

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Diana Kovačić

**UČINAK PRETHODNE TERAPIJE
ACETILSALICILNOM KISELINOM NA
AGREGACIJU TROMBOCITA I ISHOD
OPERACIJSKOG LIJEČENJA KOD
VASKULARNIH BOLESNIKA NAKON
ELEKTIVNIH OPERACIJA**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Diana Kovačić

**UČINAK PRETHODNE TERAPIJE
ACETILSALICILNOM KISELINOM NA
AGREGACIJU TROMBOCITA I ISHOD
OPERACIJSKOG LIJEČENJA KOD
VASKULARNIH BOLESNIKA NAKON
ELEKTIVNIH OPERACIJA**

Diplomski rad

Osijek, 2016

Ovaj je rad izrađen u Kliničkom bolničkom centru Osijek, pri Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku te na Klinici za kirurgiju, Kliničkom odjelu za vaskularnu kirurgiju

Mentor: izv. prof. dr. sc. Slavica Kvolik, prim. dr. med

Rad ima 36 listova, 5 tablica i 5 slika

ZAHVALA

Iskreno zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Slavici Kvolik, prim. dr. med. na uloženom vremenu, trudu, motivaciji i stručnim savjetima koji su mi pomogli u pisanju ovog diplomskog rada. Veliko hvala svim zaposlenicima Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje te Kliničkog odjela za vaskularnu kirurgiju KBC-a Osijek koji su pomogli u realizaciji rada. Naposljetku zahvaljujem obitelji, prijateljima, Dariju i svima koji su mi kroz godine studija pružali beskrajnu podršku, utjehu, ljubav i snagu za dalje.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	II
1. UVOD	1
1.1. Agregacija trombocita i acetilsalicilna kiselina.....	1
1.1. Ateroskleroza karotidnih arterija.....	3
1.2. Karotidna endarterektomija.....	5
1.3. ASA klasifikacija	6
2. HIPOTEZA.....	7
2. CILJEVI RADA	8
3. MATERIJAL I METODE.....	9
3.1 Materijal	9
3.2 Metode.....	9
3.3 Statističke metode	9
4. REZULTATI	11
5. RASPRAVA	23
6. ZAKLJUČAK.....	29
7. SAŽETAK.....	30
8. SUMMARY.....	31
9. LITERATURA	32
10. ŽIVOTOPIS.....	35

POPIS KRATICA

ADP – adenzin difosfat

TXA₂ – tromboksan A₂

PAR – proteazom-aktivirani receptori

GP – glikoprotein

ASK – acetilsalicilna kiselina¹

COX – ciklooksigenaza

PGI₂ – prostaglandin I₂

LDL – lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein*)

HDL – lipoprotein visoke gustoće (eng. *high-density lipoprotein*)

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. *computed tomography*)

MR – magnetska rezonancija (eng. *magnetic resonance*)

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

ASA – Američko društvo anesteziologa (eng. *American Society of Anesthesiologists*)

KBC – Klinički bolnički centar

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *Body mass indeks*)

¹ U ovom diplomskom radu ta će se skraćenića upotrijebiti mnogo puta. Ukoliko se navodi u imenu ispitanih skupina, ostati će nepromijenjena, dakle u svom nominativnom obliku. U ostalim slučajevima deklinirati će se kao skraćenića muškog roda.

1. UVOD

1.1. Agregacija trombocita i acetilsalicilna kiselina

Trombociti se u fiziološkoj hemostazi brzo mobiliziraju na mjesto oštećenja krvne žile i sprječavaju krvarenje formiranjem trombocitnog čepa. Postoji nekoliko koraka u aktivaciji trombocita: adhezija, promjena oblika trombocita, reakcija oslobađanja i agregacija. Progresija ovih različitih svojstava dovodi do stvaranja čepa koji okludira mjesto oštećenja i sprječava gubitak krvi. Rizik od krvarenja prisutan je kada je broj trombocita smanjen ili je njihova funkcija oštećena. S druge strane, nepravilno stvaranje tromba može biti zbog porasta broja trombocita ili njihove reaktivnosti. Aktivirani trombociti adheriraju i agregiraju unutar aterosklerotskih lezija, formirajući arterijski tromb koji može izazvati tromboembolijsku bolest poput moždanog udara ili infarkta miokarda, koji su dva glavna uzroka morbiditeta i mortaliteta u zapadnom svijetu (1).

Tri su glavna receptora na membrani trombocita koji dovode do njihove aktivacije: TXA₂ (tromboksan A₂) receptori, ADP (adenozin difosfat) receptori i trombinski receptori (PAR – proteazom-aktivirani receptori). Aktivacija navedenih faktora dovodi do promjene oblika trombocita, ekspresije protupalnih molekula, ekspresije prokoagulacijske aktivnosti, potenciranja agregacije drugim protrombotičkim faktorima poput kolagena i konverzije glikoproteina (GP) IIb/IIIa u aktivni oblik, što omogućuje adheziju trombocita jedan na drugi i u konačnici stvaranje čepa (2).

Antiagregacijski lijekovi koji se najčešće koriste jesu acetilsalicilna kiselina (ASK) i antagonisti P₂Y receptora, poput klopidogrela. ASK inhibira ciklooksigenazu-1 (COX-1) i time blokira nastanak tromboksana A₂ te smanjuje formiranje tromba. Antagonisti P₂Y smanjuju sekundarni odgovor na adenzin difosfat (ADP) oslobođen iz aktiviranih trombocita. ASK djeluje neselektivno i, osim tromboksana, inhibira nastanak drugih prostanoida u tijelu, posebno prostaglandina I₂ (PGI₂) u endotelnim stanicama, što dovodi do povećanog krvnog tlaka i povezano je s povećanjem ukupnog kardiovaskularnog rizika (3).

Dokazi koji podržavaju upotrebu antitrombotske terapije u asimptomatskih pacijenata s karotidnom aterosklerozom neadekvatni su, dok su dokazi o upotrebi antitrombotske terapije

za sekundarnu prevenciju rekurentnog moždanog udara u simptomatskih pacijenata uvjerljiviji. Monoterapija ASK-om u pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj endarterektomiji dokazano smanjuje relativni rizik od tromboembolijskog moždanog udara za 20 - 25 %. Ipak, 2 - 5 % pacijenata pretrpjet će ishemijski moždani udar u perioperativnom razdoblju. Niska doza ASK-a (81 - 325 mg) čini se djelotvornijom od viših doza, a doza koja je kod nas uvriježena iznosi 100 mg jedanput dnevno. Terapija ASK-om ne smije biti prekinuta prije endarterektomije jer rizik od perioperativnog infarkta miokarda zbog povlačenja ASK-a nadmašuje rizik od teških i fatalnih krvarenja (4). Zbog navedenih razloga terapija ASK-om treba se provoditi prije i poslije operacije. Zabilježeno je da pacijenti koji uzimaju kombiniranu terapiju ASK-a i klopidozela u perioperativnom razdoblju imaju 0,4 – 1 % viši rizik od jakog krvarenja u usporedbi s monoterapijom ASK-om, stoga se predlaže da se o upotrebi klopidozela odlučuje od slučaja do slučaja (4).

Problem varijabilnog odgovora pacijenata na ASK još uvijek je sporan. Moguća je povezanost egzogenih, više nego endogenih čimbenika, za koje se očekuje da se često pojavljuju i da se mogu lako identificirati i kontrolirati, uključujući interakciju rizičnih čimbenika ateroskleroze i lijekova (5).

S obzirom na dosadašnje podatke, ne preporučuje se rutinsko korištenje ASK-a u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Odluka o korištenju mora biti individualna na osnovi pacijentova rizika od kardiovaskularne bolesti i rizika od krvarenja, posebno jakih gastrointestinalnih i intrakranijalnih krvarenja (6).

Unatoč pozitivnim učincima ASK-a i antagonista ADP-receptora, ovi lijekovi povezani su s važnim kliničkim ograničenjima, uključujući visok rizik nastanka ishemijskih događaja, povišen rizik od krvarenja i varijabilnu inhibiciju aktivacije trombocita. Rizik od ishemijskih moždanih udara objašnjen je činjenicom da ASK i antagonisti P2Y receptora inhibiraju samo puteve hemostaze u kojima sudjeluju tromboksan A₂ i ADP. Ostali putevi aktivacije trombocita poput puta aktiviranog trombinom (najpotentnijim aktivatorom trombocita) ostaju aktivni. Nedostatak inhibicijskog učinka na druge puteve aktivacije trombocita omogućuje stalnu reaktivnost trombocita u prisutnosti potentnih agonista kao trombina, na taj način povećavajući rizik od rekurentnih trombotskih incidenata i smrti. Povećan rizik od krvarenja još je jedna značajna klinička prepreka oralne antiagregacijske terapije. Nastaje zbog

interferencije lijekova s TXA2 i ADP putevima aktivacije trombocita koji su važni za normalnu hemostazu. ASK je povezana s većim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja u većim dozama, a uz dodatak klopidogrela taj se rizik još povećava (7).

1.1 Ateroskleroza karotidnih arterija

Desna zajednička karotidna arterija ima svoj izvor u *truncusu brachiocephalicusu*, a lijeva zajednička karotidna arterija polazi od aortalnog luka. Karotidno račvište na unutarnju i vanjsku karotidnu arteriju nalazi se u razini četvrtog vratnog kralješka. Karotidna arterija nalazi se površinski i ultrazvučni pregled obično je moguć bez većih poteškoća. Histološki gledano, stijenka zajedničke karotidne arterije sastoji se od tri sloja. *Tunica intima* unutarnji je sloj endotelnih stanica, a između intime i medije nalazi se unutarnja elastična lamina. *Tunica media* građena je od uzdužnih glatkih mišićnih stanica okruženih vezivnim tkivom. *Tunica adventitia* vanjski je sloj, većim dijelom ugrađen u okolna tkiva.

