti (hipertenzija, dijabetes) ili određenja stanja (hiperkapnija, preležani CVI) remete autoregulatorne mehanizme. Cerebralna cirkulacija dosta zavisi i od očuvanosti kontralateralne strane te razvijenim kolateralama.

Akutne perioperativne promjene sistemskog krvnog pritiska česta su pojava kod pacijenata podvrgnutih operacijama karotidnih krvnih sudova. Česte su epizode i hipotenzije i hipertenzije. Loša kontrola sistemskog pritiska je povezana sa visokim procentom perioperativnih komplikacija. Dobra kontrola pritiska često je teška zbog velikog broja limitirajućih faktora. Poznato je da pacijenti predviđeni za CEA uz opasnost od razvoja možanog udara perioperativno, imaju i veći rizik od ostalih kardiovaskularnih komplikacija (veliki broj pratećih oboljenja, visok ASA). Karotidna hirurgija je posebna i po tome što su baroreceptori za kontrolu pritiska u *sinus caroticus* često zahvaćeni aterosklerotskim promjenama ili na „udaru“ operatera, pa je kontrola sistemskog pritiska dodatno otežana.

Preko 85% pacijenata iz grupe III odgovara ovom profilu. Prosječan pacijent iz grupe III je imao tri prateće bolesti (27% prethodni cerebrovaskularni incident, 80% aterosklerozu, 79% hipertenziju, te dijabetes u 45% slučajeva). Kod ovakvog profila pacijenata autoregulatorni mehanizmi cerebralne cirkulacije su najviše oštećeni. Paradoksalno, s obzirom na činjenicu da im moždana perfuzija zavisi direktno od sistemske cirkulacije, dobrom kontrolom pritiska najviše im se može i pomoći, i preoperativno kao i intraoperativno i nakon završene operacije.

Odnosi između arterijskog pritiska i NIRS vrednosti cerebralne oksimetrije, kao i sama hemodinamska kretanja u perioperativnom periodu zabilježena u ovoj studiji dovode do nekoliko prepoznatljivih obrazaca u kojima su se kretali hemodinamski i oksimetrijski parametri:

- Hemodinamski stabilan pacijent bez promjena (negativnih) rSO₂, kakvi su bili većinom u kontrolnoj grupi
- Hemodinamski stabilni pacijenti sa padom rSO₂ vrijednosti gdje se korekcija cerebralne oksigenacije vršila iziazivanjem blage hipertenzije. Ovaj scenario je najčešće bilježen u grupi II
- Hemodinamski nestabilan (hipotenzija) pacijent bez promjena u rSO₂, gdje su vrijednosti pritiska održavane blizu vrijednosti ulaznih parametara – grupa II
- Hemodinamski nestabilan (hipotenzija) pacijent sa padom vrijednosti rSO₂, gdje se kao terapijska mjera koristila kontrolisana hipertenzija ili optimizacija pritiska blizu vrijednosti ulaznih parametara grupa II i III
- Hemodinamski nestabilan (hipertenzija) pacijent bez promjena u rSO₂, kod kojih se pritisak kontrolisao do maksimalno 25% višim od ulaznih vrijednosti, grupa II i III

U sprovedenoj studiji zabilježena su postoperativno tri cerebrovaskularna incidenta, po jedan ishemijski CVI, reperfuzijski sindrom i tranzitorna ishemijska ataka, te šest slučajeva tranzitorne ishemije intraoperativno nakon klemovanja ACC i ACI kojima je ugrađen šant. Dva pacijenta su pripadala grupi II a sedam iz grupi III. U cijeloj studiji nije bilo smrtnih slučajeva (do 30 dana postoperativno).

