

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Marko M. Kaitović

KOMPARATIVNA ANALIZA PREŽIVLJAVANJA I
HEMODINAMSKIH KARAKTERISTIKA ŠAVNIH I
BEŠAVNIH BIOLOŠKIH VALVULA KOD
PACIJENATA LEČENIH ZBOG TEŠKE
IZOLOVANE AORTNE STENOZE

doktorska disertacija

Beograd, 2024

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Marko M. Kaitović

COMPARATIVE SURVIVAL ANALYSIS AND
HAEMODYNAMIC CHARACTERISTICS OF
SUTURED AND SUTURELESS BIOPROSTHESIS
IN TREATMENT OF PATIENTS WITH
ISOLATED SEVERE AORTIC STENOSIS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Mentori i članovi komisije za odbranu doktorske disertacije

Mentor 1. Doc. dr Slobodan Mićović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

Mentor 2. Doc. dr Milan Dobrić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Ivan Stojanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

2. Doc. dr Jovana Jakovljević Uzelac, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burjan“

3. Prof. dr Zorica Mladenović, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Klinika za kardiologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu

Datum odbrane: , Beograd

Zahvaljujem se svima koji su mi pružili podršku u izradi ovog rada, a posebno:

Mentoru, doc. dr Slobodanu Mićoviću, upravniku Klinike za kardiohirurgiju, na velikoj profesionalnoj posvećenosti i motivisanosti, stručnim savetima, nesebičnoj pomoći i izdvojenom vremenu, a posebno, beskrajnom strpljenju i poverenju prema meni.

Veliku zahvalnost dugujem mentoru, doc. dr Milanu Dobriću na dugogodišnjoj divnoj profesionalnoj saradnji, stručnoj podršci i iskrenom prijateljskom odnosu.

Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr Tatjani Gazibari, Katedra za epidemiologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, koja mi je svojim znanjem, izdvojenim vremenom i ogromnom podrškom pružila neprocenjivu pomoć na putu u izradi ove disertacije.

Izražavam zahvalnost dragim kolegama iz operacionog bloka Klinike za kardiohirurgiju i kolegama iz kabineta za ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje” na stručnosti, dobroj volji i velikom uloženom trudu u lečenju i praćenju naših pacijenata.

Zahvalan sam članovima komisije, prof. dr Ivanu Stojanoviću, doc. dr Jovani Jakovljević Uzelac i prof. dr Zorici Mladenović na izdvojenom vremenu i volji da učestvuju u stručnoj proceni ove disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem našim pacijentima, koji su, uprkos teškim trenucima u kojima su se nalazili, imali želju, volju i snagu da učestvuju u ovom istraživanju.

Mojoj porodici i sestrama na strpljenju, pomoći i podršci tokom i lepih ali i manje prijatnih trenutaka.

*Rad posvećujem svojim roditeljima Milanu i Milici, uz čiju neograničenu ljubav ne bih bio
gde jesam*

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: doc. dr Slobodan Mićović;
2. Prikupljanju podataka: kl. ass. dr Ivan Nešić i dr Tatjana Raičković;
3. Formalnoj analizi: doc. dr Jelena Dotlić;
4. Istraživanju: doc. dr Slobodan Mićović i prof. Dr Tatjana Gazibara;
5. Metodologiji: prof. dr Tatjana Gazibara i doc. dr Slobodan Mićović;
6. Superviziji: prof. dr Ivan Stojanović ;
7. Pisanju – originalni nacrt: prof. Dr Tatjana Gazibara i doc. dr Slobodan Mićović;
8. Pisanju- recenzija i uređivanje: doc. dr Slobodan Mićović i prof. Dr Tatjana Gazibara;

Komparativna analiza preživljavanja i hemodinamskih karakteristika šavnih i bešavnih bioloških valvula kod pacijenata lečenih zbog teške izolovane aortne stenoze

Cilj: Istraživanje je za glavni cilj imalo da uporedi preživljavanje pacijenata lečenih zbog teške izolovane aortne stenoze implantacijom konvencionalne - šavne i nove bešavne biološke valvule (Perceval) u tercijarnom zdravstvenom centru u Srbiji. U literaturi postoji nedostatak podataka o preživljavanju pacijenata nakon ugradnje bešavne u odnosu na šavnu valvulu u zemljama sa srednjim nivoom bruto domaćeg proizvoda. Drugi cilj je bio poređenje hemodinamskih karakteristika ove dve vrste valvule kako na otpustu tako i nakon perioda praćenja.

Materijal i metode: Ova retrospektivna kohortna studija je uključila sve pacijente koji su lečeni ugradnjom šavne odnosno bešavne biološke valvule zbog teške izolovane aortne stenoze od prvog januara 2018. godine do prvog jula 2021. godine na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Demografski, klinički, preoperativni i postoperativni podaci su dobijeni iz institucionalne baze podataka. Srednje vreme praćenja pacijenata bilo dve godine.

Rezultati: U istraživanje je bilo uključeno 238 pacijenata sa šavnom (konvencionalnom) biološkom valvulom i 101 pacijent sa bešavnom biološkom valvulom (Perceval). Nakon perioda praćenja preminulo je 13,9% pacijenata u konvencionalnoj grupi i 10,9% u Perceval grupi ($p=0,400$). Nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju među grupama ($p=0,797$). Multivarijantni Koksov regresioni model je pokazao da su nezavisni prediktori smrtnog ishoda nakon dve godine praćenja od ugradnje biološke valvule bili starija životna dob, veći preoperativni EuroScore II, šlog u toku praćenja i komplikacija vezana za valvulu. Iako su obe valvule pokazale dobre hemodinamke karakteristike, Perceval valvula je u odnosu na konvencionalnu valvulu imala značajno niže gradijente srednjeg transvalvarnog pritiska kako na otpustu ($13,58 \pm 4,1$ mmHg prema $17,03 \pm 6,6$ mmHg) tako i nakon perioda praćenja ($12,3 \pm 3,7$ mmHg prema $19,0 \pm 8,3$ mmHg) ($p=0,002$). Međutim, pojava blage i umerene transvalvularne aortne insuficijencije bila je češća u Perceval grupi nakon perioda praćenja ($p=0.017$).

Zaključak: Istraživanje je potvrdilo rezultate studija koje su sprovedene u visoko razvijenim zemljama gledajući preživljavanje pacijenata sa ugrađenim šavnim (konvencionalnim) odnosno bešavnim biološkim valvulama. Potrebno je duže praćenje kliničkih ishoda naše kohorte kako bi se obezbedili optimalni postoperativni rezultati.

Ključne reči: zamena aortne valvule, konvencionalna šavna biološka valvula, bešavna biološka valvula, Perceval valvula, preživljavanje, zemlja sa srednjim nivoom bruto domaćeg proizvoda

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: fiziološke nauke

UDK broj:

Comparative survival analysis and haemodynamic characteristics of sutured and sutureless bioprosthesis in treatment of patients with isolated severe aortic stenosis

Aim: The primary end point of this study was to compare the survival of people with isolated severe aortic stenosis after the implantation of conventional - sutured and a new sutureless (Perceval) bioprostheses in a tertiary referral center in Serbia. There is a lack of data about the survival of patients after the implantation of sutureless relative to conventional bioprostheses in middle-income settings. The secondary end point was to compare the haemodynamic characteristics of these two types of valves both at discharge and after the follow-up period.

Materials and Methods: This retrospective cohort study included all people treated for isolated severe aortic stenosis with sutureless and stented bioprostheses from 1 January 2018 to 1 July 2021 at the Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje". Demographic, clinical, perioperative and postoperative data were extracted from the medical records. The follow-up lasted for a median of 2 years.

Results: The study sample comprised a total of 238 people with a sutured (conventional) bioprosthesis and 101 people with a sutureless bioprosthesis (Perceval). Over the follow-up, 13.9% of people who received the conventional and 10.9% of people who received the Perceval valve died ($p = 0.400$). No difference in the overall survival was observed ($p = 0.797$). The multivariate Cox proportional hazard model suggested that being older, having a higher preoperative EuroScore II, having a stroke over the follow-up period and having valve-related complications were independently associated with all-cause mortality over a median of 2 years after the bioprosthesis implantation. Although both valves showed good haemodynamic characteristics, compared to the conventional valve, the Perceval valve had significantly lower mean transvalvular pressure gradients both at discharge (13.58 ± 4.1 mmHg vs. 17.03 ± 6.6 mmHg) and after the follow-up period (12.3 ± 3.7 mmHg vs. 19.0 ± 8.3 mmHg) ($p=0.002$). However, the occurrence of mild and moderate transvalvular aortic insufficiency was more frequent in the Perceval group after the follow-up period ($p=0.017$).

Conclusion: This research conducted in a middle-income country supports previous findings in high-income countries regarding the survival of people with sutureless and sutured valves. Survival after bioprosthesis implantation should be monitored long-term to ensure optimum postoperative outcomes.

Keywords: aortic valve replacement, conventional sutured bioprosthesis, sutureless bioprosthesis, Perceval valve, survival, middle-income country

Scientific field: medicine

Scientific subfield: physiological sciences

UDC number:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Anatomija aortne valvule.....	1
1.2 Histologija listića aortne valvule.....	3
1.3 Fiziologija aortne valvule.....	3
1.4 Aortna stenoza.....	5
1.4.1 Patofiziologija aortne stenoze.....	6
1.4.2 Klinička slika aortne stenoze.....	7
1.4.3 Dijagnoza aortne stenoze.....	8
1.4.4 Lečenje aortne stenoze.....	10
1.4.4.1 Hirurški postupak zamene stenozirane aortne valvule.....	11
1.5 Veštačke valvule srca.....	13
1.5.1 Mehaničke valvule.....	14
1.5.2 Biološke valvule.....	15
1.5.2.1 Vrste bioloških valvula.....	16
1.5.2.2 Karakteristike zamene aortne valvule kreiranjem listića od autolognog perikarda.....	17
1.5.2.3 Karakteristike šavnih u odnosu na bešavne biološke valvule.....	18
1.5.2.4 Komplikacije nakon ugradnje biološke valvule.....	19
1.5.2.4.1 Strukturalna i nestrukturalna valvularna deterioracija.....	20
1.5.2.4.2 Nesrazmera odnosa valvula –pacijent.....	21
1.5.2.4.3 Tromboembolijske komplikacije i tromboza valvule.....	23
1.5.2.4.4 Infektivni endokarditis biološke valvule.....	23
1.5.2.4.5 Paravalvularno curenje i hemoliza.....	24
1.5.2.4.6 Kompletan srčani blok.....	24
1.6 Praćenje pacijenta nakon ugradnje biološke valvule.....	24
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	26
3. MATERIJAL I METODE.....	27
3.1. Tip studije.....	27
3.2. Mesto i period istraživanja.....	27
3.2. Selekcija ispitanika.....	27
3.4. Instrumenti merenja.....	27
3.4.1. Demografski podaci.....	27
3.4.2. Preoperativni podaci.....	28
3.4.3. Operativni podaci.....	28
3.4.4. Postoperativni podaci.....	29
3.5. Praćenje ispitanika i beleženje ishoda.....	29
3.6. Statistička analiza.....	30
4. REZULTATI.....	31
5. DISKUSIJA.....	64
6. ZAKLJUČAK.....	74
7. LITERATURA.....	76

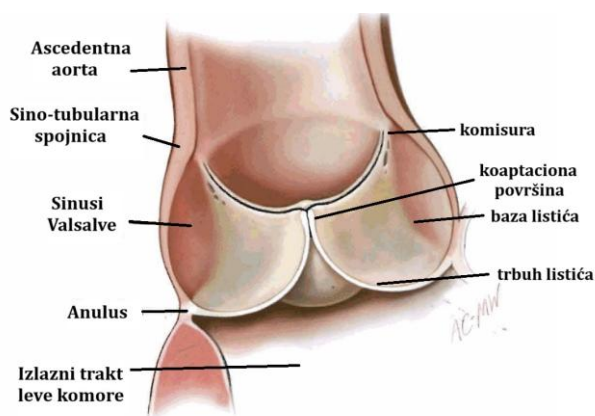
1. UVOD

Teška aortna stenoza (AS) je najčešća degenerativna valvularna bolest srca, čija stopa incidencije je u neprestanom porastu. Sa pojavom simptoma, teška AS značajno skraćuje očekivani životni vek pacijenta, a procenjuje se da pacijent sa nelečenom teškom AS može živeti oko 3 godine (1, 2). Ovaj rastući zdravstveni problem u velikoj meri je uzrokovan starenjem opšte populacije (3, 4) tako da se porast prevalencije AS za oko 300% predviđa do 2050. godine (5). Uprkos visokoj prevalenciji i očekivanom mortalitetu, ne postoji farmakološka terapija koja bi prevenirala ili lečila ovo oboljenje. Hirurška zamena stenozirane aortne valvule je standardni protokol lečenja kod pacijenata sa malim i srednjim operativnim rizikom (6, 7). Biološke valvule, tj. bioproteze-napravljene od govedeg perikarda ili svinjskih listića, se najčešće implantiraju kod pacijenata starosti preko 65 godina koji su ujedno i najveća grupa obolelih od AS (8). Mada, u Američkim i Evropskim zemljama postoji tendencija ugradnje bioproteza kod osoba i u petoj deceniji života (9,10).

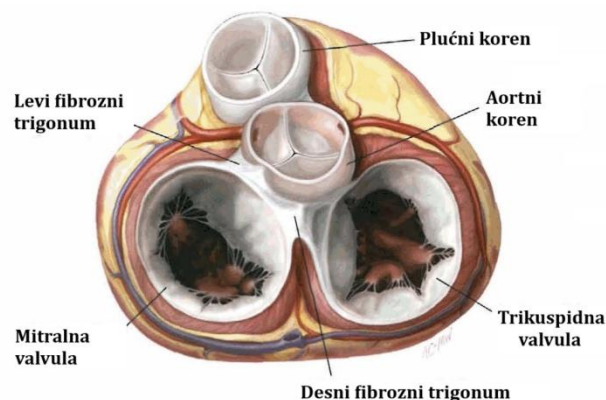
Iz navedenih razloga teži se proizvodnji što idealnije biološke valvule kroz njena tehničko-tehnološka usavršavanja. S obzirom na to da idealna proteza ne postoji, potrebno je ispitati i pratiti navedene osobine svake od trenutno raspoloživih valvula radi usklađivanja sa individualnim karakteristikama pacijenta kako bi se postigli što bolji postoperativni rezultati.

1.1. Anatomija aortne valvule

Aortna valvula (AV) je srčani zalizak koji se nalazi između izlaznog trakta leve komore i ascendentne aorte. Aortna valvula je kompleksna struktura koja se najbolje opisuje kroz funkcionalnu i anatomsku celinu – *aortni koren*. Sastoji se od četiri komponente: listića ili kuspisa, anulusa ili aortno-ventrikularne spojnice, aortnih sinusa - sinusa Valsalve i sinotubularne spojnice (slika 1)(11, 12). Aortni koren je duboko usađen u bazu srca gde je napred ograničen plućnim korenom a pozadi mitralnom i trikuspidnom valvulom (slika 2). Deo je kako fibroznog skeleta tako i membranozno-mišićnog dela srca.



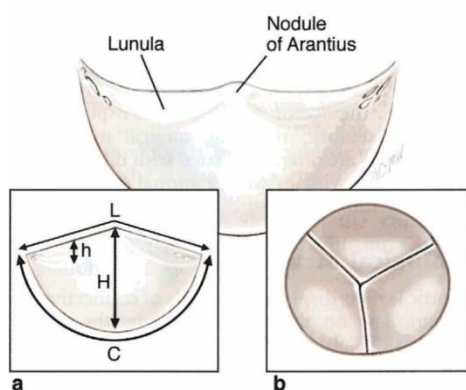
Slika1. Aortni koren



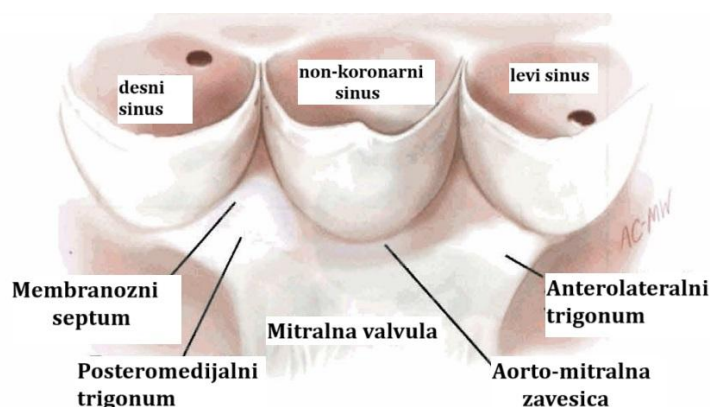
Slika 2. Baza srca

(slike preuzete i modifikovane iz reference br. 14)

Aortna valvula je najčešće trikuspidne konfiguracije. *Listići* su semilunarnog oblika. Prateći krivinu, pričvršćeni su za odgovarajući anularni segment (13). Sastoje se od tri dela: pripojni - baza, trbuh i koaptaciona površina (slike 1 i 3) (14). Koaptaciona površina (h), zvana još i lunula predstavlja tanku fibroznu strukturu preko koje se dodiruju dva susedna listića u toku diastole. Maksimalna visina lunule je od 2 do 3mm (slika 3a). Na sredini slobodne ivice svakog listića nalaze se mala fibrozna zadebljanja poznata kao Arancijeovi noduli. Oni osiguravaju koaptacionu površinu i kompetentnost aortnog zaliska. Trbuh svakog listića je konveksan prema levoj komori a sa odgovarajućim proširenjem aorte - *sinusom Valsalve* formira deo sfere (15). Kako iz dva od tri sinusa Valsalve izlaze koronarne arterije tako su oni zajedno sa pripadajućim listićima dobili imena: levi koronarni, desni koronarni i non-koronarni kuspis odnosno sinus. (slika 4)



Slika 3. Aortni listići



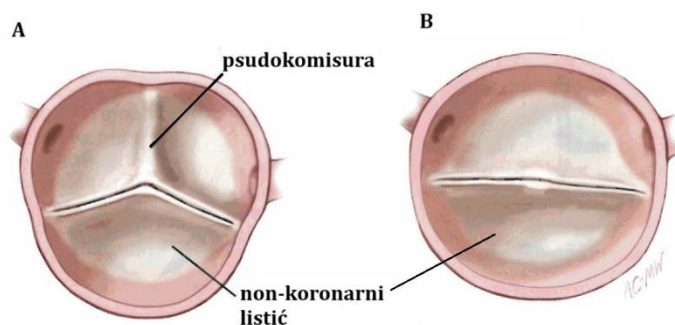
Slika 4. Anatomske strukture ispod aortne valvule

(slike preuzete i modifikovane iz reference br. 14)

Listići su blago različite veličine i oblika tako da susticanje sva tri listića nije nužno u centru poprečnog preseka aortnog korena (slika 3b) (16). Uprkos razlikama postoje konstantne razmere kod svakog kuspisa a to su da je: odnos visine listića (H) i dužina slobodne ivice (L) 0,9 kao i da je dužina slobodne ivice (L) 1/5 od dužine pripojnog dela listića za anulus (C) (slika 3a) (17). Takođe, da bi se obezbedila kompetentnost zaliska neophodno je da koaptaciona površina dva susedna listića bude identična. Listići su međusobno spojeni odgovarajućim *komisurama* (komisurama između levog i desnog kuspisa, komisurama između desnog i non-koronarnog i levog i non-koronarnog kuspisa). Subkomisuralne anatomske strukture je važno napomenuti zbog moguće povrede u toku hirurgije na aortnoj valvuli (18). Područje ispod komisure između levog i non-koronarnog kuspisa predstavlja fibrozni kontinuitet koji povezuje aortni i mitralni anulus. Naziva se još i aortno-mitralna zavesica i predstavlja značajnu anatomsku odrednicu u slučaju potrebe za proširenjem aortnog anulusa kod zamene aortne zalizka (slika 4) (19). Neposredno ispod komisure između desnog i non-koronarnog kuspisa nalazi se membranozni septum kroz koji prolazi atrioventrikularni snop - Hisov snop. Dok je komisura između desnog i levog kuspisa orijentisana prema posteriornoj komisuri plućne valvule i u kontinuitetu je sa ventrikularnim septumom. Neposredno iznad komisura nalazi se *sinotubularna spojnica* koja predstavlja mali greben transverzalno postavljenih kolagenih i elastičnih vlakana (slika 1). Odnos cirkumference sinotubularne spojnice i aortnog anulusa varira ali kod mlađih osoba je približno oko

0,9 dok kod starije populacije sinotubularna spojnica teži da se dilatira tako da je odnos jednak ili veći od jedan.

Druga po učestalosti je bikuspidna konfiguracija aortne valvule. To je najčešća forma urođene malformacije aortne valvule sa učestalošću od 1-2% u opštoj populaciji. (20, 21) Zastupljenost kod muškog pola je tri do četiri puta veća u odnosu na ženski pol. Većina osoba sa dvolisnom aortnom valvulom imaju tri aortna sinusa i dva listića različite veličine. Veći listić najčešće u svom središnjem delu poseduje pseudokomisuru koja se naziva rafe. Rafe se pruža od sredine većeg listića do anulusa s tim da je njegova visina insercije u aortnom korenu niža u odnosu na druge dve komisure. Najređa forma bikuspidne aortne valvule je sa dva sinusa i dva približno jednaka listića bez rafe-a tako da je njihova koaptaciona ravan oko 180 stepeni (slika 5b). Ova forma se naziva tip 0. Tip 1 označava prisustvo jednog rafe-a na većem listiću. Kada se on nalazi između levog i desnog koronarnog sinusa to predstavlja najčešću formu bikuspidne aortne valvule (označava se tip 1 L-D) (slika 5a) (22). Na kraju, tip 2 predstavlja prisustvo pseudokomisure na oba listića. Druge kongenitalne anomalije su unikuspidna i kvadrikuspidna aortna valvule. Usled narušene arhitektonike protok krvi preko valvule postaje turbulentan tako da listići ovakvih aortnih valvula trpe veći hemodinamski stres i podložne su bržoj degeneraciji nego listići kod trikuspidne konfiguracije.



Slika 5. Bikuspidna konfiguracija aortne valvule

(slike preuzete i modifikovane iz reference br. 14)

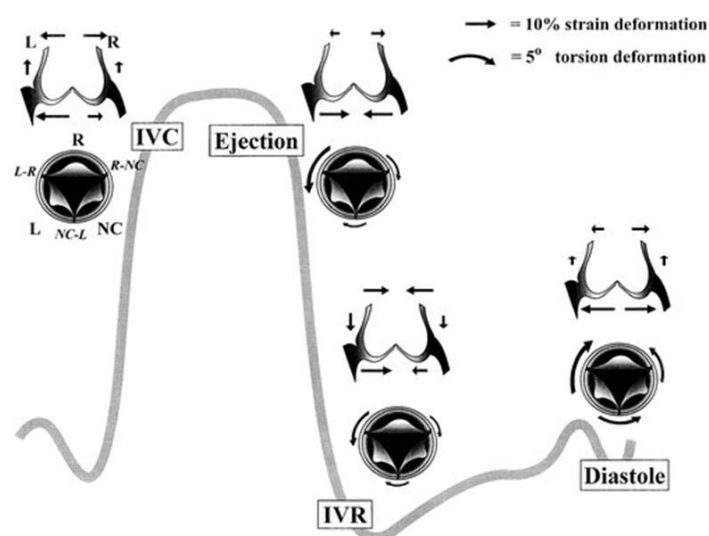
1.2. Histologija listića aortne valvule

Listići aortne valvule sastoje se iz tri sloja. Spoljašnji sloj je *intimalni* koji formiraju endotelne ćelije kao kontinuitet aortne intime sa jedne strane i ventrikularnog endokarda sa druge strane. Sledeći sloj *lamina fibroza* koja je sastavljena od gustog sloja kolagenog tkiva i predstavlja najčvršći sloj neophodan da podnese dijastolni pritisak krvi. Središnji sloj je *lamina spongioza* koji formira jezgro listića prema njegovoj bazi. Odgovoran je za plasticitet listića budući da je sačinjen od retkog vezivnog tkiva sa velikom količinom vode i glikozaminoglikana. Zbog svoje histološke građe, specifične težine listića i krvi su iste, tako da pod normalnim okolnostima listići ne dovode do opstrukcije u protoku krvi (23). Treba napomenuti da intersicijalne ćelije listića reaguju na različite farmakološke agense što dovodi do njihove kontrakcije (24).

1.3. Fiziologija aortne valvule

Normalno funkcionisanje AV igra ključnu ulogu za očuvanje srčane funkcije. U toku srčanog ciklusa aortni listići se pasivno otvaraju i zatvaraju kao odgovor na

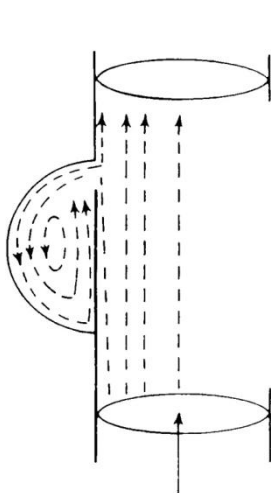
promenu pritiska između leve komore i aorte. Veći pritisak u levoj komori u odnosu na aortu u toku sistole dovodi do otvaranja listića AV i obrnuto u toku dijastole veći pritisak u aorti u odnosu na levu komoru dovodi do zatvaranja listića AV. Praktično, aortna valvula predstavlja jednosmerni ventil koji obezbeđuje protok krvi iz komore u sistemsku cirkulaciju (25). Međutim, istraživanja su pokazala značajnu ulogu aortnog korena, u smislu njegovog širenja, skupljanja i rotacije u toku srčanog ciklusa (slika 6) (26).



Slika 6. Promene oblika aortnog korena u toku srčanog ciklusa

(slika preuzeta i modifikovana iz reference br. 26)

U toku rane sistole dolazi do pomeranja anulusa prema vrhu srca zbog izovolumetrijske kontrakcije leve komore i započinje otvaranje listića. U toku kasne sistole dolazi do sužavanja aortnog anulusa kao rezultat kontrakcije leve komore a istovremeno i do širenja sinotubularne spojnice kao rezultat povećanja pritiska u aorti. Ovo anularno skupljanje nije homogeno. Naime, levi i desni anularni segmenti će se više kontrahovati jer su mišićnog-fibroznog sastava za razliku od non-koronarnog segmenta koji pripada fibroznom prstenu srca (slika 2). Zatvaranje aortnih listića je bila tema interesovanja Leonarda da Vinčija koji je osnivač vrtložne teorije (27). Vrtložna teorija, kao glavna teorija, govori da krv u toku ejekcione faze formira male vrtložne struje duž zida aorte. Ove struje su značajne za ispunjavanje sinusa Valsalve, pomeranje listića od zida aorte i za održavanje koronarne cirkulacije u toku srčanog ciklusa (slika 7). Tako da u toku dijastole dolazi do anularne dilatacije, dilatacije sinusa Valsalve, pomeranja komisura i listića prema centru aorte. Ovakve sinhronizovane promene oblika i veličine aortnog korena obezbeđuju laminarni protok velike količine krvi bez ili uz minimalni otpor u toku sistole, kao i kompetentnost zalizka u toku dijastole (28).



Slika 7. Skica vrtložne teorije Leonarda da Vinčija

(slika preuzeta i modifikovana iz reference br. 27)

1.4. Aortna stenoza

Aortna stenoza (AS) je najčešće valvularno oboljenje kod odraslih čija stopa incidencije je u neprestanom porastu.

Definiše se nekompletno otvaranje aortne valvule što dovodi do obstrukcije protoka krvi iz leve komore u aortu u toku sistole.

Najčešći uzroci koji dovode do aortne stenoze su stečeno degenerativno oboljenje zalizka, bikuspidna aortna valvula i reumatska bolest.

U razvijenijim zemljama najčešći uzrok je degenerativna kalcifikacija koja se obično manifestuje u sedmoj i osmoj deceniji života. Observacione ehokardiografske studije nam pokazuju da 2% ljudi iznad 65 godina ima kalcifikovanu AS dok 29% ima sklerozu aortne valvule bez stenoze (29). AS je tri puta češća kod osoba muškog pola. Kalcijumski depoziti se inicijalno stvaraju pri bazi listića što dovodi do njegove manje pokretljivosti. Napredovanje procesa kalcifikacije može zahvatiti i ostale segmente aortnog korena, najčešće anulus, ali se može proširiti i na ascendentnu aortu i izlazni trakt leve komore. Proces je sličan procesu razvoja ateroskleroze krvnih sudova. Mehanički stres dovodi do proliferativnih i inflamatornih promena, sa lipidnom akumulacijom i infiltracijom makrofaga i T limfocita (30, 31). Takođe, faktori rizika, kao što su hipertenzija, hiperholesterolemija, šećerna bolest i pušenje, su slični sa aterosklerozom krvnih sudova. To objašnjava činjenicu da skoro 1/3 pacijenata sa aortnom stenozom ima i značajnu bolest koronarnih krvnih sudova (32). I druga stanja kao što su terminalna faza bubrežne insuficijencije i Pedžetova bolest kostiju ubrzavaju proces kalcifikacije aortne valvule i dovode do pojave AS (33).

Bikuspidna AS je najčešća forma kongenitalne AS. Kao što je već navedeno, bikuspidna konfiguracija AV javlja se u oko 2% slučajeva u opštoj populaciji. Usled izmenjene hemodinamike kod dvolisne valvule postoji turbulencija krvi koja dovodi do većeg mehaničkog stresa i povrede a samim tim i bržeg razvoja fibroze i kalcifikacija listića. Iz tog razloga razvoj AS se dešava ranije, najčešće u petoj i šestoj deceniji života. U slučaju unikuspidne valvule pojava AS je u još mlađoj životnoj dobi. Sama bikuspidna konfiguracija AV često je udružena sa aortopatijom koja se manifestuje dilatacijom

korena, ascedentne aorte i hemiarkusa u čak 45% slučajeva (34, 35). Iako se ranije mislilo da je ova pojava uzrokovana postenotičnom dilatacijom, genetske i histološke analize medije aorte su pokazale prisustvo elastične degeneracije, nedostatak fibrilina 1, povećano dejstvo matriks metaloproteinaza kao i apoptozu glatkih mišićnih ćelija. (36, 37). Kako se radi o urođenom defektu medije aorte, preporučuje se da se prilikom zamene stenoziranog zaliska zameni i dilatirani deo aorte naročito kod mlađih pacijenata (38).

Najređi uzrok AS je usled reumatske bolesti (39). Viđa se češće u zemljama u razvoju. Reumatska AS je retko izolovana i obično se prezentuje zajedno sa mitralnom stenozom (40). Karakterišu je difuzno fibrozno zadebljanje listića sa fuzijama na komisurama. U ranijim stadijumima bolesti nastaje edem listića sa limfocitnom infiltracijom dok kasniji stadijumi dovode do zadebljanja, srastanja komisura, ožiljavanje slobodne ivice listića pa tek onda zapičinje proces kalcifikacije (41).

1.4.1. Patofiziologija aortne stenozе

Proces kalcifikacije listića AV kod odraslih se dešava postepeno što dovodi u početku do malih hemodinamskih poremećaja. Prosečno smanjivanje površine AV je 0,12 cm² godišnje dok je prosečno povećanje sistolnog gradijenta pritiska preko AV oko 10 mm Hg godišnje (42). Ovaj proces je znatno brži kod bikuspidne AV a sporiji kod reumatske stenozе. Kada se površina aortnog zalizka smanji za više od polovine tj. sa normalnih 3-4 cm² na manje od 1,5 - 2 cm² nastupa značajnija hemodinamska opstrukcija proticanja krvi iz leve komore u aortu (43). To dovodi do povećanja pritiska u levoj komori i produžavanja ejekcionog vremena. Povećanje razlike u pritiscima između leve komore i aorte (povećanje gradijenta pritiska) dovodi do pojave turbulentnog protoka u ascedentnoj aorti što kod određenog broja pacijenata može uzrokovati i poststenotičnu dilataciju ascedentne aorte. Povećan pritisak u levoj komori povećava zidni stres koji se kompezatorno normalizuje povećavanjem debljine zidova odnosno *koncentričnom hipertrofijom leve komore* (HLK). Ona uzrokuje povećanje mase miokarda leve komore na čak 300 g/m², da bi se održala normalna ejekciona funkcija i minutni volumen srca preko AS (44). Ovo faza se naziva kompenzovana AS. Sa povećavanjem debljine zidova, leva komora postaje manje komplijantna, a kako zapremina kavuma ostaje ista, dolazi do povećanja end dijasolnog pritiska. To uzrokuje dijasolnu disfunkciju te punjenje komore značajno zavisi od atrijalne kontrakcije, koja normalno doprinosi sa čak 20-30% end dijasolnog volumena (atrijalni kik). Iz tog razloga ako u ovoj fazi dođe do pojave atrijalne aritmije, punjenje leve komore postaje nedovoljno i nastupiće brza srčana dekompenzacija (45).

Iako je HLK dobro adaptirala srce na opstrukciju, ona sa sobom donosi i negativne posledice. Naime, povećana miokardna masa sa povećanim pritiskom u toku sistole i produženim vremenom ejekcije dovodi do povećane potrošnje kiseonika. Obzirom da je i dijasolni pritisak povišen to dovodi do endokardne kompresije na koronarne arterije, koje se većinom pune u toku dijasole, koja je u ovoj situaciji skraćena, te dolazi do smanjivanja protoka kroz koronarne arterije - smanjenje koronarne rezerve (46). Takođe, treba naglasiti činjenicu, da je HLK sa povećanjem debljine zidova brži proces od stvaranja novih krvnih sudova - neoangiogeneze od epikarda do endokarda. Tako da sa jedne strane imamo povećanu potrebu miokarda za kiseonikom a sa druge smanjeno dopremanje, što lako dovodi subendokardne ishemije u naporu (47). Ona se manifestuje anginoznim tegobama i dispnejom. To objašnjava

osetljivost HLK na ishemiju i anginozne tegobe pacijenata u odsustvu koronarne bolesti (48). Sa pojavom ishemije dolazi do izumiranja mišićnog tkiva sa pojavom miokardne fibroze. Step en miokardne fibroze predstavlja prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta (49). Iz tog razloga teška HLK je delimično reverzibilan proces tako da je jedan od faktora koji može negativno da utiče na dugogodišnje preživljavanje pacijenata čak i nakon uspešne hirurške zamene aortnog zalizka (50). U kasnijim stadijumima neležene AS, HLK ne može da kompenzuje zidni stres te se on istanjuje i dilatira tj. nastaje dilatativna kardiomiopatija sa smanjenjem udarnog volumena srca i povećanjem plućnog pritiska sa razvojem plućne hipertenzije (51).

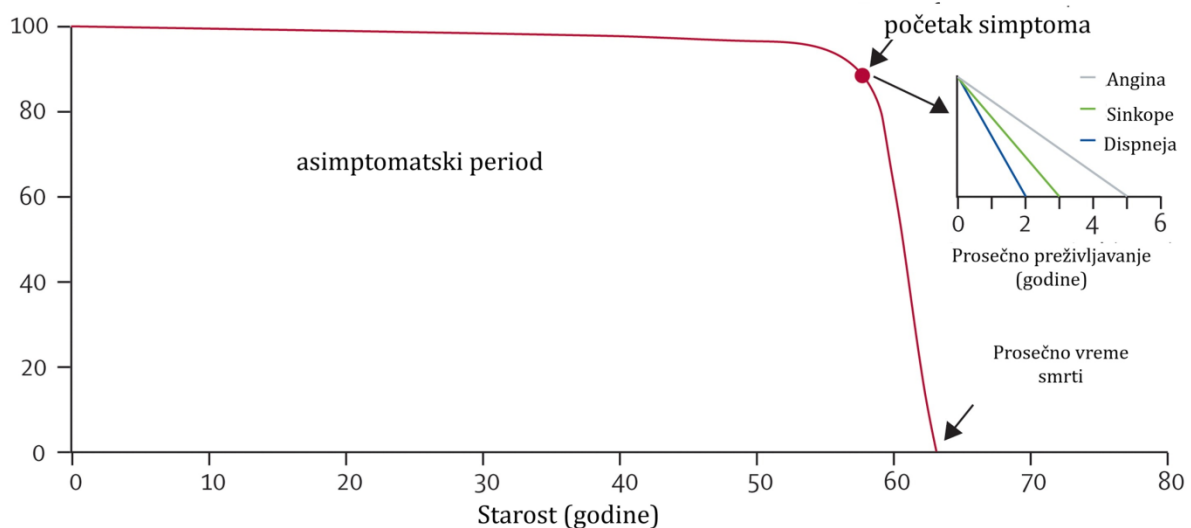
1.4.2. Klinička slika aortne stenoze

Aortna stenoza dugo vremena ne daje nikakve simptome (slika 8). Pojava simptoma je u direktnoj korelaciji sa težinom AS i telesnom aktivnošću pacijenta. Tako da bolesnici koji se malo kreću mogu imati jako uznapredovalu bolest i pre pojave simptoma a kod aktivnih simptomi se javljaju ranije (52). Prosečna površina AV pri pojavi simptoma je od 0,6 do 0,8 cm² (53). Manifestuje se najčešće kroz trijas simptoma: angina, sinkope i simptome srčanog popuštanja (dispneja, ortopneja i paroksizmalna noćna dispneja). Oko 60% pacijenata prezentuje se aginoznim tegobama. Mehanizam javljanja anginoznih tegoba je detaljno opisan u patofiziologiji AS. Mehanizam javljanja sinkopa se objašnjava neadekvatnim povećanjem udarnog volumena udruženog sa naporom pacijenta. Naime, u toku napora dolazi do periferne vazodilatacije, pada krvnog pritiska što dovodi do hipoperfuzije mozga i gubitka svesti (54). Takođe sinkope mogu biti rezultat disfunkcije baroreceptornog mehanizma usled vazodepresornog odgovora na kompezatorno povećan sistolni pritisak u toku napora. Pored ovog glavnog trijasa simptoma pacijenti mogu osećati i povećan zamor, smanjenje tolerancije i dispneju u naporu.

