

# Usporedba učinka kirurške i perkutane zamjene valvule na smanjenje maksimalnog transvalvularnog gradijenta tlaka u bolesnika s aortnom stenozom

---

Pečevski, Vesna

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:313971>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vesna Pečevski**

**Usporedba učinka kirurške i perkutane zamjene  
valvule na smanjenje maksimalnog transvalvularnog  
gradijenta tlaka u bolesnika s aortnom stenozom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Eduarda Margetića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

AS – aortna stenoza

LV – lijevi ventrikul

EFLV – e젝cijska frakcija lijevog vetrikula

TTE – transtorakalna ehokardiografija

AVA – engl. *aortic valve area* - površina nad aornim ušćem

LVOT – engl. *left ventricular outflow tract* - izlazni trakt lijevog ventrikula

TEE – transezofagealna ehokardiografija

SAVR – engl. *surgical aortic valve replacement* - kirurška zamjena zaliska

TAVI – engl. *transcatheter aortic valve implantation* - transkateterska implantacija aornog zaliska

Maks. PG – engl. *maximal (peak) transvalvular pressure gradient* - maksimalni transvalvularni  
gradijent tlaka

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA .....	
SADRŽAJ .....	
SAŽETAK.....	
1. UVOD .....	1
1.1. Aortna stenoza.....	1
1.1.1. Etiologija i epidemiologija .....	1
1.1.2. Patofiziologija .....	2
1.1.3. Klinička slika.....	2
1.1.4. Dijagnoza i praćenje.....	3
1.1.5. Liječenje.....	5
1.2. Kirurška zamjena aortne valvule (SAVR).....	8
1.3. Transkateterska (perkutana) zamjena aortne valvule (TAVI) .....	10
2. HIPOTEZA .....	13
3. CILJEVI RADA .....	13
4. ISPITANICI I METODE .....	14
4.1. Ustroj istraživanja i ispitanici.....	14
4.2. Metode.....	14
4.3. Definicije proučavanih ehokardiografskih parametara.....	14
4.4. Statistička analiza .....	15
5. REZULTATI.....	17
6. RASPRAVA.....	24
6.1. Ograničenja istraživanja .....	27
7. ZAKLJUČAK .....	28
8. ZAHVALE .....	29
9. LITERATURA.....	30
10. ŽIVOTOPIS .....	39

## SAŽETAK

### **Usporedba učinka kirurške i perkutane zamjene valvule na smanjenje maksimalnog transvalvularnog gradijenta tlaka u bolesnika s aortnom stenozom**

**Vesna Pečevski**

**UVOD:** Cilj ovog istraživanja bio je usporediti učinak liječenja aortne stenozе kirurškom i perkutanom zamjenom valvule analizirajući smanjenje maksimalnog transvalvularnog gradijenta tlaka (maks. PG).

**ISPITANICI I METODE:** Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je na 415 bolesnika s dijagnozom aortne stenozе koji su liječeni kirurškom ili perkutanom zamjenom valvule od početka 2017. do kraja 2022. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava (BIS-a) i „EchoPAC“ programa. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: oni liječeni kirurškom zamjenom zaliska (SAVR) te oni liječeni perkutanom zamjenom (TAVI), a analizirani su im dob, spol, komorbiditeti i ehokardiografski parametri (maks. PG i EFLV).

**REZULTATI:** Od ukupnog broja ispitanika, 209 ih je bilo podvrgnuto kirurškoj zamjeni valvule, a 206 perkutanoj. Bolesnici liječeni TAVI-jem bili su značajno stariji (prosječno 80,3 godina) nego kirurški (prosječno 68,7 godina;  $p < 0,001$ ). Ustanovljeno je učinkovitije smanjenje maks. PG-a u TAVI skupini u odnosu na SAVR (73,2% i 65,4%, respektivno;  $p < 0,001$ ). Također, uočene su niže vrijednosti maks. PG-a nakon zahvata u TAVI skupini ( $p < 0,001$ ), kao i njegovo učinkovitije smanjenje s porastom dobi u toj skupini. Vrijednost ejekeijske frakcije povećala se u većem postotku bolesnika nakon TAVI zahvata (61,7%) u usporedbi s kirurškim zahvatom (48,8%;  $p = 0,029$ ). Statističkom analizom nije pokazana korelacija između kretanja vrijednosti EFLV-a i stupnja smanjenja maks. PG-a nakon zahvata ( $p = 0,913$ ).

**ZAKLJUČAK:** Obzirom na smanjenje maks. PG-a nakon intervencije, perkutana zamjena valvule pokazala se učinkovitijom metodom u liječenju bolesnika s AS nego kirurška zamjena.

**Ključne riječi:** aortna stenozа, kirurška zamjena valvule, maksimalni transvalvularni gradijent tlaka, perkutana zamjena valvule

## SUMMARY

### **Comparison of effects of surgical and percutaneous valve replacement on reduction of maximal transvalvular pressure gradient in aortic stenosis patients**

**Vesna Pečevski**

**INTRODUCTION:** The aim of this study was to compare the treatment effect of aortic stenosis through surgical and percutaneous valve replacement by analyzing the reduction of maximal transvalvular pressure gradient.

**PATIENTS AND METHODS:** This retrospective study included 415 patients diagnosed with aortic stenosis who underwent surgical or percutaneous valve replacement from the beginning of 2017 to the end of 2022 at the Clinical Hospital Center Zagreb. The data were extracted from the hospital digital database and the "EchoPAC" program. The patients were divided into two groups: those treated with surgical aortic valve replacement (SAVR) and those treated with transcatheter aortic valve replacement (TAVI). Their age, gender, comorbidities and echocardiographic parameters (max. PG and EFLV) were analyzed.

**RESULTS:** Out of the total number of patients, 209 underwent surgical valve replacement, while 206 underwent percutaneous valve replacement. Patients treated with TAVI were significantly older (mean age 80,3 years) compared to the surgical group (mean age 68,7 years;  $p < 0.001$ ). A more effective reduction of maximal transvalvular pressure gradient was observed in the TAVI group compared to SAVR (73.2% and 65.4% respectively;  $p < 0.001$ ). Additionally, lower values of max. PG were observed after the procedure in the TAVI group ( $p < 0.001$ ), as well as a more effective reduction with increasing age in that group. The ejection fraction value increased in a higher percentage of patients after TAVI procedure (61.7%) compared to surgical intervention (48.8%;  $p = 0.029$ ). Statistical analysis did not show a correlation between the change in EFLV values and the degree of reduction of max. PG after the procedure ( $p = 0,913$ ).

**CONCLUSION:** Considering the reduction of max. PG after the procedure, transcatheter valve replacement has shown to be a more effective method in treating patients with aortic stenosis compared to surgical replacement.

**Key words:** aortic stenosis, maximal transvalvular pressure gradient, percutaneous valve replacement, surgical valve replacement

## 1. UVOD

### 1.1. Aortna stenoza

Aortna stenoza (AS) bolest je aortnog zaliska koja predstavlja suženje aortnog ušća zbog otvrdnuća listića čime je onemogućeno fiziološko otvaranje ušća i protok krvi kroz njega. Najčešća je valvularna bolest današnjice čija se incidencija, zbog suvremenog načina života i starenja populacije, povećava (1).

#### 1.1.1. Etiologija i epidemiologija

Aortna stenoza rezultat je progresivne sklerozacije aortnih listića s učestalošću u općoj populaciji od 2-10%. Razlikuje se kongenitalna (prirođena) i stečena AS pri čemu je stečena uvelike češća s manifestacijom u starijoj životnoj dobi. Uzorci stečene AS su reumatska vrućica i degenerativna AS. Najzastupljeniji oblik AS je kalcificirajuća degenerativna AS povezana sa starošću i dugogodišnjim oštećenjem listića. Zahvaćajući jednu od četiri osoba starijih od 65 godina, AS predstavlja najčešći uzrok zamjene valvule u razvijenim zemljama. Prevalencija raste s dobi – od 0,2% u populaciji 50-59 godina do 9,8% u populaciji 80-90 godina (1). Reumatska AS nastaje kao posljedica preboljene reumatske vrućice, a karakteristična je za slabije razvijene zemlje. Često je udružena s bolestima mitralnog zaliska i zahtijeva dugogodišnje praćenje nakon akutnog oblika reumatske vrućice (2). Kongenitalna AS uglavnom se javlja u sklopu naslijeđene bikuspidalne aortne valvule koja zahvaća 1-2% opće populacije te je tri puta učestalija kod muškaraca. Zbog poremećenog protoka krvi kroz morfološki abnormalnu, prirođenu, bikuspidalnu valvulu, kongenitalna AS javlja se u srednjoj životnoj dobi, pretežno do 60. godine života (3). Osim prirođene bikuspidalne valvule i starije životne dobi, ostali rizični faktori za razvoj AS slični su faktorima za razvoj ateroskleroze – hiperlipidemija, hipertenzija, šećerna bolest, metabolički sindrom i pušenje. Poremećen metabolizam kalcija, medijastinalno zračenje, zatajenje bubrega i familijarna hiperkolesterolemija neki su od rjeđih rizičnih faktora za razvoj AS (4).

Rjeđi oblici AS su supraavlularna i subavlularna AS. 8% AS čine supraavlularne AS koje nastaju zbog kongenitalne membrane ili hipoplastičnog prstena iznad Valsalvinih sinusa (5). Subavlularna AS obuhvaća 14% svih AS, a javlja se zbog postojanja kongenitalne membrane ili fibroznog prstena ispod aortnog ušća, odnosno zbog hipertrofične kardiomiopatije koja zahvaća to područje (6).