Ateroskleroza je sustavna kronična upalna bolest. Može uzrokovati kardiovaskularne bolesti, koje su najčešći uzrok smrti u svijetu. Disfunkcija endotela smatra se funkcionalnim okidačem za aterosklerozu. Opisani su infiltracija LDL-kolesterola u endotel, LDL-depoziti u intimi i prateći oksidativni i enzimatski procesi. Kompleks intima-medija arterijske stijenke igra esencijalnu ulogu u patogenezi ateroskleroze i može pokazivati različite stadije razvoja bolesti: hipertenzivna hipertrofija stanica medije može se naći u ranim stadijima ateroskleroze, dok se karotidni plakovi češće viđaju u kasnijim stadijima bolesti, što može biti uzrokovano upalom, oksidacijom, disfunkcijom endotela i/ili proliferacijom glatkih mišićnih stanica. Formacije plaka u karotidnoj bifurkaciji i unutarnjoj karotidnoj arteriji vezane su uz hiperlipidemiju i infarkt miokarda, a zadebljana intima zajedničke karotidne arterije pokazuje jaču povezanost s hipertenzijom i moždanim udarom (8).

Karotidne arterije krvne su žile s velikim protokom krvi jer se 20 % srčanog minutnog volumena dostavlja mozgu najvećim dijelom kroz karotidne arterije promjera 4 - 5 milimetara. Protok je značajnije narušen na bifurkaciji, račvištu unutarnje i vanjske karotidne arterije. Turbulencija krvi uzrokuje oštećenja stijenke arterije. Teorija aterogeneze predlaže da se plak stvara na tom mjestu (9).

Bolest karotidnih arterija odgovorna je za oko 30 % ishemijskih moždanih udara, što je treći vodeći uzrok smrtnosti i najčešći uzrok invalidnosti u razvijenim zemljama. Primarni je mehanizam ishemijskog moždanog udara nastalog zbog karotidne arterijske bolesti embolija uzrokovana rupturom karotidnog plaka. Stabilnost plaka određena je njegovom strukturom te lokalnom hemodinamikom, uključujući arterijski tlak i protok. Tipičan karotidni aterosklerotski plak sastoji se od nekrotične srži bogate lipidima, hemoragije u plaku i kalcija, prekrivenog fibroznom kapom (10).

Ateroskleroza je bolest visoke prevalencije u starijoj populaciji. Prema nedavnim epidemiološkim istraživanjima do 5 % žena i 12 % muškaraca u dobi preko 80 godina imaju asimptomatsku umjerenu stenozu karotidnih arterija (suženje promjera 50 - 70 %), dok 1 – 3 % ima tešku karotidnu stenozu (suženje promjera više od 70 %). Sadašnje smjernice preporučuju kiruršku ili endovaskularnu revaskularizaciju u pacijenata s asimptomatskom stenozom karotidnih arterija većom od 60 % i očekivanim trajanjem života više od 5 godina (11).

Uz stenozu karotide razlikujemo i subokluziju, koja predstavlja suženje krvne žile 95 - 99 % lumena, i okluziju, koja predstavlja potpuno začepljenje lumena karotide (100 %) (12).

Ateromski plak kao rezultat kolesterolskih depozita i stanične proliferacije sužava lumen arterije, mijenja protok krvi i pomaže stvaranje tromba i embolusa. Potvrda arterijske karotidne bolesti i procjena stupnja stenozе postiže se prikazivanjem krvnih žila ultrazvukom, CT i MR angiografijom.

Konzervativna terapija za sprječavanje moždanog udara usmjerena je na utjecaj na promjenjive čimbenike rizika. Oslonac terapije čine antitrombotici, antihipertenzivi, dislipidemiци, antiaritmici i antidijabetici. Uključena je i stalna edukacija, praćenje pacijenta, poticanje zdravih životnih navika poput pravilne prehrane, smanjenog unosa alkohola, vježbanja i prestanka pušenja (13).

1.2. Karotidna endarterektomija

Karotidna endarterektomija profilaktička je operacija. Izvodi se u pacijenata koji imaju rizik od moždanog udara zbog embolusa iz ateromatskog plaka na bifurkaciji karotidne arterije. Dvije grupe pacijenata kandidati su za ovaj operacijski zahvat: simptomatski pacijenti, koji imaju aktivan plak koji dovodi do tranzitornih ishemijskih ataka (TIA) i/ili reverzibilnih ishemijskih neuroloških deficita, te asimptomatski pacijenti, koji imaju dokazanu bolest na bifurkaciji, ali bez nedavnog javljanja neuroloških događaja koji se mogu pripisati ovoj leziji. Karotidna endarterektomija izvodi se u regionalnoj ili općoj anesteziji. Nakon pažljivog kirurškog otvaranja karotidna bifurkacija isključuje se iz cirkulacije. Arterija se otvara i odstranjuje se plak, u našoj ustanovi najčešće everzivnom endarterektomijom. U ovome se zahvatu arterija presijeca i izvrne kako bi se uklonio plak. Druga je mogućnost uzdužni rez, nakon kojeg se arterija zašije kako ne bi došlo do ponovne stenoze. Nužno je voditi računa o uklanjanju plaka u potpunosti da bi se spriječio nastanak postoperativne embolije.

Odluka o potrebi postavljanja šanta obično se donosi tijekom operacije. Ako je pacijent budan, anesteziolog mora biti u stalnom verbalnom kontaktu s njim. Postane li pacijent zbunjen ili nemiran, prestane odgovarati na zapovijedi ili prestane komunicirati, to ukazuje na moždanu ishemiju i indicirano je postavljanje šanta. To su najčešće plastične cjevčice koje vode krv iz zajedničke karotidne arterije u unutarnju karotidnu arteriju i omogućuju protok krvi u mozak tijekom operacije. Akutne su komplikacije postavljanja šanta embolija, ozljede intime krvne žile ili karotidna disekcija. Povećan je rizik nastanka lokalnih komplikacija poput hematoma, ozljede živaca, infekcije i kasne karotidne restenoze. Dvije su najveće perioperativne komplikacije cerebrovaskularni incidenti i infarkt miokarda. Iako je klemanje karotidnih krvnih žila tijekom operacije velik hemodinamički poremećaj za moždani protok, većina moždanih udara nakon operacije nastaje zbog embolizacije i tromboze. Pacijenti s bolesti karotidnih arterija imaju visoku incidenciju bolesti koronarnih arterija. Česte su postoperativna hipertenzija i hipotenzija. Nizak sistolički i srednji arterijski tlak mogu kompromitirati perfuziju miokarda i predisponirati nastanku tromboze unutarnje karotidne arterije. S druge strane, hipertenzija može uzrokovati ishemiju miokarda i cerebralnu hiperperfuziju. Nakon karotidne endarterektomije između 1 - 3% pacijenata razvit će dramatično povećanje moždanog protoka kroz srednju moždanu arteriju. Taj poremećaj

naziva se hiperperfuzijski sindrom, a praćen je ipsilateralnom glavoboljom, hipertenzijom, konvulzijama i fokalnim neurološkim deficitima. Ako se ne liječi pravilno, može dovesti do nastanka moždanog edema, intracerebralnog ili subarahnoidalnog krvarenja te smrti (14).

1.3. ASA klasifikacija

Klasifikacija Američkog društva anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists*, ASA) standardni je dio preoperativnog pregleda kirurških pacijenata. Primarna vrijednost ASA bodovanja cjelokupni je pristup fizikalnom statusu pacijenta prije operacije. Sustav se sastoji od šest kategorija: ASA I zdravi su pacijenti, ASA II pacijenti s blagom sistemnom bolesti, ASA III pacijenti sa srednje teškom bolesti, ASA IV pacijenti s teškom sistemnom bolesti koja ugrožava život, ASA V umirući su pacijenti i ASA VI pacijenti s moždanom smrću čiji se organi pripremaju za eksplantaciju (15).

Istraživanjima je uočena specifična korelacija između ASA statusa i duljine trajanja operacije, intraoperativnog gubitka krvi, duljine hospitalizacije, pojave postoperativnih infekcija te sveukupnih stopa mortaliteta i morbiditeta. Objavljene apsolutne stope smrtnosti iznose 0 – 0,3 % za ASA I, 0,3 - 1,4 % za ASA II, 1,8 - 4,5 % za ASA III, 7,8 – 25,9 % za ASA IV i 9,4 - 57,8 % za ASA V. Snažna povezanost kategorije u koju je pacijent svrstan i perioperativnog ishoda dovela je do prihvaćanja ASA sustava kao prediktora rizika za anesteziološki postupak i operaciju (16).

Uz ASA klasifikaciju, terapija ASK-om mogla bi imati učinka na poslijeoperacijski ishod bolesnika. Brojni liječnici, anesteziolozi i kirurzi stava su da je terapiju ASK-om potrebno prekinuti prije operacije kako bi se oporavila trombocitna funkcija. U takvome je pristupu uobičajeno prekinuti terapiju ASK-om 4 - 6 dana prije operacije kako bi se agregacija trombocita normalizirala, a antikoagulacijsku terapiju kod bolesnika u tome vremenu provoditi heparinom. Zbog te terapije premoštenja operacijski se zahvat odgađa na nekoliko dana, što je uzrokom izmjena operacijskih planova i stvaranja dodatnih troškova. Do sada u našoj populaciji nisu provedene studije o tome je li promijenjen ishod elektivnih vaskularnih operacija kod bolesnika koji su uzimali ASK u odnosu na one koji nisu imali taj lijek u terapiji.

2. HIPOTEZA

1) Agregacija trombocita neće biti izvan granica referentnog raspona (43 - 90 internacionalnih jedinica po laboratoriju KBC-a Osijek) kod bolesnika koji su u perioperacijskom razdoblju uzimali ASK u dozi od 100 mg.