Takođe, ali značajno ređe prva manifestacija AS može biti i gastrointestinalno krvarenje. Ono se javlja usled angiodisplazije predominantno u desnom kolonu, tankim crevima i želucu. U literaturi ova pojava je opisana kao Hajdeov sindrom (55). Težina AS je u korelaciji sa težinom gastrointerstinalnih abnormalnosti i simptoma. One se povlače nakon zamene aortne valvule (56). Druge manifestacije su pojava atrijske fibrilacije, plućne hipertenzije ili infektivnog endokarditisa AV pogotovu kod mlađih pacijenata sa AS.

Kao što je navedeno, pacijenti koji razviju tešku AS dugo vremena su asimptomatični. U ovoj fazi rizik od naprasne srčane smrti je relativno nizak i procenjuje se na oko 1% na godišnjem nivou (57). Sa pojavom simptoma preživljavanje se dramatično smanjuje bez hirurške intervencije. Rizik od naprasne srčane smrti kod pacijenata sa simptomatskom aortnom stenozom se procenjuje na više od 10% na godišnjem nivou. Pokazano je da 50% pacijenata sa pojavom angine preživi 5 godina, sa pojavom sinkopa 50% preživi 3 godine a prosečno preživljavanje od 2 godine je kod pacijenata sa simptomima srčanog popuštanja (slika 8) (58).

Obzirom da je prognoza neležene simptomatske aortne stenoze slična različitim tipovima karcinoma, sa prosečnim preživljavanjem od tri godine (59), potrebno je sprovesti pravovremenu dijagnozu i lečenje.



Slika 8. Preživljavanje pacijenata sa teškom aortnom stenozom

(slika preuzeta i modifikovana iz reference 58.)

1.4.3. Dijagnoza aortne stenoze

Fizikalni nalaz kod bolesnika sa AS je vrlo prepoznatljiv. Pulsni talas je male amplitude i sporog uspona - *pulsus parvus et tardus*. Najbolje se palpira nad zajedničkom karotidnom arterijom. Kod bolesnika sa udruženom i aortnom insuficijencijom puls može biti bržeg uspona i puls ima dvostruki vrh – *pulsus bisferiens* i bolje se palpira nad perifernim arterijama. U zavisnosti od anatomije grudnog koša i položaja aorte nad aortnim ušćem se može palpirati sistolno strujanje. Auskultacijom tipično se čuje sistolni krešendo-dekrešendo šum koji se širi u vrat. Najjače se čuje u drugom međurebarnom prostoru parasternalno desno. Sledeći znak AS je odloženi drugi srčani ton zbog produženg ejekcionog vremena. Aortna komponenta drugog tona se čuje kod nekalcifikovanih kuspisa a kod težih kalcifikacija nestaje i tada se čuje paradoksalno cepanje drugog tona.

Elektrokardiogram. Kod većine pacijenata je prisutna umerena do teška hipertrofija leve komore iako je moguća i teška AS bez znakova hipertrofije. Obično se to dešava kod starijih bolesnika kod kojih je amplituda QRS-kompleksa smanjena, verovatno zbog fibroze miokarda. Suprotno, mlađe astenične osobe, uprkos blagoj stenozi imaju visoku voltažu deplarizujućeg kompleksa u prekordijalnim odvodima ali ne u III i u aVF odvodu. Registruju se i depresije ST – segmenta. Često se viđaju i smetnje u sprovođenju zbog njegovog hipoksijskog oštećenja ili i kod pacijenata gde kalcijumski depoziti duboko urastaju u anulus i šire se na membranozni septum. Tako da mogu biti prisutni blok leve ili desne grane, prednje levi fascikularni blok, produžen PQ – interval ili potpuni atrioventrikularni blok.

Rengenski nalaz. Važno je napomenuti da na rutinskim snimcima nalaz može biti i u granicama normale kod hemodinamski kompezovane aortne stenoze. Srčana senka je uglavnom normalne veličine ali izmenjenog oblika. Zbog koncentrične hipertrofije leve komore zaobljena je donje leva kontura srčane senke. Aorta može biti poststenotično dilatirana. Širenje srčane senke može ukazivati na popuštanje srca ili mogućnost pridružene aortne insuficijencije. U slučaju ekstenzivnih kalcifikacija AV one se mogu uočiti na snimku iznad linije koja spaja sternodijafragmalni ugao i hilus (ispod

se uočavaju mitralne kalcifikacije). Takođe mogu se videti znaci plućne kongestije i na desnoj konturi srčane senke uvećana leva pretkomora.

Ehokardiografija je idealna neinvazivna metoda za dijagnozu, analizu, i praćenje morfoloških i funkcionalnih promena u AS i uz kliničku sliku je ključna u odlučivanju o načinu i vrsti lečenja. Na transtorakalnom ehokardiografskom (TTE) pregledu se može jasno definisati: težina i etiologija AS, dimenzije svih delova aortnog korena i ascedentne aorte, druge pridružene valvularne bolesti, dimenzije i funkcija srca.

Vrlo detaljno se mogu videti strukturne promene u smislu zadebljanja listića, sraščivanja komisura, kalcifikacije kuspisa i okoline, smanjena pokretljivost i nedovoljno sistolno razdvajanje kuspisa kao i urođene anomalije (npr. bikuspidna AV). Procena težine aortne stenozе procenjuje se na osnovu merenja tri hemodinamske karakteristike. To su površina aortnog ušća (engl. *aortic valve orifice area* - AVA), srednji gradijent pritiska i maksimalna brzina preko AV. Na osnovu izračunavanja ovih parametara određuje se stepen težine AS na blagu, umereno tešku i tešku (tabela 1).

Tabela 1. Stepен težine aortne stenozе

PARAMETRI	Blaga AS	Umereno teška AS	Teška AS
Površina aortne valvule (AVA) cm ²	>1.5	1.0 -1.5	<1.0
Srednji gradijent pritiska (mmHg)	<25	25-40	> 40
Brzina protoka (m/sec)	<3.0	3.0-4.0	>4.0

Transkateterski površina aortne valvule se dobija indirektno preko Gorlinove formule. Obzirom da ova formula za izračunavanje koristi minutni volume srca, kod oslabljene srčane funkcije, dobijaju se manje površine AV nego što su zapravo prisutne. Dopplerovom metodom moguće je dobiti maksimalnu sistolnu brzinu kroz aortno ušće a preko Bernulijeve jednačine izračunati srednji gradijent pritiska. Bernulijeva jednačina glasi: $\text{gradijent} = 4 \times (\text{brzina})^2$. Transezofagealnom ehokardiografijom (TEE) AVA se može izračunati i planimetrijski iz poprečnog preseka aortnog korena. Ovakvo merenje je izazovnije zbog trodimenzionalnog oblika aortnog ušća.

Test opterećenja. Teška AS je reletivna kontraindikacija za test opterećenja. Naravno, treba ga izbegavati kod simptomatskih pacijenata. Kod asimptomatskih pacijenata test opterećenja i Doppler ehokardiografija u opterećenju mogu se bezbedno izvoditi i ključni su za identifikovanje pacijenata koji su pod većim rizikom da postanu simptomatski i/ili da zahtevaju hirurško lečenje. Studije su pokazale da pacijenti koji postanu simptomatični na testu opterećenja su pod većim rizikom od naprasne srčane smrti (60, 61).

Dobutamin stres ehokardografski test se koristi radi procene kontraktilne rezerve miokarda i stratifikacije rizika kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom srca uz prisutnu umerenu ili tešku AS (62, 63). Naime, postoji grupa simptomatskih pacijenata sa srednjim gradijentom manjim od 40mmHg preko AV zbog oslabljene sistolne funkcije srca. Ako dopaminskom infuzijom dobijemo povećanje minutnog volumena srca i transvalvularnog gradijenta to govori u prilog reverzibilne srčane disfunkcije leve komore i kod tih pacijenata hirurgija će imati benefit uz naravno veći operativni rizik nego kod normalne funkcije. Ako postoji ireverzibilno oštećenje srca neće doći do

povećanja srednjeg gradijenta preko valvule na davanje inotropa tako da se kod ovih pacijenata očekuje visok postoperativni mortalitet i loše udaljeno preživljavanje. I konačno ako infuzija dopamina poveća kontraktilnost a smanji gradijent preko AV to se naziva pseudo AS (64). Ovi pacijenti imaju tešku kardiomiopatiju sa blagom ili umerenom AS i nemaju benefit od operativnog lečenja.

Kateterizacija srca predstavlja zlatni standard za merenje transvalvularnih gradijenata i izračunavanje površine AV. Obzirom da se ehokardiografski mogu dobiti pouzdani parametri AS, ovo invazivno snimanje se indikuje samo uoči planirane hirurške intervencije radi koronarografije.

Kompjuterizovana tomografija (CT). Može se koristiti za praćenje napredovanja kalcijumskih depozita kako na aortnim listićima tako i na aorti i može planimetrijski odrediti površinu aortnog ušća (65). Indikuje se neposredno pre operativnog zahvata kod planiranog minimalno invazivnog hirurškog pristupa zamene AV ili retrogradnog transaortnog pristupa za transkatetersku implantaciju AV. Tada se dobijaju precizni podaci o dimenzijama torakalne aorte (koren, acentna aorta i luk aorte), anatomskim odnosima torakalne aorte i grudnog koša kao i o prisustvu i rasprostranjenosti kalcijumskih depozita na aorti i velikim krvnim sudovima. Može se koristiti i postoperativno za praćenje ugrađene proteze (66).

Nuklearna magnetna rezonanca (NMR) je alternativna neinvazivna tehnika snimanja kod pacijenata sa aortnom stenozom (67). Slično kao i ehokardiografija može snimiti strukturu tokom čitavog srčanog ciklusa. Daje detaljne informacije o broju listića AV, zadebljanju, kalcifikacijama i komisuralnoj fuziji kao i procenu hipertrofije i funkcije srčanog mišića. Takođe koristi se i postoperativno nakon lečenja AS radi procene smanjivanja hipertrofije leve komore i oporavka dijasolne i ejekcione funkcije srca (68).

1.4.4. Lečenje aortne stenozе

Medikamentozno lečenje. Uprkos visokoj prevalenciji i očekivano visokom mortalitetu, ne postoji farmakološka terapija koja bi prevenirala ili lečila ovo oboljenje. Premda su faktori rizika slični sa aterosklerozom (npr. hiperlipidemija) krvnih sudova, prospektivne randomizovane studije su pokazale da upotreba statina nema nikakav benefit (69, 70). Profilaktička upotreba antibiotika je preporučena pre nekog hirurškog zahvata ili dentalne procedure kao prevencija infektivnih endokarditisa AV. Beta blokere i vazodilatatore bi trebalo izbegavati kod pacijenata sa AS jer mogu da dovedu do hipotenzije, sinkopa i smanjenja koronarnog protoka. Srčano popuštanje usled AS se leči diureticima i inotropima.

Perkutana valvuloplastika balonom Upotreba ove tehnike datira još od 1986. godine i zasniva se na principu perkutanog uvođenja katetera sa balonom u aortno ušće. Njegovim naduvavanjem dolazi do cepanja komisura i lomljenja kalcijumskih naslaga čime se povećava pokretljivost listića. I pored skromnog hemodinamskog poboljšanja kliničko poboljšanje je značajno (71). Ova tehnika je efektivna u lečenju urođene AS kod dece dok kod odraslih dolazi do pojave restenozе već nakon 6 meseci do godinu dana (72, 73). Usled velikog rizika od cerebrovaskularnog događaja usled embolizacije kalcijumom i velikim proceduralnim (3-5%) i intrahospitalnim (7-13%) mortalitetom ovaj zahvat se preporučuje kao most do hirurške intervencije ili kao palijativna mera (74).

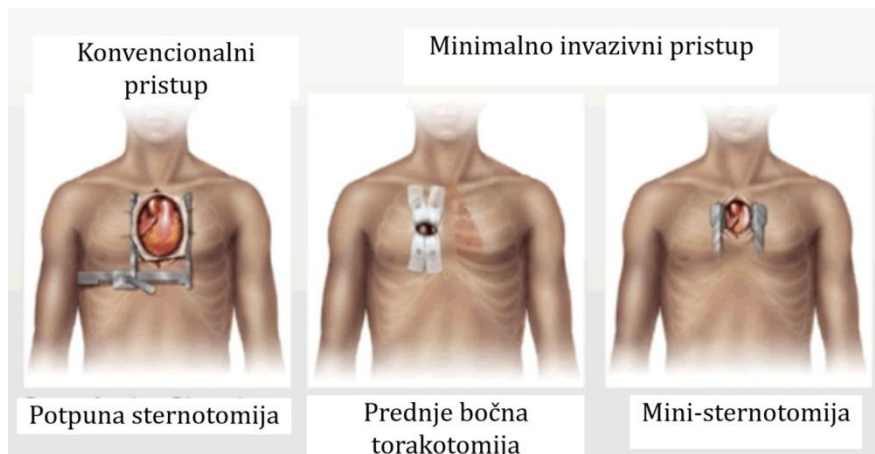
Hirurško lečenje stenozirane aortne valvule je zlatni standard u lečenju pacijenata sa malim i srednjim operativnim rizikom. Indikacije za hirurško lečenje teške

AS se uglavnom postavljaju na osnovu gore navedenog trijasa simptomatoma (angina, sinkopa, dispneja) i ehokardiografskog nalaza stenoziranog aortnog zaliska (površina aortnog zaliska manja od 1 cm², brzina protoka krvi preko aortnog zaliska veća od 4 m/s i srednji gradijent pritiska preko 40 mmHg). Hiruršku zamenu aortnog zaliska treba izvršiti još dok je funkcija srčanog mišića očuvana, jer takvi pacijenti imaju najveći benefit nakon hirurškog zahvata (75).

Transkateterska zamena AV Iako je hirurška zamena standardni protokol u lečenju AS skoro jedna trećina nisu kandidati zbog starosti (preko 80 godina), snižene srčane funkcije i pridruženih oboljenja (76). To su pacijenti sa visokim operativnim rizikom i oni su kandidati za minimalno invazivno lečenje transaortalnom ugradnjom obolele valvule (engl. transaortic valve implantation – TAVI) (77, 78). Prva ovakva intervencija kod čoveka izvedena je 2002. godine (79).

1.4.4.1. Hirurški postupak zamene stenozirane aortne valvule

Obolelom zalisku se može pristupiti nakon potpunog sečenja grudne kosti (potpuna medijalna sternotomija), samo gornjeg dela sternuma (gornja sternotomija ili mini sternotomija) pneumatskom testerom ili kroz drugi ili treći međurebarni prostor (prednja bočna ili lateralna torakotomija) (slika 9). U zavisnosti od komorbiditeta pacijenta, indeksa telesne mase, srčanih parametara na preoperativnoj dijagnostici, pridruženih kardiohirurških procedura (mitralna plastika, mitralna zamena, revaskularizacija miokarda pored zamene aortne valvule), kardiohirurg se odlučuje za jedan od navedenih pristupa srcu.



Slika 9. Hirurški pristupi obolelom aortnom zalisku

(slika preuzeta i modifikovana iz reference br. 14)

Nakon odabranog pristupa, otvara se srčana kesa (perikard) i pristupa se srcu. Nakon toga se kanulira aorta i desna pretkomora kako bi se organizam pacijenta postavio na ekstrakorporalnu cirkulaciju. Upotreba ekstrakorporalne cirkulacije (EKC) je glavna specifičnost kardiohirurških procedura u odnosu na druge hirurške procedure (Slika 10). Treba napomenuti da je neophodna potpuna heparinizacija organizma, kako bi se potpuno eliminisala koagulacija krvi, što je ključno za korišćenje EKC-a. Iako izuzetno složena, uprošćeno rečeno, EKC se zasniva na usmeravanju celokupne venske

krvi iz organizma pacijenta u EKC mašinu gde se prikuplja i oksigeniše i kao takva se vraća uz pomoć pumpe u aortu (kod sternotomije) ili femoralnu ili aksilarnu arteriju (ako se radi o perifernom EKC-u koji se koristi uglavnom kod torakotomije).

Na taj način funkcija srca i pluća je preuzeta od strane EKC-a tako da je srce moguće isključiti iz cirkulacije. Nakon klemovanja aorte, srce se zaustavlja pomoću kardioplegičnog rastvora (visoka koncentracija kalijuma) koji direktno ulazi u koronarne krvne sudove i zaustavlja srce u diastoli.



Slika 10. Mašina za ekstrakorporalnu cirkulaciju – EKC

To omogućava hirurgu da na mirnom i praznom srcu otvori ascendentnu aortu, obično 1-1,5cm distalno od desnog koronarnog ostijuma i tako pristupi obolelom aortnom zalisku. Međutim, problem može nastati kod pacijenata koji imaju porcelansku aortu (zahvaćenost celokupnog zida aorte kalcijumskim pločama) gde je kanulacija i klemovanje aorte nemoguće ili izuzetno otežano. Tada se mogu primenjivati različite strategije u vidu periferne arterijske kanulacije, okluzija ascendentne aorte balon kateterom, zamena valvule i ascendentne aorte, ili konverzija u hibridnu proceduru gde bi se aortna valvula plasirala transkateterski kroz ascendentnu aortu.

Stenozirani aortni zalizak odlikuju rigidni, gotovo nepomični kalcijumom izmenjeni aortni listići, kao i aortni anulus. Pristupa se eksciziji listića standardnim hirurškim nožem ili makazama, dok se dekalifikacija aortnog anulusa najčešće vrši pomoću raznih vrsta pinceta. Na ovako pripremljeno tkivo vrši se ugradnja biološke ili mehaničke valvule, alografta ili pulmonalnog autografta. Takođe, postoji i mogućnost tzv. neokuspidizacije AV tj. pravljenja novih aortnih listića pomoću specijalne tehnike pripreme i šivenja autolognog perikarda.

Nakon ugradnje, pristupa se zatvaranju aorte, deareaciji srca (izbacivanje vazduha iz srčanih šupljina), a zatim se pušta aortna klema koja dozvoljava ulazak oksigenisane krvi u srčane šupljine i koronarne krvne sudove. To dovodi do spontane srčane radnje ili je ona dirigovana od strane privremenog srčanog vodiča koji se postavlja na pretkomore odnosno srčane komore. Ovo vreme srčanog aresta, od stavljanja do puštanja kleme (engl. aortic cross-clamp) se računa kao vreme potrebno za zamenu aortnog zalizka. Bez obzira na vrstu kardioprotekcije prilikom odvajanja čak i

od kratkotrajnog EKC-a može se javiti privremena ishemijsko-reperfuziona funkcionalna srčana depresija. Tako da je reperfuzija srca neophodna za oporavak miokarda u trajanju od 15 do 20min za svaki sat srčanog aresta. Za to vreme transezofagealnom ultrasonografijom moguće je proveriti funkcionalnost i kompetentnost aortne valvule posebno u slučajevima kada je implantiran pulmonalni autograft, bešavna valvula ili je učinjena neokuspidizacija AV. Kada se srčani mišić oporavi od aresta (što se vidi po hemodinamskim parametrima invazivnog monitoringa) celokupna krv se postepeno prebacuje iz EKC-a u organizam do njenog potpunog zaustavljanja. Ovo vreme trajanja EKC-a se naziva na engleskom cardio-pulmonary bypass time. Ukoliko je neophodno za optimizaciju srčanog rada koristi se privremeni pejsmejker. Kod pacijenata sa sniženom srčanom funkcijom koriste se inotropni lekovi, na osnovu izmerenih vrednosti pulmonalnog arterijskog pritiska i izvedenih hemodinamskih parametara. Od inotropnih lekova se mogu koristiti adrenalin, dobutamin ili milrinon.

Sledi lagana infuzija protamina radi neutralizacije heparina, što omogućava vraćanje mogućnosti koagulacije kod pacijenta. Po uspostavljanju hemostaze i dreniranja grudnog koša (medijastinuma i/ili pleuralnih prostora) obavlja se zatvaranje operativne rane. U slučaju potpune ili mini-sternotomije, presečeni delovi grudne kosti se približavaju i fiksiraju žičanim šavovima. Zatim se ušivaju pektoralne fascije obe strane, potkožno tkivo i koža.

Pacijent se prevodi iz operacione sale u jedinicu intenzivne nege, gde je pod stalnim nadzorom intenziviste i/ili anesteziologa i medicinske sestre gde se nastavlja praćenje pomoću kontinuiranog invazivnog monitoringa. Boravak nakon ovakve procedure u jedinici intenzivnog lečenja traje minimum 24-48 sati (80).

1.5. Veštačke valvule srca

Svaka valvula treba da ispuni dve osnovne hemodinamske karakteristike *neopstruktivnost* i *kompetentnost*. Ove karakteristike najviše zavise od konstrukcionog rešenja proteze. Kako sama ugradnja veštačke valvule već dovodi do zauzimanja prostora i smanjivanja efektivne površine u aortnoj poziciji te je decenijama unazad izazov napraviti što bolju nisko profilnu valvulu. Manja opstruktivnost valvule se najviše manifestuje kroz manje transvalvularne gradijente pritiska na ehokardiografskom pregledu nakon ugradnje. Takođe, potrebno je da protok krvi preko valvule bude skoro laminaran i bez pojave stagnantnih zona. U suprotnom pojava turbulentnih i vrtložnih struja dovodi do stvaranja panusa (obrastanja valvule endotelom), uništavanja krvnih elemenata (eritrocita i trombocita), povećanja rizika od stvaranja tromba i trombembolijskih komplikacija ali i rizika od pojave infektivnog endokarditisa valvule. Nastanak ovih komplikacija utiče na smanjenje funkcionalnosti i trajnosti ugrađene valvule. Iako je kompetentnost valvule imperativ, većina mehaničkih valvula fabrički se pravi da ima neki mali stepen regurgitacije dok je valvula u zatvorenom položaju. Na taj način se obezbeđuje „ispiranje mehaničkih listića“ radi prevencije nastanka tromba.

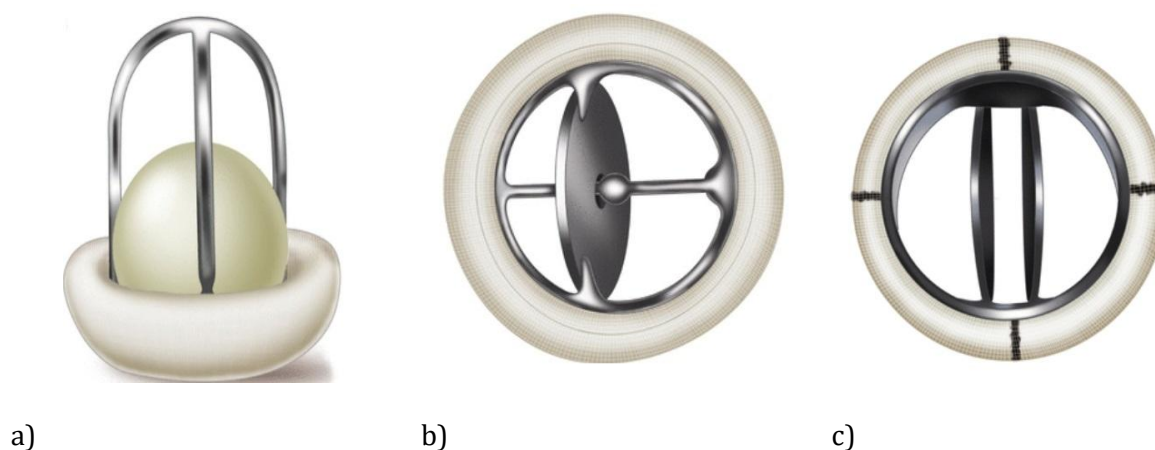
Nažalost, i posle sedam decenija od prve ugrađene veštačke valvule i četiri generacije tehnoloških unapređenja valvula još uvek nemamo idealnu protezu. Njene osobine bi bile da je: laka za ugradnju, bez gradijenata, dugotrajna, dostupna, netrombogena i otporna na infekcije. Prilikom odabira za hirurško rešavanje aortne stenoze na raspolaganju je neka od mehaničkih, bioloških valvula, homograft ili pulmonalni autograft.

Najidealnija opcija bi bio pulmonalni autograft jer je najbliža prirodnoj aortnoj valvuli pacijenta. Njegovom implantacijom, Rosovom procedurom, se ponovo uspostavlja prirodna već opisana kompleksna funkcija novog aortnog korena koja obezbeđuje najbolje hemodinamske performanse, kako u miru tako u naporu, sa laminarnim protokom krvi, nisku trombogenost i prirodnu otpornost na infekciju. Hiruršku tehniku je prvi izveo i opisao Donald Ross 1967. godine. Rosova procedura je jedna od najkompleksnijih procedura na aortnom korenu. Njena uspešnost i dugotrajnost zavisi od hirurške pripreme autografta i tehnike implantacije ali i od pacijenta i pridruženih komorbiditeta. Dalje, ova procedura je hirurško zbrinjavanje dve valvule jer nakon uzimanja pulmonalnog autografta ostavlja problem rešavanja izlaznog trakta desne komore, najčešće implantacijom veštačkog konduita. To svakako povećava morbiditet i mortalitet prvenstveno u ustanovama koje nemaju značajno hirurško iskustvo (81).

Pulmonalni autograft zadovoljava gotovo sve kriterijume idealne valvule ali zbog nereproducibilne tehnike implantacije, rezervisana je za dečiji uzrast i mlađe pacijente do 50-te godine života (82). Ova populacija ujedno ima i najveću korist od ugradnje pulmonalnog autografta usled visokog nivoa fizičke aktivnosti i očekivanog životnog veka.

1.5.1. Mehaničke valvule

Prva veštačka proteza je bila je mehanička valvula koji je Hufnagel 1952. godine ugradio u descendntnu aortu bez upotrebe ekstrakorporalne cirkulacije (83). Ovo je bila prva generacija valvula poznata kao loptica i kavez (engl. ball and cage) (slika 11a). Iako je trajnost ovih valvula u aortnoj poziciji bila i do 40 godina (84) zbog uočenih nedostataka vezanih za prostor koji zauzima i zbog hemodinamskih abnormalosti, razvila se druga generacija valvula sa diskom (engl. tilting disc valve) (slika 11b).



Slika 11. Mehaničke valvule srca

(slika preuzeta i modifikovana iz reference br. 84)

Kako su one često imale veliki transvalvularni gradijent, visok procenat tromboembolizma i tromboze valvule, 1977. godine pojavila se i treća generacija

mehaničkih zalizaka. To su valvule sa dva polu diska (engl. bileaflet valve) koji u otvorenoj poziciji zauzimaju skoro paralelan položaj što omogućava približno laminaran protok krvi i niske transvalvularne gradijente (slika 11c). Iako su proizvođači, menjali dizajn i konfiguracije valvule, uvodili nove sofisticiranije materijale, tip valvule, dvostrukog poludiska, do danas je dominantan pri ugradnji mehaničkih valvula.

Pored zadovoljavajućih hemodinamskih karakteristika glavna prednost jeste dugotrajnost ovih valvula. Ona podrazumeva biokompatibilnost i postojanost materijala. Karbon, omotač pogonskog atomskog goriva, se pokazao kao materijal sa izuzetnom biokompatibilnošću, postojanošću, čvrstoćom i niskom specifičnom težinom. Tako da su danas sve mehaničke valvule u potpunosti ili delimično napravljene od pirolitik karbona (85, 86). Potreba za reoperacijom je manja od 2%, nakon više od 25 godina od ugradnje mehaničke valvule (87).

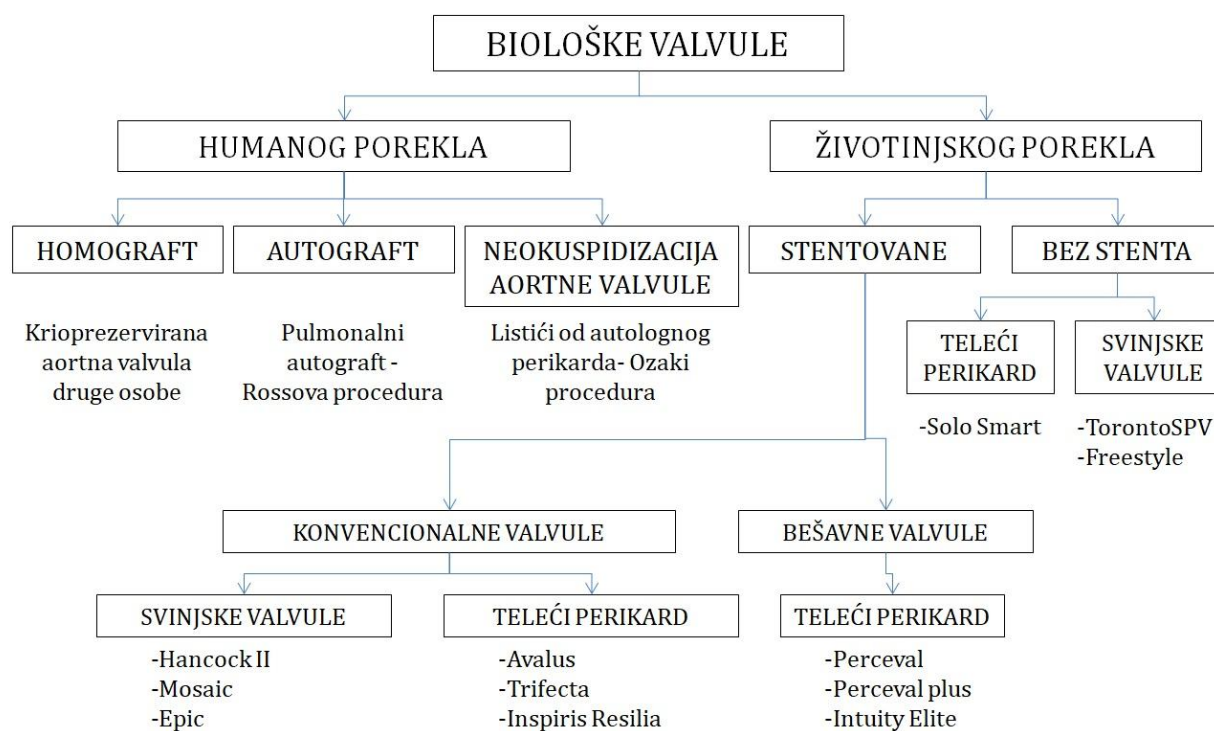
Glavna mana je potreba za doživotnom primenom antikoagulantne terapije (88). Nivo antikoagulacije se meri vrednostima INR-a (engl. international normalized ratio), koji treba da je u opsegu od 2,5-3,5. Krvarenje zbog ove terapije je najčešća komplikacija nakon ugradnje mehaničkih valvula. Dešava se najčešće u gastrointestinalnom traktu a zatim i u centralnom nervnom sistemu. Od svih uzroka mortaliteta vezanog za ugrađenu valvulu, krvarenje jeste i najčešći uzrok smrtnog ishoda. Fluktuacije vrednosti INR češće dovode do pojave krvarenja nego stabilno visoke ili niske vrednosti, tako da je 40% svih krvarećih epizoda upravo u toku prve godine kada vrednosti INR najviše variraju (87). U suprotnom, odsustvo primene antikoagulantne terapije ili neadekvatne niske vrednosti INR-a dovode do tromboembolijskih komplikacija. To je druga po učestalosti komplikacija vezana za ugradnju mehaničke proteze. Skoro polovina se manifestuje kao neurološki događaj od kojih je 40% prolaznog karaktera. Tromboembolijske komplikacije ređe dovode do smrtnog ishoda nego krvareće epizode (89). Iz tog razloga u zapadnoevropskim zemljama svi pacijenti nakon ugrađenog mehaničkog zaliska dobijaju i lični uređaj za merenje INR-a. Ovaj individualni pristup, kućnog merenja i praćenja stepena koagulacije značajno je umanjio pojavu ove dve komplikacije (90). Konačno, zvuk mehaničke valvule može biti glavni faktor koji uznemirava pacijenta. Istraživanja su pokazala da su veću osetljivost imale žene i pacijenti mlađi od 60 godina i da je oko 6% pacijenata imalo konstantnu uznemirenost zvukom (91, 92).

1.5.2. Biološke valvule

U rutinskoj praksi hirurškog lečenja teške AS kod osoba starijih od 65 godina, biološke valvule postepeno su zamenile mehaničke valvule pre više decenija. Njihova prednost u odnosu na mehaničke valvule je ta što nije neophodna upotreba doživotne antikoagulantne terapije, koja nakon dugogodišnje primene povećava morbiditet i mortalitet. Nažalost, biološki zalisci, kao i nativni zalisci, podložni su degenerativnom procesu tj. propadanju, pa je njihova trajnost ograničena. Brže propadanje biološkog zaliska se beleži kod osoba mlađe životne dobi usled većeg obima aktivnosti i višeg nivoa metabolizma kalcijuma. Iz ovog razloga, biološke proteze se implantiraju kod pacijenata starosti preko 65 godina, kod kojih je i duža funkcionalnost valvule. Ova uzrasna grupa je ujedno i najveća grupa obolelih od AS.

1.5.2.1. Vrste bioloških valvula

Izdvajaju se četiri aktuelne podele bioloških proteza prema vrsti upotrebljenog tkiva, tehnologiji pripreme tkiva, prisustvu metalnog rama (nosača listića) valvule i načinu ugradnje na aortni anulus (slika 12).



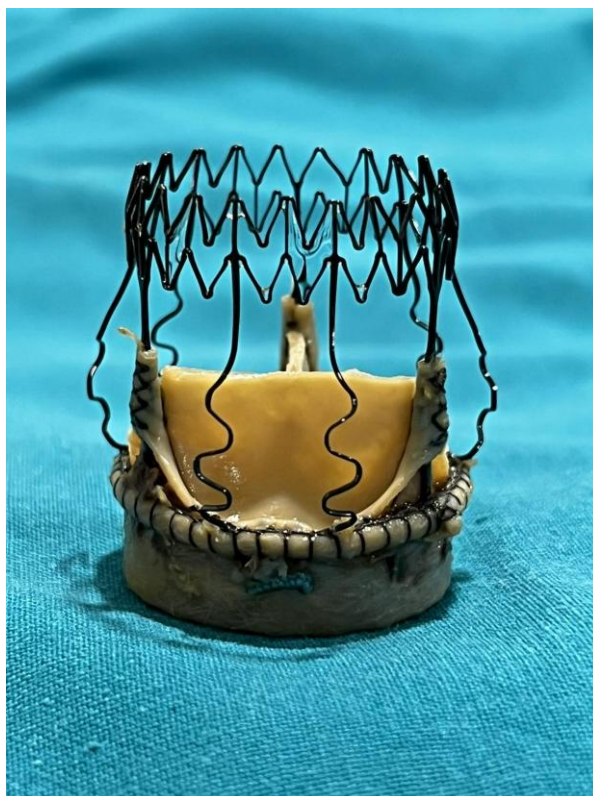
Slika 12. Podela bioloških valvula sa modelima proteza iz svake grupe

1. Prema tkivu koje se koristi za izradu dele se na biološke valvule životinjskog i humanog porekla. Od životinjskog tkiva prave se bovine valvule (tzv. perikardne) od goveđeg perikarda i svinjske valvule od svinjskih aortnih listića i svinjskog perikarda. Valvule humanog porekla su homograftovi (krioprezervirane aortne valvule sa ascedentnom aortom), autograftovi (pulmonalni autograft) i aortne valvule napravljene od listića od autolognog perikarda Ozaki procedurom – neokuspidizacija AV.

2. Prema tehničko-tehnološkim karakteristikama prezervacije biološkog tkiva postoje tri generacije bioloških valvula. Prezervacija stranog tkiva je neophodna radi prevencije odbacivanja i kalcifikacija. Valvule prve generacije su pravljene štavljenjem tkiva sa gluteraldehidom pod velikim pritiskom (60-80 mmHg) i ugrađivale su se intraanularno. Biovalvule druge generacije su tretirane sa niskim ili nultim pritiskom i implantirane su supraanularno, što omogućava upotrebu veće proteze. Treća generacija valvula je fiksirana sa niskim ili nultim pritiskom i primenom raznih antimineralizacionih procesa radi smanjivanja zamora materijala i pojave kalcifikacija.

3. Napredak u razvoju doveo je do još jedne podele, na valvule sa metalnim ramom (kućištem), na koje se instalira bovini perikard ili svinjska valvula, (to su tzv. engl. *stented*) i na tzv. engl. *stentless* biološke valvule bez metalnog kućišta koje se sastoje od svinjskih listića ili perikarda sa teflonskim ili dakronskim ojačanjima. Stentovane valvule se u literaturi nazivaju još i *konvencionalnim zaliscima* jer je njihova upotreba najrasprostranjenija nekoliko decenija unazad.

4. Sve prethodno navedene valvule se pozicioniraju i fiksiraju na aortni anulus uz pomoć šavova i zato se zovu šavne (engl. sutured). Međutim usled razvoja transkateterske tehnologije (TAVI tehnologije), pre nešto više od deset godina u upotrebi je i nova vrsta bešavnih ili tzv. engl. *sutureless* valvula ili brzoširećih valvula (eng. *rapid deployment valve*). One ne zahtevaju upotrebu šavova za implantaciju. Napravljene su od goveđeg perikarda koji se nalazi u stentu (metalnom okviru) koji se razvija i fiksira za aortni anulus pod kontrolisanim pritiskom (slika 12).



Slika 12. Bešavna valvula - Perceval

Imajući u vidu da su hirurške tehnike, zamene aortne valvule kreiranjem listića od autolognog perikarda i implantacije bešavne valvule, uvedene u redovnu praksu pre desetak godina potrebno je navesti i njihove karakteristike.

