MINIMALNO INVAZIVNI PRISTUP KOD REOPERACIJA AORTNOG ZALISTKA SRCA DOKTORSKA DISERTACIJA OSIJEK,

Gošev, Igor

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:120611

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET

Igor Gošev

MINIMALNO INVAZIVNI PRISTUP KOD REOPERACIJA AORTNOG ZALISTKA SRCA

DOKTORSKA DISERTACIJA

OSIJEK, 2019

Mentor rada:

prof. dr. sc. Jure Mirat, dr. med., F.E.S.C.

Rad ima:

102 stranice, 33 slike,17 tablica i 117 referenci

Mojoj dragoj supruzi Petri
te sinovima Adrianu i Janu

Predgovor

Ova doktorska disertacija u cijelosti je napravljena u ***Brigham and Women's Hospital, USA.*** Najtoplije se zahvaljujem svom mentor ***Prof. dr. sc. Juri Miratu,dr. med., Medicinski Fakultet Josip Juraj Strossmayer u Osijeku*** na svesrdnoj pomoći prilikom dizajna, izrade i pisanja ove disertacije. Također se velikodušno zahvaljujem svim članovima kirurškog tima Brigham and Women's Hospital bolnice te ostalom medicinskom osoblju bez čije svesrdne pomoći i razumijevanja ovaj rad ne bi bio moguć.

Autor

Mojoj majci i ocu

Sadržaj

1. Uvod……**1**

1.1. Aortni zalisci srca…….3

1.1.2. Struktura i fiziologija aortnih zalistaka . …….....3

1.1.3. Histološka organizacija aortnih listića (kuspisa)…….....5

1.1.4. Hemodinamika aortnih zalistaka srca……8

1. 2. Bolesti aortnog zalistka…….10

1.2.1. Aortna Stenoza – AVS…….10

1. 2.1.1. Etiologija AVS-a……..11

1.2.1.2. Prirodni tijek bolesti……..13

1.2.1.3. Rizični čimbenici inicijacije i progresije AVS-a……..17

1.2.1.4. Dijagnostika i klinički tretman AVS-a……18

1.2.2. Aortna regurgitacija…….22

1.3. Kirurški pristup operaciji aortnog zalistka……..……...28

2. Hipoteza **37**

3. Ciljevi istraživanja **38**

4. Ispitanici i metode **39**

4.1. Ustroj studije.....39

4.2. Statistička analiza podataka 41

5. Rezultati……**42**

5.1. Kratkoročne i dugoročne postoperativne karakteristike (morbiditet i mortalitet) pacijenata podvrgnutih minimalno invazivnom AVR……...42

5.1.1. Karakteristike pacijenata…….42

5.1.2. Operacijski zahvat……...43

5.1.3. Postoperativni tijek……..44
5.1.4. Dugoročno preživljenje……...46
5.2. Utjecaj inicijalnog mini-AVR postupka na izlazne karakteristike pacijenata podvrgnutih naknadnom, reoperativnom zahvatu (re-AVR)……..47
5.2.1. Predoperativne karakteristike pacijenata……....47
5.2 2. Intraoperativne karakteristike pacijenata……....49
5.2.3. Postoperativne karakteristike pacijenata…….50
5.2.4. Dugoročno preživljenje……...51
5.3. Minimalno invazivni pristup re-operaciji aortnog zalistka (Mre-AVR) pacijenata sa ≥ 80 godina……..52
5.3.1. Predoperativne karakteristike pacijenata……....52
5.3.2. Operativne karakteristike pacijenata…….....…….....53
5.3.3. Postoperativni ishodi……..….54
5.3.4. Dugoročno preživljenje……...57

6. Rasprava…….....**59**

7. Zaključci…….....**68**

8. Sažetak ……….**69**

9. Summary……...**72**

10. Literatura……...**74**

11. Životopis……**85**

Popis kratica

ACC - engl. American College of Cardiology

AF – fibrilacija atrija

AHA - engl. American Heart Association

AML - anteriorni mitralni zalistak

AR - aortna regurgitacija

AV - aortna valvula

AVA - engl. aortic valve area

AVAi - engl. indexed aortic valve area

AVR - zamjena aortnog zalistka

AVS - aortna stenoza

AVSc - aortna skleroza

BAV- bikuspidalni zalistak

BAVS - stenoza bikuspidalnog zalistka

BP - krvni tlak

CAD - engl. coronary artery disease

CAVS - kalcificirajuća aortna stenoza

COR – skupina preporuke

CP – kardioplegija

CPB - engl. cardiopulmonary bypass

EACTS - engl. European Association for Cardio-Thoracic Surgery

EOA - efektivna površina aortalnog zalistka

ERO - efektivni regurgitacijski otvor

ESC - engl. European Society of Cardiology

F - lamina fibroza

FFP - engl. Fresh frozen plasma

Fre-AVR - reoperacija aortnog zalistka metodom pune sternotomije

HF - zatajenje srca

HIT - engl. heparin-induced thrombocytopenia

ICU - jedinica intenzivnog liječenja

IE - infektivni endokarditis

IQR - interkvartalni raspon

IVT - intravalvularni trigon

LCC - lijevi koronarni kuspis

LDL - lipoprotein male gustoće

LFT - lijevi fibrozni trigon

LOE - nivo dokaza

LOS - engl. lenght of stay

LV - lijevi ventrikul

LVEDD - left ventricular end-diastolic dimension

LVEF - ejekcijska funkcija lijevog ventrikula

LVESD - engl. left ventricular end-systolic dimension

LVESD - engl. left ventricular end-systolic dimension

LVH - hipertrofija lijevog ventrikula

LVOT - engl. left ventricular outflow tract

MF - fibroza miokarda

MIAVR - engl. Minimally invasive aortic valve replacement

Mini–AVR - minimalno invazivna zamjena aortalnih zalistaka

Mre-AVR - reoperacija aortalnog zalistka metodom minimalno invazivnog pristupa

MS - membranozni septum

MS - ministernotomija

MV - mitralna valvula

NCC - nekoronarni kuspis

NYH - engl. New York Heart Association

OP - operacijska soba

pRBC - engl. packed red blood cells

PV - plućna valvula

RCC - desni koronarni kuspis

re-AVR - reoperacija aortnih zalistaka

RF - regurgitcijska frakcija

RFT - desni fibrozni trigon

RT - desna anteriorna torakotomija

Rvol - regurgitant volume

S - lamina spongioza

SAVR - kirurška zamjena aortnog zalistka

sAVR - zamjene aortnih zalistaka postupkom pune sternotomije

SD - standardna devijacija

SE - standardna greška

STJ - sinotubularni spoj

STS - engl. Society of Thoracic Surgeon

TAVI - engl. transcatheter aortic valve implantation

TAVR - engl. transcatheter aortic valve replacement

TEE - engl. Transesophageal echocardiography

TV - trikuspidalna valvula

TVP - transvalvularni pritisak

UTI - infekcija urinarnog trakta

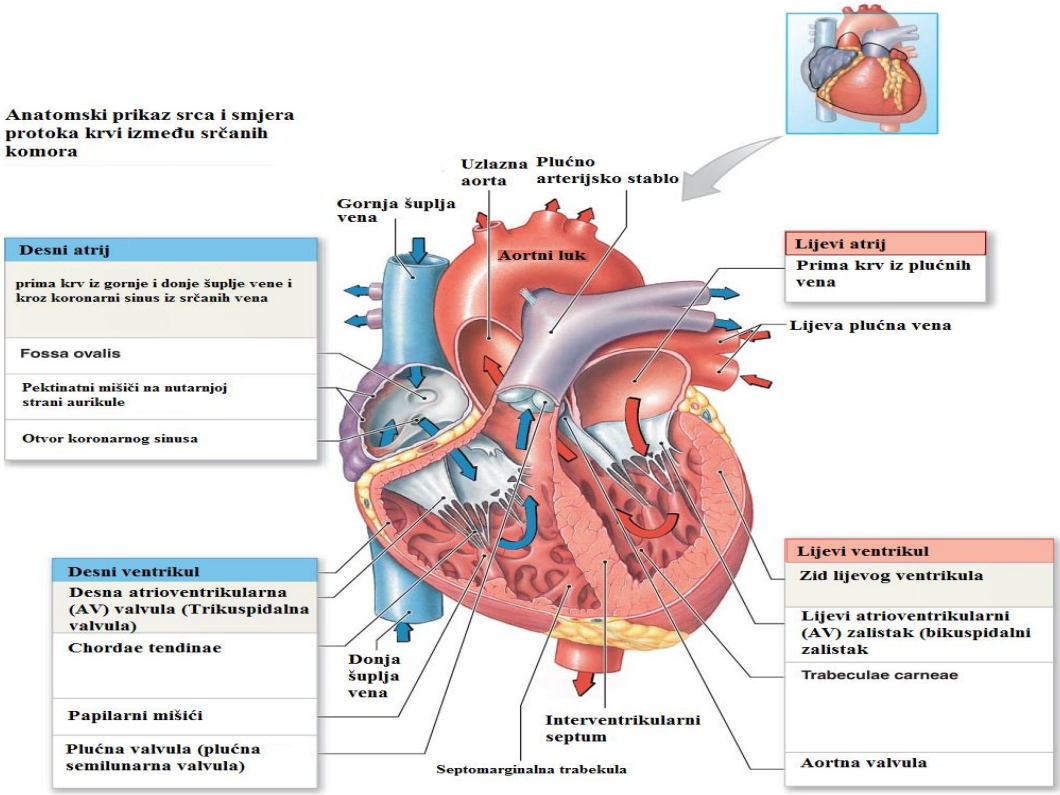
V - lamina ventrikularis

VECs - valvularne endotelne stanice

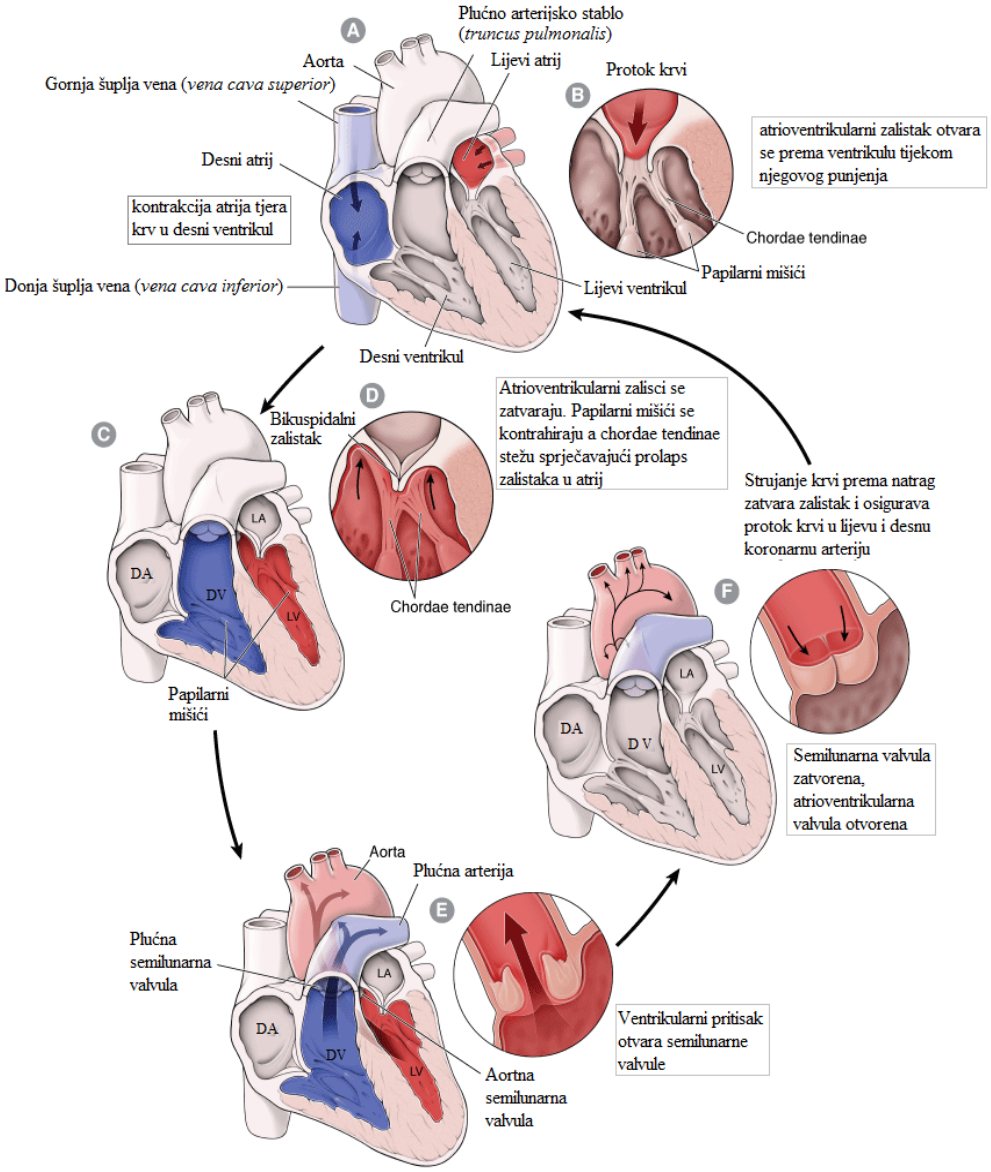
VICs - valvularne intersticijske stanice

1. UVOD

Srčani zalisci (valvule) imaju važnu ulogu u osiguranju jednosmjernog protoka krvi kroz krvožilni sustav tijela, optimizaciji protoka krvi kroz koronarne krvne žile i očuvanju normalne funkcije miokarda. Dijelimo ih na ulazne, atrioventrikularne (mitralna valvula - MV i trikuspidalna valvula -TV) i izlazne, semilunarne (plućna valvula - PV i aortna valvula - AV) odnosno lijeve (MV i AV) i desne (TV i PV) srčane zaliske. Trikuspidalni (između desnog atrija i ventrikula) atrioventrikularni zalisci i semilunarni zalisci plućne arterije preko desnog atrija i ventrikula usmjeravaju vensku krv siromašnu kisikom (O_2) i bogatu ugljičnim dioksidom (CO_2) iz tijela u pluća gdje se ona oksigenira te se potom zasićena kisikom preko mitralnog odnosno bikuspidalnog (između lijevog atrija i ventrikula) atrioventrikularnog i aortnog srčanog zalistka preko aorte vraća u krvožilni sustav tijela odnosno struji u arterije, arteriole i kapilare te preko venula i vena natrag u srce (Slika 1.1 i 1.2).



Slika 1.1 Anatomski prikaz srca uz shematski prikaz srčanog krvotoka. *Modificirano prema: Morton, D. A., Foreman, K. B., & Albertine, K. H. (2011). The big picture Grossanatomy. New York: McGraw Hill Medical (1).*



Slika 1.2 Hemodinamika srca. *Venska krv iz tijela putem donje (lat. vena cava inferior) i gornje šuplje vene (lat. vena cava superior) ulazi u lijevi atrij. Pristigla venska krv potom tijekom dijastole preko trikuspidalnog atrioventrikularnog zalistka struji iz desnog atrija (veći unutarnji pritisak) u lijevi ventrikul (manji unutarnji pritisak) te tijekom sistole kroz semilunarni plućni zalistak odlazi u pluća gdje se oksigenira i oslobađa ugljičnog dioksida. Krv se zatim iz plućne cirkulacije usmjerava u lijevi atrij te preko mitralnog zalistka ulazi u lijevi ventrikul. I ovdje je prolaz krvi tijekom dijastole iz lijevog atrija (veći unutarnji pritisak) u lijevi ventrikul (manji unutarnji pritisak) omogućen razlikom u tlaku da bi se potom tijekom sistole lijevog ventrikula oksigenirana krv prolaskom kroz aortni zalistak preko aorte ponovo vratila u krvožilni sustav tijela. Modificirano prema: Morton, D. A., Foreman, K. B., & Albertine, K. H. (2011). The big picture Grossanatomy. New York: McGraw Hill Medical (1).*

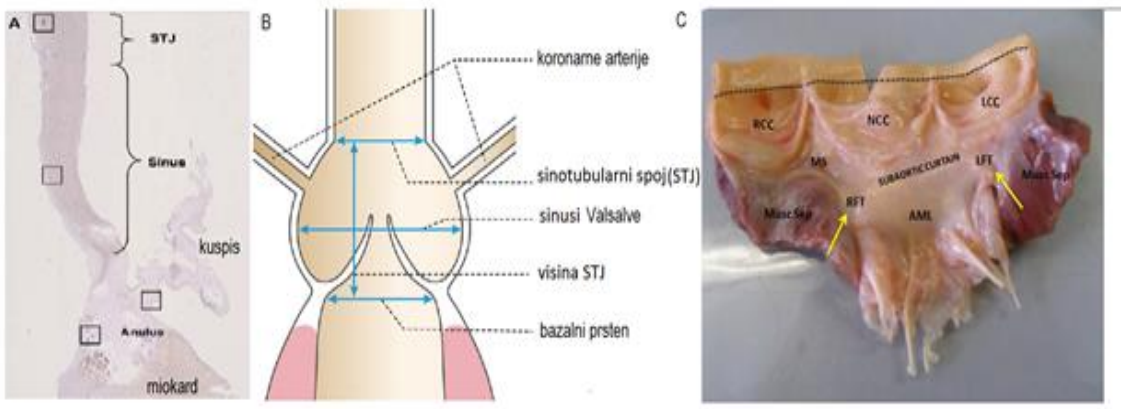
1.1. AORTNI ZALISCI SRCA

Zbog svog izuzetno važnog hemodinamskog položaja između lijevog ventrikula i aorte iz koje se, blizu samog polazišta aorte, odmah iznad hvatišta rubova polumjesečastih listova aortnog zalistka pružaju ogranci desne i lijeve koronarne arterije (*lat. arteria coronaria dextra et arteria coronaria sinistra*) koji prehranjuju srce, aortni zalisci zauzimaju centralno mjesto s obzirom na normalno funkcioniranje cjelokupnog srčanog mišića. Zbog toga kongenitalne malformacije i kronične bolesti aortnih zalistaka predstavljaju vrlo ozbiljan klinički problem s trenutno limitiranim dijagnostičkim i terapijskim potencijalom (2).

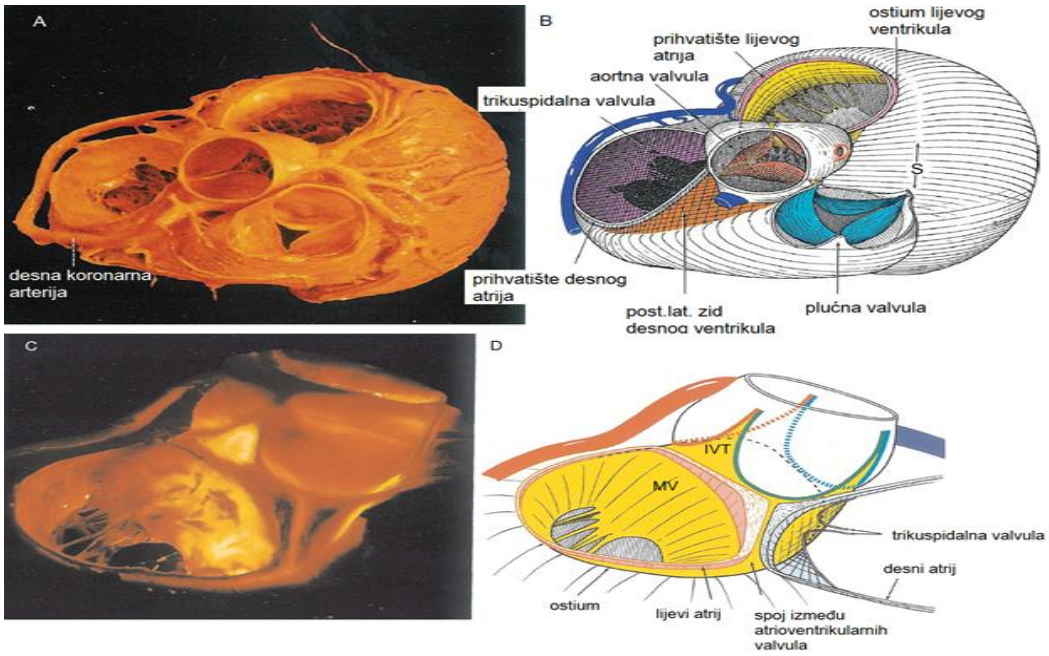
1.1.2. Struktura i fiziologija aortnih zalistaka

Aortni zalistak zdravih pojedinaca građen je od četiri međusobno povezana sastavna dijela koji čine funkcionalnu jedinicu: aortni listići (kuspisi), aortnii anulus, sinusi Valsalve i sinotubularni spoj (*engl. sinotubular junction*). Cijeli „aparat“ smješten između lijevog ventrikula i ascendentne aorte poznat je pod nazivom korijen (engl. *aortic root*) aorte (slika 1.3). U sklopu korijena aorte razlikujemo tri tanka (0.15 mm) pokretna i savitljiva kuspisa: lijevi (LCC) i desni koronarni kuspis (RCC) te stražnji/nekoronarni kuspis (NCC). Oni su u polumjesečastom obrascu spojeni s aortnim anulusom krunastog oblika a najviša točka spoja gdje su susjedni kuspisi u najbližem položaju (komisura) označava granicu između aortnog zalistka i ascedentne aorte koja se naziva malim grebenom odnosno sinotubularnim spojem. U bazalnoj ravnini kuspisa aortni anulus formira tri „džepa“ zvana sinusi Valsave s tim da dva od njih (vezani uz RCC i LCC) sadrže otvore iz kojih se pružaju ogranci desne i lijeve koronarne arterije.

Važno je voditi računa o anatomskim vezama aortnog zalistka odnosno korijena aorte s bazom prednjeg listića mitralne valvule, membranoznim septumom i atrioventrikularnim provodnim sustavom srca, budući da je ovo kirurški značajno područje za siguran postupak nad aortnim zalistkom gdje se ozljeda može javiti za vrijeme debridmana valvule, postavljanja šava ili zbog distorzije okolnih struktura zbog aortne proteze (slika 1. 4).

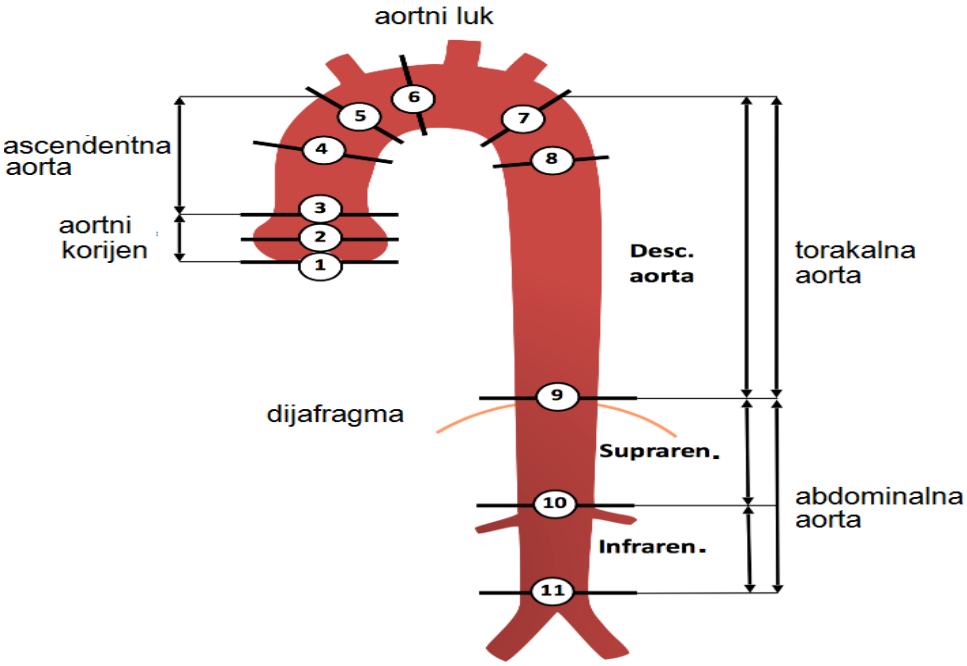


Slika 1.3 Prikaz korijena aorte. *(A) i (B) shematski prikaz korijena aorte s pripadajućim dijelovima., Modificirano prema: Tatsuishi W, Nakano K, Kubota S, Asano R, Kataoka G. Identification of Coronary Artery Orifice to Prevent Coronary Complications in Bioprosthetic and Transcatheter Aortic Valve Replacement. Circ J. 2015; 79(10):2157-61. (3) (C) Fotografija otvorenog korijena aorte: isprekidana crta označava sinotubularni spoj; RCC – desni koronarni kuspis; LCC – lijevi koronarni kuspis; NCC - stražnji/nekoronarni kuspis; MS- membranozni septum; Musc Sep - mišićni septum; RFT – desni fibrozni trigon; LFT - lijevi fibrozni trigon; AML - anteriorni mitralni zalistak; STJ – sinotubularni spoj (engl. sinotubular junction). Modificirano prema: Chester AH, El-Hamamsy I, Butcher JT, Latif N, Bertazzo S, Yacoub MH. The living aortic valve: From molecules to function. Glob Cardiol Sci Pract. 2014; 2014(1):52-77.(4).*



Slika 1.4 *(A) Pogled na srčane zalistke sa superiorne strane (B) shematski prikaz odnosa lijevog i desnog ventrikula (C) pogled na mitralni zalistak i korijen aorte nakon uklanjanja atrija (D) shematski prikaz položaja mitralnog zalistka i korijena arterije. IVT –intravalvularni trigon, MV- mitralna valvula. Modificirano prema: Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2007; 362(1484):1421-36.(5).*

Na korijen aorte nastavlja se uzlazna (ascendentna) aorta, ona na početku brahiocefaličnog trunkusa prelazi u luk aorte koji završava lijevom subklavijalnom arterijom, a distalnije se spuštaju torakalna i abdominalna aorta (slika 1.5).

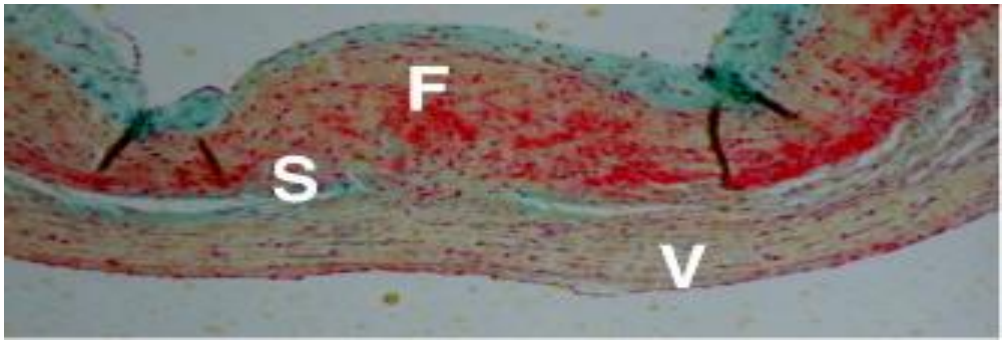


Slika 1.5 *(1) Aortni anulus (2) Sinusi Valsalve (3) Sinotubularni spoj (4) ascedentna aorta u razini plućne arterije (5) Proksimalni aortni luk pri ishodištu brahiocefaličnog trunkusa (6) Aortni luk između a. carotis communis sinistra i subklavijalne arterije (7) Proksimalni dio descendentne torakalne aorte (8) Descendentna aorta u razini plućnih arterija (9) Aorta na razini dijafragme (109 Pri ishodištu celijačnog trunkusa (11) Neposredno iznad aortne bifurkacije. Modificirano prema: http://www.cmr-guide.com/Page099.html*

1.1.3. Histološka organizacija aortnih listića (kuspisa)

Aortni zalistak čine tri vrlo tanka (< 1 mm) pokretna i savitljiva, polumjesečasta listića (kuspisa): lijevi, desni i stražnji (nekoronarni) (2). Histološki, listići su građeni od tri sloja (slika 1. 6): fibroze (lamina fibroza) na izlaznoj (aortnoj) strani listića koja je sastoji od gusto pakiranih, cirkumferentno orijentiranih kolagenskih vlakana (uglavnom kolagen I te III) organiziranima u paralelne listove i nakupine te u manjoj mjeri od radijalno položenih vlakana elastina; središnjeg sloja - spongioze (lamina spongioza) koja se uglavnom sastoji od glikozaminoglikana (hijaluronat) i proteoglikana te raspršenih, rahlo položenih kolagenskih vlakana i na kraju od ventrikularnog sloja (lamina ventricularis) smještenog na ulaznoj, ventrikularnoj

strani aortnih listića, koji se uglavnom sastoji od radijalno orijentiranih snopova elastina isprepletenih s gustim kolagenskim vlaknima (2). Osim toga u listićima aortnih zalistaka mogu se u većoj ili manjoj mjeri naći i adhezivna vlakna fibrina i laminima. Sva tri sloja obično su avaskularna a inervirana su adrenergičnim i kolinergičkim neuronskim mrežama (2).

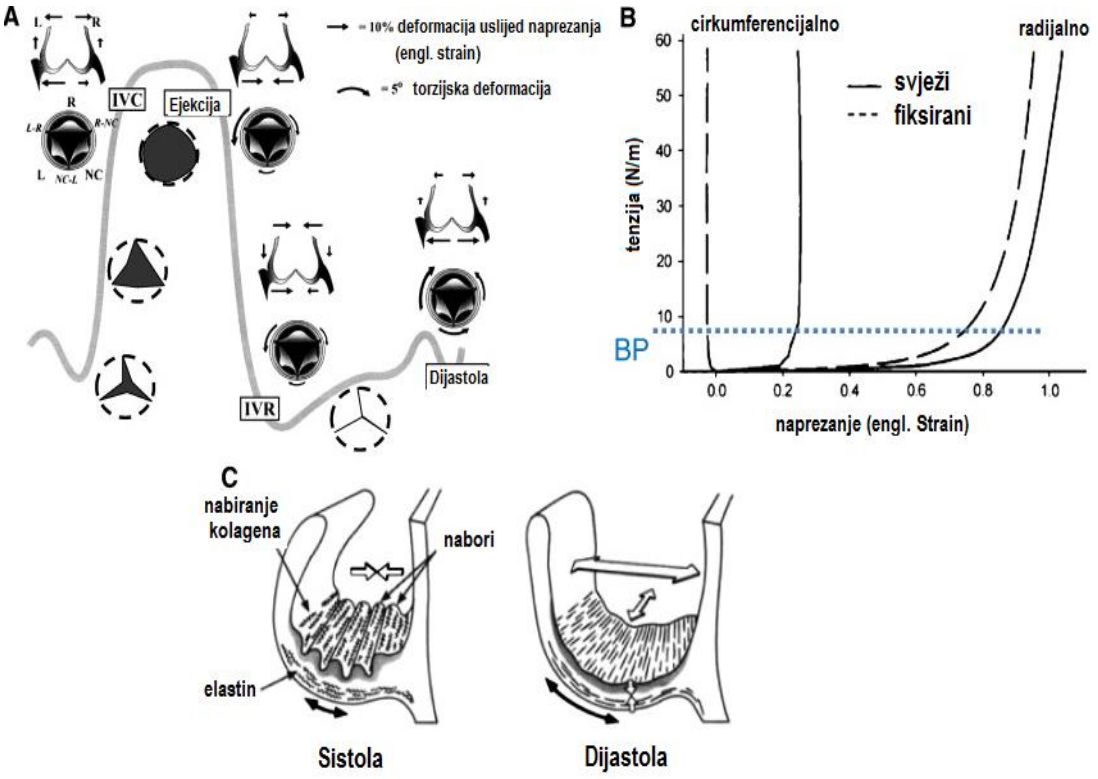


Slika 1.6 Histološka građa aortnog zalistka*. (F) lamina fibroza; (S) lamina spongioza;(V) lamina ventricularis. Modificirano prema: Butcher JT, Mahler GJ, Hockaday LA. Aortic valve disease and treatment: the need for naturally engineered solutions. Adv Drug Deliv Rev. 2011; 63(4-5):242-68. (2).*

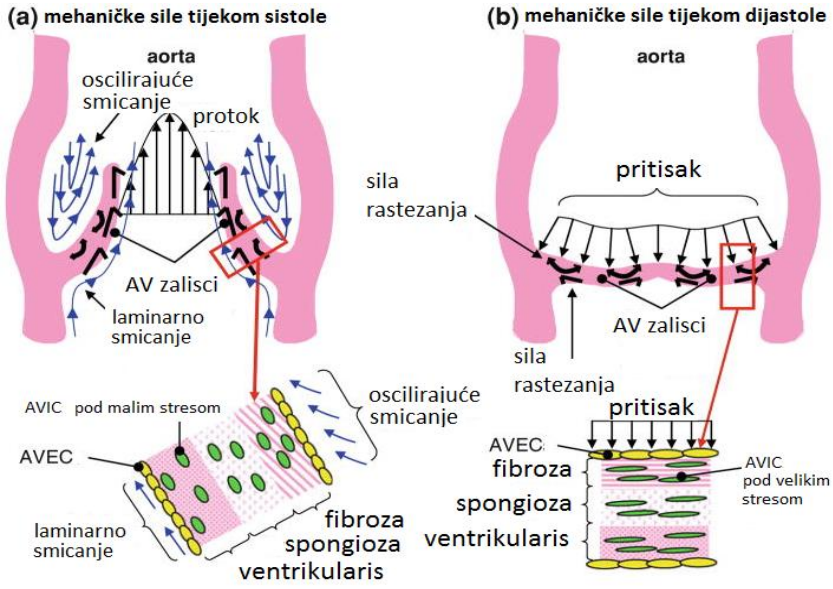
Navedene strukturne komponente vrlo su važne za pravilno funkcioniranje aortnih zalistaka. Na temelju njihovih kombiniranih svojstava, normalni aortni zalistak ima snažnu elastičnu strukturu koja se lako prilagođava sistoličkim i dijastoličkim pokretima srca (Slika 1. 7 i 1. 8). Funkcionalno, najdeblji sloj fibroze daje snagu i funkcionira kao glavni nositelj mehaničkog stresa koji se uslijed hemodinamskog protoka krvi i kontrakcije srca javljaju unutar listića a njegova krutost smanjuje sagibanje središnjeg dijela listića i daje snagu koaptacije te time sprječava pojavu regurgitacije. Nadalje, „pjenasta“ i „polu-tekuća“ (glikozamnoglikani i proteoglikani veže veliku količinu vode) struktura spongioze povezuje i podmazuje susjedne slojeve dok se naprežu i deformiraju jedan u odnosu na drugog, odnosno djeluje kao svojevrstan jastuk koji apsorbira energiju mehaničkih sila te potpomaže reorganizaciju kolagenih vlakana u fibrozi i elastina u lamini ventricularis i time osigurava plastičnost listića tijekom srčanih ciklusa. Nasuprot tome, lamina ventricularis odgovorna je za elastična svojstva listića koja omogućuju promjenu njihovog oblika tijekom otvaranja i zatvaranja aortnog zalistka, odnosno postizanje minimalne površine kad su aortni zalisci otvoreni te s druge strane (u odgovoru na

povratni tlak) njihovo rastezanje te maksimalnu koaptaciju prilikom zatvaranja aortnog zalistka (2).