2) Učestalost komplikacija nakon operacije, poput akutnog infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta, te poslijeoperacijske smrti bit će manja u skupine bolesnika koji su u perioperacijskom razdoblju uzimali ASK u odnosu na kontrolnu skupinu koja ju nije uzimala (bez ASK).

2. CILJEVI RADA

- 1) Ispitati razlikuju li se vrijednosti agregacije trombocita od vrijednosti referentnog raspona kod bolesnika koji su u perioperacijskom razdoblju uzimali ASK.
- 2) Ispitati postoji li razlika u učestalosti infarkta miokarda nakon elektivnih operacija između skupina bolesnika koji su u perioperacijskom razdoblju uzimali ASK i bolesnika koji nisu uzimali ASK.
- 3) Ispitati postoji li razlika u učestalosti cerebrovaskularnog inzulta nakon elektivnih operacija između skupina bolesnika koji su u perioperacijskom razdoblju uzimali ASK i bolesnika koji nisu uzimali ASK.
- 4) Ispitati postoji li razlika u mortalitetu nakon elektivnih operacija između skupina bolesnika koji su u perioperacijskom razdoblju uzimali ASK i bolesnika koji nisu uzimali ASK.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Materijal

U ovoj retrospektivnoj studiji i pregledu povijesti bolesti pregledane su povijesti bolesti i anesteziološke liste 114 vaskularnih bolesnika operiranih u razdoblju od 15. listopada 2009. do 07. svibnja 2016. Od grupe ispitanih, 72 bolesnika bilo je u skupini ASK, a 42 bolesnika u skupini bez ASK. Agregacija trombocita po evidenciji koagulacijskog laboratorija mjerena je kod 37 ispitanika iz skupine ASK i kod devetero ispitanika skupine bez ASK. Za neke od njih zabilježen je podatak o vremenu proteklom od uzimanja zadnje tablete ASK-a.

3.2 Metode

Prikupljeni su sljedeći demografski podatci: dob, spol, indeks tjelesne mase i ASA status. Određivana je vrijednost agregacije trombocita, zabilježeni komorbiditeti ispitanika, broj lijekova koje koriste, preoperacijske laboratorijske vrijednosti, duljina trajanja operacije, vrsta anesteziološkog postupka, intraoperacijski pokazatelji poput vremena u kojem je bila postavljena stezaljka na krvnoj žili, tzv. duljine klemanja karotidnih arterija, vremena hemostaze, tj. onog vremena od zatvaranja krvne žile do kraja operacije, duljina postoperativnog oporavka, boravak u jedinici intenzivnog liječenja, komplikacije te konačan ishod operacije. Komplikacije koje su se analizirale bile su pojava hematoma i potreba ponovne operacije, infekcije rane, neurološki deficiti, produženi oporavak nakon anestezije, hemodinamska nestabilnost, mučnina te tromboembolijski incidenti. Specifični ishodi čija se učestalost promatrala u dvije skupine jesu trajanje operacije, duljina boravka u sobi za poslijeoperacijski nadzor, poslijeoperacijski otpust kući, rani i zaostali poslijeoperacijski deficiti, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja, akutni infarkt miokarda i smrt. Svi podatci vezani za ishod skupine ASK uspoređeni su sa s podacima skupine bez ASK.

3.3 Statističke metode

Svi podatci uneseni su i analizirani uporabom statističkog programa SPSS za Windows (inačica 20.0, SPSS Inc; Chicago, IL, SAD). Za demografske podatke i druge kontinuirane varijable izračunata je aritmetička sredina i standardna devijacija, dok je za nominalne vrijednosti prikazan ukupan broj. Korištene statističke metode jesu dvostrani Studentov t-test

Materijal i metode

za različite varijance i χ^2 test ili Fisherov egzaktni test za usporedbe s malim brojem ishoda. Povezanost agregacije trombocita i vremena uzimanja ASK-a uspoređena je primjenom Pearsonove korelacije. Duljina bolničkog liječenja među skupinama uspoređena je medijan testom. Statistički značajnom razlikom smatrala se $P < 0,05$.

4. REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 114 bolesnika, od kojih je 72 bilo na terapiji ASK, a 42 bez terapije ASK.

Od 72 bolesnika u skupini ASK bilo je 54 muškaraca i 18 žena. U skupini bez ASK bilo je 28 muškaraca i 14 žena (χ^2 test, $P = 0,339$). Raspon dobi bolesnika kretao se od 37 do 80 godina, s aritmetičkom sredinom od 66,7 i standardnom devijacijom od 8,4 u prvoj skupini, a u drugoj skupini raspon godina kretao se od 51 do 79 godina, s aritmetičkom sredinom od 67,7 i standardnom devijacijom 7,9 (Studentov t-test, $P = 0,526$).

Aritmetička sredina indeksa tjelesne mase iznosila je 27,5 sa standardnom devijacijom od 4,0 u prvoj skupini i 27,8 sa standardnom devijacijom od 3,8 u drugoj skupini (Studentov t-test, $P = 0,764$). Nije utvrđena statistički značajna razlika između indeksa tjelesne mase u ispitivanim skupinama.

Svi su ispitanici bili vaskularni bolesnici podvrgnuti elektivnim operacijama krvnih žila. Najčešća dijagnoza kod ispitanika bila je stenoza, subokluzija ili okluzija karotidnih arterija. Nekoliko ispitanika imalo je druge dijagnoze kao što su ruptura abdominalne aneurizme, ozljeda površinske femoralne arterije te varikozni sindrom vena potkoljenice (Tablica 1). Ispitanici dviju skupina nisu se razlikovali po raspodjeli otpusnih dijagnoza (χ^2 test, $P = 0,219$).

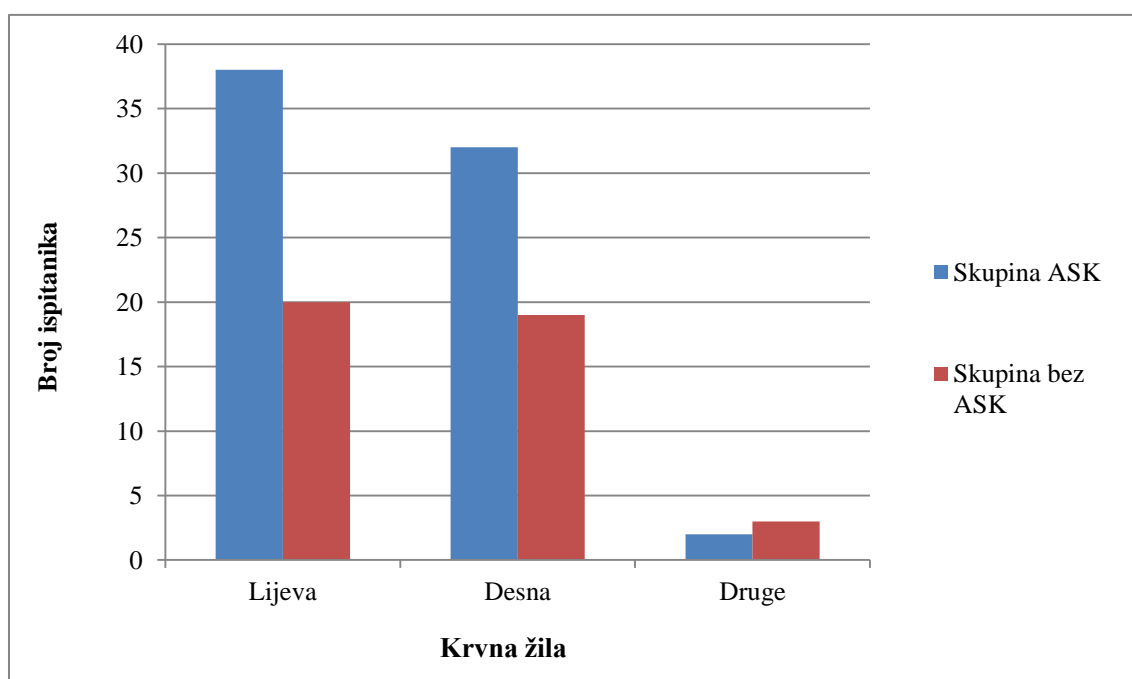
Tablica 1. Otpusne dijagnoze u obje skupine ispitanika

Dijagnoza	Broj ispitanika	
	Skupina ASK*	Skupina bez ASK*
Stenoza	48	35
Subokluzija	10	2
Okluzija	2	1
Kombinacija	8	2
Druge dijagnoze	4	2

* acetilsalicilna kiselina

U skupini ASK 62 ispitanika imalo je simptomatske stenozе, subokluzije ili okluzije krvnih žila, a petero ispitanika bilo je asimptomatsko. U skupini bez ASK 33 ispitanika bilo je simptomatsko, a petero nije imalo simptome (χ^2 test, $P = 0,490$). Nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina ispitanika s obzirom na pojavnost simptoma.

Iako je nešto češće operacija bila na lijevoj nego na desnoj strani, ispitane skupine nisu se razlikovale ni prema strani operacije (χ^2 test, $P = 0,842$, slika 1).



Slika 1. Broj ispitanika u promatranim skupinama s obzirom na stranu operacije (ASK - acetilsalicilna kiselina)

Bolesnici su bili podvrgnuti trombendarterektomiji unutarnje karotidne arterije (TEA) ili perifernih krvnih žila poput femoralne ili poplitealne arterije, resekciji aneurizme abdominalne aorte te drugim kirurškim zahvatima, kao što je šivanje ozljede femoralne arterije ili operacija varikoznih vena potkoljenice (Tablica 2). Nije zabilježena razlika u učestalosti pojedinih operacija između dviju ispitanih skupina (χ^2 test, $P = 0,970$).