NIRS cerebralna oksimerija u svakom slučaju predstavlja pouzdan monitoring zasićenosti moždanog tkiva kiseonikom. Ova metoda i pored nekih ograničavajućih faktora kao što su debljina lobanje, visoka senzitivnost sa relativno niskom specifičnošću, uticaj ekstrakranijalne cirkulacije, pruža korisne informacije o moždanoj cirkulaciji u „*real time*“ opsegu, kao u operacionoj Sali tako i kod kritično oboljelih u intenzivnoj njezi [126]. Pomenuti nedostaci se kompenzuju i kombinovanjem ove metode sa praćenjem nekih od dodatnih parametara te analizom njihovog međusobnog uticaja kao što su MAP, SjVO₂ (ova studija), transkranijalni Doppler, EEG, „*stump pressure*“ monitoring. *Keneth Brady* koristi NIRS kao kontinuirani monitoring cerebralne perfuzije radi individualizacije MAP-a radi očuvanja autoregulatornih mehanizama moždane cirkulacije kod pacijenata podvrgnutih kardiopulmonalnom by pass- u, poredi ga sa TC Doplerom [127]. Rivera u radu iz 2019 godine koristi NIR spektrometriju kao metod kojim optimizuje MAP kod komatoznih pacijenata te zaključuje kako „NIRS predstavlja moćnu alatku u terapiji baziranoj na restituciji autoregulacije kod kritično oboljelih“ [128,129]. Svakako da treba pomenuti značaj NIRS monitoringa i u pedijatrijsko/ neonatalnom uzrastu gdje se putem ove metode mogu dobiti korisne informacije o perfuziji parenhimskih organa u sklopu lijećenje kritično oboljelih pacijenata (MODS, ARDS, septični šok, kardiovaskularna hirurgija), u kontekstu kombinovanja spektrometrije sa ostalim metodama invazivno/neinvazivnog monitoringa [130,131].

8. ZAKLJUČCI

1. Nema značajne povezanosti između hemodinamskih parametara i vrednosti cerebralne oksimetrije kod hemodinamski stabilnih pacijenata
2. Postoji značajan stepen povezanosti hemodinamskih parametara i vrednosti cerebralne oksimetrije kod hemodinamski nestabilnih pacijenata
3. Vrednosti sistenskog arterijskog pritiska, od svih praćenih parametara najviše utiču na vrednost cerebralne oksimetrije
4. Korelacija arterijskog pritiska i cerebralne oksimetrije je najizraženija u fazi klemovanja karotidnih krvnih sudova, kod sprovedenih mjera za kontrolu pritiska i nakon otpuštanja kleme.
5. Nema značajne povezanosti između arterijskog pritiska i srčane frekvence u fazi klemovanja karotidnih krvnih sudova.
6. Vrsta anestezije utiče na korelaciju između arterijskog pritiska i cerebralne oksimetrije.
7. Oboljeli od dijabetesa i hipertenzije pokazuju najviši stepen povezanosti sa hemodinamskom nestabilnošću u odnosu na druge ispitanike.
8. Kontrolisana hipertenzija, do 25 % od ulaznih vrednosti krvnog pritiska (MAP), poboljšava vrednosti cerebralne oksigenacije.
9. Vrednosti cerebralne oksimetrije su pouzdan pokazatelj oksigenacije CNS -a
10. Održavanjem normotenzije/kontrolisane hipertenzije te optimalnih vrednosti cerebralne oksimetrije moguće je prevenirati nastanak cerebrovaskularnih incidenata intraoperativno.