1.5.2.2. Karakteristike zamene aortne valvule kreiranjem listića od autolognog perikarda

U literaturi ova tehnika se naziva neokuspidizacija aortne valvule. Japanski hirurg Ozaki je prvi izveo i detaljno opisao ovu tehniku 2007. godine pa se po njemu naziva i Ozaki procedura. Svoje inicijalno iskustvo, 88 pacijenata lečenih prethodno zbog teške aortne stenoze sa 100% slobodom od reoperacije, publikovao je 2011. godine (93). Ozaki tehnika se sastoji u pripremi i fiksaciji autolognog perikarda glutraldehidom. Nakon ekscizije kalcifikovanih aortnih listića i očišćenog anulusa od kalcijumskih depozita izmeri se veličina odgovarajućih delova anulusa Ozaki meračima. Na osnovu veličine svakog dela anulusa postoji šablon po kome se isecaju listići od već pripremljenog perikarda (slika 13). Sledi striktno definisana tehnika šivenja sva tri listića na odgovarajući deo anulusa sa kreiranjem komisura. Za razliku od native AV,

ovom tehnikom se dobijaju veliki listići sa velikom koaptacionom površinom (oko 8mm) i karakterističnog izgleda u toku dijasole (slika 14).



Slika 13. Kreiranje listića od autolognog perikarda Slika 14. Izgled nove aortne valvule

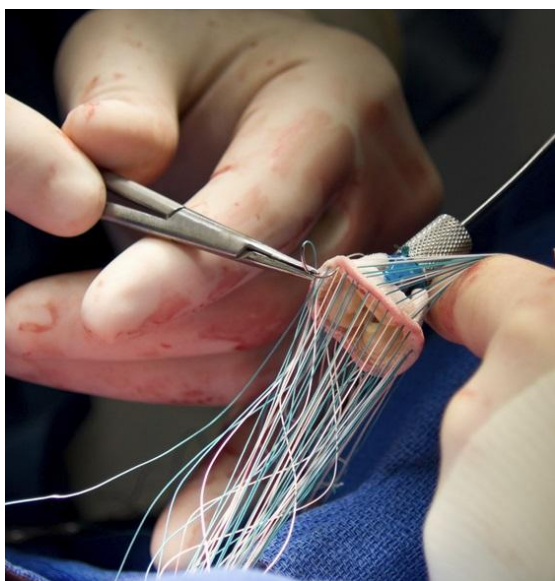
Izdvajaju se tri prednosti neokuspidizacije AV. Prvo, autologni perikard ne stimuliše imuni odgovor. Zbog biokompatibilnosti, prilikom štavljenja kraće je izlaganje i manja je koncentracija gluteraldehida tako da se pravi manja decelularizacija tkiva. Drugo, ovako ušiveni listići prezerviraju kako anatomske tako i fiziološke - hemodinamske karakteristike aortnog korena. Na kraju, autologni perikard ima veću otpornost na infekcije u odnosu na heterologni materijal. Dobri hemodinamski rezultati i trajnost ovakve valvule kod 850 pacijenata sa kumulativnom incidencom slobode od reoperacija od 4,2% objavljeni su 2018. godine (94). Pojava aortne regurgitacije nakon petnaestogodišnjeg praćenja nije zahtevala povećanu potrebu za reoperacijom (95).

Mana ove tehnike je što zahteva nešto veći utrošak vremena za izvođenje kao i sporiju krivu učenja od implantacije konvencionalnog zaliska. Takođe, potrebno je i hirurško iskustvo o tehnikama na aortnom korenu i pored detaljno opisane Ozaki tehnike. Rezultati mnogih centara koji izvedu ovu proceduru pokazuju odlične petogodišnje rezultate, u smislu bezbednog izvođenja, hemodinamskih karakteristika i trajnosti (96). Randomizovane prospektivne studije kao i duže kliničko praćenje su neophodni da nam daju bolji uvid u grupu pacijenata koji bi imali najveći benefit od izvođenja ove procedure.

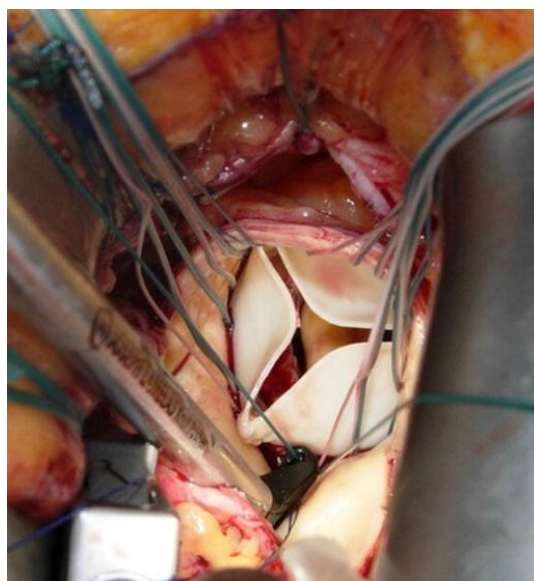
1.5.2.3. Karakteristike ugradnje šavnih u odnosu na bešavne biološke valvule

Šavna biološka valvula (tzv. konvencionalni stentovani zalizak) ima šivaći prsten koji se uz pomoć šavova spušta i pozicionira na prethodno očišćeni aortni anulus (slika 15). Vezivanjem ovih šavova, valvula se definitivno osigurava u aortnoj poziciji (slika 16).

Ono što karakteriše bešavne valvule jeste činjenica da za njihovu implantaciju nije potrebna upotreba šavova. Bešavna bioproteza se pozicionira, u pravremeno kolabiranoj stanju, na prethodno očišćeni aortni anulus uz pomoć šavova vodiča (slika 17). Valvula se zatim razvija i pričvršćuje na anulus pomoću balona naduvanog na 4 atmosfere (slika 18).



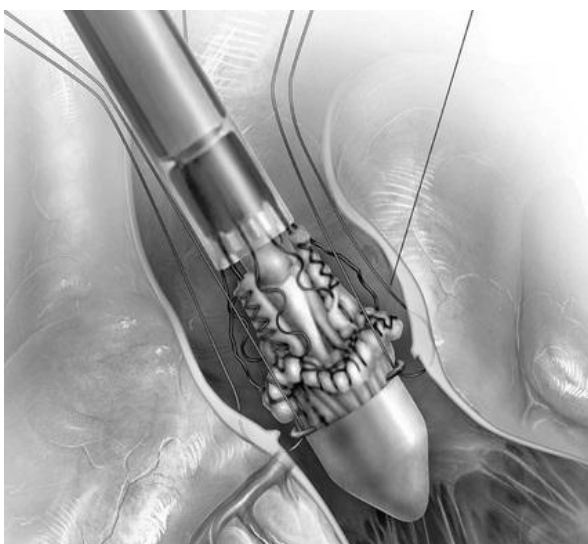
Slika 15. Šivenje valvule za anulus



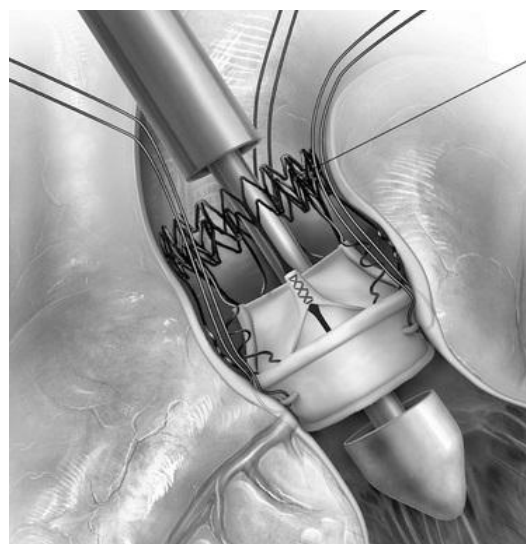
Slika 16. Vezivanje i osiguravanje valvule

(slike preuzete i modifikovane iz reference br. 97)

Valvula se nalazi u nitinolskom kavezu koji je potrebno da ostane čvrsto priljubljen ne samo za anulus, već i za sve delove aortnog korena i početnog dela aorte, kako bi se omogućilo normalno funkcionisanje listića. U slučaju da je merenje odnosa sinotubularne spojnice i aortnog anulusa, na preoperativnoj ehokardiografiji ili skenerskoj aortografiji, veći od 1,3 to predstavlja glavnu kontraindikaciju za ugradnju ovog tipa bešavne valvule. Takođe i postojanje alergije na nitinol je sledeća kontraindikacija za ugradnju ove valvule, obzirom da metal od kojeg je valvula napravljena direktno naleže na tkiva (slika 18).



Slika 17. Pozicioniranje bešavne valvule na anulus



Slika 18. Razvijanje bešavne valvule

(slike preuzete i modifikovane iz reference br. 98)

Jednostavnija tehnika implantacije bešavne valvule u odnosu na šavne dovodi do skraćenja operativnog perioda tj. skraćenja vremena srčanog zastoja i ekstrakorporalne cirkulacije što su odmah potvrdile i prve studije (97, 98). Takođe i minimalno invazivni hirurški pristup je favorizovan usled lakše ugradnje (99). Ove prednosti mogu poboljšati perioperativni morbiditet i mortalitet. Usled dizajna, ove proteze su manje opstruktivne protoku krvi preko valvule što doprinosi boljim hemodinamskim karakteristikama.

Međutim, treba navesti i nekoliko potencijalnih nedostataka kao što su pojava postoperativne transvalvularne i paravalvularne insuficijencije kao i de novo srčanog bloka. Iz tog razloga provera funkcionisanja bešavnog zaliska je obavezna transezofagealnom ehosonografijom u operacionoj sali, nakon uspostavljanja normalne srčane aktivnosti. U slučaju detekcije aortne insuficijencije, potrebno je učiniti repozicioniranje valvule. Ovi nedostaci prilikom ugradnje bešavne valvule se uglavnom mogu preduprediti adekvatnom preoperativnom dijagnostikom, pažljivim odabirom veličine proteze, kompletnom dekalifikacijom anulusa kao i pravilnim usvajanjem tehnike implantacije pogotovu ako se radi o nativnoj bikuspidnoj aortnoj valvuli. Takođe, nakon ugradnje bešavne proteze beleži se pad trombocita u krvnoj slici koji je najveći trećeg do četvrtog postoperativnog dana. Srećom, ova još uvek nerazjašnjena trombocitopenija se spontano povlači (100, 101).

1.5.2.4. Komplikacije nakon ugradnje biološke valvule

Komplikacije koje se javljaju nakon ugradnje biološke valvule a mogu uticati na povećanje postoperativnog morbiditeta i mortaliteta su: strukturalna i nestrukturalna valvularna degeneracija, nesrazmeran odnos valvula-pacijent, prostetski endokarditis, tromboza valvule, prisustvo paravalvularnog ili transvalvularnog curenja (eng. leak), hemoliza i trombocitopenija.

1.5.2.4.1. Strukturalna i nestrukturalna valvularna deterioracija

Strukturno propadanje tkiva biološke proteze manifestuje se pojavom kalcifikata na listićima kao i cepanjem kuspisa usled istrošenosti i zamora materijala (slika 19). To su najčešće komplikacije nakon ugradnje. Mnoge studije pokazuju da sloboda od strukturalnih promena nakon 12 godina od ugradnje je preko 90% dok nakon 15 godina drastično opada na ispod 70% (102, 103).

Biokompatibilnost i izdržljivost biološkog tkiva (govedeg perikarda, svinjskih valvula) postiže se fiksacijom gluteraldehidom različitim tehnikama i pod različitim pritiskom. Međutim, osnovni problem fiksacije je da dovodi do gubitka ćelijske membrane koja sadrži fosfolipide koji predstavljaju glavnu barijeru za ulazak jona kalcijuma. Kako je ekstracelularna koncentracija kalcijuma deset hiljada puta veća, to dovodi do masovnog ulaska kalcijuma u ćelije koji sa fosfatima ćelijskih organela i zaostalim aldehidnim grupama stvaraju kalcijumfosfat (hidroksiapatit), osnovnu komponentu procesa mineralizacije. Takođe zaostajanje, i minimalne količine toksičnog gluteraldehida ometa proces reendotelizacije nakon ugradnje valvule. Proces mineralizacije je naročito izražen kod dece, trudnica i osoba mlađih od 40 godina što se pripisuje ubrzanom metabolizmu kalcijuma (104). U najvećem procentu ovaj proces zahvata kuspise i komisure sa posledičnom pojavom stenoze. Takođe, zbog gubitaka

elastičnosti tkiva listića dolazi do stvaranja hematoma i dehiscencije kuspisa sa posledičnom disfunkcijom valvule (105). Može da dođe do bujanja fibroznog tkiva sa formiranjem panusa kako ispod valvule tako i između valvule i aortnog zida. To se manifestuje povećanjem transvalvularnog gradijenta preko proteze nakon nekoliko godina i pored anatomske i funkcionalne očuvanosti proteze (106).



kalcifikacije listića

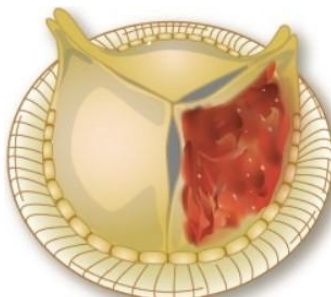


istrošenost i cepanje listića

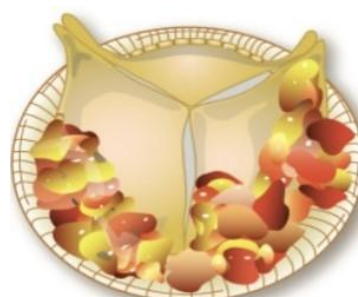
Slika 19. Strukturalna valvularna deterioracija



stvaranje panusa



tromboza valvule



infekcija valvule

Slika 20. Nestrukturalna valvularna deterioracija

(slike preuzete i modifikovane iz reference br. 107)

Prepoznavanje ovih problema dovelo je do uvođenja različitih supstanci u pripremi tkiva radi uklanjanja zaostalih fosfolipida i aldehidnih grupa kao što su natrijum dodecil sulfat, alfa amino-oleična i homocisteična kiselina, tween-80 itd. Rešavanje gubitka elastičnosti tkiva, dovodi do promena dizajna i uvođenja novih materijala koji povećavaju fleksibilnost cele proteze u toku srčanog ciklusa, što smanjuje opterećenje listića na komisurama. Radi izbegavanja strukturnih promena usled zaostatka mišićnih vlakana u kuspisima doveo je do proizvodnje trokompozitnih svinjskih valvula koje su napravljene samo od nekoronarnih kuspisa. Nažalost sve ove promene su usporile ali nisu otklonile propadanje bioloških proteza.

Strukturalna valvularna deterioracija bioloških valvula procentualno značajno opada sa starošću pacijenta. Najizraženija je kod mlađih osoba, kako zbog izraženijeg metabolizma kalcijuma tako i zbog većeg hemodinamskog stresa koji trpe listići. Studije

pokazuju da nakon deset godina praćenja, strukturna deterioracija je prisutna u skoro 42% slučajeva kod osoba mlađih od 40 godina u 10% kod osoba starijih od 70 godina (107).

Formiranje panusa, tromboza i infektivni endokarditis biološkog zaliska svrstavaju se u nestrukturnalne promene valvule koje mogu dovesti do disfunkcije proteze (slika 20).

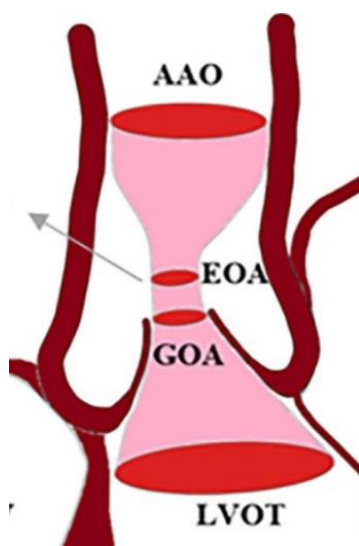
1.5.2.4.2. Nesrazmera odnosa valvula – pacijent

Prilikom odabira samog tipa i dizajna veštačke valvule potrebno je misliti i na njenu veličinu. Hemodinamske karakteristike nakon ugrađene proteze značajno zavise i od njene veličine u odnosu na veličinu pacijenta. Neodgovarajući odnos, tj. ugrađivanje suviše male valvule u odnosu na površinu tela pacijenta, naziva se engl. patient-prosthesis mismatch (PPM). Ovaj termin u medicinsku praksu uveo je Rahimtoola 1978. godine (108).

Naime, osobina svih veštačkih valvula je da su blago stenotične u odnosu na nativne zdrave zaliske. Posle ugradnje njena površina se i dalje malo smanjuje zbog urastanja tkiva i endotelizacije. To znači da, nakon hirurške zamene AV zbog aortne stenozе, gotovo svi pacijenti napuštaju kliniku sa blagom stenozom aortnog ušća (prosečan srednji gradijent pritiska preko valvule kreće se od 6 do 20 mmHg), ali pokazuju značajno kliničko poboljšanje u period oporavka nakon ugradnje.

Ehokardiografska provera ugrađene proteze vrši se kako neposredno posle ugrađivanja valvule tako i pre otpusta pacijenta. Izračunavaju se efektivna površina aortne valvule (eng. effective orifice area - EOA) i gradijenti pritiska preko valvule. EOA funkcionalno predstavlja minimalnu poprečnu površinu transvalvularnog protoka krvi i direktno je zavisna od a) geometrijske površine ugrađene proteze (engl. geometric orifice area – GOA), b) oblika i veličine izlaznog trakta leve komore i ascedentne aorte, c) krvnog pritiska i d) minutnog volumena srca (slika 21). Tako da tačna vrednost EOA, za određeni tip i veličinu valvule kod određenog pacijenta, se ne može znati dok se ta valvula praktično ne implantira u poziciju aortnog anulusa.

Za razliku od EOA, GOA predstavlja maksimalnu poprečnu površinu kada je valvula otvorena i poznata nam je pre ugradnje. Predstavlja statičku meru i ista je za svaki tip i veličinu valvule istog proizvođa. GOA je uvek veća nego EOA za datu protezu. Doppler ultrasonografijom se EOA izračunava preko jednačine kontinuiteta: $EOA = (CSA_{LVOT} \times TVI_{LVOT}) / TVI_{AO}$ gde je CSA_{LVOT} poprečni presek izlaznog trakta leve komore, TVI_{LVOT} integral vremena i brzine proticanja krvi u izlaznom traktu i TVI_{AO} integral vremena i brzine proticanja krvi u ascedentnoj aorti (slika 21). Dopplerova tehnika izračunavanja EOA je u dobroj korelaciji sa invazivnom transkateterskom, ali može da daje niže vrednosti EOA kod malih dijametara ascedentne aorte (109). Međutim, stvarne vrednosti EOA su uvek u dobroj korelaciji sa izračunatim gradijentima pritiska preko AV.



Slika 21. Šematski prikaz EOA i GOA u odnosu na izlazni trakt leve komore i aortnog korena

(slika preuzeta i modificovana iz reference br. 109)

Izračunavanjem indeksirane efektivne površine otvora (IEOA) (odnos efektivne površine valvule i površine tela pacijenta) koja je manja od $0,85\text{cm}^2/\text{m}^2$ ukazuje na postojanja PPM. U slučaju da je ta vrednost veća ili jednaka $0,65\text{ cm}^2/\text{m}^2$ radi se o umerenom a ako je manja i od $0,65\text{ cm}^2/\text{m}^2$ onda se radi o teškom PPM (110).

Mnoge studije su pokazale da je morbiditet i mortalitet nekoliko puta uvećan kod pacijenata koje su imali PPM u odnosu na one koji nisu imali nakon ugradnje valvule (111). Druge studije pokazale su da PPM ima uticaj samo na preživljavanje kod mlađe populacije ispod 60 godina, dok kod starijih nije imala uticaja (112). Sa druge strane, neke studije pokazuju da PPM nema uticaja na kliničke ishode (113). Šta više, objavljeni podaci govore da i kod najmanjih valvularnih dijametara (19mm i manje) nema razlike u preživljavanju, regresiji mase miokarda ili pojavi srčane insuficijencije nakon ugradnje (114).

U slučaju predviđanja teškog PPM (izmeren mali koren na ehokardiografiji), u hirurškoj praksi umesto konvencionalnih zalizaka najčešće se upotrebljavaju stentless i suturless valvule (zbog dizajna zauzimaju manje prostora) kao i mehaničke valvule iste veličine. Druga opcija je uvećanje korena aorte sa ugradnjom veće proteze. To je potencijalno rizičnija opcija pogotovu kod starije populacije čak i u velikim centrima sa značajnim hirurškim iskustvom.

1.5.2.4.3. Tromboembolijske komplikacije i tromboza valvule

Po vodičima Evropskog kardiološkog udruženja i Evropskog udruženja kardiorakalnih hirurga preporučena je primena niskih doza aspirina (75-100mg) ili antikoagulacione terapije sa vrednostima INR-a između 2,0 i 3,0 u prva tri meseca nakon implantacije (klasa IIaB) (7). Posle tog perioda upotreba aspirina kao monoterapija značajno snižava rizik od tromboembolijskih komplikacija kod pacijenata sa niskim rizikom od ovih komplikacija (115). Međutim, visoko rizični pacijenti zahtevaju upotrebu i antiagregacione i antikoagulacione terapije sa pokazanim benefitom u

preživljavanju u odnosu na monoterapiju (116). To dovodi u pitanje opravdanost implantacije biološke proteze ako pacijent preoperativno ima visok rizik od tromboembolijskih komplikacija.

Tromboza valvule je retka pojava ali izuzetno opasna komplikacija. Kod visoko rizičnih pacijenata i kod srčane insuficijencije preporučena je tromboliza (117,118). Uspeh je varijabilan i nosi rizik od embolizacije mozga i perifernih organa. Hirurški tretman podrazumeva zamenu aortne proteze ili otvorenu trombektomiju. Nakon trombektomije u skoro 40% slučajeva dolazi do ponovne tromboze valvule tako da je zamena uvek bolja opcija. Operativni tretman udružen sa mortalitetom od 10-15% (119).

1.5.2.4.4. Infektivni endokarditis biološke valvule

Infektivni endokarditis ugrađene valvule može biti rani i kasni. Rani se javlja u prva dva meseca od ugradnje i najčešće je sekvela bakterijske kontaminacije u toku imlantacije ili neposredno postoperativno od inficiranih katetera i postoperativne rane. Najčešći izazivači su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis*, gram negativne bakterije i gljivice. U ovoj fazi nešto češće se javlja kod mehanički nego kod bioloških valvula (120). Kasni endokarditis nastaje posle dva meseca od ugradnje i uzrokuju ga septički ataci nekardijalnog porekla ali i kontaminacija niskovirulentnim bakterijama perioperativno (*S. epidermidis*). Kako se radi o ozbiljnoj komplikaciji, sve neobjašnjive groznice pacijenata sa ugrađenim valvulama treba detaljno ispitati serijskim hemokulturama i transtorakalnim i transezofagealnim ultrazvučnim pregledima. TEE daje detaljniji uvid u anatomske strukture valvule i prisustvo vegetacija, abscesa i fistula. Obzirom da skoro 40% infekcija zahvata i nativni anulus, mortalitet nakon rane infekcije je od 30-80% dok je duplo manji ako se infekcija javi u kasnijoj fazi i kreće se od 20-40% (121).

Indikacije za hirurgiju uključuju: srčanu dekompenzaciju usled disfunkcije valvule, paravalvularnog curenja ili dehiscencije valvule; prisustvo abscesne šupljine, fistule i novog srčanog bloka; kada su vegetacije veće od 10mm i kod sistemske embolizacije; perzistentne bakterijemije i pored maksimalne antibiotske terapije (122). Generalno, operativno lečenje se preporučuje ako su u hemokulturama prisutne gljivice, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* jer na ove visoko invazivne sojeve antibiotska terapija ne daje dobar odgovor (122,123).

1.5.2.4.5. Paravalvularno curenje i hemoliza

Paravalvularno curenje (eng. leak) i paravularna regurgitacija su retke pojave i kada su prisutne treba posumnjati na sekvelu infektivnog endokarditisa. Ova pojava može se javiti i iz tehničkih razloga u toku implantacije zbog neadekvatnog pozicioniranja valvule na aortni anulus bilo da se radi o šavnoj odnosno bešavnoj valvuli. Ako je paravalvularno curenje/regurgitacija veliko i/ili prisutna značajna hemoliza onda je neophodna hirurška korekcija. Pojava hemolize u ovom slučaju nastaje zbog povećane traume eritrocita prilikom prolaska kroz relativno uzan prostor na mestu malpozicije ili dehiscencije. Tehnički razlozi su češće prisutni prilikom ugradnje bešavnih valvula ali zbog obavezne neposredne transezofagealne ehokardiografske provere funkcije valvule, hirurška korekcija se obavlja u istom aktu.

Hemoliza se može javiti kasnije usled stvaranja panusa i/ili strukturalne valvularne degeneracije koji remete otvaranje i zatvaranje valvule. Stepene hemolize se

određuju prema vrednostima laktat dehidrogenaze, haptoglobina, hemoglobina i hemosiderinurije (124). Umerena i blaga hemoliza se obično leče nadoknadom gvožđa i folne kiseline sa ograničenjem od teže fizičke aktivnosti. Teži stepeni obično prate težu disfunkciju valvule tako da zahtevaju reoperaciju (125).

1.5.2.4.6. Kompletan srčani blok

Kako je ranije navedeno, atrijska kontrakcija doprinosi je 1/3 minutnog volumena nekomplijantne hipertrofične leve komore. Iz tog razloga u neposrednom postoperativnom periodu atrijski ili atrioventrikularni vodič je od izuzetnog značaja u prevenciji niskog minutnog volumena koji se javlja i do 10% slučajeva neposredno nakon uspešne zamene aortnog zaliska (126).

Nakon ugradnje aortnog zaliska kompletan srčani blok se javlja u 3-5% slučajeva. Razlozi su usled povrede sprovodnog sistema srca koja nastaje prilikom opsežnog debridmana subanularnog predela, prilikom plasiranja šavova ili pritiskanja balonom u toku razvijanja bešavne valvule ili TAVI proteze (126, 127). Prolazni srčani blok može se javiti zbog perioperativnog edema tkiva čija rezolucija se najčešće dešava u prvih nedelju dana. U suprotnom se preporučuje implantacija stalnog srčanog vodiča.

1.6. Praćenje pacijenta nakon ugradnje biološke valvule

Kao što je već ranije navedeno, koncentrična hipertrofija leve komore sa povećanjem mase miokarda je adaptacioni mehanizam srca koji održava protok preko stenozirane aortne valvule. Povećavanjem stepena hipertrofije povećava se i stepen diskrepance potrebe i dopremanja kiseonika u srčani mišić sa pojavom ishemijskih zona. Težak stepen hipertrofije neminovno dovodi do pojave određenog stepena miokardne fibroze. Zamenom aortnog zaliska zbog teške AS dolazi do smanjivanja pritiska u levoj komori, što posledično treba da dovede do tzv. reverznog remodelinga (engl. reverse remodeling). Ovaj proces podrazumeva regresiju hipertrofije, a samim tim i smanjenje i ukupne mase miokarda. Regresija mase miokarda se dešava u prvih 4 do 6 meseci nakon hirurške zamene valvule, a može da traje i do 5 godina od intervencije (128). Kod najvećeg broja pacijenata nakon operacije dolazi do popravljivanja performansi leve komore što je i prediktor boljeg preživljavanja (129). Međutim kod nekih pacijenata, prewashodno usled visokog stepena fibroze preoperativno, regresija mase leve komore perzistira ili se delimično popravlja (130). Naravno, razloge neadekvatnog oporavka treba tražiti u strukturnim i nestrukturnim komplikacijama ugrađenog veštačkog zaliska ili drugim pridruženim srčanim oboljenjima, kao što su progresija koronarne i druge valvularne bolesti, srčane aritmije i hipertenzija. Neophodna je redovna kako klinička tako i ehokardiografska kontrola, svakog pacijenta naročito ako se radi o postoperativnoj disfunkciji leve komore (131). Sprovođenjem mera primarne i sekundarne prevencije redukuju se rizici od budućih kardiovaskularnih događaja (132).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove doktorske disertacije su:

1. Proceniti preživljavanje, pojavu moždanog udara, infektivnog endokarditisa i potrebe za valvularnom reoperacijom pacijenata lečenih zbog izolovane teške aortne stenoze nakon prosečnog dvogodišnjeg perioda praćenja od ugradnje šavne i bešavne valvule.
2. Proceniti stepen srčanog oporavka nakon hiruškog lečenja izolovane aortne stenoze nakon praćenja pacijenata sa ugrađenom šavnom odnosno bešavnom protezom na osnovu stepena smanjivanja mase miokarda.
3. Proceniti uticaj patient-prosthesis mismatch-a na preživljavanje, pojavu moždanog udara, infektivnog endokarditisa i potrebe za valvularnom reoperacijom kod pacijenata nakon ugradnje šavne i bešavne valvule.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije

Ovo istraživanje je dizajnirano po tipu retrospektivne kohortne studije.

3.2. Mesto i period istraživanja

Ovo istraživanje je sprovedeno među pacijentima operisanim na Klinici za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u periodu od januara 2018. godine do 1. jula 2021. godine. Analizirani su podaci prikupljeni iz istorija bolesti i elektronske datoteke zaključno sa februarom 2022. godine.

3.2. Selekcija ispitanika

Selekcija ispitanika je bazirana na ukupnom broju ugrađenih šavnih i bešavnih valvula tokom posmatranog perioda, kao i na osnovu kriterijuma za uključivanje i isključivanje. Tokom posmatranog perioda, ugrađeno je ukupno 913 bioloških valvula (758 šavnih i 155 bešavnih valvula). Na osnovu Slovinove formule $n/(1 + n \times 0.052)$, minimalna veličina uzorka iznosi 278 ispitanika.

Kriterijumi za uključivanje su: simptomatska teška aortna stenoza (podrazumeva postojanje angine, sinkope i/ili otežanog disanja - dispneje i potvrđeni ehokardiografski parametri teške aortne stenoze: površina aortnog zaliska $\leq 1\text{cm}^2$; brzina protoka krvi i gradijent pritiska preko stenoziranog zaliska preko 4 m/s i 40 mmHg, redom) i uzrast od ≥ 65 godina.

Kriterijumi za isključivanje: postojanje teške aortne regurgitacije; akutni endokarditis; miokarditis ili septično stanje; postojanje udruženih procedura pored zamene aortne valvule (npr. aorto-koronarni bajpas, hirurgija mitralne valvule, hirurgija aorte ili vaskularne procedure);

Posebni kriterijumi za isključivanje zbog bešavne valvule: postojanje kontraindikacija za ugradnju bešavne valvule (odnos dimenzija sinotubularne spojnice i veličine anulusa koji je >1.3 na preoperativnoj ehokardiografiji) i alergijska reakcija na nitinol.

Navedene kriterijume za uključivanje u studiju zadovoljilo je 339 pacijenata i to 238 pacijenata kojima je ugrađena šavna i 101 pacijent kojima je ugrađena bešavna valvula.

3.4. Instrumenti merenja

U ovom istraživanju studiji prikupljeni su podaci iz istorije bolesti kao i iz elektronske institucionalne baze za praćenje pacijenata. Prikupljeni su demografski, preoperativni, operativni i postoperativni podaci.

3.4.1. Demografski podaci

Demografski podaci podrazumevaju: pol, uzrast, indeks telesne mase i površina tela. Indeks telesne mase se računa kao odnos telesne mase u kilogramima i kvadrata visine u metrima. Površina tela se računa po Mostelerovoj formuli koja predstavlja

kvadratni koren proizvoda mase u kilogramima i visine u centimetrima podeljen sa 3600 (133).

3.4.2. Preoperativni podaci

Preoperativni podaci uključuju prisustvo: šećerne bolesti, hipertenzije, hiperlipoproteinemije, periferne vaskularne bolesti, prethodni moždani udar, pušački status, hroničnu bubrežnu bolest, simptomatologiju kao što je angina, sinkopa i/ili dispneja, postojanje atrijske fibrilacije, srčanog bloka i prisustva permanentnog srčanog vodiča.

Takođe, uključeni su i ehokardiografski parametri funkcije i morfologije srca: procenjena ejekciona frakcija leve komore u procentima, površina aortne valvule u kvadratnim centimetrima, dijametri srca na kraju sistole i dijastole u milimetrima, debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore u milimetrima, prisustvo i gradus aortne, mitralne i trikuspidne insuficijencije, srednji parcijalni pritisak desne komore u milimetrima živinog stuba, maksimalni i srednji gradijent pritiska preko stenozirane aortne valvule u milimetrima živinog stuba, vrednosti mase miokarda leve komore u gramima, indeksirane mase miokarda u gramima po kvadratnom metru i stepena fibroze miokarda.

Procenjivan je i skor prema Evropskom sistemu za evaluaciju rizika za kardiohiruršku operaciju 2 (EuroSCORE II), klasa srčane insuficijencije prema Njujorškom kardiološkom udruženju (NYHA klasa).

Masa miokarda leve komore je dobijena na osnovu navedenih ehokardiografskih parametara po Devereux-ovoj formuli koja glasi $0,8 \times (1,4 \times (((LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3))) + 0,6$ gde LVEDD (engl. left ventricular end-diastolic dimension) predstavlja dijametar leve komore na kraju dijastole, IVSd (engl. interventricular septal thickness dimension) predstavlja debljinu interventrikularnog septuma i PWd (engl. posterior wall thickness dimension) predstavlja debljinu zadnjeg zida leve komore (134). Indeksirana masa miokarda leve komore se računa kada se vrednost mase leve komore podeli sa vrednošću površine tela pacijenta.

3.4.3. Operativni podaci

Operativni podaci su obuhvatili: hirurški pristup (potpuna sternotomija, mini sternotomija ili prednje-bočna torakotomija), veličinu ugrađene valvule, proizvođača valvule, prediktivnu vrednost efektivne površine ugrađene valvule deklarisanu po proizvođaču svake valvule izražene u cm², indeksiranu vrednost efektivne površine izračunate kao količnik predhodne vrednosti i površine tela pacijenta izražene u cm²/m², postojanje ili stepena neodgovarajuće veličine proteze u odnosu na veličinu tela pacijenta (engl. patent-prosthesis mismatch - PPM), dužinu trajanja ekstrakorporalne cirkulacije u minutima, dužinu trajanja srčanog aresta u minutima.

PPM ne postoji ako je vrednost indeksirane površine otvora valvule veća od 0,85 cm²/m², umeren je ako je ta vrednost $\leq 0,85$ cm²/m² a veća od 0,65 cm²/m² i težak je ako je ta vrednost $\leq 0,65$ cm²/m² (110). Kod gojaznih pacijenata tj. kada je indeks telesne mase ≥ 30 kg/m² onda su granične vrednosti za PPM niže. U tom slučaju PPM ne postoji kada je indeksirana površina otvora veća od 0,70 cm²/m² umeren je ako je ta vrednost $\leq 0,70$ cm²/m² a veća od 0,55 cm²/m² i težak je ako je ta vrednost $\leq 0,55$ cm²/m² (135).

3.4.4. Postoperativni podaci

Postoperativni podaci su obuhvatili: broj sati mehaničke ventilacije, dužinu boravka u intenzivnoj nezi u danima, broj doza transfuzije koncentrovanih eritrocita, retorakotomiju zbog revizije hemostaze, infekciju operativne rane, postoperativni šlog, novonastalu atrijalnu fibrilaciju i srčani blok, ugradnju permanentnog srčanog vodiča, značajan pleuralni i perikardni izliv koji je zahtevao drenažu, intrahospitalni smrtni ishod, broj dana od operacije do otpusta, vrednosti procenjene ejekcione frakcije leve komore na otpustu kao i vrednosti maksimalnog i srednjeg gradijenta pritiska preko nove valvule na otpustu.

3.5. Praćenje ispitanika i beleženje ishoda

Tokom perioda praćenja, tj. od momenta hirurške ugradnje valvule do kraja februara 2022. godine, za svakog pacijenta su beleženi sledeći podaci: smrtni ishod usled svih uzroka, smrtni ishod usled srčanog popuštanja, potreba za ugradnjom srčanog vodiča, pojavu moždanog udara, pojavu infektivnog endokarditisa ugrađene valvule, potrebu za reoperacijom ugrađene valvule.

Beleženi su i ehokardiografski parametri funkcije i morfologije srca na poslednjoj kontroli koji podrazumevaju: procenjenu ejekcionu frakciju leve komore u procentima, dijametre srca na kraju sistole i diastole u milimetrima, debljinu interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore u milimetrima, prisustvo i stepen aortne, mitralne i trikuspidne insuficijencije, srednji parcijalni pritisak desne komore u milimetrima živinog stuba, maksimalni i srednji gradijent pritiska preko nove aortne valvule u milimetrima živinog stuba, vrednosti mase miokarda leve komore u gramima i indeksirane mase miokarda u gramima po kvadratnom metru.

Za pacijente koji nisu dolazili na redovne kardiološke kontrole uspostavljen lični kontakt ili kontkt sa rodbinom/negovateljem pacijenta a radi utvrđivanja podataka o vitalnom statusu i eventualnog zakazivanja dolaska na redovnu kliničku i ehokardiografsku kontrolu.