Tablica 2. Broj ispitanika i vrsta vaskularnog kirurškog zahvata u obje skupine

Naziv operacije	Broj ispitanika	
	Skupina ASK*	Skupina bez ASK*
TEA [†] karotidnih arterija	64	37
TEA [†] perifernih arterija	4	3
Resekcija AAA [‡]	1	0
Druge operacije	3	2

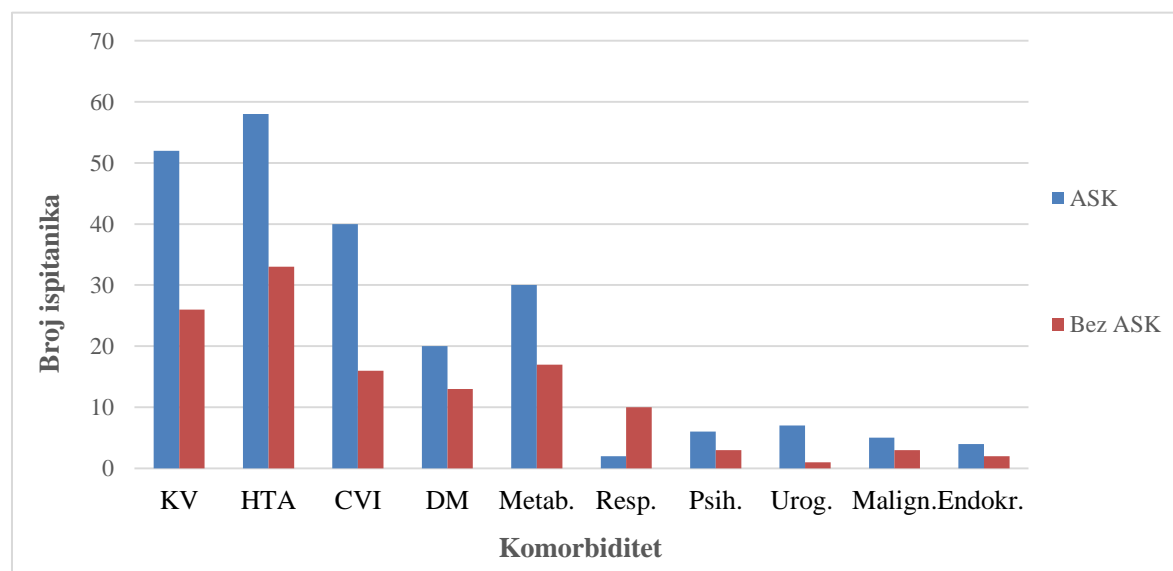
* acetilsalicilna kiselina, [†] trombendarterektomija, [‡] aneurizma abdominalne aorte

Utvrđen je značajan komorbiditet u pripadnika objiju skupina. Također, ispitane su pridružene kardiovaskularne bolesti uključujući akutni infarkt miokarda, anginu pectoris, bolove u prsima, kardiomiopatije i bolesti krvnih žila.

Zasebno je analizirana učestalost hipertenzije i dijabetesa melitusa. Cerebrovaskularni komorbiditeti obuhvaćali su tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) i preboljeni moždani udar uz zaostali neurološki deficit poput hemipareze ili disfazije. Najčešća metabolička bolest bila je hiperlipidemija.

Pušenje (teški kronični pušači), kronična opstruktivna plućna bolest i astma uvrštene su u respiratorne komorbiditete, a posttraumatski stresni poremećaj i anksiozno-depresivni poremećaj u psihijatrijske komorbiditete. Od pridruženih bolesti urogenitalnog sustava bila je česta pojava kroničnog bubrežnog zatajenja i bolesti prostate kod muškaraca.

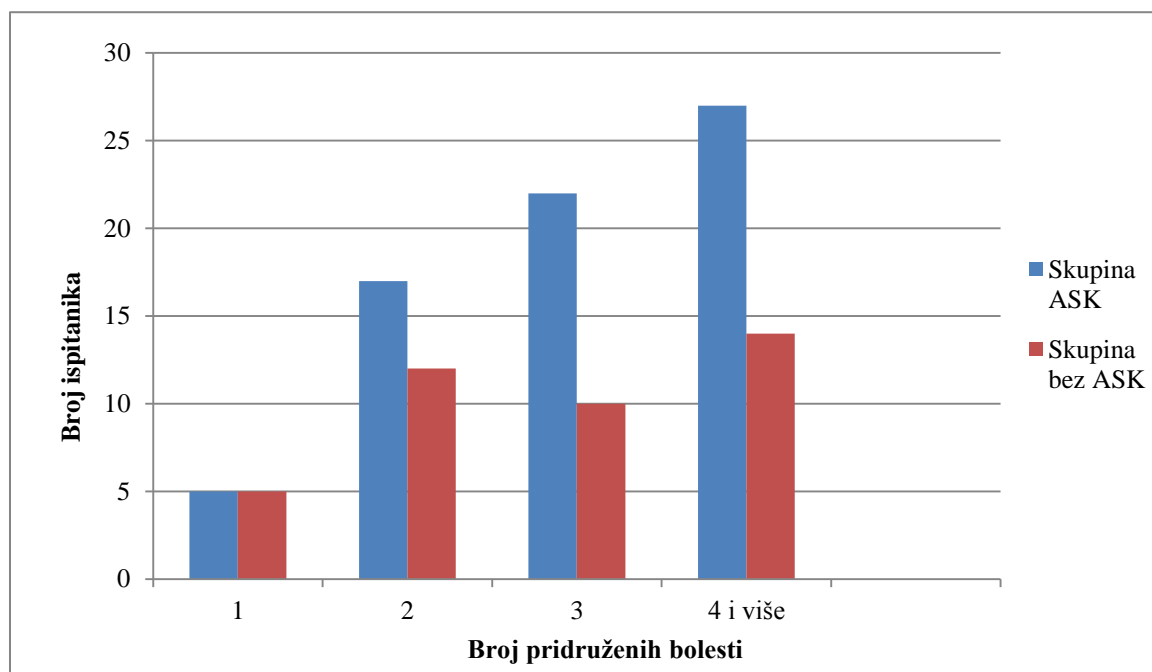
Manji dio ispitanika imao je maligne tumore različitih organskih sustava te endokrinološke poremećaje koji su se odnosili na bolesti štitnjače. Najčešće bolesti kod ispitanika prikazane su na slici 2.



Slika 2. Komorbiditeti opaženi kod ispitivanih bolesnika

(ASK – acetilsalicilna kiselina, KV – kardiovaskularne bolesti, HTA – hipertenzija, CVI – cerebrovaskularni inzult i slične bolesti, DM – dijabetes melitus, Metab. – metaboličke bolesti, Psih. – psihijatrijske bolesti, Urog. – bolesti urogenitalnog sustava, Malign. – zloćudne bolesti, Endokr. – endokrinološke bolesti (osim dijabetesa)).

Najčešće pridružene bolesti kod ispitanika u ovome istraživanju jesu hipertenzija i kardiovaskularne bolesti. Ispitanici su rijetko imali samo jednu pridruženu bolest. U većem broju slučajeva postojalo je više pridruženih bolesti (Slika 3).



Slika 3. Broj pridruženih bolesti u obje skupine ispitanika (ASK – acetilsalicilna kiselina)

Dijabetes melitus kao učestala bolest promatran je zasebno. U skupini ASK dijabetes je imalo 20 bolesnika, a u skupini bez ASK njih 14. Nije potvrđena statistički značajna razlika u učestalosti te bolesti između dviju promatranih skupina (χ^2 test, $P = 0,672$).

Uz visok komorbiditet utvrđena je velika potrošnja lijekova po ispitaniku (Tablica 3). Prosječan broj (aritmetička sredina) lijekova koje uzimaju bolesnici iz skupine ASK je 5,6 uz standardnu devijaciju od 2,2, dok u skupini bez ASK prosječan broj lijekova iznosi 4,6 uz standardnu devijaciju od 2,9. Ispitanici skupine ASK imaju ukupno veći broj lijekova u terapiji, no t-testom nije potvrđena statistički značajna razlika u broju lijekova između tih dviju skupina (t-test, P = 0,082).

Tablica 3. Broj lijekova koje koriste ispitanici u promatranim skupinama

Broj lijekova	Broj ispitanika	
	Skupina ASK*	Skupina bez ASK*
1	1	2
2	5	6
3	6	11
4 i više	58	22

* acetilsalicilna kiselina

U prijeoperacijskoj procjeni fizikalnog statusa ispitanici su procijenjeni prema ASA klasifikaciji. Bolesnici su pripadali kategoriji rizika ASA II, III i IV. (Tablica 4). Nije utvrđena statistički značajna razlika među skupinama bolesnika podijeljenih prema kriterijima ASA klasifikacije (t-test, $P = 0,541$).