Literatura

1. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. Autonomic Regulation of Cardiovascular Function.
2. Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Basic Neurochemistry, Siegel G, Agrano BV, Albers RW, Molino PV (Eds.). New York: Raven Press, 1989: pp. 565–590.
3. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res.* 1990; 66: pp. 8–17
4. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood–brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004; 16: pp. 1–13.
5. Mršlija BB, Kostić VS. Neurohemija u neurohirurškim bolestima, Medicinska knjiga. Beograd,1994.
6. Paulson OB, Strandgard S, Edvinson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab rev.* 1990 ; 2: 161 -192
7. Phillipis SJ, Whisnant JW. Hypertension and the brain. *Arch Intern med* .1992; 152: 938-945.
8. Hestad DJ, Kontos HA. In: handbook in Physiology: Cardiovascular SystemIII, Berne RM, Sperelakis N,(Eds.). Bethesda, MD: American Physiological Society, 1979: pp. 137-192.
9. Hossman KA. Variability thresholds and the penumbra of focal ishchemia *Ann Neurol.*1994;36: 557-565
10. Ossol G, Breeke JF, Mc Ellroy Yaggy K, Gokina MI. Miogenic tone, reactivity and forced dilatation: a tree- phase model of in vitro arterial myogenic behavior. *Am J Physiol Heart CIRC Physiol* 2002; 283: 2260-2267
11. Iadecola C. Cerebral circulatory disregulation in ischemia. *Cerebrovasc Diseases.* Ginsberg MD, Bogyslavsky J. Cambridge, MA: Blackwellw Sciens 1998; 319-332.

12. Euser AG, Cipolla MJ. Cerebral blood flow autoregulation and oedema formation during pregnancy in anesthetised rats. *Hypertension* 2007; 49: 334-340.
13. Massamoto K, Tanishita K. Oxygen transport in brain tissue. *J Biomech Eng.* 2009; 131: 84-92
14. Steiner LA AJ, Gupta AK, Mennon DK. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *Br J Anest.* 2003; 90: 784-796.
15. Taguchi T, Heistad DD, Kitazono t, Faraci FM. ATP sensitive K⁺ channels mediate dilatation of cerebral arterioles during hipoxya. *Circ Res.* 1994; 74:pp.1005-1008.
16. Hamman H, Vollmar JF. Cronische arterielle Verschlusskrankheit der supraaortalen Aneste Chirurg 1989; 60: 330.
17. American Heart Association. Stroke Statistic. *Heart and Stroke Guide*, 1998.
18. Breuger R. Kieffer E. *Surgery of the arteries to the head.* Springer – Verlag, New York, Berlin 1992.
19. Kendall RE, Marshall J. The role of hypotension in genesis of transient focal cerebral ishemic attac. *Br Med J* 1963; 2: 344-346.
20. Drake WE Jr, Drake MAI. Clinical and angiographic correlation of cerebrovascular insufficiency. *Am J Med* 1968; 45: 253-256.
21. Mršilja BB, Kostić SV. *Biološki osnovi terapije cerebrovaskularnih bolesti*, Medicinski fakultet Beograd, 1992.
22. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, McNamara P.: Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. *J Am Med Ass* 1981; 245:1442-5.
23. De Bakey ME, Crawford ES, Colley DA, Morris CG Jr. Surgical consideration of occlusive disease of innominate, carotid, subclavia and vertebral arteries. *Ann Surg* 1959; 149:690-710.

24. Colley DA, Al – Naaman YD, Carton CA. Surgical threatment of arteriosclerotic occlusion of common carotid artery. J Neurosurg 1956; 13:500-506.
25. www.galatrial.com
26. Naylor AR, Wildsmith JAW, McClure J, et al. Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy. Br J Surg 1991, 78: 1264-8.
27. Spencer MP, Thomas GI, Moehring M. Relation between middle cerebral artery blood velocity and stump pressure during carotid endarterectomy. Stroke 1992, 23:1439-45.
28. Abdelazeem Ali ED. EEG bispectral index during carotid endarterectomy. Midd East J Anesth 2003; Vol. 17(2); 287-293.
29. Wels BA, Keats AS, Cooley DA. Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anesthesia during temporary carotid occlusion. Surgery 1963; 54: 216-223.
30. J. M. Murkin Near infrared cerebral oxygenation monitoring
Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 13: 152-154, 2009
31. McCormick PW, Stewart M, Goetting MG et al. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygendelivery and hemodynamics. Crit Care Med 1991; 19: 89-97.
32. Josbis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardialoxygen sufficiency and circulatory parameters. Science1977; 198: 1264-7
33. Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, Okuno T, Kanoda T,Ohnishi Y, Kuro M. Effects of Hemoglobin Concentration, Skull Thickness, and the Area of the Cerebrospinal Fluid Layer on Near-infrared Spectroscopy Measurements. Anesthesiology2007; 106: 458-462