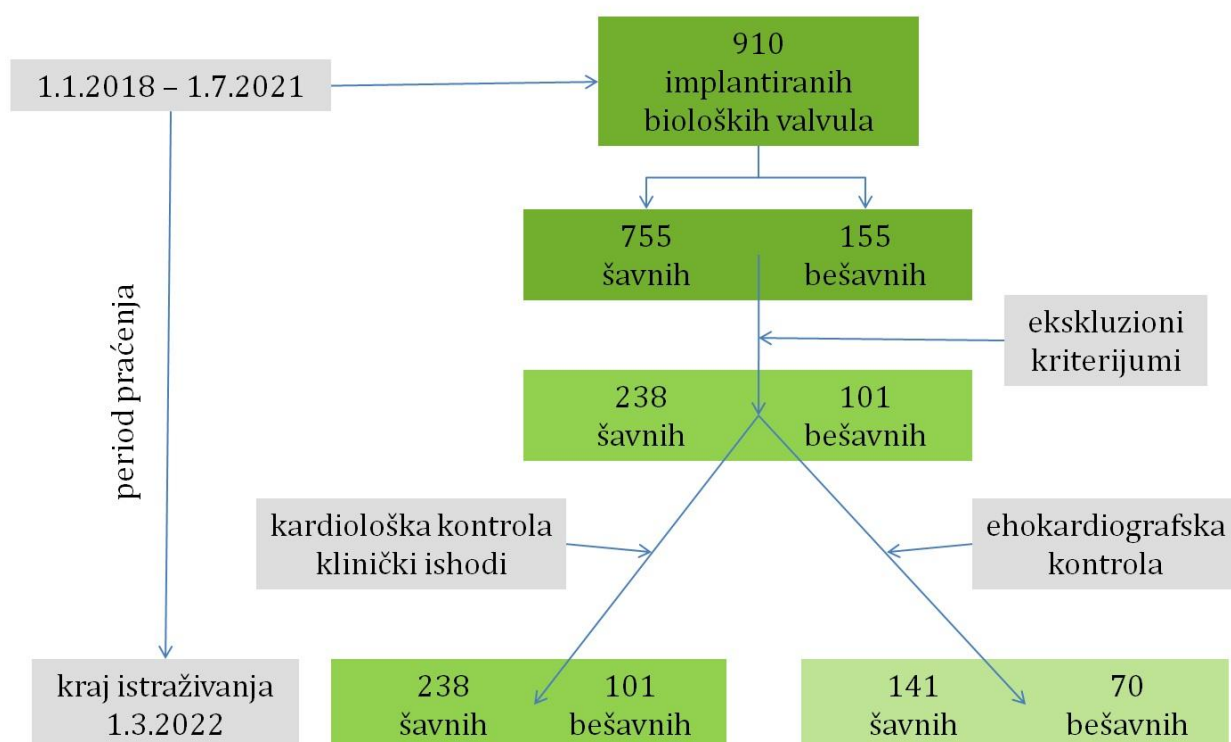
U nevedenom periodu od ukupno 910 pacijenata sa implantiranim biološkim valvulama inkluzione i ekskluzione kriterijume zadovoljilo je 339 pacijenata. Na kraju prosečnog perioda praćenja od dve godine kompletnost kliničkih ishoda i kardioloških kontrola bila je 100%. U periodu praćenja preminulo je 44 pacijenta, 5 pacijenta je zahtevalo zamenu implantirane valvule a 128 pacijenta bilo je sprečeno da dođe na zakazanu ekokardiografsku kontrolu. Tako da je kompletnost ehokardiografskih parametara za analizu zadovoljilo 73% (211/339). Prikaz broja pacijenata sa implantiranim biološkim valvulama, broj selektovanih pacijenata po vrsti valvule, period prikupljanja podataka, praćenja i dostupan broj pacijenata tj. njihovih podataka za dalju analizu prikazani su na slici 22.

3.6. Statistička analiza

U obradi podataka primeniće se deskriptivna i analitička statistika. Dobijeni rezultati će biti prikazani tabelarno i grafički. Opis studijskog uzorka će uključiti mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana, mod), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija, koeficijent varijacije, standardna greška), relativne brojeve (proporcije, procenti).

Preživljavanje će biti analizirano putem Kaplan-Majerove krive. Razlika u preživljavanju će biti procenjena putem log rank testa. Analiza prediktora boljeg preživljavanja će uključiti univarijantni i multivarijantni Koksov prediktivni model. Ostale analize će uključiti Hi kvadrat test za procenu značajnosti razlike neparametarskih obeležja i Man Vitnijev test za procenu značajnosti razlike parametarskih obeležja. Korelaciona analiza će uključiti Pirsonov i Spirmanov koeficijent korelacije. U proceni prediktora hemodinamike će se koristiti univarijantna i multivarijantna linearna regresija.

Nivo verovatnoće na nivou $p < 0,05$ će se smatrati značajnom.



Slika 22. Selekcija i praćenje pacijenta za ispitivanje lečenja izolovane teške aortne stenoze šavnom i bešavnom valvulom

4. REZULTATI

4.1. Analiza preživljavanja pacijenata i komplikacija nakon ugradnje šavne u odnosu na bešavnu valvulu

U istraživanje je uključeno 238 pacijenata sa konvencionalnom, šavnom valvulom i 101 pacijent sa bešavnom Perceval valvulom. Osnovne demografske i preoperativne karakteristike prikazane su u tabeli 2. Nije bilo statistički značajne razlike u starosti pacijenata između grupa. Statistički značajan broj pacijenata koji su dobili konvecionalni zalizak su bili muškarci sa 63%, dok su osobe ženskog pola bile zastupljenije u grupi bešavnih valvula sa 67,3%.

Tabela 2. Karakteristike pacijenata pre operacije zamene aortne valvule bešavnom i šavnom valvulom

Parametri		Vrsta valvule		p
		Šavna- Konvencionalna N=238 n (%)	Bešavna- Perceval N=101 n (%)	
Godine života*		72,8 ± 5,3	72,1 ± 5,6	0,360
Pol	muški	150 (63,0)	33 (32,7)	<0,001
	ženski	88 (37,0)	68 (67,3)	
Indeks telesne masa*		27,8 ± 4,1	27,4 ± 4,9	0,412
Diabetes mellitus		60 (25,2)	27 (26,7)	0,769
Hipertenzija		221 (92,9)	89 (88,1)	0,154
Hiperlipidemija		143 (60,1)	71 (70,3)	0,075
Periferna vaskularna bolest		30 (12,6)	25 (24,8)	0,006
Hronična bubrežna slabost		25 (10,5)	8 (7,9)	0,463
Preoperativni šlog		14 (5,9)	10 (9,9)	0,187
Pušenje		109 (45,8)	42 (41,6)	0,475
NYHA klasifikacija	I	22 (9,2)	6 (5,9)	0,700
	II	141 (59,2)	59 (58,4)	
	III	72 (30,3)	35 (34,7)	
	IV	3 (1,3)	1 (1)	
Simptomi aortne stenoze	angina	89 (37,4)	29 (28,7)	0,125
	dispneja	196 (82,4)	23 (22,8)	<0,001
	sinkope	41 (17,2)	40 (39,6)	<0,001
Ejekciona frakcija LK (%)*		50,6 ± 11,4	53,3 ± 9,0	0,032
AVA pre operacije (cm ²)*		0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,670
Preoperativni EuroScore II*		2,55 ± 3,86	2,32 ± 1,74	0,560

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikani kao aritmetička sredina±sd; NYHA-New York Heart Academy –klasifikacija Njujorškog kardiološkog udruženja; LK-leva komora; AVA-aortic valve area-površina aortne valvule.

Oko četvrtine pacijenata u obe grupe je imala dijabetes mellitus, bez značajne razlike između grupa. Preko 80% ispitanika u obe grupe je imalo hipertenziju, bez značajne razlike između grupa. Hiperlipidemija je bila učestalija kod pacijenata sa

Percerval bešavnom valvulom, razlika je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti. Manje od polovine pacijenata u obe grupe su bili pušači, bez značajne razlike između grupa. Učestalost šloga pre operacije se nije razlikovala između grupa. Periferna vaskularna bolest je bila prisutna sa dvostrukom većom učestalošću kod pacijenata sa Percerval-bešavnom valvulom, razlika je statistički značajna. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti hronične bubrežne slabosti između grupa. Grupe se nisu značajno razlikovale prema NYHA stadijumu. Angina pectoris je bila prisutna kod oko trećine pacijenata u obe grupe, bez značajne razlike. Dispnea je bila prisutna kod 80% pacijenata sa konvencionalnom-šavnom valvulom u poređenju sa 20% pacijenata sa bešavnom valvulom, razlika je statistički značajna. Sinkopa je bila prisutna kod dve petine pacijenata sa perceval bešavnom valvulom u poređenju sa petinom pacijenata sa konvencionalnom-šavnom valvulom, razlika je statistički značajna. Ejekciona frakcija je bila statistički značajno viša kod pacijenata sa percerval-bešavnom valvulom. Nije bilo razlike u površini stenozirane aortne valvule i preoperativnom EuroScoru II među ispitivanim grupama.

Operativne karakteristike pacijenata prema tipu valvule su prikazane u Tabeli 3. Potpuna sternotomija je rađena kod dve trećine pacijenata sa konvencionalnom šavnom valvulom u poređenju sa 14% pacijenata sa perceval-bešavnom valvulom, razlika je statistički značajna. Manje invazivni pristupi, ministernotomija i torakotomija su statistički značajno češće bili urađeni kod pacijenata sa Perceval-bešavnom valvulom. Kod konvencionalne šavne valvule najčešći proizvođač je bio St. Jude Epic, zatim St. Jude Trifecta, pa Sorin Crown.

Tabela 3. Operativne i perioperativne karakteristike prema vrsti biološke valvule

Parametri		Vrsta valvule		p
		Šavna-Konvencionalna N=238 n (%)	Bešavna-Perceval N=101 n (%)	
Hirurški pristup	Sternotomija	159 (66,8)	14 (13,9)	<0,001
	Mini-sternotomija	77 (32,4)	44 (43,6)	0,049
	Torakotomija	2 (0,8)	43 (42,6)	<0,001
Proizvođač aortne valvule	St Jude Epic	183 (76,9)	/	/
	St Jude Trifecta	45 (19,9)	/	
	Sorin Crown	10 (4,2)	/	
	Perceval	/	101 (100,0)	
Dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije u min*		89,5 ± 25,2	83,0 ± 28,9	0,038
Dužina trajanja srčanog zastoja u min*		63,7 ± 19,3	49,5 ± 14,4	<0,001
Dužina mehaničke ventilacije u satima*		17,0 ± 7,0	16,0 ± 7,0	0,240
Broj dana u intenzivnoj nezi*		2,0 ± 1,0	2,0 ± 2,0	0,395

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikani kao aritmetička sredina±sd

Operativna vremena, dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije i trajanje srčanog zastoja su bili statistički značajno dužeg trajanja u grupi konvencionalne-šavne valvule. Broj sati mehaničke ventilacije i vreme provedeno u intenzivnoj nezi se nisu značajno razlikovali po grupama.

Postoperativne komplikacije i ishodi prema tipu valvule nakon prosečnog perioda praćenja od dve godine su prikazane u Tabeli 4. Pacijenti koji su dobili Perceval valvulu zahtevali su veću potrebu za brojem doza transfundovane krvi u poređenju sa pacijentima koji su dobili konvencionalnu valvulu. Učestalost revizije hemostaze, infekcije rane i intrahospitalnog šloga nisu se statistički značajno razlikovale prema tipu valvule.

Tabela 4. Perioperativne karakteristike i ishodi nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine

Parametri		Vrsta valvule		p
		Šavna-Konvencionalna N=238 n (%)	Bešavna-Perceval N=101 n (%)	
Broj doza tranfuzija	0	143 (60,1)	42 (41,6)	0,002
	≥1	95 (39,9)	59 (58,4)	
Revizija hemostaze		16 (6,7)	9 (8,9)	0,481
Infekcija rane		4 (1,7)	2 (2,0)	0,848
Pleuralni izliv		13 (5,5)	13 (12,9)	0,019
Perikardni izliv		9 (3,8)	3 (3,0)	0,712
Postoperativni šlog u bolnici		3 (1,3)	1 (1,0)	0,833
Novonastala atrijalna fibrilacija		58 (24,4)	16 (15,8)	0,082
Novonastali blok grane		11 (4,6)	18 (17,8)	<0,001
Ugradnja stalnog srčanog vodiča (u bolnici i nakon praćenja)		4 (1,7)	3 (3,0)	0,445
Bolnički/30 dnevni mortalitet		1 (0,4)	2 (2,0)	0,161
Smrtni ishod nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine		33 (13,9)	11 (10,9)	0,400
Srčani uzrok smrti nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine		14 (5,9)	5 (5,0)	0,733
Ukupni broj šloga nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine		9 (3,8)	4 (4,0)	0,937
Infektivni endokarditis valvule nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine		4 (1,7)	3 (3,0)	0,445
Reoperacija valvule nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine		2 (0,8)	3 (3,0)	0,137
Ukupni broj komplikacija vezanih za valvulu*		17 (7,1)	8 (7,9)	0,270

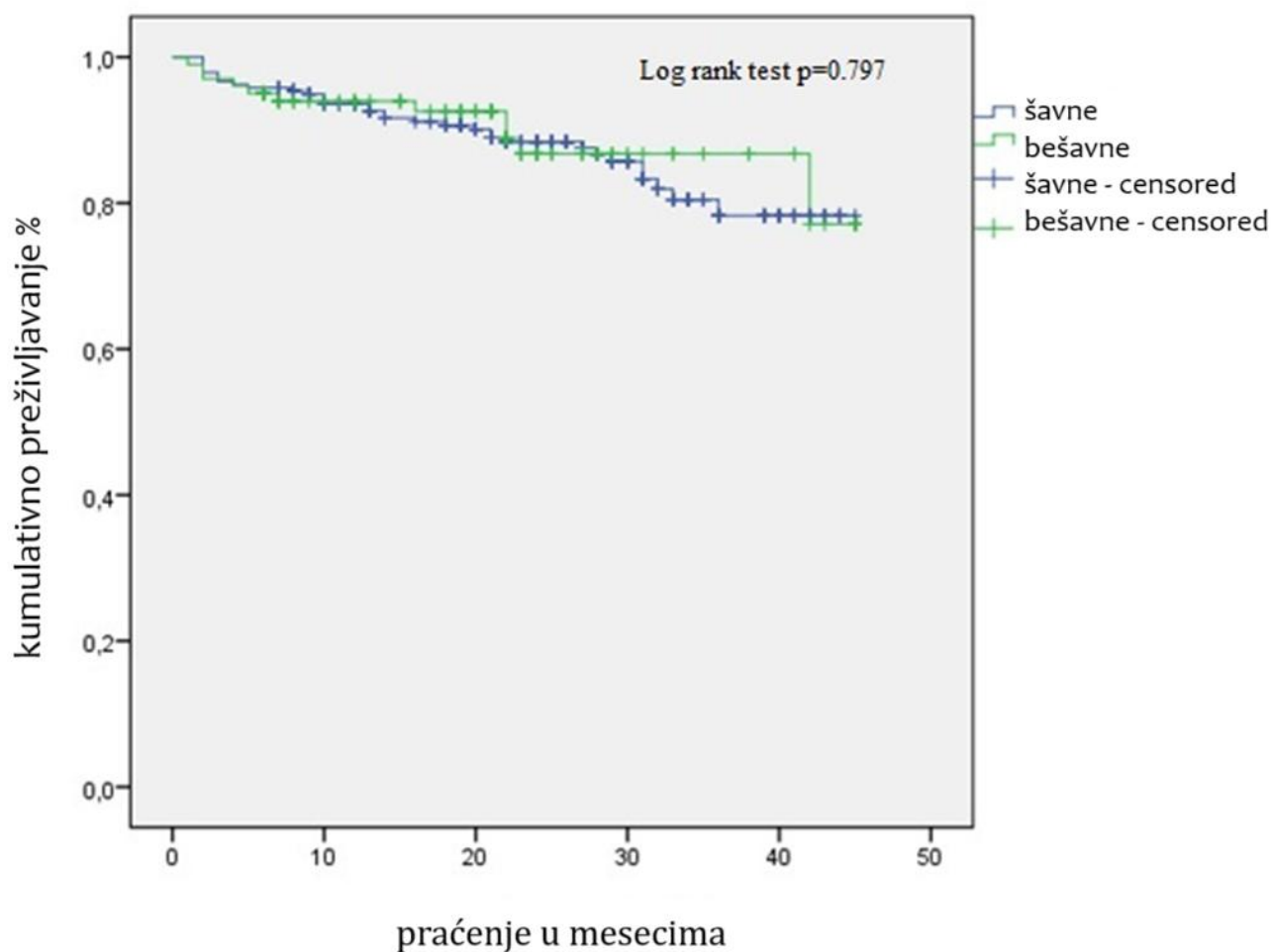
Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);* ugradnja trajnog srčanog vodiča, infektivni endokarditis valvule i reoperacija valvule

Učestalost novonastale atrijalne fibrilacije je bila dvostuko veća kod pacijenata sa šavnom valvulom, razlika je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti. Učestalost

novonastalnog bloka grane je bila značajno veća nakon ugradnje Perceval-bešavne valvule nego nakon konvencionalne valvule ali se učestalost implantiranog stalnog srčanog vodiča u toku perioda praćenja nije razlikovala prema tipu valvule. Pleuralni izlivi koji je zahtevali neki oblik drenaže bili su češći kod bešavne valvule dok su perikardni izlivi bili podjednako zastupljeni u obe grupe. Nakon trideset dana u grupi pacijenata sa konvencionalnom šavnom valvulom je preminuo 1 pacijent, a u grupi sa Perceval valvulom 2 pacijenta, bez statistički značajne razlike između grupa.

Pacijenti su prosečno praćeni dve godine nakon operacije (od minimalnih 6 meseci do maksimalnih 45 meseci). U tom periodu, 33 pacijenta od 238 koji su dobili konvencionalnu - šavnu valvulu je preminulo (13,9%), a 11 pacijenata od 101 je umrlo u grupi koji su dobili Perceval - bešavnu valvulu (10,9%).

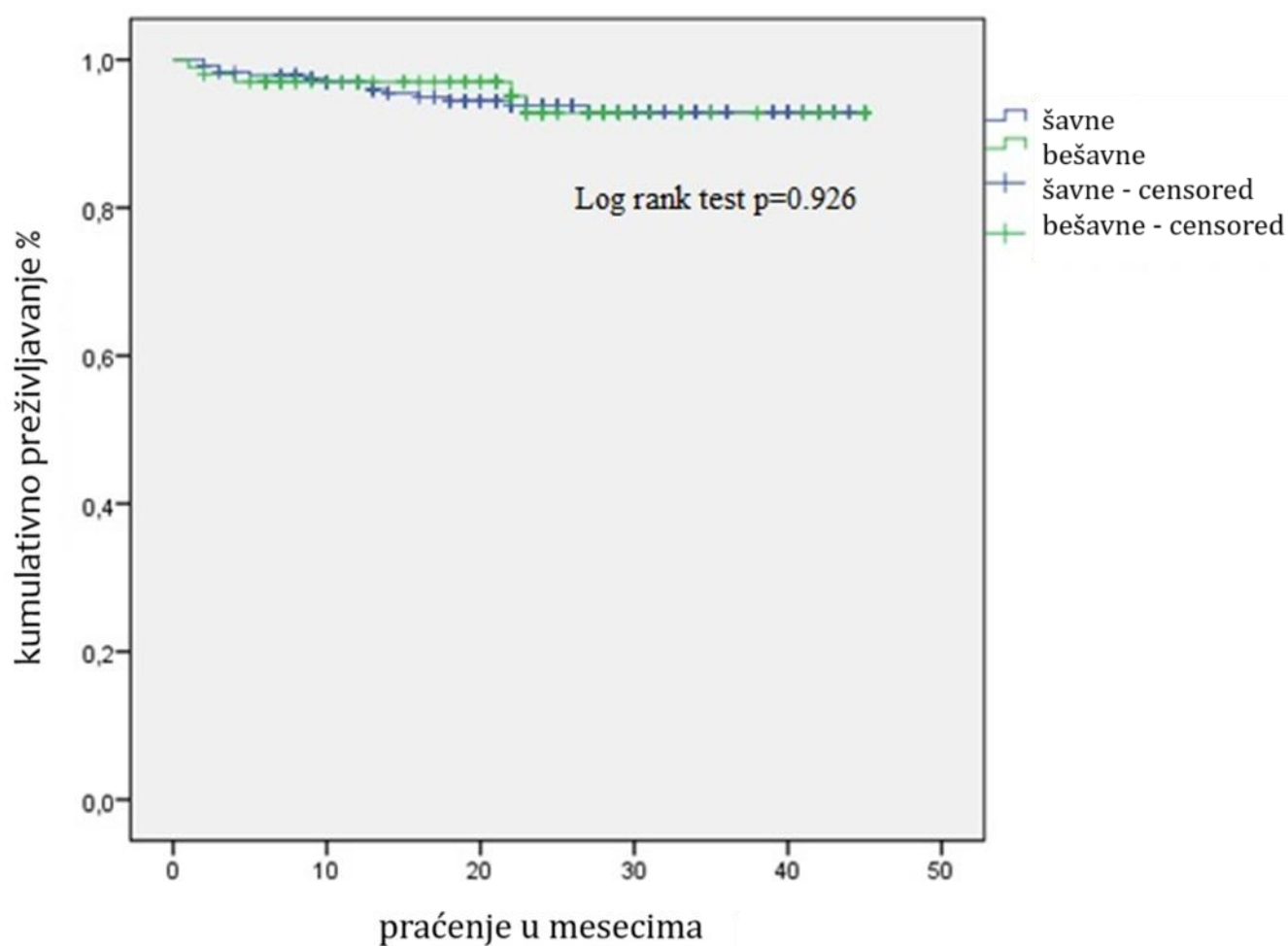
Grafikon 1. Kaplan-Majerove kriva preživljavanje pacijenata u grupi šavnih i bešavnih valvula nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine



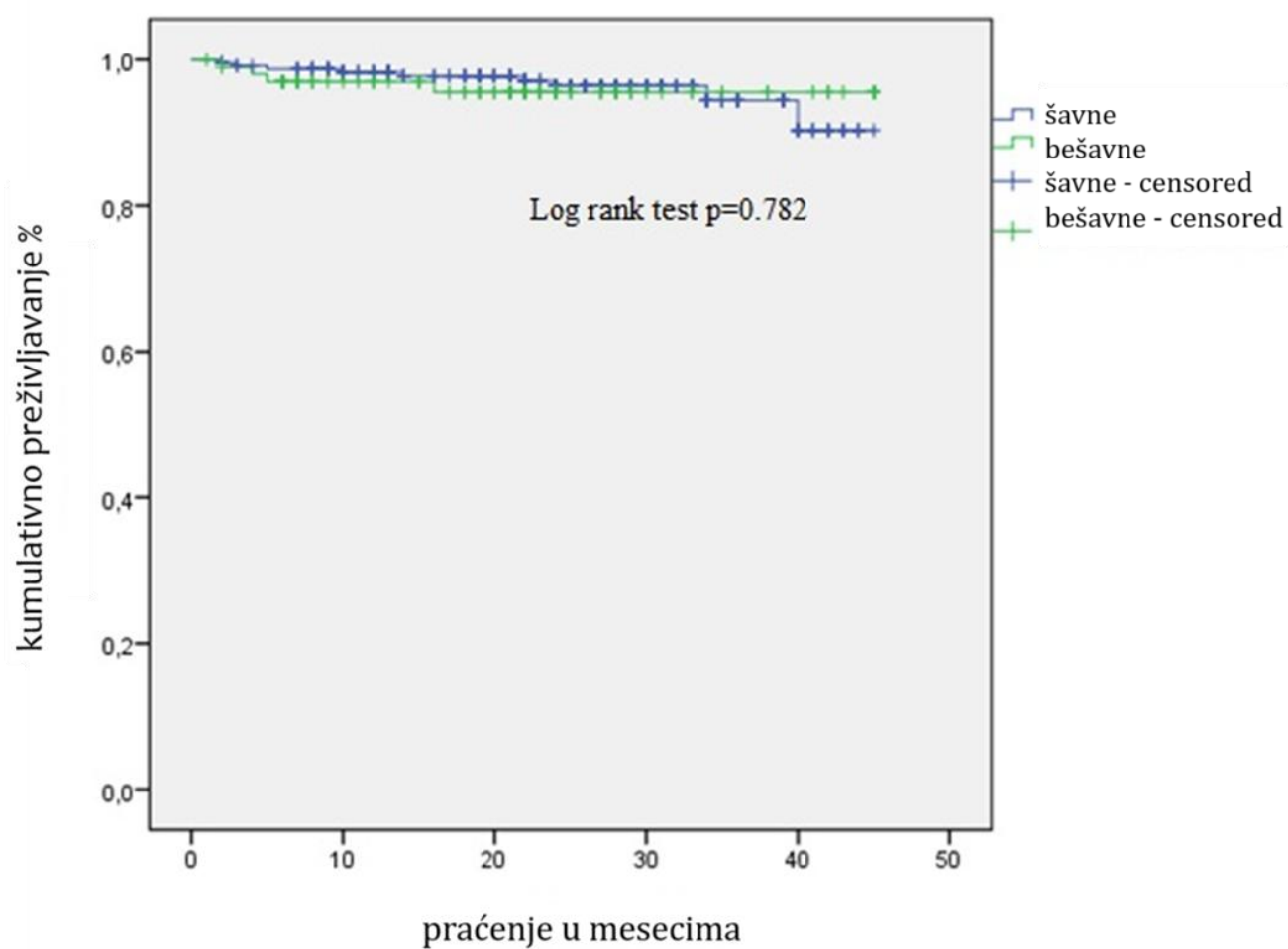
Analiza Kaplan-Majerove krive sa log rank testom pokazuje da nema razlike u preživljavanju pacijenta, kako od svih uzroka smrtnog ishoda tako ni od srčanog uzroka smrti, između šavnih i bešavnih valvula (grafikoni 1 i 2). Obzirom da je konvencionalni zalizak bio zastupljeniji u muškoj populaciji a bešavni kod osoba ženskog pola, dalja analiza je pokazala da nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju u podgrupi muškaraca ($p = 0,128$) i podgrupi žena ($p = 0,155$). Takođe, analiza nije pokazala razliku u pojavi šloga, infektivnog endokarditisa i potrebi za reoperacijom valvule (grafikoni 3, 4 i 5).

Učinjen je i propensity score za dodeljivanje vrste valvule (šavna ili bešavna) koji je napravljen na osnovu broja godina, pola, indeksa telesne mase i hirurškog pristupa (potpuna sternotomija ili minimalno invazivni hirurški pristup). Zatim su propensity score i tip valvule analizirani kao nezavisne varijable u prediktivnom modelu čiji je ishod bio smrtni ishod usled svih uzroka. Nakon korekcije prediktivnog modela sa varijablom propensity score-a zabeleženo je da dodeljivanje valvule nije bilo povezano sa smrtnim ishodom usled svih uzroka tokom srednjeg vremena praćenja od dve godine ($p = 0.343$).

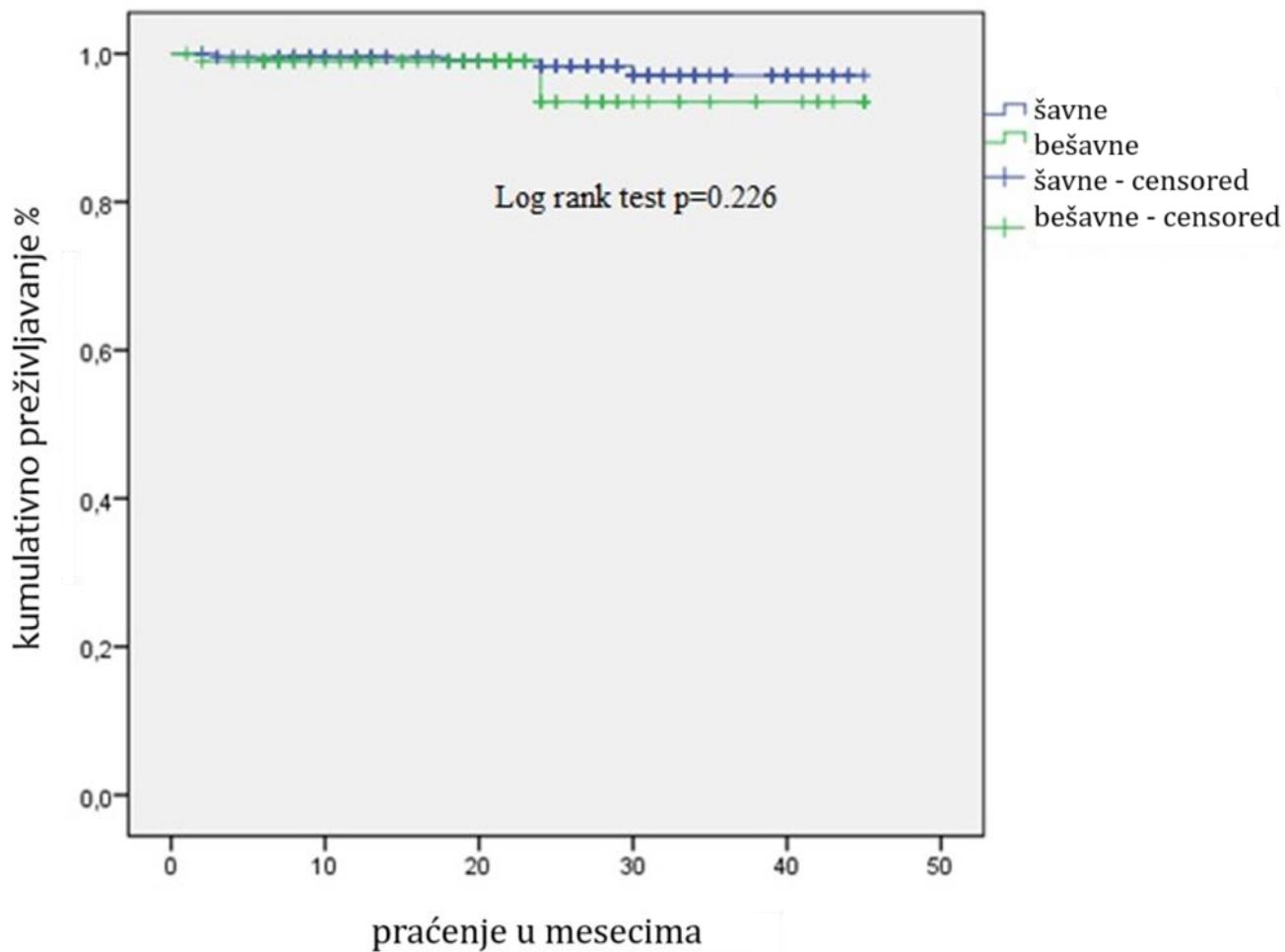
Grafikon 2. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenta u odnosu na srčani uzrok smrti u grupi šavnih i bešavnih valvula nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine



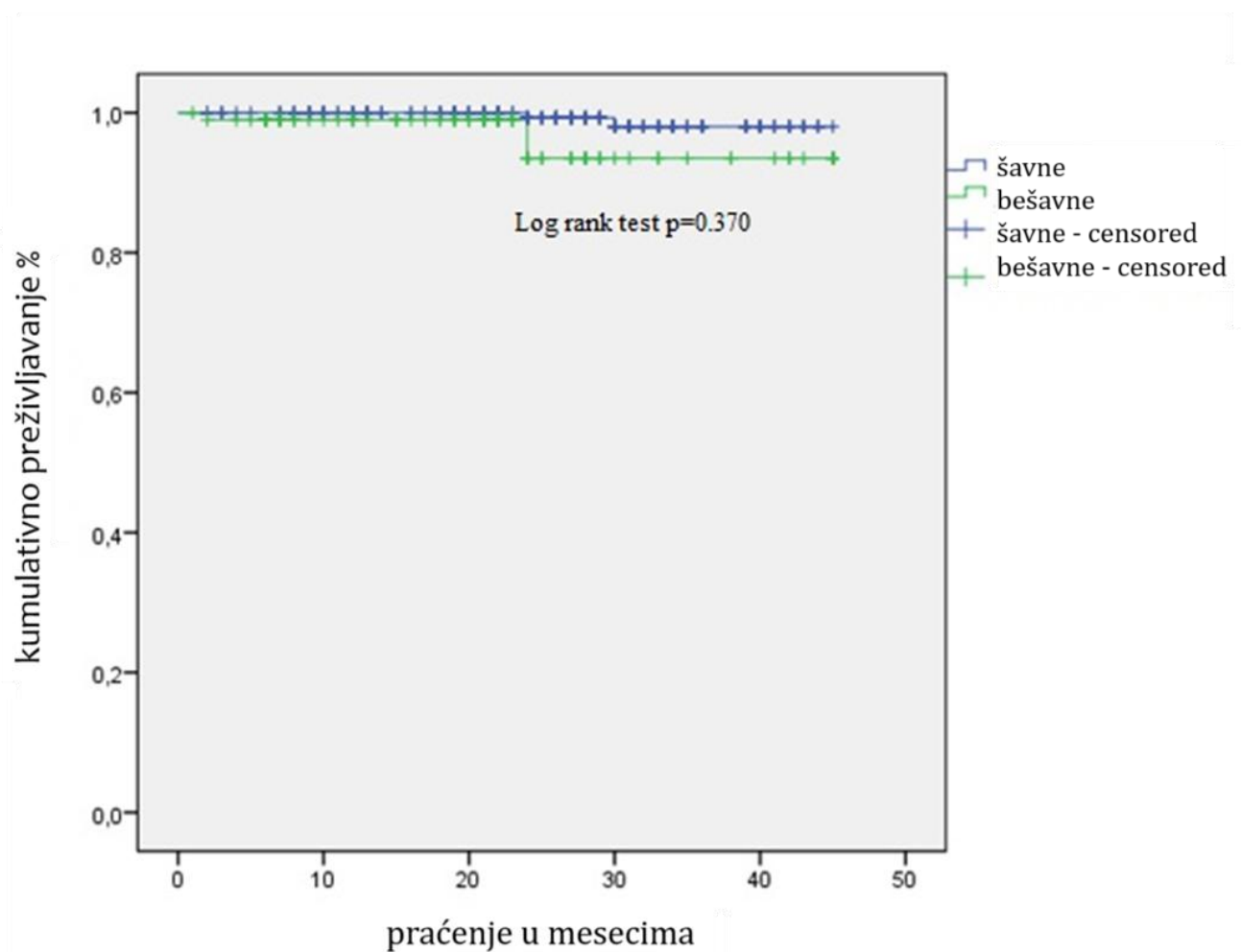
Grafikon 3. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenta u odnosu na pojavu šloga u grupi šavnih i bešavnih valvula nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine



Grafikon 4. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenta u odnosu na pojavu infektivnog endokarditisa u grupi šavnih i bešavnih valvula nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine



Grafikon 5. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenta u odnosu na potrebu za reoperacijom valvule u grupi šavnih i bešavnih proteza nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine



Kako nije bilo razlike u preživljavanju među pacijentima koji su dobili šavnu u odnosu na one koji su dobili bešavnu valvulu, univarijantom Koksovom regresijom posmatrani su prediktori svih uzroka smrtnog ishoda na celom uzorku (339) pacijenata (tabela 5).

Tabela 5. Univarijantna Koks regresija - faktori udruženi sa svim uzrocima smrtnog ishoda u celom uzorku pacijenata nakon srednjeg vremena praćenja od dve godine

Parametri	HR	95% CI	p
Godine života	3,60	1,89-6,89	<0,001
Pol	0,72	0,39-1,31	0,286
Šavna valvula prema bešavnoj valvuli	0,82	0,41-1,65	0,592
Indeks telesne težine	0,99	0,92-1,06	0,875
Diabetes mellitus	1,67	0,89-3,11	0,105
Hipertenzija	0,83	0,32-2,14	0,712
Hiperlipidemija	1,12	0,61-2,08	0,699
Periferna vaskularna bolest	0,92	0,42-2,00	0,846
Hronična bubrežna slabost	1,67	0,70-3,96	0,240
Preoperativni šlog	1,12	0,40-3,16	0,817
Pušenje	0,61	0,32-1,13	0,120
NYHA	1,99	1,22-3,24	0,006
Angina	0,78	0,41-1,47	0,444
Dispneja	1,42	0,73-2,75	0,297
Sinkopa	0,57	0,26-1,26	0,171
Ejekciona frakcija leve komore	1,00	0,97-1,03	0,787
AVA pre operacije	1,23	0,25-5,94	0,798
Preoperativni EuroScore II	3,55	1,82-6,93	<0,001
Sternotomija	1,56	0,83-2,91	0,162
Ministernotomija	0,72	0,37-1,41	0,346
Torakotomija	0,61	0,18-1,99	0,417
Dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije	1,00	0,99-1,01	0,129
Dužina srčanog aresta	0,99	0,98-1,01	0,776
Dužina mehaničke ventilacije	3,24	1,51-6,97	0,003
Broj dana u intenzivnoj nezi	1,02	1,01-1,03	<0,001
Broj jedinica transfuzije	1,11	1,06-1,17	<0,001
Novonastala atrijska fibrilacija	1,50	0,80-2,84	0,208
Novonastali srčani blok	0,84	0,26-2,71	0,769
Ukupan broj šloga nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	11,63	5,70-23,72	<0,001
Ukupni broj komplikacija vezanih za valvulu*	2,59	1,77-3,79	<0,001

Legenda: HR-hazard ratio; CI-confidence interval-interval poverenja; NYHA-New York Health Academy klasifikacija Njujorškog udruženja kardiologa; AVA-aortic valve area-površina aortne valvule; * ugradnja trajnog srčanog vodiča, infektivni endokarditis valvule i reoperacija valvule

U analizu uključeni su: starost, pol, indeks telesne mase, dijabetes melitus, hipertenzija, hiperlipidemija, periferna vaskularna bolest, hronična bubrežna slabost,

pušački status, NYHA klasa, simptomi aortne stenoze (angina, dispneja, sinkopa), ejeckiona frakcija leve komore, površina stenozirane aortne valvule, EuroScore II, hirurški pristup (sternotomija, mini- sternotomija, torakotomija, operativna vremena (dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije i srčanog zastoja), dužina trajanja mehaničke ventilacije, dužina boravka u jedinici intenzivne nege, broj doza transuzija koncentrovanih eritrocita, novonastala atrijalna fibrilacija, novonastali blok grane, postoperativni šlog i komplikacije vezane za valvulu (potreba za stalnim srčanim vodičem, stopa infektivnog endokarditisa i potreba za reoperacijom valvule) (tabela 4).