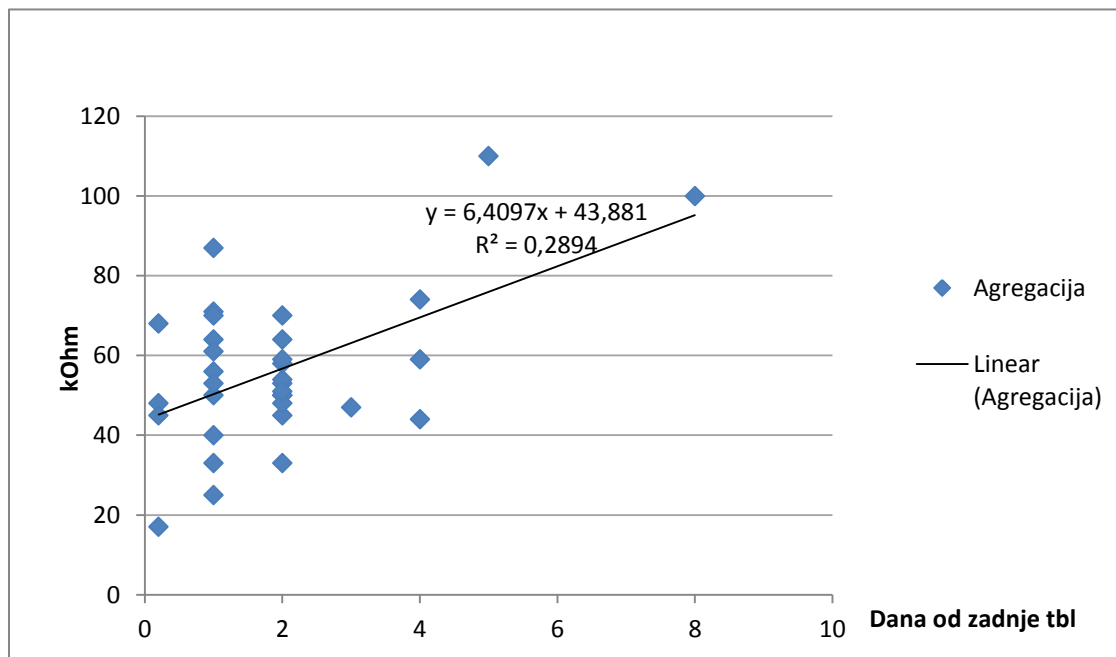
Tablica 4. Broj bolesnika po ASA kategorijama u obje ispitivane skupine

ASA* KATEGORIJA	Broj ispitanika	
	Skupina ASK [†]	Skupina bez ASK [†]
II	10	7
III	57	29
IV	5	5

* eng. *American Society of Anesthesiologists*, [†] acetilsalicilna kiselina

U objema skupinama bolesnika određivane su vrijednosti agregacije trombocita kolagenom prema evidenciji koagulacijskog laboratorija KBC-a Osijek.

Aritmetička sredina agregacije trombocita u prvoj skupini iznosila je 53,5 uz standardnu devijaciju od 17,4, a u drugoj skupini 66,4 uz standardnu devijaciju 23,9. Vrijednost agregacije trombocita bila je u pripadnika obje skupine unutar referentnog raspona, a t-testom nije utvrđena statistički značajna razlika između vrijednosti agregacije trombocita u skupini ASK i u skupini bez ASK (t-test, $P = 0,157$). Agregacija trombocita bila je veća u bolesnika kojima je ranije prekinuta terapija ASK, te je između ovih vrijednosti zabilježena umjerena pozitivna korelacija ($R = 0,538$), kao što je prikazano na slici 4. Analiza ovih odnosa uporabom Pearsonove korelacije, nije potvrdila statistički značaj ove povezanosti ($P > 0,05$).



Slika 4. Vrijednosti agregacije trombocita (kOhm) kod bolesnika koji su uzimali ASK u odnosu na vrijeme zadnje uzete tablete ASK

Svim ispitanicima je u svrhu pripreme za operativni zahvat izvršen prijeoperacijski pregled krvi. Laboratorijski nalaz obuhvaćao je vrijednosti leukocita, hemoglobina, trombocita i glukoze u krvi. Tijekom operacije mjerena su i obilježja poput duljine trajanja zahvata, duljine klemanja karotide, trajanje hemostaze i oporavka u minutama te količina primljene infuzije u mililitrima (Tablica 5).

Primjenjenim t-testom nije pronađena statistički značajna razlika u laboratorijskim vrijednostima i operacijskim pokazateljima među ispitanim skupinama.

Tablica 5. Vrijednosti prijeoperacijskih laboratorijskih nalaza i operacijskih obilježja u skupinama bolesnika s i bez terapije acitlsalicilnom kiselinom

Lab. vrijednosti i operacijska obilježja	Skupina s ASK [*]		Skupina bez ASK [*]		<i>P</i> [‡]
	Aritmetička sredina	SD [†]	Aritmetička sredina	SD [†]	
Leukociti (x 10 ⁹ /L)	7,9	2,1	8,4	3,4	0,418
Hemoglobin (g/L)	139,9	13,1	140,8	14,8	0,737
Trombociti (x 10 ⁹ /L)	239,2	75,2	217,9	58,2	0,099
Glukoza u krvi (mmol/L)	6,9	2,2	7,0	2,5	0,913
Trajanje operacije (min)	79,2	33,9	72,3	23,2	0,207
Duljina klemanja (min)	20,5	11,3	19,4	6,0	0,523
Duljina hemostaze (min)	21,7	12,2	18,6	8,1	0,141
Duljina oporavka (min)	66,1	35,1	64,5	36,8	0,822
Količina infuzije (mL)	1069,4	539,3	1012,2	480,7	0,562

^{*} acetilsalicilna kiselina; [†] standardna devijacija, [‡] Studentov t-test

Kod 24 pacijenata u skupini ASK primjenjena je totalna intravenska anestezija, kod 40 inhalacijska, kod sedmero lokalna ili regionalna anestezija, dok kod jednoga pacijenta nije bio poznat anesteziološki postupak. U skupini bez ASK 10 pacijenata primilo je totalnu intravensku anesteziju, 24 inhalacijsku, šestero lokalnu ili regionalnu i kod dvoje pacijenata bio je nepoznat anesteziološki postupak. Rezultat χ^2 testa nije pokazao statistički značajnu razliku u vrsti anestezioloških postupaka između ispitanih skupina ($P = 0,449$).

Od vazoaktivnih lijekova u skupini ASK 42 bolesnika primilo je vazokonstriktore poput adrenalina i noradrenalina, 18 bolesnika primilo je vazodilatatore poput nitroglicerina i ebrantila, a 11 bolesnika nije primilo vazoaktivne lijekove. U skupini bez ASK 22 bolesnika primilo je vazokonstriktore, 11 vazodilatatore, a devetero bolesnika nije primilo vazoaktivne lijekove. Nije utvrđena statistički značajna razlika među primijenjenim vazoaktivnim lijekovima u ispitanim skupinama (χ^2 test, $P = 0,643$).

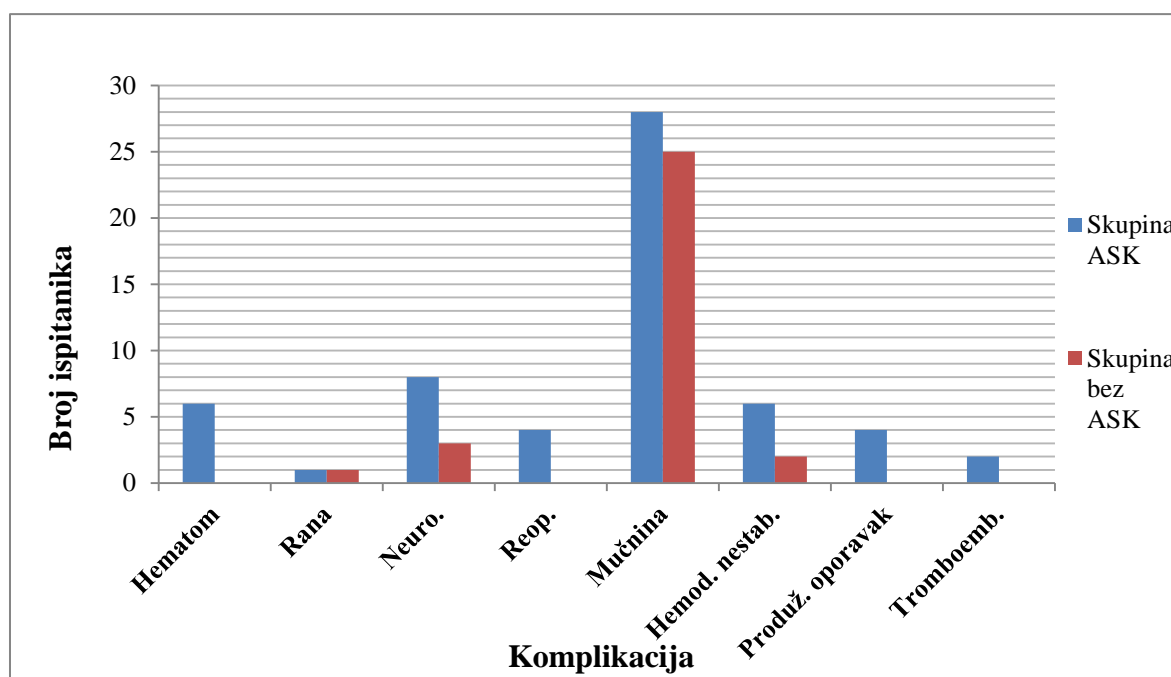
Nakon operacije dren je stavljen kod 70 od 72 bolesnika u skupini ASK i 41 od 42 bolesnika u skupini bez ASK. Prosječno vrijeme (aritmetička sredina) vađenja drena iz rane u postoperativnim danima iznosila je 1,14 za skupinu ASK i 1,12 za skupinu ispitanika bez ASK. Nije utvrđena statistički značajna razlika u vremenu uklanjanja drena između obje skupina (t-test, $P = 0,817$).

U jedinici intenzivnog liječenja završila su 3 ispitanika iz skupine ASK i 4 ispitanika iz skupine bez ASK. Nije nađena statistički značajna razlika u potrebi za prijemom bolesnika u JIL između promatranih skupina (Fisherov egzaktni test, $P = 0,421$).

Postoperacijski kontrolni laboratorij napravljen je kod sedmero ispitanika u skupini ASK i petero ispitanika u skupini bez ASK. Nije nađena statistički značajna razlika u broju traženih postoperacijskih laboratorijskih pretraga kod ispitanih skupina (Fisherov egzaktni test, $P = 0,757$).