### 1.1.2. Patofiziologija

Aortna stenoza posljedica je dugogodišnjeg upalnog procesa na oštećenim endotelnim stanicama listića zaliska uslijed mehaničkog stresa. Procesom aortne sklerozacije dolazi do taloženja lipidnih depozita i upalnih stanica što dovodi do fibroze i progresivne kalcifikacije (7). Zadebljanjem i otvrdnućem listića, smanjuje se njihova mobilnost i sužava aortno ušće što rezultira povećanim transvalvularnim gradijentom tlaka između aorte i lijevog ventrikla (LV). Tlačno opterećenje lijevog srca dovodi do hipertrofije miokarda kao kompenzatorni mehanizam u svrhu smanjenja postopterećenja LV (*engl. afterload*) i održavanja sistoličke funkcije srca (1). Progresijom bolesti, potrošnja kisika u miocitima hipertrofičnog miokarda je povećana i nedostatna što uzrokuje ishemijsku. Trajno povišeno postopterećenje hipertrofičnog LV dovodi do popuštanja kompenzacijskih mehanizama, fibroze i dilatacije LV. Navedeno rezultira kliničkom dekompenzacijom srca. Sistolička funkcija srca je narušena, smanjena je ejijska frakcija lijevog ventrikula (EFLV), povećava se tlak u plućnim arterijama i dolazi do pojave plućnog edema (8).

### 1.1.3. Klinička slika

Aortnu stenozu karakterizira sporoprogresivna asimptomatska faza aortne skleroze i simptomatska faza s dekompenzacijom srca. Brzina progresije bolesti individualna je i ovisi o komorbiditetima pri čemu tek 2% aortne skleroze progredira u simptomatsku AS (9). Pojavom simptoma unatoč dugogodišnjoj asimptomatskoj fazi nastupa naglo pogoršanje stanja s lošim ishodom (10). Trijas simptoma AS čine: angina pectoris, sinkopa i dispneja. Glavni simptomi suženog aortnog ušća vezani su uz napor zbog nemogućnosti povećanja udarnog volumena pa se javlja zaduha, nepodnošenje napora, umor i slabost. Nadalje, anginozni bolovi javljaju se uslijed ishemijske hipertrofičnog miokarda zbog nedostatnog koronarnog protoka. Napredovanjem bolesti smanjuje se perfuzija mozga tijekom aktivnosti pa dolazi do presinkope i sinkope (11). Rjeđe, sinkopa nastaje kao posljedica odgovora baroreceptora ili pojave srčanih aritmija. Stopa trogodišnjeg mortaliteta nakon pojave sinkope iznosi čak 75%, a stopa petogodišnjeg mortaliteta u bolesnika s anginoznim bolovima iznosi 50 % (12). Korelacija između pojave simptoma i težine bolesti nije snažna te ovisi o brojnim faktorima kao što su postojanje aortne regurgitacije ili koronarne arterijske bolesti. Zaključno, pojavom simptomatske faze bolesti prosječno preživljenje bolesnika bez liječenja je 2 do 3 godine pri čemu godišnji rizik iznenadne smrti iznosi 1% (13).

#### 1.1.4. Dijagnoza i praćenje

Smanjena amplituda pulsa (karotidnog i perifernog) i njihovo kašnjenje u odnosu na kontrakciju LV palpabilni su znakovi AS – *lat. pulsus parvus et tardus*. Također, auskultacijski se čuje krešendo-dekrešendo ejekcijski sistolički šum s najboljom čujnosti parasternalno desno u drugom interkostalnom prostoru. Takav šum može se širiti u karotide (poglavito desnu). Drugi srčani ton je paradoksalno rascijepljen zbog ranijeg zatvaranja pulmonalne od aortne valvule ili tih neprocijepan zbog istovremenog zatvaranja navedenih valvula (14). Spomenuti znakovi AS teško se opažaju kod starijih bolesnika i često su izraženi tek kod težih oblika AS. Hipertrofija LV i blok lijeve grane na elektrokardiogramu, kao i povećana sjena LV, dilatirana ascendetrna aorta i kalcificirana aortna valvula na radiogramu, neki su od znakova koji dodatno mogu uputiti na dijagnozu aortne stenoze (10).

Zlatni standard dijagnostike i evaluacije težine AS je transtorakalna ehokardiografija (TTE). Zbog navedenog se svaki simptomatski bolesnik, asimptomatski s holosistoličkim, mezosistoličkim stupnja 3 ili više, kasnim sistoličkim šumom i onim koji se širi u karotide upućuje na TTE. Nadalje, uputno je kontrolirati asimptomatske bolesnike s poznatom AS pomoću TTE svakih tri do pet godina za blagi oblik, jednu do dvije godine za umjerenu AS i svakih šest do 12 mjeseci za tešku AS (14).

Preporuča se da se TTE obavlja uz dobro reguliran krvni tlak kako bi se izbjegli zbunjujući čimbenici povećanog postopterećenja. TTE omogućuje analizu morfologije valvula i mobilnosti listića (stupnja kalcifikacije), dimenzije i funkciju srčanih šupljina, površinu aortnog ušća (AVA, *engl. aortic valve area*; cm<sup>2</sup>) te funkcije drugih valvula. Uz TTE radi se i dopler analiza kojom se mjeri brzina protoka (m/s) te srednji i maksimalni gradijent tlaka (maks. PG; mmHg) kroz aortno ušće (2). Prema smjernicama Američkog kardiološkog društva (*engl. American Heart Association, AHA*), Američkog kardiološkog kolegija (*engl. American College of Cardiology, ACC*) i Europskog kardiološkog društva (*engl. European Society of Cardiology, ESC*), AS se prema ehokardiografskim parametrima klasificira u tri kategorije: blagu, umjerenu i tešku. Parametri koji su uključeni u stupnjevanje AS su: AVA, srednji gradijent tlaka i brzina protoka kroz ušće. Vrijednosti istih navedene su u tablici br. 1 .

Tablica 1. Preporuke za stupnjevanje težine aortne stenozе prema Baumgartner H. i sur (15).

Ehokardiografski parametar	Stupanj aortne stenozе			
	NORMALNO	BLAGA	UMJERENA	TEŠKA
AVA (cm <sup>2</sup> )	3,0 – 4,0	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0
Srednji gradijent tlaka (mmHg)	< 5	< 20	20 – 40	≥ 40
Brzina protoka (m/s)	≤ 2	2,6 – 2,9	3,0 – 4,0	> 4, 0
Indeksirana AVA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	-	> 0,85	0,6 – 0,85	< 0,6
Omjer brzina LVOT/zalistak	-	> 0,50	0,25 – 0,50	< 0,25

Stupnjevanje AS pomoću AVA-e vrijedi za odrasle bolesnike prosječne građe stoga se koristi indeksirana AVA koja u obzir uzima površinu tijela što je posebice primjenjivo kod djece, adolescenata te odraslih sitnije građe. Nedostatak indeksiranja vidljivo je kod pretilih bolesnika u čijem slučaju se površina ušća ne povećava sukladno površini tijela. U istu svrhu uvodi se parametar - omjer brzina LVOT (*engl. left ventricular outflow tract*, izlazni trakt lijevog ventrikula) kroz zalistak (15).

Navedeno stupnjevanje optimalno je za većinu bolesnika, no za bolesnike s težom disfunkcijom LV potrebna je dodatno evaluacija. Naime, u takvih bolesnika, zbog smanjene EFLV, brzina protoka (*engl. flow*) i gradijent (*engl. gradient*) mogu biti niski unatoč maloj površini ušća pa se u obzir uzima i EFLV. Takvo stanje naziva se „low-flow low-gradient AS“ i podrazumijeva AVA-u <1,0 cm<sup>2</sup>, EFLV <50% i srednji PG < 30 – 40mmHg. Kako bi se razlučilo o kojem stupnju AS se radi, primjenjuje se dobutaminska stres ehokardiografija kojom se mjere parametri nakon povećanja kontraktilne sposobnosti LV. Ukoliko povećanjem brzine ≥ 4 m/s i srednjeg PG ≥ 40 mmHg, površina ušća ne prelazi površinu od 1,0 cm<sup>2</sup> radi se o teškoj AS kojoj će liječenje zamjene zaliska biti učinkovito (16). Zaključno, vrijednosti tih parametara potrebno je promatrati u okvirima pratećih stanja bolesnika zbog odstupanja istih u slučaju hipertrofije LV, hipertenzije, aortne regurgitacije, bolesti mitralog zaliska i dr (15, 17, 18).

Iako nema jake povezanosti između težine stenozе procijenjene TTE i simptoma, u većem dijelu bolesnika simptomi se javljaju pri površini zaliska manjoj od 1.0 cm<sup>2</sup> ili srednjem gradijentu tlaka većem od 40 mmHg (19).

Transezofagealni ultrazvuk (TEE) nalazi primjenu u slučaju nemogućnosti vizualizacije aortne valvule pomoću TTE, a posebice je korisna kao preproceduralna metoda transkateterskoj implantaciji aortne valvule (TAVI) u svrhu evaluacije veličine anulusa i stanja zaliska. Dvodimenzionalni (2D) TEE rezultira čestim neskladom izmjerenih mjera za implantiranu protezu što uzrokuje postproceduralnu regurgitaciju (20). Posljedično tome u primjeni je sve više trodimenzionalni (3D) TEE koji se prema najnovijim istraživanjima pokazao kao metoda usporediva kompjuteriziranoj tomografiji (CT) angiografiji i magnetskoj rezonanci (MR) u procjeni veličine anulusa za implantaciju (21).

Stres ehokardiografija pruža dodatne prognostičke informacije procjenom povećanja srednjeg gradijenta tlaka i promjene u funkciji LV(16).

Kateterizacija srca u svrhu dijagnostike nije u uporabi, osim u slučaju diskrepancije kliničke slike i nalaza dobivenih pomoću TTE ili TEE (2). Bolesnici s patologijom više zalistaka, mladi asimptomatski kongenitalnom AS i oni kod kojih se sumnja na opstrukciju protoka kroz lijevi ventrikul na nižoj razini od aortnog zalistka također su kandidati za navedeni postupak (22).

Ergometrija (engl. *exercise testing*) pomaže u razotkrivanju simptoma i procjeni rizika asimptomatskih bolesnika s tekom AS. Između 30% i 47% bolesnika s ehokardiografski teškom AS javlja se bez simptoma pri dijagnozi. Budući da bolesnici mogu promijeniti svoju razinu aktivnosti kako bi izbjegli simptome, testiranje postojanja simptoma tijekom tjelesne aktivnosti pomaže u određivanju vremena intervencije (23).

CT kalcij rezultat (engl. *calcium score*), kao neinvazivni dijagnostički test koji se koristi za procjenu količine kalcija prisutnog u koronarnim arterijama srca, daje dodatne informacije o kalcifikaciji aortnog zaliska i ascendentne aorte. Može se koristiti za kvantifikaciju kalcifikacije vavule, predviđanje progresije bolesti te izvedivosti vaskularnog pristupa (24).