34. Gagnon RE, Macnab AJ, Gagnon FA, Blackstock D, LeBlanc JG. Comparison of two spatially resolved NIRS oxygenation indices. *J Clin Monit Comput* 2002; 17: 385-91
35. Dunham C, Sosnowski C, Porter J. Correlation of noninvasive cerebral oximetry with cerebral perfusion in the severe head injured patients: a pilot study. *J Trauma* 2002; 52: 40-46
36. Schwartz G, Litscher G, Kleinert R. Cerebral oximetry in dead subjects. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8: 189-193
37. Maeda H, Fukita K, Oritani S. Evaluation of post-mortem oximetry with references to the causes of death. *Forensic Sci Internat* 1997; 87: 201-210
38. Alexander HC, Kronenfeld MA, Dance GR (2002) Reduced postoperative length of stay may result from using cerebral oximetry monitoring to guide treatment. (abstract) *Ann ThoracSurg* 2002; 73: 373-C
39. Nielsen H, Boushel R, Madsen P, Secher H. Cerebral desaturations during exercise reversed by O₂ supplementation. *Am J Physiol* 1999; 277 (Heart Circ. Physiol. 46): H1045-H1052
40. Berlac PA, Rasmussen YH. Per-operative cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) predicts maternal hypotension during elective caesarean delivery in spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2005;14 (1): 26-31
41. Yao FF, Tseng CA, Ho CA, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturations is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 552-58
42. Edmonds HL Jr. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2002; 5: 225-28

43. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum*. 2004; 7 (5): E376-81
44. Dunham CM, Ransom KJ, Flowers LL, Siegal JD, Kohli CM. Cerebral hypoxia in severely brain-injured patients is associated with admission Glasgow Coma Score, computed tomographic severity, cerebral perfusion pressure, and survival. *J Trauma* 2004; 56: 482-91
45. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum*. 2004; 7 (5): E376-81
46. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Iglesias I, Bainbridge D, Schaefer B, Irwin B, Fox S. Monitoring Brain Oxygen Saturation During Coronary Bypass Surgery: A Randomized, Prospective Study. *Anesth Analg* 2007; 104; 51-8
47. Lewis KS Pharmacological review of postoperative hypertension *J Pharm Pract* 2002, Vol. 15 : 135-46
48. Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J. Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke, *Stroke*, 1997, vol. 28: 1671-6
49. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery, *Stroke*, 2003, vol. 34: 2290-301
50. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systematic review (see comments), *Br Med J*, 1997, vol. 315: 1571-7.
51. Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, Lenders JW. Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans, *J Physiol*, 2003, vol. 553(pg. 3-11