Vanjske površine aortnog zalistka (lamina fibroza i lamina ventricularis) prekrivena je tankim slojem valvularnih endotelnih stanica (VECs; engl. *valvular endothelial cells*) dok se heterogena i dinamična skupina valvularnih intersticijskih stanica (VICs; engl. *valvular interstitial cells*) sastavljena uglavnom od fibroblasta i manje populacije miofibroblasta i glatkih mišićnih stanica nalazi unutar sva tri histološka sloja aortnih listića. Ove dvije grupe rezidencijalnih stanica aortnih zalistaka imaju važnu ulogu u održavanju njihove fiziološke strukture i funkcije (2).



Slika 1.7 Funkcionalna biomehanika i kinetika aortnog zalistka. *(A) korijen aorte i aortni zalisci sa svakim otkucajem srca podvrgnuti su dinamičkoj anizotropnoj deformaciji (B) Biaksijalno mehaničko testiranje svježeg i aortnog zalistka fiksiranom u glutaraldehidu. BP = 120 mm Hg (C) Uloga kolagenskih i elastinskih vlakana u deformaciji listića (kuspisa) aortnog zalistka tijekom sistole i dijastole srca. Modificirano prema: Butcher JT, Mahler GJ, Hockaday LA. Aortic valve disease and treatment: the need for naturally engineered solutions. Adv Drug Deliv Rev. 2011; 63(4-5):242-68. (2)*



Slika 1.8 Hemodinamske (mehaničke) sile na aortnom srčanom zalistku tijekom sistole i dijastole. *Modificirano prema: Balachandran K, Sucosky P, Yoganathan AP. Hemodynamics and mechanobiology of aortic valve inflammation and calcification. Int J Inflam. 2011; 2011:263870. (6)*

1.1.4. Hemodinamika aortnih zalistaka srca

Tijekom prosječnog životnog vijeka (~70 godina) aortni zalisci srca ciklički se otvore i zatvore najmanje 3 x10^9 puta, odnosno > 100 000 puta na dan, a u svakoj minuti kroz aortni zalistak prođe 3 - 5 litara krvi s prosječnom brzinom od 1.35 ± 0.35 m/s (7). Pri tome normalan fiziološki transvalvularni pritisak (TVP, *engl. transvalvular pressure*) u mirovanju na aortne zalistke iznosi od 80 mm Hg a mitralne 120 mm Hg dok je primjerice transvalvularni pritisak na zalistke desnog srca 5 – 8 puta manji i iznosi 25 mm Hg na trikuspidalni zalistak i 10 mm Hg na zalistak plućne arterije (8).

Cikličko otvaranje i zatvaranje zalistaka odvija se iznimno brzo i ovisi o kompleksnoj biomehaničkoj interakciji s protokom krvi što može rezultirati velikim prostornim i temporalnim varijacijama u hemodinamici i mehaničkom stresu uzduž površine srčanih zalistaka. Riječ je o pasivnom procesu koji ovisi o razlici tlakova između izlaznoga trakta lijevog ventrikula i aorte. Naime, porastom tlaka u izlaznom traktu lijevoga ventrikula tijekom sistole dolazi, uz minimalni otpor, do otvaranja aortnog zalistka i naglog izbacivanja krvi u aortu. Nasuprot tome, u zatvaranju

aortnog zalistka vitalnu ulogu imaju Valsalvini sinusi u kojima se stvaraju vrtložne struje krvi koje olakšavaju potpuno otvaranje aortnih zalistaka, održavajući istodobno granicu između slobodnog ruba zalistka i stijenke aorte. Tijekom dijastole u taj prostor ulazi krv i zatvara aortni zalistak.

Mehanički stres nastao uslijed protoka krvi kroz aortne zalistke srca manifestira se kao: sila smicanja (tangencijalna sila, sila trenja, *engl. shear stress*; nastaje uslijed protoka krvi), sila rastezanja (engl. *tensile stretch*, onemogućava retrogradni povratak krvi) i sila savijanja (engl. *flexure / banding stretch*, javlja se tijekom otvaranja i zatvaranja aortnih zalistaka srca), a do promjena u mehaničkom stresu dolazi i uslijed različitih karakteristika laminarnog (npr. ventrikularna strana aortnog zalistka) i turbulentnog/oscilirajućeg (početni dio aorte) protoka krvi (9, 10).

No unatoč tom iznimno zahtjevnom hemodinamskom okruženju aortni zalisci srca sposobni su zadržati svoju fiziološku strukturu i funkciju zahvaljujući konstantnom remodeliranju međustaničnog matriksa reguliranom interakcijom rezidencijalnih valvularnih endotelnih i intersticijskih i stanica.

Magnituda i priroda hemodinamski izazvanih mehaničkih sila s jedne i druge strane aortnih zalistaka srca (Slika 1. 8) pri tome ima značajan sinergijski učinak na moduliranje i održavanje homeostatskog fenotipa rezidencijalnih valvularnih stanica a njihovo odstupanje izvan uobičajenih fizioloških vrijednosti u suradnji s genetskom i epigenetskom predispozicijom pojedinca te prisutnim proaterogenim rizičnim čimbenicima i komorbiditetima može umnogome pridonijeti inicijaciji i daljnjem razvoju patofizioloških procesa odgovornih za deformaciju i neadekvatno funkcioniranje aortnih zalistaka srca.

1. 2. BOLESTI AORTNOG ZALISTKA

Najčešće stečene bolesti aortnih zalistaka jesu aortna stenoza (AVS, engl. *Aortic Valve Stenosis*) te regurgitacija (AR, engl. *Aortic Valve Regurgitation*).

1.2.1. Aortna Stenoza – AVS

Aortna stenoza predstavlja najučestalije oboljenje srčanih zalistaka u razvijenim zapadnim zemljama svijeta s rastućom prevalencijom uslijed ubrzanog starenja stanovništva i nedostatka preventivnih strategija za redukciju prevalencije oboljenja (11 - 14). Nakon sistemske arterijske hipertenzije i bolesti koronarnih arterija AVS čini treći vodeći uzrok kardiovaskularnih oboljenja. AVS je ujedno i glavna indikacija kirurške zamjene aortnih zalistaka među odraslim stanovništvom Europe, Australije i Sjeverne Amerike te druga vodeća indikacija operativnih zahvata na srcu (15).

Morbiditet i mortalitet povezan s ovom bolešću kontinuirano raste te eksponencijalno s povećanjem starosne dobi stanovništva poprima karakteristike epidemije, predstavljajući sve veće medicinsko i ekonomsko opterećenje zdravstvenog sustava ekonomski razvijenih država zapadnog svijeta (12).

Prema nedavnim populacijskim studijama provedenim u Europi i Sjevernoj Americi, zbirna prevalencija ukupnog broja AVS pacijenata te udio klinički teških slučajeva AVS-a u općoj starijoj populaciji (≥75 godina starosti) procjenjuje se na 12.4%, odnosno 3.4% (16). Ako se u obzir uzmu samo slučajevi ozbiljne simptomatske AVS (zbirna prevalencija 3.4%) to predstavlja otprilike 1.0 milion (Europa) i 540,000 (Sjeverna Amerika) starijih AVS pacijenata (16). Osim toga, s postojećim projekcijama povećanja osoba starije životne dobi (Europa: 2025, 10.7% ,2050, 16.6%; Sjeverna Amerika: 2025, 8.3%, 2050, 11.8%) procjenjuje se da će do 2050. biti dijagnosticirano oko 2.1 milijun europskih i 1.4 milijun sjeverno-američkih pacijenata sa simptomatskim teškim oblikom AVS-a. Još izraženije demografske promjene u Africi, Aziji i Južnoj Americi dodatno će povećati cjelokupni broj AVS pacijenata (16).

1. 2.1.1. Etiologija AVS-a

Navedeni porast udjela starijeg stanovništva u ukupnoj populaciji uz poboljšanje standarda i promjene prehrambenih navika te povećanje konzumacije visoko kalorijskih namirnica bogatih kolesterolom kao i pad prevalencije srčanih oboljenja zbog reumatske vrućice (agresivni tretman penicilin-senzitivnih β hemolitičkih Streptokoka grupe A) s vremenom je doveo i do promjena u etiologiji nastanka AVS-a.

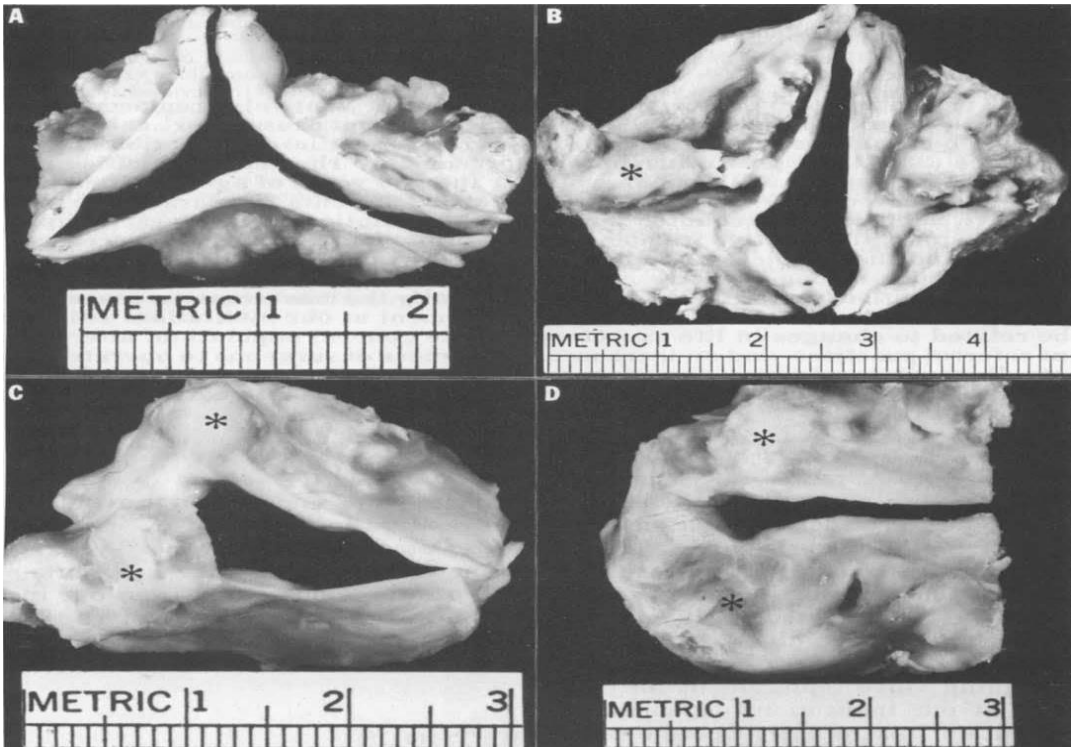
Zbog toga se danas u razvijenim zemljama (Europa, Australija, Sjeverna Amerika) kao glavni uzrok razvoja AVS javlja

- ***degenerativna kalcifikacija aortnih zalistaka*** (CAVS, engl. *calcific aortic valve stenosis*) dok

- ***bikuspidalna aortna stenoza*** (BAVS, engl. *bicuspid aortic valve stenosis*) nastala uslijed kongenitalne anomalije srca (dva umjesto tri listića, 0.5 – 2 % opće populacije s nešto većom prevalencijom unutar muškog spola) predstavlja drugi vodeći razlog nastanka AVS-a. U isto vrijeme

- ***reumatska groznica*** kao historijski prevladavajući oblik AVS-a, i još uvijek njen najučestaliji uzrok u nerazvijenim zemljama svijeta, čini tek 10 % ovog oboljenja (Slika 1. 9) (12, 16, 17).

Rijetki slučajevi AVS-a (< 1%) također su prouzročeni kongenitalnom unikuspidalnom (0.02% odrasle populacije) i kvadrikuspidalnom (0.008-0.033% opće populacije) srčanom anomalijom (12, 18 – 20).

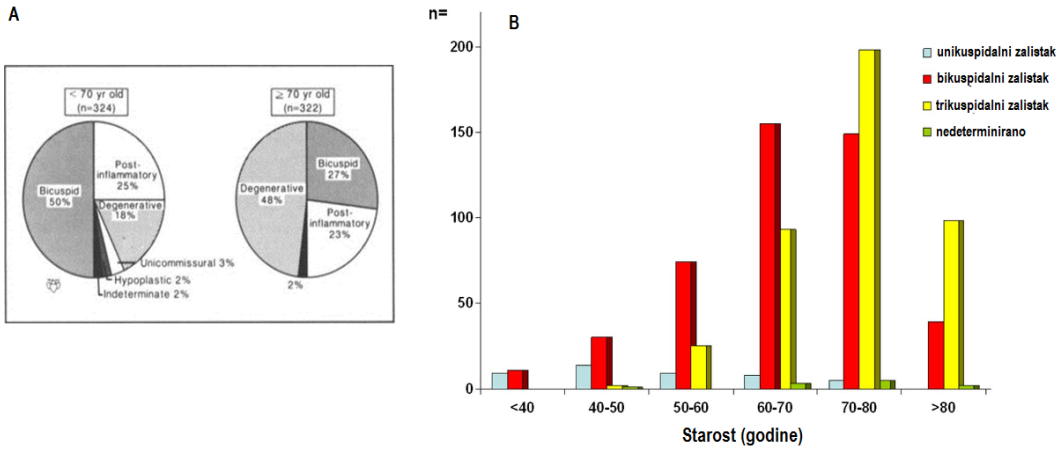


Slika 1.9 Prikaz tkiva stenoznog aortnog zalistka dobiven kirurškom ekscizijom. *(A) degenerativna (senilna) kalcifikacija trikuspidalnog aortnog zalistka. Kalcifikacijska žarišta javljaju se prvenstveno u „džepovima" kuspisa na površini pojedinih listića, nije prisutno značajnije srastanja komisura a pojedini listići su slične veličine (B) kalcifikacija bikuspidalnog zalistka. Kalcificirajuća zadebljanja (*) na mjestu kongenitalne fuzije dvaju listića, pojedinačno manjih od preostalog nefuzioniranog listića. Kalcifikacijske izlučevine također su prisutne u „džepovima" listića (C) Postinflamatorna reumatska distorzija aortnog listića. Stenoza je popraćena fibroznom fuzijom komisura (*) i zadebljanjem listića (D) Kalcifikacija kongenitalnog unikuspidalnog listića. Fibrozno kalcificirajuće zadebljanje doprinosi rigidnosti i imobilnosti kuspisa. Kalcificirajući humci (*) na rubovima rafe (područje spoja listića). Modificirano prema: Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. Mayo Clin Proc. 1987; 62(2):119-23. (21)*

Stratifikacija uzročnih čimbenika aortalne stenoze značajno varira s obzirom na dob pacijenata (Slika 1. 10). Premda se glavni patobiološki procesi koji stoje u pozadini razvoja CAVS-a odnosno BAVS-a značajno preklapaju, bolest se kod pacijenata sa bikuspidalnim zalistkom javlja 1 - 2 dekade prije nego kod pacijenata sa trikuspidalnim aortnim zalistkom [22 - 25].

Ranija klinička manifestacija BAVS-aa može biti uzrokovana abnormalnim hemodinamskim (mehaničkim) stresom koji je od početka prisutan kod tih pacijenata. Alternativno, i sama genetska predispozicija koja stoji u pozadini ove kongenitalne lezije, može dovesti do pojave stenoze neovisno o prisutnom hemodinamskom stresu [26]. Ovdje je važno istaknuti da su razni genetski poremećaji (npr. mutacija NOTCH1 i LPA) također utvrđeni i kod pacijenata s trikuspidalnim oblikom AVS-a (27-29).

Općenito uzevši kod pacijenata mlađih od 70 godina prevladava kalcifikacija kongenitalnih bikuspidalnih aortnih zalistaka a kod osoba starijih od 70 godina degenerativna (senilna) kalcificirajuća stenoza trikuspidalnih aortnih zalistaka (21).



Slika 1.10 Stratifikacija AVS-a prema starosnim grupama *(A) prikaz iz 1987. (B) Prikaz iz 2012. Modificirano prema: Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. Mayo Clin Proc. 1987; 62(2):119-23. (21) i Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. Heart. 2012;98 Suppl 4: iv7-13. (30)*

1.2.1.2. Prirodni tijek bolesti

Patohistološki AVS predstavlja kronično i vremenski sporo progredirajuće patološko stanje koje se manifestira progresivnim zadebljanjem i biomineralizacijom aortnih zalistaka. U ranom stadiju bolest se manifestira u vidu aortne skleroze (AVSc, engl.

aortic valve sclerosis) odnosno blagim zadebljanjem aortnih zalistaka koje ne dovodi do poremećaja transvalvularne hemodinamike (aortna brzina mlaza engl. *jet velocity* < 2 m/s) (31- 33). Znatno kasnije, u uznapredovanom stadiju bolesti, dolazi do razvoja aortne stenoze koja se manifestira izraženom kalcifikacijom aortnih zalistaka te njihovom sve manjom pokretljivošću i opstrukcijom toka krvi iz lijevog ventrikula u uzlaznu aortu što u konačnici rezultira (ne)adaptacijskom hipertrofijom lijevog srca (LVH, engl. *Left Ventricular Hypertrophy*), fibrozom miokarda (MF, engl. *Myocardial Fibrosis*) te progresivnom sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom i zatajenjem srca (HF, engl. *Heart Failure*) (13, 15, 31 - 33).

Međutim, klinički značaj AVSc seže daleko izvan njenog statusa kao prethodnika hemodinamski značajne AVS. Naime, brojne populacijske studije i njihove meta-analize potvrdile su AVSc kao neovisan, inkrementalni čimbenik rizika srčanih lezija (koronarna arterijska bolest i infarkt miokarda) te kardiovaskularnog kao i sveukupnog uzroka smrtnosti (32, 34 - 37). Zbog toga bolesnici s AVSc-om zahtijevaju pozorno kliničko praćenje a njihov status treba uzet u obzir kod stratifikacije rizičnih kardiovaskularnih čimbenika.

Prevalencija AVSc u općoj populaciji ovisi o dobi, i kreće se u rasponu od <10% kod osoba mlađih od 60 godina, 20 - 30 % kod osoba iznad 65 godina te 48 - 57% kod 80-godišnjaka (11, 38, 39).

Istodobno, aortna stenoza obuhvaća oko 0,02% ispitanika u dobi od 18 do 44 godine te 0,2% ispod 60 godine života ali se njena prevalencija značajno povećava do 2% kod ispitanika starijih od 65 godina, 3% kod osoba starijih od 75 godina te više od 4% kod osoba starijih od 85 godina (12, 14, 19).

Treba međutim istaknuti da AVSc u konačnici dovodi do određenog stupnja stenoze u samo 9 - 16% AVSc bolesnika s tim da ukupna stopa progresije iznosi manje od 2% (1,8 - 1,9%) godišnje (32). Dakle, čini se da AVSc može predstavljati bitan ali ne i presudan korak za razvoj AVS-a. Nažalost, razlozi zbog kojih je ovaj proces progresivan kod nekih a relativno statičan kod drugih pacijenata te s tim povezani molekularni čimbenici još uvijek su uglavnom nepoznati.

Prema aktualnim europskim / američkim smjernicama [European Society of Cardiology (ESC) / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA)] stupanj (gradijent) AVS-a obično se kategorizira kao blag, umjeren ili teški ovisno o

suženju (stenozi), površini aortnog zalistka (AVA, engl. *Aortic Valve Area*), indeksiranoj (prema tjelesnoj površini) površini aortnog zalistka (AVAi, engl. *Aortic Valve Area index*), brzini transvalvularnog protoka te gradijentu tlaka preko aortnog zalistka (Tablica 1. 1 i 1. 2) (33, 40, 41).

Tablica 1.1 Gradacija AVS-a prema aktualnim europskim / američkim smjernicama [*[a]European Society of Cardiology (ESC) / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) i [b]American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA)*]

	AVSc	Blaga	Umjerena	Teška
Brzina protoka (m/s)	< 2.6	< 3.0[a] (2.0 - 2.9)[b]	3.0 - 4.0	> 4.0
Srednji gradijent (mmHg)		< 30[a] (< 20)[b]	30 - 50[a] (20-40)[b]	> 40
AVA (cm^2)		> 1.5	1.5 - 1.0	< 1.0
AVAi (cm^2/m^2)		> 0.85	0.60-0.85	< 0.6

Tablica 1.2 Gradacija AVS-a uz prateće hemodinamske konzekvence i simptome prema AHA/ACC smjernicama iz 2014. *[American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) Valvular Heart Disease Guideline]*

stupanj	definicija	anatomija zalistka	valvularna hemodinamika	hemodinamske konzekvence	simptomi
A	Rizik od pojave AVS	-BAV ili neka druga kongenitalna lezija aortnog zalistka -AVSc	Aortni Vmax <2 m/s	Ne	NE
B	Progresivna AVS	Blaga do umjerena kalcifikacija bikuspidalnog ili trikuspidalnog zalistka sa nekim stupnjem redukcije u sistoličkom gibanju ili reumatska promjena zalistka sa fuzijom komisura	Blaga AVS: Aortni Vmax 2.0–2.9 m/s ili srednji ΔP <20 mm Hg Umjerena AVS: Aortni Vmax 3.0–3.9 m/s ili srednji ΔP 20–39 mm Hg	Može biti prisutna rana dijastolička disfunkcija LV Normalni LVEF	NE
C Asimptomatski teški oblik AVS					
C1	Asimptomatski teški oblik AVS	Teška kalcifikacija zalistka ili kongenitalna stenoza sa teškom redukcijom otvaranja zalistka	Aortni Vmax ≥4 m/s ili srednji ΔP ≥40 mm Hg. AVA tipično ≤1.0 cm^2 (ili AVAi ≤0.6 cm^2/m^2) Izuzetno teški oblik AVS-a kad je aortni Vmax ≥5 m/s ili srednji ΔP ≥60 mm Hg	Dijastolička disfunkcija LV Blaga hipertrofija LV Normalni LVEF	NE: Preporučljiv test opterećenja (Exercise Testing) da se potvrdi simptomatski status
C2	Asimptomatski teški oblik AVS s disfunkcijom LV	Teška kalcifikacija zalistka ili kongenitalna stenoza sa teškom redukcijom otvaranja zalistka	Aortni Vmax ≥4 m/s ili srednji ΔP ≥40 mm Hg AVA tipično ≤1.0 cm2 (ili AVAi ≤0.6 cm2/m2)	LVEF <50%	NE

Tablica 1.2 Gradacija AVS-a uz prateće hemodinamske konzekvence i simptome prema AHA/ACC smjernicama iz 2014. *[American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) Valvular Heart Disease Guideline]*

stupanj	definicija	anatomija zalistka	valvularna hemodinamika	hemodinamske konzekvence	simptomi
D simptomatski teški oblik AVS-a					
D1	Simptomatski Teški visoko-gradijentni AVS	Teška kalcifikacija zalistka ili kongenitalna stenoza sa teškom redukcijom otvaranja zalistka	Aortni Vmax ≥4 m/s ili Srednji ΔP ≥40 mm Hg AVA tipično ≤1.0 cm^2 (ili AVAi ≤0.6 cm^2/m^2) ali može biti veći uz AVS/AVR	Dijastolička disfunkcija LV Hipertrofija LV Može biti prisutna pulmonalna hipertenzija	Dispneja uslijed napora (exertional dyspnea) ili smanjena tolerancija na opterećenje Angina uslijed naprezanja (exertional angina) sinkopa ili predsinkopa uslijed naprezanja (exertional syncope or presyncope)
D2		Teška kalcifikacija zalistka ili kongenitalna stenoza sa teškom redukcijom otvaranja zalistka	AVA<1.0 cm2 uz aortni Vmax <4 m/s u mirovanju ili srednji ΔP <40 mm Hg Ehokardiografija (uz tzv. dobutamine stress) pokazuje AVA<1.0 cm^2 uz Vmax ≥4 m/s pri bilo kojoj brzini protoka	Dijastolička disfunkcija LV Hipertrofija LV LVEF <50%	HF Angina Sinkopa ili predsinkopa
D3		Teška kalcifikacija zalistka ili kongenitalna stenoza sa teškom redukcijom otvaranja zalistka	AVAi ≤0.1cm^2 uz aortni Vmax <4m/s ili srednji ΔP <40 mm Hg AVAi ≤0.6 cm^2/m^2 i Indeks udarnog volumena <35 mL/m^2 Izmjereno kod pacijenta sa normotenzijom(sistolični BP<140 mm Hg)	Povećana relativna debljina LV Manja komora LV uz manji udarni volumen Restriktivno dijastoličko punjenje LVEF ≥50%	HF Angina Sinkopa ili predsinkopa

AVR - aortna regurgitacija; AVS - aortna stenoza; AVA - površina aortnog zalistka; AVAi - indeksirana površina aortnog zalistka; BP - krvni tlak; HF - zatajenje srca; LV - lijevi ventrikul; LVEF - ejekcijska frakcija lijevog ventrikula; ΔP - gradijent tlaka; Vmax - maksimalna brzina protoka kroz aortalno ušće (aortic jet velocity). Modificirano prema: Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(22):e57-185. (33) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;70(2):252-289. (41)

Do progresivnog tijeka bolesti po svemu sudeći dolazi nakon prelaska AVSc-a u blagi oblik stenoze (42). Nakon toga progresija u teški oblik AVS-a neizbježno se javlja tijekom razdoblja od 5-10 godina (42). Pri tome se površina aortnog zalistka (AVA) prosječno smanjuje se za 0,1 cm2 godišnje, dok se srednji gradijent tlaka i brzina transvalvularnog protoka (engl. *jet velocity*) povećavaju za 6 to 7 mm Hg odnosno 0.3 m/s godišnje (42).

Razvoj kliničkih simptoma predstavlja kritičnu točku u kliničkoj obradi i tijeku bolesti a stopa preživljenja asimptomatskih pacijenata komparativna je po godinama i spolu ujednačenoj kontrolnoj skupini (43). No valja istaknuti da sjedilački način života starije populacije pacijenata dovodi do vremenskog pomaka u ispoljavanju kliničkih simptoma bolesti osobito s obzirom na odgovor lijevog ventrikula na tlačno preopterećenje (engl. *pressure overload*) i simptome sistematske naravi (44). Veliki broj pacijenata ostaje u nesimptomatskoj fazi unatoč postojanja hemodinamskog opterećenja i povećanog tlačnog opterećenja na lijevi ventrikul. No unatoč tome, prirodni tijek pacijenata sa umjerenim i blagim stupnjem aortne stenoze nije ni po čemu benigan (14, 19). Naime, tijekom vremena, progresivno pogoršanje opstrukcije krvnog optoka iz lijevog ventrikula dovodi do razvoja klasičnih simptoma AVS-a kao što su pektoralna angina, sinkopa i kongestivno zatajenje srca (31). Kao rezultat toga dolazi do dramatičnog porasta u mortalitetu te, ukoliko se pacijenti kirurški ne zbrinu, gotovo 50 % pacijenata umire nakon 2 godine u podgrupi sa zatajenjem srca, nakon 3 godine u podgrupi sa sinkopom te nakon 5 godina u podgrupi sa anginom (14, 40).

1.2.1.3. Rizični čimbenici inicijacije i progresije AVS-a

Sa progresijom AVS-a do danas su povezani brojni tradicionalni i netradicionalni aterogenih rizični čimbenici. Tako su primjerice prema tzv. *Cardiovascular Health Study* iz 1997 sa progresijom AVSc i stenoze povezani dob pacijenta, muški spol, niski stas, hipertenzija, povećana razina lipoproteina (a) i lipoproteina niske gustoće (LDL. engl. *low density lipoprotein*), hiperkolesterolemija te konzumacija duhana (39). Navedene korelacije potvrđene su i u drugim populacijskim studijama a u rizične čimbenike ubrojeni su i šećerna bolest, povećani indeks tjelesne mase (BMI,

engl. *body mass index*), prisutnost koronarne ateroskleroze (CAD, engl. *coronary artery disease*), metabolički sindrom, hiperuricemija (povišeni urati u krvi), kronično zatajenje bubrega, hiperparatireoidoza, Pagetova bolest, remodeliranje kostiju/smanjena mineralna gustoća kostiju, poremećaj ravnoteže kalcija i fosfata, poremećaj u koncentraciji serumskog kreatina te stupanj mineralizacije aortnog zalistka (19, 39, 46 – 57).

Osim toga, sveukupni rizik individualnih pacijenata za razvoj AVS-a ovisi i o kombinaciji patogenih stimulansa i prisutnih komorbiditeta. Primjerice do progresije AVS-a dolazi znatno brže kod pacijenata sa CAD i kroničnim zatajenjem bubrega (primjerice pacijenti na dijalizi). Pored toga, stariji pacijenti imaju veću progresiju bolesti u odnosu na mlađe pacijente, a progresija bolesti veća je i kod muškaraca u odnosu na žene (39). Isto tako hemodinamski (mehanički) pritisak povezan sa većim indeksom mase lijevog ventrikula i većim transvalvularnim protokom (engl. *jet velocity*) preko ušća aorte te kongenitalne anomalije aortnih zalistaka srca (BAV, AVA, stupanj kalcifikacije) također utječu na stupanj progresije AVS-a (39).

1.2.1.4. Dijagnostika i klinički tretman AVS-a

Ehokardiografija predstavlja zlatni standard u dijagnostici AVS-a. Ona omogućava mjerenje brzine protoka kroz aortalno ušće, promjera aortnog ušća, površine aortnog zalistka, gradijenta tlaka kroz aortni zalistak, morfologije zalistka i stupnja nastalih sklerotičnih promjena (fibroza, kalcifikacija) kao i mjerenje dijametra izlaznog trakta lijevog ventrikula (LV), dimenzija LV i lijevog atrija, procjenu sistoličke i dijastoličke funkcije LV te procjenu veličine i funkcije desnoga srca.

Test opterećenja (engl. *exercise testing*) preporuča se kod asimptomatskih pacijenata, pogotovo u slučaju teškog oblika AVS-a, kako bi se potvrdio asimptomatski status i procijenila tolerancija na vježbu, odgovor krvnog tlaka i prisutnost aritmije za stratifikaciju rizika i planiranje operativnog zahvata. Doplerskom ehokardiografijom moguće je odrediti i gradijent aortne stenoze i efektivnu površinu aortnog zalistka (EOA).

Simptomatski pacijenti zahtijevaju hitan kirurški tretman dok je farmakološki tretman rezerviran samo za ne-operabilne pacijente. Za sada ni terapija statinom kao ni terapija nekim drugim medikamentom nije se pokazala uspješnom u zaustavljanju

progresije AVS-a.

Kirurška zamjena aortnog zalistka (AVR/SAVR, engl. *Surgical Aortic Valve Replacement*) ili pak manje invazivna metoda transkateterske ugradnje aortnog zalistka (TAVR, engl. *transcatheter aortic valve replacement*) trenutno predstavlja jedini uspješni modalitet liječenja AVS-a. Prema AHA/ACC smjernicama iz 2014 godine postoje tri grupe preporuka za AVR (tablica 1. 3 i 1. 4, slika 1. 11 i 1. 12).

Tablica 1.3 Sažetak AHA/ACC preporuka za AVS-vrijeme intervencije

Preporuke	COR	LOE
AVR se preporuča za simptomatske pacijente sa ozbiljnim oblikom teške visoko-gradijentne AVS koji imaju simptome shodno povijesti na testu opterećenja (D1)	**I**	**B**
AVR se preporuča za asimptomatske pacijente sa teškim AVS (C2) te LVEF <50%	**I**	**B**
AVR je indiciran za pacijenta sa teškim AVS (C ili D) kad idu na neku drugu operaciju na srcu	**I**	**B**
AVR je preporučljiv za asimptomatske pacijenta sa teškim AVS (C1,transvalvularni protok ≥5.0 m/s) i malim rizikom operacije	**IIa**	**B**
AVR je preporučljiv za asimptomatske pacijente (C1) sa teškim AVS I smanjenom tolerancijom na test opterećenja ili smanjenim krvnim tlakom (BP) pri testu opterećenja	**IIa**	**B**
AVR je preporučljiv za asimptomatske pacijente sa malim-protokom /malim-gradijentom teškom AVS I reduciranim LVEF (D2) sa malodoznim dobutamin stres testom koji pokazuje transvalvularni protok ≥4.0 m/s (ili srednji gradijent tlaka ≥40 mm Hg) te sa površinom valvule ≤1.0 cm^2 pri bilo kojoj dozi dobutamina	**IIa**	**B**
AVR je preporučljiv kod pacijenata sa malim-protokom /malim-gradijentom teškom (D3) koji su normotenzitivni te imaju LVEF ≥50% ukoliko klinički, hemodinamski I anatomski nalazi podupiru opstrukcije zalistka kao najvjerojatniji uzrok simptoma	**IIa**	**C**
AVR je preporučljiv kod pacijenata sa umjerenom AVS (B) (transvalvularni protok 3.0–3.9 m/s) koji se podvrgavaju drugim operacijama na srcu	**IIa**	**C**
AVR se može razmotriti kod asimptomatskih pacijenata sa teškim AVS (C1) rapidnom progresijom bolesti I malim rizikom od operacije	**IIb**	**C**

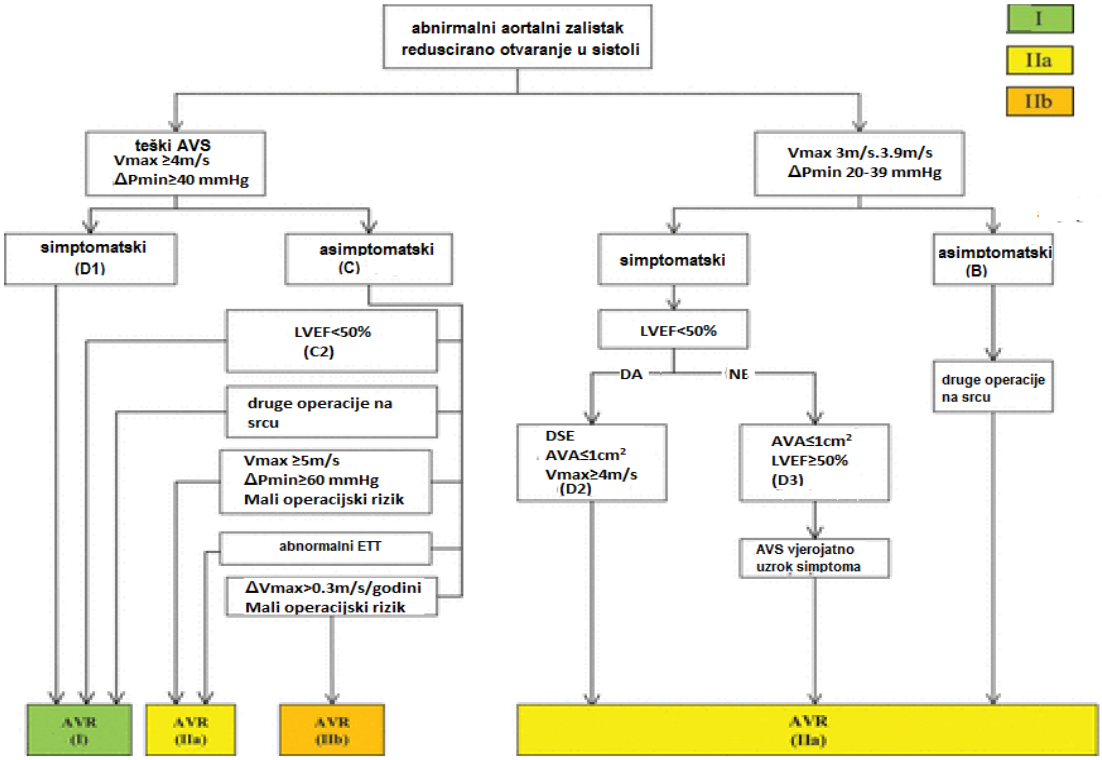
AVS, aortna stenoza; AVR, zamjena aortnog zalistka AVR ili TAVR/TAVI pristupom; BP, tlak krvi; COR, klasa/skupina preporuke, engl. class of recommendation; LOE, nivo dokaza, engl. level of evidence; LVEF, ejekcijska frakcija lijevog ventrikula. Modificirano prema: Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(22):e57-185.(33)

Tablica 1.4 Sažetak AHA/ACC preporuka za AVS-vrijeme intervencije: izbor AVR ili TAVR pristupa

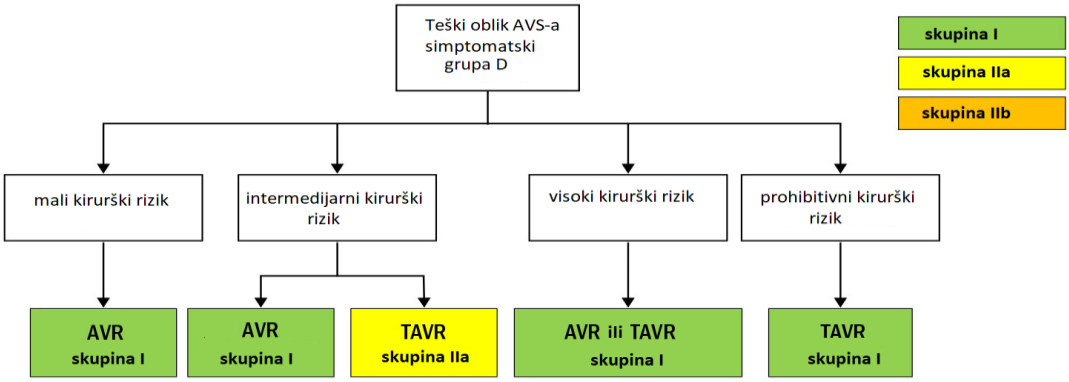
Preporuke	COR	LOE
Kirurški AVR se preporuča za pacijenta koji imaju indikaciju za AVR te mali ili intermedijarni operativni rizik	**I**	**A**
Kod pacijenata za koje se razmatra TAVR ili visoko rizični AVR članovi medicinskog tima (engl. *heart valve team*) trebaju usko surađivati kako bi se postigao optimalni rezultat	I	C
TAVR se preporuča za pacijenta koji imaju indikaciju za AVR za tretman AVS-a te imaju prohibitivni operacijski rizik i predviđeno vrijeme preživljenja nakon TAVR >12 mjeseci	I	B
TAVR predstavlja opravdanu alternativu AVR postupku kod pacijenata koji imaju indikaciju za AVR i visoki operativni rizik	IIa	B
Perkutana balon dilatacija aorte može se razmotriti kao premosnica AVR i TAVR kod ozbiljnih simptomatskih pacijenata sa teškim oblikom AVS-a	IIb	C
TAVR se ne preporuča za pacijente kod kojih postojeći komorbiditeti prevladavaju očekivane benefite od korekcije aortnog zalistka	III: Nema benefita	B

AVS, aortna stenoza; AVR, zamjena aortnog zalistka AVR ili TAVR/TAVI pristupom; COR, klasa/skupina preporuke, engl. class of recommendation; LOE , nivo dokaza, engl. level of evidence. Modificirano prema: Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(22):e57-185. (33)

U dječjoj se dobi u terapiji primjenjuje i perkutana valvulotomija balonom, ali ona u odrasloj dobi ima zanemarivu ulogu. S obzirom na izbor kirurškog zahvata (AVR ili TAVR) vrijede AHA/ACC preporuke navedene u tablici 1. 4 (33).