NT-proBNP (engl. *N-terminal proBrain Natriuremic Peptide*), kao parametar procjene slabosti srca, pomaže u detektiranju visokorizičnih asimptomatskih bolesnika s teškom AS kojima je potrebna rana intervencija (25).

### 1.1.5. Liječenje

Zlatni standard i jedina učinkovita metoda liječenja aortne stenoze je zamjena aortnog zaliska kirurški ili perkutano. Navedeno liječenje rezultira poboljšanjem subjektivne kvalitete života, povećanjem tjelesne sposobnosti i značajnim porastom preživljavanja (9).

#### 1.1.5.1. Indikacije za liječenje

Jednom kada se postavi dijagnoza aortne stenoze, vrijeme za intervenciju ovisi o vremenu pojavi simptoma. Kao što je spomenuto, nakon pojave simptoma preživljavanje značajno opada stoga se intervencija preporuča kada pacijent postane simptomatičan zbog visokog rizik od progresije i povećane smrtnosti. Različito vrijeme napredovanja AS-e kod bolesnika otežava predviđanje kada će pacijenti postati simptomatični, dok bi intervencija prije pojave simptoma mogla povećati nepotreban

rizik zbog proceduralnih komplikacija (9). Intervencija se ne preporuča bolesnicima s multiplim komorbiditetima kod kojih je malo vjerojatno da će zahvat poboljšati kvalitetu života ili produžiti preživljenje za više od jedne godine (na primjer kod terminalnih oblika bolesti, kao što su maligne bolesti).

Prema preporukama Europskog kardiološkog društva (ESC) i Europskog udruženja za kardiotorakalnu kirurgiju (EACTS) iz 2021. godine indikacije za intervenciju su (26):

- simptomatski bolesnici s teškom AS visokog gradijenta (srednji PG  $\geq 40$  mmHg /  $V_{\max.} \geq 4,0$  m/s)
- simptomatski bolesnici s teškom AS niskog protoka i gradijenta te sistoličkom disfunkcijom EFLV  $< 50$  % uz dokazanu kontraktilnu rezervu (potvrđena teška AS stres ehokardiografijom)
- asimptomatski bolesnici s teškom AS kojima se simptomi razviju tijekom ergometrije
- asimptomatski bolesnici s teškom AS i sistoličkom disfunkcijom (EFLV  $< 50\%$ )

Nadalje, prema spomenutim smjernicama intervenciju je potrebno razmotriti u sljedećim slučajevima:

- simptomatski bolesnici s AS niskog protoka i gradijenta (srednji PG  $\leq 40$  mmHg) s normalnom EFLV i dokazanom teškom AS
- simptomatski bolesnici s teškom AS niskog protoka i gradijenta (srednji PG  $\leq 40$  mmHg) i smanjenom EFLV bez dokazane kontraktilne rezerve, osobito kada CCT pokazuje tešku AS
- asimptomatski bolesnici s teškom AS i padom krvnog tlaka od 20 mmHg tijekom ergometrije
- asimptomatski bolesnici s EFLV  $> 55\%$  , urednom ergometrijom i niskim rizikom za zahvat, a imaju neki od sljedećih parametara:
  - teška AS sa srednjim PG  $\geq 60$  mmHg ili  $V_{\max.} \geq 5$  m/s
  - teška kalcifikacija zaliska na CCT i godišnja progresija  $V_{\max.} \geq 0,3$  m/s
  - značajno povišene vrijednosti pro-BNP-a 3 puta više od preporučenih za dob i spol (bez drugog objašnjenja) (26)

Zaključno, indikacija za intervenciju postoji kod svih simptomatskih bolesnika s visokim gradijentom tlaka bez obzira na EFLV. Kod bolesnika s niskim protokom i niskim gradijentom u razmatranju intervencije potrebno je uzeti u obzir komorbiditete, stupanj kalcifikacije aortne valvule i proširenosti koronarne bolesti. Stres ehokardiografijom razlikovat će se prava teška AS (koja zahtijeva zamjenu aortne valvule) od pseudo teške AS kod koje je niska EFLV posljedica kardiomiopatije ili infarkta miokarda i koja primarno zahtijeva konvencionalnu terapiju za zatajenje srca (27).

Sistolička disfunkcija kod teške asimptomatske AS i simptomi koji se javljaju za vrijeme ergometrije, indikacije su za intervenciju kod asimptomatskih bolesnika. U suprotnom, liječenje asimptomatske AS zahtijeva pažljivu procjenu koristi i rizika kod pojedinog bolesnika (11).

#### *1.1.5.2. Izbor načina intervencije*

Izbor između kirurške i transkateterske zamjene valvule temelji se na pažljivoj evaluaciji kliničkih anatomskih i proceduralnih čimbenika uzimajući u obzir prednosti i rizike svake od metoda za pojedinog bolesnika (2). Svakom bolesniku potrebno je analizirati dob, očekivani životni vijek, komorbiditete, prethodne operacije srca te aktivni ili suspektni endokarditis. Nadalje, u obzir se uzima mogućnost transfemoralnog pristupa, deformacije prsa i kralježnice, morfologija aortalnog prstena, stanje ascendentne aorte, postojanje bikuspidalne valvule ili tromba u aorti ili LV. U procjeni odgovarajuće metode koristi se EuroSCORE II koji predstavlja jednostavan sustav za procjenu rizika srčanih operacija u odraslih, a uzima u obzir stanje bolesnika, srčane parametre i težinu operacije.

**Kirurška zamjena valvule** pogodna je za mlađe bolesnike (<75 godina) s niskim operativnim rizikom (EuroSCORE II <4%). Aktivni ili suspektni endokarditis, nemogućnost transfemoralnog pristupa, morfologija aortalnog prstena nepogodna za TAVI zaliske, bikuspidalna valvula i tromba u aorti ili LV idu u prilog kirurškoj zamjeni zaliska. Također, SAVR se preporuča kod bolesnika s teškom ili umjerenom AS kojima je planiran kirurški zahvat zbog drugog patološkog stanja srca (na primjer premoštenja koronarnih arterija ili operacija aneurizme na ascendentnoj aorti) (26). Komplikacije koje su čeće nakon kardiokirurške operacije su krvarenje, akutno oštećenje bubrega i novonastala fibrilacija atrijska (28).

**Transkateterska zamjena valvule** preporuča se bolesnicima sa 75 ili više godina i visokim operativnim rizikom (EuroSCORE > 8%). Prethodne operacije srca, teško narušeno opće stanje, teška kalcifikacija uzlazne aorte (porculanska aorta), deformacije prsnog koša ili skolioza stanja su kod kojih je uputna transkateterska zamjena valvule (26). Komplikacije koje se javljaju kod transkateterskog zahvata su vaskularne prirode, potreba implantacije srčanog elektrostimulatora (engl. *pacemaker*) i paravalvularna regurgitacija. Bolesnici su nakon TAVI zahvata kraće hospitalizirani, imaju brži oporavak i povratak svakodnevnim životnim aktivnostima. Unatoč tome, postoji problem dostupnosti i visokih troškova navedene metode (28).

U slučajevima hemodinamski nestabilnih bolesnika koji su kandidati za SAVR ili TAVI radi se manje invazivnom postupku, odnosno balonska valvuloplastika koja se koristi za proširenje suženog aortalnog ušća pomoću katetera s balonom na vrhu (29).

### 1.1.5.3. Ostale metode kontrole aortne stenozе

Mnogi pacijenti s AS imaju istovremeno druge bolesti - koronarnu arterijsku bolest, šećernu bolest, fibrilaciju atriya ili dr. te one trebaju biti kontrolirane uzimajući u obzir njihov potencijalni utjecaj na progresiju AS. Stoga, medikamentozna terapija, uz profilaktički aspirin, usmjerena je na komorbiditete. Iako su rizični čimbenici za AS gotovo jednaki kao i za aterosklerozu, statini do sada nisu dokazani kao terapija koja bi usporila progresiju AS (30,31).

Do 78% bolesnika s aortnom stenozom također ima hipertenziju. Kod pacijenata s asimptomatskom aortnom stenozom liječenje je fokusirano na liječenje hipertenzije. Međutim, ovi bolesnici mogu biti posebno osjetljivi na promjene preopterećenja ili kontraktilnosti zbog čega se antihipertenzivni lijekovi trebaju započeti s niskim dozama i postupno povećavati (32).

Ostale mjere za smanjenje rizika trebale bi uključivati prestanak pušenja i redovita tjelesna aktivnost ako nema simptoma u naporu. Bolesnici s blagom stenozom ne bi trebali biti ograničeni u fizičkoj aktivnosti, dok bi oni s umjerenom do teškom stenozom trebali izbjegavati intenzivne aktivnosti (14).

## 1.2. Kirurška zamjena aortne valvule (SAVR)

Kirurška zamjena aortnog zaliska (SAVR) jedan je od najčešćih kardiokirurških postupaka koja značajno poboljšava simptome i dugoročno preživljavanje bolesnika s AS. Zahvat je već više od 50 godina zlatni standard u liječenju AS, a operativna smrtnost opisana je kao niska, od 0,5% do 1% u iskusnim ustanovama, s obećavajućim dugoročnim ishodima (33). Ipak, rizik od smrtnosti pri kirurškoj zamjeni aortnog zaliska može doseći čak 10% kod starijih bolesnika, onih s disfunkcijom LV, visokim krvnim tlakom, koronarnom bolesti ili kroničnom bolesti bubrega (34). Dugoročno preživljavanje nakon SAVR-a usporedivo je s onim u sličnoj kontrolnoj populaciji iste dobi (35).

Prva uspješna zamjena aortnog zaliska bila je 1960. godine kada su kirurg dr. Starr i inženjer Edwards izveli prvu uspješnu operaciju zamjene aortnog zaliska koja je označila početak ere kirurškog liječenja bolesti srčanih zalistaka i postavila temelje za daljnji razvoj (33).