52. Yakhou L, Constant I, Merle JC, Laude D, Becquemin JP, Duvaldestin P. Noninvasive investigation of autonomic activity after carotid stenting or carotid endarterectomy, *J Vasc Surg*, 2006, vol. 44(pg. 472-9
53. Halm EA, Hannan EL, Rojas M, et al. . Clinical and operative predictors of outcomes of carotid endarterectomy, *J Vasc Surg*, 2005, vol. 42 (pg. 420-8
54. Salenius JP, Harju E, Riekkinen H. Early cerebral complications in carotid endarterectomy: risk factors, *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1990, vol. 31(pg. 162-7
55. Mangano DT, Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease, *N Engl J Med*, 1995, vol. 333 (pg. 1750 -6
56. Mackey WC, O'Donnell TF Jr, Callow AD. Cardiac risk in patients undergoing carotid endarterectomy: impact on perioperative and long-term mortality, *J Vasc Surg*, 1990, vol. 11pg. 226-33
57. Wong JH, Findlay JM, Suarez Almazor ME. Hemodynamic instability after carotid endarterectomy: risk factors and associations with operative complications, *Neurosurgery*, 1997, vol. 41pg. 35 -41
58. Russell DA, Gough MJ. Intracerebral haemorrhage following carotid endarterectomy, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, vol. 28 pg. 115 -23
59. Bove EL, Fry WJ, Gross WS, Stanley JC. Hypotension and hypertension as consequences of baroreceptor dysfunction following carotid endarterectomy, *Surgery*, 1979, vol.85(pg. 633-7
60. Gong XP, Li Y, Jiang WJ, Wang Y. Impaired dynamic cerebral autoregulation in middle cerebral artery stenosis, *Neurol Res*, 2006, vol. 28(pg. 76-81)
61. Nouraei SA, Al-Rawi PG, Sigauco-Roussel D, Giussani DA, Gaunt ME. Carotid endarterectomy impairs blood pressure homeostasis by reducing the physiologic baroreflex reserve, *J Vasc Surg*, 2005, vol. 41pg. 631-7
62. Comfere T, Sprung J, Kumar MM, et al. . Angiotensin system inhibitors in a general surgical population, *Anesth Analg*, 2005, vol. 100 pg. 636 -44

63. Ferrari AU. Modifications of the cardiovascular system with aging, *Am J Geriatr Cardiol*, 2002, vol. 11pg. 30-3
64. Ballotta E, Da Giau G, Saladini M, Abbruzzese E, Renon L, Toniato A. Carotid endarterectomy with patch closure versus carotid eversion endarterectomy and reimplantation: a prospective randomized study, *Surgery*, 1999, vol. 125 pg. 271-9
65. Mehta M, Rahmani O, Dietzek AM, et al. . Eversion technique increases the risk for post-carotid endarterectomy hypertension, *J Vasc Surg*, 2001, vol. 34 pg. 839-45
66. EamesPJ, BlakeM, DawsonSL, Panerai RB, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2002, vol. 72(pg. 467-72)
67. Gerraty RP, Gilford EJ, Gates PC. Watershed cerebral infarction associated with perioperative hypotension, *Clin Exp Neurol*, 1993, vol. 30 (pg. 82-9)
68. Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review, *Can Med Assoc J*, 2005, vol. 173 (pg. 779 - 88)
69. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery, *N Engl J Med*, 2005, vol. 353(pg. 349 - 61)
70. Comfere T, Sprung J, Kumar MM, et al. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population, *Anesth Analg* , 2005, vol. 100 (pg. 636 - 44)
71. Riles TS, Kopelman I, Imperato AM. Myocardial infarction following carotid endarterectomy: a review of 683 operations, *Surgery*, 1979, vol. 85 (pg. 249-52)
72. Robinson TG, Potter JF. Blood pressure in acute stroke, *Age Ageing*, 2004, vol.33(pg. 612)