Od svih karakteristika starija životna dob, viša NYHA klasa, viši EuroScore II, duže vreme ventilacije, duži boravak u jedinici intenzivne nege, veći broj doza tranfundovane krvi, pojava šloga i valvularne komplikacije su univarijantno bili povezani sa uzrocima smrtnog ishoda nakon srednjeg praćenja od dve godine. Navedene varijable su ušle u multivarijantni Koksov regresioni model (tabela 6).

Tabela 6. Multivarijantna Koksova regresija - faktori udruženi sa svim uzrocima smrtnog ishoda u celom uzorku pacijenata nakon srednjeg vremena praćenja od dve godine

Parametri	HR	95% CI	p
Godine života	1,08	1,02-1,15	0,005
Pušenje	1,29	0,75-2,22	0,354
Preoperativni EuroScore II	1,07	1,03-1,12	0,001
Dužina mehaničke ventilacije	1,00	0,99-1,00	0,488
Broj dana u intenzivnoj nezi	0,94	0,86-1,03	0,202
Broj jedinica transfuzije	1,20	0,95-1,50	0,112
Ukupan broj šloga nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	16,20	6,76-38,84	0,001
Ukupni broj komplikacija vezanih za valvulu*	2,04	1,04-3,97	0,036

Legenda: HR-hazard ratio; CI-confidence interval-interval poverenja; * ugradnja trajnog srčanog vodiča, infektivni endokarditis valvule i reoperacija valvule

Ovaj model je pokazao da su nezavisni prediktori smrtnog ishoda za celu kohortu nakon srednjeg perioda praćenja od dve godine bili: starost (preko 80 godina), veći preoperativni EuroScore II (preko 4), šlog nakon operacije i valvularna komplikacija (tabela 6).

4.2. Analiza funkcije srca i hemodinamskih parametara nakon ugradnje šavne u odnosu na bešavnu valvulu

Od ukupno 339 pacijenata na kontrolni ehokardiografski pregled nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine došlo je 211 (73%) pacijenata. Tako da je u cilju istraživanja hemodinamskih karakteristika i regresije mase miokarda leve komore uključeno 141 pacijent iz grupe konvencionalnih, šavnih i 70 pacijenata iz grupe Perceval, bešavne valvule. Osnovne demografske i preoperativne karakteristike ovih pacijenata prikazane su u tabeli 7. Starosna dob i dalje je ostala ista u obe grupe, kao i distribucija valvula po polu tj. značajno veći broj žena je dobilo bešavnu Perceval valvulu. Grupe se nisu razlikovale ni po indeksu telesne mase, prisustvu šećerne bolesti,

povišenog pritiska, hipertenzije, hronične bubrežne slabosti, prethodnog šloga, pušenja, NYHA klasi, simptomima aortne stenoze i površini stenozirane aortne valvule, kao i veće grupe poređene preoperativno. Takođe, periferna vaskularna bolest je ostala zastupljenija u Perceval grupi. Jedina razlika se pojavila u visini EuroScore-a II koji je sada značajno viši u bešavnoj grupi.

Tabela 7. Karakteristike pacijenata pre operacije koji su imali kontrolni ehokardiografski nalaz nakon perioda praćenja po tipu valvule (N=211)

Parametri		Vrsta valvule		p
		Šavna - Konvencionalna N=141 n (%)	Bešavna - Perceval N=70 n (%)	
Godine života*		72,3 ± 5,1	71,4 ± 5,1	0,337
Pol	muški	92 (65,2)	19 (27,1)	0,001
	ženski	49 (34,8)	51 (72,9)	
Indeks telesne mase*		27,9 ± 4,1	27,1 ± 4,5	0,277
Diabetes mellitus		29 (20,6)	20 (28,6)	0,195
Hipertenzija		132 (93,6)	62 (88,6)	0,205
Hiperlipidemija		85 (60,3)	50 (71,4)	0,112
Periferna vaskularna bolest		13 (9,2)	19 (27,1)	0,001
Hronična bubrežna slabost		10 (7,1)	6 (8,6)	0,762
Prethodni šlog		9 (6,4)	5 (7,1)	0,835
Pušenje		66 (46,8)	34 (48,6)	0,809
NYHA	I	16 (11,3)	2 (2,9)	0,105
	II	84 (59,6)	44 (62,9)	
	III	40 (28,4)	23 (32,9)	
	IV	1 (0,7)	1 (1,4)	
Simptomi aortne stenoze	angina	52 (36,9)	22 (31,4)	0,435
	dispnea	115 (81,6)	14 (20,0)	0,001
	sinkope	18 (12,8)	28 (40,0)	0,001
AVA pre operacije (cm ²)*		0,7 ± 0,2	0,7 ± 1,2	0,119
Preoperativni EuroScore II*		2,0 ± 1,9	2,3 ± 1,9	0,047
Ejekciona frakcija LK (%)*		50,3±11,7	53,5±9,2	0,046
Masa miokarda LK(g)*		262,2±65,6	241,3±60,1	0,026
Indeksirana masa miokarda LK (g/m ²)*		133,6±30,9	131,3±34,5	0,618
Relativna debljina zida LK*		0,45±0,08	0,46±0,08	0,370

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd; NYHA-New York Heart Academy –klasifikacija Njujorškog kardiološkog udruženja; LK-leva komora; AVA-aortic valve area-površina aortne valvule.

Operativne karakteristike pacijenta koji su ušli u hemodinamsku analizu prikazane su u tabeli 8. Sternotomija je bila zastupljenija u konvencionalnoj grupi a torakotomija u Perceval grupi. Nije bilo razlike u zastupljenosti zamene aortne valvule kroz ministernotomiju. Kod konvencionalne šavne valvule najčešći proizvođač je bio St. Jude Epic, zatim St. Jude Trifecta, pa Sorin Crown. Operativna vremena, dužina trajanja

ekstrakorporalne cirkulacije i trajanje srčanog zastoja su bili statistički značajno dužeg trajanja u grupi konvencionalne-šavne valvule. Broj sati mehaničke ventilacije i vreme provedeno u intenzivnoj nezi se nisu značajno razlikovale među grupama.

Perioperativne karakteristike pacijenta koji su ušli u hemodinamsku analizu prikazane su u tabeli 9. Učestalost revizije hemostaze, infekcije rane i intrahospitalnog šloga nisu se statistički značajno razlikovale prema tipu valvule. Učestalost novonastale atrijalne fibrilacije je bila dvostruko veća kod pacijenata sa šavnom valvulom, razlika je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti. Učestalost novonastalnog bloka grane je bila značajno veća nakon ugradnje Perceval-bešavne valvule nego nakon konvencionalne valvule ali se učestalost implantiranog stalnog srčanog vodiča u toku perioda praćenja nije razlikovala prema tipu valvule.

Tabela 8. Operativne karakteristike pacijenata koji su imali i kontrolni ehokardiografski nalaz nakon perioda praćenja po tipu valvule (N=211)

Parametri		Vrsta valvule		p
		Šavna - Konvencionalna N=141 n (%)	Bešavna - Perceval N=70 n (%)	
Hirurški pristup	Sternotomija	90 (63,8)	10 (14,3)	0,001
	Mini-sternotomija	50 (35,5)	28 (40,0)	0,520
	Torakotomija	1 (0,7)	32 (44,7)	0,001
Proizvođač aortne proteze	St Jude Epic	110 (78,0)	/	/
	St Jude Trifecta	25 (17,7)	/	
	Sorin Crown	6 (4,3)	/	
	Perceval	/	70 (100,0)	
Veličina proteze	19 - S	7 (5,0)	21 (30,0)	0,127
	21 - M	67 (47,5)	18 (25,7)	
	23 - L	53 (37,6)	18 (25,7)	
	25 - XL	14 (9,9)	13 (18,6)	
Dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije u minutima*		89,8 ± 25,7	81,0 ± 19,4	0,016
Dužina trajanja srčanog zastoja u minutima*		63,9 ± 20,3	51,1 ± 13,6	0,001
Dužina trajanja mehaničke ventilacije u satima*		16,0 ± 6,0	15,0 ± 6,0	0,454
Broj dana u intenzivnoj nezi*		2,0 ± 1,0	2,0 ± 2,0	0,464

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd;

Tabela 9. Perioperativne karakteristike pacijenata koji su imali i kontrolni ehokardiografski nalaz nakon perioda praćenja po tipu valvule (N=211)

Parametri	Vrsta valvule		p
	Šavna - Konvencionalna N=141 n (%)	Bešavna - Perceval N=70 n (%)	
Revizija hemostaze	9 (6,4)	6 (8,6)	0,560
Infekcija rane	3 (2,1)	1 (1,4)	0,595
Postoperativni šlog u bolnici	1 (0,7)	0 (0,0)	0,668
Novonastala atrijalna fibrilacija	34 (29,1)	9 (12,9)	0,056
Novonastali blok grane	9 (6,4)	13 (18,6)	0,006
Ugradnja stalnog srčanog vidiča	3 (2,1)	0 (0,0)	0,296
Ejekciona frakcija LK (%) na otpustu *	50.3±11.3	52.9±10.1	0.108
Srednji gradijent preko AV (mmHg) na opustu*	17.1±6.4	13.9±4.3	0.001
Maksimalni gradijent preko AV (mmHg) na otpustu*	31.4±10.7	27.2±7.2	0.003

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd;

Tabela 10. Poređenje funkcije i mase miokarda leve komore kao i hemodinamskih parametara preko aortne valvule preoperativno i nakon prosečno dve godine nakon ugradnje šavne valvule

Parametri	Šavna – Konvencionalna valvula N=141		
	Preoperativno	Nakon praćenja	p
Ejekciona frakcija LK (%)*	50,3 ± 11,7	52,8 ± 8,4	0,001
Srednji gradijent preko AV (mmHg) *	58,9 ± 15,8	19,0 ± 8,3	0,001
Maksimalni gradijent preko AV (mmHg) *	98,1 ± 23,0	35,5 ± 13,9	0,001
Masa miokarda LK (gr) *	262,2 ± 65,6	224,5 ± 50,1	0,001
Indeksirana masa miokarda LK (g/m ²) *	133,6 ± 30,4	114,4 ± 23,4	0,001
Hipertrofija LK	114 (80,9%)	83 (58,9%)	0,001
Relativna debljina zida LK*	0,45 ± 0,08	0,42 ± 0,06	0,324
Relativna debljina zida LK >0,42	96 (68,1%)	73 (51,8%)	0,003

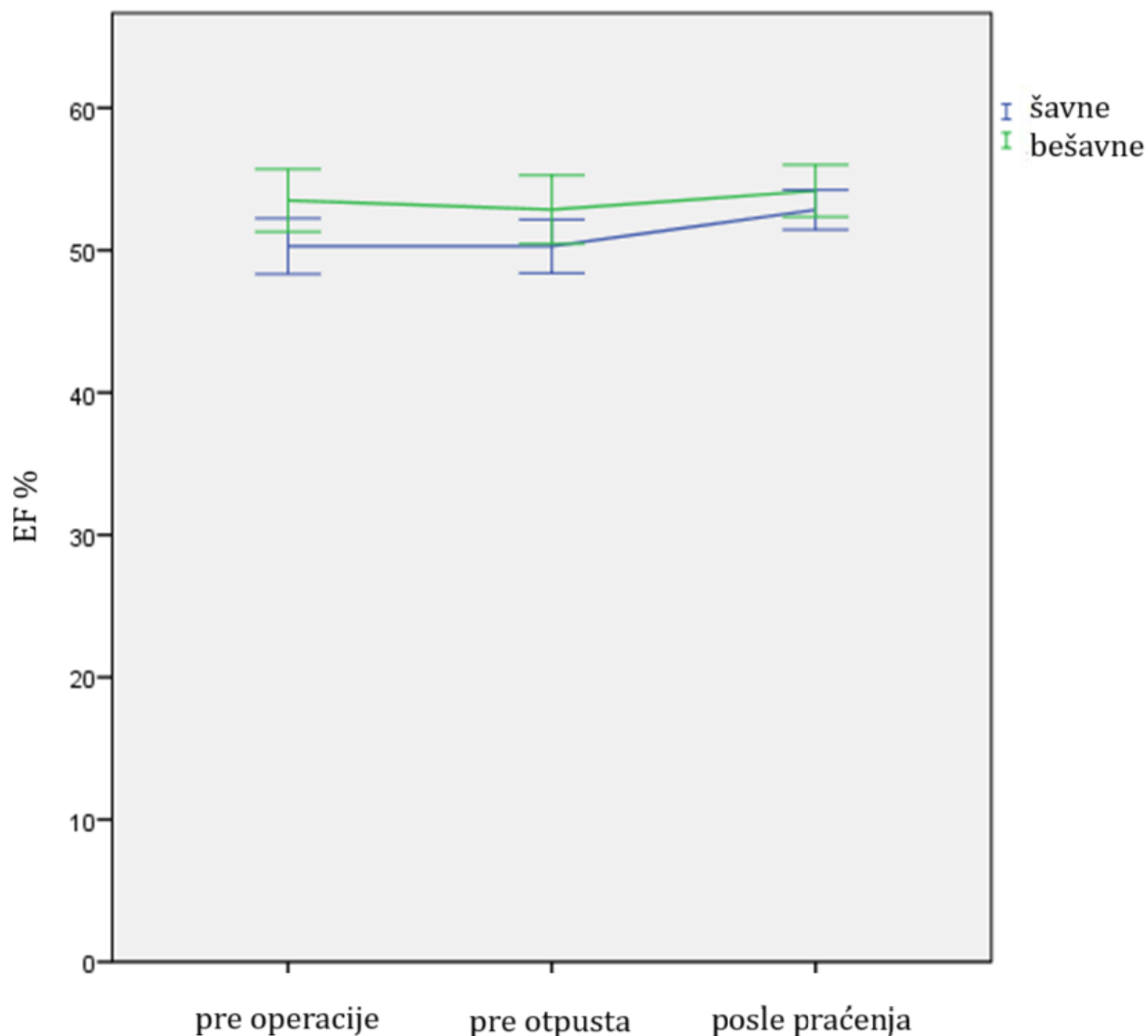
Legenda: LK- leva komora, AV- aortna valvula; Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd;

Tabela 11. Poređenje funkcije i mase miokarda leve komore kao i hemodinamskih parametara preko aortne valvule preoperativno i nakon prosečno dve godine nakon ugradnje bešavne valvule

Parametri	Bešavna – Perceval valvula N=70		
	Preoperativno	Nakon praćenja	p
Ejekciona frakcija LK (%)*	53,5 ± 9,2	54,2 ± 7,6	0,575
Srednji gradijent preko AV (mmHg) *	60,6 ± 17,7	12,3 ± 3,7	0,001
Maksimalni gradijent preko AV (mmHg) *	99,1 ± 26,0	24,1 ± 6,9	0,001
Masa miokarda LK (gr) *	241,3 ± 60,1	196,3 ± 45,1	0,001
Indeksirana masa miokarda LK (g/m ²) *	131,3 ± 34,5	106,7 ± 25,3	0,001
Hipertrofija LK	59 (84,3%)	44 (62,9%)	0,001
Relativna debljina zida LK*	0,46 ± 0,08	0,44 ± 0,08	0,252
Relativna debljina zida LK >0,42	50 (71,4%)	40 (57,1%)	0,078

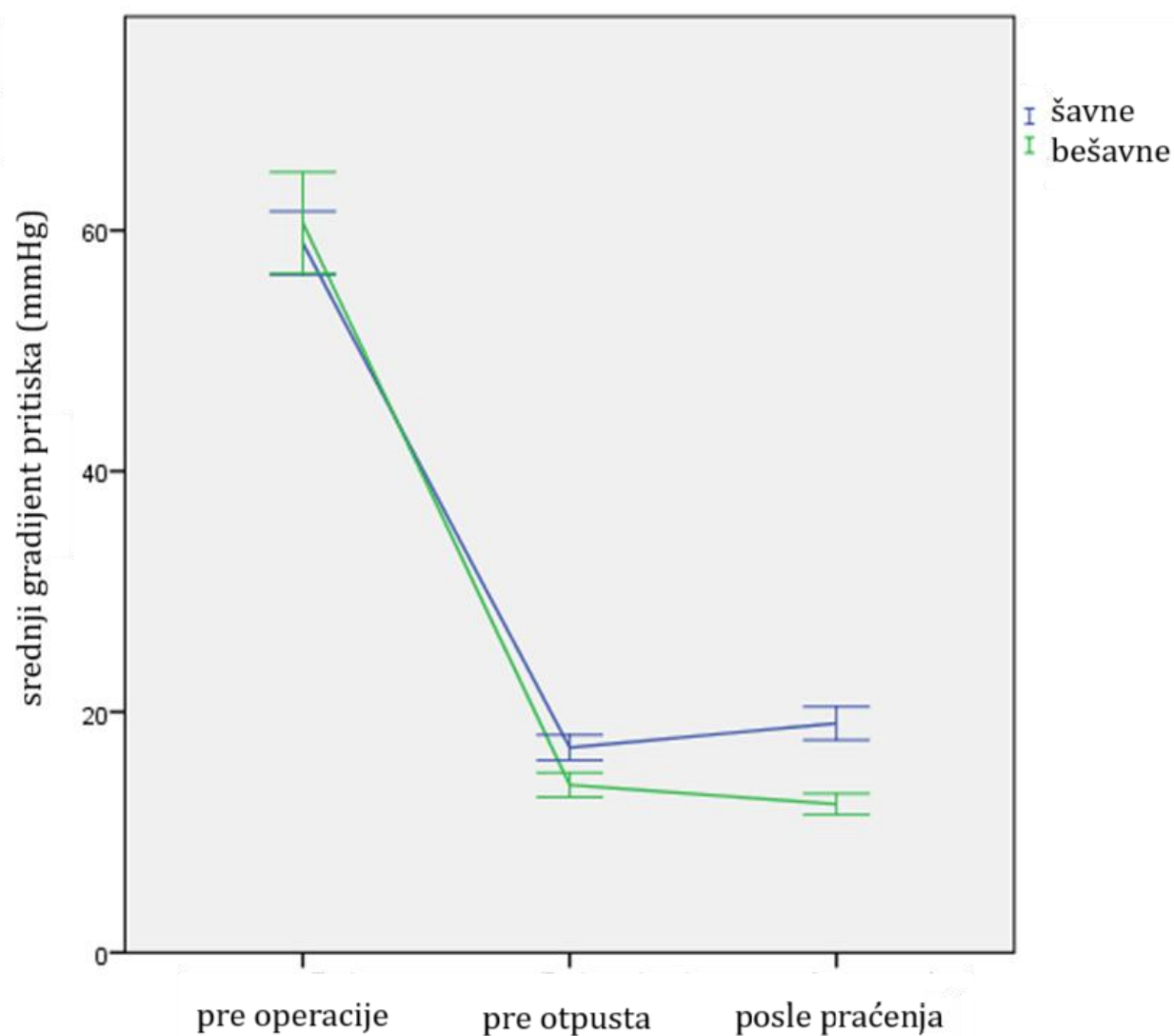
Legenda: LK- leva komora, AV- aortna valvula; Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd;

Grafikon 6. Poređenje srednjih vrednosti ejekcione frakcije (EF) srca pre operacije, neposredno pred otpust i nakon perioda praćenja od ugradnje šavne odnosno bešavne valvule



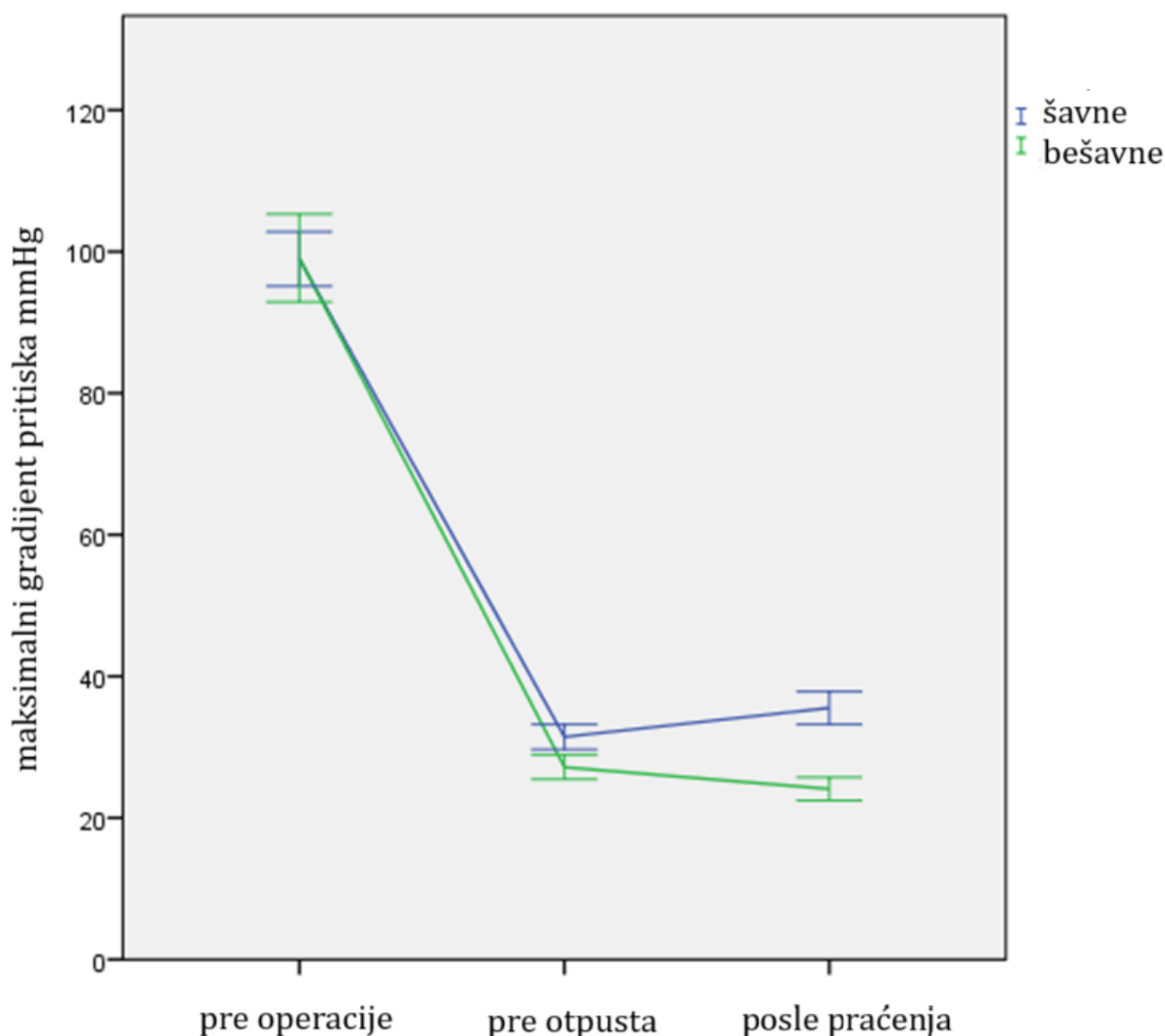
Pacijenti koji su dobili konvencionalni zalizak su nakon prosečnog vremena praćenja imali veće prosečno povećanje vrednosti ejekcione frakcije u odnosu na pacijente koji su dobili bešavnu valvulu. Razlika je bila blizu konvencionalnog nivoa značajnosti $p=0,069$ (grafikon 6).

Grafikon 7. Poređenje srednjih vrednosti srednjeg gradijenta pritiska preko aortne valvule preoperativno, na otpustu i nakon perioda praćenja od dve godine od ugradnje šavne odnosno bešavne valvule



Pacijenti kojima je ugrađena bešavna – Perceval valvula nakon prosečnog perioda praćenja od dve godine imali su značajno niže vrednosti srednjeg gradijenta preko valvule u odnosu na pacijente koji su dobili konvencionalni zalizak ($p=0,002$) (grafikon 7).

Grafikon 8. Poređenje srednjih vrednosti maksimalnih gradijenata pritiska preko aortne valvule preoperativno, na otpustu i nakon perioda praćenja od dve godine od ugradnje šavne odnosno bešavne valvule



Pacijenti kojima je ugrađena bešavna – Perceval valvula nakon prosečnog perioda praćenja od dve godine imali su značajno niže vrednosti maksimalnog gradijenta preko valvule u odnosu na pacijente koji su dobili konvencionalni zalizak ($p=0,005$) (grafikon 8).

Pokazalo se da je veće smanjenje vrednosti mase miokarda leve komore nakon dve godine praćenja bilo u grupi koja je dobila bešavnu valvulu, razlika nije bila statistički značajna ($p=0,369$) (grafikon 9). Takođe, i veća regresija prosečne indeksirane mase miokarda nakon perioda praćenja u Perceval grupi u odnosu na konvencionalnu grupu nije bila statistički značajna ($p=0,274$).

Pojava aortne regurgitacije (do 1+) nakon ugradnje bila je učestalija kod bešavne u odnosu na šavnu valvulu na kontrolnoj ehokardiografiji pred otpust pacijenta ($p=0,001$). Takođe, povećanje stepena aortne regurgitacije je bilo statistički značajnije u

Perceval grupi nego u konvencionalnoj grupi na kontrolnom pregledu nakon dve godine praćenja (tabela 12).

Grafikon 9. Poređenje srednjih vrednosti mase miokarda preoperativno i nakon perioda praćenja od dve godine od ugradnje šavne odnosno bešavne valvule

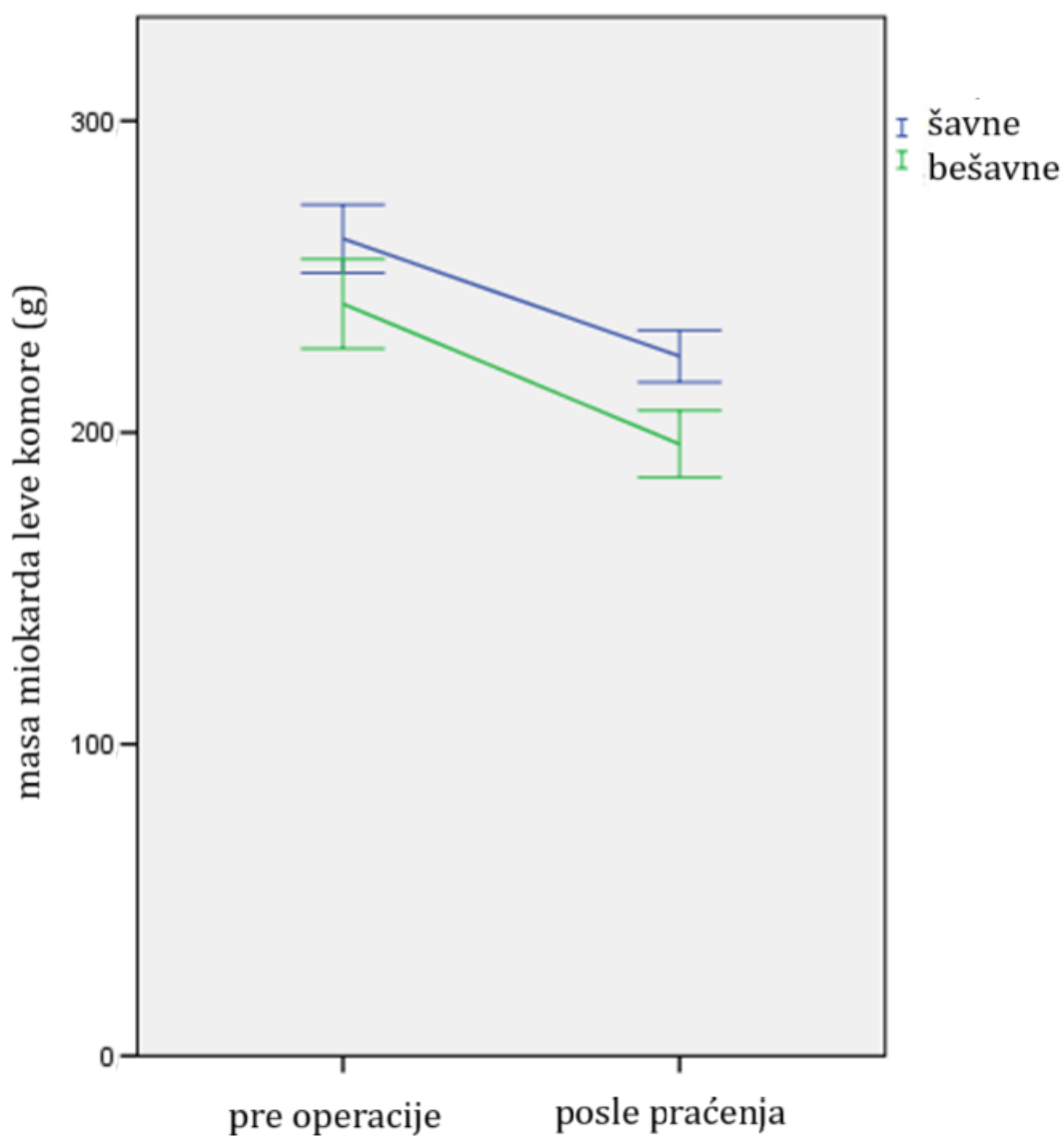


Tabela 12. Prisutnost aortne regurgitacije na otpustu i nakon dve godine praćenja po tipu valvule (N=211)

Stepen aortne regurgiracije	Šavna – Konvencionalna valvula N=141 n (%)			Bešavna – Perceval valvula N=70 n (%)		
	Na otpustu	Nakon praćenja	p	Na otpustu	Nakon praćenja	p
Nema	138 (97,9)	66 (94,3)	0,098	99 (71,2)	48 (68,6)	0,017
Trag	2 (1,4)	1 (1,4)		35 (25,2)	12 (17,1)	
Blaga (1+)	1 (0,7)	3 (4,3)		5 (3,6)	5 (7,1)	
Umerena (2+)	/			0 (0,0)	5 (7,1)	

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%)

4.3. Analiza uticaja PPM na preživljavanje pacijenata i komplikacije nakon ugradnje šavne i bešavne valvule

Nakon izračunavanja prediktivnih vrednosti indeksirane površine otvora za svakog pacijenta pokazano je prisustvo PPM od 60% (204/339) za celu ispitivanu kohortu. Iz tog razloga prvo je analiziran uticaj PPM na dvogodišnje preživljavanje i pojavu komplikacija u odnosu na pacijente koji nisu imali PPM. Nakon toga je analizirano preživljavanje i pojava komplikacija među pacijentima koji su imali PPM nakon ugrađene šavne u odnosu na pacijente sa PPM-om nakon ugrađene bešavne valvule.

Osnovne demografske i preoperativne karakteristike prve analize prikazane su u tabeli 13. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u starosti pacijenata, indeksu telesne mase, preoperativnim komorbiditetima, simptomima aortne stenoze, površini aortnog zaliska kao ni u preoperativnom Euroskoru.

Tabela 13. Karakteristike pacijenata pre operacije zamene aortnog zaliska u odnosu na postojanje PPM (Patient-prosthesis mismatch) (N=339)

Parametri		Patient-prosthesis mismatch		p
		Nema PPM N=135 n (%)	Ima PPM N=204 n (%)	
Godine života*		72,4 ± 5,2	72,7 ± 5,4	0,354
Pol	muški	66 (48,9)	117 (57,4)	0,126
	ženski	69 (51,1)	87 (42,6)	
Indeks telesne mase*		27,4 ± 4,9	27,8 ± 3,9	0,552
Diabetes mellitus		30 (22,2)	57 (27,9)	0,238
Hipertenzija		126 (93,3)	184 (90,2)	0,312
Hiperlipidemija		80 (59,3)	134 (65,7)	0,230
Periferna vaskularna bolest		24 (17,8)	31 (15,2)	0,528
Hronična bubrežna slabost		11 (8,1)	22 (10,8)	0,423
Preoperativni šlog		14 (10,4)	10 (4,9)	0,055
Pušenje		61 (45,2)	90 (44,1)	0,846
NYHA klasifikacija	I	9 (6,7)	19 (9,3)	0,336
	II	79 (58,5)	121 (59,3)	
	III	45 (33,3)	62 (30,4)	
	IV	2 (1,5)	2 (1,0)	
Simptomi aortne stenoze	angina	42 (33,1)	76 (37,3)	0,245
	dispneja	89 (65,9)	130 (63,7)	0,678
	sinkopa	31 (23,0)	50 (24,5)	0,744
Ejekciona frakcija LK (%)*		50,6 ± 11,3	51,9 ± 10,5	0,316
AVA pre operacije (cm ²)*		0,7 ± 0,2	0,7 ± 1,7	0,987
Preoperativni EuroScore II*		2,53 ± 2,29	2,44 ± 3,92	0,142

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd; NYHA-New York Heart Academy –klasifikacija Njujorškog kardiološkog udruženja; LK-leva komora; AVA-aortic valve area-površina aortne valvule.

Analiza operativnih i perioperativnih karakteristika pokazuje da nije bilo razlike u hirurškom pristupu, dužini trajanja ekstrakorporalne cirkulacije i srčanog zastoja, vremenu provedenom na mehaničkoj ventilaciji i u jedinici intenzivne nege među pacijentima koji su imali u odnosu na one koji nisu imali PPM (tabela 14). Učestalost pojave PPM je bila dvostruko veća kod pacijenata koji su dobili konvencionalnu valvulu (St. Jude Epic je činio 63%) ali razlika je bila blizu konvencionalnog nivoa značajnosti. Pacijenti kojima je ugrađena S veličina bešavne i 19mm šavne valvule imali su statistički značajno veću učestalost pojave PPM. Za razliku od njih pacijenti kojima je implantirana 25mm ili XL veličina šavne odnosno bešavne valvule imali su statistički značajno manju učestalost pojave PPM.

Tabela 14. Operativne i perioperativne karakteristike pacijenata tokom zamene aortnog zaliska u odnosu na postojanje PPM (N=339)

Parametri		Patient-prosthesis mismatch		p
		Nema PPM N=135 n (%)	Ima PPM N=204 n (%)	
Hirurški pristup	Sternotomija	71 (52,6)	102 (50,0)	0,640
	Mini-sternotomija	47 (34,8)	74 (36,3)	0,784
	Torakotomija	17 (12,6)	28 (13,7)	0,763
Proizvođač aortne valvule	St Jude Epic	53 (39,3)	130 (63,7)	0,087
	St Jude Trifecta	39 (28,9)	6 (2,9)	
	Sorin Crown	1 (0,7)	9 (4,4)	
	Perceval	42 (31,1)	59 (28,9)	
Veličina valvule	19 - S	6 (4,4)	34 (16,7)	0,001
	21 - M	54 (40,0)	91 (44,6)	
	23 - L	48 (35,6)	70 (34,3)	
	25 - XL	25 (18,5)	9 (4,4)	
Dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije u min*		88,2 ± 30,9	87,1 ± 23,1	0,729
Dužina trajanja srčanog zastoja u min*		58,6 ± 20,3	60,0 ± 18,3	0,307
Dužina mehaničke ventilacije u satima*		16,0 ± 7,0	16,5 ± 6,0	0,940
Broj dana u intenzivnoj nezi*		2,0 ± 2,0	2,0 ± 2,0	0,778

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd

Učestalost ostalih perioperativnih komplikacija kao što su revizija hemostaze, infekcija rane, pleralni i perikardni izlivi, novonastala atrijalna fibrilacija ili blok grane kao i potreba za ugradnjom stalnog srčanog vodiča nisu se razlikovali među pacijentima koji su imali PPM i koji nisu imali PPM (tabela 15). Bolnički odnosno tridesetodnevni mortalitet se nije razlikovao među grupama. Pacijenti koji su napuštali bolnicu sa PPM-om imali su statistički značajno veće srednje gradijente pritiska preko zaliska nego pacijenti bez PPM-a. Nakon perioda praćenja od dve godine, nije bilo razlike u preživljavanju pacijenata i srčanim uzrocima smrtnog ishoda kao ni u učestalostima pojave šloga, infektivnog endokarditisa, potrebe za reoperacijom valvule među grupama.