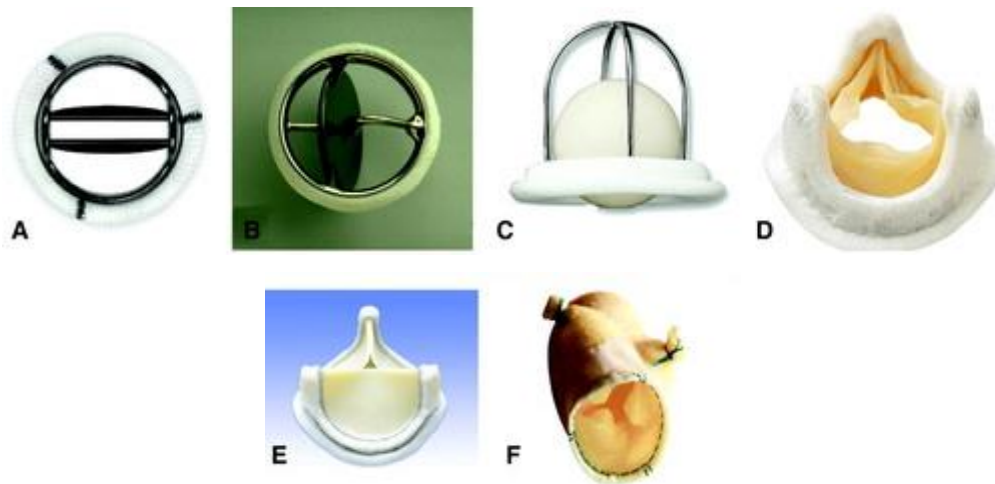
SAVR zahvat moguće je izvesti na dva načina. Prvi je tradicionalan koji podrazumijeva otvaranje prsnog koša sternotomijom i korištenjem *bypass* uređaja, a drugi je mini AVR (engl. *aortic valve replacement*) s manjim rezom i oštećenjem okolnih struktura (36). Vrste zalistaka koji se koriste tijekom SAVR-a su mehaničke i biološke (2).

Od 1960. godine razvijeno je sedamdeset mehaničkih srčanih zaliska različitih oblika i materijala. Postoj tri vrste mehaničkih zalistaka – s dva listića (engl. *bileaflet*), s jednim listićem (engl. *monoleaflet*) i kavezna loptičasta valvula (engl. *caged ball*) (37). Povećana trombogenost i hemoliza zbog prekomjernog trenja o šavni prsten i zalistak predstavljali su značajne probleme, zbog čega su zalisci prolazili nekoliko modifikacija. Starr i Edwards definirali su kriterije za dizajn valvula, a osnovne točke uključivale su da zalisci trebaju biti biokompatibilni, netraumatični za krv i nisko trombogeni. Predispozicija za trombozu, emboliju i potreba za doživotnom antikoagulantnom terapijom nedostaci su mehaničkih zaliska (38).

Biološki zalisci mogu biti alograft (zalisci dobiveni od darivatelja ili Rossovim postupkom) ili ksenograft (zalisci dobiveni od drugih vrsta životinja). Ksenograftni zalisci u uporabi su od 1971. godine nakon što je Lonescu-Shiley razvio zalistak od goveđeg perikarda na titanijevom stentu. Najčešći ksenografti korišteni danas su svinjski aortni zalisci i goveđi perikardijalni zalisci (38). Rossov postupak podrazumijeva zamjenu oboljelog aortnog zaliska pacijentovim vlastitim plućnim zaliskom (autograft) i zamjenu plućnog zaliska aortnim ili plućnim alograftom. Budući da su trenutni mehanički i biološki zalisci prevelikih dimenzija, navedena procedura primjenjuje se u djece i novorođenčadi. Plućni autograft raste zajedno s pacijentom i ne izaziva imunološki odgovor pa je smanjen rizik od tromboembolije te nema potrebe za antikoagulacijom. Međutim, zbog kasnije dilatacije aortnog korijena i razvoja regurgitacije potrebna je reoperacija. Rossov postupak, iako uspješan, ima svoje posebne izazove poput tehničke stručnosti i zamjene zdravog plućnog zaliska (39). Smatra se kao bi napretkom u području regenerativne medicine, suvremeniji materijali i tehnike kultiviranja mogle omogućiti razvoj tkivnih zaliska koji bi bili sposobni rasti i preoblikovati se kako bolesnici rastu. Iako biološki zalisci imaju bolju hemodinamiku u usporedbi s mehaničkim zaliscima, također imaju kraći vijek trajanja zbog degeneracije i kalcifikacije (38).

Zaključno, prilikom kirurške zamjene zaliska, odabir optimalnog implantata je ključan, a ovisi o dobi i karakteristikama bolesnika. Mehanički zalisci su dugotrajniji (otprilike 25 godina), ali zahtijevaju trajnu antikoagulantnu terapiju. Upravo to je glavna prednost bioloških zalistaka koji imaju funkcionalnost sličnu prirodnim zaliscima pa ne zahtijevaju doživotnu terapiju, ali imaju ograničeno očekivano trajanje. Budući da postoji značajan rizik od degeneracije zaliska i potrebe za ponovnim zahvatom u slučaju biološkog zaliska, bolesnici pogodni za mehanički zalistak su obično mlađi od 65 godina terapiju. Nadalje, stariji od 65 pogodniji su za liječenje biološkim zaliskom zbog male vjerojatnosti da će doživjeti degeneraciju zaliska i bez potrebe za antikoagulantom terapijom (40).





Slika 1. Prikaz vrsta zalistaka koji se implantiraju SAVR-om. A) Mehanička valvula s dva listića (St Jude); B) Mehanička valvula s jednim listićem (Medtronic Hall); C) Kavezna loptičasta valvula (Starr-Edwards); D) Svinjska biološka valvula sa stentom (Medtronic Mosaic); E) Perikardijalna biološka valvula sa stentom (Carpentier-Edwards Magna); F) Svinjska biološka valvula bez stenta (Medtronic Freestyle). Preuzeto i prilagođeno prema: Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic Heart Valves. Circulation. 2009 Feb 24;119(7):1034–48.

### 1.3. Transkateterska (perkutana) zamjena aortne valvule (TAVI)

Desetljećima se kirurška zamjena aortnog zaliska (SAVR) smatrala preporukom klase I u liječenju AS. Međutim, s obzirom na to da se ugroženi pacijenti sve više suočavaju s naprednom dobi, slabosti i značajnim komorbiditetima, više od trećine bolesnika s teškom simptomatskom AS-om nije se smatralo fiziološki sposobnim za velike kirurške intervencije. To je dovelo do razvoja TAVI-ja, intervencije prikladne za pacijente s visokim rizikom i one koji se ne smatraju pogodnima za operaciju (41).

Prvi TAVI zahvat izveden je 2002. godine zajedničkim radom kardiologa Cribiera, kardiokirurga Leona i inženjera Webba u Francuskoj te je kasnije uveden kao opcija liječenja AS-e. Glavna prednost TAVI-ja je što se zalistak može ugraditi perkutano bez potrebe za otvorenom kirurgijom (42). TTE, TEE i koronarna angiografija dio su rutinske preproceduralne obrade, a višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) danas sve više predstavlja „zlatni standard“ u odabiru vaskularnog puta, analizi aortalnog zaliska i okolnih struktura. Postupak se izvodi pod direktnom vizualizacijom pomoću fluoroskopije i ponekad TEE, a postoje retrogradni i anterogradni operativni pristupi. Iako se transsfemoralni pristup najčešće koristi (80%), mogući su i transapikalni, transaksilarni, transkarotidni i transaortni put. Prema istraživanjima, transapikalni pristup korelira s najvećom stopom smrtnosti

među spomenutim pristupima te se sve više napušta. Odabir tehnike uglavnom je uvjetovan pacijentovim faktorima poput anatomskih razmatranja i postojećih komorbiditeta (43)..

Transkateterske valvule su trolisne izrađene od goveđeg ili svinjskog perikarda ili polimernog materijala, uklopljene na metalni okvir izrađenu od nehrđajućeg čelika ili kobalt-krom legure te obložene vanjskim omotačem od perikardijalnog ili polimernog materijala. Prednosti polimernih zalistaka je što se mogu proizvoditi u različitim oblicima i veličinama, a poznato je da kombiniraju trajnost mehaničkih zaliska i hemodinamičku funkcionalnost bioloških zaliska (44). Prema položaju proteze u odnosu na prirodni prsten, valvule se označavaju kao supra ili intraanularnima. Neke valvule moguće je reponirati nakon implantacije, dok je druge nemoguće ponovno pozicionirati nakon postavljanja (45). Najčešća klasifikacija TAVI valvula temelji se na mehanizmu širenja okvira zaliska - samošireća, ona koja se širi balonom ili mehanički (slika 2).

Valvule vrste Sapien i Myval šire se balonom koji se napuhne prilikom ventrikularne stimulacije, smještaju se intraanularno i nisu reponirajuće. Novije generacije prilagođene su visinom okvira kako bi se smanjila paravalvularna regurgitacija.

Skupina samoširećih uključuje širi raspon uređaja različitih tvrtki. Većina su supraanularne, što rezultira nižim gradijentima i manjim neskladom između veličine proteze i prstena. Brzo ventrikularno stimuliranje tijekom implantacije nije obavezno, a većina je reponirajuća. Medtronic Corevalve bio je prvi takav zalistak, a zajedno s kasnijim generacijama Evolut i Acurate predstavlja najviše proučavanu i najčešće implantiranu vrstu transkateterskih valvula.

Ekspanzija mehanički proširivih valvula posredovana je mehaničkim kontroliranim sustavom i obično ne zahtijeva brzo ventrikularno stimuliranje. Ove valvule su intraanularne i potpuno reponirajuće (46).

Glavne komplikacije povezane s TAVI-jem su paravalvularna regurgitacija, migracija stenta, aritmije i moždani udar. Paravalvularna propuštanja mogu se dogoditi ako se stent premjesti ili zbog nerazmjera veličine prstena i proteze. Izravan kontakt proteze i koronarnog otvora kod supraanularne pozicije može uzrokovati koronarnu opstrukciju koja je povezana s visokom stopom smrtnosti s rizikom od 1 do 4% (38).