73. Posner SR, Boxer L, Proctor M, Upchurch GR Jr, Stanley JC, Henke PK. Uncomplicated carotid endarterectomy: factors contributing to blood pressure instability precluding safe early discharge, *Vascular* , 2004, vol. 12 (pg. 278-84)
74. Scheinman M, Ascher E, Hingorani A, Yorkovich W, Gade P. Hemodynamic instability following carotid endarterectomy does not affect early discharge, *Cardiovasc Surg*, 1998, vol. 6 (pg. 470-4)
75. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients, *Stroke*, 1999, vol. 30(pg. 1751-8)
76. Gough MJ. The GALA trial—a summary of the findings, *Eur J Vasc Endovasc Surg* , 2008, vol. 36 pg. 505 -6
77. Tang TY, Walsh SR, Gillard JH, Varty K, Boyle JR, Gaunt ME. Carotid sinus nerve blockade to reduce blood pressure instability following carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis, *Eur J Vasc Endovasc Surg* , 2007, vol. 34 pg. 304-11
78. Eckstein NH, Ringleb P, Dofler A. Et al. The Carotid Surgery for Ischaemic Stroke Trial: a prospective observational study of CEA in the early period after stroke. *J Vasc Surg* 2002; 36(5): 997-1004.
79. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB. Survival and recurrence following stroke. The Frammingham study. *Stroke*. 1982; 13:290.
80. Baum HM, Robins M. The national survey of stroke. Survival and prevalence. *Stroke*. 1981; 12:59.
81. Robinson RG, Price TR. Post stroke depression disorders: A follow up study of 103 patients. *Stroke* 1982; 13:635.
82. Eckstein NH, Ringleb P, Dofler A. Et al. The Carotid Surgery for Ischaemic Stroke Trial: a prospective observational study of CEA in the early period after stroke. *J Vasc Surg* 2002; 36(5): 997-1004.
83. Cerebral Embolism task force. Cardiogenic Brain embolism- the second report. *Arch Neurol* 1989; 46:727-43.

84. Dunbabin DW, Sandercook P. Preventing stroke by the modification of risk factors. *Stroke* 1991; 21(4): 35-9.
85. Fitzgerald S, Phillipov G. Potential Pitfalls in Applying Carotid Endarterectomy Perioperative Morbidity and Mortality Rates. *Stroke* 2003; 34: 592.
86. Rosfors S, Hallerstam S, Urstad KJ. et al. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in carotid bifurcation. *Stroke* 1998; 29:1378-82.
87. Ghanasyam G, Ram K, Mohan R. et al. Ultrasonographic evaluation of carotid luminal diameter and plaques morphology in stroke patients. *N Jour Neurosc* 2008; 5: 78-81.
88. Marković MD, Davidović LB, Maksimović ZL i sar. Comparative analysis of conventional and eversion endarterectomy – prospective randomised study. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136 (11-12): 590-7.
89. Shapiro SD. Evolving concepts in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Cin Ches Med* 2000; 21(4): 621 – 32.
90. Davies MJ, Silbert BS, Scott DA et al. Superficial and deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a prospective study of 1000 blocks. *Reg Anesth* 1997; 22(5): 442-6.
91. Stoneham MD, Thompson JP. Arterial pressure management and Carotid Endarterectomy. *Br J Anesth* 2009; 102: 442 – 452.
92. Sinđelić R, Vlajković G, Davidović B, i sar. Komparacija uticaja opšte i regionalne anestezije na osnovne hemodinamijske parametre u toku karotidne endarterektomije. *Acta Chir Iugos* 2004; 51: 37-43.
93. Shah DM, Darlin RCI, Chang BB et al. Carotid endarterectomy in awake patient. *J Vasc Surg* 1994; 19:834.
94. Fioriani P, Sbarigia E, Speziale F. et al: General anesthesia vs cervical block and perioperative complications in carotid vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 37.

95. Davies MJ, Silbert BS, Scott DA et al. Superficial and deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a prospective study of 1000 blocks. *Reg Anesth* 1997; 22(5): 442-6.
96. Wechker RL, Dripps RD. Blood flow and oxygen consumption of the human brain during anesthesia producing thiopental. *Anesthesiology* 1951; 12:308.
97. Todd MM, Warner DS. A comfortable hypothesis – reevaluated. *Anesthesiology* 1992;76:161-164.
98. Ravussin P, deTribolet N. Total intravenous anesthesia with propofol for burst suppression in cerebral aneurysm surgery: preliminary report of 42 patients. *Neurosurgery* 1993; 32:326.
99. Hoffman WE, Thomas C, Albrecht RF. The effect of halothane and isoflurane on neurological outcome following incomplete cerebral ischaemia in the rat. *Anesth Analg* 1993; 76: 279-283.
100. Kirkin I, Kirkin M, Sičaja M. CEA unexpectedly result in optimise of blood pressure control. *Colegium Antropologicum* 33: 1229-31.
101. Giustiniano E, Alfano A et al. Cerebral oximetry during carotid clamping: is blood pressure raising necessary? *J Cardiovascular med (Hagerstown)*. 2010; 11(7): 522-8.
102. McCleary AJ, Dearden NM, Dickson DH et al. The differing effects of regional and general anesthesia on cerebral metabolism during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Surg* 1996; 12: 173- 181.
103. Wellman BJ, Loftus CM, Kresowik TF, et al. The differences in EEG changes during endarterectomy in local vs general anesthesia. *Neurosurg* 1998; 43: 769-773.
104. Wood M. Effect of general anesthesia on modulation of sympathetic nervous system. *Adv Pharm* 1994; 31: 449-458.
105. Roizen MF. Anesthesia goals for operations to prevent cerebrovascular insufficiency. *Clinical Neuroanesthesia* 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone, 103-122.