Slika 1.11 AHA/ACC smjernice iz 2014. *Za AVR - U grupi 1. AVR se preporuča: 1. kod pacijenata s teškim oblikom AVS-a (stupanj D1, vidi tablicu 2) koji imaju: a. Smanjeno otvaranje zalistka u sistoli ili kacificirajuću ili kongenitalnu stenozu aortnog zalistka, b. brzinu protoka kroz aortalno ušće 4.0 m/s ili više ili srednji gradijent tlaka 40 mm Hg or više te c. simptome zatajenja srca, sinkopu, egzercijska (engl. exertional) dispneju, anginu, ili predsinkopu ili povijest na testu opterećenja. 2. kod asimptomatskih pacijenata sa teškim oblikom AVS-a (stupanj C2) i LVEF manjim od 50 %, sa smanjenim otvaranjem kalcificiranog zalistka u sistoli, sa brzinom protoka kroz aortalno ušće od 4.0 m/s ili više ili sa srednjim gradijentom tlaka od 40 mm Hg ili više 3.kod pacijenata sa teškim oblikom AVS-a (stupanj C ili D) podvrgnutih operaciji srca uslijed drugih indikacija kad postoji smanjeno otvaranje zalistka u sistoli kalcificiranog aortnog zalistka, sa brzinom protoka kroz aortalno ušće od 4.0 m/s ili više ili sa srednjim gradijentom tlaka od 40 mm Hg ili više. U grupi 2a. AVR se preporuča: 1. kod asimptomatskih pacijenata sa teškim oblikom AVS-a (stupanj C1) sa a) smanjenim sistoličkim otvaranjem kalcificiranog zalistka b) brzinom protoka kroz aortalno ušće od 5.0 m/s ili više ili srednjim gradijentom tlaka od 60 mm Hg ili više c)malim rizikom od kirurškog zahvata 2) kod naočigled asimptomatskih pacijenata sa teškim oblikom AVS-a (stupanj C1) sa a) kalcificiranim aortnim zaliskom b) brzinom protoka kroz aortalno ušće od 4.0 m/s do 4.9 m/s ili srednjim gradijentom tlaka od 40 mm Hg do 59 mm Hg c) test opterećenja pokazuje smanjenu toleranciju na opterećenje ili pad u sistoličkom krvnom tlaku 3) kod simptomatskih pacijenata sa teškim oblikom AS-a sa malim-protokom/malim-gradijentom sa smanjenim LVEF (stupanj D2) sa a) kalcificiranim aortnim zaliskom s reduciranim sistoličkim otvaranjem b) površinom aortnog zalistka u mirovanju od 10 cm2 ili manje c) brzinom protoka kroz aortalno ušće manjim od 4.0 m/s ili srednjim gradijentom tlaka manjim od 40 mm Hg d) LVEF manji od 50 % e) mala doza dobutamine stres testa koja pokazuje brzinu protoka kroz aortalno ušće od 4 m/s ili više ili srednji gradijent tlaka od 40 mm Hg ili više ili površina aortnog zalistka od 1.0 cm2 ili manje pri bilo kojoj dozi dobutamina 4) AVR je moguć kod simptomatskih pacijenata sa teškim stupnjem AVS-a sa malim-protokom/malim-gradijentom (stupanj D3) sa LVEF od 50 % ili više, kalcificiranim aortnim zaliskom sa značajno umanjenom pokretljivošću listića (kuspisa) te površinom aortnog zalistka od 1.0 cm2 ili manje samo u slučaju ako klinički, hemodinamski i anatomski podaci podupiru opstrukciju zalistka kao najvjerojatniji uzrok simptoma a podaci prikupljeni kod normotenzivnog pacijenta (sistolički krvni tlak <140 mm Hg) ukazuju na a) brzinu protoka kroz aortalno ušće manju od 4.0 m/s ili srednji gradijent tlaka manji od 40 mm Hg b) udarni volumni indeks manji od 35 mL/m2 c) AVAi od 0.5 cm2/m2 ili manje 5) AVR je moguć kod pacijenata sa umjerenim stupnjem AVS-a (stupanj B) sa brzinom protoka kroz aortalno ušće između 3.0 - 3.9 m/s ili srednjim gradijentom tlaka između 20 – 39 mm Hg a koji su podvrgnuti kirurškoj operaciji srca uslijed drugih indikacija. U grupi 2 b. AVR se može razmatrati kod asimptomatskih pacijenata sa teškim stupnjem AVS-a (stupanj C1) sa brzinom protoka kroz aortalno ušće od 4.0 m/s ili više ili srednjim gradijentom tlaka od 40 mm Hg ili više ako su pacijenti sa malim operacijskim rizikom a uzastopno testiranje ukazuje na povećanje u protoku kroz aortalno ušće od 0.3 m/s godišnje ili više.*

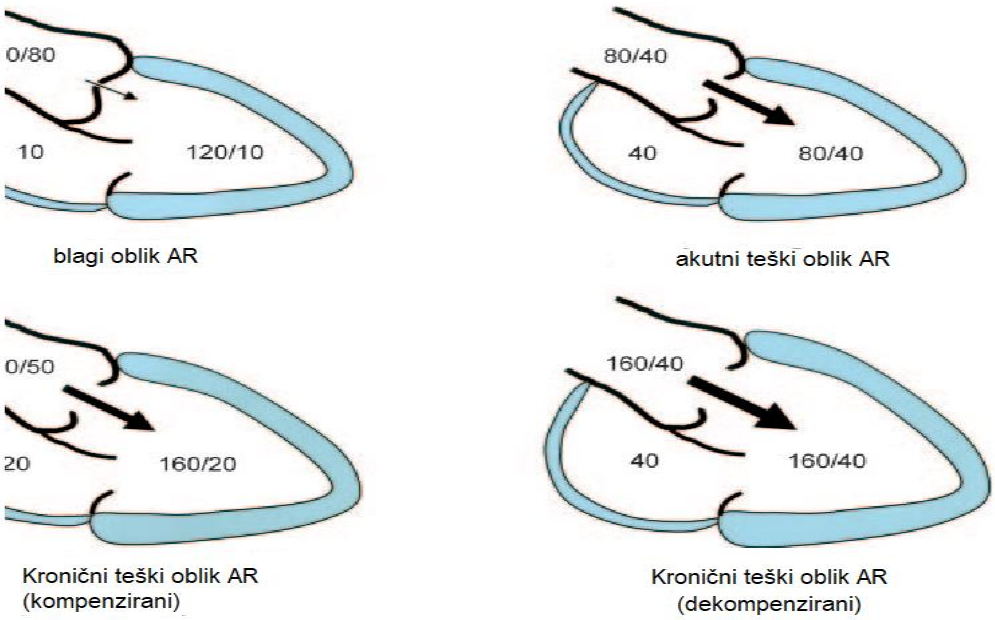


Slika 1.12. Izbor TAVR nasuprot AVR metode kirurške zamjene aortnih zalistaka kod AVS-a. *AVS- aortna stenoza, AVR- zamjena aortnog zalistka; TAVR- transkateterske ugradnje aortnog zalistka. Modificirano prema: Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;70(2):252-289. (33)*

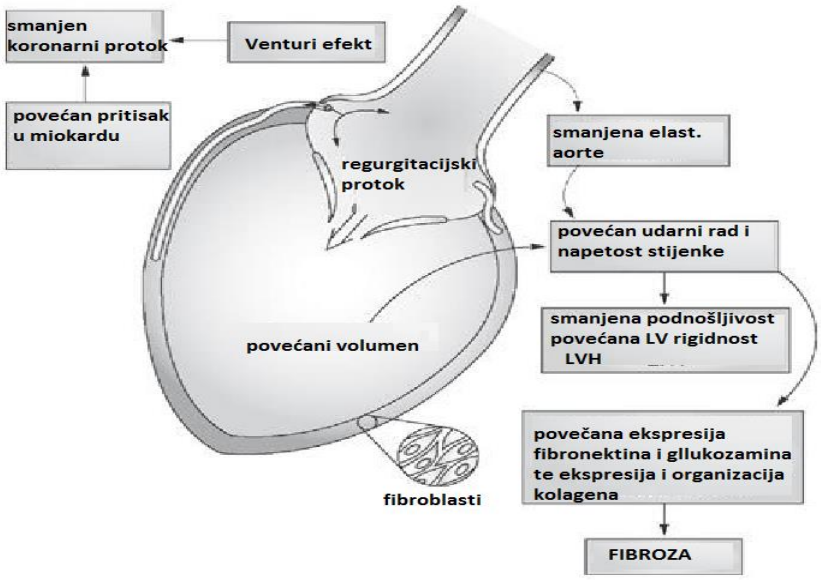
1.2.2. Aortna regurgitacija

Aortna regurgitacija (AR) predstavlja dijastolički refluks krvi iz aorte natrag u lijevi ventrikul zbog nepravilne ili nepotpune koaptacije kuspisa aortnog zalistka uslijed oštećenja/lezija samih aortnih zalistaka i/ili oštećenja njihovih potpornih (korijen aorte i anulus) struktura (58). Prema vremenu nastupa AR dijelimo na kronični koji se uglavnom dobro tolerira kroz niz godina te akutni AR koji može dovesti do rapidne dekompenzacije srca te ukoliko se bolest ne liječi, prerane smrti pacijenta. Među oboljenja koje prvenstveno oštećuju aortne zalistke ubrajamo kongenitalne lezije srca poput BAV, ateroskleotsku degeneraciju aortnog zalistka, infektivni endokarditis, reumatske bolesti srca, antifosfolipidni sindrom, bolesti vezivnog tkiva, upalna stanja, traume (npr. uslijed ozljeda prsnog koša), subaortnu stenozu, te uporabu anoreksijskih medikamenata (58). Tu još možemo ubrojiti akromegaliju, Takayasusov arteritis, Whippleovu bolest i miksomatoznu degeneraciju (59). Od oboljenja koja dovode do oštećenja korijena aorte i anulusa tu između ostalog spadaju idiopatska dilatacija korijena aorte, Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom, osteogenesis imperfecta, disekcija aorte, Reiterov sindrom, znatna sustavna hipertenzija, sifilični aortitis, upalna bolest crijeva, psorijatični i reaktivni artritis, anuloarortna ektazija te razne bolesti vezivnog tkiva (58). Nasuprot tome ankilozni

spondilitis može dovesti do oboljenja i aortnog zalistka i korijena aorte. I sami kronični oblik AR-a može dovesti do progresivnog povećanja korijena aorte te time daljnjeg vremenski uvjetovanog pogoršanja AR-a (58). Akutni oblik AR-a najčešće je prouzročen bakterijskim endokarditisom, aortalnom disekcijom ili tupom ozljedom prsnog koša dok se u rjeđe uzroke ubrajaju ne-bakterijski endokarditis, laceracija aorte te komplikacije nastale uslijed invazivnih procedura poput balon valvuloplastike stenoziranog aortnog zalistka (58). Klinička prezentacija oboljenja varira i ovisi o složenom međudjelovanju brojnih čimbenika uključujući hemodinamske parametre, ozbiljnost lezije, rastezljivosti aorte i lijevog ventrikula te o karakteru (kronični vs. akutni oblik) i intenzitetu nastupa bolesti (58). Ozbiljni kronični oblik AR-a dovodi do volumnog opterećenja lijevoga ventrikula i njegova progresivnog povećanja, ekscentrične hipertrofije i znatnog povećanja mase miokarda, bez porasta tlaka na kraju dijastole (slika 1. 13 i 1. 14) (58).



Slika 1.13. Različiti stupnjevi AR-a. *Kod blagog oblika AVR veličina i funkcija lijevog ventrikula i hemodinamski parametri su normalni. U akutnom teškom obliku AR-a dolazi do ekvilibracije tlaka u aorti i lijevom ventrikulu, povećanja tlaka u ventrikulu i posljedično do plućnog edema. Kod kroničnog teškog oblika AVR (kompenziran) dolazi do dilatacije lijevog ventrikula ali uz očuvanje normalnog raspona ejekcijske funkcije (LVEF) zbog povećanog predpunjenja. Javlja se sistolička arterijska hipertenzija. Tlak punjenja lijevog ventrikula normalan ili slabo povećan te ne dolazi do dispneje. U dekompenziranom kroničnom teškom obliku AVR dolazi do dilatacije i hipertrofije lijevog ventrikula, smanjen je izlazni volumen što između ostalog dovodi do slabosti, dok fibroza i hipertrofija dovode do smanjene usklađenosti lijevog ventrikula, povećanog tlaka punjenja i dispneje. Modificirano prema: Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. Circulation. 2005; 112(1):125-34. (58)*



Slika 1.14 *Ozbiljna AR povećava volumno opterećenje lijevog ventrikula što zajedno sa smanjenom destenzibilnošću aorte tijekom vremena dovodi do povećanog udarnog rada i stresa zida miokarda. To nadalje dovodi do hipertrofije lijevog miokarda (LVH) i smanjene podnošljivosti LV. Mijenja se ekspresija kolagena unutar fibroblasta te dolazi do fibroze miokarda. Modificirano prema: Goldbarg SH, Halperin JL. Aortic regurgitation: disease progression and management. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5(5):269-79. (59)*

Daljnji razvoj intersticijalne fibroze ograničava mogućnost povećanja miokarda te dovodi do porasta tlaka na kraju dijastole, slabljenja sistoličke funkcije te postupno do kongestivnog zatajivanja srca. Većina bolesnika s kroničnom AR dugo vremena ima malo tegoba, čak i kad je prisutno povećanje i disfunkcija LV. Čak i bolesnici sa težim stupnjem AR-a mogu duže vrijeme biti klinički indolentni zbog produženog kompenzacijskog perioda sve dok disbalans između dijastoličkog rastezanja LV (engl. *preload* = dijastoličko volumno opterećenje), mase miokarda (hipertrofija) i sistoličke napetosti stjenke miokarda (engl. *afterload* = sistolično volumno opterećenje) ne dovedu do kontraktilne disfunkcije i pada ejekcijske frakcije (59). Pojava težih simptoma (zaduha, palpitacije) često je znak uznapredovale bolesti. Prvi simptom obično je dispneja u naporu. Zatim se pojavljuju ortopneja te paroksizmalna noćna dispneja. Anginozni bolovi pojavljuju se rjeđe nego u bolesnika s AVS-om, a mogu se pojaviti u mirovanju, naporu te noću (58).

Nekoliko mehanizama može doprinijeti pojavi angine pektoris kod AR bolesnika

uključujući tu retrogradni dijastolički protok koji smanjuje koronarnu perfuziju (tzv. Venturi efekt) i uzrokuje porast u dijastoličkom tlaku LV te većem udarnom radu koji povećava potrebe miokarda za kisikom (59).

Kombinacija tih čimbenika može dovesti do subendokardijalne ishemije i pojave anginoznih bolova. Nakon pojave pektoralne angine očekivano preživljenje bolesnika je oko 4 godine, a nakon pojave zatajivanja srca 2 godine. Akutni nastup AR-a (aortna disekcija, endokarditis) dovodi do nagla povećanja volumena krvi na kraju dijastole u lijevoj klijetki te uzrokuje plućni edem i kardiogeni šok.

Prevalencija AR-a po Farminghaim Offspring studij iznosi 4.9 % no većinu slučajeva predstavljaju granični ili blagi oblik AR-a dok su umjereni i teški stupanj AR-a zastupljeni tek u 0.5% studirane populacije (58).

Incidencija i ozbiljnost AVR-a raste s starošću pacijenta. Kod muškaraca zastupljenost AR iznosi 13% a kod žena 8% (58). Po novijim podacima prevalencija AR (blagog umjerenog i teškog oblika bolesti) u iznosi 2–30%, ovisno o korištenim dijagnostičkim kriterijima, starosti ispitanika i ispitivanoj populaciji s tim da ozbiljni oblik bolesti čini 5 – 10% slučajeva. Širom svijeta najučestaliji uzrok AR predstavlja reumatska groznica dok glavninu uzroka u zapadnoj hemisferi čine kongenitalne anomalije i degenerativne bolesti aortnog zalistka (59).

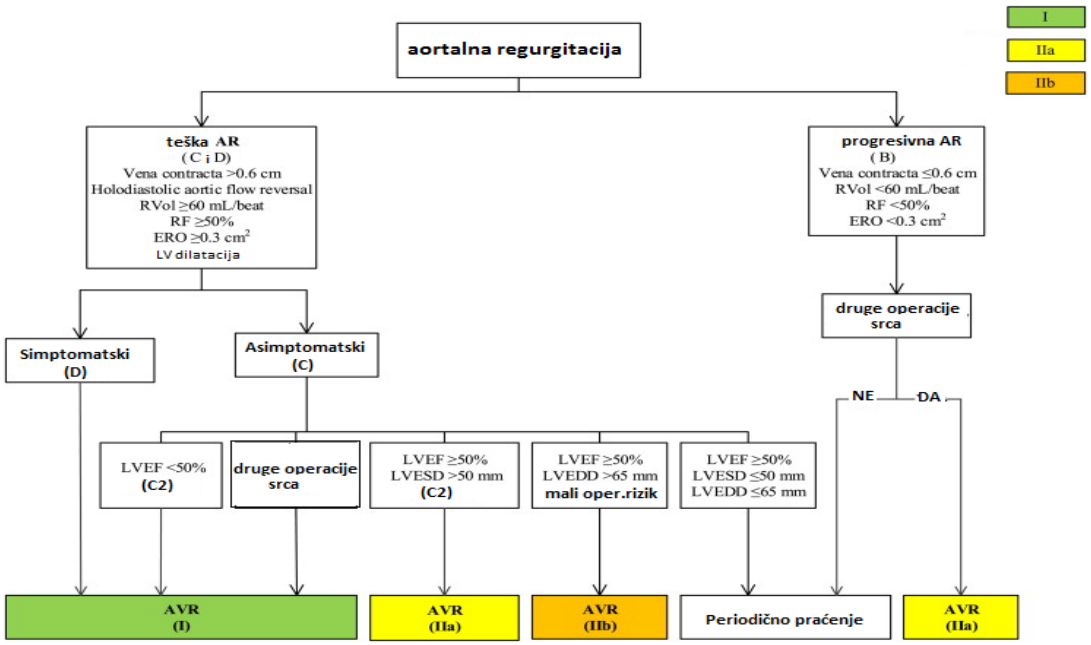
Ehokardiografija predstavlja primarni modalitet dijagnoze i praćenja AR pacijenata. Ona omogućava vizualizaciju anatomskih struktura aortnog zalistka i uzlazne aorte te dimenzija i funkcije LV te pruža uvid u stupanj regurgitacije.

Cilj pretrage je identifikacija pacijenata s ozbiljnim stupnjem AR koji mogu biti kandidati za kirurški zahvat (59). Farmakološka terapija je pogodna dok ne dođe do pojave simptoma a funkcija LV ostane u granicama normale. Budući da je simptomatski AR povezan sa povećanim mortalitetom, čak i prolazna pojava simptoma može indicirati kiruršku obradu pacijenta. Nasuprot tome asimptomatski pacijenti sa teškim stupnjem AR-a i normalnom ejekcijskom frakcijom te bez drugih indikacija za operativni zahvat na srcu trebaju se farmakološki zbrinuti (59). U tablici 1.5 prikazani su stupnjevi AR definirani anatomijom aortnog zalistka, hemodinamikom, stupnjem dilatacije i sistoličkom funkcijom LV te kliničkim simptomima, dok su na slici 1.15 i u tablici 1.6 prikazane AHA/ACC smjernice za kirurški tretman AR pacijenata (33).

Tablica 1.5 Stadiji kronične aortne regurgitacije

Stupanj	Definicija	Anatomija aortnog zalistka	Valvularna hemodinamika	Hemodinamske konzekvence	Simptomi
A	Rizik od pojave AR	BAV ili druge kongenitalne anomalije aortnog zalistka AVSc Bolest aortnog sinusa ili uzlazne aorte Povijest reumatske groznice ili reumatske bolesti srca IE	ozbiljnost AR : ne ili u tragovima	NE	NE
B	Progresivni AR	Blaga do umjerena kalcifikacija TAV, BAV ili nekog drugog kongenitalno malformiranog zalistka Dilatacija aortnih sinusa Reumatske promjene aortnog zaliska Povijest IE	Blagi stupanj AR: Širina mlaza <25% LOVT Vena kontrakta <0.3cm RVol <30ml/otkucaju RF < 30% ERO <0.10cm^2 Gradus angiografije 1+ Umjereni stupanj AR Širina mlaza <25%-64% LOVT Vena kontrakta 0.3-0.6cm RVol <30ml/otkucaju RF < 30%-49% ERO <0.10-0.29cm2 Gradus angiografije 2+	Normalna sistolička funkcija LV Normalni volumen LV ili blaga dilatacija LV	NE
C	Asimptomatski ozbiljni oblik AR	Kalcifikacija aortnog zalistka BAV (ili neka druga kongenitalna anomalija) Reumatski promijenjeni aortni zalisci IE s abnormalnim zatvaranjem kuspisa ili perforacijom	Teški oblik AR: Širina mlaza ≥ 65% LOVT Vena kontrakta >0.6cm Reverzija holodijastoličkog protoka u proksimalnoj abdominalnoj aorti RVol >60ml/otkucaju RF ≥50% ERO ≥0.3cm^2 Gradus angiografije 3+ do 4* Dijagnoza teškog oblika kroničnog AR zahtijeva postojanje dilatacije LV	C1: Normalni LVEF (≥50%) uz blagu do umjerenu dilataciju LV (LVESD ≤50 mm) C2: abnormalna sistolička funkcija LV sa smanjenim LVEF (<50%) ili ozbiljnom dilatacijom LV (LVESD >50ili-ili indeksirani LVESD >25 mm/m^2)	NE; test opterećenja je dovoljan da se potvrdi simptomatski status
D	Simptomatski teški oblik AR	Kalcifikacija aortnog zalistka BAV (ili neka druga kongenitalna lezija) Dilatirani aortni sinusi ili uzlazna aorta Reumatske promjene aortnih kuspisa Povijest IE s abnormalnim zatvaranjem kuspisa ili perforacijom	Teški oblik AR: Širina mlaza na Doppleru >65% LVOT Vena kontrakta>0.6cm Reverzija holodijastoličkog protoka u proksimalnoj abdominalnoj aorti RVol >60ml/otkucaju RF ≥50% ERO ≥0.3cm2 Gradus angiografije 3+ do 4* Dijagnoza teškog oblika kroničnog AR zahtijeva postojanje dilatacije LV	Simptomatski teški oblik AR može se pojaviti sa normalnom sistoličkom funkcijom(LVEF ≥50%), blagom do umjerenom disfunkcijom LV LVEF 40%–50%), ili teškom disfunkcijom LV (LVEF <40%); Prisutna umjerena do ozbiljna dilatacija LV	Dispneja pri testu opterećenja ili angina ili ozbiljniji HF simptomi

AR - aortna regurgitacija; ERO - efektivni regurgitacijski otvor; HF - zastoj srca; IE - infektivni endokarditis; LV - lijevi ventrikul; LVEF - ejekcijska frakcija lijevog ventrikula; LVESD - engl. left ventricular end-systolic dimension; LVOT - left ventricular outflow tract; RF - regurgitcijska frakcija; RVol - regurgitacijski volumen. Modificirano prema: Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(22):e57-185. (33)



Slika 1.15 Indikacije za AVR kod kronične aortne regurgitacije. *AR, Aortic regurgitation; AVR, aortic valve replacement (valve repair may be appropriate in selected patients); ERO , effective regurgitant orifice; LV, left ventricular; LVED, left ventricular end-diastolic dimension; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESD, left ventricular end-systolic dimension; RF, regurgitant fraction; RVol, regurgitant volume. Modificirano prema: Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(22):e57-185. (33)*

Tablica 1.6 AHA/ACC smjernice za kirurški tretman AR pacijenata

Preporuke	COR	LOE
AVR ja indiciran za simptomatske pacijente sa teškim AR neovisno o sistoličkoj funkciji LV (D)	I	B
AVR je indiciran za asimptomatske pacijente sa kroničnim teškim AR i sistoličkom disfunkcijom LV (LVEF <50%) (C2)	I	B
AVR je indiciran za pacijente sa teškim AR (C ili D) koji se podvrgavaju operaciji srca uslijed drugih indikacija	I	C
AVR je moguć za asimptomatske pacijente sa teškim AR sa normalnom sistoličkom funkcijom LV (LVEF ≥50%) ali uz ozbiljnu dilataciju LV (LVESD >50 mm, C2)	IIa	B
AVR je moguć za pacijente sa umjerenim AR (B) koji se podvrgavaju drugim operacijama na srcu	IIa	C
AVR se može razmotriti kod asimptomatskih pacijenata sa teškim AR i normalnom sistoličkom funkcijom LV (LVEF ≥50%, C1) koji imaju progresivnu tešku dilataciju LV (LVEDD >65 mm) ako je operacijski rizik mali	IIb	C

AR- aortna regurgitacija; AVR – zamjena aortnog zalistka engl. Aortic valve replacement; COR– skupina preporuke; LOE - nivo dokaza; LV– lijevi ventrikul; LVEDD– engl. Left ventricular end-diastolic dimension; LVEF– ejekcijska frakcija lijevog ventrikula, LVESD– engl. left ventricular end-systolic dimension

1.3. KIRURŠKI PRISTUP OPERACIJI AORTNOG ZALISTKA

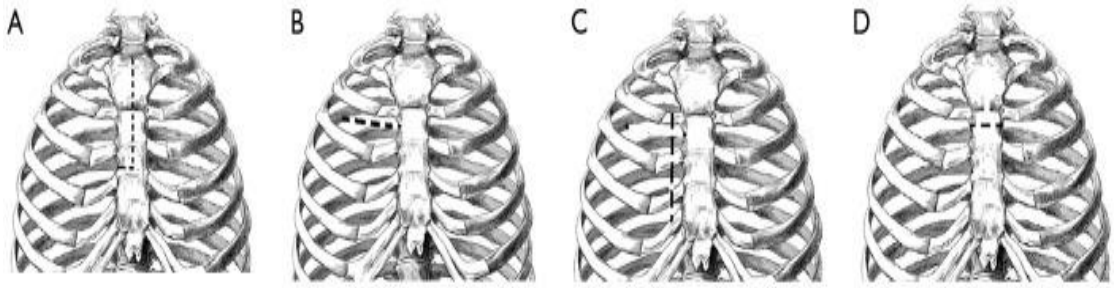
Zamjena aortnih zalistaka (AVR) biološkom ili mehaničkom valvulom predstavlja standardni oblik terapije aortne stenoze i aortne regurgitacije(60). Desetljećima je glavni kirurški pristup zamjeni aortnih zalistaka i svih drugih operacija na srcu predstavljala klasična medijalna sternotomija (potpuna sternotomija, 12cm veličina incizije) koja omogućava direktan pristup i potpunu vizualizaciju svih anatomskih struktura srca. Aortotomija se izvodi poprečnom incizijom oko 5–10 mm iznad ušća desne koronarne arterije, i prema potrebi, može se proširiti prema ne koronarnom (stražnjem) Valsalvinu sinusu. Nakon procjene morfologije aortnog zalistka pristupa se njegovoj eksciziji te pažljivom uklanjanju nakupina kalcija iz aortnog prstena kako bi se time izbjegla ozljeda provodnog sustava srca (Hisov snop) i atrioventrikularnog bloka. Osim toga potpuno uklanjanje kalcija iz aortnog prstena omogućuje pravilnu implantaciju aortne proteze. Aortni zalistak zamijenjen kirurškim putem može biti biološki (na metalnom prstenu ili bez njega odnosno stent ili stentless zalistak) ili mehanički s tim da je mehanički zalistak dugotrajniji, dok je biološki podložan degeneraciji (trajanje obrnuto proporcionalno životnoj dobi pacijenta) i stoga se nakon desetak godina mora zamijeniti drugim biološkim ili mehaničkim zalistkom. Prema preporukama Europskog i Američkoga kardiološkog društva, mehanička je valvula bolji izbor u mlađih od 60, dok je biološka valvula bolji izbor u starijih od 65 godina. U nedavnom prikazu 141,905 pacijenata koji su bili podvrgnuti prvoj AVR operaciji u razdoblju od 2002 do 2010 godine ustanovljeno je kako velika većina njih bila u grupi malog rizika (80% pacijenti s malim rizikom, 13.9% intermedijarni rizični pacijenti, 6.2 % visoko rizični pacijenti). Po svemu sudeći ta vrsta pacijenata još uvijek čini većinu pacijenata koja se podvrgava AVR tretmanu dok terapijski pristupi usmjereni ka rizičnijoj skupini pacijenata čine manju skupinu (61). Nasuprot klasičnoj medijalnoj sternotomiji postupak minimalno invazivne zamjene aortnog zalistka (MIAVR, engl. *Minimally invasive aortic valve replacement*) manje je invazivan i zahtijeva malu incizija prsnog koša (62). Njenom primjenom smanjuje se postoperativni mortalitet i morbiditet, vrijeme postoperativnog boravka u bolnici, intenzitet postoperativne boli, količina potrebne transfuzije i vrijeme ventilacije te poboljšava estetski dojam operativnog zahvata (63 - 73). Najčešći oblici MIAVR postupka su ministernotomija

(MS) i desna anteriorna minitorakotomija (RT) (Slika 1.16, tablica 1.7) (74-88).