Poremećaji provođenja zbog kompresije AV čvora ili Hisovog snopa mogu se pojaviti kod prevelikih proteza ili ako su iste pozicionirane prenisko u izlaznom traktu LV. Ipak, potreba za trajnim srčanim elektrostimulatorom nije značajno različita kod bolesnika koji su podvrgnuti TAVI-ju u odnosu na SAVR (47). Glavne vaskularne komplikacije posljedice su otpuštanja kalcifikacijskih naslaga iz arterija. Posljedično tome, nastaje moždani udar sa stopom od 4 do 5%. Očekuje se da će se stopa vaskularnih komplikacija nastaviti smanjivati s novom generacijom sustava Edwards SAPIEN 3 i CoreValve Evolut R. Nadalje, kao i kod kirurških bioloških zalistaka, transkateterski zalistci se s vremenom mijenjaju pa postoji mogućnost potrebe za ponovnim zahvatom (48).

U mnogim zemljama, TAVI je zamijenio SAVR kao dominantni invazivni postupak kod aortne stenoze te se sve više preporuča bolesnicima s nižim kirurškim rizikom, koji su obično mlađi i imaju duži očekivani životni vijek. Selektivni kriteriji za odabir kandidata, povećano iskustvo operatera, kao i napredak u konstrukciji transkateterskih srčanih zalistaka i sistema za ugradnju, ključni su čimbenici za uspješne rezultate i smanjenju komplikacija (49).



Slika 2. Prikaz vrsta zalistaka koji se implantiraju TAVI zahvatom. Preuzeto i prilagođeno prema: Chiarito M, Spirito A, Nicolas J, Selberg A, Stefanini G, Colombo A, et al. Evolving Devices and Material in Transcatheter Aortic Valve Replacement: What to Use and for Whom. J Clin Med. 2022 Jul 30;11(15):4445.

## 2. HIPOTEZA

Hipoteza ovog istraživanja jest da primjene kirurške i perkutane metode zamjene zaliska imaju jednak učinak na smanjenje maksimalnog transvalvularnog gradijenta tlaka u liječenju bolesnika s aortnom stenozom.

## 3. CILJEVI RADA

Primarni cilj ovog rada je usporediti učinak liječenja aortne stenozе kirurškom zamjenom valvule u odnosu na perkutanu analizirajući smanjenje maksimalnog transvalvularnog gradijenta tlaka nakon zahvata.

Specifični ciljevi:

1. Utvrditi razlike u spolu, dobi i komorbiditetima između bolesnika koju su podvrgnuti TAVI-ju i SAVR-u
2. Utvrditi razlike u vrijednostima maks. PG-a prije i nakon zahvata za SAVR i TAVI skupine
3. Utvrditi utjecaj dobi na smanjenje maks. PG-a u svakoj skupini
4. Usporediti učinak TAVI i SAVR liječenja na vrijednosti EFLV
5. Utvrditi postojanje korelacije između EFLV i smanjenja maks. PG-a nakon zahvata
6. Utvrditi učestalost korištenja pojedinih vrsta zalistaka kod kirurške i perkutane zamjene aortalne valvule

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj istraživanja i ispitanici

Ovim retrospektivnim presječnim istraživanjem analizirana je kohorta od 415 bolesnika s dijagnozom aortne stenoze koji su podvrgnuti kirurškoj ili perkutanoj zamjeni zaliska u periodu od siječnja 2017. do kraja 2022. godine u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Uključeni su punoljetni bolesnici koji su hospitalizirani hitno ili planirano zbog zamjene aortnog zaliska s potpunom prethodnom, kao i postoperativnom medicinskom dokumentacijom. Isključeni su bolesnici koji su preminuli po prijemu ili tijekom zahvata (odnosno kod kojih nije bilo moguće napraviti postoperativne kontrolne nalaze) te oni s nepotpunom medicinskom dokumentacijom promatranih parametara. Ovo istraživanje nije zahtijevalo potpisivanje informiranog pristanka bolesnika s obzirom da se radi o retrospektivnom istraživanju koje ne predstavlja rizik niti ispitanici imaju koristi od istoga.

### 4.2. Metode

Podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava (BIS-a) i „EchoPAC“ programa (digitalna baza podataka ehokardiografije srca) Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: oni liječeni kirurškom zamjenom zaliska (SAVR) te oni liječeni perkutanom zamjenom (TAVI). Svakom bolesniku analizirani su spol, dob prilikom zahvata, ehokardiografski parametri (EFLV prije i nakon zahvata, maks. PG prije i nakon zahvata), postojanje komorbiditeta (arterijska hipertenzija, hiperlipidemija i šećerna bolest tip 2) te vrsta zaliska kod SAVR, odnosno materijal valvule kod TAVI zahvata.

### 4.3. Definicije proučavanih ehokardiografskih parametara

U svrhu usporedbe dviju metoda liječenja AS analizirana su dva ehokardiografska parametra prije i nakon zahvata:

- **Maksimalni transvalvularni gradijent tlaka preko aortne valvule** (maks. PG) važan je ehokardiografski parametar koji se koristi za procjenu ozbiljnosti suženja aortnog zaliska. Njegovo mjerenje pruža informacije o razlici u tlaku između lijeve klijetke i aorte tijekom sistole. Visoki gradijent tlaka ukazuje na značajno suženje aortnog zaliska. Mjeri se uzimajući u obzir brzinu protoka krvi i površinu poprečnog presjeka aortnog zaliska pomoću Dopplerova ultrazvuka nakon čega se koristi Bernoullijeva jednadžba za izračunavanje gradijenta tlaka (50). Obzirom na smanjenje vrijednosti maks. PG-a nakon zahvata, može se pratiti uspješnost

liječenja. Općenito, AS se prema maks. PG-u može podijeliti na (22,51,52):

- blagu - maks. PG do 50 mmHg
- srednju - maks. PG 50 –75 mmHg
- tešku - maks. PG iznad 75 mmHg.

➤ **Ejekcijska frakcija lijevog ventrikla (EFLV)** glavna je mjera sistoličke funkcije lijeve klijetke. EFLV je omjer volumena komore koji se izbacuje tijekom sistole (udarni volumen) u odnosu na volumen krvi u klijetki na kraju dijastole. Udarni volumen se izračunava kao razlika između volumena na kraju dijastole i volumena na kraju sistole. Najjednostavnija klasifikacija koja se koristi klinički je ona prema Američkom udruženju za kardiologiju (ACC) (53):

- hiperdinamična funkcija = EFLV veća od 70%
- normalna funkcija = EFLV 50% do 70%
- blaga disfunkcija = EFLV 40% do 49%
- umjerena disfunkcija = EFLV 30% do 39%
- teška disfunkcija = EFLV manja od 30%

#### 4.4. Statistička analiza

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Statistička obrada podataka izvršena je postupcima ispitivanja razlika i povezanosti. Rezultati se tumače uz razinu statističke značajnosti ( $p$ ) postavljenu na 0,05. Normalnost razdiobe kvantitativnih varijabli mjerenih intervalnom ili omjernom ljestvicom testirani su Shapiro Wilkovim testom. Deskriptivne vrijednosti varijabli mjerenih nominalnom ili ordinalnom ljestvicom prikazane su kao srednja vrijednost ( $M$ ) uz 95-postotne intervale pouzdanosti i standardnu devijaciju ( $SD$ ). Kako bi se mjerene varijable usporedile između dvije skupine pacijenata ovisno o napravljenom zahvatu korišteni su sljedeći testovi: hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, T-test i ANOVA s post-hoc Tukeyevim testom za parametrijske kontinuirane varijable te Mann-Whitney U ili Kruskal-Walis test za neparametrijske kontinuirane varijable. Za analizu veze između varijabli korišten je Spearmanov koeficijent korelacije

Grafikoni koji su korišteni za prikaz rezultata u ovom radu su histogram gustoće (*engl. density histogram*) i kutijasti dijagram (*engl. box plot*). Linija na histogramu gustoće prikazuje distribuciju vrijednosti, dok stupci označavaju broj ispitanika u kojih su izmjerene vrijednosti navedene na horizontalnoj osi grafikona. Na kutijastom dijagramu plavi pravokutnik predstavlja interkvartilni raspon, horizontalna linija je medijan, a crni kvadratić predstavlja srednju vrijednost (aritmetičku

sredinu). Vertikalne tanke linije protežu se do minimalne i maksimalne vrijednosti parametra. Konačno, sivi kružići na grafikonima predstavljaju pojedinačne vrijednosti mjerenja.

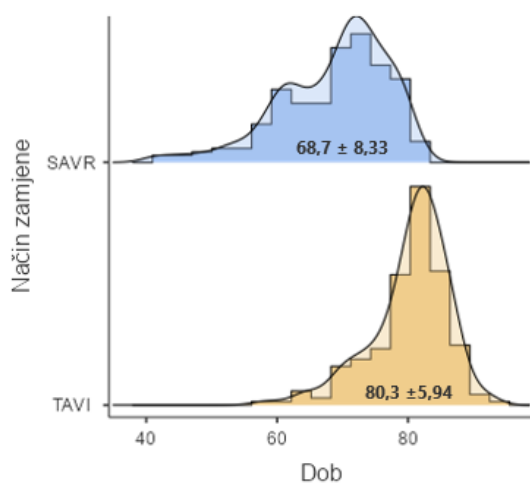
Statistička analiza provedena je u softverskom paketu Jamovi (The jamovi project (2021). jamovi (Version 2.5) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>).

## 5. REZULTATI

Analizom je obuhvaćeno ukupno 415 bolesnika od koji je 209 (50,36%) podvrgnuto kirurškoj zamjeni aortne valvule (SAVR), a 206 (49,64%) perkutanoj (TAVI).