106. Calvey TAJ, Bollom P, Cruickshank J. Et al. Difference in cognitive function and protein S100 production after carotid endarterectomy under local or general anesthesia. *Br J Surg* 2000; 87: 490.
107. Spencer M. Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 1997; 28: 1845- 46.
108. Aimen N, Nagulib, Peter D, Winch et al. The correlation of Two Cerebral saturation monitoring with jugular bulb oxygen saturation in children undergoing cardiopulmonary Bypass for congenital heart surgery. *Journal of intensive care medicine*, August 15, 2016.
109. Michael B. Kim, Denham S. Ward et al. Estimation of jugular venous saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia. *Journal of Clinical monitoring and computing* 2000; 16: 191-9.
110. Jukić M. *Klinička Anesteziologija*. Medicinska Naklada, Zagreb 2005; 14: 169 – 73.
111. MD Stoneham, O. Warner. Blood pressure manipulating during awake carotid surgery to reverse neurological deficit after carotid cross-clamping. *Br J Anesth* 2001; 87:641-644.
112. Randall M. Shell, Daniel J. Cole. Cerebral monitoring: Jugular Venous oximetry, *Anesth Analg* 2000; 90: 559 – 566.
113. Lewis SB, Myburgh JA, Thornton EL, Reilly PL. Cerebral oxygenation monitoring by near infrared spectroscopy is not clinically useful in patients with severe closed-head injury: a comparison with jugular venous bulb oximetry. *Crit Care Med* 1966; 24: 1334-8.
114. Rohit S Looma et al. Correlation of Near-Infrared Spectroscopy Oximetry and Corresponding Venous Oxygen Saturations in Children with Congenital Heart Diseases *Pediatr Cardiol* 2022 Jan;43(1):197-206.

115. Hasim Abdul Khalic, Boris Schmitt. Comparison of regional transcranial oximetry with near infrared spectroscopy (NIRS) and jugular venous bulb oxygen saturation for the monitoring of cerebral oxygenation in infants and children *Biomed Tech/Biomed Eng* Nov 2000 45(11):328-32
116. Whitman M, Jenkins C. Rate pressure product age predicted maximum heart rate or heart rate reserved. *Am J Cardiovasc Dis*. 2021;11(4): 450-457.
117. Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M, Erikssen G, Thaulow E, Mundal R, Rodahl K. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16 year follow-up study of 1969 healthy men. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 667-669.
118. Pinkstaff S, Peberdy MA, , Kontos MC, Finucane S, Arena R. Quantifying exertion level during exercise stress testing using percentage of age predicted maximal heart rate, rate pressure product and perceived exertion. *Mayo Clin Proc*. 2010;85: 195-1100.
119. Whitman M, Jenkins C, Sabapathy S, Adams L. Comparison of heart rate blood pressure product vs age-predicted maximum heart rate as predictors of cardiovascular events during exercise stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 2019;124:528-533.
120. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* (1990) 2(2):161–92.
121. Beri Massa-Buck, Virginia Amendola Reagan McCloskey and Khodayar Rais-Bahrami Significant Correlation between Regional Tissue Oxygen Saturation and Vital Signs of Critically Ill Infants. *Front Pediatr* 2017;5:276.
122. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Chatfield D, Menon DK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* (2002) 30(4):733–8.