Postoperacijske komplikacije bile su česte u pripadnika obiju skupina. Od 72 bolesnika u skupini ASK 47 je imalo neke komplikacije, a od 42 bolesnika u skupini bez ASK njih 27 je imalo neku vrstu komplikacije. Nije zabilježena statistički značajna razlika u broju komplikacija nakon operacije između promatranih skupina (χ^2 test, $P = 0,915$).

Iz povijesti bolesti zabilježena je učestalost javljanja hematoma, infekcija i dehiscencija rane, neuroloških deficita, mučnine, hemodinamske nestabilnosti i tromboembolije te potreba reoperacije i produženi oporavak nakon zahvata (Slika 5).



Slika 5. Učestalost specifičnih komplikacija nakon operacije u ispitanim skupinama
(ASK – acetilsalicilna kiselina)

Iako u skupini bez ASK nije zabilježen nijedan poslijeoperacijski hematom, a u skupini ASK ih je bilo šest, zbog male veličine uzorka utvrđena razlika nije bila statistički značajna (χ^2 test, $P = 0,083$).

U svakoj od promatranih skupina umro je po jedan bolesnik. Nema statistički značajne razlike između krajnjeg ishoda u promatranim skupinama (Fisherov egzaktni test, $P = 1$), kao ni u duljini bolničkog liječenja. Medijan otpusta bolesnika s odjela u skupini ASK iznosio je 2 (1 - 32), a u skupini bez ASK 2 (2 - 5).

Analiza povezanosti uporabe ASK sa ishodima uporabom Pearsonove korelacije potvrdila je veći broj reoperacija (9/64 naspram 3/36; $q = 0,206$; $P = 0,040$) i nižu vrijednost agregacije trombocita u skupini bolesnika koji su uzimali ASK (51,0 naspram 62,6; $q = - 0,234$; $P = 0,019$).

U skupini ASK bilo je i više hematoma (6/64 naspram 0/36 u skupini bez ASK), ali statistička značajnost za ovaj ishod nije potvrđena upotrebom Fisherova egzaktnog testa ($P = 0,527$). Utvrđena je povezanost između pojave hematoma i uzimanja ASK-a uporabom Pearsonove korelacije, iako ona nije bila statistički značajna ($q = 0,189$; $P = 0,059$). U ispitanom uzorku bolesnika Pearsonovom korelacijom potvrđena je povezanost između pojave hematoma i infekcije rane ($q = 0,202$, $P = 0,043$), kao i infekcije rane i prijema u JIL ($q = 0,360$, $P < 0,001$). Bolesnici koji su uzimali ≥ 5 lijekova u stalnoj terapiji imali su duži poslijeoperacijski oporavak i više prolaznih neuroloških deficita u odnosu na bolesnike koji su uzimali 4 i manje lijekova (0 od 43 kod bolesnika s ≤ 4 lijeka i 12 od 59 kod ≥ 5 lijekova, Pearsonova korelacija, ($q = 0,284$, $P = 0,004$).

Indeks tjelesne mase nije bio pokazatelj nepovoljnih ishoda u našoj populaciji. Duljina operacije kod bolesnika s $BMI \geq 30$ bila je 78,8 min, a kod onih s $BMI < 30$ za 7,1 min manje, tj. 71,7 min. Isto tako i vrijeme hemostaze je bilo za 5 minuta dulje u populaciji s $BMI \geq 30$ (Studentov t-test, $P = 0,08$).

5. RASPRAVA

U ovoj studiji istraživan je učinak ASK-a na agregaciju trombocita i ishod elektivnih vaskularnih operacija. Analizom povijesti bolesti uočeno je da su svi ispitanici starije životne dobi i većinom muškoga spola, kao i u drugim izvješćima o toj bolesti (17).

Prevalencija svih vaskularnih bolesti značajno se povećava sa starenjem s 2% (1 na 50) oboljelih u dobnoj skupini od 40 do 50 godina na 32 % (1 na 3) oboljelih u dobnoj skupini preko 90 godina (17). Učestalost periferne arterijske bolesti kreće se 1,2 - 24,1 %, a stenozе karotidnih arterija od 1 % kod bolesnika od 60 do 69 godina do 15 % kod bolesnika preko 85 godina. Učestalost je aneurizme abdominalne aorte 0,05 - 3,5 %. Povezanost starosti i prevalencije vaskularnih bolesti značajna je i kod simptomatskih i asimptomatskih bolesnika. Također, povezanost starije životne dobi i pojave bolesti značajnija je u muškaraca nego u žena. Fizička aktivnost smanjuje se starenjem što predstavlja mogući uzrok povećanja učestalosti ateroskleroze. Tomu pomažu i vaskularna disfunkcija, smanjenje antitrombotskih čimbenika i pojačani upalni čimbenici u starijoj životnoj dobi (17).

Prekomjerna tjelesna masa (BMI > 25) također je jedan od rizičnih čimbenika nastanka aterosklerotske bolesti (18). Iako je aritmetička vrijednost indeksa tjelesne mase u obje naše ispitivane skupine veća od normale, u našoj populaciji nije se pokazala povezanost indeksa tjelesne mase sa bilo kojim od nepovoljnih ishoda.

U prospektivnoj studiji koja je provedena na ženama srednje životne dobi u južnoj Italiji 2002. godine uočena je povezanost povišenog indeksa tjelesne mase i debljine stijenke karotidnih arterija. Pretilost je važan javnozdravstveni problem u Sjedinjenim Američkim Državama i u Europi, čija prevalencija raste i među muškarcima i među ženama. Veza između pretilosti i kardiovaskularnih bolesti ne ovisi samo o količini masnog tkiva, već i o njegovoj distribuciji. Osobe s povećanom distribucijom masti na abdomenu imaju veći rizik obolijevanja od moždanog udara i akutnog infarkta miokarda. Rezultati studije pokazali su da pretile žene koje imaju $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ i veći opseg struka imaju više vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, srčane otkucaje, povišene vrijednosti triglicerida i glukoze u krvi te snižene vrijednosti HDL-kolesterola od žena nižeg indeksa tjelesne mase. Ispitanici s višim

indeskom tjelesne mase imali su i deblje stijenke karotida. Hemodinamske promjene u pretilih ljudi uzrokuju veći stres na stijenke krvnih žila i proliferaciju stanica intime što povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti (18).

Većina bolesnika imala je stenoze, subokluzije ili okluzije uz razvijene simptome bolesti.

Mnogo se godina odluka o terapiji pacijenata s karotidnom stenozom zasnivala na tome jesu li pacijenti simptomatski ili asimptomatski. Ovisnost postojanja simptoma određivala je hoće li pacijenti biti liječeni konzervativno ili kirurški. Međutim, oba termina odnose se na različite faze aktivnosti istoga stanja. Karotidna stenozna relativno je osjetljiv pokazatelj stanja drugih krvnih žila, iako ne mora biti uzrokom moždanog udara. Kada se stenozna pogorša i plak postane visoko vulnerabilan, u prisutnosti simptoma ili u njihovom odsustvu, povećava se incidencija moždanog udara. Dobra kontrola rizika za nastanak vaskularnih bolesti treba se preporučiti svim pacijentima sa stenozom karotida bez obzira na prisutnost simptoma (19).

U ovom istraživanju veći broj ispitanika imao je stenozu, subokluziju ili okluziju lijeve karotide.

Ishemijski moždani udar češće se otkriva u lijevoj polovici mozga. Infarkti lijeve strane lakše se prepoznaju jer je većini ljudi ta strana dominantna za obradu jezika. Nasuprot tome, infarkti desne strane češće se previde jer su praćeni kognitivnim nedostacima i apraksijom. Druga teorija povezuje incidenciju moždanih udara lijeve strane s visokom prevalencijom i osjetljivosti aterosklerotske bolesti u lijevim karotidnim arterijama. Iako se ateroskleroza smatra sustavnom bolesti, njena distribucija unutar vaskularnog sustava nije jednaka i smatra se da ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući geometriju krvnih žila. Pretpostavlja se da krvarenje unutar plaka povećava osjetljivost, dok kalcifikacije unutar plaka povećavaju stabilnost. Prospektivno kohortno istraživanje u Rotterdamu obuhvaćalo je ispitanike starije od 45 godina, koji su bili podvrgnuti ultrazvučnom prikazu karotida. U bolesnika koji su imali jednostranu stenozu karotide, prevalencija plaka bila je dvostruko češća s lijeve strane. Debljina stijenke karotide i učestalost hemoragije unutar plaka također su bile češće s lijeve strane. Kalcifikacije su bile učestalije s desne strane. U istraživanju je zaključeno da je plak u lijevoj karotidi osjetljiviji i nestabilniji od plaka u desnoj karotidi. Aterosklerotski plak može više godina biti stabilan, bez rupture njegove površine i pratećih cerebrovaskularnih

komplikacija. U istraživanjima koja su uspoređivala aterosklerotske plakove simptomatskih i asimptomatskih ispitanika potvrđeno je da se kalcifikacije češće nalaze kod asimptomatskih bolesnika i povezane su s nižom pojavnosti cerebrovaskularnih bolesti (20).

S obzirom na to da je stenoza karotida najčešća dijagnoza u ispitanika u ovoj studiji, tako je i karotidna endarterektomija najčešći operacijski zahvat kojemu su oni bili podvrgnuti. Slijede ih stenoza perifernih arterija i endarterektomija femoralnih i poplitealnih krvnih žila.

Budući da su ispitanici u ovome istraživanju osobe starije životne dobi, uz vaskularne bolesti, imali su i mnoge druge prateće bolesti. Zbog višestrukog morbiditeta, oni su osim bolestima, opterećeni i uzimanjem velikog broja lijekova. Kako veći broj bolesti nosi viši operacijski i anesteziološki rizik za bolesnika, većina je ispitanika prijeoperacijskim pregledom fizikalnog statusa svrstana u kategoriju ASA III.