Tablica 2. Osnovni demografski i klinički podaci

	SVI (n=415)	SAVR (n=209)	TAVI (n=206)	p
<b>Dob – M ± SD</b>	74,5 ± 9,3	68,7 ± 8,33	80,3 ± 5,94	<b>&lt;0,001</b>
<b>Muški spol – n (%)</b>	245 (59,04%)	135 (64,59%)	110 (53,40%)	<b>0,02</b>
<b>Hipertenzija – n (%)</b>	345 (83,13%)	174 (83,25%)	171 (83,01%)	0,947
<b>Hiperlipidemija – n (%)</b>	234 (56,39%)	133 (63,63%)	101 (49,03%)	<b>0,003</b>
<b>Šećerna bolest tip II – n (%)</b>	135 (32,53%)	69 (33,01%)	66 (32,04%)	0,832
<b>Ejekcijska frakcija prije zahvata (%) – M ± SD</b>	52,3 ± 11,8	52,2 ± 11,7	52,3 ± 12,0	0,922
<b>Ejekcijska frakcija poslije zahvata (%) – M ± SD</b>	55,5 ± 10,1	55,0 ± 10,2	56,0 ± 9,94	0,327

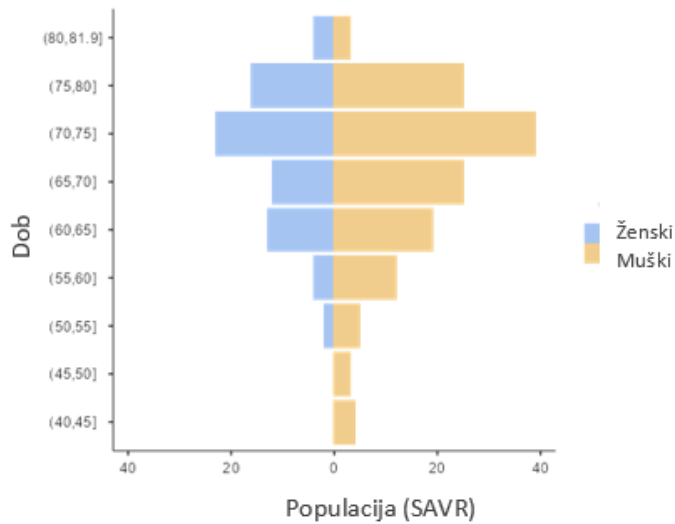


Slika 3. Dobna distribucija bolesnika SAVR i TAVI skupine

Tablica 2. usporedno prikazuje demografske i kliničke karakteristike svih analiziranih bolesnika te posebno SAVR i TAVI skupine. Iz tablice i slike 3. vidljiva je značajno starija životna dob bolesnika koji su liječeni perkutano u odnosu na kirurške bolesnike ( $p < 0,001$ ). U SAVR skupini, dvije trećine (64,59%) bolesnika bilo je muškog spola, dok je u TAVI muškog spola bilo nešto više od polovice (53,40%). Pokazana je statistički značajna razlika u spolu između skupina.

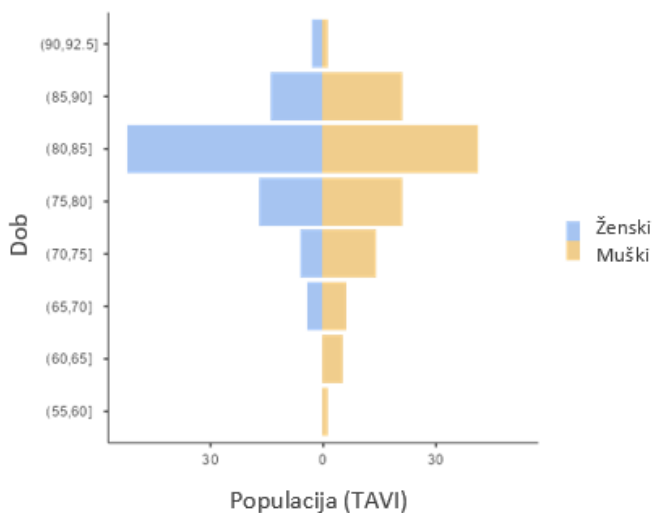


Uočava se gotovo podjednak udio bolesnika u SAVR i TAVI skupini koji u anamnezi imaju hipertenziju, odnosno šećernu bolest. Udio bolesnika s hiperlipidemijom znatno je viši u SAVR skupini što se pokazalo statistički značajnim ( $p=0,003$ ). Razlike preproceduralne i postproceduralne vrijednosti ejekcijske frakcije između dviju skupina nisu bile statistički značajne.



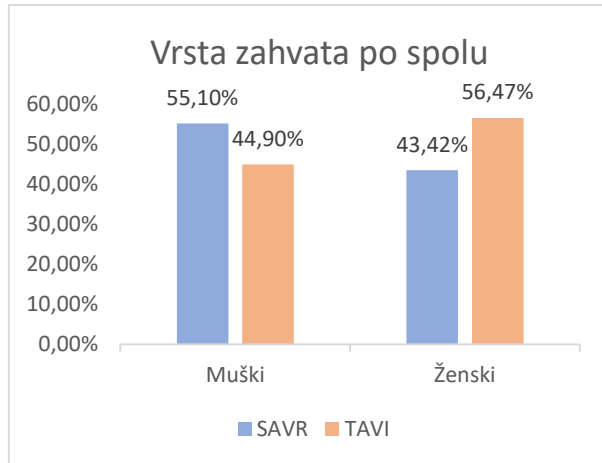
Slika 4. Dobno spolna piramida za SAVR skupinu

Na slici 4. utvrđuje se kako je najviše bolesnika podvrgnuto kirurškoj zamjeni aortne valvule u dobi od 70 do 75 godina pri čemu se uočava dominacija muškog spola u svim dobnim skupinama osim u onoj iznad 80 godina. Također, svi operirani bolesnici mlađi od 50 godina bili su muškarci.



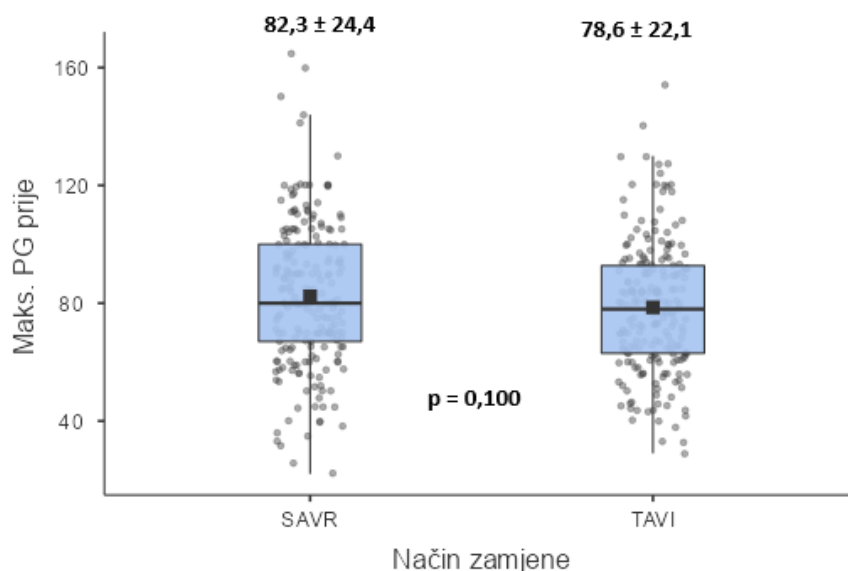
Slika 5. Dobno spolna piramida za TAVI skupinu

Na slici 5. uočava se kako je najviše bolesnika podvrgnuto perkutanoj zamjeni valvule u dobi od 80 do 85 godina s dominacijom ženskog spola u toj skupini i skupini iznad 90 godina. U ostalim dobnim skupinama (osobito mlađim) prevladava muški spol.

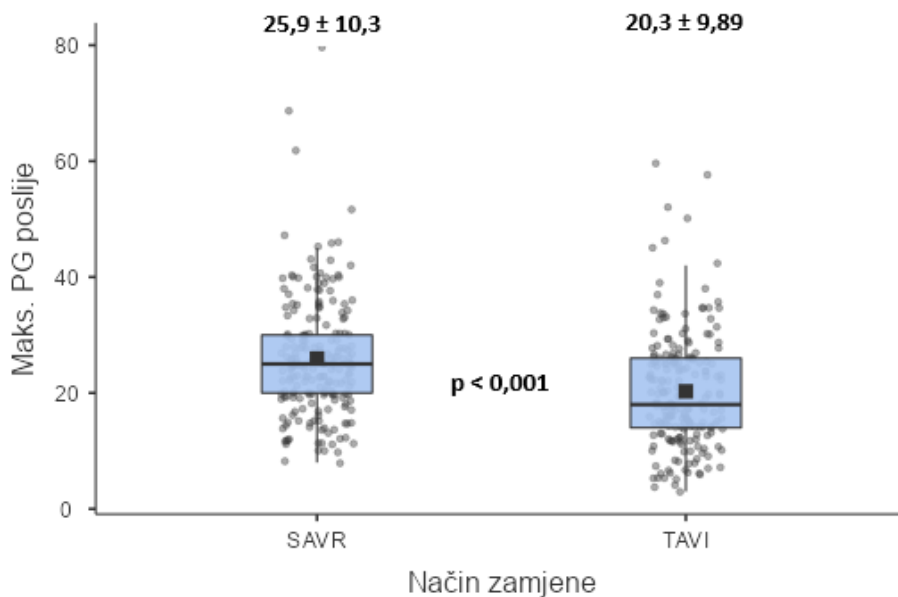


Slika 6. Prikaz vrste zahvata po spolu

Na slici 6. uočava se da je od ukupno analiziranih muškaraca (n=245) veći udio liječen kirurški (55,10%), dok je od ukupno analiziranih žena (n=170) veći udio liječen perkutano (56,47%) Razlika u spolu prema vrsti zahvata statistički je značajna (p=0,02) (tablica 1.).