123. CWA Pencamp, ML Bots et al. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review *Euro J Vasc endovasc Surg* 2009 Nov;38(5):539-45.
124. da Costa CS, Greisen G, Austin T. Is near-infrared spectroscopy clinically useful in the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2015) 100(6):F558–61.
125. Henning N Nielsen Systematic review of near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygenation during non-cardiac surgery *Front Physiol* 2014 Mar 17;5:93.
126. Dimitry Viderman, Yerkin G Abdildin. Near – infrared spectroscopy in neurocritical care: a review of recent updates. *World neurosurgery* 2021, 151; 23-28-
127. Keneth B, Brien J, et al. Real time continuous monitoring of cerebral blod flow autoregulation using Near- infrared spectroscopy in patients udergoing cardiopulmonary by-pass. *Stroke* 2010;41: 1951-1956.
128. Rivera – Lara L, et al Optimizing MAP pressure in actuely comatose patients using cerebral autoregulation multimodal monitoring with Near- infrared spectroscopy. *Critical Care medicine* okt 2019, Vol 47; 10: 1409-1415.
129. Charles W Hogue, Annabelle Levine, Aaron Hudson, Choy Lewis. Clinical applications of Near-infrared spectroscopy monitoring in cardiovascular surgery. *Anesthesiology* 2021, 134(5): 784-791.
130. Mathew P. Kirschenet al. Deviation from NIRS -derived optimal blood pressure are associated with whorse outcomes after pediatric cardiac arest. *Resuscitation* Vol 168, nov 2021, 110-118.
131. David W Ashby, David M Gourlay et al. Utilizing Near- infrared spectroscopy to identify Pediatric trauma patientsneeding lifesaving interventions: A Retrospective study. *Pediatric Emergency Care* 2022, 38;(1): 193- 199.

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem da je
doktorska disertacija**

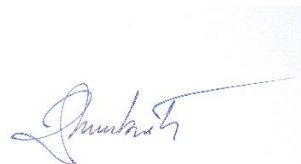
“ Uticaj hemodinamskih parametara na cerebralnu oksimetriju kod karotidnih endarterektomija”

“ Influence of hemodinamycs parameters on cerebral oximetry in cerotid endarterectomy “

- Rezultat sopstvenog istraživačkog rada
- Da disertacija u cjelini ili dijelovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- Da su rezultati korektno navedeni
- Da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica

U Banjaluci, maj 2022 god.

Potpis doktoranta



Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjaluci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjaluci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

“Uticaj hemodinamskih parametara na cerebralnu oksimetriju kod karotidnih endarterektomija”

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom

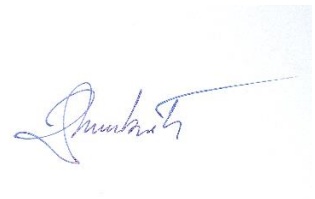
Doktorsku disertaciju sa svim priložima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

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

1. Autorstvo
2. Autorstvo nekomercijalno
3. Autorstvo nekomercijalno- bez prerade
- 4. Autorstvo nekomercijalno- dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo bez prerade
6. Autorstvo -dijeliti pod istim uslovima

U Banjaluci, maj 2022.

Potpis doktoranta



Izjava 3

Izjava o identičnosti elektronske i štampane verzije doktorske disertacije

Ime i prezime: Dragan Milošević

Naslov rada: “Uticaj hemodinamskih parametara na cerebralnu oksimetriju kod karotidnih endarterektomija”

Mentor: Prof dr Nebojša Lađević

Komentor: Prof dr Dragana Lončar Stojiljković

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjaluci.

U Banjaluci, maj 2022.
doktoranta

Potpis



—