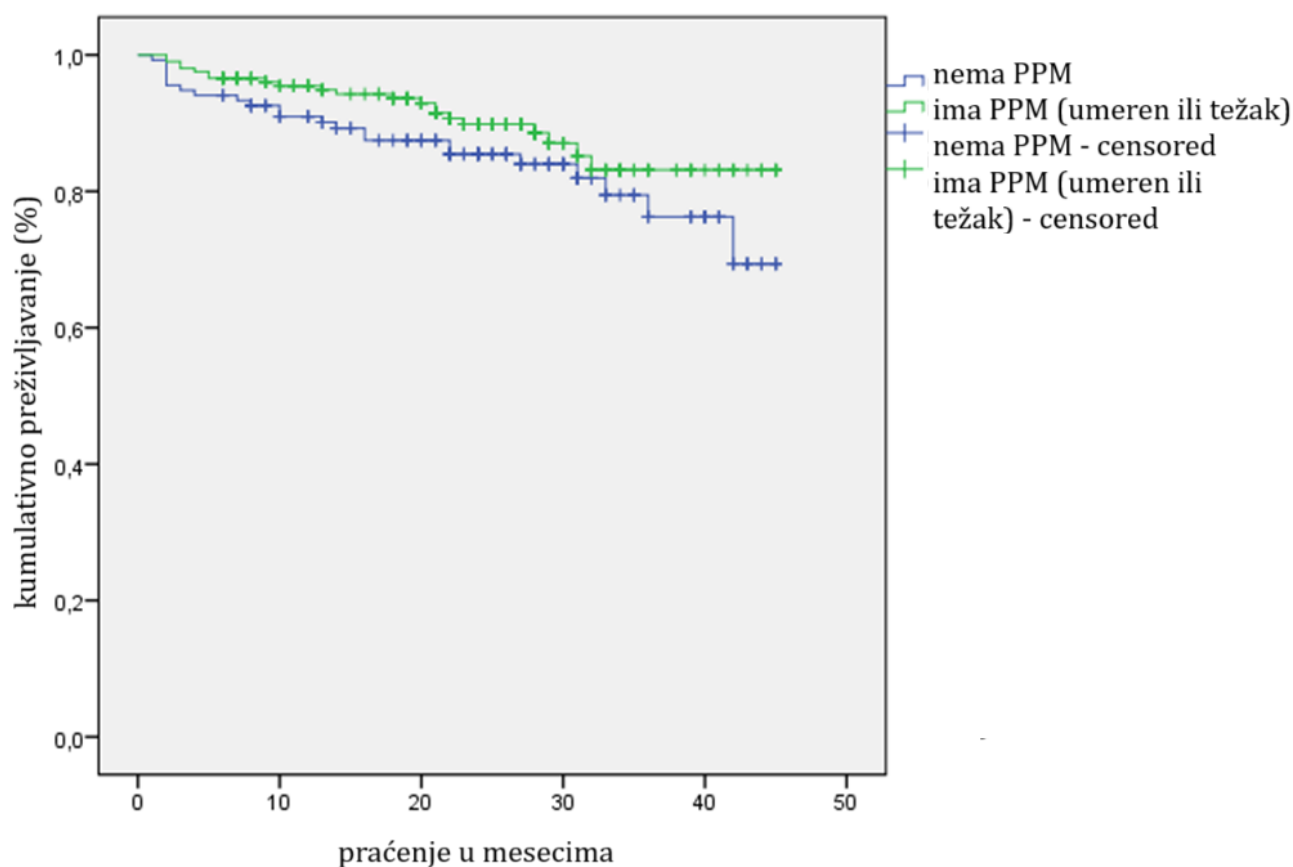
Tabela 15. Perioperativne karakteristike i ishodi nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine kod pacijenata sa i bez PPM (N=339)

Parametri	Patient-prosthesis mismatch		p
	Nema PPM N=135 n (%)	Ima PPM N=204 n (%)	
Revizija hemostaze	12 (8,9)	13 (6,4)	0,386
Infekcija rane	2 (1,5)	4 (2,0)	0,548
Pleuralni izliv	11 (8,1)	15 (7,4)	0,788
Perikardni izliv	4 (3,0)	8 (3,9)	0,442
Postoperativni šlog u bolnici	0 (0,0)	4 (2,0)	0,130
Novonastala atrijalna fibrilacija	32 (23,7)	42 (20,6)	0,497
Novonastali blok grane	15 (11,1)	14 (6,9)	0,171
Ugradnja stalnog srčanog vodiča (u bolnici i nakon praćenja)	5 (3,7)	2 (1,0)	0,092
Bolnički/30 dnevni mortalitet	1 (0,7)	2 (1,0)	0,651
Srednji gradijent preko AV (mmHg)*	14,2 ± 5,0	17,2 ± 6,5	0,001
Smrtni ishod nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	23 (17,0)	21 (10,3)	0,071
Srčani uzrok smrti nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	9 (6,7)	10 (4,9)	0,489
Ukupni broj šloga nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	4 (3,0)	9 (4,4)	0,355
Infektivni endokarditis valvule nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	4 (3,0)	3 (1,5)	0,285
Reoperacija valvule nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	3 (2,2)	2 (1,0)	0,313

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd

Analiza Kaplan-Majerove krive sa log rank testom pokazuje da nema razlike u preživljavanju pacijenata od svih uzroka smrtnog ishoda među pacijentima koji su imali PPM u odnosu na one koji nisu imali PPM (grafikon 10).

Grafikon 10. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenata koji nisu imali PPM u odnosu na one sa PPM-om nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine



Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,131	1	,144

Test of equality of survival distributions for the different levels of PPM_01.

Daljom analizom međusobno su poređeni svi pacijenti koji su imali PPM a kojima je ugrađena šavna odnosno bešavna valvula. Njihove preoperativne karakteristike prikazane su u tabeli 16. Učestalost javljanja PPM kao ni težina PPM nije se razlikovala u grupi pacijenata koji su dobili konvencionalnu valvulu u odnosu na Perceval grupu. Nije bilo statistički značajne razlike u starosti pacijenata između grupa. Kao i u celoj kohorti, statistički značajan broj pacijenata sa PPM-om koji su dobili konvencionalni zalizak, su bili muškarci, dok su osobe ženskog pola bile zastupljenije u grupi bešavnih valvula sa PPM-om. Grupe se nisu razlikovale u preoperativnim komorbiditetima kao što su: šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija, periferna vaskularna bolest, hronična bubrežna slabost i prisustvo preoperativnog šloga. Značajno nižu ejekcionu frakciju su imali pacijenti koji su dobili konvencionalni zalizak nego u Perceval grupi. Grupe se nisu razlikovale po površini poprečnog preseka suženog aortnog zaliska.

Tabela 16. Preoperativne karakteristike pacijenata koji su imali PPM kod kojih je ugrađena šavna odnosno bešavna valvula (N=204)

Parametri		Vrsta valvule		p
		Šavna - Konvencionalna N=145 n (%)	Bešavna - Perceval N=59 n (%)	
Stepen PPM	umeren	131 (90,3)	57 (96,6)	0,106
	težak	14 (9,7)	2 (3,4)	
Godine života*		73,0 ± 5,1	72,0 ± 6,1	0,333
Pol	muški	96 (66,2)	21 (35,6)	0,001
	ženski	49 (33,8)	38 (64,4)	
Indeks telesne mase*		27,9 ± 3,8	27,8 ± 4,4	0,869
Diabetes mellitus		40 (27,6)	17 (28,8)	0,859
Hipertenzija		133 (91,7)	51 (86,4)	0,250
Hiperlipidemija		91 (62,8)	43 (72,9)	0,167
Periferna vaskularna bolest		20 (13,8)	11 (18,6)	0,382
Hronična bubrežna slabost		17 (11,7)	5 (8,5)	0,498
Preoperativni šlog		8 (5,5)	2 (3,4)	0,727
Pušenje		68 (46,9)	22 (37,3)	0,210
NYHA klasifikacija	I	16 (11,0)	3 (5,1)	0,273
	II	86 (59,3)	35 (59,3)	
	III	41 (28,3)	21 (35,6)	
	IV	2 (1,4)	0 (0,0)	
Simptomi aortne stenoze	angina	61 (42,1)	15 (25,4)	0,026
	dispneja	115 (79,3)	15 (25,4)	0,001
	sinkopa	24 (16,6)	26 (44,1)	0,001
Ejekciona frakcija LK (%)*		51,0 ± 10,8	54 ± 9,3	0,005
AVA pre operacije (cm ²)*		0,7 ± 0,2	0,7 ± 1,7	0,474
Preoperativni EuroScore II*		2,63 ± 4,6	2,00 ± 1,2	0,813

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd; NYHA-New York Heart Academy –klasifikacija Njujorškog kardiološkog udruženja; LK-leva komora; AVA-aortic valve area-površina aortne valvule.

Tabela 17. Operativne i perioperativne karakteristike pacijenata koji su imali PPM u odnosu na vrstu valvule koju su dobili (N=204)

Parametri		Vrsta valvule		p
		Šavna - Konvencionalna N=145 n (%)	Bešavna - Perceval N=59 n (%)	
Hirurški pristup	Sternotomija	95 (65,5)	7 (11,9)	0,001
	Mini- sternotomija	49 (33,8)	25 (42,4)	0,248
	Torakotomija	1 (0,7)	26 (44,1)	0,001
Proizvođač aortne valvule	St Jude Epic	130 (89,7)	/	/
	St Jude Trifecta	6 (4,1)	/	
	Sorin Crown	9 (6,2)	/	
	Perceval	n/a	59 (100,0)	
Veličina valvule	19 - S	11 (7,6)	23 (39,0)	0,001
	21 - M	82 (56,6)	9 (15,3)	
	23 - L	50 (34,5)	20 (33,9)	
	25 - XL	2 (1,4)	7 (11,9)	
Dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije u min*		89,5 ± 24,0	81,2 ± 20,0	0,017
Dužina trajanja srčanog zastoja u min*		64,1 ± 18,4	49,9 ± 13,5	0,001
Dužina mehaničke ventilacije u satima*		17,0 ± 7,0	16,0 ± 7,0	0,382
Broj dana u intenzivnoj nezi*		2,0 ± 1,0	2,0 ± 2,0	0,861

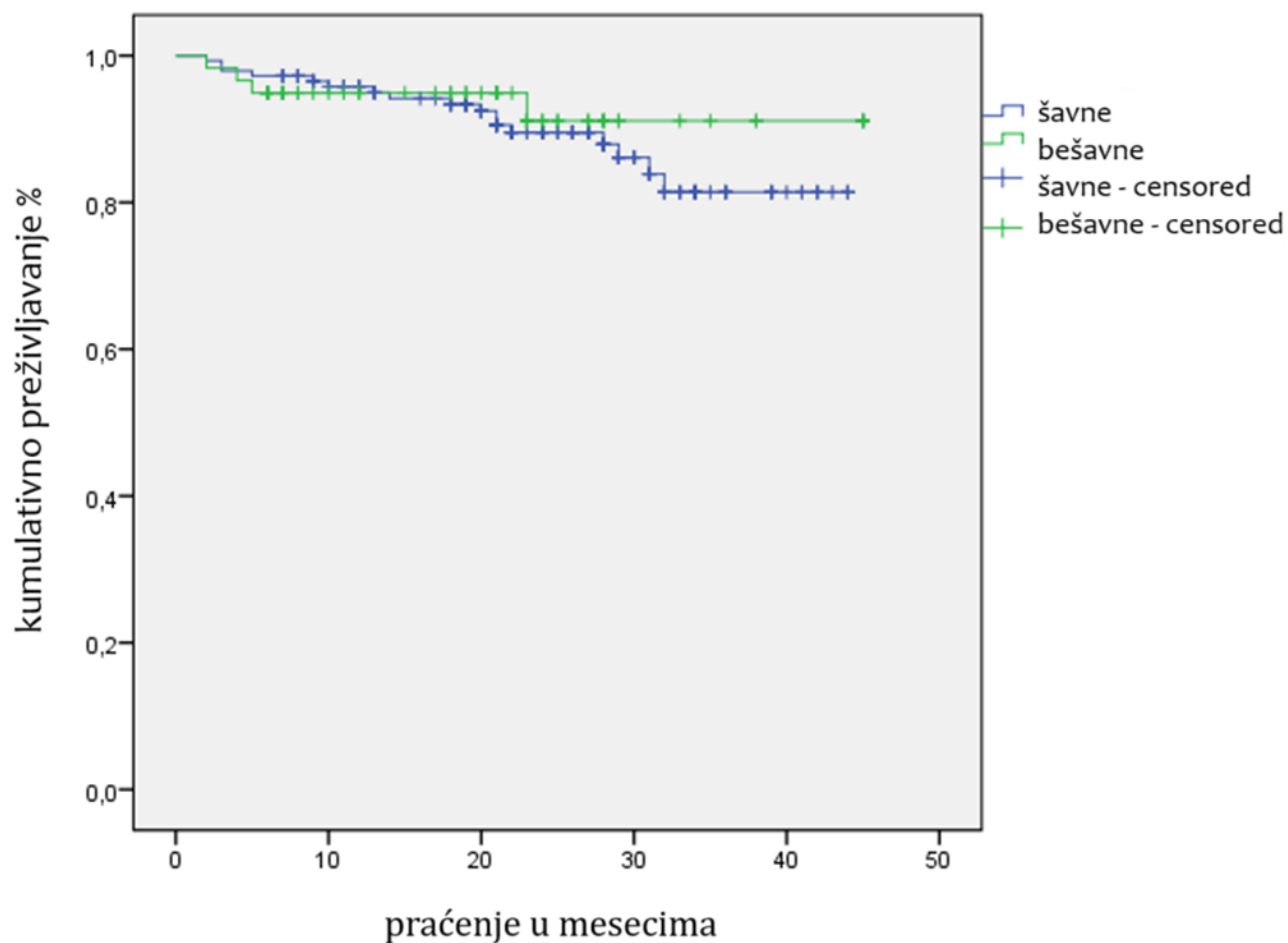
Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd;

Tabela 18. Perioperativne karakteristike i ishodi pacijenata koji su imali PPM u odnosu na vrstu valvule koju su dobili (N=204)

Parametri	Vrsta valvule		p
	Šavna - Konvencionalna N=145 n (%)	Bešavna - Perceval N=59 n (%)	
Revizija hemostaze	9 (6,2)	4 (6,8)	0,549
Infekcija rane	3 (2,1)	1 (1,7)	0,671
Pleuralni izliv	8 (5,5)	7 (11,9)	0,115
Perikardni izliv	6 (4,1)	2 (3,4)	0,579
Postoperativni šlog u bolnici	3 (2,1)	1 (1,7)	0,671
Novonastala atrijska fibrilacija	35 (24,1)	7 (11,9)	0,049
Novonastali blok grane	7 (4,8)	7 (11,9)	0,071
Ugradnja stalnog srčanog vodiča (u bolnici i nakon praćenja)	2 (1,4)	0 (0,0)	0,504
Bolnički/30 dnevni mortalitet	1 (0,7)	1 (1,7)	0,496
Smrtni ishod nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	17 (11,7)	4 (6,8)	0,446
Srednji gradijent preko AV (mmHg)*	18,6 ± 6,7	13,6 ± 4,1	0,001
Srčani uzrok smrti nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	8 (5,5)	2 (3,4)	0,408
Ukupni broj šloga nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	7 (4,8)	2 (3,4)	0,490
Infektivni endokarditis valvule nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	2 (1,4)	1 (1)	0,643
Reoperacija valvule nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine	1 (0,7)	1 (1,7)	0,496

Legenda: Podaci su prikazani kao n(%);*Podaci su prikazani kao aritmetička sredina±sd;

Grafikon 11. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenata koji su imali imali PPM u grupi šavnih i bešavnih valvula nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine

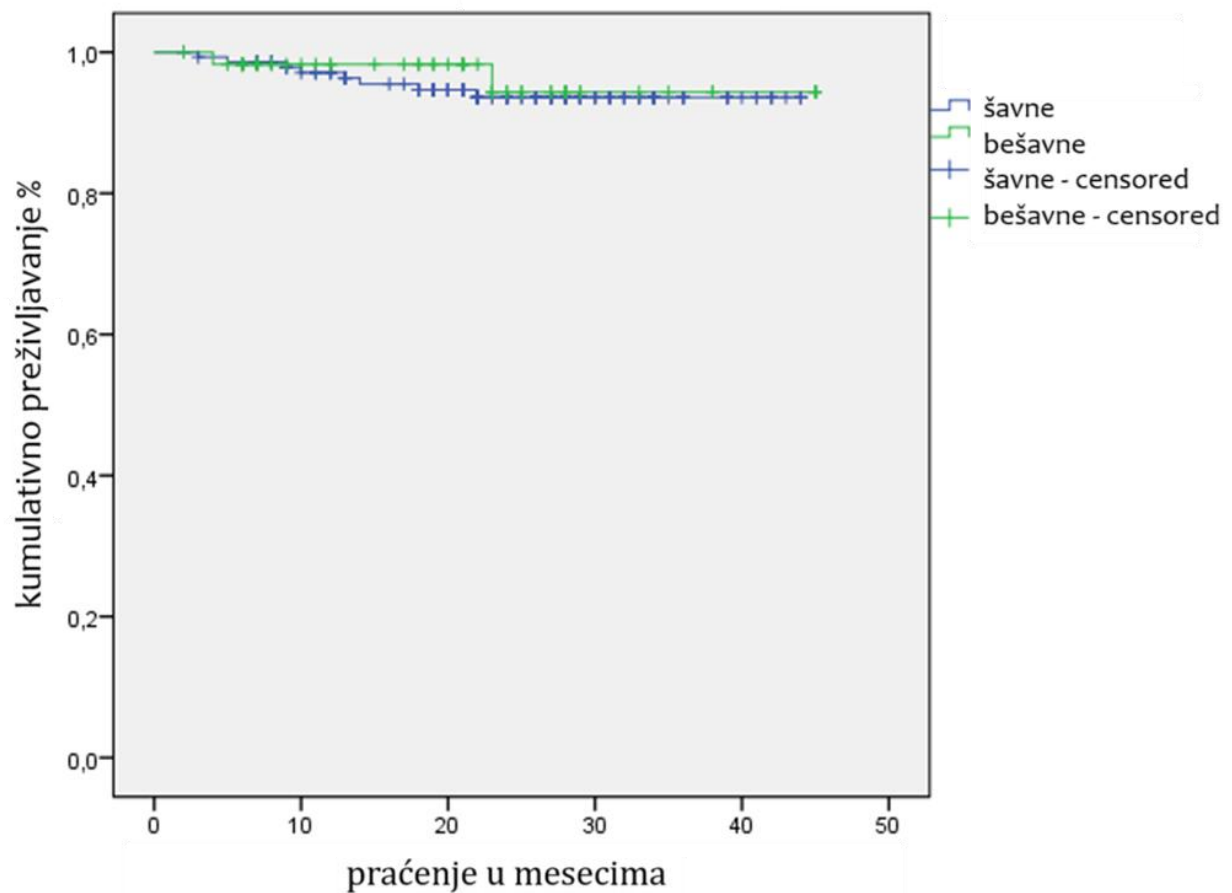


Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,339	1	,561

Test of equality of survival distributions for the different levels of konvencionalana vs perceval.

Grafikon 12. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenata koji su imali PPM u odnosu na srčani uzrok smrti u grupi šavnih i bešavnih valvula nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine

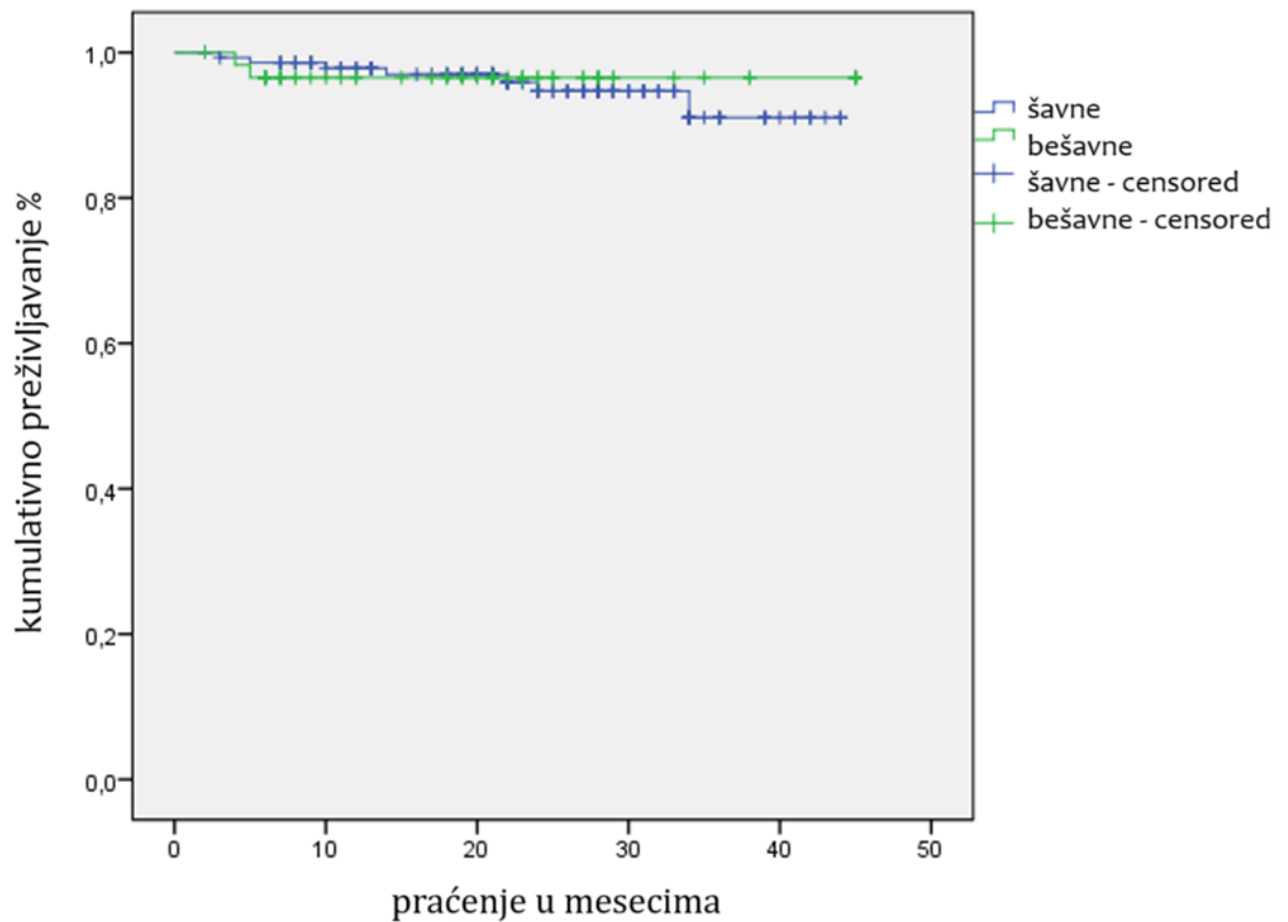


Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,152	1	,697

Test of equality of survival distributions for the different levels of konvencionalana vs perceval.

Grafikon 13. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenata koji su imali PPM u odnosu na pojavu šloga u grupi šavnih i bešavnih valvula nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine

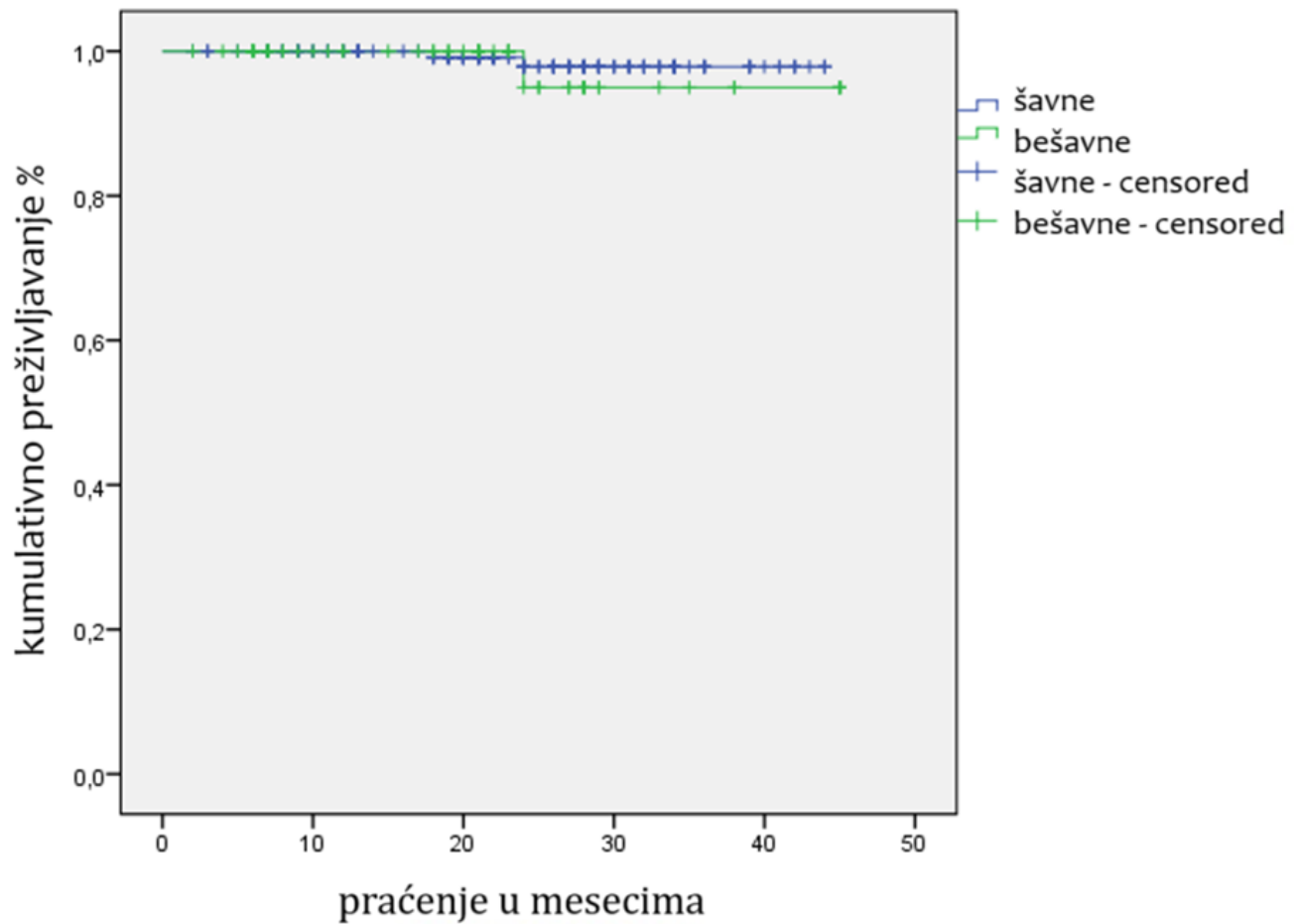


Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,046	1	,830

Test of equality of survival distributions for the different levels of konvencionalana vs perceval.

Grafikon 14. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenata koji su imali PPM u odnosu na pojavu endokarditisa u grupi šavnih i bešavnih valvula nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine

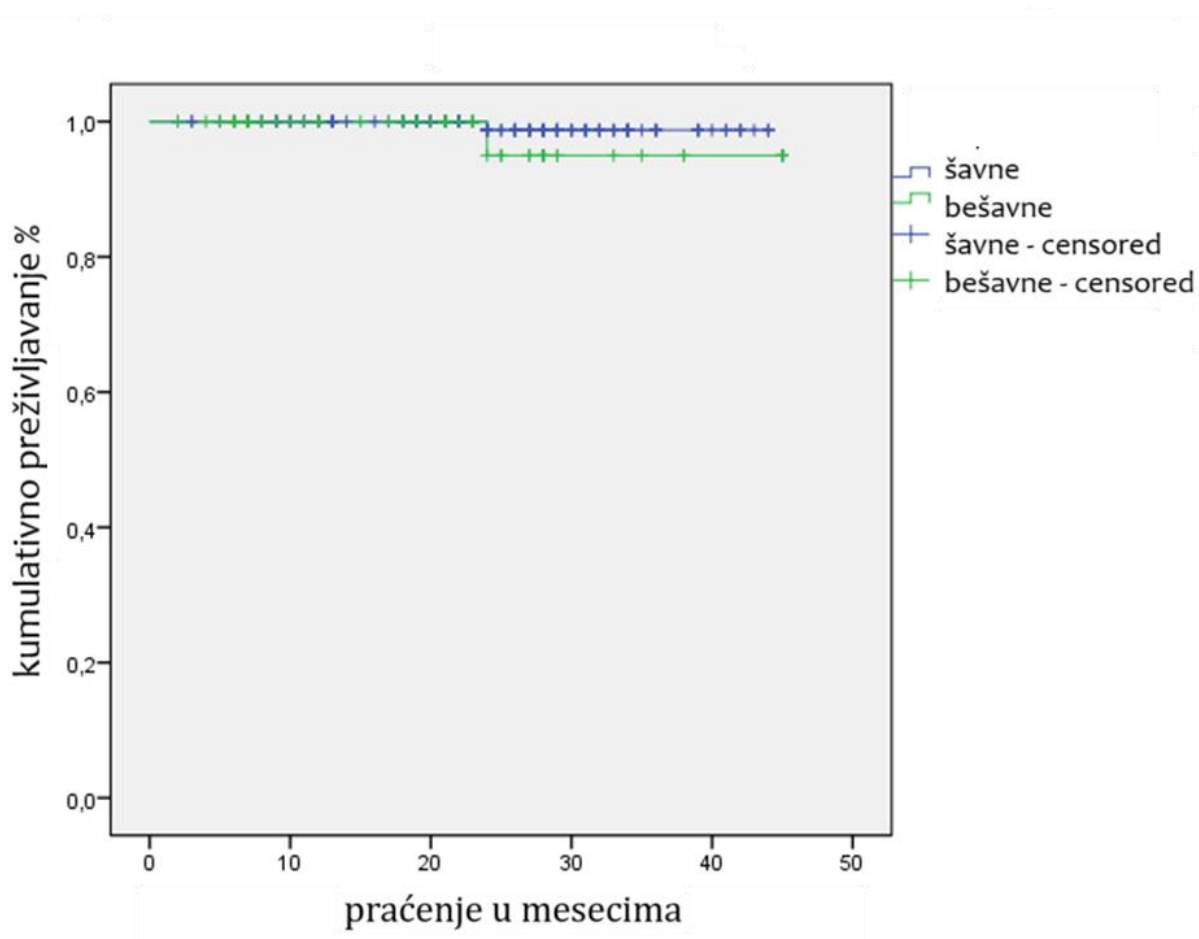


Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,253	1	,615

Test of equality of survival distributions for the different levels of konvencionalana vs perceval.

Grafikon 15. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja pacijenata koji su imali PPM u odnosu na potrebu za reoperacijom u grupi šavnih i bešavnih valvula nakon prosečnog perioda praćenja od 2 godine



Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,113	1	,291

Test of equality of survival distributions for the different levels of konvencionalana vs perceval.

Tabela 19. Univarijantna Koks regresija - faktori udruženi sa svim uzrocima smrtnog ishoda u celom uzorku pacijenata sa PPM-om nakon srednjeg vremena praćenja od dve godine

Parametri	HR	95% CI	p
Godine života	1,09	1,01-1,19	0,039
Pol	0,55	0,21-1,41	0,212
Šavna valvula prema bešavnoj valvuli	0,72	0,24-2,16	0,563
Indeks telesne težine	0,98	0,88-1,10	0,774
Diabetes mellitus	1,19	0,46-3,07	0,722
Hipertenzija	1,04	0,24-4,45	0,961
Hiperlipidemija	0,69	0,29-1,64	0,406
Periferna vaskularna bolest	1,05	0,35-3,16	0,929
Hronična bubrežna slabost	1,53	0,45-5,19	0,497
Preoperativni šlog	1,61	0,37-6,99	0,520
Pušenje	0,82	0,35-1,96	0,658
NYHA	2,66	1,23-5,76	0,013
Angina	1,16	0,49-2,75	0,740
Dispneja	2,29	0,72-6,80	0,136
Sinkopa	0,72	0,24-2,14	0,553
Ejekciona frakcija leve komore	0,97	0,94-1,00	0,071
Masa miokarda leve komore	1,00	0,99-1,01	0,115
AVA pre operacije	0,85	0,08-9,18	0,892
Preoperativni EuroScore II	1,09	1,05-1,13	<0,001
Sternotomija	2,08	0,80-5,37	0,131
Ministernotomija	0,30	0,09-1,02	0,054
Torakotomija	1,58	0,45-5,45	0,471
Veličina valvule	1,23	0,95-1,60	0,121
Dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije	1,01	0,99-1,02	0,444
Dužina srčanog aresta	1,00	0,98-1,03	0,732
Dužina mehaničke ventilacije	1,00	1,00-1,00	0,001
Boravak u jedinici intenzivne nege	1,04	1,01-1,03	<0,001
Pleuralni izlivi	0,97	0,13-7,32	0,979
Perikardni izlivi	1,55	0,21-11,58	0,672
Srednji gradijent na otpustu	1,55	0,21-11,58	0,672

Legenda: HR-hazard ratio; CI-confidence interval-interval poverenja; NYHA-New York Health Academy klasifikacija Njujorškog udruženja kardiologa; AVA-aortic valve area-površina aortne valvule; * ugradnja trajnog srčanog vodiča, infektivni endokarditis valvule i reoperacija valvule

Tabela 20. Multivarijantna Koksova regresija - faktori udruženi sa svim uzrocima smrtnog ishoda u celom uzorku pacijenata sa PPM-om nakon srednjeg vremena praćenja od dve godine

Parametri	HR	95% CI	p
Godine života	1,04	0,95-1,13	0,362
Pol	0,45	0,13-1,56	0,210
NYHA	2,66	1,23-5,76	0,013
dispneja	1,96	0,53-7,19	0,310
Ejekciona frakcija leve komore	1,02	0,97-1,08	0,357
Masa miokarda leve komore	1,00	0,99-1,01	0,597
Preoperativni EuroScore II	1,08	1,01-1,15	0,013
Sternotomija	1,68	0,56-4,98	0,348
Veličina valvule	1,17	0,80-1,72	0,399
Dužina mehaničke ventilacije	0,99	0,99-1,00	0,402
Boravak u jedinici intenzivne nege	1,05	1,01-1,10	0,020

Legenda: HR-hazard ratio; CI-confidence interval-interval poverenja; NYHA-New York Health Academy klasifikacija Njujorškog udruženja kardiologa;

5. DISKUSIJA

Kako je aortna stenoza (AS) najčešće degenerativno valvularno oboljenje srca, tako je hirurška zamena aortne valvule jedna od najčešće izvođenih operacija u kardiohirurgiji. Predstavlja zlatni standard u lečenju više od 50 godina unazad, sa operativnim mortalitetom kod izolovane procedure od 0,5 do 1% u centrima sa velikim iskustvom (136). Predstavlja i definitivnu terapiju koja poboljšava simptome, kvalitet života i omogućava dugoročno preživljavanje pacijenata, koje je komparabilno sa opštom zdravom populacijom istog uzrasta (137, 138). U suprotnom, simptomatska aortna stenoza značajno skraćuje životni vek pacijenta na 2 do 5 godina.

Izbor veštačke valvule prilikom operacije aortne stenoze zavisi kako od individualnih karakteristika pacijenta (starosna dob, funkcija srca, veličina anulusa, druge pridružene bolesti) tako i do specifičnih karakteristika svake proteze (dugotrajnost, hemodinamski profil, trombogenost, otpornost na infekcije, raspoloživost). Kod lečenja AS u najvećem broju slučajeva kardiohirurg se odlučuje na odabir nekog tipa biološke ili mehaničke valvule. Evropsko udruženje kardiorakalne hirurgije preporučuje ugradnju bioloških proteza kod pacijenata starijih od 65 godina a mehaničkih valvula kod pacijenata mlađih od 60 godina (7). U poslednjih 15 godina nacionalni registri beleže značajno povećanje upotrebe bioloških valvula na svetskom nivou, čak i u starosnoj kategoriji od 55-60 godina (139, 140). Objašnjenje ove činjenice leži u izbegavanju doživotne upotrebe antikoagulantne terapije sa ugradnjom biološke valvule. Ali, postoji opravdani rizik od potreba za reoperacijom, usled ograničenog trajanja biološkog tkiva i strukturalne deterioracije valvule, naročito ugradnjom u mlađoj životnoj dobi. Iz tog razloga, od pojavljivanja bioloških valvula na tržištu, 60-tih godina, postoji potreba za njihovim neprekidnim tehničkim usavršavanjima kako bi se povećala trajnost, olakšala tehnika implantacije, smanjila opstruktivnost u krvnoj struji, smanjila trombogenost i povećala otpornost na infekcije.

Međutim, nekada preoperativne karakteristike pacijenata kao što su starosna dob preko 80 god, pridružena srčana i nesrčana oboljenja, reoperacije na srcu i oslabljena funkcija srca mogu višestruko povećati perioperativni morbiditet i mortalitet. Kod ovih pacijenata, u poslednjih deset godina, transkateterska implantacija aortne valvule (TAVI) predstavljala je manje invazivnu alternativu hirurškoj zameni (141). Danas, TAVI procedura je ravnopravan modalitet lečenja kod pacijenata sa visokim hirurškim rizikom, štaviše, sa tendencijom ka značajnijoj ulozi u budućnosti i kod onih sa srednjim i niskim operativnim rizikom (142, 143). Pojava novih, bešavnih hirurških i TAVI valvula kao i razvoj ovih valvula istog koncepta, kreće se paralelno od 2007. godine. To su valvule koje se u nerazvijenom obliku pozicioniraju u nivou aortnog anulusa i uz pomoć balona pod pritiskom se razvijaju i priljubljuju za anulus.

U hirurškom smislu, jednostavnost implantacije bešavnih proteza omogućava minimalno invazivni pristup i manju traumu sa bržim oporavkom pacijenta (144). Dok prednost u odnosu na TAVI proceduru je što se bešavna proteza implanira nakon uklanjanja teško kalcifikovane aortne valvule. To smanjuje rizik od kasnije pojave šloga, paravalvularne regurgitacije i potencijalne pojave infektivnog endokarditisa u odnosu na TAVI valvulu. Sa druge strane, prednosti TAVI pristupa ogledaju u izbegavanju potrebe za otvaranjem grudnog koša, ekstrakorporalnom cirkulacijom i miokardnom ishemijom (145). Svakako, dalja istraživanja moraju biti sprovedena, uzimajući u obzir češću pojavu paravalvularne regurgitacije, ugradnje stalnog srčanog vodiča, kasnijeg šloga i samu dugotrajnost TAVI valvula pogotovo zbog tendencije ugradnje u sve mlađoj životnoj dobi (146-148). Takođe, operativni rezultati hirurške zamene aortne valvule se

moraju poboljšavati kako bi bili komparabilni sa transkateterskim, što je svakako moguće upotrebom bešavnih ventila minimalno invazivnim pristupom.

Kada se govori o bešavnoj tehnologiji ventila namenjenih za hiruršku upotrebu, eksperimentalne i kliničke studije su objavljene ranih 60-tih godina sa ciljem da se omogući lakša ugradnja i skрати operativno vreme (149, 150). Međutim, ovaj koncept je napušten zbog mnogobrojnih komplikacija uključujući paravalvularnu regurgitaciju kao i trombozu ventila sa perifernom embolizacijom. Posle 20 godina, nakon tehničkih usavršavanja ovih ventila ponovo su usledila testiranja prvo na životinjama da bi se konačno ovaj tip ventila implantirao kod čoveka 2007. godine (151). Tako da sada postoji najduže kliničko iskustvo hirurški implantirane bešavne ventile od 16 godina. Od tri inicijalno testirana modela na tržištu su dostupna dva, Perceval® ventila od Sorin-a, a kasnije od Liva Nova-e i Corcym-a i Intuity® brzo šireća proteza od Edwards Lifesciences-a. Bešavna 3f Enable® od ATS, kasnije od Medtronic-a, povučena je sa tržišta 2014. godine najverovatnije zbog povećanog rizika od migracije sa aortnog anulusa. Za sada, u našoj zemlji je u upotrebi jedino Perceval ventila koja je predmet istraživanja ove doktorske disertacije.