Tablica 1.7. Vrste minimalno invazivnog pristupa

Minimalno invazivni pristup	Referenca
Parcijalna sternotomija	
Para-sternalna incizija	(74, 75)
Trans-sternalna incizija	(74)
Gornja sternotomija	(76)
T mini-sternotomija	(77)
V- incizija	(78)
Invertna L incizija	(77)
Reverzna L incizija	(79)
J incizija	(74, 80)
Reverzna C incizija	
Invertna T incizija	(81)
Torakotomija	
Desna anteriorna torakotomija 2 ili 3 interkostalni prostor	(82)
Desna anteriorna torakotomija 4 ili 5 interkostalni prostor	(83)
Video-asistirana vizija	
Port pristup	(84)
Video-direktna vizija	
AESOP 3000 (Computer Motion, Goleta, CA)	(85)
Da Vinci System (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA)	(86)
Zeus (Computer Motion, Goleta, CA)	(74)

Modificirano prema: Juan Bustamante, Sergio Cánovas and Ángel L Fernández (2011). Minimally Invasive Aortic Valve Surgery -New Solutions to Old Problems, Aortic Stenosis - Etiology, Pathophysiology and Treatment, Dr. Masanori Hirota (Ed.), ISBN: 978-953-307-660-7, InTech, Available from: http://www.intechopen.com/books/aorticstenosis- etiology-pathophysiology-and-treatment/minimally-invasive-aortic-valve-surgery-new-solutions-to-oldproblems (87)



Slika 1.16 Minimalno invazivni pristupi. *(A) ministernotomija; (B) desna anteriona; (C) desni parasternalni pristup (D) transverzna sternotomija. Minimalno invazivna incizija prikazana je isprekidanom linijom. Modificirano prema: Glauber M, Ferrarini M, Miceli A. Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. Ann Cardiothorac Surg. 2015; 4(1):26-32. (88)*

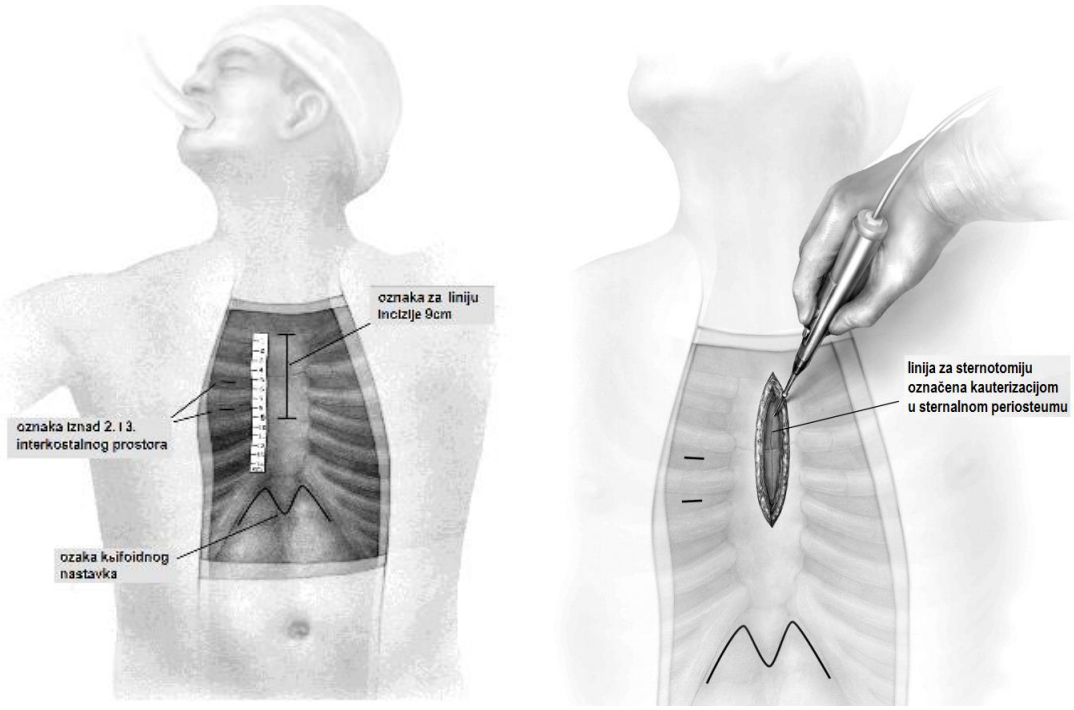
MS sternotomija provodi se putem 6 – 10 cm duge vertikalne središnje incizije kože putem djelomične J-sternotomije u trećem do četvrtom interkostalnom području ili tzv. V - sternotomije na nivou drugog do trećeg interkostalnog područja (88) Nasuprot tome desna anteriorna minitorakotomija provodi se kroz 5 - 7 cm dugu inciziju kože na nivou drugog interkostalnog područja bez resekcije rebra (88).

Tijekom zadnjih 19 godina uočljiv je postepeni porast minimalno invazivnog AVR a u skorije vrijeme postao je i jedan od najčešće korištenih operacijskih pristupa u kardijalnoj kirurgiji. Nakon inicijalnih objava od strane Cosgrove i Sabika iz 1966 godine (desna parasternalna incizija), Cohn i suradnika iz 1996 (desna parasternalni incizija i ministernotomija) te Bennetti i suradnika iz 1997 godine pristup putem gornje hemisternotomije postao je najzastupljeniji modalitet minimalno invazivnog AVR (66, 74, 89).

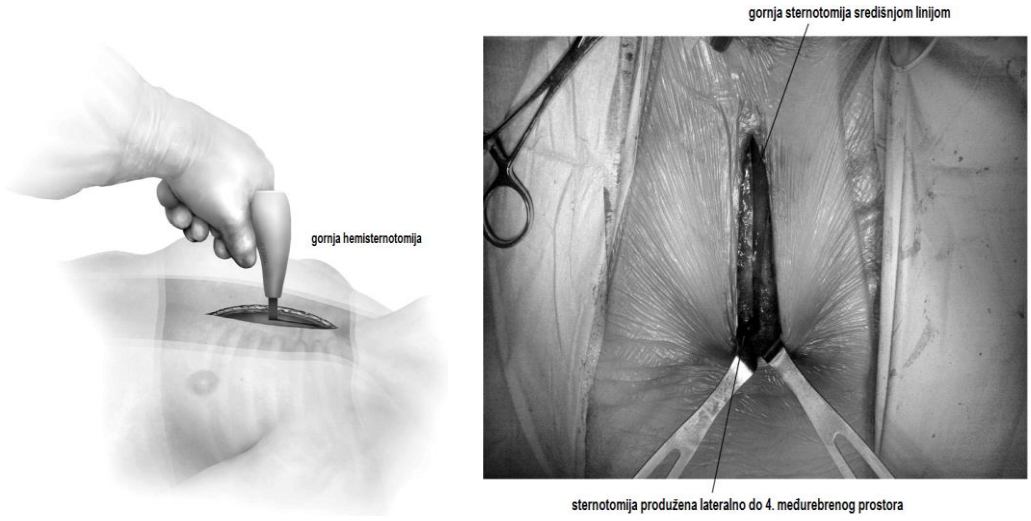
Minimalno invazivni pristup putem gornje hemisternotomije omogućava pristup srcu kroz malu inciziju veličine 6 – 9 cm uz manju disekciju tkiva i bez potpune separacije sternuma. Ona u većini slučajeva omogućava vizualizaciju uzlazne aorte i aortnog korijena te direktnu kanulaciju desnog atrija i/ili vent ili retrogradnu kanulaciju. Pacijenti sa širokim anteriorno-posteriornim dijametrom prsnog koša, skoliozom ili značajnim deformitetom prsnog koša te pacijenti koji imaju kontraindikacije za transezofagealnu ehokardiografiju (TEE, engl. *Transesophageal echocardiography*) imaju relativne kontraindikacije za gornju hemisternotomiju zbog poteškoća u ekspoziciji uzlazne aorte i aortnog zalistka ili nemogućnosti kontrole distenzije/odzracivanja lijevog ventrikula zbog nedostatne vizualizacije (90).

No brojna tehnološka unaprjeđenja učinila su minimalno invazivni AVR putem gornje hemisternotomije izvodljivijim, sigurnijim i bržim. Vakuumom-potpomognuto kardiopulmonarno premoštenje (CPB - engl. *Vacuum-assisted cardiopulmonary bypass*), manje i fleksibilnije kanule, napredak u TEE tehnologiji te primjena ugljičnog dioksida u operacijskom polju kao i bolje razumijevanje protekcije miokarda stvorili su uvjete u kojima minimalno invazivni AVR nije rezerviran samo za visoko opremljene akademske centre već predstavlja lako mogući terapijski modalitet u svim medicinskim ustanovama (91).

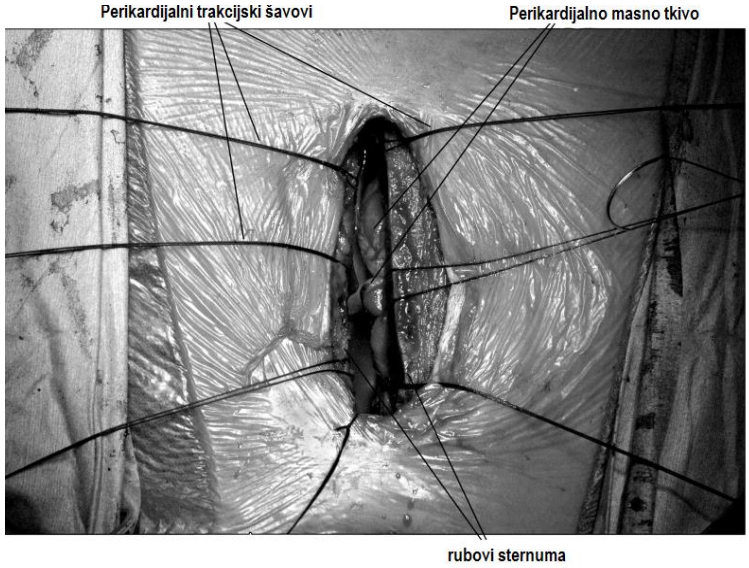
Shematski prikaz minimalno invazivne AVR metodom gornje sternotomije koji se rutinski rabi u Brigham and Women's Hospital, Boston, USA, prikazan je na slikama 1.17 – 1.25 (92).



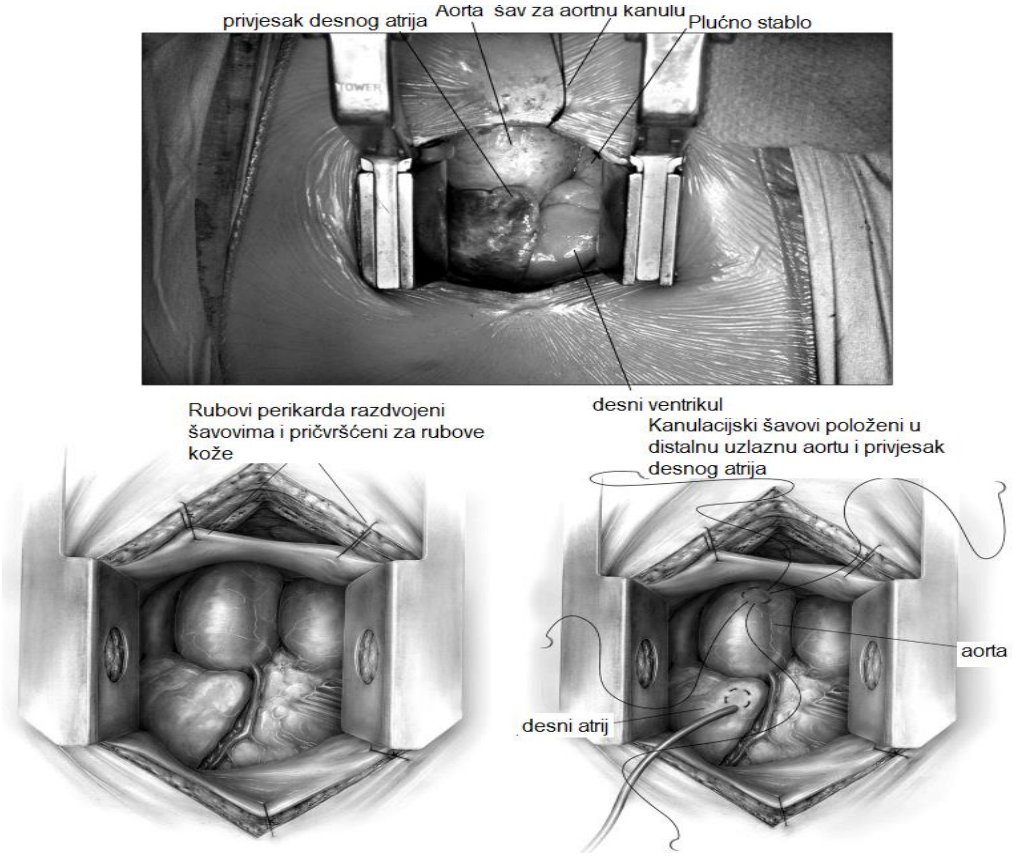
Slika 1.17 *Pacijent je za operaciju pripremljen na standardan način kao za svaku drugu rutinsku kardiokiruršku proceduru a postupak anestezije je nepromjenjen. TEE je gotovo mandatoran jer on ne samo da pomaže procjeni funkcije aortnog zalistka i miokarda prije i nakon operacije već također pomaže i u postavljanju perkutane femoralne kanule, kateterizacije transjugularnog retrogradnog koronarnog sinusa (kad je to potrebno) te u evakuaciji zraka (engl. deairing) iz srca. Područje incizije na koži –obično 8 - 10 cm kao i drugi važni pokazatelji kao što su drugo i treće međurebreno područje i ksifoidni nastavak označe se markerom. Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)*



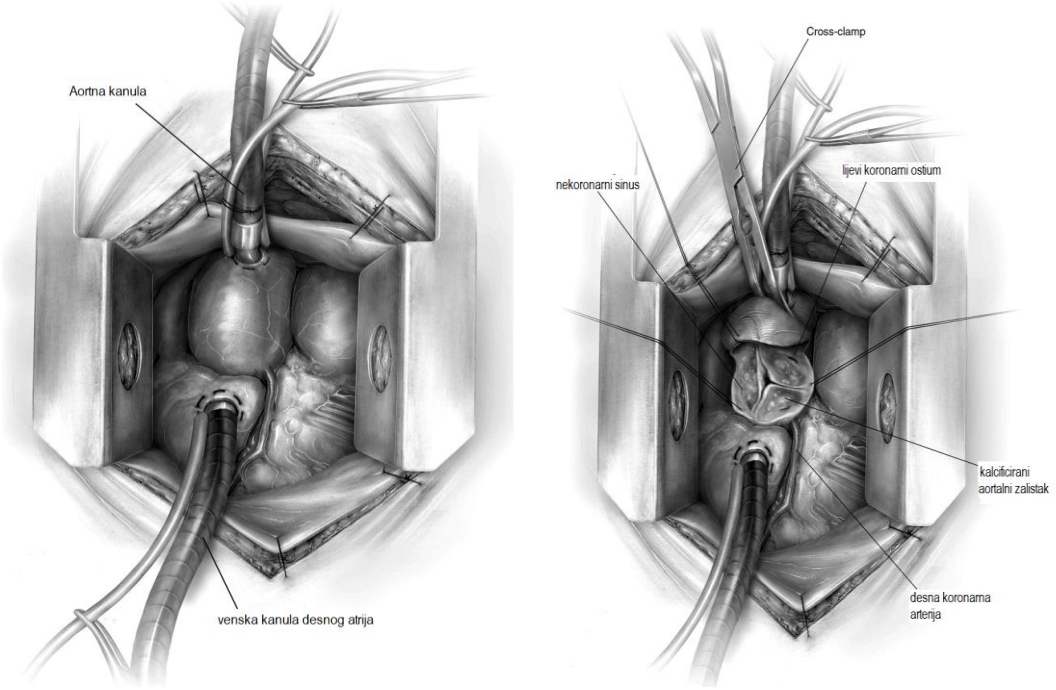
Slika 1.18 *Sternotomija do nivoa 4. međurebrenog prostora. Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)*



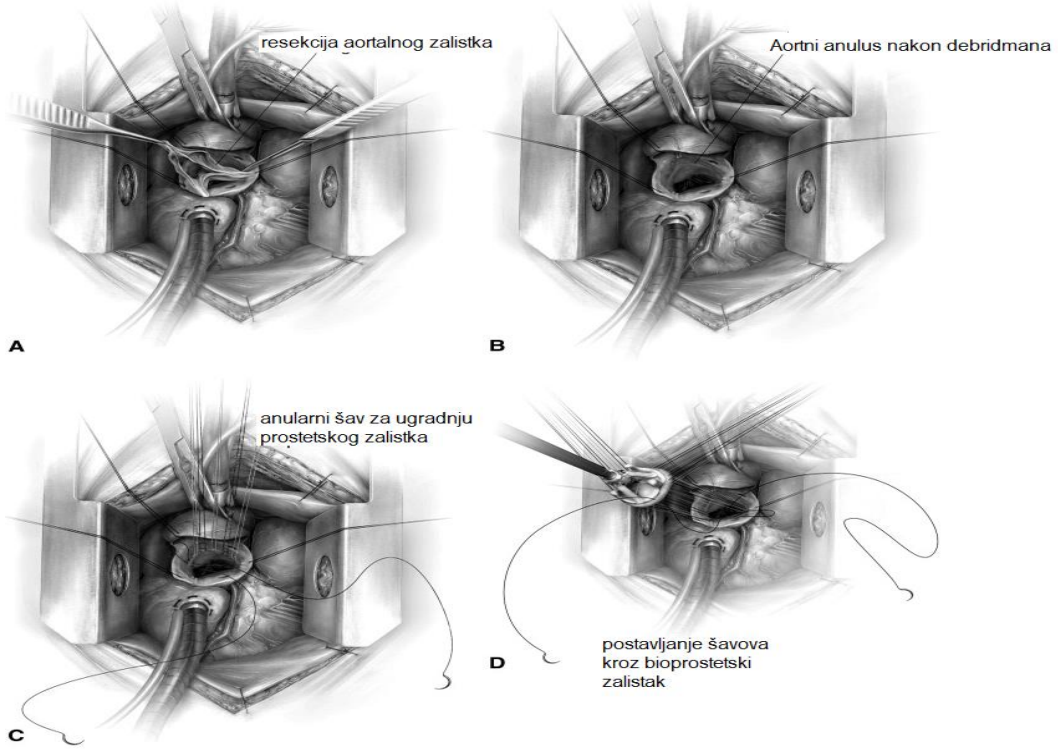
Slika 1.19 *Položen je retraktor a perikardijum otvoren po središnjoj liniji. Položeni perikardijalni rubni šavovi nakon čega je uklonjen retraktor. Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)*



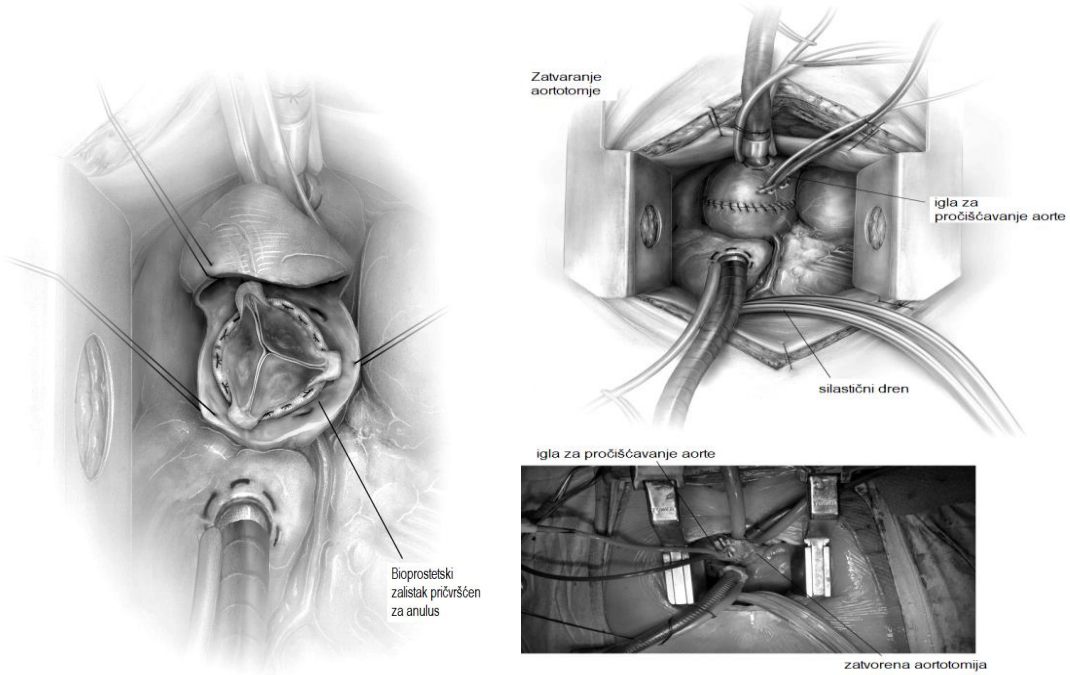
Slika 1.20 *Perikardijalni šavovi pričvršćeni za kožu, izvršen epiaortni ultrazvuk, sistemska heparinizacija pacijenta, postavljanje kanuacijskih šavova u distalnu uzlaznu aortu i desni atrij. Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)*



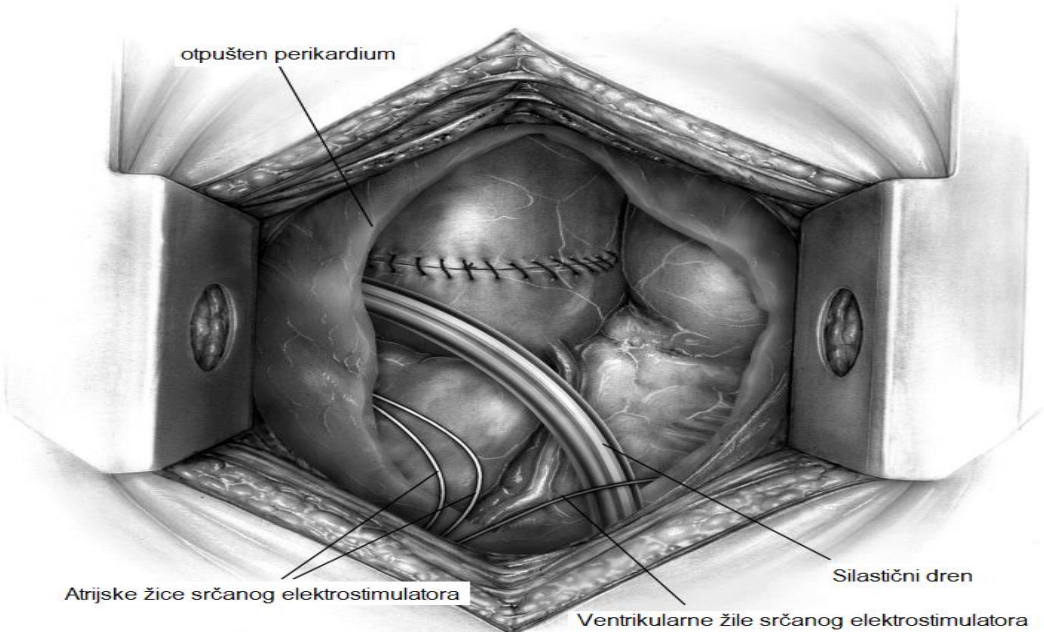
Slika 1.21 *Kanulacija završena korištenjem aortne perfuzije i venske kanule desnog atrija. Kada desni atrij nije dovoljno pregledan postavlja se perkutana femoralna kanula. Tijekom tog postupka koristi se TEE. Pacijent je priključen na CBP (engl. cardiopulmonary bypass). Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)*



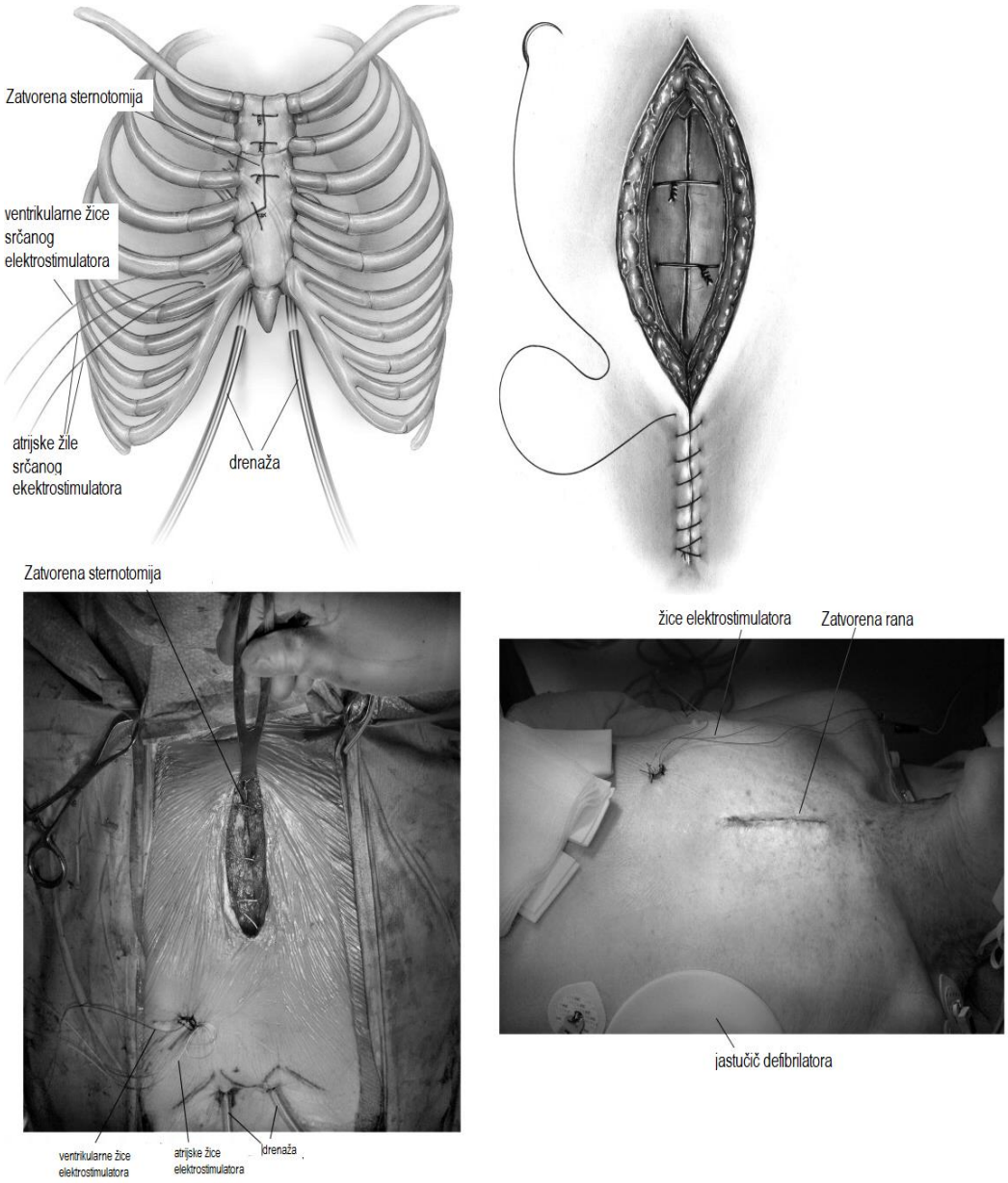
Slika 1.22 *Uklanjanje aortnog zalistka, debridman anulusa i ugradnja odgovarajućeg biološkog zalistka. Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)*



Slika 1.23 *Bioprostetski aortni zalistak pričvršćen šavovima, zalistak dobro smješten u anulusu a koronarne arterije jasno vidljive iznad zalistka. Nakon polaganja odgovarajućeg iglenog drena u uzlaznu aortu pacijent se položе u tzv. Trendelenburg položaj a aortni „cross-clamp" otpušta. Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)*

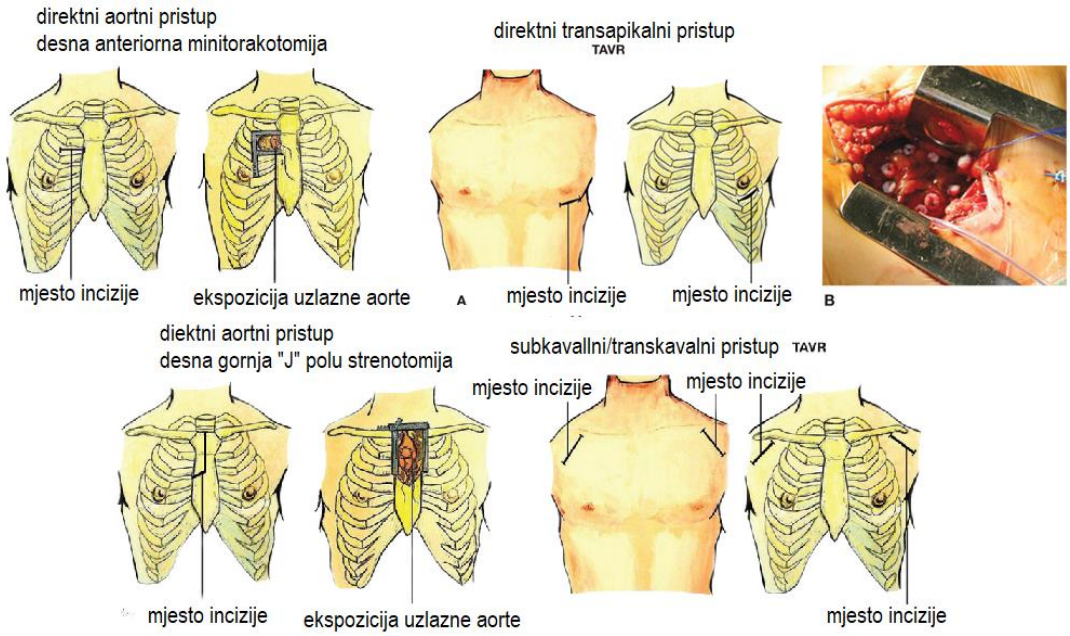


Slika 1.24 *Otvoren perikardium, pregled operacijskog područja na krvarenje. Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)*



Slika 1.25 *Zatvorena sternotomija, zatvoreno peristernalno tkivo, zašivena koža prsnog koša. Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)*

Prema *Society of Thoracic Surgeon* (STS) baza podatak definira minimalno invazivni pristup kao „bilo koju proceduru koja ne zahtijeva potpunu strenotomiju i potporu putem kardiopulmonarnog premoštenja (CPB. engl. *Cardiopulmonary Bypass*). Jedina procedura koja u potpunosti udovoljava toj definiciji je postupak transkateterske ugradnje aortnog zalistka (TAVR) tj. transkateterske implantacije aortnog zalistka (TAVI, engl. *transcatheter aortic valve implantation*) uveden za zamjenu aortnih zalistaka kod bolesnika visoke životne dobi koji često imaju i niz komorbiditeta koji kontraindiciraju klasični kirurški zahvat (93). U prethodnom razdoblju TAVR je postao prihvatljiva opcija za tretman visoko rizičnih pacijenata a operativni ishodi kao i 1 godišnje te dvogodišnje preživljenje pacijenata bez značajnih aortnih insuficijencija su slični onima nakon standardnog kirurškog AVR pristupa (94 - 96). Pristupi za TAVI mogu biti: transfemoralni (najčešće upotrebljavani), transkavalni, transapikalni (kod pacijenata bez prikladnih ileofemoralnih žila) i transaortni (kad ileofemoralni ili transkavalni pristup nije moguć) (slika 1.26) (97).



Slika 1.26 Prikaz direktnog aortnog, transapikalnog i transkavalnog TAVR. *Modificirano prema: Ramlawi B, Anaya-Ayala JE, Reardon MJ. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR): access planning and strategies. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2012; 8(2):22-5. (97)*

2. HIPOTEZA

Osnovna je hipoteza ove studije da minimalno invazivni pristup zamjene aortnog zalistka (Mini–AVR) pridonosi boljem re-operativnom AVR ishodu rizične skupine pacijenata.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ova standardizirana studija inicirana je s ciljem prospektivne postoperativne evaluacije pacijenata podvrgnutih minimalno invazivnoj reoperaciji aortnih zalistaka srca (re-AVR).

Ciljevi studije sažeti su u sljedećim točkama:

1. Utvrditi kratkoročne i dugoročne postoperativne karakteristike (morbiditet i mortalitet) pacijenata podvrgnutih minimalno invazivnom postupku operacije aortnih zalistaka srca
2. Utvrditi da li inicijalni minimalno invazivni pristup operaciji zamjene aortnog zalistka poboljšava izlazne karakteristike pacijenata podvrgnutih naknadnom, reoperativnom zahvatu (re-AVR)
3. Utvrditi da li minimalno invazivni pristup re-operaciji zamjene aortnog zalistka (Mre-AVR) poboljšava izlazne karakteristike pacijenata sa ≥ 80 godina

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Za izvođenje svakog dijela ovog istraživanja dobivena je suglasnost etičkog odbora *Brigham and Women's Hospital, Boston*, SAD.

U radu je proučavana populacija pacijenata podvrgnutih kirurškoj operaciji aortnih zalistaka srca. Promatrane su 3 skupine pacijenata.

Prva skupina obuhvatila je ukupno 1639 pacijenta podvrgnuta minimalno invazivnom postupku operacije aortnih zalistaka u vremenskom intervalu od šesnaest (16) godina, od srpnja 1996 do lipnja 2012. godine. Od ukupnog broja 967 (59%) su bili muškarci a s obzirom na dobne skupine, 227 (14%) su bili mlađi od 50 godina, 255 (16%) ih je bilo u dobnoj skupini od 50-59 godina, 355 (22%) u skupini od 60-69 godina, 439 (27%) u skupini od 70-79 godina dok su preostala 363 pacijenta (22%) imali ≥80 godina u vrijeme operativnog zahvata.

Podaci o pacijentima, kodirani prema STS definiciji (*The Society of Thoracic Surgeons (STS) National Adult Cardiac Database v2.52*), prikupljeni su iz bolničkog informacijskog sustava (*Brigham and Women's Hospital, Boston, SAD*). Podaci o operativnoj smrtnosti uključivali su sve bolničke slučajeve sa negativnim ishodom i one nastale 30 dana nakon otpuštanja iz bolnice. Podaci o dugoročnom preživljenju prikupljeni su pretraživanjem *Social Security Death Index* baze podataka državnog odjela za javno zdravstvo (*Boston State Department of Public Health*) ili direktnim praćenjem pacijenata. Ukupno 1619 pacijenata iz ove skupine podvrgnuto je zamjeni aortnog zalistka dok je njih 20 bilo podvrgnuto valvuloplastici odnosno popravku oštećenog aortnog zaliska.

Kriteriji o uključivosti / isključivosti pacijenata. Selekcija pacijenata za minimalno invazivni postupak operacije aortnih zalistaka za sve pacijente iz ove skupine temeljila se na kliničkoj evaluaciji od strane kirurga uz konzultaciji sa svakim pojedinačnim pacijentom.

Operativne tehnike - 1578 (97.5%) pacijenata operirano je minimalno invazivnom metodom gornje hemisternotomije, 33 (2.0 %) metodom desne parasternalne incizije, 7 (<1.0 %) metodom desne torakotomije te jedan pacijent (<1.0 %) metodom lijeve torakotomije.

Druga skupina obuhvatila je ukupno 101 pacijenta podvrgnutog re-operativnom AVR zahvatu tehnikom pune sternotomije u periodu od srpnja 1997 do rujna 2013 godine. Od toga je njih 34 bilo prethodno podvrgnuto minimalno invazivnom (Min-AVR) postupku dok je njih 67 prethodno operirano tehnikom pune sternotomije.

Kriteriji o uključivosti / isključivosti pacijenata - Ovom skupinom pacijenata nisu bili obuhvaćeni oni pacijenti kod kojih se nije radilo o izoliranom slučaju AVR, pacijenti koji su operirani prije 1997 te oni pacijenti koji su kod prvotnog AVR postupka bili mlađi od 18 godina.
Operativne tehnike – Svi pacijenti reoperirani su metodom pune sternotomije dok je prvotna/inicijalna AVR operacija kod 34 pacijenta bila izvršena minimalno invazivnom metodom gornje hemisternotomije a preostalih 67 pacijenata je prethodno bilo operirano metodom pune sternotomije

Demografski, laboratorijski i klinički podaci za ovu skupinu pacijenata prikupljeni su tijekom njihovog nastanka (tijekom skrbi o pacijentu) ili su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava (*Brigham and Women's Hospital, Boston, SAD*). Svi podaci kodirani su prema STS definiciji (*The Society of Thoracic Surgeons (STS) National Adult Cardiac Database v2.52*). Podaci o smrtnosti prikupljeni su rutinskim praćenjem pacijenta ili pretraživanjem *Social Security Death Index* baze podataka državnog odjela za javno zdravstvo (*Boston State Department of Public Health*).