U San Diegu provedeno je retrospektivno istraživanje na 110 ispitanika starijih od 75 godina koji su u razdoblju od 16 godina išli na karotidnu endarterektomiju. Svrha istraživanja bila je utvrditi smrtnost i morbiditet prije operacije kod pacijenata koji se zbog dobi i prijašnjih bolesti svrstavaju u skupinu visokog rizika za operaciju. Primarni ishodi koji su praćeni bili su perioperativni moždani udar, infarkt miokarda te smrtni ishod. Sekundarni ishodi bili su sustavne i lokalne komplikacije nakon operacije. Od 110 ispitanika, 34 je prije operacije imalo infarkt miokarda u osobnoj anamnezi. Druge srčane bolesti imalo je 29 ispitanika, bolesti koronarnih arterija imalo je 70 ispitanika i bolesti perifernih arterija 42 ispitanika. Hipertenziju je imalo 100 ispitanika, dijabetes melitus 41 ispitanik i dislipidemiju 68 ispitanika. Tranzitorne ishemijske atake imalo je 43 ispitanika, a moždani udar njih 17. Kroničnu opstruktivnu plućnu bolest imalo je 25, a bolesti bubrega 28 ispitanika. Osamdeset i dvoje ispitanika odgovaralo je kategoriji ASA III. Konačno, 31 ispitanik imao je neku vrstu komplikacije nakon operacije. Medijan dužine hospitalizacije bolesnika nakon zahvata iznosio je 2 dana (raspon 1 - 35 dana). Zaključno, dokazano je da je karotidna endarterektomija postupak s relativno niskim i prihvatljivim rizikom čak i u starijih bolesnika, koji se smatraju visokorizičnima za operacijske zahvate, pa ona ostaje metodom izbora liječenja karotidne stenoze u starijih bolesnika (21).

Usporedbom s istraživanjem iz San Diega vidi se da je učestalost pridruženih bolesti po sustavima vrlo slična učestalosti u ovom istraživanju. Podjednako je visoka učestalost kardiovaskularnih bolesti i hipertenzije. Medijan dužine hospitalizacije gotovo je identičan i većina ispitanika u oba istraživanja pripada kategoriji ASA III.

Najveći broj ispitanika operiran je pod općom anestezijom. Nešto manji broj ispitanika operiran je pod lokalnom ili regionalnom anestezijom.

Istraživači sa Sveučilišta u Kaliforniji 2015. godine koristili su nacionalnu bazu podataka bolesnika podvrgnutih endarterektomiji od 2005. do 2011. godine, kako bi utvrdili postoji li utjecaj vrste anesteziološkog postupka na ishod operacije. Nije pronađen statistički značajan utjecaj regionalne ili opće anestezije na postoperativnu incidenciju moždanog udara i infarkta miokarda (22).

Više od pola ispitanika u objema skupinama u istraživanju primalo je vazokonstriktore tijekom operacije. Nešto manji dio ispitanika primio je vazodilatacijske lijekove.

Nakon karotidne endarterektomije uobičajena su kolebanja tlaka, što se smatra posljedicom promjene baroreceptorske funkcije nakon kirurške disekcije i mogućim efektom nakon klemanja karotide. Hemodinamska nestabilnost nakon operacije često zahtijeva intravensku primjenu vazoaktivnih lijekova. Hipertenzija može dovesti do nastanka krvarenja te srčanih i moždanih komplikacija. S druge strane, hipotenzija može uzrokovati smanjenu prokrvljenost srčanog mišića i mozga, što uzrokuje infarkt miokarda i ishemijski moždani udar. U istraživanju objavljenom 2014. godine utvrđena je povezanost postoperativne hipertenzije i hipotenzije koje zahtijevaju upotrebu intravenskih vazoaktivnih lijekova s povećanom stopom smrtnosti nakon operacije, većim brojem komplikacija te duljom hospitalizacijom nakon endarterektomije (23).

Ispitanici ovog istraživanja imali su mučninu kao najčešću komplikaciju poslije zahvata. Sljedeće najčešće komplikacije bile su neurološke, poput utrnulosti ili oduzetosti ruke te moždanog udara i hemodinamske nestabilnosti. Nijedan ispitanik nije imao akutni infarkt miokarda kao ishod operacije. U objema skupinama elektivna vaskularna operacija imala je smrtni ishod, što je u usporedbi s drugim istraživanjima iznimno velika stopa preživljenja.

Mortalitet i ispitivani ishodi, poput akutnog infarkta miokarda i moždanog udara, bili su rjeđi nego u drugim istraživanjima (24).

2015. godine u Sjedinjenim Američkim Državama ispitani su podatci 3845 pacijenata iz nacionalne baze podataka koji su podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji u 78 medicinskih centara. Istraživači su željeli utvrditi stope moždanoga udara i smrtnoga ishoda nakon operacije. Incidencija postoperativnog moždanog udara i smrti bila je ukupno 3 % (24).

U CREST istraživanju (eng. *Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial*) uočena je povećana incidencija akutnog infarkta miokarda nakon karotidne endarterektomije. Od 1240 ispitanika, 28 je imalo potvrđeni srčani udar. Četverogodišnja smrtnost bila je veća kod pacijenata s infarktom miokarda ili povišenim srčanim biomarkerima nego kod ispitanika bez povišenja srčanih biomarkera (25).

Agregacija trombocita bila je unutar granica referentnog raspona u pripadnika obje skupine. U skupini ASK šestoro ispitanika imalo je hematoma nakon operacije, dok u skupini bez ASK nije zabilježen nijedan hematoma. Iako nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti hematoma u odnosu na uzimanje ASK-a zbog malog broja ispitanika, važno je istaknuti da se hematoma javio u skupini koja je koristila antiagregacijski lijek u terapiji. Obzirom na postojanje pozitivne korelacije između dana od zadnjeg uzimanja ASK i vrijednosti agregacije trombocita, za našu populaciju bi se u slučaju da nije uzimala navedeni lijek vjerojatno mogla očekivati značajno viša agregacija trombocita, uz veću vjerojatnost tromboembolijskih incidenata.

U nedavnom istraživanju u pacijenata koji su operirani karotidnom endarterektomijom istraživači nisu utvrdili da je uzimanje ASK-a neovisan čimbenik rizika u nastajanju hematoma. Međutim, podatci podržavaju pojavu većih komplikacija povezanih s farmakološkom sekundarnom prevencijom moždanog udara. Autori su pronašli stopu od 3,5 komplikacija te 0,2 smrtnih ishoda na 100 ispitanika koji su uzimali ASK. Ovi podatci služe kao podsjetnik da se, iako je ASK sigurna i djelotvorna, komplikacije, uključujući i krvarenje, mogu pojaviti u bolesnika liječenih ASK-om (26).

Niža doza ASK-a u terapiji dokazano je učinkovita kao i viša doza, no uz manju stopu neželjenih krvarenja, koja bez obzira na dozu mogu biti prisutna. Veće doze ASK-a izazivaju krvarenja i gastrointestinalne komplikacije ako se koriste duže vrijeme (27).

Rezultati dobiveni ovom studijom usporedivi su po svim pokazateljima s dostupnim literaturnim navodima.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Vrijednosti agregacije trombocita skupine ispitanika koji su u prijeoperacijskom razdoblju uzimali ASK u dozi od 100 miligrama bili su unutar referentnog raspona, od 43 do 90 internacionalnih jedinica.
- Prijeoperacijska upotreba ASK-a ne utječe bitno na trajanje i ishod operacije, duljinu boravka u sobi za poslijeoperacijski nadzor, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja te komplikacije poput ranih i zaostalih neuroloških deficita i akutnog infarkta miokarda.
- Učestalost komplikacija i poslijeoperacijska smrtnost nisu se statistički značajno razlikovale u skupini ASK u odnosu na skupinu bez ASK.
- Zbog maloga broja ispitanika u istraživanju nisu dosegnute statistički značajne razlike između dviju promatranih skupina bolesnika.
- ASK nije potrebno ukidati prije vaskularnih kirurških zahvata.
- Pojava hematoma samo u skupini ASK ipak upućuje na potrebu opreza tijekom hemostaze i pažljivo praćenje bolesnika u poslijeoperacijskom razdoblju.
- Dobiveni rezultati podupiru preporuke prema kojima bolesnici koji uzimaju ASK mogu biti operirani bez prethodnog ukidanja iste terapije prije operacije.

7. SAŽETAK

Cilj: Utvrditi kako ASK utječe na agregaciju trombocita i ishod elektivnih operacija kod vaskularnih bolesnika.

Materijal i metode: U ovom retrospektivnom istraživanju, analizirane su povijesti bolesti i anesteziološke liste 114 vaskularnih bolesnika operiranih od 15. listopada 2009. do 07. svibnja 2016. Od svih operiranih bolesnika njih 72 bilo je na terapiji acetilsalicilnom kiselinom (ASK), a za 42 bolesnika nije bilo podataka o uzimanju ASK-a. U ispitanim skupinama uspoređeni su opći podaci, operacijski pokazatelji, akutni infarkt miokarda i smrtnost. Svi podaci analizirani su uporabom t-testa i χ^2 ili Fisherova egzaktnog testa.

Rezultati: Ispitanici se nisu razlikovali prema spolu i dobi. Od 72 bolesnika u skupini ASK bilo je 54 muškaraca i 18 žena, a u skupini bez ASK 28 muškaraca i 14 žena. Raspon dobi ispitanika u skupini ASK kretao se od 37 do 80 godina, a u skupini bez ASK od 51 do 79. Prosječna vrijednost (aritmetička sredina) agregacije trombocita u skupini ASK iznosila je 53,5, a u skupini bez ASK 66,4. U obje skupine zabilježen je jedan smrtni ishod. U skupini ASK zabilježeno je šest hematoma, a u skupini bez ASK niti jedan.