Suštinski, Perceval ventila je jedina potpuno bešavna proteza. Listići su izgrađeni od goveđeg perikarda i pričvršćeni su u samoširećem nitinolskom stentu. Inače, nitinol, legura od nikla i titanijuma, ima veliku sposobnost vraćanja u prvobitan oblik nakon deformacije (8-10 puta veću snagu od čelika). Stent se sastoji od dva naležuća prstena: jedan koji se pozicionira na aortni anulus a drugi na ascedentnu aortu. Oni su međusobno spojeni sa 9 stratova sinusoidnog oblika koji naležu na sinuse Valsalva (152). Tako adaptiran anatomiji aorte i aortnog korena, stent prati njihove pokrete i tako smanjuje stres na listiće što povećava njihovu trajnost. Stent je obložen taknim slojem karbonskog filma radi bolje biokompatibilnosti i hemodinamike. Ovako dizajniran stent omogućava potpuno „atraumatsko“ skupljanje pomoću specijalnog mehanizma. Tek nakon pozicioniranja ventile na očišćeni anulus pomoću šavova vodiča, otpušta se mehanizam koji dozvoljava stentu da se razvije u prvobitno „memorisano“ stanje, funkcionalne ventile. Dodatno prijanje ventile za zidove aortnog korena osigurava se balonom pod pritiskom.

U okviru evropske multicentrične nerandomizovane pilot studije, u periodu od aprila 2007. do februara 2008. godine implantirano je prvih 30 Perceval ventila radi ispitivanja izvodljivosti i bezbednosti nove tehnologije (151, 153). Ova prva faza ispitivanja izvedena je u tri Evropska centra u Luvenu (Belgija), Masi (Italija) i Ninningu (Nemačka). Bila je usmerena na dobijanje perioperativnih rezultata i jednogodišnje ishode nakon implantacije. Pacijenti uključeni u studiju imali su povišen rizik od operacije: preko 75 godina, NYHA funkcionalni status III i IV, Logistic EuroScoreII>5%. Operativni mortalitet je iznosio 3,3% (1/30). Nakon ranog perioda praćenja od godinu dana nije bilo pojave migracije ventile ali su dva pacijenta imala umerenu paravalvularnu regurgitaciju.

Druga faza ispitivanja izvedena je u periodu od januara 2009. godine do januara 2010. godine i uključila je 150 pacijenata u 9 Evropskih institucija. Glavni cilj je bio usmeren na kliničke i hemodinamske performanse Perceval ventile nakon 3-6 meseci od ugradnje. CAVALIER studija kao treća faza, počela je februara 2010. godine uključila je 658 pacijenata u 25 institucija (154). Ova studija je ispitala efikasnost ugradnje Perceval ventile kod pacijenata starijih od 65 godina. Na osnovu ove studije pokazano je da je ventila bezbedna za ugradnju, da ima dobar hemodinamski profil nakon implantacije sa malim brojem komplikacija i da je tehnika ugradnje reproducibilna i zahteva kratak period učenja. Tako da Perceval dobija CE sertifikat 2011. godine za

hirurško lečenje aortne stenoze kod pacijenata starijih od 75 godina, da bi 2012. godine se starosna kategorija proširila i na starije od 65 godina. Januara 2016. godine Perceval valvula dobija i upotrebnu dozvolu u Americi (engl. Food & Drug Administration approval – FDA). Krajem 2016. godine ugrađena je i prva Perceval proteza na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ kod pacijentkinje sa teškom aortnom stenozom i procenjenim malim aortnim anulusom od 19 mm. Nakon edukacije hirurga novom tehnologijom, rutinska upotreba ove valvule je otpočela dve godine kasnije.

Univerzitetska bolnica Luven (Belgija), jedan od tri centra iz pilot studije, nastavila je korišćenje ove valvule na dnevnom nivou. Tako da je to bolnica sa najdužim iskustvom upotrebe Perceval valvule od 16 godina. Rezultate nakon 11-togodišnjeg iskustva sa implantiranih 468 valvula prikazani su 2019. godine na 99. sastanku Američkog udruženja torakalne hirurgije (155). Sa srednjim periodom praćenja od 3,5 godine i prosečnom starošću pacijenata od 79 godina pokazani su komparabilni rezultati sa drugim biološkim valvulama iste prosečne starosti pacijenata. Naime, mortalitet je iznosio 14,8% a srednji gradijent pritiska preko valvule bio je 13 ± 6 mmHg. Potreba za eksplantacijom valvule bila je neophodna kod četiri pacijenta usled infektivnog endokarditisa i kod jednog pacijenta zbog strukturalne valvulovularne deterioracije nakon 7 godina praćenja. Revizija implantacione tehnike, kod poslednjih 190 slučajeva, dovela je do pada potrebe za ugradnjom stalnog srčanog vodiča sa 7,9% na 4,7% (156). Naime, primećeno je, da hirurzi prilikom merenja anulusa meračima, u graničnim slučajevima, uglavnom se odlučuju za odabir veće proteze nastojeći da preduprede njenu migraciju kao i da poboljšaju hemodinamske osobine. Međutim, prilikom odabira veće proteze ne dolazi do prolapsa listića zbog nepotpunog otvaranja kaveza valvule, tako da listići prave turbulenciju i veće gradijente pritiska krvi u sistoli kao i posledičnu centralnu regurgitaciju u diastoli. Takođe, veći pritisak proteze na izlazni trakt prouzrokuje veću stopu pojave bloka grane i potrebe za ugradnjom stalnog srčanog vodiča. Primenom novih preporuka dolazi do smanjenja gradijenata pritiska preko valvule i stope ugradnje stalnog pejsmejкера (157).

Procenjuje se da do danas u svetu ima oko 100.000 implantiranih Perceval valvula. Da bi se dokazala njena dugotrajnost potrebno je višegodišnje praćenje. Za sada postoje tri velike studije, iz tri već pomenuta centra, sa više od 10 godina iskustva implantacije ove valvule (158-160). Takođe, za dalju analizu i poređenje podataka dugotrajnosti i perioperativnih komplikacija Perceval valvule, važno je napomenuti tri njene ključne vremenske epizode od 2007-2017, 2017-2019 i 2020. god. do danas. Naime, 2017. god je izdata preporuka o novom načinu merenja valvula zbog česte pojave ugradnje veće proteze, što može uticati na njeno brže propadanje. Dok se krajem 2019. na tržištu pojavljuje nova Perceval Plus valvula sa naprednijom tehnologijom (engl. FREE treatment) antimineralizacione pripreme goveđeg perikarda (161). Da li će ove navedene izmene poboljšati trajnost Perceval valvule, prevashodno kod mlađih pacijenata, pokazaće naredne studije.

Kako bi se dokazale potencijalne perioperativne prednosti ugradnje bešavne u odnosu na šavne, konvencionalne, valvule najvalidnije su prospektivne randomizovane studije sa dugogodišnjim praćenjem. Prva, i za sada jedina, multicentrična randomizovana PERSIST-AVR studija je dizajnirana radi poređenja i praćenja Perceval bešavne valvule sa standardnom šavnom valvulom nakon jedne i 5 godina (162). Tokom dvogodišnje randomizacije, od 2016. do 2018. godine, i nakon jednogodišnjeg praćenja 910 pacijenata iz 47 centara nije pokazana razlika u stopi mortaliteta, infarkta miokarda, šloga i potrebe za reintervencijom između bešavne i šavne valvule. Perceval grupa je imala značajno kraće operativno vreme u odnosu na konvencionalnu grupu

(ekstrakorporalna cirkulacija 71.0 min prema 87.8 min i srčanog aresta 48.5 min prema 65.2 min). Takođe potreba za dobijanjem stalnog srčanog vodiča bila je veća u Perceval grupi 11.1% prema 3.6% u konvencionalnoj (163). Istraživanje je pokazalo da se čak 25% novonastalog bloka grane dešavalo nakon implantacije Perceval valvule veličine XL. Ova veličina je u međuvremenu redizajnirana što je dovelo do smanjivanja stope ugradnje trajnog vodiča. Petogodišnje praćenje je završeno decembra 2023. godine.

Ova doktorska disertacija je i prva studija u Srbiji koja omogućava sagledavanje preživljavanja i valvularnih karakteristika kod pacijenata lečenih zbog teške AS, ugradnjom konvencionalne, šavne valvule u odnosu na novu bešavnu Perceval valvulu. S obzirom na skoro 10 puta veću cenu šavnih valvula, jedna je od nekoliko studija koja je sprovedena u zemljama sa srednjim nivoom novčanog dohotka. Naša studija je pokazala slično preživljavanje pacijenata kao i stopu postoperativnih komplikacija u grupi šavnih u odnosu na grupu bešavnih valvula, nakon srednjeg vremena praćenja od 2 godine. U konvencionalnoj grupi umrlo je 13,9% a u Perceval grupi 10,9% pacijenata nakon perioda praćenja. Nije bilo razlike u preživljavanju između grupa muškaraca i grupa žena. Isti tip studije koja je sprovedena u Turskoj, samo sa manjim brojem pacijenata od naše studije, pokazao je da nema razlike u mortalitetu i morbiditetu kod ove dve grupe pacijenata (164). U skladu sa prethodnim studijama (162, 163, 165), operativna vremena, trajanje ekstrakorporalne cirkulacije i srčanog aresta, značajno su bila kraća u Perceval grupi u odnosu na konvencionalnu grupu. Naše istraživanje je pokazalo da su stariji pacijenti, sa većim preoperativnim EuroScore II, postoperativnim neurološkim komplikacijama kao i komplikacijama vezanih za valvulu imali veću verovatnoću lošijeg ishoda. Takođe, podaci govore da pacijenti koji su dobili Perceval valvulu su češće bili operisani minimalno invazivnim pristupom, kroz ministernotomiju ($p=0,049$) a značajnije češće kroz prednje-bočnu torakotomiju ($p<0,001$) nego pacijenti koji su dobili konvencionalni zalizak. Na osnovu ove činjenice, očekivalo bi se da je krvarenje i potreba za transfuzijom krvi bila manja u Perceval grupi. Međutim, rezultati govore, da i pored slične stope revizija zbog krvarenja, broj tranfuzija koncentrovanih eritrocita je bio veći u Perceval grupi nego u konvencionalnoj. Ti rezultati su u suprotnosti sa nalazima studija sprovedenih u visoko razvijenim zemljama (165). Podaci iz literature govore o pojavi prolazne trombocitopenije koja se javlja trećeg do petog postoperativnog dana nakon ugradnje Perceval proteze ali bez potrebe za transfuzijom krvi (166, 167). Svakako, neophodno je sprovesti detaljnije istraživanje kako bi se utvrdili potencijalni uzroci veće potrebe za transfuzijom krvi u našoj Perceval grupi.

Belgijska prospektivna studija pokazuje da su nakon 11-godišnjeg iskustva sa Perceval valvulom imali prosečni period praćenja pacijenata od 3 godine (168). Ukupni mortalitet u ovoj studiji je nakon 2 godine bio nešto veći nego u našoj studiji (13,2% prema 10,9%). Objašnjenje se nalazi u razlici u preoperativnom EuroScore-u II u Belgijskoj u odnosu na našu kohortu (5,1 prema 2,3). U našoj studiji on je bio jedan od nezavisnih prediktora ukupnog mortaliteta nakon perioda praćenja. Ovaj skor predstavlja meru preoperativnog zdravstvenog stanja i predikciju perioperativnih loših ishoda posle hirurgije bez komplikacija. U našoj kohorti, 10 pacijenata je imalo EuroScore II preko 8. Pored predviđenog 30-dnevnog mortaliteta od 10% (1/10), 40% pacijenata je preminulo nakon dvogodišnjeg perioda praćenja. Naravno, treba uzeti u obzir i skorašnju COVID 19 pandemiju koja je u mnogome doprinela mortalitetu ove vulnerabilne grupe pacijenata. Prema vodičima (6, 7), pacijenti koji imaju EuroScore II iznad 8 se preporučuju za TAVI proceduru. Međutim, u Srbiji, TAVI procedura do kraja

2021. godine je bila rezervisana samo za pacijente koji su mogli da sami snose troškove lečenja, jer zdravstveni fond nije pokrивao troškove ovog lečenja u periodu naše studije. Takođe kod pacijenata sa EuroScore II između 4 i 8 preporučena je ili hirurška zamena AV ili TAVI procedura. Kod ovih pacijenata preoperativno ispitivanje, u smislu procene mogućnosti reverznog miokardnog remodelinga, stepena aortne kao i mitralne regurgitacije su ključni u procesu odluke o opciji lečenja, a radi postizanja boljih dugogodišnjih rezultata (169).

U našem istraživanju, nezavisni prediktori mortaliteta posle implantacije biološke valvule bili su i pojava šloga, komplikacije vezane za valvulu kao što su infektivni endokarditis, implantacije stalnog srčanog vodiča i potreba za reoperacijom. Reoperacije nakon prosečnog dvogodišnjeg praćenja u našoj studiji, bile su zbog deterioracije funkcije valvule usled infektivnog endokarditisa. Češće komplikacije koje se viđaju nakon ugradnje Perceval valvule u odnosu na konvencionalnu jesu pojava paravalvularne regurgitacije i poremećaji u sprovođenju srčanog ritma (170). Podaci iz literature pokazuju da mali procenat (2,3%) ima paravalvularnu regurgitaciju posle Perceval proteze (170). U našoj studiji, samo je jedan pacijent (1%) imao na otpustu blagu paravalvularnu regurgitaciju (do 1+). A kada poredimo poremećaje u sprovođenju, značajno veći broj pacijenata imalo je blok grane nakon Perceval valvule nego nakon konvencionalnog biološkog zaliska ali se to nije odrazilo na razliku u potrebi za ugradnjom stalnog srčanog vodiča između ove dve grupe. Verovatno uzrok malog procenta od 3% ugradnje stalnog pejsmejкера nakon Perceval valvule, u odnosu na početna iskustva u drugim studijama, je brzo prepoznavanje i primena adekvatne hirurške tehnike implantacije ove bešavne valvule (171).

Nakon našeg šestogodišnjeg iskustva sa Perceval valvulom možemo potvrditi njenu veliku upotrebljivost pogotovu u slučajevima kada njenom ugradnjom preveniramo mnoge potencijalne perioperativne komplikacije. Korisnost se ogleda kada želimo da smanjimo manipulaciju aortnog korena i ascedentne aorte naročito kada su ovi segmenti pokriveni kalcijumskim pločama. U ovakvoj situaciji, ugradnjom bešavne proteze smanjuje se verovatnoća mobilizacije kalcijumskog detritusa i prevenira perioperativna incidencija cerebrovaskularnog događaja. U slučajevima malog aortnog anulusa u odnosu na površinu tela pacijenta, lakše je uvođenje i implantacija odgovarajuće veličine Perceval valvule na anulus nego šavne biološke valvule. Ova situacija je najčešće prisutna kod malih gojaznih žena sa tankim i fragilnim tkivom aorte. Ovo potvrđuju i rezultati naše studije sa značajno većom zastupljenosti ugradnje Perceval proteze kod osoba ženskog pola. Takođe, kod pacijenata sa udruženim hroničnim bolestima upotrebom Perceval valvule moguće je kroz minimalno invazivni pristup smanjiti operativno vreme što je ključno u smanjenju tkivnog oštećenja a radi bržeg i kompletnijeg postoperativnog oporavka.

Naravno, trebalo bi naglasiti i neke potencijalne nedostatke Perceval valvule. Iako je u našoj studiji paravalvularna regurgitacija bila retka komplikacija posle ugradnje Perceval valvule, ova pojava može predstavljati ozbiljan problem. Paravalvularna insuficijencija najčešće se dešava usled nekompletne dekalifikacije aortnog anulusa, prisustva njegove bikuspidne konfiguracije sa dubokim sinusima ili neodgovarajućeg odnosa dijametra aortnog anulusa i sinotubularne spojnice. U tim slučajevima dolazi do nekompletnog naleganja valvule na aortni anulus i ascedentnu aortu. Dijagnoza umerene do teške paravalvularne regurgitacije odmah nakon implantacije na intraoperativnoj ehokardiografiji, zahteva ponovno pozicioniranje Perceval valvule. Međutim, naredno zaustavljanje hipertrofičnog srčanog mišića može predstavljati potencijalni problem u smisli njegovog oporavka. Uprkos ovim situacijama,

koje se inače mogu preduprediti, Perceval valvula ima svoje značajno mesto za već pomenutu podgrupu pacijenata.

Takođe, ostaje da se ispita strukturalna deterioracija Perceval valvule i posle više od 15 godina praćenja. Pored očekivano povoljnih implantacionih i hemodinamskih karakteristika neophodno je znati i trajnost ove valvule. Sagledavajući rezultate iz tri najveće studije o Percevalu sa prosečnim praćenjem od 10 godina i blizu 3000 pacijenata, potrebu za reoperacijom valvule imalo je 56 pacijenata (158-160). Hirurška zamena je izvedena kod 13 pacijenata dok je kod 43 pacijenta učinjen TAVI u valvulu, što je ukupno 56 slučajeva nakon 10.839 pacijentovih godina. Tako da je incidenca strukturalne valvularne deterioracije Percevala bila 0,6% po pacijentovoj godini. Naravno, prosečan period praćenja od 2 godine u našoj studiji nije dovoljan kako bi nam pokazao nivo pouzdanosti. Nastavak praćenja naše kohorte omogućio bi dobijanje podataka o trajnosti i održavanju hemodinamskih karakteristika valvule.

Naša studija ima i neke limitirajuće faktore u ispitivanju preživljavanja i komplikacija nakon ugradnje šavnih i bešavnih valvula. I pored toga što smo uspeli da dobijemo podatke o kliničkom statusu za sve pacijente koji su operisani na našem Institutu, radi se manjoj veličini uzorka u poređenju sa drugim multicentričnim studijama u visoko razvijenim zemljama. Dalje, ovo istraživanje je retrospektivno i nerandomizovano što otvara raspravu o pristrasnosti selekcije pacijenata za dobijanje tipa valvule. Mada, ovaj nedostatak, pri upoređivanju dve navedene grupe pacijenata, je donekle umanjen korišćenjem propensity score-a. Tako da su rezultati prospektivne randomizovane studije potrebni da nam daju odgovor na dugogodišnju pouzdanost Perceval valvule (162).

Drugi cilj studije je bio da se analizira stepen oporavka hemodinamskih karakteristika leve komore nakon lečenja aortne stenozе zamenom aortne valvule šavnom odnosno bešavnom valvulom. Preoperativni ehokardiografski parametri koji pored kritičnog suženja površine aortne valvule, determinišu tešku aortnu stenozu su povećani transvalvularni gradijenti pritiska (maksimalni i srednji) sa povećanjem debljine zidova i dimenzija leve komore. Izračunavanjem mase i indeksirane mase miokarda utvrđuje se težina hipertrofije leve komore. Ona je prepoznata kao faktor rizika srčanog mortaliteta i morbiditeta (172, 173). Zamena aortne valvule, dovodi do regresije hipertrofije koja predstavlja osnovnu determinantu smanjenja potrošnje kiseonika i produžavanja dugovečnosti srčanog mišića. (174-176). Kod velikog broja pacijenata, najveći stepen regresije mase leve komore se dešava u prvih 6 meseci do godinu dana nakon intervencije. Mada, kod određenog broja pacijenata regresija može biti i nepotpuna u ovom periodu (174, 175). Treba naglasiti da je hipertrofija leve komore uzrokovana aortnom stenozom potpuno drugi entitet od one koja se dešava kao odgovor na esencijalnu hipertenziju (176). Shodno tome, ako znamo da je oko 90 % naših pacijenata u obe ispitivane grupe imalo preoperativno određeni stepen hipertenzije, potpuno je neosnovano očekivati da će regresija hipertrofije biti vremenski ekvivalentna kod svih ispitanika.

U ovoj studiji, ehokardiografska kontrola je bila nakon prosečno dve godine, od minimalnih 6 meseci do maksimalnih 45 meseci, što je svakako bio dovoljan period da kod većine pacijenata dovede do početnog ali i najvećeg stepena regresije mase hipertrofičnog srca. Kontrola je u odnosu na preoperativni nalaz pokazala značajni stepen smanjenja prosečne vrednosti mase miokarda i indeksirane mase leve komore nakon ugradnje i konvencionalnog zaliska i Perceval valvule. Takođe, došlo je i do statistički značajnog pada transvalvularnih gradijenata pritiska u obe grupe u odnosu na preoperativne vrednosti, s tim da su se gradijenti pritiska preko valvule još značajnije

spuštali u Perceval grupi u odnosu na konvencionalnu grupu nakon perioda praćenja (grafikoni 7 i 8). Kada uporedimo naše Perceval rezultate sa sličnom studijom sprovedenoj u Nemačkoj, srednje vrednosti indeksirane mase leve komore na kraju praćenja su bile manje u našoj studiji nego u njihovoj ($106,7 \text{ g/m}^2$ prema $119,7 \text{ g/m}^2$). Objašnjenje se nalazi u dužini srednjeg vremena praćenja naše u odnosu na Nemačku kohortu (24 meseca prema 13,5 meseci) kao i u prosečnoj starosti kohorti (72 godine prema 77 godina) (177). Naime, kraće vreme praćenja dovodi do nekompletnije regresije mase a starija populacija je duže vremena bila izložena hipertrofiji leve komore koja može da postane ireverzibilnija na regresiju zbog pojave miokardne fibroze (178, 179).

Međutim, značajno bolje hemodinamske karakteristike nisu pokazale statističku bitniju razliku u prosečnoj razlici veličine regresije indeksirane mase i mase leve komore u Perceval grupi u odnosu na konvencionalnu grupu nakon perioda praćenja. Nepostizanje značajnije razlike može se objasniti statistički učestalijom pojavom blage (7%) i umerene (7%) transvalvularne aortne insuficijencije nakon perioda praćenja u Perceval grupi što je svakako moglo uticati na obim stepena regresije mase leve komore. Ali, treba imati na umu i da je prosečna indeksirana regredirana masa pacijenata u Perceval grupi bila mnogo bliže normalnim vrednostima što nam govori da je već dosta pacijenata i postiglo pun obim regresije mase miokarda nakon perioda praćenja.

Takođe, pored tipa i vrste valvule i brojni drugi faktori mogu uticati na brzinu i stepen postoperativne regresije mase. Među njima su preoperativni stepen mase leve komore, esencijalna hipertenzija, rezidualni transaortni gradijenti pritiska i prisustvo ishemijske bolesti srca. Prethodne studije su indentifikovale da je preoperativna masa leve komore najvažnija determinanta postoperativne regresije mase tj. da pacijenti sa većom preoperativnom masom pokazuju veći stepen redukcije mase leve komore postoperativno, a nakon ugradnje istog tipa i veličine aortne valvule (179-181). Obzirom da su u našem istraživanju pacijenti u konvencionalnoj grupi imali preoperativno značajno veću masu leve komore nego u Perceval grupi, očekivalo bi se u toj grupi i značajnija regresija mase. Međutim, desilo se obrnuto. Objašnjenje može da bude u značajno većim rezidualnim transvalvularnim gradijentima pritiska u konvencionalnoj grupi nakon perioda praćenja, kad znamo da nije bilo koronarne bolesti u kohorti niti razlike u učestalostima hipertenzije među grupama preoperativno.

Drugi mogući razlog je prisustvo većeg procenta fibroze srca u konvencionalnoj grupi, koja negativno utiče na brzinu i stepen smanjenja mase leve komore (179, 182). Naime, pacijenti u konvencionalnoj grupi su preoperativno imali značajno niže vrednosti ejekcione frakcije i više prosečne vrednosti mase leve komore u odnosu na Perceval grupu, što nam govori u prilog geometrijskog remodelinga leve komore sa većom učestalosti ekscentrične hipertrofije srca sa miokardnom fibrozom (183). Međutim i pored toga pacijenti su u konvencionalnoj grupi značajno oporavili ejekcionu frakciju nakon perioda praćenja u odnosu na preoperativne vrednosti. Tako da ispitivanja stepena fibroze pomoću kardijalne magnetne rezonance (184), preoperativno i nakon zamene aortne valvule, dala bi nam bolji uvid o stepenu ireverzibilnosti regresije mase i geometrije leve komore kao i o izboru vrste valvule. Ispitivanja molekularnog nivoa hipertrofije i regresije mase leve komore izvršena su na animalnom modelu nakon hirurškog simuliranja aortne stenoze istog stepena (185). Istraživanje je pokazalo povećanje u ekspresiji ekstracelularnih gena za matriks-metaloproteinaze srca kao i njihovih brojnih inhibitornih tkivnih faktora u toku aortne stenoze. Nakon uklanjanja aortne stenoze, došlo je do neekvivalentne regresije ekspresije ovih gena kod animalnih modela. To govori u prilog da sama hemodinamska

inferiornost neke valvule ne mora nužno da bude uzrok smanjene regresije mase kod specifičnog fenotipa hipertrofije srca preoperativno. Buduća istraživanja su neophodna da nam pokažu molekularne mehanizme koji su odgovorni za postoperativnu regresiju mase nakon zamene aortne valvule. Na taj način bismo otkrili grupu pacijenata kod kojih bi kliničkim procedurama mogli da pospešimo usporenu rezoluciju hipertrofije nakon lečenja aortne stenoze.

Naša studija ima i limitirajuće faktore u ispitivanju hemodinamskog oporavka srčanog mišića nakon ugradnje konvencionalne odnosno Perceval valvule. Naime, 27% pacijenata nije došlo na zakazanu ehokardiografsku kontrolu uglavnom iz opravdanih razloga (lečenje drugih bolesti, udaljenost i ograničena mobilnost usled starosti, smrtni ishod pacijenta). Drugo, istraživanje je nerandomizovano tako da je selekcija pacijenata za dobijanje određenog tipa valvule bila po anatomskim i fizičkim karakteristikama pacijenta što je dovelo da se neki preoperativni hemodinamski parametri razlikuju između grupa. Treće, usled pandemije COVID-19, kontrolni pregledi nisu bili nakon vremenski ekvivalentnog perioda od hirurške intervencije za svakog pacijenta, tako da su u analizu ušli samo parametri sa prve i poslednje ehokardiografske kontrole.

Prisustvo i patient-prosthesis mismatch-a (PPM) nakon zamene aortne valvule može negativno uticati na funkcionalni kapacitet i udaljeno preživljavanje pacijenata. Tako da je treći cilj naše studije bila analiza stepena i uticaja PPM na perioperativne ishode. Definiše se kao nesrazmerni odnos efektivne površine otvora (EOA) ugrađene valvule sa hemodinamskim potrebama pacijenta (108). Postoje izmerene i prediktivne vrednosti EOA. Merenje EOA, transtorakalnim ehokardiografskim putem neposredno pre otpusta pacijenta, umnogome zavisi kako od same ehokardiografije tako i od dužine oporavka tj. trenutnih hemodinamskih parametara pacijenta. To je razlog dobijanja raznolikih nalaza, najčešće nižih vrednosti EOA sa procenjenim stepenom PPM-a. Da bi se izbegla ova ograničenja, u literaturi se najčešće koriste prediktivne vrednosti EOA. To su in vivo merene prosečne vrednosti EOA za tip i veličinu određene valvule u strogo kontrolisanim studijama (186, 187). Takođe, gledajući intraoperativnu potrebu za odluku o upotrebi vrste valvule, hirurgu su prediktivne vrednosti EOA valvule od neuporedivo većeg značaja. On na osnovu njih i površine tela pacijenta intraoperativno može izračunati prediktivni stepen PPM-a. I u našoj studiji za analizu su korišćene prediktivne vrednosti EOA i na osnovu njih je dobijen stepen PPM-a. Takođe, klasifikacija stepena PPM je bila po poslednjoj definiciji nezavisne ekspertske grupe u istraživanju aortnih valvula, Valve Academic Research Consortium-a 3 (VARC-3). Prema njihovim preporukama, kod pacijenata sa indeksom telesne mase 30 kg/m^2 i više koristili smo niže granične vrednosti za umeren i težak stepen PPM ($0,70 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ i $0,55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ umesto $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ i $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (188, 189).

Iako biološke valvule i mehaničke valvule imaju sličan rizik od postoperativnih komplikacija, učestalost PPM-a je daleko češća nakon ugradnje biološke proteze (190). Prisustvo umerenog PPM-a nakon ugradnje biološke valvule kreće se čak do 70% u zavisnosti od definicije i metoda računanja (191). U našoj studiji učestalost umerenog PPM-a je bila 55% (188/339) dok je težak PPM imalo 4,7% (16/339) pacijenata. Nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju, srčanim uzrocima smrti, pojavom šloga i potrebom za reintervencijom valvule kod pacijenata koji su imali umeren i težak PPM u odnosu na one koji nisu imali PPM nakon prosečno 2 godine praćenja. Velika švedska observaciona studija iz 2023. god. analizom nacionalnog registra, SWEDEHEART, uključila je 16.423 pacijenata koji su dobili biološki zalizak (192). Izračunavanjem PPM-a po metodologiji kao i u našoj studiji, pokazana je slična učestalost kako umerenog od 52% tako i teškog PPM od 3% pacijenata. Učestalost umerenog PPM i u njihovoj studiji

je bila najveća ali on je imao klinički zanemarljiv uticaj i nakon prosečnog 10-togodišnjeg praćenja u odnosu na pacijente koji nisu imali PPM. Međutim, nakon navedenog perioda, pacijenti sa teškim PPM-om su imali značajno povećan rizik od mortaliteta i rehospitalizacije usled srčanog popuštanja u odnosu na pacijente bez PPM-a. Interesantan podatak je što su pokazali da se razlika u preživljavanju, između ove dve grupe pacijenata, postajala postepeno značajnija iz godine u godinu, do 11-te godine praćenja da bi se nakon tog perioda gubila. Iako smo imali slične učestalosti težine PPM-a, naša studija nije pokazala takav uticaj teškog PPM-a, verovatno zbog apsolutno malog broja pacijenata u toj kategoriji, kao i zbog značajno manjeg vremena praćenja. Slične rezultate pokazala je finska studija iz 2021. god. analizom 4074 pacijenta iz svog nacionalnog registra i njihovim srednjim 5-togodišnjim praćenjem od dobijanja biološke valvule (193). Navedene studije nisu pokazale uticaj stepena PPM-a na potrebu za reintervencijom ugrađene valvule.

Sa druge strane, treba navesti i veliku studiju Fallon-a i sar. iz 2018. god. koja je analizirala 59.779 pacijenata dobijenih iz baze podataka američkog Udruženja torakalnih hirurga (eng. The Society of Thoracic Surgeons – STS) (194). Ova studija je pokazala da su nakon desetogodišnjeg vremena praćenja, pacijenti i sa umerenim i sa teškim PPM-om imali značajno skraćeno vreme preživljavanja kao i povećanu incidencu rehospitalizacije bilo zbog srčanog popuštanja bilo zbog potrebe za reoperacijom valvule. Ovde treba napomenuti, za razliku od predhodno pomenutih, ova studija je analizirala i pacijente kojima je ugrađivana i mehanička valvula. Tako da su ovi pacijenti verovatno imali niži stepen PPM-a u odnosu na one sa biološkom valvulom a bolje preživljavanje zbog ugradnje u mlađoj životnoj dobi. To može biti objašnjenje bitnog uticaja umerenog PPM na preživljavanje. Studija Blaisa i sar. iz 2003. god. takođe potvrđuje značajan uticaj na preživljavanje bilo kog stepena PPM-a i na rano preživljavanje (195). Potrebno je istaći podatak iz studije Fallon-a i sar. da se učestalost teškog PPM-a dvostruko smanjila sa 13,8% od početka studije 2004. god. na 6,2% u 2014. godini (194). Ovaj nalaz verovatno umnogome proizilazi iz tehničko-tehnološkog napretka sa proizvodnjom i upotrebom novijih valvula sa većom efektivnom površinom što je dovelo do snižavanja stepena PPM. Ova činjenica nas može navesti na odgovor zašto je uticaj umerenog PPM-a bio značajniji na kliničke ishode u ranijim studijama za razliku od skorašnjih studija.

Sa treće strane, postoje mnoge institucionalne studije kao i naša čije analize govore da prisustvo ni umerenog ni teškog PPM-a nisu imali uticaja na preživljavanje i kliničke ishode pacijenata nakon zamene aortne valvule (196-198). Mada, ove studije pokazuju da udruženost PPM-a sa određenim faktorima pacijenata kao što su starija životna dob, lošija funkcija leve komore, NYHA klasa III i IV i potreba za miokardnom revaskularizacijom preoperativno povećavaju rizik od umiranja nakon petogodišnjeg praćenja (197). Obzirom da je koronarna bolest bila ekskluzioni kriterijum u našoj studiji, nezavisni prediktori smrtnog ishoda za pacijente sa PPM-om nakon srednjeg perioda praćenja od dve godine bili su veća preoperativna NYHA klasa i EuroScore II ali i duži boravak u jedinici intenzivne nege postoperativno. Dok, niža ejekciona frakcija leve komore kod naših pacijenata sa PPM-om nije imala uticaj na smrtni ishod za razliku od prethodnih studija (195, 197).

Ovakvi raznoliki rezultati u literaturi o uticaju PPM-a na preživljavanje nakon zamene aortne valvule verovatno nastaju usled toga što rezultati porede preživljavanje usled svih uzroka smrtnog ishoda i zbog toga se ne mogu generalizovati i na kardiovaskularne događaje kao uzrok smrti.

Obzirom da prisustvo PPM nakon zamene valvule, naročito ako je udružen sa lošijim kliničkim preoperativnim parametrima pacijenta, nosi rizik od nepovoljnog ishoda, prevencija PPM prilikom izbora vrste proteze je od izuzetnog značaja (199). Naravno hirurg nastoji da ugradi najveću moguću biološku valvulu kako bi se izbegla pojava PPM-a, ali nekada to nije moguće zbog malog dijametra aortnog anulusa. U tom slučaju rešenje se nalazi u proširivanju korena ili u implantaciji mehaničke valvule kao i od nedavno implantaciji bešavne biološke valvule. Proširivanje korena je koristan metod koji prevenira pojavu PPM-a ali kod starije populacije pacijenata sa fragilnim tkivima je još uvek otvorena tema za raspravu. Mada, prema dostupnoj literaturi, u centrima sa velikim hirurškim iskustvom ova procedura ne povećava operativni rizik niti mortalitet i nakon prosečno 8 godina praćenja (200). Ugradnja mehaničke valvule može da smanji stepen PPM ali nosi svoje rizike od dugotrajne antikoagulantne terapije. Svakako neko kompromisno rešenje u slučaju malog dijametra anulusa može da bude implantacija bešavne proteze. Iz tog razloga u našoj studiji analizirani su i ishodi kod pacijenata koji su imali predikciju umerenog i teškog PPM nakon implantacije šavne u odnosu na one sa bešavnom valvulom. Nakon prosečno dve godine praćenja nije postojala razlika u preživljavanju, srčanim uzrocima smrtnog ishoda i potrebi za reoperacijom usled disfunkcije valvule kod ove dve grupe pacijenata. Nije bilo značajne razlike u učestalosti PPM između grupa, iako je težak stepen PPM imalo 9,7% u konvencionalnoj grupi a 3,4% u Perceval grupi. Međutim, analiza je pokazala da je učestalost PPM bila značajno veća u veličini S (39%) u Perceval grupi u odnosu na veličinu 19mm (7,6%) u konvencionalnoj grupi. Razlog ovog nalaza leži u činjenici da se kod malog anulusa od 19 ili 20 mm hirurg pre odlučivao na ugradnju bešavne proteze nego šavne kako bi se smanjio stepen PPM. To se pokazalo kao dobra strategija obzirom da su postoperativni gradijenti i kod pacijenata sa PPM-om u Perceval grupi bili značajno niži nego nego u konvencionalnoj grupi (13,6 mmHg prema 18,6mmHg). U konvencionalnoj grupi najveća učestalost PPM-a je bila kod svinjske valvule St. Jude Epic sa blizu 90% što nije uticalo na prosečno dvogodišnje preživljavanje u odnosu na one koji nisu imali PPM. Slične rezultate nalazimo u studiji Hofmana i sar., koja potvrđuje prisustvo PPM-a u 93,8% analizom 632 pacijenta nakon ugradnje svinjske valvule Hancock II bez razlike u preživljavanju nakon petogodišnjeg praćenja u odnosu na pacijente koji nisu imali PPM (201).

I pored nerandomizovanog karaktera naše studije o izboru valvule, naša analiza potvrđuje da tamo gde intraoperativne prediktivne vrednosti govore u prilog PPM-a, upotreba bešavne valvule može dovesti do značajno manjih postoperativnih transvalvularnih gradijenata.