Treća skupina obuhvatila je 105 pacijenata sa ≥ 80 godina života koji su podvrgnuti reoperativnom AVR zahvatu u periodu od sječnja 1997 do listopada 2011. Od toga je njih 51 re-operirano minimalno invazivnom (Mre-AVR) metodom gornje hemisternotomije dok su 54 pacijenta re-operirana standardnom metodom pune sternotomije (Fre-AVR).
Kriteriji o uključivosti / isključivosti pacijenata - Ovim dijelom istraživanja nisu bili obuhvaćeni oni pacijenti koji su uz AVR bili podvrgnuti ugradnji koronarnih premosnica ili nekoj drugoj operaciji srčanih zalistaka.
Operativne tehnike – 51 pacijent reoperiran je minimalno invazivnom metodom gornje hemisternotomije dok su ostalih 54 pacijenta reoperirani metodom pune sternotomje.

Podaci o ovoj skupini pacijenata uključujuću demografske karakteristike, medicinski tretman, laboratorijske nalaze i bolnički ishod operacije prikupljani su u vrijeme njihovog nastanka (tijekom skrbi o pacijentu) ili su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava (Brigham and Women's Hospital, Boston, SAD). Svi podaci kodirani su prema STS definiciji (*The Society of Thoracic Surgeons (STS) National Adult Cardiac Database v2.52*). Primarna skupina podataka obuhvaćala je operativnu smrtnost, učestalost postopracijskih komplikacija i dugoročno preživljenje pacijenata. Postoperativne komplikacije uključivale su cerebrovaskularne incidente (moždani udar, tranzitorna ishemijsku ataka - TIA i koma), respiratorna zatajenja, fibrilaciju atrija, zatajenje bubrega, komplikacije uslijed infekcije (urinarna infekcija, upalu pluća, bakteriemija i/li sepsa, duboka infekcija rane sternuma, medicinski zbrinjavan endokarditis, nožne infekcije) i reoperativne zahvate uslijed krvarenja. Podaci o smrtnosti prikupljeni su rutinskim bolničkim vizitama pacijenta, pretraživanjem *Social Security Death Index* baze podataka državnog odjela za javno zdravstvo (*Boston State Department of Public Health*).

4.2. Statistička analiza podataka

Evaluacija kategoričkih varijabli izvršena je uporabom Fisher egzakt testa a podaci su prikazani su broj (n) i postotak (%) ispitanika. Mann-Whitney U test korišten je za evaluaciju neparametrijski distribuiranih varijabli a podaci su prikazani kao medijan i interkvartalni raspon (IQR). Parametrijski distribuirane varijable analizirane su uporabom Student t testa uz Levineov test homogenosti varijance a podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (SD). Dugoročno preživljenje (prva skupina ispitanika) određeno je Kaplan-Meier analizom (postotak preživljenja i standardna greška/SE) a komparacija između grupa je izvršena uporabom log-rank testa. Rizični čimbenici za smrtnost evaluirani su uporabom univarijantne i multivarijantne Cox regresijske analize. $P< .05$ smatran je statistički signifikantnim. Statistička analiza podataka izvršena je uporabom računalnog programa IBM SPSS Statistics v13.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Inc, Chicago, IL, USA).

5. REZULTATI

5.1. Kratkoročne i dugoročne postoperativne karakteristike (morbiditet i mortalitet) pacijenata podvrgnutih minimalno invazivnom AVR

5.1.1. Karakteristike pacijenata

Ova skupina pacijenata obuhvatila je ukupno 1639 pacijenata podvrgnutih minimalno invazivnom postupku operacije aortnih zalistaka. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata skupine 1. prikazane su u tablici 5.1. Srednja dob (SD) pacijenata iznosila je 67.0 (14.4) godina (raspon: 22-95). Od ukupnog broja 967 (59%) su bili muškarci dok je 572 (35%) pacijenata svrstano u NYH (*New York Heart Association*) klasu III ili IV. Nadalje, od sveukupnog broja pacijenata njih 134 (8%) u povijesti bolesti imalo je zabilježene fibrilacije atrija a 72 (4%) zatajenje bubrega dok su njih 211 (13%) bili reoperirani pacijenti. Srednja dob (SD) reoperiranih pacijenata [muškarci: 165 (79%)] iznosila je 74 (13) godina dok je STS (*The Society of Thoracic Surgeons*) predviđena stopa smrtnosti (samo za pacijente nakon 2002 godine od kada se u ustanovi provodi prikupljanje te vrste podataka) iznosila 3.2% (SD, 2.7%) za cjelokupnu te 6.2% za skupinu reoperiranih pacijenata.
S obzirom na dobne skupine, 227 (14%) su bili mlađi od 50 godina, 255 (16%) ih je bilo u dobnoj skupini od 50-59 godina, 355 (22%) u skupini od 60-69 godina, 439 (27%) u skupini od 70-79 godina dok su preostala 363 pacijenta (22%) imali 80 ili više godina u vrijeme operativnog zahvata.

Tablica 5.1 Demografski podaci pacijenata podvrgnutih minimalno invazivnom postupku

	Svi pacijenti	**Reoperacije**	**Reoperacije ≥80 godina**
N	1639	211 (12.7)	68/211 (30.3)
Dob, srednja vrijednost (SD), godine	66.87 (14.4)	74.0 (12.8)	83.8 (2.9)
Muškarci, n (%)	967 (59)	165/211 (79)	45/63 (71.4)
Fibrilacija atrija, n (%)	134 (8.2)	30 (14.2)	11 (16.2)
Zatajenje bubrega, n (%)	72 (4.4)	18 (8.7)	4 (5.9)
Predoperativne vrijednosti kreatinina, srednja vrijednost (SD)	1.06 (0.60)	1.18 (0.43)	1.26 (0.33)
NYHA III/IV, n (%)	579 (35.3)	107/208 (51.4)	40/63 (63.5)
Ejekcijska frakcija, medijan (IQR)	60 (55-65)	55 (45-60)	55 (50-60)
STS predviđeni mortalitet*, srednja vrijednost (SD)	3.2 (2.7)	6.2 (3.5)	----------

*---- nije bilo moguće izračunati za reprezentativni uzorak, * dostupno samo za pacijente od 2002. godine, IQR – interkvartalni raspon, SD – standardna devijacija, NYH – New York Heart Association*

5.1.2. Operacijski zahvat

Operacijski postupci ove skupine pacijenata prikazani su u tablici 5.2. Od ukupnog broja pacijenata njih 1619 bilo je podvrgnuto AVR postupku dok je 20 pacijenata imalo operaciju popravka aortnih zalistaka. S obzirom na pacijente podvrgnute AVR postupku kod njih 1353 (83.6%) ugrađene su biološke valvule dok je njih 266 (16.4%) dobilo mehanički zalistak. Gornja hemisternotomija izvršena je kod 1578 od 1635 pacijenata dok je njih 33 bilo podvrgnuto desnom parasternalnom pristupu a kod 7 pacijenata je zamjena aortnog zalistka izvršena desnom torakotomijom. Što se tiče reoperirane skupine pacijenata, njihovi prethodni operativni zahvati bili su: ugradnja koronarne premosnice [CABG, engl. *Coronary artery bypass grafting*; 157/211 (74%)], AVR 28/211 (13%) te CABG/AVR 11/211 (5%) dok je 15 pacijenata bilo podvrgnuto drugim operativnim zahvatima poput primjerice operacije mitralnih zalistaka ili kongenitalnih lezija srca. Medijan CBP perfuzije i tzv. „cross clamp“ perioda iznosi je 101 minutu (IQR, 80-134 minute) odnosno 70 minuta (IQR, 55-95 minuta) dok je kod osoba sa ≥ 80 godina medijan perfuzije iznosio 97 minuta (IQR, 78-128 minuta) a „cross-clamp“ perioda 66 minuta (IQR, 54-87 minuta).

Tablica 5.2 Operacijski zahvati i izlazne karakteristike

AVR incizija, n	1619
Gornja hemisternotomija, n (%)	1578 (97.5)
Desni parasternalni pristup, n (%)	33 (2.0)
Desna torakotomija, n (%)	7 (<1.0)
Lijeva torakotomija, n (%)	1 (<1.0)
Ugradnja valvule	1619
Mehanička valvula, n (%)	266 (16.4)
Biološka valvula, n (%)	1353 (83.6)
Popravak/plastika aortnog zalistka, n	20
Gornja hemisternotomija, n (%)	19 (95.0)
Desni parasternalni pristup, n (%)	1 (5.0)
Reoperacija, n (%)	211 (12.9)
Prethodni postupci	
CABG, n (%)	157 (74.4)
AVR, n (%)	28 (13.3)
CABG/AVR, n (%)	11 (5.2)
Drugo, n (%)	15 (7.1)
Bypass vrijeme, medijan (IQR), minute	101 (80-134)
Cross-clamp vrijeme, medijan (IQR), minute	70 (55-95)

AVR – zamjena aortnog zalistka, CABG – engl. Coronary artery bypass, IQR – interkvartalni raspon

5.1.3. Postoperativni tijek

Postoperativni tijek ove skupine pacijenata prikazan je u tablici 5.3. Sveukupno gledano, operativna smrtnost iznosila je 2.9% (47/1639) dajući omjer (O/E) opažene (O) prema očekivanoj (E, engl. *Expected*) stope smrtnosti od 0.91 dok je u skupini pacijenata sa reoperativnim zahvatom njih 12/2111 umrlo tijekom operacije te je operativna smrtnost u toj skupini iznosila 5.7% a O/E omjer 0.92 (Tablica 5.3). U skupini pacijenata sa ≥ 80 godina O/E omjer iznosio 0.721, predviđena STS smrtnost 6.8% a opažena smrtnost svega 4.95% (18/363). Kod reoperiranih pacijenata sa ≥ 80 godina opažena operativna smrtnost iznosila je 2.8% unatoč predviđenoj STS stopi smrtnosti od 9,7% (O/E omjer = 0.2891, podaci nisu prikazani).

Sveukupno gledano, 2.3% pacijenata (3/1639) bilo je podvrgnuto operaciji radi krvarenja dok je 4% (8/211) pacijenata sa ≥ 80 godina imalo značajno krvarenje. Samo 34% pacijenata (571/1639) trebalo je transfuziju dok je postoperativni moždani udar zabilježen kod 2.7% (44/1639) pacijenata. Novo-nastala fibrilacija atrija opažena je kod 20.4% (334/1639) pacijenata dok je njih 1.46 % (24/1639) imalo srčanu blokadu koja je zahtijevala trajnu ugradnju srčanog elektrostimulatora

(engl. *Pacemaker*). Reoperirana skupina pacijenata primila je veću količinu transfuzije krvi (142/211, 6.7%) ali je po svim drugim karakteristikama imala stopu postperativnih komplikacija sličnu cjelokupnoj grupi (1639).

U skupini pacijenata sa ≥ 80 godina 45.3% njih (165/363) trebalo je transfuziju krvi dok je njih 3.8% (14/363) bilo podvrgnuto naknadnoj operaciji uslijed krvarenja. Novo-nastala fibrilacija atrija opažena je kod 16.5 % (60/363) pacijenata dok je 1.9% (7/363) trebalo postoperativnu ugradnju srčanog elektrostimulatora (podaci nisu prikazani).

Medijan postoperativnog boravka iznosio je 6 dana (IQR, 5-8 dana) a više od 70% (1184/1639) pacijenata je otpušteno na kućnu njegu. Medijan postoperativnog boravka pacijenata sa ≥ 80 godina iznosio je 8 dana (IQR, 6-10 dana) a 40.1% (146/363) otpušteno je na kućnu njegu dok je njih 53.6% (195/363) prebačeno u jedinicu intenzivnog liječenja.

Tablica 5.3 Postoperativni tijek pacijenata

	Svi pacijenti	**Reoperacije**
Komplikacije		
Naknadna operacija uslijed krvarenja, n (%)	37 (2.3)	8 (3.8)
Moždani udar, n (%)	44 (2.7)	9 (4.3)
Srčana blokada, n (%)	24 (1.5)	10 (4.7)
Novo-nastala fibrilacija atrija, n (%)	334 (20.4)	43 (20.4)
Transfuzija sa pRBC (paket crvenih krvnih stanica), n (%)	571 (34.8)	142 (67.3)
Jedinice po transfuziranom pacijentu, medijan (IQR)	2 (1-2)	4 (2-6)
Otpust pacijenata		
Kućna njega n (%)	1184 (72.2)	115 (54.5)
Rehabilitacija n (%)	383 (23.4)	78 (37.0)
Drugo n (%)	72 (4.4)	6 (2.8)
Boravak u jedinici intenzivnog liječenja, medijan (IQR), sati	39 (24-70)	48 (24-111)
Postopeativni LOS (engl. lenght of stay), medijan (IQR), dani	6 (5-8)	7 (6-11)
Operativna smrtnost, n (%)	47 (2.9)	12 (5.7)
O/E; opaženi/ očekivani omjer stope smrtnosti	0.91	0.92

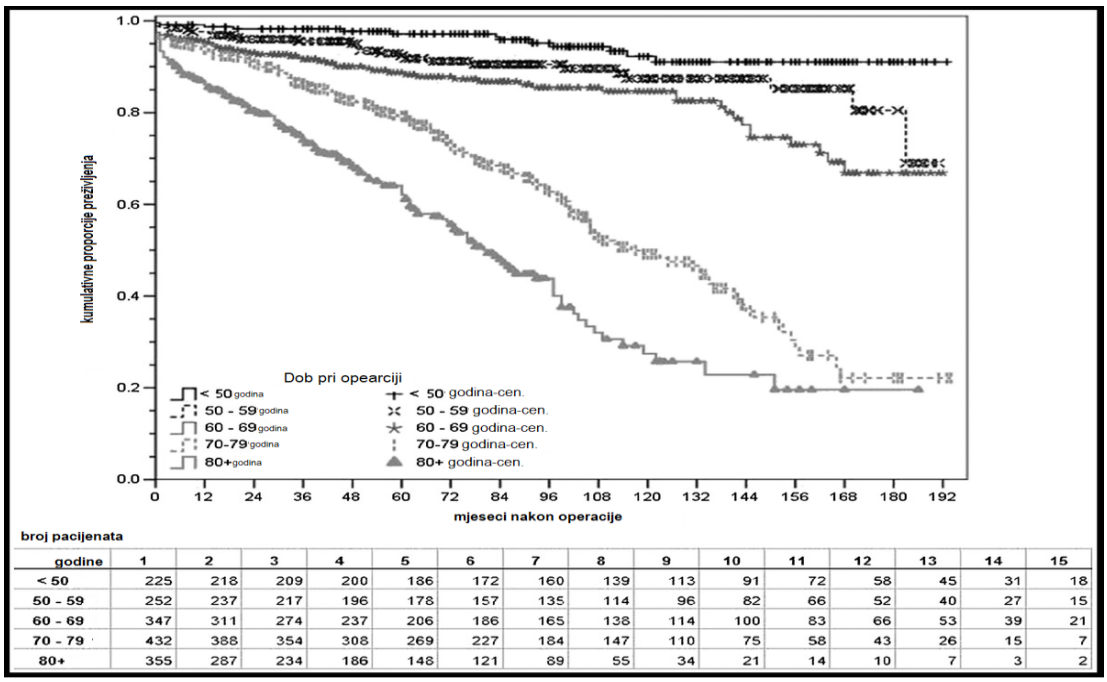
5.1.4. Dugoročno preživljenje

Sveukupno preživljenje nakon 1, 5 i 10 godina iznosilo je 94% (SE, standardna greška - engl. *Standard error*, 1%), 83% (SE, 1%) i 66% (SE, 3%) (podaci nisu prikazani). Dugoročna stopa smrtnosti određena na osnovu dobne stratifikacije prikazana je u tablici 5.4 dok je krivulja preživljenja dobivena na osnovu Kaplan Meier analize prikazana u slici 5.1. Uzevši u obzir sve analizirane pacijente, srednje vrijeme preživljenja procijenjeno je na 11.6 godina. Slika 5.2 prikazuje preživljenje primarne skupine pacijenata, reoperiranih pacijenata i pacijenata sa ≥ 80 godina.

Tablica 5.4 Dugoročna stopa preživljenja

	n (%)	Srednja vrijednost, g	1 g	5 g	10 g	15 g
< 50 g	227 (13.8)	15.2	99.1 (0.6)	97.2 (1.1)	93.2 (2.3)	91.0 (2.6)
50-59 g	255 (15.6)	14.2	97.6 (1.0)	92.8 (1.7)	87.2 (2.7)	79.4 (6.3)
60-69 g	355 (21.7)	13.4	95.7 (1.1)	86.1 (1.8)	84.5 (2.3)	65.9 (5.5)
70-79 g	439 (26.8)	9.6	93.8 (1.2)	79.1 (2.1)	49.1 (3.4)	22.3 (4.7)
≥ 80 g	363 (22.1)	7.3	86.8 (1.8)	63.8 (2.9)	27.0 (4.4)	18.9 (5.1)

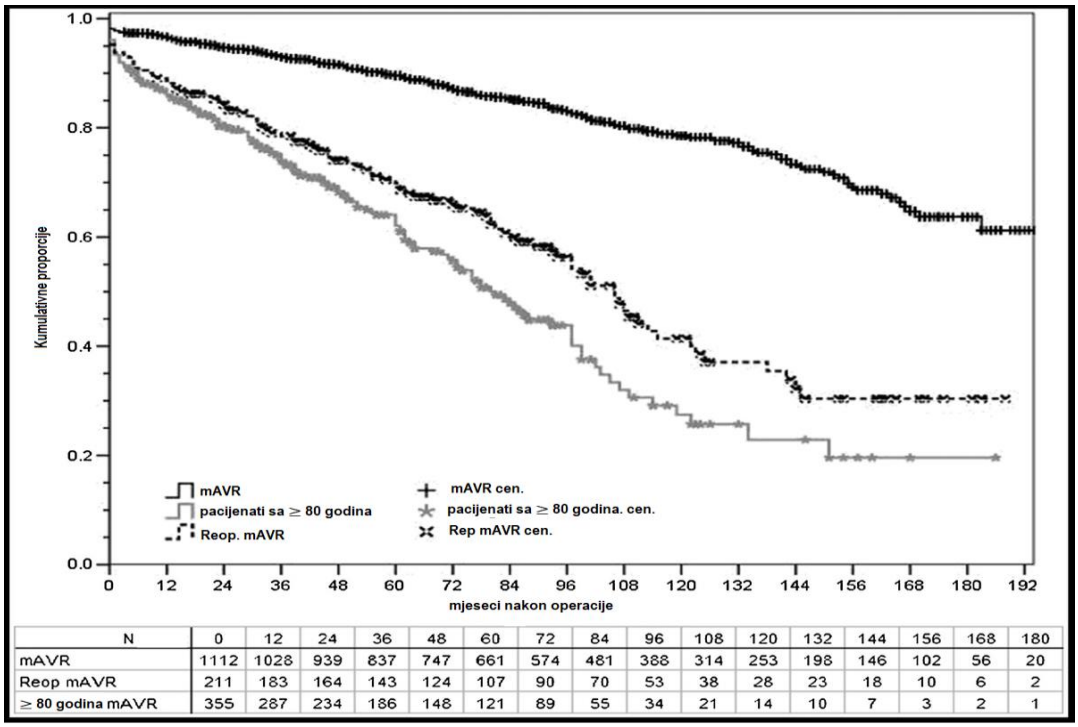
Podaci za kumulativno razdoblje preživljenja (po godinama) prikazani su kao srednja vrijednost (SE, standardna greška). Sve skupine pacijenata se statistički značajno razlikuju jedna od druge P <0.03.



broj pacijenata

godine	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
< 50	225	218	209	200	186	172	160	139	113	91	72	58	45	31	18
50 - 59	252	237	217	196	178	157	135	114	96	82	66	52	40	27	15
60 - 69	347	311	274	237	206	186	165	138	114	100	83	66	53	39	21
70 - 79	432	388	354	308	269	227	184	147	110	75	58	43	26	15	7
80+	355	287	234	186	148	121	89	55	34	21	14	10	7	3	2

Slika 5.1 Krivulja preživljenja pacijenata stratificiranih po dobnim skupinama na osnovu Kaplan Meier analize



N	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180
mAVR	1112	1028	939	837	747	661	574	481	388	314	253	198	146	102	56	20
Reop mAVR	211	183	164	143	124	107	90	70	53	38	28	23	18	10	6	2
≥ 80 godina mAVR	355	287	234	186	148	121	89	55	34	21	14	10	7	3	2	1

Slika 5.2 *Usporedba preživljenja reoperiranih pacijenata i pacijenata sa ≥ 80 godina sa primarnom skupinom pacijenata mlađom od 80 godina.*

5.2. Utjecaj inicijalnog mini-AVR postupka na izlazne karakteristike pacijenata podvrgnutih naknadnom, reoperativnom zahvatu (re-AVR).

5.2.1. Predoperativne karakteristike pacijenata

Predoperativne karakteristike pacijenata uključenih u ovaj dio studije prikazane su u tablici 5.5. Od ukupno 101 pacijenta 34 pacijenta su prethodno bila podvrgnuta mini-AVR operaciji a kod 67 pacijenata prethodna operacija zamjene aortnih zalistaka izvršena je postupkom pune sternotomije (sAVR). Srednji vremenski interval od prethodne operacije iznosio je 7.7 godina za sAVR i 7.4 godine za mini-AVR (P = 0.60). Među pacijentima uključenim u ovaj dio studije kod 57 pacijenata je prethodno ugrađena biološka valvula dok su 44 pacijenta bili podvrgnuti ugradnji mehaničke valvule. Indikacije za operaciju kod obje skupine pacijenata bile su podjednako zastupljene dok je strukturna deformacija aortnih zalistaka (43/101) predstavljala najučestaliji razlog operacije. Predoperativna kompjuterizirana tomografija prsnog koša izvršena je kod 27.5 % sAVR i 26.5 % mini-AVR

pacijenata (P = 1.0). Dob, spol i glavni predoperativni komorbiditeti su također podjednako zastupljeni u obje skupine pacijenata dok je kod mini AVR skupine zabilježen trend većeg broja pacijenata u III funkcionalnoj klasi NYHA (55.9% nasuprot 36.2% u sAVR grupi, P = 0.087).

Tablica 5.5 Predoperativne karakteristike pacijenata.

	Svi N = 101		**SAVR** N =67		**Mini AVR** N = 34		p
Vrijeme od 1. operacije, medijan (IQR), godine	7.6	(4.3 - 10.3)	7.7	(4.3 - 10.3)	7.4	(4.3 - 10.7)	0.595
Dob (godine) Srednja vrijednost (SD)	59.4	(13.5)	59.6	(14.9)	59.1	(10.2)	0.974
Žene, % (n)	34.7	(35)	35.8	(24)	32.4	(11)	0.826
Dijabetes % (n)	14.6	(15)	19.4	(13)	5.9	(2)	0.083
Predoperativni kreatinin (Cr.), Srednja vrijednost (SD)	1.0	(0.3)	1.0	(0.3)	1.1	(0.3)	0.174
Insuficijencija bubrega (Cr. ≥ 2.0 mg/dl), % (n)	4.0	(4)	3.0	(2)	5.9	(2)	0.601
Hipertenzija, % (n)	61.4	(62)	64.2	(43)	55.9	(19)	0.517
CVA, % (n)	10.9	(11)	11.9	(8)	8.8	(3)	0.746
Cerebrovaskularne bolesti, % (n)	15.8	(16)	19.4	(13)	8.8	(3)	0.250
Umjereno / Teško oboljenje pluća, % (n)	4.0	(4)	4.5	(3)	2.9	(1)	1.000
Fibrilacija atrija, % (n)	12.6	(13)	13.4	(9)	8.8	(3)	0.746
CHF, % (n)	53.4	(54)	56.5	(38)	47.1	(16)	0.406
NYHA klasa III/IV, % (n)	42.5	(43)	35.8	(24)	55.9	(19)	0.060
EF, medijan (IQR)	60	(50 - 60)	60	(50 - 60)	60	(50 - 60)	0.447
Prethodno tip ugrađene valvule							
Mehanička, % (n)	43.6	(44)	38.8	(26)	52.9	(18)	0.206
Biološka, % (n)	56.4	(57)	61.2	(41)	47.1	(16)	0.206
Indikacija za reoperaciju							
Endokarditis, % (n)	21.8	(22)	19.4	(13)	23.5	(8)	0.615
Kalcificirani / BAV zalistak, % (n)	27.7	(28)	31.3	(21)	20.6	(7)	0.348
Strukturna degeneracija zalistka, % (n)	42.6	(43)	38.8	(26)	50.0	(17)	0.296
Nepodudarnost pacijenta s protezom, % (n)	3.0	(3)	4.5	(3)	0.0	(0)	0.549
Drugo, % (n)	4.0	(5)	6.0	(4)	2.9	(1)	0.661

BAV – bikuspidalni aortni zalistak, CHF - kongestivno zatajenje srca, CVA - cerebrovascular accident, Cr: - kreatinin (mg/dl), EF - ejekcijska frakcija, IQR: - interkvartalni raspon; SD – standardna devijacija, NYHA - New York Heart Association, sAVR i mini-AVR odn0se se na prvotni operacijski pristup

5.2 2. Intraoperativne karakteristike pacijenata

Što se tiče intraoperativnih karakteristika pacijenata (tablica 5.6) uočen je trend većeg korištenja aksilarne kanilacije kod pacijenata prethodno podvrgnutih sAVR postupku (20.3 % nasuprot 5.9%, P = 0.082) dok je femoralna kanilacija bila zastupljenija kod mini-AVR pacijenata (38.2% nasuprot 20.3 %, P= 0.06). Kod pacijenata prethodno podvrgnutih mini-AVR postupku učen je izražen trend kraćeg tzv. „*skin to skin*“ operativnog vremena (353 minute prema 330 minuta za mini-AVR, P = 0.056) a ta skupina pacijenata primila je i manji broj intraoperativnih pRBC transfuzija (26.5% nasuprot 43.5%, P= 0.288). isto tako manji broj pacijenata iz te skupine je primio ≥ 10 predoperativnih pRBC jedinica (4.9% nasuprot 7.2% kod sAVR, P= 0.168).Ozlijede tijekom re- sternotomije pojavile su se kod 5.0 % (5/101) pacijenata a njihova učestalost nije se statistički razlikovala između mini-AVR i sAVR skupine pacijenata (1/34 kod mini-AVR nasuprot 4/67 kod sAVR, P= 0.661). U njih se ubrajaju ozlijede desnog ventrikula (n= 2), aorte (n= 2) te ozljeda brahiocefalične vene (n= 1) i to uglavnom kod sAVR skupine pacijenata dok je kod pacijenata prethodno operiranih mini-AVR postupkom došlo samo do ozlijede aorte kod jednog od pacijenata podvrgnutog reoperativnom postupku.

Tablica 5.6 Intraoperativne karakteristike pacijenata

	Svi pacijenti		***sAVR***		***mini-AVR***		
	N = 101		N = 67		N= 34		p
Predoperativni CT, % (n)	27.7	(28)	28.4	(19)	26.5	(9)	1.00
Hitne procedure, % (n)	1.0	(1)	1.5	(1)	0.0	(0)	1.00
Ozlijede tijekom sternotomije, % (n)	5	(5)	6.0	(4)	2.9	(1)	0.66
Kanulacija, % (n)							
Aksilarna, % (n)	15.8	(16)	20.9	(14)	5.9	(2)	0.08
Eksponirane zile, % (n)	21.8	(22)	20.9	(14)	23.5	(8)	0.80
Femoralna, % (n)	26.7	(27)	20.9	(14)	38.2	(13)	0.09
Perkutani pristup, % (n)	7.9	(8)	9.0	(6)	5.9	(2)	0.71
Centralno, % (n)	27.7	(28)	28.4	(19)	26.5	(9)	1.00
Ugrađeni zalisci, % (n)							
Mehanički zalisci, % (n)	59.4	(60)	62.7	(42)	52.3	(18)	0.39
Biološke valvule, % (n)	40.6	(41)	37.3	(25)	47.7	(16)	0.39
Vrijeme perfuzije (minute) , medijan (IQR)	167	(136-232)	173	(139-253)	155	(123-217)	0.25
“Cross-clamp” vrijeme (minute) , medijan (IQR)	112	(83-149)	113	(87-147)	106	(77-153)	0.61
Ukupno “ skin to skin” vrijeme (minute) , medijan (IQR)	345	(292-420)	356	(299-442)	330	(269-387)	0.05

CT – kompjuterizirana tomografija, pRBC engl. packed red blood cells, IQR -interkvartalni raspon, sAVR i mini-AVR odn0se se na prvotni operacijski pristup

5.2.3. Postoperativne karakteristike pacijenata

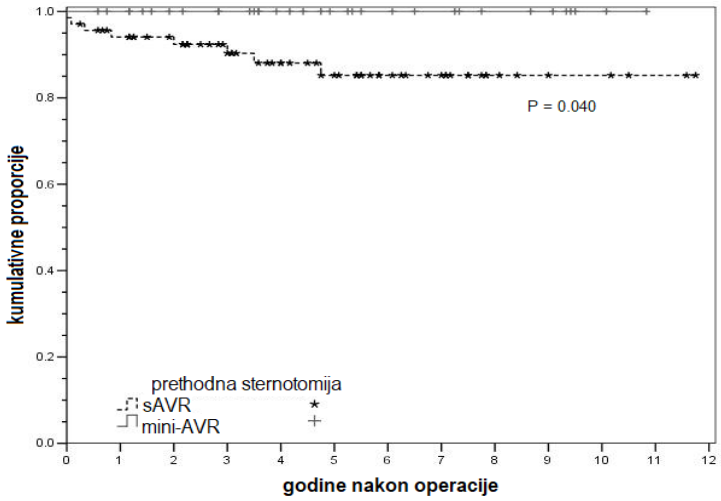
Postoperativne karakteristike pacijenata prikazane su u tablici 5.7. Kao što je vidljiv postoperativne komplikacije bile su podjednako učestale u obje grupe pacijenata (tablica 14) s tim da je došlo do jednog smrtnog slučaja tijekom operacije u sAVR grupi pacijenata. Obje grupe pacijenata imale su malu učestalost novo-nastale fibrilacije atrija (5.9% kod mini-AVR nasuprot 10.1% kod sAVR, P = 0.714). Kao što je vidljivo u tablici 14 mini-AVR skupina pacijenata imala je statistički značajno kraće vrijeme ventilacije (5.7 sati nasuprot 8.4 sata, P = 0.005), boravka u jedinici intenzivnog liječenja (37 sati nasuprot 63 sata, P = 0.001) i sveukupne duljine boravka u bolnici (6.5 dana nasuprot 8 dana, P = 0.03) u usporedbi s sAVR skupinom pacijenata.

Tablica 5.7 Postoperativne karakteristike pacijenata

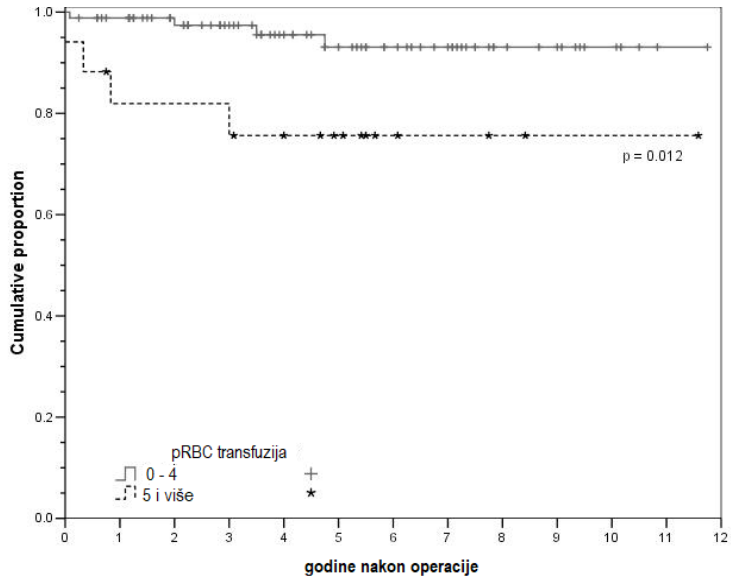
	Svi pacijenti		***sAVR***		***mini-AVR***		
	N = 101		N = 67		N =34		p
Operativna smrtnost, % (n)	1.0	(1)	1.5	(1)	0.0	(0)	1.000
Reoperacija uslijed krvarenja, % (n)	1.0	(1)	0.0	(0)	2.9	(1)	0.337
Moždani udar, % (n)	4.0	(4)	2.9	(2)	5.9	(2)	0.601
Srčana blokada, % (n)	3.0	(3)	4.3	(3)	0.0	(0)	0.551
Srčani zastoj, % (n)	1.0	(1)	1.4	(1)	0.0	(0)	1.000
Novo-nastala fibrilacija atrija , % (n)	8.9	(9)	10.4	(7)	5.9	(2)	0.714
krvarenje 24sat (ml), medijan (IQR)	630	(475 - 935)	640	(493 - 935)	600	(440 - 860)	0.554
krvarenje 48sati (ml), medijan (IQR)	185	(70 - 330)	220	(650 - 1310)	140	(570 -1120)	0.263
Transfuzija s pRBC, % (n)	39.6	(40)	41.8	(28)	35.3	(12)	0.667
Transfuzija s ≥5 pRBC, % (n)	16.8	(17)	19.4	(13)	11.8	(4)	0.408
Transfuzija s ≥10 pRBC, % (n)	5.0	(5)	7.5	(5)	0.0	(0)	0.165
Ukupni ICU boravak (sati), medijan (IQR)	48	(42 - 93)	63	(43 - 93)	37	(23 - 50)	0.001
Vrijeme ventilacije (sati)	7.4	(6 - 16)	8.4	(6 - 16)	5.7	(4 - 10)	0.005
Ventilacija >24hrs	7.9	(8)	10.4	(7)	2.9	(1)	0.261
LOS (dani)	7.0	(6 - 11)	8.0	(6 - 11)	6.5	(5 - 8)	0.038

5.2.4. Dugoročno preživljenje

Kaplan-Meier analiza preživljenja otkrila je povećani rizik od smrti kod sAVR skupine pacijenata (slika 5.3). Srednje vrijeme preživljenja (95 % interval pouzdanosti) nakon 1 i 5 godina kod mini-AVR pacijenata iznosilo je 100% (100 – 100) i 100% (100 – 100) a kod sAVR pacijenata 93.9% (88.2 - 99.7) odnosno 85.0% (75.1 - 94.9) (p=0.041). Slika 5.4 prikazuje Kaplan Meier krivulju preživljenja za pacijente koji su primili > 5 jedinica pRBC tijekom reoperacije.