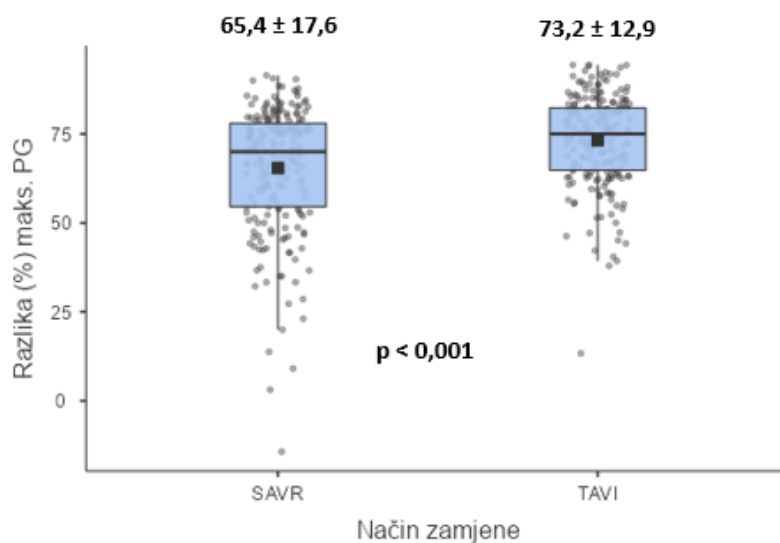
Slika 7. Prikaz deskriptivnih vrijednosti maks. PG-a prije zahvata (mmHg) za SAVR i TAVI skupine (plavi pravokutnik - interkvartilni raspon, horizontalna linija - medijan, crni kvadratić - srednja vrijednost, vertikalne tanke linije od minimalne do maksimalne vrijednosti, sivi kružići - pojedinačne vrijednosti mjerenja)



Slika 8. Prikaz deskriptivnih vrijednosti maks. PG-a poslije zahvata (mmHg) za SAVR i TAVI skupine

Slike 7. i 8. prikazuju kutijasti dijagram s deskriptivnim pokazateljima za vrijednosti maks. PG-a prije i poslije zahvata iznad kojih su navedene srednje vrijednosti i standardna devijacija. Na slici 7. uočavaju se niže vrijednosti maks. PG-a u TAVI skupini prije zahvata, no analizom nije bilo statistički značajne razlike između SAVR i TAVI skupine ( $p = 0,100$ ).

Slika 7. prikazuje niže vrijednosti maks. PG-a u TAVI skupini poslije zahvata te je pokazana statistički značajna razlika između SAVR i TAVI skupine ( $p < 0,001$ ).



Slika 9. Prikaz deskriptivnih vrijednosti smanjenja (%) maks. PG-a za SAVR i TAVI skupine

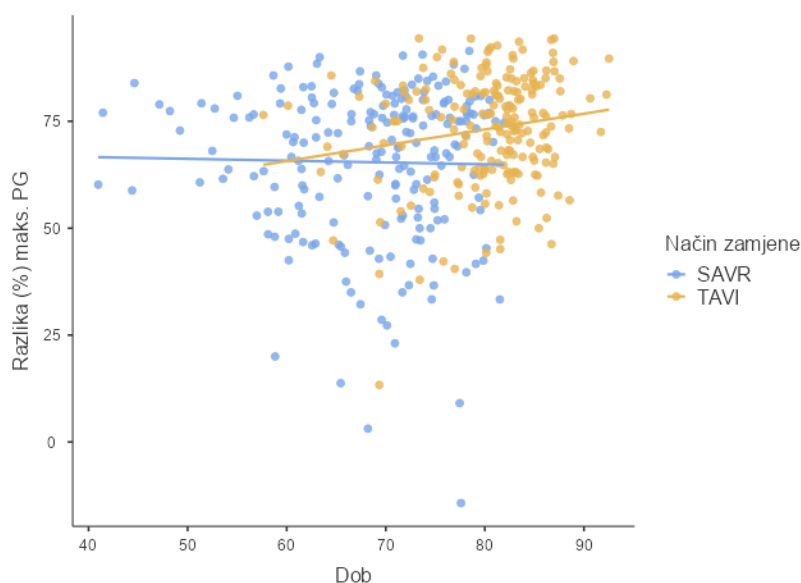
Slika 9. prikazuje kutijasti dijagram s deskriptivnim pokazateljima vrijednosti smanjenja maks. PG-nakon zahvata izražene u postocima (%). Iznad dijagrama navedene su srednje vrijednosti i standardna devijacija. Na dijagramu se uočava veće smanjenje maks. PG-a poslije zahvata u TAVI skupini, u odnosu na SAVR (73,2% i 65,4%, respektivno). Za navedeno se pokazala statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ).

Tablica 3. Prikaz smanjenja (%) maks. PG-a prema kategorijama dobi za SAVR i TAVI skupine

Dob - kategorije	SAVR		TAVI		p
	n	Razlika (%) maks, PG M ± SD	n	Razlika (%) maks, PG M ± SD	
do 60 godina	37	66,1 ± 14,56	2	77,6 ± 1,53	0,971
61 – 70 godina	73	63,8 ± 18,91	16	64,7 ± 19,01	1,000
71 – 80 godina	96	66,5 ± 17,7	74	72,9 ± 13,57	0,141
iznad 80 godina	3	61 ± 23,96	114	74,5 ± 11,09	0,808

Zbog značajne razlike u starosti bolesnika između SAVR i TAVI skupine, bolesnici su kategorizirani u 4 kategorije po dobi navedene tablicom 3. U istoj se prikazuje ovisnost smanjenja maks. PG-a o kategorijama godinama bolesnika. Uočava se gotovo podjednako smanjenje maks. PG-a kod bolesnika između 61 i 70 godina, dok je kod ostalih kategorija smanjenje maks. PG-a **veće u TAVI skupini**. U nijednoj od kategorija nije pokazana statistički značajna razlika između SAVR i TAVI.

Nadalje, iz tablice se uočava vrlo malen broj kirurških bolesnika iznad 80 godina, kao i bolesnika liječenih perkutano do 60 godina, a time i nemogućnost usporedbe dviju vrsta zahvata na takvom uzorku.



Slika 10. Prikaz odnosa dobi i smanjenja (%) maks. PG-a za SAVR i TAVI skupine

Slika 10. prikazuje dijagram raspršenja kojim je prikazan odnos između dobi i postotka smanjenja maks. PG-a nakon zahvata. Vidljivo je kako u TAVI skupini postoji jasna pozitivna korelacija, odnosno da se porastom dobi povećava i stupanj smanjenja maks. PG-a. Prema dijagramu u SAVR skupini dob nema utjecaj na postproceduralno smanjenje maks. PG-a.

Tablica 4. Prikaz promjena ejekcijske frakcije nakon zahvata za SAVR i TAVI skupine

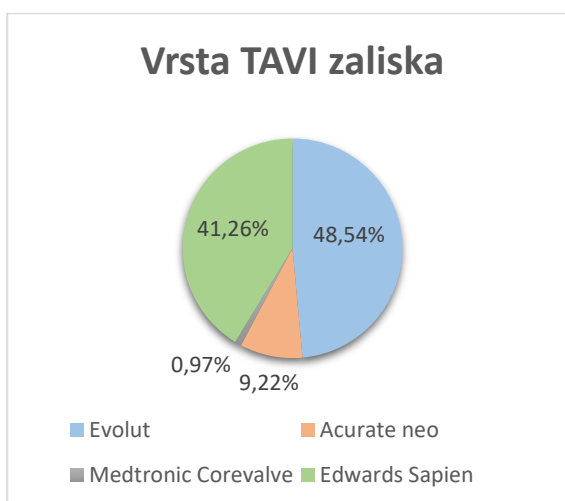
Razlika EFLV				
Način zamjene		bez promjene	smanjenje	povećanje
<b>SAVR</b>	n (%)	60 (28,7 %)	47 (22,5 %)	102 (48,8 %)
<b>TAVI</b>	n (%)	42 (20,4 %)	37 (18,0 %)	127 (61,7 %)
<b>Ukupno</b>	n (%)	102( 24,6 %)	84 (20,2 %)	229 (55,2 %)
<b>p = 0,029</b>				

Tablica 4. prikazuje promjene vrijednosti ejekcijske frakcije nakon zahvata. Vidljiv je veći udio bolesnika s povećanjem EFLV u TAVI skupini (61,7%) u odnosu na SAVR (48,8%). Navedena razlika između SAVR i TAVI skupine statistički je značajna ( $p = 0,029$ ).

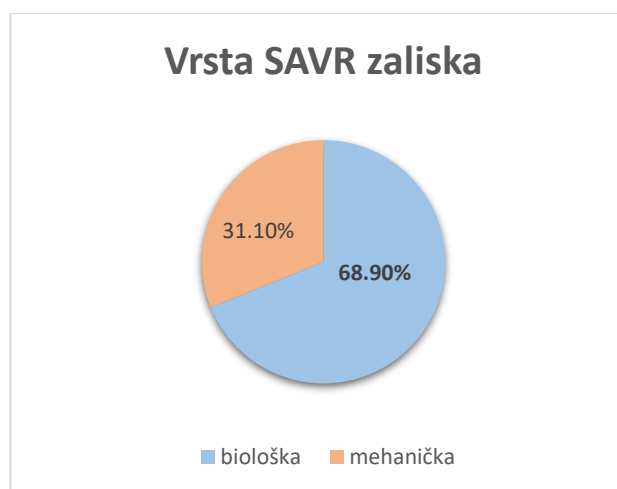
Tablica 5. Korelacija između promjene ejeckijske frakcije i smanjenja maks. PG-a (%) nakon zahvata

	Korelacija	Razlika (%) maks. PG
Razlika EFLV	Spearman's rho	0.005
	p	0.913

Tablica 5. prikazuje odnos razlike ejeckijske frakcije i stupnja smanjenja maks. PG-a nakon zahvata. Pokazano je kako nema korelacije između navedena dva ehokardiografska parametra ( $p = 0,913$ ).



Slika 11. Vrste zaliska implantiranih TAVI zahvatom



Slika 12. Vrste zaliska implantiranih kardiokirurškom operacijom (SAVR)

Slika 11. prikazuje učestalost korištenja pojedinih vrsta zalistaka za TAVI proceduru. Uočava se dominacija Evolut vrsta s 48,54% i Edwards Sapien s 41,26%.

Na slici 12. prikazana je učestalost implantiranih zalistaka SAVR zahvatom pri čemu je vidljivo kako više od dvije trećine (68,90%) implantiranih zalistaka čine biološke valvule.

## 6. RASPRAVA

Ovo istraživanje provedeno je kako bi se usporedio učinak liječenja aortne stenoze klasičnom kardiokirurškom zamjenom valvule u odnosu na transkatetersku te dobiveni rezultati povezali s onima iz literature. U tu svrhu primarno je analizirano smanjenje maksimalnog transvalvularnog gradijenta tlaka nakon zahvata u odnosu na preoperativne vrijednosti. Prema rezultatima, smanjenje maks. PG-a bilo je veće (za 7,8%) u skupini bolesnika podvrgnutoj TAVI zahvatu te se utvrdila statistički značajna razlika između SAVR i TAVI skupina. Slijedom toga, hipoteza prikazanog istraživanja nije potvrđena i dokazano je kako je u praksi perkutana zamjena valvule učinkovitija metoda u smanjenju maks. PG-a nego kirurška zamjena.