Zbog maloga broja ispitanika razlike između dviju promatranih skupina bolesnika nisu bile statistički značajne.

Zaključak: Istraživanje je potvrdilo pretpostavku da će vrijednosti agregacije trombocita u ispitanika koji su uzimali ASK biti unutar referentnog raspona te da ASK nije potrebno ukidati prije operacije. Međutim, zbog rizika pojave hematoma kod tih bolesnika potreban je povećan oprez i pažljiva hemostaza te pojačan poslijeoperacijski nadzor.

Ključne riječi: acetilsalicilna kiselina; agregacija trombocita; prijeoperacijska skrb; vaskularni bolesnici

8. SUMMARY

Aims of the study. To determine how acetylsalicylic acid affects platelet aggregation and outcome of the vascular surgery.

Material and methods: In the retrospective study 114 medical records and anesthesia charts of patients undergoing vascular surgery in the period from 2009 to 2016 year were analyzed. A total of 72 patients were treated with acetylsalicylic acid and 42 patients did not have data about taking it. Demographic data, operative parameters, frequency of complications such as acute myocardial infarction and mortality were compared with the outcome of vascular surgeries for patients who do not take acetylsalicylic acid. All data were entered and analyzed using t-test and χ^2 or Fisher exact test.

Results: Demographic data were not different between groups. There were 54 male and 18 female patients in group taking acetylsalicylic acid and 28 male and 14 female patients in group without anti-aggregation therapy. The age of the patients ranged from 37 to 80 years in the first group. In the second group, age range was from 51 to 79 years. The average value of platelet aggregation in the first group was 53.5. The average value in the second group was 66.4. The research confirmed the assumption that the value of platelet aggregation of patients taking aspirin will be within the normal range. One death occurred in both groups and six postoperative hematomas were registered only in the acetylsalicylic acid group. Due to the small number of the patients, differences were not statistically significant.

Conclusion: Platelet aggregation was within reference values in this study group. In line with current recommendations, acetylsalicylic acid must not be abolished prior to the surgery. Its' use however, demands adequate hemostasis and careful postoperative monitoring of patients.

Keywords: Acetylsalicylic Acid; Platelet Aggregation; Preoperative Care; Vascular Patients

9. LITERATURA

1. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:133-48.
2. Tello-Montoliu A, Tomasello SD, Ueno M, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: thrombin receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:658-671.
3. Warner TD, Nylander S, Whatling C. Anti-platelet therapy: cyclo-oxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:619-633.
4. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Antithrombotic therapy in carotid artery stenosis: an update. *Eur Neurol.* 2015;73:51-56.
5. Inzitari D, Piccardi B, Sarti C. A critical review of aspirin in the secondary prevention of noncardioembolic ischaemic stroke. *Int J Stroke.* 2010;5:306-318.
6. Depta JP, Bhatt DL. Should patients stop taking aspirin for primary prevention? *Cleve Clin J Med.* 2015;82:91-96.
7. Fintel DJ. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:77-89.
8. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13705.
9. Dempsey RJ, Vemuganti R, Varghese T, Hermann BP. A Review of Carotid Atherosclerosis and Vascular Cognitive Decline: A New Understanding of the Keys to Symptomology. *Neurosurgery.* 2010;67:484-494.
10. Teng Z1, Sadat U2, Brown AJ3, Gillard JH4. Plaque hemorrhage in carotid artery disease: pathogenesis, clinical and biomechanical considerations. *J Biomech.* 2014;47:847-58.

11. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of Inflammation Associated with Plaque Progression and Instability in Patients with Carotid Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:718329.
12. Wintermark M, Glastonbury C, Tong E, Lau BC, Schaeffer S, Chien JD, i sur. Semi-Automated Computer Assessment of the Degree of Carotid Artery Stenosis Compares Favorably to Visual Evaluation. *J Neurol Sci.* 2008;269:74–79.
13. Erickson KM, Cole DJ. Carotid artery disease: stenting vs endarterectomy. *Br J Anaesth.* 2010;105:34-49.
14. Howell SJ. Carotid endarterectomy. *Br J Anaesth.* 2007;99:119-131.
15. Marian AA, Bayman EO, Gillett A, Hadder B, Todd MM. The influence of the type and design of the anesthesia record on ASA physical status scores in surgical patients: paper records vs. electronic anesthesia records. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2016;16:29.
16. Daabiss M, American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth.* 2011;55:111–115.
17. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, i sur. Association Between Advanced Age and Vascular Disease in Different Arterial Territories : A Population Database of Over 3.6 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1736–1743.
18. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R, i sur. Association of Obesity and Central Fat Distribution With Carotid Artery Wall Thickening in Middle-Aged Women. *Stroke.* 2002;33:2923-2928.
19. Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Schaefer A, Hennerici MG. Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis: An Obsolete Classification? *Stroke Res Treat.* 2012;340798,8.
20. Selwaness M, van den Bouwhuijsen Q, van Onkelen RS, Hofman A, Franco OH, van der Lugt A, i sur. Atherosclerotic Plaque in the Left Carotid Artery Is More Vulnerable Than in the Right. *Stroke.* 2014;45:3226-3230.

21. Suliman A, Greenberg J, Chandra A, Barillas S, Iranpour P, Angle N. Carotid Endarterectomy as the Criterion Standard in High-Risk Elderly Patients. *Arch Surg.* 2008;143:736-742.
22. Chou EL, Sgroi MD, Chen SL, Kuo IJ, Kabutey NK, Fujitani RM. Influence of gender and use of regional anesthesia on carotid endarterectomy outcomes. *J Vasc Surg.* 2016;S0741 - 5214(16)00819-3.
23. Tan TW, Eslami MH, Kalish JA, Eberhardt RT, Doros G, Goodney PP, i sur. The need for treatment of hemodynamic instability following carotid endarterectomy is associated with increased perioperative and 1-year morbidity and mortality. *J Vasc Surg.* 2014;59:16–24.
24. Bennett KM, Scarborough JE, Shortell CK. Predictors of 30-day postoperative stroke or death after carotid endarterectomy using the 2012 carotid endarterectomy-targeted American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Vasc Surg.* 2015;61:103 -111.
25. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, Hill MD, Leimgruber PP, Begg RJ. Myocardial Infarction After Carotid Stenting and Endarterectomy. *Circulation.* 2011;123:2571-2578.
26. Worrall BB, Johnston KC. Antiplatelet Agents, Carotid Endarterectomy, and Perioperative Complications. *Neurosurg Focus.* 2000;15;8:e1.
27. Gortler D, Maloney S, Rutland R, Westvik T, Muto A, Kudo FA, i sur. Adjunctive Pharmacologic Use in Carotid Endarterectomy: A Review. *Vascular.* 2006;14:93-102.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Diana Kovačić

Datum i mjesto rođenja: 11. prosinca 1991; Zagreb

Adresa: Ružina 79, Osijek

OBRAZOVANJE

- 2010. – 2016. - Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Osijek

- 2006. – 2010. - I. gimnazija Osijek

NAGRADE

- ožujak 2006. - prvo mjesto na Gradskom natjecanju ekipa mladeži Hrvatskog Crvenog križa

- travanj 2006. - prvo mjesto na Županijskom natjecanju ekipa mladeži Hrvatskog Crvenog križa

- svibanj 2006. - treće mjesto na Državnom natjecanju ekipa mladeži Hrvatskog Crvenog križa

- veljača 2008. - drugo mjesto u kategoriji mladeži na Gradskom natjecanju ekipa mladeži Hrvatskog Crvenog križa

- rujan 2012. - prvo mjesto na Državnom natjecanju odraslih ekipa prve pomoći Hrvatskog Crvenog križa

- 2013. - šesto mjesto na Europskom natjecanju ekipa prve pomoći u Welsu, Austrija

- studeni 2013. - jubilarno priznanje povodom 150 godina Međunarodnog Pokreta Crvenog križa i Crvenog polumjeseca i 135 godina Hrvatskog Crvenog križa za značajan doprinos općem napretku i zalaganje u organiziranju i provođenju programa Gradskog društva Crvenog križa Osijek i ostvarivanje humanitarnih ciljeva

- niz prvih i drugih mjesta u različitim seniorskim plesnim kategorijama na "Croatia show dance open" natjecanju te na „World Dance Masters“ natjecanju u Poreču

STRUČNE AKTIVNOSTI

- studeni 2015. - 5. hrvatski kongres neurorehabilitacije i restauracijske neurologije
- lipanj 2015. – 9. „ISABS“ konferencija forenzičke, antropološke i medicinske genetike i predavanja Mayo klinike o individualiziranoj medicini
- listopad 2015. - kongres „Budućnost zdravstvene industrije“
- sudjelovanje u projektima „Bolnica za medvjediće“ i „*World AIDS Day*“

OSOBNJE VJEŠTINE I ZNANJA

- od rujna 2005. godine – volontiranje u Gradskom društvu Crvenog križa Osijek, sudjelovanje u aktivnostima, koordinaciji i organizaciji rada
- od 2007. godine - sudjelovanje u organizaciji i realizaciji kampova mladih Crvenog križa u odmaralištu u Orahovici
- 2007. godine - obuka za voditelja radionica prevencije ovisnosti i diseminacije znanja o Pokretu Crvenog križa i Crvenog polumjeseca
- 2008. godine - tečaj „Realističkog prikaza ozljeda i izražavanja stanja ozlijeđenih osoba“
- obuka ekipa i suđenje ekipama prve pomoći na natjecanjima Crvenog križa
- od 2007. godine - članica seniorskog ansambla u „Plesnom klubu *Broadway*“
- 2009. godine - tečaj standardnih i latino-američkih plesova
- 2010. godine - DSD njemačka jezična diploma