Slika 5.3 *Kaplan Meier krivulja preživljenja za mini-AVR i sAVR skupinu pacijenata.*



Slika 5.4 *Kaplan Meier krivulja preživljenja za pacijente koji su primili > 5 jedinica pRBC tijekom reoperacije.*

5.3. Minimalno invazivni pristup re-operaciji aortnog zalistka (Mre-AVR) pacijenata sa ≥ 80 godina

5.3.1. Predoperativne karakteristike pacijenata

Ovom skupinom pacijenata obuhvaćeno je ukupno 105 pacijenata sa ≥ 80 godina života od kojih je 54 reoperirano metodom pune sternotomije (Fre-AVR) dok je 51 pacijent reoperiran minimalno invazivnom metodom (Mre-AVR). Karakteristike pacijenata (Fre-AVR nasuprot Mre-AVR) prikazane su u tablici 5.8. Ukupni period praćenja pacijenata iznosio je 376.2 tzv. „pacijent-godina“ a medijan praćenja iznosio je 3.0 godine (IQR, 1.2 – 5.3). S obzirom na sve pacijente srednja dob iznosila je 82 ± 3.8 godna, dok jsu 40.0 % pacijenat ačinile žene. Uočena je visoka incidencija komorbiditeta kao što su hiperkolesterolemija (84.8 %), hipertenzije (83,8 %) i cerebrovaskularnih incidenata (10.5 %) dok je incidencija simptoma zatajenja srca iznosila 62.9 % za NYH (*New York Heart Association*) klasu III – IV ali uz očuvanu funkciju srca sa medijanom ejekcijske frakcije od 55 %. Među pacijentima koji su bili podvrgnuti prethodnim operacijama srca 85.7 % je bilo podvrgnuto ugradnji koronarnih premosnica a 26.7 % operaciji zalistka. Fre-AVR i Mre-AVR skupina pacijenata su bile slične dobi (82,4 nasuprot 83.3 godine, P = 0,27 s tim da je kod Fre-AVR bilo više žena (50.0 % nasuprot 29.4 %, P = 0.05). Prisutnost predperativnih komorbiditeta poput zatajenja bubrega (7,4 % nasuprot 2.0 %, P = 0.36), hiperkolesterolemije (87.0 % nasuprot 82.4 %, P = 0.59), dijabetesa (29.4 % nasuprot 32.4 %, P = 0.26) i hipertenzije (81.5 % nasuprot 86.3 %, P = 0.60) bila je slična u obe skupine pacijenata dok je više pacijenata iz Mre-AVR skupine prethodno bilo podvrgnuto ugradnji koronarnih premosnica (79.6 % nasuprot 92.2 %; P = 0.09). Nadalje 75.9 % (41/54) pacijenata iz Fre-AVR i 80.4 % (41/51) Mre-AVR pacijenata podvrgnuti su predoperativnoj kompjuteriziranoj tomografiji.

Tablica 5.8 Predoperativne karakteristike pacijenata

Varijable	Re-AVR >80 godina (n = 105)	Puna sternotomija (n = 54)	Mini-AVR (n = 51)	*P*
Dob (godine)	82.8 ± 3.8	82.4 ± 4.6	83.3 ± 2.7	0.270
Ženski spol	40.0 (42)	50.0 (27)	29.4 (15)	0.046
Dijabetes	33.3 (35)	20.4 (11)	31.4 (16)	0.264
Hiperkolesterolemija	84.8 (89)	87.0 (47)	82.4 (42)	0.592
Hipertenzija	83.8 (88)	81.5 (44)	86.3 (44)	0.600
Zatajenje bubrega	4.8 (5)	7.4 (4)	2.0 (1)	0.364
Predoperativni kreatinin	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.3	0.510
Predoperativni hematokrit (%)	36.2 ± 4.0	36.3 ± 4.3	36.0 ± 3.9	0.768
CVA	10.5 (11)	11.1 (6)	9.8 (5)	1.000
NYHA klasa III-IV	62.9 (66)	63.0 (34)	62.7 (32)	1.000
Ejekcijska frakcija (%)	55.0 (50-60)	57.0 (55-65)	55.0 (50-60)	0.701
Prethodni CABG	85.7 (90)	79.6 (43)	92.2 (47)	0.094
Prethodne operacije AV	26.7 (28)	27.8 (15)	25.5 (13)	0.828

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, n (%), ili medijan (IQR - interkvartalni raspon). Re-AVR – reoperativni AVR; CVA – cerebrovaskularni incident, engl. Cerebrovascular accident; NYHA - New York Heart Association; CABG – engl. coronary artery bypass grafting.

5.3.2. Operativne karakteristike pacijenata

Operativne karakteristike pacijenata prikazane su u tablici 5.9. Od sveukupnog broja pacijenata 81.9% ih je bilo podvrgnuto reoperaciji aortne stenoze, 6.7 % aortalne insuficijencije i 11.4 % reoperaciji uslijed istovremenog postojanja aortalne stenoze i aortalne insuficijencije. Njih 31.4 % je podvrgnuto centralnoj a 68.6 % perifernoj kanulaciji dok je 62.9 % pacijenata trebalo transfuziju za vrijeme operacije uz medijani broj od 3 pRBC. Obje skupine pacijenata imale su slični incidenciju aortalne stenoze (85.2 % nasuprot 78.4 %, P = 0.45) te stenoze i/ili incificijencije (7.4 % nasuprot 15.7 %, P = 0.22). U Mre-AVR skupini korišteno je više perifernih kanulacija pogotovo aksilarne (31.5 % nasuprot 88.6 %, P ≤ 0.001) i manje centralne kanulacije (50.0 % nasuprot 11.8 %, P ≤ 0.001). Direktna kanulacije desnog atrija izvršena je u Fre-AVR skupini (29.6 % nasuprot 5.9 %, P = 0.002) dok je više femoralnih kanilacija izvršeno u Mre-AVR skupini (94.1 % nasuprot 70.04 %, P = 0.002). Mre-AVR pacijenti su koristili samo zasebne antegradnu kardioplegiju (72.5

% nasuprot 22.2 %, P = 0.001) dok su Fre-AVR pacijenti koristili više anterogradnu i retrogradnu kardioplegiju (77.8 % nasuprot 27.5 %, P = 0.001). Ove dvije skupine pacijenata nisu se razlikovale u vremenu perfuzije (Fre-AVR, 142 minute nasuprot Mre-AVR, 139 minuta, P = o.96), ili tzv. „cross-clamp“ vremenu (75 nasuprot 73 minute, P = 0.23) dok je Mre-AVR skupina pacijenata iskazala trend prema manjoj količini transfuzija u operacijskoj sali (70.4 % nasuprot 54.9 %, P = 0.11).

Tablica 5.9 Operativne karakteristike pacijenata

Varijable	Re-AVR at >80 y (n = 105)	Fre-AVR (n = 54)	Mre-AVR (n = 51)	*P*
Etiologija				
Stenoza	81.9 (86)	85.2 (46)	78.4 (40)	0.450
Insuficijencija	6.7 (7)	7.4 (4)	5.9 (3)	1.000
Stenoza i insuficijencija	11.4 (12)	7.4 (4)	15.7 (8)	0.223
Kanulacijski pristup				
Aorta direktno	31.4 (33)	50 (27)	11.8 (6)	≤.001
Aksilarna arterija	48.6 (51)	31.5 (17)	66.6 (34)	≤.001
Femoralna arterija	20.0 (21)	18.5 (10)	21.6 (11)	0.809
Direktna RA Kanulacija	18.1 (19)	29.6 (16)	5.9 (3)	≤.002
Femoralna vena	81.9 (86)	70.4 (38)	94.1 (48)	≤.002
CP strategija				
Antegradna CP	46.7 (49)	22.2 (12)	72.5 (37)	≤.001
Antegradna i Retrogradna CP	53.3 (56)	77.8 (42)	27.4 (14)	≤.001
Vrijeme Perfuzije (min)	139 (116-167)	142 (115-165)	139 (125-180)	0.936
Cross-clamp vrijeme (min)	73 (61-94)	75 (63-93)	73 (62-92)	0.240
Transfuzija u OR	62.9 (66)	70.4 (38)	54.9 (28)	0.111
pRBC jedinice po pacijentu	3 (2-4)	3 (2-4)	2 (2-3)	0.321

Podaci su prikazani kao n)%) ili medijan (IQR). Re-AVR – reoperacijska zamjena aortnog zalistka, RA – desni atrij, CP – kardioplegija, OR- operacijska soba, pRBC – engl. packed red blood cell

5.3.3. Postoperativni ishodi

Operativni morbiditet i mortalitet prikazani su u tablici 5.10. Kod svih pacijenata gledanih zajedno operativni morbiditet iznosio je 6.7 %, 5.7 % pacijenata bilo je podvrgnuto naknadnoj operaciji uslijed krvarenja, 3.8 % pacijenata doživjelo je permanentni moždani udar dok je 21 % pacijenata imalo novo-nastalu fibrilaciju atrija. Kombinirane komplikacije uslijed infekcije uključivale su infekciju urinarnog trakta, upalu pluća, endokarditis te bakteriemiju ili sepsu. Sveukupno 30.5 %

pacijenata je imalo ≥ 1 infekcijske komplikacije. Medijan boravka u jedinici intenzivnog liječenja iznosio je 73.0 sati a medijan boravka u bolnici 8.0 dana. Morbiditet uslijed kanulacije dogodio se uslijed: 4/86 pacijenata (4.7 %(razvilo je venske komplikacije (3 u Fre-AVR i jedan u Mre-AVR skupini), 3 pacijenta su razvili duboku vensku trombozu a jedan pacijent je razvio retroperitonealni hematom koji je zahtijevao operaciju. Jedan pacijent je imao pseudoaneurizam nakon kanulacije femoralne arterije koji je zahtijevao intervenciju. Uzroci reoperacije radi krvarenja bili su difuzni oozing (bez izvora) kod jednog pacijenta te aortotomija kod jednog pacijenta u Fre-AVR skupini te sternalne žice kod tri pacijenta kao i difuzni oozing kod jednog pacijenta u Mre-AVR skupini. moždani udar dogodio se uglavnom kod pacijenata koji su bili podvrgnuti femoralnoj kanulaciji (3 od 4), dok ih se manji broj dogodio kod pacijenata podvrgnutih kanulaciji aksilarne arterije (1 od 4). Heparinom inducirana trombocitopenija (HIT- engl. *heparin-induced thrombocytopenia*) razvila se kod 4 pacijenta. S tim da se incidencija HIT nije razlikovala između Fre-AVR i Mre-AVR pacijenata. Do HIT-a je došlo unutar 3-7 (medijan, 5.5) dana nakon operacije dok slučajevi predoperativnog HIT-a nisu zabilježeni. Jedan pacijent iz Mre-AVR skupine razvio je HIT trombozu koja je rezultirala zatajenjem bubrega i posljedično zatajenjem većeg broja organa i smrti.

Operativni mortalitet se statistički nije razlikovao između dvije skupine pacijenata (Fre-AVR, 9.3 % nasuprot Mre-AVR, 3.9%, P = 0.44). Mre-AVR skupina je pokazala trend ka manjem broju slučajeva novo-nastalog zatajenja bubrega (7.4 % nasuprot 0.0 %, P = 0.12) i manjem broju novo-nastale fibrilacije atrija (28.7 % nasuprot 15.7 %, P = 0.16). Infekcijske komplikacije (33.3 % nasuprot 27.5 %, P = 0.53), reoperacije uslijed krvarenja (3.7 % nasuprot 7.8 %, P = 0.71) i permanentni moždani udar se nisu razlikovali između dvije skupine pacijenata. Fre-AVR skupina

pacijenata imala je veću incidenciju transfuzije svježe smrznute plazme (48.1 % nasuprot 29.4 %, P = 0.071) ali sličnu incidenciju pRBC transfuzije (medijan, 3 jedinice naspram 3 jedinice, P = 1.0), transfuzije trombocita (40.7 % nasuprot 35.3 %, P = 0.688) i sveukupne postoperacijske transfuzije (59.3 % nasuprot62.7 %, P = 0,307). Postoperativni boravak i duljina boravka u jedinici intenzivnog liječenja bile su slične unutar obje skupine pacijenata.

Ukupno 29 pacijenata u Mre-AVR i 28 pacijenata u Fre-AVR grupi je otpušteno u rehabilitacijsku ustanovu (P =1.0) dok je 21 pacijent iz Fre-AVR grupe i 20 pacijenata iz Mre-AVR grupe otpušteno kući (P = 1.0). Stopa ponovnog prijema je također bila slična unutar dvije grupe (14.3 % u Fre-AVR i 16.7 % u Mre-AVR, P = 0.785).

Tablica 5.10 Postoperativni ishodi

Ishod	Re-AVR >80 g (n = 105)	Puna sternotomija (n = 54)	Minimalno invazivni (n = 51)	*P*
Reoperacija uslijed krvarenja	5.7 (6)	3.7 (2)	7.8 (4)	0.428
Permanentni moždani udar	3.8 (4)	1.9 (1)	5.9 (3)	0.354
Novo-nastalo zatajenje bubrega	3.8 (4)	7.4 (4)	0.0 (0)	0.118
Novo-nastala AF	21.0 (22)	28.7 (15)	15.7 (8)	0.161
HIT	3.8 (4)	3.7 (2)	3.9 (2)	1.000
Infektivne komplikacije	30.5 (32)	33.3 (18)	27.5 (14)	0.533
UTI	26.7 (28)	27.8 (15)	25.5 (13)	0.828
Pneumonija	5.7 (6)	3.7 (2)	7.8 (4)	0.428
Postoperativni endokarditis	1.0 (1)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.000
Bakteriemija i/ili sepsa	2.0 (2)	1.9 (1)	2.0 (1)	1.000
Postoperativna transfuzija	61.0 (64)	59.3 (32)	62.7 (32)	0.307
RBC jedinice po pacijentu	3.0 (2-4)	3.0 (1-4)	3.0 (2-4)	0.233
FFP transfuzija	39.0 (41)	48.1 (26)	29.8 (15)	0.071
Transfuzija trombocita	38.1 (40)	40.7 (22)	35.3 (18)	0.688
Ventilacijsko vrijeme (sati)	11.2 (7-20)	10.8 (7.1-19.8)	13.1 (7.2-22.9)	0.617
ICU boravak (sati)	73.0 (42-121)	73.0 (45-121)	73.0 (33-129)	0.860
Postoperativni LOS (d)	8.0 (7-12)	8.0 (7-12)	9.0 (7-15)	0.108
Operativna smrtnost (%)	6.7 (7)	9.3 (5)	3.9 (2)	0.438

Podaci su prikazani kao n (%) ili medijan (IQR). Re-AVR - reoperativna zamjena aortnog zalistka, AF – fibrilacija atrija, HIT- heparinom inducirana trombocitopenija, UTI- infekcija urinarnog trakta, RBC – crvene krvne stanice, FFP – svježe smrznuta krvna plazma, ICU – jedinica intenzivnog liječenja, LOS – vrijeme boravka

5.3.4. Dugoročno preživljenje

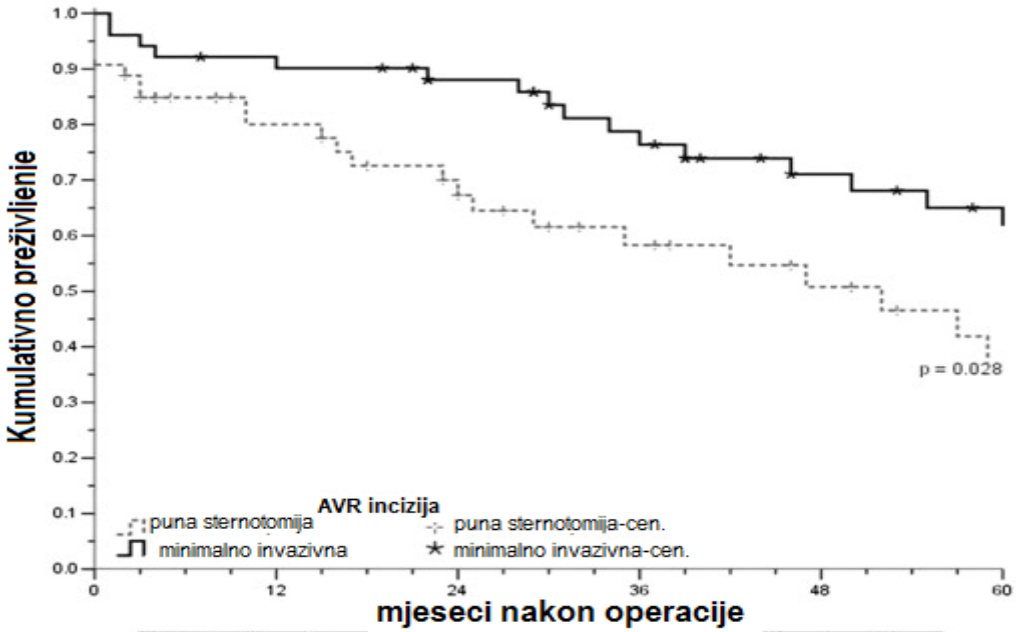
N slici 5. 5 Prikazana je Kaplan-Meier analiza preživljenja kroz period od 5 godina. Nakon tog vremenskog perioda broj rizičnih pacijenata u Fre-AVR skupini smanjio se na broj nedovoljan za svrsishodnu analizu.

Rezultati analize pokazuju kako je sveukupno preživljenje u prvoj godini iznosilo 87 % a u pet godina 53 %. Mre-AVR grupa imala je značajno bolje statističke pokazatelje i u 1. (79 % naspram 92 %, P = 0.03) i u 5. godini (38 % naspram 65 %, P = 0.03). Medijan preživljenja iznosio je 65.3 mjeseca [95 % interval pouzdanosti (CI, engl. *confidence interval*), 43.2 - 77.2] sveukupno te 52.0 mjeseca (95 % CI, 29.1 – 74.9) u Fre-AVR skupini i 81.2 mjeseca (95 % CI, 60.7 – 105.3) u Mre-AVR skupini.

Budući da pacijenti nisu bili randomizirani, doprinos dugoročnom preživljenju analiziran je uporabom multivarijabilne analize. Ispitane su varijable prikazane u tablici 5.10 koje su pokazale statistički signifikantnu razliku te one koje su pokazale kliničku važnost. Statistički signifikantne varijable su zatim evaluirane korištenjem tzv. „*ente*r“ metode kako bi se ispitao utjecaj prekomjernog prilagođavanja (engl. *overfitting*).

Sveukupno tijekom praćenja desila su se 52 smrtna slučaja. Statistički značajne varijable prikazane su u tablici 5.10 po redu njihovog utjecaja, HIT [omjer rizika (HR, engl. *hazard ratio*), 9.80; 95 % CI, 2.40 – 40.07, P ≤0.001], reoperacija uslijed krvarenja (HR, 7.98, 95 % CI, 2.67 – 23.90, P ≤0.001), puna sternotomija (HR, 2.16, 95 % CI, 1.15 – 4.07, P = 0.02), infektivne komplikacije (HR, 2.16, 95 % CI, 1.10 – 4.25, P = 0.03) i rastuća dob pacijenta (HR, 1.15, 95 % CI, 1.05 – 1.26, P = 0.002) su svi redom predstavljali signifikantni prediktor postoperativnog preživljenja.

No ipak, preživljenje pacijenata Mre-AVR skupine je bilo statistički duže (P ≤0.001) od preživljenja pacijenata Fre-AVR skupine. Cox regresijska analiza prediktora smrtnosti prikazana je na slici 5. 6.

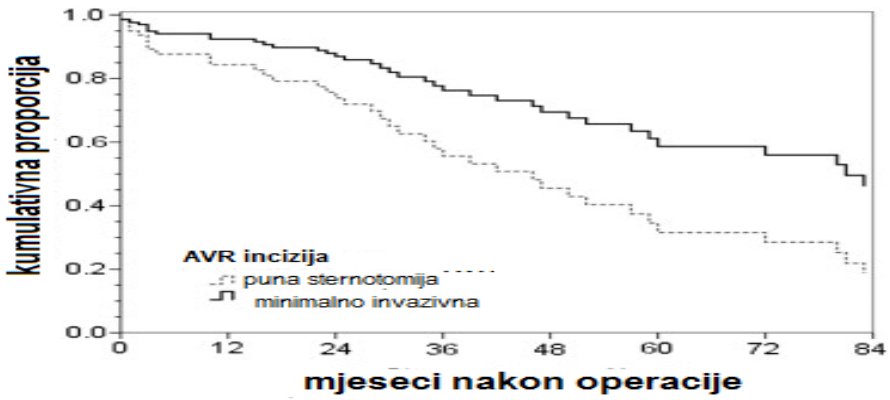


Start mo	0	12	24	36	48	60
Full	49	32	24	17	12	8
Mini	51	44	39	30	23	18

	Sve AVR			Fre-AVR			Mre-AVR		
	N at risk	%	SE	N at risk	%	SE	N at risk	%	SE
1.g-preživljenje	99	87%	0.04	49	79%	0.06	51	92%	0.04
3.g-preživljenje	63	69%	0.05	24	58%	0.08	39	79%	0.06
5.g-preživljenje	35	53%	0.06	12	38%	0.09	23	65%	0.08

SE - standardna greška

Slika 5.5 *Analiza preživljenja između Mre-AVR i Fre-AVR skupine*



Slika 5.6 *Cox regresijska analiza prediktora smrtnosti*

6. RASPRAVA

Minimalno invazivna metoda operacije aortnih zalistaka po prvi put je uvedena u Cleveland Clinics te Brigham and Women's Hospital 1996 godine (74, 89). Inicijalni pristup bila je desna incizija paralelna sa sternumom uz resekciju hrskavice trećeg i četvrtog rebra ili trans-sternalna incizija u nivou trećeg međurebrenog prostora uz ligaciju obiju torakalnih arterija. Zbog potrebe za perifernom kanulacijom, povremenom nestabilnošću prsnog koša i poteškoćama u prijelazu na punu sternotomiju oba ta postupka su kasnije napuštena te se prešlo se na tzv. „J-shaped" gornju sternotomiju. U usporedbi s drugim modalitetima minimalno invazivnog pristupa gornja hemisternotomija s ekstenzijom u četvrto međurebreno područje pruža odličan vizualni pregled aorte i aortnog zalistka, omogućava laku tranziciju u punu sternotomiju, ne zahtijeva posebne instrumente te ima kraći vremenski period potreban za ovladavanje postupkom od strane kirurškog osoblja. Pored toga ovaj pristup pruža iste parametre sigurnosti i dugoročnog preživljenja pacijenata kao i postupak potpune sternotomije te je, shodno objavljenim komparativnim studijama, povezan sa smanjenim intenzitetom boli, manjim brojem komplikacija povezanim sa incizijom prsnog koša i nestabilnošću sternuma, smanjenim gubitkom krvi te s tim povezanom potrebom za transfuzijom, kraćim vremenskim periodom ventilacije, kraćim boravkom pacijenta u jedinici intenzivnog liječenja te većim sveukupnim zadovoljstvom pacijenta (66 - 73).

Unatoč tome, podaci do sada objavljenih komparativnih retrospektivnih studija nisu pokazali statistički značajnu razliku u sveukupnom bolničkom mortalitetu ili dugoročnom preživljenju pacijenata (68 - 71).

Mlađi pacijenti podvrgnuti postupku minimalno invazivnog AVR imaju smanjeni gubitak krvi i kraću respiratornu potporu te prijavljuju manji intenzitet boli, brži oporavak u predoperativno stanje aktivnosti kao i sveukupno veću satisfakciju obavljenim kirurškim zahvatom u usporedbi sa standardnim AVR pristupom (70). Nadalje pacijenti iz obiju spolnih te svih dobnih skupina cijene krajnji kozmetički efekt male kožne incizije odnosno minimalno invazivnog pristupa koji im pomaže da se bolje nose sa svojom bolešću te brže vrate u svoju svakodnevne životnu rutinu.

Starija populacija bolesnika sa ≥ 80 godina života, zbog generalno veće krhkosti i sklonosti većem broju komorbiditeta ujedno predstavljaju skupinu pacijenata koji

imaju najveću korist od minimalno invazivnog AVR pristupa.

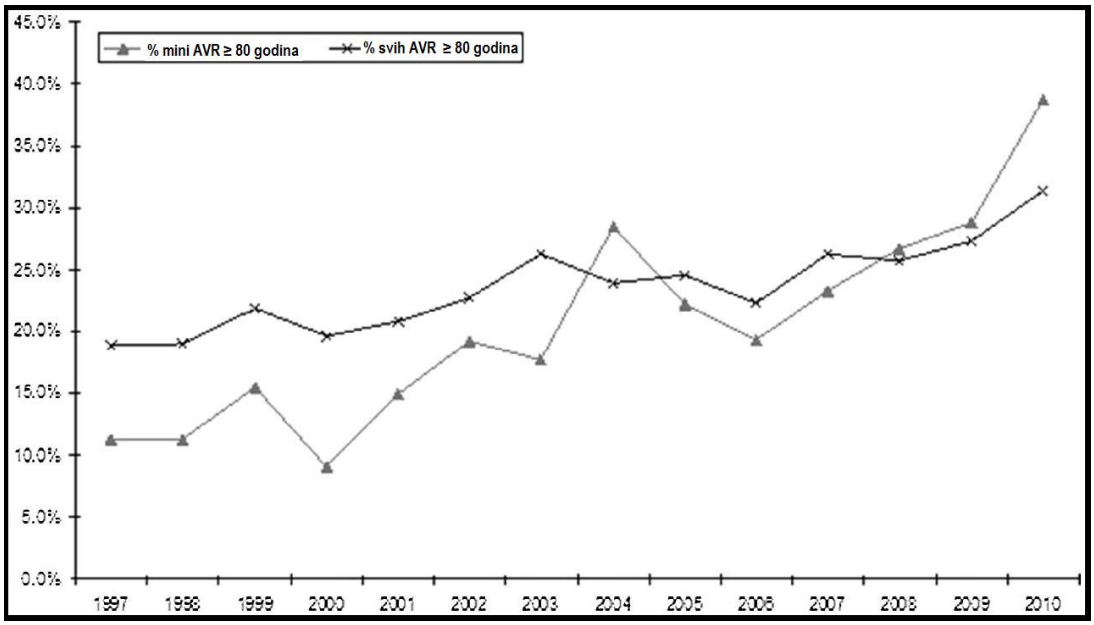
Kako udio starijeg stanovništva raste, sve veći broj osoba poznije životne dobi se upućuje u kardiokirurške ustanove. Primjerice u Brigham and Women's Hospital, ustanovi u kojoj je ovaj rad izrađen, broj AVR pacijenata sa ≥ 80 godina života s vremenom je sa 20 % AVR pacijenata u 1997 godini porastao do približno 30 % pacijenata u 2012 godini. Istovremeno broj osoba sa ≥ 80 godina života podvrgnutih minimalno invazivnom AVR pristupu je sa početnih ~ 12 % (prvih 5 godina provođenja postupka) porastao na više od 27 % pacijenata i to samo nakon10 godina od kada je taj pristup prvi put uveden u ovoj ustanovi.

Prethodno objavljeni podaci iz Brigham and Women's Hospital za ovu visoko rizičnu skupinu pacijenata sa stopu predviđene smrtnosti od 10 %, pokazuju operativnu smrtnost od samo 3 % te izvrsno dugoročno preživljenje s više od 85 % pacijenata koji su preživjeli 10 godina nakon operativnog zahvata (91).

Ti podaci u skladu su sa podacima objavljenim u ovoj studiji. Naime od pacijenti sa ≥80 godina života obuhvaćenih ovom studijom više od 50 % njih svrstano je u NYH klasu III/IV.

Neke prijašnje studije pokazale su da je odgađanje operacije aortalne stenoze kod ove skupine pacijenata, zbog podcjenjivanja ozbiljnosti simptoma uz istovremeno precjenjivanje operacijskog rizika, povezano sa manje od 50 % dvogodišnjeg preživljenja (Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J. 1988;9(suppl E):57Y64.). Nadalje EHS (engl. *European Heart Survey*) podaci ukazuju na činjenicu da je više od 30 % pacijenata starijih od 75 godina života sa simptomatskim teškim oblikom AVS-a uskraćeno za operativni zahvat uglavnom zbog njihovih godina, dok krhkosti i procijenjeni rizični ishodi baziranih na njihovim komorbiditetima čine tek maniji udio u donošenju odluke o adekvatnosti operacijskog liječenja (98, 99). Nasuprot tome praksa Brigham and Women's Hospital pokazuje trend ka većem broju minimalno invazivnih AVR postupaka unutar ove visokorizične skupine pacijenata (Slika 6.1).

S obzirom na prvu skupinu od 1639 pacijenata ova studija pokazala je prihvatljive razine mortaliteta i morbiditeta minimalno invazivnog AVR pristupa pogotovo s obzirom na malu razinu morbiditeta unutar skupine pacijenata sa ≥ 80 godina života koji su činili 22% svih pacijenata. Opažena stopa smrtnosti ove skupine pacijenata iznosila je samo 4.9 % dok je predviđena STS stopa smrtnosti procijenjena na 6.8 %.



Slika 6.1 *Kirurški pristup pacijentima sa ≥ 80 godina života podvrgnutih AVR u Brigham and Women's Hospital u periodu od 1997 – 2010 godine.*

U kontekstu podataka navedenih u ovoj studiji može se postaviti prilično utemeljen argument da bi kardiolozi trebali manje oklijevati u upućivanju starijih pacijenata na kirurške intervencije u institucijama koje imaju dostupan program minimalno invazivne AVR.

Ukratko sveukupna analiza prve skupine pacijenata pokazuje da je od cjelokupnog broja njih 211 (13%) podvrgnuto je reoperativnom AVR dok je postoperativno 2.3 % pacijenata (37/1639) imalo reoperaciju uslijed krvarenja, 2.7 % (44/1639) je imalo moždani udar, 20.4 % (334/1639) je imalo novo-nastalu fibrilaciju atrija, 1.5 % pacijenata (24/1639) je zahtijevalo ugradnju srčanog elektrostimulatora a samo 34 % pacijenata (571/1639) primilo je pRBC. Medijan bolničkog boravka iznosio je 6 (5-8) dana a više od 70 % (1184/1639) pacijenata otpušteno je na kućnu njegu. Nadalje pokazana je vrlo prihvatljiva razina preživljena. Operativna stopa smrtnosti iznosila je 2.9% (481639) kod cjelokupne skupine pacijenata a kod reoperiranih pacijenata 5.7% (12/2011) dok je dugoročno preživljenje nakon 1, 5, 10 i 15 godina iznosilo 96% (1), 93% (5), 92% (10) odnosno 92% (15 godina).

Ipak ovaj dio studije podložan je svim ograničenjima retrospektivnog praćenja pacijenata u sklopu jednog kliničkog centra pa prikazani podaci imaju ograničenu generaliziranu vrijednost. Naime selekcija pacijenata za minimalno invazivni AVR

nije bila nasumična već je odluka od pacijenta do pacijenta donesena na osnovu kliničke evaluacije i procjene kirurga u konzultaciji sa pojedinačnim pacijentom te nije bilo kontrolne skupine pacijenata.

No unatoč tome vidljivo je da minimalno invazivni AVR metodom gornje sternotomije predstavlja učinkovit kirurški pristup operaciji aortnog zalistka koji u rukama iskusnih operatera daje vrlo zadovoljavajuće rezultate unutar svih dobnih skupina pacijenata. Mlađi pacijenti imaju benefite od bolje kontrole boli a stariji pacijenti od manjeg perioda ventilacije i bržeg transporta u jedinice intenzivnog liječenja dok su reoperativni pacijenti podvrgnuti manjoj disekciji koja između ostalog smanjuje potrebe za transfuzijom.

Unatoč prethodno navedenim prednostima minimalno invazivnog AVR postupka nije bilo poznato da li se prednosti minimalno invazivnog AVR proširuju i na kasnije reoperacije aortnog zalistka i ishode tog naknadnog kirurškog tretmana.

Naime trend iskazan tijekom posljednjih 20 godina ka većoj ugradnji bioloških u odnosu na mehaničke valvule imao je važne reperkusije na naknadne reoperativne postupke (100). Međutim, uz brojne prednosti ugradnje biološkog aortnog zalistka poznata incidencija strukturnih deformacija biološkog zalistka ipak zahtijeva pažljivo preoperativno planiranje bazirano na starosnoj dobi pacijenta i prisutnim komorbiditetima. To je u prvom redu važno kod mlađih pacijenata kojima se ugrađuje biološka proteza (16). Osim toga uz tip ugrađenog zalistka drugu važnu kategorija presudih čimbenika igra i tip odabranog kirurškog pristupa koji također može značajno utjecati na ishode naknadno potrebnih reoperativnih zahvata. Primjerice, kod reoperativnog kardiokirurškog zahvata posebnu pozornost treba posvetiti smanjenju mogućih ozljeda srca i krvnih žila.

Po svemu sudeći inicijalni minimalno invazivni AVR pristup trebao bi umanjiti opseg stvaranja tkivnih adhezija i ožiljaka u odnosu na postupak pune sternotomije.

Stoga je u ovoj studiji izvršena analiza reoperativnih ishoda AVR postupka usporedbom podataka dobivenih kod pacijenata prethodno podvrgnutih minimalno invazivnom AVR postupku u odnosu na skupinu pacijenata koja je kod prvotnog postupka bila operirana pristupom pune sternotomije.

Unatoč činjenici da je ovaj dio studije, uslijed malog broja uključenih pacijenata imao malu statističku snagu da bi se otkrile statistički značajne razlike, opaženi

intraoperativni i posteoperativni ishodi pokazuju da je skupina pacijenata prethodno podvrgnuta mini-AVR postupku imala značajno kraći period ventilacije, kraći period boravka u jedinici intenzivnog liječenja kao i kraći period cjelokupnog boravka u bolničkoj ustanovi. Također je kod ove skupine pacijenata uočena i manja potreba za pRBC transfuziju tijekom samog reoperativnog postupka. Pretpostavka je da je do toga došlo uslijed manje traume tijekom vremenski brže resternotomije i uklanjanja prethodno nastalih tkivnih adhezija. Naime postupak gornje hemisternotomije kojem su ovi pacijenti bili podvrgnutu prilikom prvog AVR tretmana ostavlja intaktnim donji dio sternuma kao i subkutano tkivo i perikard iznad desnog ventrikula te time prevenira nastanak tkivnih adhezija na okolnom tkivu i posteriornoj strenalnoj ploči. Tako je primjerice u opsežnoj (2555 pacijenata) reoperativnoj studiji koju su prethodno objavili Parker i suradnici utvrđena 9% (231/2555) incidencija reoperativnih ozljeda od čega su 33% (87/267) činile ozlijede tijekom resternotomije (101)

U ovoj studiji utvrđena je manja cijelokupna incidencija ozljeda tijekom resternotomije kod mini-AVR pacijenata uz samo jednog ozlijeđenog pacijenta u usporedbi sa četiri pacijenta u skupini prethodno operiranom postupkom pune sternotomije. Isto tako oba uočena slučaja ozlijede desnog atrija također su se javila u skupini pacijenata prethodno operiranih postupkom pune sternotomije. Stoga je lako moguće da je manji broj adhezija očuvanog donjeg dijela sternuma imao protektivni učinak na pacijente prethodno operirane minimalno invazivnim AVR pristupom. Po svemu sudeći manji broj adhezija i ožiljaka omogućava brži tijek operativnog postupka zahtijevajući manje agresivnu refrakciju dovodeći u konačnici do smanjene postoperativnu bol i poboljšane funkcije pluća.

Pored toga trenutna studija također po prvi put ukazuje i na statistički značajnije preživljenje reoperativnih pacijenata koji su inicijalno bili podvrgnuti postupku minimalno invazivne AVR što bi se moglo objasniti ukupnim kumulativnim učinkom svih reoperativnih čimbenika ove skupine pacijenata. Naime, kraći vremenski interval reoperacije (smanjene adhezije i ožiljci iz prethodne operacije, manja kirurška trauma) dovodi do bržeg oporavka pacijenata. Nasuprot tome, veća zastupljenost navedenih čimbenika (veći udio adhezija i ožiljaka iz prethodne operacije, veća kirurška trauma) kod skupine pacijenata prethodno operiranih postupkom pune sternotomije mogla bi donekle objasniti veću stopu smrtnosti u

prvih pet godina nakon operativnog postupka (slika 2.1). Osim toga izraženi trend ka potrebi za manjim brojem pRBC jedinica (čimbenik koji je sam po sebi povezan sa lošijim dugoročnim ishodom, imunomodulatorni efekt) mogao je također pridonijeti poboljšanim ishodnim rezultatima pacijenata prethodno operiranih postupkom minimalno invazivne AVR putem gornje hemisternotomije. Analiza preživljenja svih pacijenata u ovoj studiji stratificiranih po njihovom transfuzijskom statusu podupire te i slične prethodno objavljene rezultate (slika 2.2) (102, 103).