6. ZAKLJUČCI

1. Nije bilo razlike u preživljavanju, srčanim uzrocima smrti, pojavi postoperativnog šloga, infektivnog endokarditisa i potrebe za reoperacijom valvule nakon prosečnog perioda praćenja od dve godine među pacijentima koji su dobili šavnu u odnosu na one sa bešavnom valvulom nakon hirurškog lečenja teške aortne stenoze
2. Operativna vremena potrebna za implantaciju valvule, dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije i dužina srčanog zastoja, bila su značajno kraća kod pacijenata sa bešavnom valvulom nego kod pacijenata sa šavnom valvulom
3. Jednostavnost implantacije je uticala da je minimalno invazivni hirurški pristup, ministernotomija i torakotomija, češće bio zastupljen u bešavnoj grupi u odnosu na šavnu koji su se češće operisali kroz potpunu sternotomiju.
4. Pacijenti kojima je ugrađena bešavna valvula su češće zahtevali davanje transfuzija krvi i pleuralnu drenažu u odnosu na pacijente koji su dobili šavnu valvulu.
5. Postoperativno pacijenti sa šavnom valvulom imali su češću pojavu novonastale atrijalne fibrilacije za razliku od pacijenata sa bešavnom valvulom, kod kojih je bila češća pojava novonastalog bloka grane.
6. Nije bilo razlike u potrebi za ugradnjom stalnog srčanog vodiča u bolnici kao i nakon dve godine praćenja među pacijentima sa šavnom odnosno bešavnom valvulom.
7. Starost preko 80 godina, veći operativni rizik (EuroScore II preko 4), šlog nakon operacije i valvularna komplikacija (ugradnja stalnog srčanog vodiča, infektivni endokarditis i reoperacija valvule) bili su nezavisni prediktori smrtnog ishoda za celu kohortu nakon srednjeg perioda praćenja od dve godine.
8. I šavna i bešavna valvula su pokazale značajno smanjenje: mase i indeksirane mase miokarda, hipertrofije leve komore, srednjeg i maksimalnog gradijenta preko aortne valvule na kontrolnoj ehokardiografiji nakon prosečno dve godine praćenja pacijenata.
9. Maksimalni i srednji gradijenti su bili značajno niži na otpustu kod pacijenata sa bešavnom valvulom u odnosu na šavnu valvulu. Razlika je postala još značajnija nakon dve godine praćenja jer su se gradijenti u bešavnoj grupi dodatno snižavali a kod šavne valvule povećavali.
10. Nije bilo razlike u količini regredirane mase i indeksirane mase miokarda leve komore nakon ugradnje šavne odnosno bešavne valvule nakon dve godine praćenja.
11. Pojava blage i umerene transvalvularne aortne regurgitacije bila je značajno češća nakon dve godine praćenja kod bešavne valvule u odnosu na šavnu valvulu.
12. Nije bilo razlike u preživljavanju, srčanim uzrocima smrti, pojavi postoperativnog šloga, infektivnog endokarditisa i potrebe za reoperacijom nakon prosečno dve godine praćenja među pacijentima koji nisu imali PPM u odnosu na one koji su imali PPM nakon ugradnje bilo kog tipa biološke proteze.
13. Pokazano je da su nezavisni prediktori smrtnog ishoda nakon prosečno dve godine praćenja kod pacijenata sa PPM-a bili preoperativno veća NYHA klasa i veći Euroscore II kao i duži boravak u jedinici intenzivne nege.
14. Učestalosti pojave umerenog i teškog stepena PPM se nisu razlikovale među pacijentima koji su dobili konvencionalnu u odnosu na one koji su dobili Perceval valvulu.

15. Nije bilo razlike u preživljavanju, srčanim uzrocima smrti, pojavi postoperativnog šloga, infektivnog endokarditisa i potrebe za reoperacijom nakon prosečnog vremena praćenja od dve godine među pacijentima koji su imali PPM nakon ugradnje šavne u odnosu na one nakon ugradnje bešavne valvule.
16. Pacijenti koji su imali PPM a dobili su bešavnu valvulu, imali su značajno niže vrednosti maksimalnih i srednjih transvalvularnih gradijenata u odnosu na pacijente koji su imali PPM a ugrađena im je šavna valvula.

7. LITERATURA

1. Owens DS, Bartz TM, Buzkova P, Massera D, Biggs ML, Carlson SD, et al. Cumulative burden of clinically significant aortic stenosis in community-dwelling older adults. *Heart*. 2021;107(18):1493-502.
2. Carabello BA. How does the heart respond to aortic stenosis: let me count the ways. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):858-60.
3. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 2020;141(21):1670-80.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
5. Kronenberg F. Aortic valve stenosis: the long and winding road. *Eur Heart J*. 2021;42(22):2212-4.
6. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71.
7. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632.
8. Sotade OT, Falster MO, Pearson SA, Jorm LR, Sedrakyan A. Comparison of long-term outcomes of bioprosthetic and mechanical aortic valve replacement in patients younger than 65 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;166(3):728-737.
9. Meuris B, Borger MA, Bourguignon T, Siepe M, Grabenwöger M, Laufer G, et al. Durability of bioprosthetic aortic valves in patients under the age of 60 years - rationale and design of the international INDURE registry. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):119.
10. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(28):2183-2191.
11. De Paulis R, Salica A. Surgical anatomy of the aortic valve and root-implications for valve repair. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019;8(3):313-321.
12. Loukas M, Bilinsky E, Bilinsky S, Blaak C, Tubbs RS, Anderson RH. The anatomy of the aortic root. *Clin Anat*. 2014;27(5):748-56.
13. Crawford PT, Arbor TC, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Aortic Valve. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32662953
14. Carpentier et al. Carpentier's reconstructive valve surgery 2010 by Sanders
15. Reid K. The anatomy of the sinus of Valsalva. *Thorax*. 1970;25(1):79-85.
16. Jelenc M, Jelenc B, Poglajen G, Lakić N. Aortic valve leaflet and root dimensions in normal tricuspid aortic valves: A computed tomography study. *J Card Surg*. 2022;37(8):2350-2357.
17. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103(4):617-21

18. Federspiel JM, Ehrlich T, Abeln K, Schäfers HJ. Aortic annuloplasty: Subcommissural, intra-annular suture techniques, external and internal rings. *JTCVS Tech.* 2021 Jan;7:98-102.
19. Anderson RH, Lal M, Ho SY. Anatomy of the aortic root with particular emphasis on options for its surgical enlargement. *J Heart Valve Dis.* 1996;5 Suppl 3:S249-57.
20. Michelena HI, Della Corte A, Prakash SK, Milewicz DM, Evangelista A, Enriquez-Sarano M. Bicuspid aortic valve aortopathy in adults: Incidence, etiology, and clinical significance. *Int J Cardiol.* 2015;201:400-7.
21. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-900.
22. Michelena HI, Della Corte A, Evangelista A, Maleszewski JJ, Edwards WD, Roman MJ et al. International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(3):e383-e414.
23. Zimmerman J. The functional and surgical anatomy of the aortic valve. *Isr J Med Sci.* 1969;5(4):862-6
24. El-Hamamsy I, Balachandran K, Yacoub MH, Stevens LM, Sarathchandra P, Taylor P. et al. Endothelium-dependent regulation of the mechanical properties of aortic valve cusps. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(16):1448-55.
25. Ahmed T, Puckett Y. Aortic Valve Repair. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644365.
26. Dagum P, Green GR, Nistal FJ, Daughters GT, Timek TA, Foppiano LE, et al. Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants. *Circulation.* 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II54-62.
27. Robicsek F. Leonardo da Vinci and the sinuses of Valsalva. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(2):328-35.
28. Yacoub MH, Kilner PJ, Birks EJ, Misfeld M. The aortic outflow and root: a tale of dynamism and crosstalk. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(3 Suppl):S37-43.
29. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006 Sep;368(9540):1005-11.
30. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation.* 2002;106(17):2224-30.
31. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(7):2257-62.
32. Elderia A, Gerfer S, Eghbalzadeh K, Adam M, Baldus S, Rahmanian P et al. Surgical versus Interventional Treatment of Concomitant Aortic Valve Stenosis and Coronary Artery Disease. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;71(8):620-631.
33. Hultgren HN. Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of the heart valves. *Am J Cardiol.* 1998;81(12):1461-4.
34. Kari FA, Fazel SS, Mitchell RS, Fischbein MP, Miller DC. Bicuspid aortic valve configuration and aortopathy pattern might represent different pathophysiologic substrates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(2):516-7.
35. Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS, Sheehan MP, Liang D, Fleischman D et al. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually

- involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(4):901-7, 907.e1-2.
36. Schmitt R, Tscheuschler A, Laschinski P, Discher P, Fuchs J, Kari FA. Matrix Metalloproteinase-2 Isoforms Differ within the Aortic Wall of Ascending Aortic Aneurysms Associated with Bicuspid Aortic Valve. *Cardiol Res Pract.* 2020;2020:1306425.
 37. Matthias Bechtel JF, Noack F, Sayk F, Erasmi AW, Bartels C, Sievers HH. Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. *J Heart Valve Dis.* 2003;12(1):54-9; discussion 59-61.
 38. Writing Committee Members; Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black Iii J, Augoustides JG, Beck AW et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(24):e223-e393.
 39. Peters AS, Duggan JP, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Valvular Heart Disease. *Surg Clin North Am.* 2022;102(3):517-528.
 40. Unger P, Lancellotti P, de Cannière D. The clinical challenge of concomitant aortic and mitral valve stenosis. *Acta Cardiol.* 2016;71(1):3-6.
 41. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation.* 2005;111(7):920-5.
 42. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997;95(9):2262-70.
 43. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341(3):142-7.
 44. Gerdtz E, Saeed S, Midtbø H, Rossebø A, Chambers JB, Einarsen E et al. Higher left ventricular mass-wall stress-heart rate product and outcome in aortic valve stenosis. *Heart.* 2019;105(21):1629-1633.
 45. Pabel S, Knierim M, Stehle T, Alebrand F, Paulus M, Sieme M et al. Effects of Atrial Fibrillation on the Human Ventricle. *Circ Res.* 2022;130(7):994-1010.
 46. Michail M, Davies JE, Cameron JD, Parker KH, Brown AJ. Pathophysiological coronary and microcirculatory flow alterations in aortic stenosis. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(7):420-431.
 47. Abecasis J, Maltês S, Santos RR, Lopes P, Manso RT, Gil V et al. Subendocardial "ischemic-like" state in patients with severe aortic stenosis: Insights from myocardial histopathology and ultrastructure. *Cardiovasc Pathol.* 2023;69:107589.
 48. Akiyama T, Okoshi Y, Takano T, Yoshida T, Tanabe Y, Inomata T. Subendocardial Infarction in Severe Bicuspid Aortic Stenosis without Coronary Stenosis Confirmed by Contrast-enhanced Computed Tomography and Autopsy. *Intern Med.* 2023;62(8):1181-1183.
 49. Lee HJ, Lee H, Kim SM, Park JB, Kim EK, Chang SA, Park E et al. Diffuse Myocardial Fibrosis and Diastolic Function in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(12):2561-2572.

50. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, Dweck MR. Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Feb;12(2):283-296.
51. Maeder MT, Weber L, Rickli H. Pulmonary hypertension in aortic valve stenosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(2):73-81.
52. Chatrath N, Papadakis M. Physical activity and exercise recommendations for patients with valvular heart disease. *Heart*. 2022;108(24):1938-1944.
53. Ciampi Q, Cortigiani L, Rivadeneira Ruiz M, Barbieri A, Manganelli F, Mori F et al. ABCDEG Stress Echocardiography in Aortic Stenosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(10):1727.
54. Schwartz LS, Goldfischer J, Sprague GJ, Schwartz SP. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1969;23(5):647-58.
55. Johnson AM, Chovwen PE, Akpan EJ, Patel A. Aortic Valve Stenosis, a Precipitating Factor of Recurrent Bleed in Colonic Angiodysplasia: A Literature Review. *Cureus*. 2021;13(6):e15903.
56. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003;349(4):343-9.
57. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-5.
58. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-66.
59. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66(5):1105-10.
60. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1309-13.
61. Marcoff L, Gillam LD. Aortic Stenosis: Risk Stratification and Timing of Surgery. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(3):89-95.
62. Annabi MS, Touboul E, Dahou A, Burwash IG, Bergler-Klein J, Enriquez-Sarano M et al. Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(5):475-485.
63. Jean G, Van Mieghem NM, Gegenava T, van Gils L, Bernard J, Geleijnse ML et al. Moderate Aortic Stenosis in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(22):2796-2803.
64. Peskó G, Jenei Z, Varga G, Apor A, Vágó H, Czibor S et al. Coexistence of aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: echocardiographic and clinical significance. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17(1):32.
65. Guzzetti E, Clavel MA. Measuring progression of aortic stenosis: computed tomography versus echocardiography. *Heart*. 2020;106(24):1873-1875.
66. Rashid HN, Rajani R, Leipsic J, Maurovitch-Horvat P, Patterson T, Redwood S et al. Computed tomography imaging for subclinical leaflet thrombosis following surgical and transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2023 Jan;17(1):2-10.
67. Francone M, Budde RPJ, Bremerich J, Dacher JN, Loewe C, Wolf F et al. CT and MR imaging prior to transcatheter aortic valve implantation: standardisation of scanning protocols, measurements and reporting-a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur Radiol*. 2020;30(5):2627-2650.
68. Azevedo D, Mancio J, Pessoa-Amorim G, Monteiro D, Almeida N, Ladeiras-Lopes et al. Left ventricular reverse remodeling and function by strain analysis in aortic

- stenosis: A CMR analysis of the EPICHEART study. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(3):153-164.
69. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2389-97.
 70. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K et al; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-56.
 71. Williams T, Hildick-Smith DJR. Balloon aortic valvuloplasty: indications, patient eligibility, technique and contemporary outcomes. *Heart*. 2020;106(14):1102-1110.
 72. Materna O, Tax P, Tomek V, Koubský K, Chaloupecký V, Janoušek J et al. Long-Term Results of Congenital Aortic Stenosis Treatment in the Era of Percutaneous Balloon Valvuloplasty: Up to 33 Years Follow-Up. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(12):e028837.
 73. Scalone G, Mariani L, Di Vito L, D'Antonio A, Aimi A, Ciommi M et al. Long-term Results of Perfusion-Balloon Valvuloplasty, Without Rapid Pacing, in High-Risk Elderly Patients With Severe Aortic Stenosis: A New Space Oddity. *J Invasive Cardiol*. 2022;34(7):E519-E523.
 74. Dawson L, Huang A, Selkirk L, Shaw JA, Stub D, Walton A, Duffy SJ. Utility of balloon aortic valvuloplasty in the transcatheter aortic valve implantation era. *Open Heart*. 2020;7(1):e001208.
 75. Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(21):2717-46.
 76. Davidson LJ, Davidson CJ. Transcatheter Treatment of Valvular Heart Disease: A Review. *JAMA*. 2021;325(24):2480-2494.
 77. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71.
 78. Howard C, Jullian L, Joshi M, Noshirwani A, Bashir M, Harky A. TAVI and the future of aortic valve replacement. *J Card Surg*. 2019;34(12):1577-90.
 79. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
 80. Cohn LH. *Cardiac Surgery in the Adult*. 4rd Ed. McGraw Hill Professional. 2011.
 81. Fujita B, Aboud A, Sievers HH, Ensminger S. State-of-the-art: Insights from the Ross Registry. *JTCVS Tech*. 2021;10:396-400.
 82. Ouzounian M, Mazina A, David TE. The Ross procedure is the best operation to treat aortic stenosis in young and middle-aged adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):778-782.
 83. Butany J, Ahluwalia MS, Fayet C, Munroe C, Blit P, Ahn C. Hufnagel valve: the first prosthetic mechanical valve. *Cardiovasc Pathol*. 2002;11(6):351-3.
 84. Gao G, Wu Y, Grunkemeier GL, Furnary AP, Starr A. Forty-year survival with the Starr-Edwards heart valve prosthesis. *J Heart Valve Dis*. 2004;13(1):91-6; discussion 96.

85. DeWall RA, Qasim N, Carr L. Evolution of mechanical heart valves. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(5):1612-21.
86. Chaudhary R, Garg J, Krishnamoorthy P, Shah N, Feldman BA, Martinez MW et al. On-X Valve: The Next Generation Aortic Valve. *Cardiol Rev.* 2017;25(2):77-83.
87. Emery RW, Krogh CC, Arom KV, Emery AM, Benyo-Albrecht K, Joyce LD et al. The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: a 25-year experience with single valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):776-82; discussion 782-3.
88. Puskas JD, Gerdisch M, Nichols D, Fermin L, Rhenman B, Kapoor D, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(24):2717-26.
89. Emery RW, Emery AM, Raikar GV, Shake JG. Anticoagulation for mechanical heart valves: a role for patient based therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;25(1):18-25.
90. Heneghan C, Ward A, Perera R; Self-Monitoring Trialist Collaboration; Bankhead C, Fuller A, Stevens R, Bradford K, Tyndel S, Alonso-Coello P et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2012;379(9813):322-34.
91. Koertke H, Hoffmann-Koch A, Boethig D, Minami K, Breymann T, El-Arousy M et al. Does the noise of mechanical heart valve prostheses affect quality of life as measured by the SF-36 questionnaire? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(1):52-7; discussion 57-8.
92. Chen QY, Xu N, Huang ST, Lin ZW, Cao H, Chen LW et al. Effect of continuous nursing interventions on valve noise-related anxiety and quality of life in patients who underwent mechanical mitral valve replacement. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):72.
93. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Nozawa Y, Matsuyama T et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(4):550-3.
94. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Takatoh M, Kiyohara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(6):2379-2387.
95. Ozaki S et al. Fifteen-year Outcomes of 1,196 Ozaki Procedures. Saopšteno na 103. godišnjem kongresu Američkog udruženja torakalnih hirurga 2023. godine. Sažetak dostupan na linku:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.05.08.23289697v1.full-text>
96. Amabile A, Krane M, Dufendach K, Baird CW, Ganjoo N, Eckstein FS et al. Standardized Aortic Valve Neocuspidization for Treatment of Aortic Valve Diseases. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(4):1108-1117.
97. Santarpino G, Pfeiffer S, Concistré G, Grossmann I, Hinzmann M, Fischlein T. The Perceval S aortic valve has the potential of shortening surgical time: does it also result in improved outcome? *Ann Thorac Surg.* 2013;96(1):77-81.
98. Zannis K, Joffre J, Czitrom D, Folliguet T, Noghin M, Lansac MN et al. Aortic valve replacement with the perceval S bioprosthesis: single-center experience in 143 patients. *J Heart Valve Dis.* 2014;23(6):795-802.
99. Solinas M, Bianchi G, Chiaramonti F, Margaryan R, Kallushi E, Gasbarri T, et al. Right anterior mini-thoracotomy and sutureless valves: the perfect marriage. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020;9(4):305-13.

100. Haeussler A, Ntinopoulos V, Rings L, Papadopoulos N, Hoti G, Fleckenstein P, Dzemali O. Thrombocytopenia after Implantation of the Perceval, Intuity, and Sapien Aortic Valve Prostheses. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;71(7):550-556.
101. Formica F, Guarracino F. Commentary: Perceval S bioprosthesis valve and platelets: The thrombocytopenia is behind the corner and the mystery continues. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(1):69-70.
102. Rizzoli G, Mirone S, Ius P, Polesel E, Bottio T, Salvador L et al. Fifteen-year results with the Hancock II valve: a multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(3):602-9, 609.e1-4.
103. Nielsen PH, Hjortdal V, Modrau IS, Jensen H, Kimose HH, Terp K et al. Durability after aortic valve replacement with the Mitroflow versus the Perimount pericardial bioprosthesis: a single-centre experience in 2393 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(6):1705-10.
104. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):1072-80.
105. Marro M, Kossar AP, Xue Y, Frasca A, Levy RJ et al. Noncalcific Mechanisms of Bioprosthetic Structural Valve Degeneration. *J Am Heart Assoc.* 2021 Feb 2;10(3):e018921.
106. Tod TJ, Gohres RA, Torky M, Wright GA, Lamberigts M, Flameng W et al. Correction to: Influence of Tissue Technology on Pannus Formation on Bioprosthetic Heart Valves. *Cardiovasc Eng Technol.* 2022;13(4):515.
107. Grunkemeier GL, Wu Y. Actual versus actuarial event-free percentages. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(3):677-8.
108. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation.* 1978;58(1):20-4.
109. Garcia D, Dumesnil JG, Durand LG, Kadem L, Pibarot P. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(3):435-42.
110. Hernandez-Vaquero D. Patient prosthesis mismatch in adult congenital heart disease. *Heart.* 2016;102(2):89-90.
111. Ruel M, Al-Faleh H, Kulik A, Chan KL, Mesana TG, Burwash IG. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1036-44.
112. Moon MR, Pasque MK, Munfakh NA, Melby SJ, Lawton JS, Moazami N et al. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement: impact of age and body size on late survival. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(2):481-8; discussion 489.
113. Medalion B, Blackstone EH, Lytle BW, White J, Arnold JH, Cosgrove DM. Aortic valve replacement: is valve size important? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(5):963-74.
114. LaPar DJ, Ailawadi G, Bhamidipati CM, Stukenborg G, Crosby IK, Kern JA et al. Small prosthesis size in aortic valve replacement does not affect mortality. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):880-8; discussion 888.
115. Bax JJ, Delgado V. Bioprosthetic heart valves, thrombosis, anticoagulation, and imaging surveillance. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:388–90.

116. Papak JN, Chiovaro JC, Noelck N, Healy LD, Freeman M, Quin JA et al. Antithrombotic Strategies After Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(5):1571-1581.
117. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1521-6.
118. Gündüz S, Kalçık M, Gürsoy MO, Güner A, Özkan M. Diagnosis, treatment & management of prosthetic valve thrombosis: the key considerations. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(3):209-221.
119. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e72-e227.
120. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128.
121. Weber C, Petrov G, Luehr M, Aubin H, Tugtekin SM, Borger MA et al; study group Clinical, Multicenter Project of Analysis of Infective Endocarditis in Germany. Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis: A multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(2):609-619.e10.
122. Pettersson GB, Hussain ST. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(6):630-644.
123. Thompson GR 3rd, Jenks JD, Baddley JW, Lewis JS 2nd, Egger M, Schwartz IS at al. Fungal Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev.* 2023;36(3):e0001923.
124. Alkhouli M, Farooq A, Go RS, Balla S, Berzingi C. Cardiac prostheses-related hemolytic anemia. *Clin Cardiol.* 2019;42(7):692-700.
125. Sethi P, Murtaza G, Rahman Z, Zaidi S, Helton T, Paul T. Valvular Hemolysis Masquerading as Prosthetic Valve Stenosis. *Cureus.* 2017;9(4):e1143.
126. Jakulla RS, Gunta SP, Huded CP. Heart Failure after Aortic Valve Replacement: Incidence, Risk Factors, and Implications. *J Clin Med.* 2023 Sep 19;12(18):6048.
127. Thuraisingam A, Newcomb AE. Rhythm disturbances following rapid-deployment aortic valve replacement. *JTCVS Tech.* 2021;10:219-226.
128. Kühl HP, Franke A, Puschmann D, Schöndube FA, Hoffmann R, Hanrath P. Regression of left ventricular mass one year after aortic valve replacement for pure severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2002;89(4):408-13.
129. Chen JS, Huang JH, Chiu KM, Chiang CY. Extent of Left Ventricular Mass Regression and Impact of Global Left Ventricular Afterload on Cardiac Events and Mortality after Aortic Valve Replacement. *J Clin Med.* 2022;11(24):7482.
130. Chang WT, Lin CH, Lee WC, Kan WC, Lin YC, Hiremath et al. Signal intensity coefficient as a detector of aortic stenosis-induced myocardial fibrosis and its correlation to the long term outcome. *Int J Cardiol.* 2024;394:131367.
131. Millar LM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Care of the patient after valve intervention. *Heart.* 2022;108(19):1516-1523.

132. Guzzetti E, Annabi MS, Ong G, Zenses AS, Dagenais F, Tastet L et al. Impact of Metabolic Syndrome and/or Diabetes Mellitus on Left Ventricular Mass and Remodeling in Patients With Aortic Stenosis Before and After Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol.* 2019;123(1):123-131.
133. Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism.* 2006;55(4):515-24.
134. Jafary FH. Devereux formula for left ventricular mass-be careful to use the right units of measurement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(6):783.
135. Pibarot P, Magne J, Leipsic J, Côté N, Blanke P, Thourani VH et al. Imaging for Predicting and Assessing Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(1):149-162.
136. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:747-56.
137. Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Dagenais F, et al. Long-Term Outcomes Following Surgical Aortic Bioprosthesis Implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1401.
138. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, et al. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA.* 2014;312:1323-9.
139. Siregar S, de Heer F, Groenwold RH, Versteegh MI, Bekkers JA, Brinkman ES et al. Trends and outcomes of valve surgery: 16-year results of Netherlands Cardiac Surgery National Database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Sep;46(3):386-97; discussion 397.
140. Isaacs AJ, Shuhaiber J, Salemi A, Isom OW, Sedrakyan A. National trends in utilization and in-hospital outcomes of mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacements. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(5):1262-9.e3.
141. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM et al.; PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2477-84.
142. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, Nissen H, Petursson P, Kjeldsen BJ et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2021;42(30):2912-2919.
143. Kolkailah AA, Doukky R, Pelletier MP, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in people with low surgical risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD013319
144. Glauber M, Miceli A, Gilmanov D, Ferrarini M, Bevilacqua S, Farneti PA et al. Right anterior minithoracotomy versus conventional aortic valve replacement: a propensity score matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(5):1222-6.
145. Rey Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Williams M, Zajarias A et al. PARTNER Trial Investigators. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):548-58.
146. Muntané-Carol G, Urena M, Munoz-Garcia A, Padrón R, Gutiérrez E, Regueiro A et al. Late Cerebrovascular Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(7):872-881.

147. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Gada H, Mumtaz MA, Ramlawi B et al; Low Risk Trial Investigators. 3-Year Outcomes After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(17):1663-1674.
148. Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):546-553.
149. Magovern GJ, Cromie HW. Sutureless prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;46:726-36.
150. Carrel T, Heinisch PP. History, development and clinical perspectives of sutureless and rapid deployment surgical aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020 Sep;9(5):375-385.
151. Shrestha M, Khaladj N, Bara C, et al. A staged approach towards interventional aortic valve implantation with a sutureless valve: initial human implants. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56:398-400.
152. Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madonna F et al. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):234-41.
153. Shrestha M, Folliguet T, Meuris B, Dibie A, Bara C, Herregods MC, et al. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. *J Heart Valve Dis*. 2009;18(6):698-702.
154. Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, et al. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:978-86.
155. Meuris B, Szeceł D, Eurlings R, et al. Sutureless AVR Experience in a Single Center: 11 Years of Use in 468 Patients. Saopšteno na 99. godišnjem kongresu Američkog udruženja torakalnih hirurga 2019. godine. Sažetak dostupan na linku:
https://www.aats.org/aatsimis/AATSWeb/Association/Meetings/Annual_Meeting/99th_Annual_Meeting/AATS_99th_Annual_Meeting_Abstracts/2019-a-832-AATS.ASPX
156. Szeceł D, Meuris B. Long-term outcome with sutureless valves: 12 years of Perceval experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020;9(4):322-324.
157. Szeceł D, Lamberigts M, Rega F, Verbrugghe P, Dubois C, Meuris B. Avoiding oversizing in sutureless valves leads to lower transvalvular gradients and less permanent pacemaker implants postoperatively. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;35(2):ivac157.
158. Pollari F, Mamdooh H, Hitzl W, Grossmann I, Vogt F, Fischlein T. Ten years' experience with the sutureless aortic valve replacement: incidence and predictors for survival and valve durability at follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023;63(2):ezac572
159. Concistrè G, Bianchi G, Margaryan R, Zancanaro E, Chiaramonti F, Kallushi E et al. M. Ten-year experience with sutureless Perceval bioprosthesis: single-centre analysis in 1157 implants. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2023;24(8):506-513
160. Lamberigts M, Szeceł D, Rega F, Verbrugghe P, Dubois C, Meuris B. Sutureless aortic valves in isolated and combined procedures: Thirteen years of experience in 784 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022:S0022-5223(22)01044-3.

161. Meuris B, De Praetere H, Strasly M, Trabucco P, Lai JC, Verbrugghe P et al. A novel tissue treatment to reduce mineralization of bovine pericardial heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(1):197-206.
162. Lorusso R, Folliguet T, Shrestha M, Meuris B, Kappetein AP, Roselli E, et al. Sutureless versus Stented Bioprostheses for Aortic Valve Replacement: The Randomized PERSIST-AVR Study Design. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(2):114-123.
163. Fischlein T, Folliguet T, Meuris B, Shrestha ML, Roselli EE, McGlothlin A, et al. Sutureless Implant Versus Standard-Aortic Valve Replacement Investigators. Sutureless versus conventional bioprostheses for aortic valve replacement in severe symptomatic aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(3):920-932.
164. Guner Y, Çiçek A, Karacalilar M, Ersoy B, Kyaruzi M, Onan B. Comparison of Postoperative Outcomes of Sutureless versus Stented Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2022;37(3):328-334.
165. Meco M, Montisci A, Miceli A, Panisi P, Donatelli F, Cirri S et al. Sutureless Perceval Aortic Valve Versus Conventional Stented Bioprostheses: Meta-Analysis of Postoperative and Midterm Results in Isolated Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4):e006091.
166. Albacker TB. Thrombocytopenia associated with Perceval sutureless aortic valve replacement in elderly patients: a word of caution. *Heart Surg Forum.* 2015;18(3):E093-7.
167. Stegmeier P, Schlömicher M, Stiegler H, Strauch JT, Bechtel JFM. Thrombocytopenia after implantation of the Perceval S aortic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(1):61-68.e8.
168. Szelc D, Eurlings R, Rega F, Verbrugghe P, Meuris B. Perceval Sutureless Aortic Valve Implantation: Midterm Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(4):1331-1337.
169. Angellotti D, Manzo R, Castiello DS, Immobile Molaro M, Mariani A, Iapicca C et al. Echocardiographic Evaluation after Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Comprehensive Review. *Life (Basel).* 2023;13(5):1079.
170. Dokollari A, Ramlawi B, Torregrossa G, Sá MP, Sicouri S, Prifti E et al. Benefits and Pitfalls of the Perceval Sutureless Bioprosthesis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:789392.
171. Nguyen A, Fortin W, Mazine A, Bouchard D, Carrier M, El Hamamsy I, Lamarche Y, Demers P. Sutureless aortic valve replacement in patients who have bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(4):851-7.
172. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA.* 2004;292(19):2350-6.
173. Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J.* 2005;26(17):1790-6.
174. Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Circulation.* 1988;77(6):1345-55.
175. Villa E, Troise G, Cirillo M, Brunelli F, Tomba MD, Mhagna Z et al. Factors affecting left ventricular remodeling after valve replacement for aortic stenosis. An overview. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006;4:25.

176. Strotmann JM, Lengenfelder B, Blondelot J, Voelker W, Herrmann S, Ertl G et al. Functional differences of left ventricular hypertrophy induced by either arterial hypertension or aortic valve stenosis. *Am J Cardiol.* 2008;101(10):1493-7.
177. Santarpino G, Pfeiffer S, Pollari F, Concistrè G, Vogt F, Fischlein T. Left ventricular mass regression after sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis: preliminary results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(1):38-42.
178. Lund O, Emmertsen K, Dørup I, Jensen FT, Flø C. Regression of left ventricular hypertrophy during 10 years after valve replacement for aortic stenosis is related to the preoperative risk profile. *Eur Heart J.* 2003;24(15):1437-46.
179. Hanayama N, Christakis GT, Mallidi HR, Rao V, Cohen G, Goldman BS et al. Determinants of incomplete left ventricular mass regression following aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Card Surg.* 2005;20(4):307-13.
180. Lim E, Ali A, Theodorou P, Sousa I, Ashrafian H, Chamageorgakis T, Duncan A, Henein M, Diggle P, Pepper J. Longitudinal study of the profile and predictors of left ventricular mass regression after stentless aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(6):2026-9.
181. Ali A, Patel A, Ali Z, Abu-Omar Y, Saeed A, Athanasiou T et al. Enhanced left ventricular mass regression after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis is associated with improved long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(2):285-91.
182. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(8):860-871.
183. Biton Y, Goldenberg I, Kutiyafa V, Baman JR, Solomon S, Moss AJ et al. Relative Wall Thickness and the Risk for Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(3):303-12.
184. Kwak S, Everett RJ, Treibel TA, Yang S, Hwang D, Ko T et al. Markers of Myocardial Damage Predict Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(6):545-558.
185. Walther T, Schubert A, Falk V, Binner C, Kanev A, Bleiziffer S et al. Regression of left ventricular hypertrophy after surgical therapy for aortic stenosis is associated with changes in extracellular matrix gene expression. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I54-8.
186. Ternacle J, Pibarot P, Herrmann HC, Kodali S, Leipsic J, Blanke P et al. Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement in the PARTNER 2 Trial and Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(13):1466-1477.
187. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(6):589-90.
188. Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P et al. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(21):2717-2746.
189. Herrmann HC, Pibarot P, Wu C, Hahn RT, Tang GHL, Abbas AE et al. Bioprosthetic Aortic Valve Hemodynamics: Definitions, Outcomes, and Evidence Gaps: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(5):527-544.

190. Matkovic M, Aleksic N, Bilbija I, Antic A, Lazovic JM, Cubrilo M et al. Clinical Impact of Patient-Prosthesis Mismatch After Aortic Valve Replacement With a Mechanical or Biological Prosthesis. *Tex Heart Inst J*. 2023;50(5):e228048.
191. Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch: an update. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(3):250-7.
192. Dismorr M, Glaser N, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Effect of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Clinical Outcomes After Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(10):964-975.
193. Dahlbacka S, Laakso T, Kinnunen EM, Moriyama N, Laine M, Virtanen M et al. Patient-Prosthesis Mismatch Worsens Long-Term Survival: Insights From the FinnValve Registry. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(4):1284-1290.
194. Fallon JM, DeSimone JP, Brennan JM, O'Brien S, Thibault DP, DiScipio AW et al. The Incidence and Consequence of Prosthesis-Patient Mismatch After Surgical Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(1):14-22.
195. Blais C, Dumesnil JG, Baillot R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation*. 2003;108(8):983-8.
196. Jamieson WR, Ye J, Higgins J, Cheung A, Fradet GJ, Skarsgard P et al. Effect of prosthesis-patient mismatch on long-term survival with aortic valve replacement: assessment to 15 years. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(1):51-8; discussion 59.
197. Tully PJ, Aty W, Rice GD, Bennetts JS, Knight JL, Baker RA. Aortic valve prosthesis-patient mismatch and long-term outcomes: 19-year single-center experience. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):844-50.
198. Flameng W, Meuris B, Herijgers P, Herregods MC. Prosthesis-patient mismatch is not clinically relevant in aortic valve replacement using the Carpentier-Edwards Perimount valve. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(2):530-6.
199. Durko AP, Pibarot P, Atluri P, Bapat V, Cameron DE, Casselman FPA et al. Essential Information on Surgical Heart Valve Characteristics for Optimal Valve Prosthesis Selection: Expert Consensus Document From the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)-The Society of Thoracic Surgeons (STS)-American Association for Thoracic Surgery (AATS) Valve Labelling Task Force. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(1):314-326.
200. Yu W, Tam DY, Rocha RV, Makhdom A, Ouzounian M, Femes SE. Aortic Root Enlargement Is Safe and Reduces the Incidence of Patient-Prosthesis Mismatch: A Meta-analysis of Early and Late Outcomes. *Can J Cardiol*. 2019;35(6):782-790.
201. Hoffmann G, Abraham-Westphal S, Attmann T, Frank D, Lutter G, Cremer J et al. Impact of Patient-Prosthesis Mismatch following Aortic Valve Replacement on Long-Term Survival and Quality of Life. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(2):124-130.

Publikovani radovi iz teze:

1. Kaitovic M, Micovic S, Nesic I, Raickovic T, Dotlic J, Stojanovic I, Gazibara T. An Analysis of Early Results after Valve Replacement in Isolated Aortic Valve Stenosis by Using Sutureless vs. Stented Bioprostheses: A Single-Center Middle-Income Country Experience. *Medicina*. 2023; 59(6):1032.

2. Kaitović M, Mićović S. Hirurško lečenje teške aortne stenoze upotrebom bešavne biološke valvule. *Medicinski podmladak*. 2025; 76(1) DOI 10.5937/mp76-44683

Biografija autora

Marko Kaitović je rođen 18.05.1982. godine u Loznici. Upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2001. godine. Diplomirao je 2008. godine sa prosečnom ocenom tokom studiranja 9,09. Po završetku obaveznog kliničkog staža, u periodu od januara 2009. do juna 2010. godine, kao klinički lekar radio na Klinici za digestivnu hirurgiju (Prva hirurška klinika) Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije. Od 2010. godine je zaposlen na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ na Klinici za kardiohirurgiju. Specijalističke studije iz oblasti kardiohirurgije je upisao 2011. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a završni specijalistički ispit položio sa odličnim uspehom u julu 2018. Novembra 2019. godine je izabran u zvanje kliničkog asistenta na Katedri hirurgije saanesteziologijom. Doktorske studije na smeru „Fiziološke nauke“ upisao je 2015. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, pod mentorstvom doc. dr Slobodana Mićovića i doc. dr Milana Dobrića.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Марко Каитовић

Број индекса FN11/15

Изјављујем

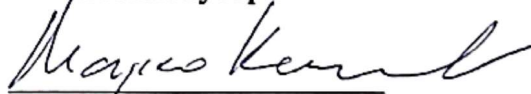
да је докторска дисертација под насловом

Компаративна анализа преживљавања и хемодинамски карактеристика шавних и бешавних биолошких валвула код пацијената лечених због тешке изоловане аортне стенозе
--

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

У Београду, 28.06.2024.

Потпис аутора



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Марко Кантовић

Број индекса FN11/15

Студијски програм физиолошке науке

Наслов Компаративна анализа преживљавања и хемодинамски карактеристика шавних и бешавних биолошких валвула код пацијената лечених због тешке изоловане аортне стенозе

Ментор Доц. др Слободан Мићовић

Ментор Доц. др Милан Добрић

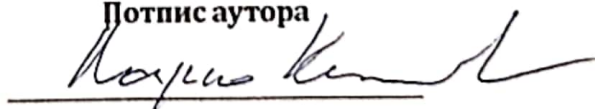
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

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

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

У Београду, 28.06.2024.

Потпис аутора



Изјава о коришћењу

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

Компаративна анализа преживљавања и хемодинамски карактеристика шавних и бешавних биолошких валвула код пацијената лечених због тешке изоловане аортне стенозе
--

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство (CC BY)
 2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
 - ☒ 3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
 4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
 5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
 6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)
- (Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, 28.06.2024.

Потпис аутора