Sumarno. ovaj dio studije ukazuje da prethodni postupak minimalno invazivnog AVR pruža prethodno neprepoznate benefite koji se pružaju i u vrijeme i nakon postupka reoperacije aortnih zalistaka srca uključujući kraći bolnički boravka i bolje preživljenje pacijenata.

No važno napomenuti kako je i ovaj dio studije podložan svim ograničenjima retrospektivnog praćenja pacijenata u sklopu jednog kliničkog centra pa prikazani podaci imaju ograničenu generaliziranu vrijednost. Naime selekcija pacijenata nije bila nasumična već je odluka od pacijenta do pacijenta donesena na osnovu kliničke evaluacije i procjene kirurga u konzultaciji sa pojedinačnim pacijentom. Stoga uočene razlike mogu proistjecati i iz trenutno mjerenih čimbenika ili iz individualne prakse operatera a ne samo iz korištene operativne tehnike. Isto tako relativno mali broj pacijenta obuhvaćenih ovim dijelom studije sam po sebi nameće ograničenja u interpretaciji postignutih rezultata te se isti trebaju ispitati u daleko većoj kohorti pacijenata.

Kao što je prethodno već navedeno broj kardiokirurških operacija u starijoj populacijskoj skupini pacijenata sa ≥ 80 godina života u stalnom je porastu a taj trend će se po svemu sudeći dalje nastaviti uslijed izrazitog porasta starijih dobnih skupina u cjelokupnoj populaciji. No unatoč maloj operativnoj smrtnosti (4 % -5%) i petogodišnjem preživljenju od 50 % pacijenti stariji od 80 godina generalno uzevši nisu smatrani idealnim kandidatima za kardiokirurške operacije (104 - 106). Po jednoj objavljenoj studiji čak je 40 % pacijenata starijih od 70 godina života uskraćeno od operativnog postupka zbog njihove životne dobi (107). S druge strane, reoprativni kardiokirurški postupak tih pacijenata predstavlja znatan rizik čime je proces odlučivanja nadležnog kardiokirurga još više otežan.

U cjelokupnoj populaciji pokazalo se da re-AVR ima dobar ishod sa operativnom

smrtnošću od 5 % - 7 % (108, 109). Nasuprot tome malo podataka postoji za re-AVR postupak kod starijih pacijenata a dosad objavljeni ukazuju na veliku bolničku smrtnost (12 % -16.4 %) i petogodišnje preživljenje od 50 % - 60% (110, 111) što je sve rezultiralo većim entuzijazmom za TAVR pristupom kod ove skupine pacijenata.
U trenutnoj studiji procijenjen je operativni i postoperativni ishod 105 pacijenata sa ≥ 80 godina života koji su podvrgnuti re-AVR postupku. Analiza prikupljenih podataka ukazuje da ova operacija može biti izvedena na siguran način sa operativnom smrtnošću od 6.7 % te jednogodišnjim i petogodišnjim preživljenjem od 87 % odnosno 53 %. Dobiveni rezultati za operativnu smrtnost manji su od prethodno publiciranih podataka i komparabilni su dosadašnjim rezultatima re-AVR rizika u generalnoj populaciji stanovništva.
Nekoliko prethodnih studija također je ukazalo na smanjenu operativnu smrtnost nakon minimalno invazivnog re-AVR postupka (112, 113).
Populacija koja bi mogla najviše profitirati od minimalno invazivnog re-AVR postupka je upravo starija skupina pacijenata. ElBardissi i suradnici objavili studiju na 249 pacijenata u poznim godinama života podvrgnutih minimalno invazivnom AVR postupku što je rezultiralo operativnom smrtnošću od 3 % koja je signifikantno manja od proračunatog medijana EuroSCORE (11%) i STS (10.5%) rizika (91). No niti jedna do sada objavljena studija nije izvršila komparaciju benefita Mre-AVR postupka kod pacijenata sa ≥ 80 godina života.

Premda se ne radi o statistički signifikantnim podacima trenutačna studija pokazala je da Mre-AVR skupina pokazuje trend ka manjem broju slučajeva novo-nastalog zatajenja bubrega i fibrilacije atrija te manjem broju intraoperativnih transfuzija krvi i FFP transfuzija. No benefit kraćeg bolničkog boravka i boravka u jedinici intenzivnog liječenja te manjeg proja postoperativnih transfuzija opaženi u drugim studijama nisu uočljivi u ovoj studiji.
Preoperativni moždani udar, respiratorno zatajenje i zatajenje bubrega predstavljaju poznate rizične čimbenike povezane sa operativnom smrtnošću i preživljenjem starije skupine pacijenata (91, 109, 114). Pacijenti u poznim godinama života imaju smanjene biološke rezerve i stoga su ranjiviji na štetne efekte postoperativnih komplikacija pa su metode njihove minimalizacije poput rane ekstubacije i ambulacije (podizanje pacijenta iz kreveta), održavanja balansa tekućina,

izbjegavanja prekomjerne diureze i minimalizacije korištenja nefrotoksičnih lijekova od posebne važnosti za ovu skupinu pacijenata. Nadalje manji broj postoperativnih infekcija može se postići adekvatnom uporabom antibiotika, ranijim uklanjanjem urinarnog katetera te ranijom ambulacijom pacijenta.

U ovoj studiji tri Mre-AVR pacijenta doživjela su postoperativni moždani udar koji se vjerojatno može pripisati perifernoj kanulaciji - naime više od 75 % moždanih udara pacijenata u Brigham and Women's Hospital nastaje zbog kanulacije femoralne arterije. Inicijalno od uvođenja Mre-AVR u Brigham and Women's Hospital kanulacija se izvodila preko femoralne arterije. No nakon pojave većeg broja moždanih udara uvela se trenutna praksa sa selektivnom perifernom kanulacijom (preferira se aksilarna arterija) kod visoko rizičnih pacijenata te centralnom kanulacijom kod nisko rizičnih pacijenata.

Mre-AVR skupina pacijenata imala je izuzetno dobru stopu operativne smrtnosti od svega 3.9 % a nakon evaluacije dugoročnog preživljenja vidljiv je statistički signifikantan napredak u jednogodišnjem i petogodišnjem preživljenju (92 % i 65%) ove gripe pacijenata u usporedbi sa Fre-AVR pacijentima.

Cox regresijska analiza dugoročnog preživljenja pacijenata pokazala je kako su signifikantni prediktori dugoročnog preživljenja heparinom inducirana trombocitopenija (HIT), rastuća dob pacijenta, reoperacija uslijed krvarenja, puna sternotomija i postoperativne komplikacije uslijed infekcije. Od svih njih HIT je imao najveći omjer rizika (HR). Hit predstavlja dobro poznatu ozbiljnu komplikaciju u kardiokirurškim operacijama a rezultati ove studije naglašavaju važnost aktivnog praćenja i rane intervencije kako bi se minimalizirao štetni učinak i poboljšao ishod nakon pojave heparinom inducirane trombocitopenije (115).

Indikacija za reoperaciju uslijed krvarenja u Mre-AVR skupini bolesnika uglavnom je bilo krvarenje iz sternalnih žica (75 %) vjerojatno zbog njihove smanjene vizualizacije tijekom zatvaranja sternuma, a to po svemu sudeći doprinosi donekle većoj potrebi za postoperacijskom transfuzijom ovih pacijenata. Budući da je reoperacija uslijed krvarenja jedan od prediktora smrtnog ishoda tome se mora posvetiti dužna pažnja kako bi se prevenirao navedeni problem.

Činjenica da je postupak pune sternotomije bio prediktor smrtnosti ukazuje da minimalno invazivni pristup može doprinijeti postoperativnom preživljenju starije skupine pacijenata. Mre-AVR skupina pacijenata iskusila je također manju učestalost

novo-nastalog zatajenja bubrega i fibrilacije atrija te postoperativnih infektivnih komplikacija. Premda uočene razlike nisu bile statistički signifikantne, svaki od tih čimbenika predstavljao bi znatno ozbiljniji problem u starijoj populaciji pacijenata nego li unutar mlađe skupine bolesnika. Po svemu sudeći fiziološke konzekvence tih čimbenika skratile bi postoperativno preživljenje pacijenata u poznoj dobi pa njihova manja kumulativna stopa može maksimalizirati postoperativno preživljenje kod Mre-AVR pacijenata.

TAVR se s vremenom pokazao kao jedan od inovativnih i najanticipiranijih tretmana visokorizičnih kirurških pacijenata kao što su to pacijenti u poznim godinama života. Za primarni AVR kod visokorizičnih pacijenata PARTNER (*The Placement of Aortic Transcatheter Valve*) studija pokazala je da TAVR ima izlazne pokazatelje slične onima kirurškog AVR pristupa za period od ≤2 godine (94, 116). Preoperativna smrtnost je iznosila 3.4 % nakon TAVR u grupi pacijenata sa predviđenim STS mortalitetom procijenjenim na > 10%. No TAVR postupak nije slobodan od rizika. U usporedbi sa kirurškim pristupom kod TAVR dolazi do većeg paravalvularnog curenja (7 % stopa umjerenog do teškog paravalvularnog curenja u prvoj godini) koji je direktno povezan sa mortalitetom (116). Ako se radi o bioprostetskom zalisku TAVR se može koristiti za izvođenje VIV tehnike. U nedavno objavljenoj analizi 202 pacijenta podvrgnutim VIV TAVR 30 dnevni mortalitet iznosio je 8.4 % a proračunato jednogodišnje preživljenje 85.5 % (117). No unatoč objavljenim obećavajućim rezultatima, opstrukcija koronarnog ostiuma i perzistentni gradijent ostaju problemi VIV TAVR. Buduća identifikacija visokorizičnih pacijenata za TAVR može omogućiti prilagodbu terapije pacijenta a minimalno invazivni pristup će po svemu sudeći imati značajnu ulogu u osiguravanju dobrih izlaznih karakteristika re-AVR postupka kod pacijenata sa ≥ 80 godina života. Kao i prethodna dva dijela trenutne studije i ovaj zadnji dio vezan uz utjecaj Mre-AVR procedure na ishod pacijenata sa≥ 80 godina života podložan je svim prethodno iznijetim ograničenjima.

Zaključno re-AVR se može izvesti na siguran način i kod pacijenata poznije dobi a minimalno invazivni pristup sa pratećim smanjenjem traume i prevencijom postopracijskih komplikacija može znatno unaprijediti ishod starije skupine re-AVR pacijenata.

7. ZAKLJUČCI

- Postupak minimalno invazivnog AVR putem gornje hemisternotomije predstavlja siguran i pouzdan kirurški postupak za operaciju aortnih zalistaka osobito za pacijente podvrgnute reoperaciji te pacijente starije od 80 godina života.

- Prednosti primarnog minimalno invazivnog AVR postupka metodom gornje hemisternotomije pružaju se i na tijek i finalni ishod reoperativnog AVR postupka rezultirajući kraćim bolničkim boravkom pacijenta i poboljšanim dugoročnim preživljenjem

- Re-AVR postupak metodom minimalno invazivnog pristupa putem gornje hemisternotomije može se na siguran način provesti i kod pacijenata sa ≥ 80 godina života

8. SAŽETAK

Pozadina: Trenutna studija uspoređuje: (a) kratkotrajni i dugoročni morbiditet i mortalitet bolesnika podvrgnutih minimalno invazivnom postupku zamjene aortnog zalistka (mini-AVR) putem gornje hemisternotomije; (b) bolničke parametre i dugoročno preživljavanje nakon reoperativne zamjene aortnog zalistka (re-AVR) pacijenata koji su prethodno bili podvrgnuti mini-AVR ili postupku pune sternotomije (sAVR) te (c) ishode minimalno invazivnog reoperativnog AVR (Mre-AVR) zahvata u usporedbi s standardnim re-AVR pristupom putem pune sternotomije (Fre-AVR) kod visokorizičnih bolesnika sa ≥ 80 godina života.

Metode: U studiju je uključeno: (a) 1639 bolesnika koji su podvrgnuti mini-AVR postupku, (b) 101 reoperativni AVR pacijent prethodno podvrgnut mini-AVR ili sAVR postupku, te (c) 105 bolesnika sa ≥80 godina života koji su podvrgnuti Mre-AVR ili Fre-AVR postupku. Sve tri skupine pacijenata regrutirane su u razdoblju od 1996. do 2013. godine, nakon odobrenja institucionalnog odbora Brigham i Women's Hospital, Boston, SAD. Podaci o pacijentima (postoperativna učestalost komplikacija i perioperativna smrtnost) prikupljeni su u trenutku prezentacije i ekstrahirani iz elektronskih medicinskih zapisa kliničke ustanove dok su podaci o dugoročnom preživljenju prikupljeni pretraživanjem *Social Security Death Index* baze podataka državnog odjela za javno zdravstvo (*State Department of Public Health*) ili direktnim praćenjem pacijenata.

Rezultati: (a) Srednja dob pacijenata iznosila je 67 godina (SD, 14 godina, raspon, 22-95 godina). Od ukupne skupine pacijenata njih211 (13%) podvrgnuto je reoperativnom AVR. Postoperativno 2,3% (37/1639) pacijenata imalo je reoperaciju uslijed krvarenja, 2,7% (44/1639) pretopilo je moždani udar, 20,4% (334/1639) novonastalu atrijsku fibrilaciju, a 1,5% (24/1639) zahtijevalo je ugradnju trajnog elektrostimulatora srca. Samo 34% (571/1639) pacijenata zahtijevalo je pRBC transfuziju. Medijan pražnjenja bio je 6 dana (5-8), a 72,2% bolesnika (1184/1639) otpušteno je na kućnu njegu. Operativna smrtnost iznosila je 2,9% (48/1639), a dugoročno preživljenje nakon 1, 5, 10 i 15 godina iznosilo je 96%, 93%, 92% i 92%. Operativna smrtnost za reoperativne bolesnike iznosila je 5,7% (12/211). **(b)** Od 101 bolesnika iz ove skupine, 34 je podvrgnuto prethodnom mini-AVR postupku dok je

njih 67 inicijalno operirano sAVR pristupom. Vremenski period od prethodnog AVR postupka bio je sličan u obje skupine (medijan ukupno 7,6 godina) pacijenata. S obzirom na prethodno ugrađene aortalne zalistke 57 pacijenata je imalo ugrađene biološke proteze a 44 pacijenta su dobila mehaničke aortalne zalistke; strukturna degeneracija zalistaka predstavljala je najčešću indikaciju za reoperaciju (43/101). Mini-AVR i sAVR bolesnici nisu se bitno razlikovali s obzirom na demografske podatke i preoperativne čimbenike rizika. Izrazit trend ka kraćem vremenskom tijeku operacije (*skin-to-skin time*) zapažen je kod mini-AVR (330 min vs. 353 min, P = 0,056) pristupa. Postoperativno, mini-AVR pacijenti imali su kraće vrijeme ventilacije (5,7 sati vs. 8,4 sati, P = 0,005), boravka u jedinici intenzivnog liječenja (37 sati vs 63 sata, P <0,0000) te ukupnog boravka u bolnici (6,5 dana prema 8 dana, P= 0,030). Zabilježena je samo jedna operativna smrtnost tijekom sAVR-u te niti jedna u mini-AVR grupi. Srednje vrijeme preživljenja [nakon 1 i 5 godina za mini-AVR 100% (95% CI 100-100) u oba slučaja], a za sAVR pacijente 93,9% (95% CI 88,2 - 99,7) odnosno 85,0 % (95% CI 75.1 - 94.9) (P = 0.041). **(c)** Od 105 pacijenata u ovoj skupini ispitanika, 51 pacijent podvrgnut je Mre-AVR postupku putem gornje hemisternotomije dok su preostala 54 pacijenta podvrgnuta standardnom Fre-AVR reoperativnom postupku. Postoperativno, 6 bolesnika (5,7%) podvrgnuto je reoperaciji uslijed krvarenja, 4 (3,8%) pacijenta doživjela su trajni moždani udar, 4 (3,8%) pacijenta su pretrpjeli novonastalo zatajenje bubrega, a 22 (21,0%) pacijenata novonastalu fibrilaciju atrija. Ukupna operativna smrtnost iznosila je 6,7%, a 1-godišnje i 5- godišnje preživljavanje 87% odnosno 53%. Operativna smrtnost u Fre-AVR skupini pacijenata iznosila je 9.2% a u Mre-AVR skupini 3.9% (P= 0.438).Kaplan-Meier analiza ukazala je na dulje vrijeme preživljenja Mre-AVR pacijenata i nakon (79% ±11.7% vs 92%±7.8%) i nakon 5 godina (38% ± 17.6% vs 65%±15.7%, P=0.028)dok su Cox-ovom regresijskom analizom kao prediktori smrtnosti utvrđeni heparinom-inducirana trombocitopenija, reoperacija uslijed krvarenja, starija dob pacijenata, puna sternotomija t infektivne komplikacije.

Zaključak: Mini-AVR postupak putem gornje hemisternotomije predstavlja siguran i pouzdan postupak zamjene aortnih zalistaka srca, osobito kod pacijenata koji su podvrgnuti reoperativnom AVR zahvatu te kod pacijenata starijih od 80 godina života. Pored toga prednosti inicijalnog mini-AVR pristupa u vidu kraćeg bolničkog

boravka i poboljšanja dugoročnog preživljenja pacijenata pružaju se i na naknadni reoperativni AVR zahvat. Nadalje, minimalno invazivni pristup reoperativnoj zamjeni aortnih zalistaka srca povezan je s većim dugoročnim preživljenjem osoba starijih od 80 godina života.

Ključne riječi: zamjena aortnog zaliska, minimalno invazivnI postupak zamjene aortnog zalistka, reoperativna zamjena aortnog zalistka, postupku pune sternotomije zamjene aortnog zalistka

9. SUMMARY

Background: The current study compares: (a) short- and long-term morbidity and mortality in patients with aortic valve disease who had minimally invasive aortic valve replacement (mini-AVR) through upper hemisternotomy; (b) in-hospital outcomes and long-term survival following reoperative aortic valve replacement (re-AVR) between patients who had previous mini-AVR or full sternotomy AVR (sAVR) and (c) the outcomes of minimaly invasive reoperative AVR (Mre-AVR) versus standard full sternotomy (Fre-AVR) approach in high-risk patients ≥ 80 years

Methods: We identified: (a) 1639 patients who underwent mini-AVR, (b) 101 reoperative AVR patients who had previous mini-AVR or sAVR, and (c) 105 patients, aged ≥80 years, who underwent Mre-AVR or Fre-AVR (full sternotomy re-AVR). All thre grooups of patients were recruted in the period from 1996 to 2013 after institutional review board approval at Brigham and Women's Hospital, Boston, USA. Patient data (postoperative compli-cation rates, and perioperative mortality) were collected at the time of presentaion and extracted from hospital electronic medical records according to The Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database definitions, version 2.52 whereas the long-term survival data were collected via query of the Social Security Death Index, via the state Department of Public Health, and by routine follow-up.

Results: (**a**) The mean age was 67 years (SD, 14 years; range, 22-95 years). Of the total cohort, 211 (13%) underwent reoperative AVR. Postoperatively, 2.3% (37/1639) had reoperations to correct bleeding, 2.7% (44/1639) had strokes, 20.4% (334/1639) had new-onset atrial fibrillation, and 1.5% (24/1639) required permanent pacemakers. Only 34% (571/1639) of the patients received packed red blood cells. The median discharge was on day 6 (5-8), and 72.2% of the patients (1184/1639) were discharged home. Operative mortality was 2.9% (48/1639), and long-term survival at 1, 5, 10, and 15 years was 96%, 93%, 92%, and 92%, respectively. Operative mortality was 5.7% (12/211) for the reoperative patients. (**b**) Of the 101 patients, 34 underwent previous mini-AVR and 67 underwent previous sAVR. Time from the previous AVR was similar in both groups (median 7.6 years overall). Of previous valve implants, 57 were bioprostheses, and 44 were mechanical; structural

valve degeneration was the most common indication for surgery (43/101). Mini-AVR and sAVR patients did not differ significantly with regard to patient demographics and preoperative risk factors. Strong trend towards shorter skin-to-skin operative times was observed for mini-AVR (330 min vs. 353 min, P= 0.056). Postoperatively, mini-AVR patients had shorter ventilation times (5.7hrs vs. 8.4hrs, P= 0.005), ICU stays (37hrs vs. 63hrs, P ≤0.001) and LOS (6.5d vs. 8d, P= 0.030). There was one operative mortality in sAVR and none in the mini-AVR group. Midterm survival (at 1 and 5 years for mini-AVR was 100% (95% CI 100-100) and 100% (95% CI 100- 100) and for sAVR was 93.9% (95% CI 88.2 - 99.7) and 85.0% (95% CI 75.1 - 94.9) respectively (P= 0.041). (**c**) Of the 105 patients, 51 underwent Mre-AVR through upper hemisternotomy and 54 standard Fre-AVR approach. The mean patient age was 82.8±3.8 years. No significant differences were found in the patient risk factors. Postoperatively, 6 patients (5.7%) underwent reoperation for bleeding, 4 (3.8%) experienced permanent stroke, 4 (3.8%) developed new renal failure, and 22 (21.0%) had new-onset atrial fibrillation. Overall, the operative mortality was 6.7%, and the 1- and 5-year survival was 87% and 53%, respectively. When Mre-AVR and Fre-AVR were compared, the operative mortality was 9.2% in the Fre-AVR group and 3.9% in the Mre-AVR group (P= 0.438).

Kaplan-Meier analysis showed a survival benefit at both 1 year (79% ±11.7% vs 92%±7.8%) and 5 years (38% ± 17.6% vs 65%±15.7%, P=0.028) favoring Mre-AVR. Cox regression analysis identified heparin-induced thrombocytopenia, reoperation for bleeding, older age, full sternotomy, and an infectious complication as predictors of mortality.

Conclusion: The mini-AVR through upper hemisternotomy represents safe and reliable AVR procedure, especially for patients undergoing reoperations and those older than 80 years. Futhermore, with shorter hospital stays and improved long-term survival mini-AVR confers benefits during subsequent re-AVR. Also, Mre-AVR approach in octogenarians was associated with better survival compared with Fre-AVR and might benefit this population.

Keywords: aortic valve replacement, minimally invasive aortic valve replacement, reoperative aortic valve replacement, full sternotomy aortic valve replacement

10. LITERATURA

1. Morton, D. A., Foreman, K. B., & Albertine, K. H. (2011). The big picture Grossanatomy. New York: McGraw Hill Medical

2. Butcher JT, Mahler GJ, Hockaday LA. Aortic valve disease and treatment: the need for naturally engineered solutions. Adv Drug Deliv Rev. 2011; 63:242-268.

3. Tatsuishi W, Nakano K, Kubota S, Asano R, Kataoka G. Identification of Coronary Artery Orifice to Prevent Coronary Complications in Bioprosthetic and Transcatheter Aortic Valve Replacement. Circ J. 2015; 79:2157-2161.

4. Chester AH, El-Hamamsy I, Butcher JT, Latif N, Bertazzo S, Yacoub MH. The living aortic valve: From molecules to function. Glob Cardiol Sci Pract. 2014; 2014:52-77.

5. Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2007; 362:1421-1436.

6. Balachandran K, Sucosky P, Yoganathan AP. Hemodynamics and mechanobiology of aortic valve inflammation and calcification. Int J Inflam. 2011; 2011:263870.

7. Otto, C.M., Clinical practice. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. N. Engl. J. Med. 2001; 345:740-746.

8. Guyton, A.C., 1976. Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia.

9. Hasan A, Ragaert K, Swieszkowski W, Selimović S, Paul A, Camci-Unal G, i sur. Biomechanical properties of native and tissue engineered heart valve constructs. J Biomech. 2014 Jun 27; 47:1949-1963.

10. Sacks MS, David Merryman W, Schmidt DE. On the biomechanics of heart valve function. J Biomech. 2009; 42:1804-1824.

11. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, i sur. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003; 24:1231–1243.

12. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. Prog Cardiovasc Dis. 2014; 56:565–571.

13. Yutzey KE, Demer LL, Body SC, Huggins GS, Towler DA, Giachelli CM, i sur. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014; 34:2387–2393.

14. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, i sur. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2:16006.

15. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2010; 85:483-500.

16. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, i sur. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. J Am Coll Cardiol. 2013; 62:1002–1012.

17. Goldbarg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. J Am Coll Cardiol. 2007; 2550:1205–1213.

18. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. Nat Rev Cardiol. 2011; 8:162-172.

19. Gohlke-Bärwolf C, Minners J, Jander N, Gerdts E, Wachtell K, Ray S, i sur. Natural history of mild and of moderate aortic stenosis-new insights from a large prospective European study. Curr Probl Cardiol. 2013; 38:365-409.

20. Gulyasy B, Lopez-Candales A, Reis SE, Levitsky S. Quadricuspid aortic valve: an unusual echocardiographic finding and a review of the literature. Int J Cardiol. 2009; 132:e68-71.

21. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. Mayo Clin Proc. 1987; 62:119-123.

22. Pasipoularides A. Calcific Aortic Valve Disease: Part 1--Molecular Pathogenetic Aspects, Hemodynamics, and Adaptive Feedbacks. J Cardiovasc Transl Res. 2016; 9:102-118.

23. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. Am J Cardiol 1993; 71:322–327.

24. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. Heart 2000; 83: 81–85.

25. Friedman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6:235–248.

26. Giusti B, Sticchi E, De Cario R, Magi A, Nistri S, Pepe G. Genetic Bases of Bicuspid Aortic Valve: The Contribution of Traditional and High-Throughput Sequencing Approaches on Research and Diagnosis. Front Physiol. 2017;8:612.

27. Ducharme V, Guauque-Olarte S, Gaudreault N, Pibarot P, Mathieu P, Bossé Y. NOTCH1 genetic variants in patients with tricuspid calcific aortic valve stenosis. J Heart Valve Dis. 2013; 22:142-149.

28. Thériault S, Gaudreault N, Lamontagne M, Rosa M, Boulanger MC, Messika-Zeitoun D, i sur. A transcriptome-wide association study identifies PALMD as a susceptibility gene for calcific aortic valve stenosis. Nat Commun. 2018; 9:988.

29. Chen HY, Dufresne L, Burr H, Ambikkumar A, Yasui N, Luk K, i sur. Association of LPA Variants With Aortic Stenosis: A Large-Scale Study Using Diagnostic and Procedural Codes From Electronic Health Records. JAMA Cardiol. 2018; 3:18-23.

30. Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. Heart. 2012; 98 Suppl 4:iv7-13.

31. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. N Engl J Med. 2014; 371:744-756.

32. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:2852–2861.

33. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, i sur; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:e57-185.

34. Gharacholou SM, Karon BL, Shub C, Pellikka PA. Aortic valve sclerosis and clinical outcomes: moving toward a definition. Am J Med. 2011; 124:103-110.

35. 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; 341:142-147.

36. Pradelli D, Faden G, Mureddu G, Rossi A, Cioffi G, Gaibazzi N, i sur. Impact of aortic or mitral valve sclerosis and calcification on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. Int. J. Cardiol. 2013; 170: pp. e51-5

37. Di Minno MND, Di Minno A, Ambrosino P, Songia P, Pepi M, Tremoli E, i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aortic valve sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2018; 260:138-144.

38. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol. 1993; 21:1220-1225.

39. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, i sur. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 1997; 29:630-634.

40. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, i sur. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg. 2012;42:S1-44.

41. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, i sur. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017; 70:252-289.

42. Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis S, Babaliaros V. Aortic stenosis: a contemporary review. Am J Med Sci. 2012; 343:490-496.

43. Czarny MJ, Resar JR. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. Clin Med Insights Cardiol. 2014; 8:15-24.

44. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. J Am Coll Cardiol. 2012; 60:1854-1863.

45. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, i sur. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 1997; 29:630-634.

46. Kamath AR, Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. Int J Angiol. 2008; 17:63-70.

47. Eveborn GW, Schirmer H, Lunde P, Heggelund G, Hansen JB, Rasmussen K. Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: the Tromsø Study. Eur J Epidemiol. 2014; 29:567-575.

48. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas Ti sur. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. Eur J Prev Cardiol. 2013; 20:1022-1030.

49. O'Brien KD. Epidemiology and genetics of calcific aortic valve disease. J Investig Med. 2007; 55:284-291.

50. Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis: lessons learned from experimental and clinical studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29:162-168.

51. Linefsky JP, O'Brien KD, Sachs M, Katz R, Eng J, Michos ED, i sur. Serum phosphate is associated with aortic valve calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2014; 233:331-337.

52. Hekimian G, Boutten A, Flamant M, Duval X, Dehoux M, Benessiano J, i sur. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients--the COFRASA study. Eur Heart J. 2013; 34:1915-1922.

53. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, i sur. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 2007; 50:1992-1998.

54. Ngo DT, Sverdlov AL, Willoughby SR, Nightingale AK, Chirkov YY, McNeil JJ, i sur. Determinants of occurrence of aortic sclerosis in an aging population. JACC Cardiovasc Imaging. 2009; 2:919-927.

55. Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggin E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28:2968-2976.

56. Capoulade R, Mahmut A1, Tastet L, Arsenault M1, Bédard É, Dumesnil JG, i sur.. Impact of Plasma Lp-PLA2 Activity on the Progression of Aortic Stenosis: The PROGRESSA Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015; 8:26-33.

57. Ueland T, Gullestad L, Dahl CP, Aukrust P, Aakhus S, Solberg OG, i sur. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. J Intern Med. 2010; 268:483-492.

58. Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. Circulation. 2005; 112:125-134.

59. Goldbarg SH, Halperin JL. Aortic regurgitation: disease progression and management. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008; 5:269-729.

60. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, i sur., for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Circulation. 2008; 118:e523-661.

61. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, Szeto WY i sur.: Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. Ann Thorac Surg. 2015; 99: 55–61.

62. Schmitto JD, Mokashi SA, Cohn LH: Minimally-invasive valve surgery. J Am Coll Cardiol. 2010; 56: 455–462.

63. Brown ML, McKellar SH, Sundt TM, Schaff HV. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 137:670-679.e5.

64. Phan K, Xie A, Di Eusanio M, Yan TD. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional sternotomy for aortic valve replacement. Ann Thorac Surg. 2014; 98:1499-1511.

65. Murtuza B, Pepper JR, Stanbridge RD, Jones C, Rao C, Darzi A, i sur. Minimal access aortic valve replacement: is it worth it? Ann Thorac Surg. 2008; 85:1121-1131.

66. Benetti FJ, Mariani MA, Rizzardi JL, Benetti I. Minimally invasive aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997; 113:806-807.

67. Gillinov AM, Banbury MK, Cosgrove DM. Hemisternotomy approach for aortic and mitral valve surgery. J Card Surg. 2000; 15:15-20.

68. Mihaljevic T, Cohn LH, Unic D, Aranki SF, Couper GS, Byrne JG. One thousand minimally invasive valve operations: early and late results. Ann Surg. 2004; 240:529-534.

69. Soltesz EG, Cohn LH. Minimally invasive valve surgery. Cardiol Rev. Cardiol Rev. 2007; 15:109-115.

70. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Schwartz CF, Ribakove GH, Baumann FG, Galloway AC i sur. Propensity score analysis of a six-year experience with minimally invasive isolated aortic valve re-placement. J Heart Valve Dis. 2004; 13:887-893.

71. Liu J, Sidiropoulos A, Konertz W. Minimally invasive aortic valve re-placement (AVR) compared to standard AVR. Eur J Cardiothorac Surg. 1999; 16 Suppl 2:S80-833.

72. Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Frati G, Sani G. Does ministernotomy improve postoperative outcome in aortic valve operation? A prospective randomized study. Ann Thorac Surg. 2002; 73:460-5.

73. Ma¨chler HE, Bergmann P, Anelli-Monti M, Dacar D, Rehak P, Knez I, Salaymeh L, i sur. Minimally invasive versus conventional aortic valve operations: a prospective study in 120 patients. Ann Thorac Surg. 1999; 67:1001-1005.

74. Cohn LH, Adams DH, Couper GS, Bichell DP, Rosborough DM, Sears SP, i sur. Minimally invasive cardiac valve surgery improves patient satisfaction while reducing costs of cardiac valve replacement and repair. Ann Surg. 1997; 226:421-6.

75. Navia JL, Cosgrove DM 3rd. Minimally invasive mitral valve operations. Ann Thorac Surg. 1996; 62:1542-1544.

76. Byrne JG, Karavas AN, Adams DH, Aklog L, Aranki SF, Couper GS, i sur. Partial upper re-sternotomy for aortic valve replacement or re-replacement after previous cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2000; 18:282-286.

77. Stamou SC, Kapetanakis EI, Lowery R, Jablonski KA, Frankel TL, Corso PJ. Allogeneic blood transfusion requirements after minimally invasive versus conventional aortic valve replacement: a risk-adjusted analysis. Ann Thorac Surg. 2003; 76:1101-1106.

78. Corbi P, Rahmati M, Donal E, Lanquetot H, Jayle C, Menu P, i sur. Prospective comparison of minimally invasive and standard techniques for aortic valve replacement: initial experience in the first hundred patients. J Card Surg. 2003; 18:133-139.

79. Detter C, Deuse T, Boehm DH, Reichenspurner H, Reichart B. Midterm results and quality of life after minimally invasive vs. conventional aortic valve replacement. Thorac Cardiovasc Surg. 2002; 50(6):337-341.

80. Doll N, Borger MA, Hain J, Bucerius J, Walther T, Gummert JF, i sur. Minimal access aortic valve replacement: effects on morbidity and resource utilization. Ann Thorac Surg. 2002; 74:S1318-1322.

81. Farhat F, Lu Z, Lefevre M, Montagna P, Mikaeloff P, Jegaden O. Prospective comparison between total sternotomy and ministernotomy for aortic valve replacement. J Card Surg. 2003; 18:396-401.

82. Burfeind WR, Glower DD, Davis RD, Landolfo KP, Lowe JE, Wolfe WG. Mitral surgery after prior cardiac operation: port-access versus sternotomy or thoracotomy. Ann Thorac Surg. 2002; 74:S1323-1325.

83. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Schwartz CF, Ribakove GH, Culliford AT, i sur. Minimally invasive aortic valve surgery in the elderly: a case-control study. Circulation. 2003; 108 Suppl 1:II43-47.

84. Galloway AC, Shemin RJ, Glower DD, Boyer JH Jr, Groh MA, Kuntz RE, i sur. First report of the Port Access International Registry. Ann Thorac Surg. 1999; 67:51-56.

85. Falk V, Walther T, Autschbach R, Diegeler A, Battellini R, Mohr FW. Robot-assisted minimally invasive solo mitral valve operation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998; 115:470-471.

86. Carpentier A, Loulmet D, Aupècle B, Kieffer JP, Tournay D, Guibourt P, i sur. Computer assisted open heart surgery. First case operated on with success. C R Acad Sci III. 1998; 321:437-442.

87. Juan Bustamante, Sergio Cánovas and Ángel L Fernández (2011). Minimally Invasive Aortic Valve Surgery -New Solutions to Old Problems, Aortic Stenosis - Etiology, Pathophysiology and Treatment, Dr. Masanori Hirota (Ed.), ISBN: 978-953-307-660-7, InTech, Available from: http://www.intechopen.com/books/aorticstenosis- etiology-pathophysiology-and-treatment/minimally-invasive-aortic-valve-surgery-new-solutions-to-oldproblems

88. Glauber M, Ferrarini M, Miceli A. Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. Ann Cardiothorac Surg. 2015; 4:26-32.

89. Cosgrove DM III, Sabik JF. Minimally invasive approach for aortic valve operations. Ann Thorac Surg. 1996; 62:596-597.

90. Kim BS, Soltesz EG, Cohn LH. Minimally invasive approaches to aortic valve surgery: Brigham experience. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 18:148-153.

91. ElBardissi A, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 141:328-335.

92. Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15: 321-335.

93. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, i sur. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002; 106:3006-3008.

94. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, i sur., Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011; 364:2187-2198.

95. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, i sur. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med. 2012; 366:1686-1695.

96. Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R i sur. Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. Am J Cardiol. 2013; 112:272-279.

97. Ramlawi B, Anaya-Ayala JE, Reardon MJ. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR): access planning and strategies. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2012; 8:22-25.

98. Freed BH, Sugeng L, Furlong K, Mor-Avi V, Raman J, Jeevanandam V, i sur. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. Am J Cardiol. 2010; 105:1339-1342.

99. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, i sur. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? Eur Heart J. 2005; 26:2714-2720.

100. Kaneko T, Cohn LH, Aranki SF. Tissue valve is the preferred option for patients aged 60 and older. Circulation. 2013;128:1365-1371.

101. Park CB, Suri RM, Burkhart HM, Greason KL, Dearani JA, Schaff HV, i sur. Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 140:1028-1035.

102. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. Circulation. 2007; 116:2544-2552.

103. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, Ross CS, Sellke FW, Likosky DS, i sur. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. Anesth Analg. 2009; 108:1741-1746.

104. Ghanta RK, Shekar PS, McGurk S, Rosborough DM, Aranki SF. Long-term survival and quality of life justify cardiac surgery in the very elderly patient. Ann Thorac Surg. 2011; 92:851-857.

105. Ullery BW, Peterson JC, Milla F, Wells MT, Briggs W, Girardi LN, i sur. Cardiac surgery in select nonagenarians: should we or shouldn't we? Ann Thorac Surg. 2008; 85:854-8560.

106. Likosky DS, Sorensen MJ, Dacey LJ, Baribeau YR, Leavitt BJ, DiScipio AW, i sur: Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. Circulation. 2009; 120:S127-133.

107. Bouma BJ, van den Brink RB, Zwinderman K, Cheriex EC, Hamer HH, Lie KI, i sur: Which elderly patients with severe aortic stenosis benefit from surgical treatment? An aid to clinical decision making. J Heart Valve Dis. 2004; 13:374-381.

108. Chan V, Lam EK, Rubens FD, Hendry P, Masters R, Mesana TG, i sur: Long term evaluation of biological versus mechanical prosthesis use at reoperative aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 144:146-151.

109. Kaneko T, Nauta F, Borstlap W, McGurk S, Rawn JD, Cohn L.H. The "no-dissection" technique is safe for reoperative aortic valve replacement with a patent left internal thoracic artery graft. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 144:1036-1040.

110. Eitz T, Fritzsche D, Kleikamp G, Zittermann A, Horstkotte D, Körfer R. Reoperation of the aortic valve in octogenarians. Ann Thorac Surg 2006; 82:1385-1390.

111. Balsam LB, Grossi EA, Greenhouse DG, Ursomanno P, Deanda A, Ribakove GH, i sur: Reoperative valve surgery in the elderly: predictors of risk and long-term survival. Ann Thorac Surg 2010; 90:1195-1200.

112. Pineda AM, Santana O, Reyna J, Sarria A, Lamas GA, Lamelas J. Outcomes of aortic valve replacement via right mini-thoracotomy versus median sternotomy after prior cardiac surgery. Journal of Heart Valve Disease 2013;22:50-55

113. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Schwartz CF, Ursomanno P, Ribakove GH, i sur: Minimally invasive reoperative isolated valve surgery: early and mid-term results. J Card Surg. 2006; 21:240-4.

114. Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, Guthrie TJ, Keune JD, Schuessler RB, i sur. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. Ann Thorac Surg. 2007; 83:1651-6..

115. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2003;76:2121-2131.

116. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, i sur. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med. 2012; 366:1686-1695.

117. Dvir D, Webb J, Brecker S, Bleiziffer S, Hildick-Smith D, Colombo A, i sur: Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry. Circulation. 2012; 126:2335-2344.

11. ŽIVOTOPIS

Igor Gošev je rođen 7. kolovoza 1977. godine u Banja Luci, oženjen je i ima dvoje djece. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2002.godine. Obvezni liječnički staž obavio je u Zagrebu u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, 2003. godine. Od 2004 do 2010. godine zaposlen je kao specijalizant kirurgije na Klinici za Kardijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Od 2007 do 2008 godine boravi na usavršavanju na odjelu za kardiotorakalnu kirurgiju Brigham and Women's Hospital,Boston, SAD.

Od 2010-2015 zaposlen je kao kardijalni kirurg u Odjelu za kardiotorakalnu kirurgiju Brigham and Women's Hospital u Bostonu te kao pridruženi član kardiokirurškog tima Cape Cod Hospital od 2013-2015. godine.

Osim toga dr. Igor Gošev u periodu od 2012 – 2015. godine djeluje i kao instruktor kirurgije na Harvard Medical School u Bostonu te od 2015-2016 kao Assistant professor of Surgery pri UMass Memorial Medical Centre, MA, SAD.

Od 2017. godine do danas dr. Igor Gošev radi kao kardijalni kirurg te kao Assistant professor of Surgery na Odjelu za kardiotorakalnu kirurgiju u Strong Memorial Hospital, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, SAD.

Dr. Igor Gošev dvostruko je certificiran u općoj i kardijalnoj kirurgiji [2009. licenca opće kirurgije; 2012. licenca kardijalne kirurgije; 2006. ECFMG Certificate 0-671-326-7; 2007. Massachusetts Medical License Nr 252510; 2017. New York State Medical License].

Od 2002 godine dr. Igor Gošev član je Hrvatskog liječničkog zbora, od 2009. Hrvatskog udruženja kardiovaskularnih i torakalnih kirurga, od 2012. Europskog društva za kardiovaskularnu prevenciju i rehabilitaciju, Međunarodnog društva za kongenitalne bolesti srca odraslih te Međunarodnog društva za minimalno invazivnu kardiotorakalnu kirurgiju, od 2013 član je Međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća te EMRG [Evolving Mechanical Support Research Group (EMRG) Investigators] radne skupine.

Pored toga od 2017. Godine do danas dr. Igor Gošev djeluje kao kirurški direktor za MCS (Mechanical circulatory support) pri University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, SAD.

U profesionalnom aspektu dr. Igor Gošev fokusiran je između ostalog na

problematiku u radu sa mehaničkom cirkulacijskom potporom lijeve klijetke, transplantaciju srca i minimalno invazivni pristup bolesti aorte i mitralnog zaliska. Osim što je napisao brojne publikacije, dr. Igor Gošev sudjelovao je u nekoliko istraživačkih studija usredotočenih na zatajenje srca i uređaje za mehaničku pomoć, stenozu aortnih zalistaka te postoperativne ishode u bolesnika s plućnom embolijom. Između ostalih. dr. Igor Gosev često prezentira teme vezane za torakalnu i kardiovaskularnu kirurgiju na brojnim predavanjima na nacionalnoj i međunarodnoj razini.

Dr. Igor Gošev do sada je objavio 82 (30 CC) rada u Web of Science (h indeks 9) citiranih sveukupno 313 puta, u Scopus-u 40 radova (h indeks 8) citiranih 282 puta te u Google Scholar 103 rada citiranih ukupno 449 puta (h indeks 10).

Dr.Igor Gošev aktivan je i u svojstvu recnzenta: od 2012. u International Journal of Cardiology, Croatian Medical Journal, Brazilian Journal for Cardiovascular Surgery te Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, a od 2013. godine u časopisu Circulation.

Popis objavljenih radova:

1. Chen YL, Wright C, Pietropaoli AP, Elbadawi A, Delehanty J, Barrus B, **Gosev I**, Trawick D, Patel D, Cameron SJ. Right ventricular dysfunction is superior and sufficient for risk stratification by a pulmonary embolism response team. J Thromb Thrombolysis. 2019 Aug 2. doi: 10.1007/s11239-019-01922-w. [Epub ahead of print]

2. Seif E, Sherazi S, Bravo-Jaimes K, **Gosev I**, Cheyne C, Alexis JD. Corrigendum to "Driving Pulseless: A driving survey of patients with LVADs and their providers" Journal of Cardiac Failure Vol. 25 No. 9, pp. 220-221.J Card Fail. 2019; 25:582.

3. Wright C, Elbadawi A, Chen YL, Patel D, Mazzillo J, Acquisto N, Groth C, Van Galen J, Delehanty J, Pietropaoli A, Trawick D, James White R, Cameron P, **Gosev I**, Barrus B, Kumar NG, Cameron SJ. The impact of a

pulmonary embolism response team on the efficiency of patient care in the emergency department. J Thromb Thrombolysis. 2019;48:331-335.

4. **Gosev I**, Ayers B, Wood K, Barrus B, Prasad S. Cessation of anti-coagulation for bleeding and subsequent thrombosis events with a fully magnetically levitated centrifugal left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant. 2019;38:788-789.

5. Robinson D, Fitzsimmons M, Waters K, Mohiuddin F, Knight P, Sauer J, Johnson C Jr, **Gosev I**. A novel model for minimally invasive left ventricular assist device implantation training. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2019 May 13:1-8. doi: 10.1080/13645706.2019.1616559. [Epub ahead of print]

6. Ayers B, Stahl R, Wood K, Bernstein W, **Gosev I**, Philippo S, Lebow B, Barrus B, Lindenmuth D.Regional nerve block decreases opioid use after complete sternal-sparing left ventricular assist device implantation. J Card Surg. 2019;34:250-255.

7. Elbadawi A, Mentias A, Elgendy IY, Mohamed AH, Syed MH, Ogunbayo GO, Olorunfemi O, **Gosev I**, Prasad S, Cameron SJ. National trends and outcomes for extra-corporeal membrane oxygenation use in high-risk pulmonary embolism. Vasc Med. 2019;24:230-233.

8. Wood KL, Ayers BC, Sagebin F, Vidula H, Thomas S, Alexis JD, Barrus B1, Knight P, Prasad S, **Gosev I**. Complete Sternal-Sparing HeartMate 3 Implantation: A Case Series of 10 Consecutive Patients. Ann Thorac Surg. 2019;107:1160-1165.

9. Johnson CA Jr, Melvin AL, Robinson DA, Amirjamshidi H, Knight PA, **Gosev I**. Titanium Fastener Utilization During HeartMate 3 Left Ventricular Assist Device Implantation. Innovations (Phila). 2018;13:361-364.

10. **Gosev I**, Kiernan MS, Eckman P, Soleimani B, Kilic A, Uriel N, Rich JD, Katz JN8, Cowger J, Lima B, McGurk S, Brisco-Bacik MA, Lee S, Joseph SM, Patel CB; Evolving Mechanical Support Research Group (EMERG)

Investigators. Long-Term Survival in Patients Receiving a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. Ann Thorac Surg. 2018;105:696-701.

11. **Gošev I**, Zeljko M, Đurić Ž, Nikolić I, Gošev M, Ivčević S, Bešić D, Legčević Z, Paić F. Epigenome alterations in aortic valve stenosis and its related left ventricular hypertrophy. Clin Epigenetics. 2017;9:106.

12. Rich JD, **Gosev I**, Patel CB, Joseph S, Katz JN, Eckman PM, Lee S, Sundareswaran K, Kilic A, Bethea B, Soleimani B, Lima B, Uriel N, Kiernan M; Evolving Mechanical Support Research Group (EMERG) Investigators. The incidence, risk factors, and outcomes associated with late right-sided heart failure in patients supported with an axial-flow left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant. 2017;36:50-58.

13. **Gosev I**, Yammine M, McGurk S, Ejiofor JI, Norman A, Ivkovic V, Cohn LH.Should Moderate-to-Severe Tricuspid Regurgitation be Repaired During Reoperative Left-Sided Valve Procedures? Semin Thorac Cardiovasc Surg. Spring 2016;28:38-45.

14. **Gosev I,** Yammine M, Leacche M, McGurk S, Ivkovic V, D'Ambra MN, Cohn LH. Long term outcomes of posterior leaflet folding valvuloplasty for mitral valve regurgitation. Ann Cardiothorac Surg. 2015;4:428-432.

15. Joyce E, Stewart GC, Hickey M, Coakley L, Rivero JM, Gosev I, Givertz MM, Couper GS, Mehra MR. Left ventricular dimension decrement index early after axial flow assist device implantation: A novel risk marker for late pump thrombosis. J Heart Lung Transplant. 2015;34:1561-1569.

16. **Gosev I**, Neely RC, Leacche M, McGurk S, Kaneko T, Zeljko D, Loberman D, Javed Q, Cohn LH, Aranki SF. The impact of a minimally invasive approach on reoperative aortic valve replacement. J Heart Valve Dis. 2015;24:181-166.

17. Neely RC, Byrne JG, **Gosev I**, Cohn LH, Javed Q, Rawn JD, Goldhaber SZ, Piazza G, Aranki SF, Shekar PS, Leacche M.Surgical Embolectomy for

Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism in a Series of 115 Patients. Ann Thorac Surg. 2015;100:1245-1251.

18. **Gosev I**, Nikolic I, Aranki SF. Resuscitation in cardiac surgery patients. Reply to the editor. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;150:266.

19. Kiernan MS, Joseph SM, Katz JN, Kilic A, Rich JD, Tallman MP, Van Buren P, Lyons JJ, Bethea B, Eckman P, **Gosev I**, Lee SS, Soleimani B, Takayama H, Patel CB, Uriel N; Evolving Mechanical Support Research Group (EMERG) Investigators. Sharing the care of mechanical circulatory support: collaborative efforts of patients/caregivers, shared-care sites, and left ventricular assist device implanting centers. Circ Heart Fail. 2015;8:629-635.

20. **Gosev I**, Yammine M, Leacche M, Ivkovic V, McGurk S, Cohn LH. Reoperative aortic valve replacement through upper hemisternotomy. Ann Cardiothorac Surg. 2015;4:88-90.

21. Neely RC, Boskovski MT, **Gosev I**, Kaneko T, McGurk S, Leacche M, Cohn LH.Minimally invasive aortic valve replacement versus aortic valve replacement through full sternotomy: the Brigham and Women's Hospital experience. Ann Cardiothorac Surg. 2015;4:38-48.

22. Kaneko T, **Gosev I**, Leacche M, Byrne JG. Early structural valve deterioration of the mitroflow aortic bioprosthesis. Circulation. 2014;130:1997-1998.

23. Kaneko T, Neely RC, Shekar P, Javed Q, Asghar A, McGurk S, **Gosev I**, Byrne JG, Cohn LH, Aranki SF. The safety of deep hypothermic circulatory arrest in aortic valve replacement with unclampable aorta in non-octogenarians.Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015;20:79-84.

24. Waller AH, Dunne R, Stewart GC, Ghosh N, **Gosev I**, Rybicki FJ, Blankstein R, Couper GS, Steigner M. Evaluation of bend relief disconnection in patients supported by a HeartMate II left ventricular assist device.Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7:844-848.

25. **Gosev I**, Nikolic I, Aranki S. Resuscitation practices in cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:1152-1156.

26. **Gosev I**, Leacche M. Hybrid coronary revascularization: the future of coronary artery bypass surgery or an unfulfilled promise? Circulation. 2014;130:869-871.

27. Neely RC, Leacche M, **Gosev I**, Kaneko T, Byrne JG, Davidson MJ. The 2014 American Heart Association/American College of Cardiology guideline for the management of patients with valvular heart disease: a changing landscape. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:5-6.

28. **Gosev I**, Kaneko T, McGurk S, McClure SR, Maloney A, Cohn LH. A 16-year experience in minimally invasive aortic valve replacement: context for the changing management of aortic valve disease.Innovations (Phila). 2014;9:104-110.

29. McClure RS, McGurk S, Cevasco M, Maloney A, **Gosev I**, Wiegerinck EM, Salvio G, Tokmaji G, Borstlap W, Nauta F, Cohn LH. Late outcomes comparison of nonelderly patients with stented bioprosthetic and mechanical valves in the aortic position: a propensity-matched analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:1931-1939.

30. Boskovski MT, **Gosev I**, Bueno R, Steigner ML, Saboo S, Aranki SF. Aneurysm of a saphenous vein aortocoronary graft. J Card Surg. 2015;30:270-271.

31. **Gosev I**, Marzia L, Neely RC, Couper GS. Left atrial pressure monitoring in patients with a HeartMate II device using a Codman Microsensor. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;14:1425-1427.

32. Kaneko T, Loberman D, **Gosev I**, Rassam F, McGurk S, Leacche M, Cohn L. Reoperative aortic valve replacement in the octogenarians-minimally invasive technique in the era of transcatheter valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:155-162.

33. Tokmaji G, **Gosev I**, Kumamaru KK, Bolman RM 3rd. Mycotic aneurysm of the aortic arch presenting with left vocal cord palsy. Ann Thorac Surg. 2013;96:302-305.

34. **Gosev I**, Nascimben L, Huang PH, Mauri L, Steigner M, Mizuguchi A, Shah AM, Aranki SF. Right ventricular perforation and pulmonary embolism with polymethylmethacrylate cement after percutaneous kyphoplasty.Circulation. 2013;127:1251-1253.

35. **Gosev I**, Mick SL, Couper GS, Shekar PS. Pulsatile biventricular assist device and an absent mitral valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144:e23-5.

36. Duric Z, **Gosev I**, Belina D. Penetrating injury to the right side of the heart without hemodynamic compromise. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144:263-264.

37. **Gošev I**, Paić F, Durić Z, Gošev M, Ivčević S, Jakuš FB, Biočina B. Cardiac myxoma the great imitators: comprehensive histopathological and molecular approach. Int J Cardiol. 2013;164:7-20.

38. Cikes M, Bijnens B, Durić Z, Bencic ML, **Gosev I**, Velagić V, Gasparović H, Milicić D, Biocina B. Detecting volume responders prior to implantation of a cardiac resynchronization therapy device via minithoracotomy: the septal flash as a predictor of immediate left ventricular reverse remodeling. Heart Surg Forum. 2009;12:E362-367.

39. **Gosev I**, Sirić F, Gasparović H, Ugljen R, Nola M, Jelić I. Surgical treatment of a primary cardiac lymphoma presenting with tamponade physiology. J Card Surg. 2006;21:414-416.

40. Gasparovic H, Ugljen R, Coric V, **Gosev I**, Gasparovic V, Jelic I. Surgical treatment of a postpartal spontaneous left main coronary artery dissection.Thorac Cardiovasc Surg. 2006;54:70-71.

41. Strozzi M, Gosev I, Ernst A, Margetić E, Putarek K. Acute results and 6 month follow up in patients with direct stenting during primary angioplasty in

acute myocardial infarction with ST elevation in KBC Zagreb.Lijec Vjesn. 2005 r;127:69-72.

42. Anić D, Gasparovic H, **Gosev I**, Durić Z, Ivancan V, Lekić A, Jelić I. In-hospital outcome of 212 consecutive patients with off-pump coronary artery bypass at Zagreb University Hospital Center. Croat Med J. 2002;43:639-642.

Ostale publikacije

1. Kniewald H, Filipovic- Grcic B, **Gosev I**, Delija-Presecki Z, Nikolic E. Outcome and Length of Treatment of the Neonate. Proceedings of 4th Scientific Congress of Croatian Neonatology Society. 2000, page 72.

2. Killick M, Ivkovic V, **Gosev I**. Recommendations for the Design of Space Suit With Medical Evacuation Support Capability 57th International Astronautical Congress Proceedings, Valencia, Spain 2006

3. Kaneko T, Steigner M, **Gosev I**, Aranki SF. 3-D Multidetector Computed Tomography in Reoperative Cardiac Surgery. World Journal of Cardiovascular Diseases. 2014

4. Kilic A, Kiernan MS, Brisco-Bacik MA, Lee S, Eckman P, Soleimani B, , Uriel N, **Gosev I**, Lima B, Patel CB, Katz JN, Rich JD, Joseph SM. Common clinical dilemmas in left ventricular assist device therapy: A glimpse into current trends. The VAD Journal, 3. doi: https://doi.org/10.13023/VAD.2017.02.

Abstrakti i posteri na medunarodnim skupovima

1. Ugljen R, **Gosev I**, Gasparovic H, Coric V, Lekic A, Belina D, Saade K, Burcar I, Hodalin A, Siric F, Jelic I; Aortic dissections in 2005- Importance of new technique implementation, 4th Croatian Congress of Surgery, May 2006

2. **Gosev I**, Ugljen R, Gasparovic H, Coric V, Lekic A, Belina D, Saade K, Burcar I, Hodalin A, Siric F, Jelic I; Primary Cardiac Sarcoma

Preoperatively Presented as Recidive of Cardiac Myxoma, 4th Croatian Congress of Surgery, Zadar, May 2006

3. **Gosev I**, Ugljen R, Gasparovic H, Coric V, Lekic A, Belina D, Saade K, Burcar I, Hodalin A, Siric F, Jelic I; Cardiac Hydatid Cysts Presented with anaphylactic Shock- Case report and Literature Review, 4th Croatian Congress of Surgery, Zadar, May 2006

4. **Gosev I**, Ugljen R, Gasparovic H, Coric V, Lekic A, Belina D, Saade K, Burcar I, Hodalin A, Siric F, Jelic I; Ascending aortic aneurysm- Size does matter, 4th Croatian Congress of Surgery, Zadar, May 2006

5. Duric Z, Gasparovic H, **Gosev I**, Lovric D, Ivankovic S, Burcar I, Biocina B. Aortic annular reconstruction due to complication of late prosthetic valve endocarditis. 7th Annual Meeting of the Euro-Asian Bridge, Portoroz, Slovenia, May 2010

6. **Gosev I**, Camp P.V-V ECMO as a Bridge to Contralateral Retransplantation due to Massive Pulmonary Embolism. 34th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, San Diego, April 2014

7. Kaneko T, Neely RC, **Gosev I**, Javed Q, McGurk S, Rawn JC, Aranki SF,Byrne JG, Cohn LH, Leacche M. Severe Left Ventricular Disfunction is not a Contraindication to Aortic Valve Replacement for Aortic Valve Insufficiency. 19th World Congress on Heart Disease, Boston, July 2014

8. Loberman D, Neely RC, Fitsgerald D, McGurk S, Rajab TK, **Gosev I**, Grewal A, Cohn LH, Leacche M, Aranki SF. Decreased Incidence of Atrial Fibrillation Following Open Heart Surgery Using Modified Del Nido Cardioplegia. 19th World Congress on Heart Disease, Boston, July 2014

9. Neely RC, Byrne JG, **Gosev I**, Cohn LH, Javed Q, Rawn JD, Aranki SF, Goldhaber SZ, Piazza G, Leacche M. Surgical Embolectomy for Acute

Massive and Submassive Pulmonary Embolism in a Series of 115 Patients. 61th Annual Meeting of Southern Thoracic Surgical Association, Tuscon, November 2014

10. **Gosev I**, Joseph SM, Eckman P, Kilic A, Uriel N, Rich JD, Katz JN, Cowger J, Lima B, McGurk S, Patel CB. Long Term Survival in Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices. 35th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2015.

11. **Gosev I**, Leacche M, McGurk S, John RM, Joyce E, Couper GS, Epstein LM. Does Transvenous Lead Extraction Improve Outcomes for Ventricular Assist Device Patients. 35th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2015

12. **Gosev I**, Joseph SM, Eckman P, Kilic A, Uriel N, Rich JD, Katz JN, Cowger J, Lima B, McGurk S, Patel CB. Late Right Heart Failure in Destination Therapy Patients With HeartMate II Continuous Flow Device. 35th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2015.

13. Kiernan MS, **Gosev I**, Sundareswaran K, Abraham J, Bethea B , Cowger J, Eckman P, Joseph S, Katz J, Kilic A, Lee S, Lima B, Patel C, David Farrar, Rich J, David Farrar, & Uriel N on behalf of the EMERG investigators Late Right heart failure is associated with reduced functional capacity and quality of life in continuous-flow left ventricular assist device recipients. 35th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2015.

14. Joyce E, Stewart GC, Hickey M, Rivero JM, **Gosev I**, Leacche M, Givertz M, Couper GS, Mehra MR Usefulness of Right Heart Assessment on Ramp Echocardiography after Continuous-Flow LVAD Implantation: A Missed Opportunity? 35th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2015

15. Joyce E, Stewart GC, Hickey M, Rivero JM, **Gosev I**, Leacche M, Givertz M, Couper GS, Mehra MR. Left Ventricular Dimension Decrement Index Early after LVAD Implantation: A Novel Risk Marker for Late Pump Thrombosis. 35th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2015

16. Sagebin F, B. Ayers, B. Barrus, S. Prasad, H. Vidula, E. Storozynsky, S. Thomas, L. Chen, J. Alexis J., **Gosev I**. Effects of Right Ventricle Optimization on Post-Operative Outcomes: A Retrospective Comparison 38th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2018

17. Sagebin F, B. Ayers, B. Barrus, S. Prasad, H. Vidula, E. Storozynsky, S. Thomas, L. Chen, Alexis J., **Gosev I**. Predictors of Respiratory Failure in Patients Supported with Continuous Flow Ventricular Assist Devices and the Effect on Survival 38th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2018

18. Seif E , **Gosev I**, Vidula H. Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis Treated With Anti-IL-5 Inhibitor and Mechanical Support 38th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2018

19. Lee E.C, Martens J, Alexis J, **Gosev I**, Vidula H, Outcomes of Long-term Inotrope Therapy as a Bridge to Heart Transplant. 38th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2018.

20. Vidula H, McNitt S, Wang M, Kutyifa V, **Gosev I**, Alexis J. Temporal Predictors of Late Right Heart Failure After LVAD Implantation. 38th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2018.

21. Vidula H, Johnson B, Strawderman R, Harrington D, Kutyifa V, **Gosev I**, Alexis J. Long-Term Impact of Multiple Comorbid Risk Factors on Survival After LVAD Implantation. 38th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2018.

22. Brisco-Bacik M.A., Eckman P., Lima B., Bansal A., **Gosev I**, Aggerwal R., Nabutovsky Y., Joseph S.M. Atrial Fibrillation Burden in Patients with Left Ventricular Assist Devices: Analysis from ICDs 38th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2018.

23. Louis C., Daimee U., **Gosev I**., Prasad S., McNitt S., Papernov A., Alexis J., Kutyifa V. Left Ventricular Assist Devices in INTERMACS 1 Acute Cardiogenic Shock Patients. 38th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2018.

24. Naqvi S.Y., Yoruk A., Pressman E., Olsen-Chen C., Prasad S., Barrus B., **Gosev I**., Sabu T. Peripartum cardiomyopathy treated with ambulatory extracorporeal membrane oxygenation followed by heart transplantation 67th ACC Annual Scientific Session and Expo, Orlando Florida, March 2018.

25. Johnson A.C Jr, Melvin L.A., Amirjamshidi H., Robinson D.A., Knight P.A., **Gosev I.** Titanium Fastener Utilization During Magnetically Levitated Centrifugal Flow Left Ventricular Assist Device Implantation. 18th ISMICS Annual Scientific Meeting, Vancouver Canada, June 2018.

26. B Ayers, K Wood, F Sagebin, N Kumar, P Knight, B Barrus, S Prasad, **I Gosev**. The Use of Hydroxycobalamin for Vasoplegic Syndrome in Left Ventricular Assist Device (LVAD) Patient. Oral Presentation, The Society of Thoracic Surgeons Critical Care Conference, Washington, DC, Oct 2018.

27. B Ayers, K Wood, A Melvin, **I Gosev**. Higher ACT Predictive of Mortality for Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO). Poster Presentation, American College of Surgeons Clinical Conference, Boston, MA, Oct 2018.
28. K Wood, B Ayers, B Barrus, S Prassad, **I Gosev**. Complete Sternal-Sparing Left Ventricular Assist Device Implantation Technique: Instructional Video. Oral presentation, The Society of Thoracic Surgery Annual Conference, San Diego, CA, January 2019.

29. K Wood, B Ayers, A Melvin, S Prassad, **I Gosev.** Not Anticoagulating Patients Supported with Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Decreases Complications, Blood Transfusions and Heparin Induced Thrombocytopenia. Oral presentation, The Society of Thoracic Surgery Annual Conference, San Diego, CA, January 2019.

30. B Ayers, K Wood, A Melvin, S Prasad, **I Gosev**. MELD-XI is Predictive of Mortality in Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO). Poster presentation, The Society of Thoracic Surgery Annual Conference, San Diego, CA, January 2019.

31. B Ayers, F. Sagebin, K. Wood, H. Vidula, J. Alexis, B. Barrus, S. Prasad, **I. Gosev.** Complete Sternal-Sparing Technique Improves Outcomes and Decreases RV Failure Compared to Re-Operative Sternotomy. Poster presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

32. B Ayers, K. Wood, E. Lee, J. Bruckel, F. Ling, V. Kutyifa, S. McNitt, H. Vidula, J. Alexis, S. Prasad, **I. Gosev**. PROMISing New Tool Correlates Well with Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Left Ventricular Assist Device Patients. Poster presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

33. B Ayers, F. Sagebin, K. Wood, B. Barrus, S. Prasad, **I. Gosev**. Extracorporeal Membrane Oxygenation is an Effective Bridge to Left Ventricular Assist Device Implantation. Poster presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

34. K. Wood, B Ayers, S. Philippo, D. Lindenmuth, R. Stahl, J. Wyrobek, H. Vidula, J. Alexis, B. Barrus, S. Prasad, **I. Gosev.** Regional Nerve Block Decreases Opioid Use after Complete Sternal Sparing Left Ventricular Assist Device Implantation. Poster presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

35. B Ayers, K. Wood, J. Falvey, H. Vidula, J. Alexis, B. Barrus, S. Prasad, **I. Gosev**. Safety and Efficacy of Recombinant Factor VII in HeartMate 3 Recipients. Poster presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

36. A Melvin, B Ayers, K Wood, **I Gosev.** Lactate is an Early Predictor of Mortality in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. Oral Presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

37. **I. Gosev**, K. Wood, B Ayers, H. Vidula, J. Alexis, N. Kumar, J. Delehanty, B. Barrus, P. Knight, L. Chen, S. Prasad. Less Invasive HeartMate 3 Implantation is Safe and Reproducible with Excellent Outcomes. Poster presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

38. B Ayers, K. Wood, S. Sheen, E. Morrison, H. Vidula, J. Alexis, S. Prasad, **I. Gosev.** Complete Sternal-Sparing LVAD Implantation Improves Mobility Compared to Full Sternotomy. Poster presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

39. K. Wood, B Ayers, H. Vidula, J. Alexis, B. Barrus, S. Prasad, **I. Gosev.** Complete Sternal-Sparing LVAD Implantation is a Safe and Effective Technique for Obese Patients. Oral Presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

40. K. Wood, B. Ayers, H. Vidula, J. Alexis, B. Barrus, S. Prasad, **I. Gosev.** INTERMACS 3 and 4 Patients Have Excellent Outcomes after Complete Sternal-Sparing HeartMate 3 Implantation. Poster presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

41. H Vidula, S McNitt, M Wang, B Polonsky, S Sherazi, **I Gosev,** B Ayers, K Wood, B Barrus, J Alexis, L Chen, V Kutyifa, I Goldenberg. Time-Dependent Association of Renal Function with Long-Term Survival Following LVAD Implantation. Oral Presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

42. H Vidula, S McNitt, M Wang, B Polonsky, S Sherazi, B Ayers, K Wood, B Barrus, J Alexis, L Chen, V Kutyifa, **I Gosev**, I Goldenberg. Long-Term Survival of Patients Requiring Early Temporary RVAD Support Following LVAD Implantation. Poster presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

43. H Vidula, S McNitt, M Wang, B Polonsky, S Sherazi, B Ayers, K Wood, B Barrus, J Alexis, L Chen, V Kutyifa, **I Gosev**, I Goldenberg. Predictors of Early Unplanned RVAD Use in Patients Undergoing LVAD Implantation. Poster presentation, International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, Orlando, Fl, Apr 2019.

Pozvane prezentacije

Lokalni skupovi

1. BIVAD in patients without mitral valve. Visiting Professor Lecture Series at Harvard Medical School, Honoring Professor Craig Smith, Chairman Department of Surgery, Columbia University, May 2011.

2. Sinus of Valsalva Aneurysm. Visiting Professor Lecture Series at Harvard Medical School, Honoring Professor Thoralf Sundt, Chief, Division of Cardiac Surgery Massachusetts General Hospital May 2012.

3. International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), San Diego, CA April 3-7, 2017.

4. Thoratec User's Meeting, Houston, TX, May 19 – 21, 2017.

5. CentriMag Training, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY September 20, 2017.

6. Presentation "Future of LVAD's", SUNY Upstate, Syracuse, NY, November 15, 2017.

7. Surgery Grand Rounds "Surgery Pulmonary Embolectomy" University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, December 7, 2017.

Nacionalni skupovi

1. Right Ventricular Perforation and Pulmonary Embolism with Polymethylmethacrylate Cement after Percutaneous Kyphoplasty. Interventional Cardiology Grand Rounds, Guest Lecture, Washington DC, March 2013.

Prezentacije na medunarodnim skupovima

1. Aortic Score- Can We Predict Neurological Burden. Croatian and Brazilian IV Postdoctoral Joint Symposium on Cardiovascular Diseases, May 2010.

2. Pannexin/Connexin gene expression and epigenetic modification of common genes involved in heart m mkhy\myxoma development - initial results, Croatian and Brazilian IV Postdoctoral Joint Symposium on Cardiovascular Diseases, May 2010.

3. A 16 Year Experience in Minimally Invasive Aortic Valve Replacement: Context for the Changing Management of Aortic Valve Disease. 13th Annual Meeting of the International Society for Minimally Invasive Cardiovascular Surgery, Prague, May 2013.

4. Tight Volume and Hemodynamic Control -Left Atrial Pressure Monitoring Using Codman Microsensor in HeartMate II patients. 34th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, San Diego, April 2014.

5. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement Improves Outcomes of Reoperative Aortic Valve Replacement. 19th World Congress on Heart Disease, Boston, July 2014

6. Septal Myectomy is Safe and Effective at a Medium Volume Center. 52nd Annual Meeting of the Eastern Cardiothoracic Surgical Society, Palm Beach, October 2014

7. Long Term Survival in Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices. 35th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2015.

8. Late Right Heart Failure in Destination Therapy Patients With HeartMate II Continuous Flow Device. 35th Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplant, Nice, France, April 2015.

9. Should Moderate-to-Severe Tricuspid Regurgitation be Repaired During Reoperative Left Sided Valve Procedures; AATS 95th Annual Meeting, Seattle WA, April 2015.