Analizom demografskih podataka bolesnika uključenih u istraživanje, pronađena je očekivana statistički značajna razlika u dobi između TAVI i SAVR skupine. Srednja dob ukupnog broja bolesnika podvrgnutih TAVI-ju iznosi 80,3, a od ukupnog broja bolesnika podvrgnutih SAVR-u 68,7. Dakle, bolesnici upućeni na TAVI su stariji od bolesnika upućenih na SAVR što se slaže sa smjernicama Europskog Kardiološkog društva prema kojima bi bolesnici mlađi od 75 godina i niskog rizika za operaciju trebali biti preporučeni za SAVR zahvat, dok obrnuto vrijedi za TAVI (26,54). Sukladno tome, ovi podaci podudaraju se s brojnim europskim i američkim studijama (55–59). U promatranoj kohorti bolesnika muški spol je bio zastupljeniji sa 59,04%, kao i u svakoj od skupina pri čemu je u SAVR skupini bilo za 11,19% više muškaraca nego u TAVI (64,59% i 53,40%, respektivno). Nadalje, analizom spola po vrsti zahvata, uočeno je da je više od polovice žena podvrgnuto TAVI-ju te isto toliko muškaraca SAVR-u. Navedena raspodjela prema spolu u skladu je s dosadašnjim istraživanjima (55,56,59,60). Prema Lowenstern i suradnicima iz 2021. godine navodi se kako je veći broj muškaraca sklon zahvatu što objašnjava veći udio muškaraca u istraživanjima. Dodatno, u slučaju intervencije, žene su većinom pogodnije za transkatetersku zamjenu što se tumači njihovom starijom dobi prilikom zahvata (61). Također, u literaturi se navodi kako je incidencija AS veća u žena u starijoj populaciji te da žene tada imaju više kontraindikacija za SAVR (62). Shodno tome, dobno spolne piramide ove studije pokazuju dominaciju ženskog spola u starijoj dobnoj skupini, posebice kod perkutane zamjene. Time se naši podaci podudaraju se sa spomenutim engleskim istraživanjem. Ipak, pronađena su istraživanja, kao što je Mackino i suradnika iz 2015. godine koje odstupa od ovakve raspodjele spola po zahvatu (63).

Iz dobivenih rezultata primjetno najzastupljeniji komorbiditet je bila arterijska hipertenzija (83,13%) koja je i prema istraživanju Feldmana i suradnika iz 2021. godine navedena kao najčešća prateća bolest AS-i. Šećerna bolest tip 2 pronađena je u anamnezi u tek jednoj trećini oboljelih od AS. Takva prevalencija šećerne bolesti tip 2 je, prema prethodnim istraživanjima, bila očekivana te se u konačnici

podudara s njima (55,58,64,65). U ovom istraživanju vidljivo je da se kardiokirurški bolesnici i oni podvrgnuti TAVI-ju nisu značajno razlikovali u hipertenziji i šećernoj bolesti u anamnezi. Također, prevalencija hiperlipidemije (56,39%) u bolesnika u skladu je s literaturom, no dobivena je neočekivana statistički značajna razlika između TAVI i SAVR skupine (58,66). Pokazano je kako je u SAVR skupini za 14,60% više bolesnika s hiperlipidemijom. Obzirom na prethodna istraživanja i starost populacije, očekivana je veća stopa komorbiditeta u TAVI skupini, međutim u našem istraživanju to nije pokazano (55,63,65–67). Nadalje, u literaturi se dobiveni rezultati međusobno razlikuju ovisno o promatranim skupinama bolesnika pa je shodno tome i istraživanje Kamona i suradnika iz 2019. godine pokazalo slične rezultate našima (68).

Iako većina autora u literaturi ističe važnost praćenja vrijednosti i srednjeg i maksimalnog PG-a, objavljene studije bazirane su u većem broju na vrijednostima srednjeg PG-a (52). Navedeno se može objasniti spoznajom da srednji gradijent, prema literaturi, najbolje korelira s gradijentom dobivenim kateterizacijom srca (52,74) Preoperativne vrijednosti maks. PG-a, u našem istraživanju, nisu pokazale statistički značajnu razliku, dok su postproceduralne vrijednosti bile značajno niže u TAVI skupini. Ovakvi rezultati podudaraju se sa istraživanjem Oanaceae i suradnika iz 2021. godine, dok su istraživanja Ziv-Barana i suradnika iz 2019. godine te Hechta i suradnika iz 2022. godine zaključile isto na temelju vrijednosti srednjeg PG-a (56,57,69,73). Obzirom na postotak smanjenja maks. PG-a, TAVI zahvat pokazao je za 7,8% učinkovitije smanjenje u odnosu na SAVR (M = 73,2% i 65,4%, respektivno). Naši rezultati usporedni su sa studijama Kima i suradnika iz 2014. godine, Hahna i suradnika iz 2013. godine te Littlea i suradnika iz 2016. godine (75–77). Prednost TAVI-ja također je pokazana u istraživanjima Giannine i suradnika 2011. godine, Clavele i suradnika 2009. godine te Fairbairna i suradnika 2013. godine na vrijednostima srednjeg PG-a (78–80). Zbog značajne razlike u starosti bolesnika između SAVR i TAVI skupine, ovim istraživanjem ispitana je povezanost dobi i učinkovitosti smanjenja maks PG-a za svaki od zahvata na način da su bolesnici kategorizirani u 4 kategorije. Unatoč uočljivoj dominaciji TAVI-ja u svim dobnim skupinama u smanjenju maks. PG-a, nije dobivena statistički značajna razlika između SAVR i TAVI. Također, tumačenje ovih rezultata nije pouzdano zbog velike razlike u broju bolesnika u pojedinim kategorijama. Nadalje pokazana je jasna pozitivna korelacija između dobi i smanjenja maks. PG-a TAVI zahvatom, dok za kiruršku zamjenu dob se nije pokazala kao bitan faktor u smanjenju transvalvularnog tlaka. Istraživanja su pokazala kako srednji i maksimalni PG pokazuju veće smanjenje u slučaju preoperativnog visokog gradijenta (79). Iako u naših bolesnika nije bilo statistički značajne razlike u preoperativnim vrijednostima maks. PG-a, TAVI se pokazao superiornijim u smanjenju gradijenta. Nadalje, u učinkovitosti smanjenja gradijenta navodi se i postojanje komorbiditeta (76). Budući da su u našoj studiji kirurški bolesnici imali više komorbiditeta, razlika u SAVR i TAVI djelomično se može objasniti i tim faktorom. Veća stopa nerazmjera između aortnog anulusa i proteze prilikom SAVR-a,



prema literaturi, predstavlja jedan od čimbenika lošijeg smanjenja maks. PG-a u kardiokirurških bolesnika (76,80,81).

U promatranih bolesnika, vrijednostima EFLV prije i nakon intervencije nisu dokazane statistički značajne razlike između SAVR i TAVI skupine. Takvi rezultati dobiveni su i u izraelskom istraživanju 2019. godine te u kanadskom 2022. godine (57,69). Naspram tome, u istraživanjima Oanaceae i suradnika te Paparellae i suradnika 2019. godine, razlike u vrijednostima EFLV bile su statistički značajne (55,56). Gotovo dvije trećine (61,7%) bolesnika liječenih perkutano pokazalo je povećanje EFLV nakon zahvata, dok je isto pokazano u manje od polovice (48,8%) kirurških bolesnika. Iako nema značajne razlike između skupina u početnim vrijednostima EFLV, razlika u udjelu bolesnika s postoperativnim povećanjem statistički je značajna i usporedna s brojnim prethodnim istraživanjima. (70,71). Ipak u literaturi se navode i studije koje ne pokazuju razliku između SAVR i TAVI obzirom na povećanje EFLV. Prema metaanalizi Takagija i suradnika iz 2017. godine, diskrepancija u istraživanjima objašnjava se pratećom koronarnom arterijskom bolesti koja se u slučaju SAVR-a nije liječila premosnicom što ometa oporavak funkcije LV. Nadalje, kao važan prediktor oporavka EFLV spominje se promjena AVA-e, protok i gradijent prije zahvata (72). Navodi se učinkovitije povećanje EFLV u bolesnika s niskim protokom i visokim gradijentom, nego u onih s niskim protokom i niskim gradijentom. Tako je studija Clavela i suradnika uključila bolesnike s visokim gradijentom u kojem je pokazan bolji oporavak EFLV nakon TAVI-ja u odnosu na SAVR (73). Međutim, švicarsko istraživanje s bolesnicima s niskim gradijentom, navodi značajnu razliku TAVI-ja i SAVR-a samo u kratkom postoperativnom razdoblju, odnosno bržeg oporavka EFLV u slučaju TAVI-ja te odgođenog oporavka nakon SAVR-a. Spomenuto je posljedica kardioplegije, ishemijske reperfuzije i apoptoze uslijed kardiokirurškog zahvata (70). Budući da je naše istraživanje pretežno uključivalo bolesnike s visokim gradijentom, rezultati se podudaraju s onima iz švicarske studije.

Prema literaturi, u opravku sistoličke funkcije srca nakon liječenja aortne stenoze glavnu ulogu ima poboljšanje hemodinamskih parametara, prvenstveno gradijenta, no našim istraživanjem nije dokazana korelacija između povećanja EFLV i smanjenja maks. PG-a (67,73).

Gotovo polovicu zalistaka implantiranih TAVI-jem čine samošireće Evolut vavlule, dok ostatak pretežno čine balon šireće Edward Sapien. Slična uporaba vrsta valvula uočena je i u istraživanju Grubitzscha i suradnika iz 2017. godine, no udjeli i vrste korištenih zalistaka u literaturi ovise o praksi institucije (82,83). Pregledom literature, u brojnim studijama je uočena jasna dominacija korištenja bioloških zalistaka tijekom SAVR-a, kao i u našem istraživanju. Navedeno se objašnjava pretežno starijom životnom dobi kod intervencije, a time i spomenute prednosti te vrste zaliska (82,84).

Zaključno, naši rezultati pokazuju značajno poboljšanje hemodinamskih parametara nakon TAVI zahvata i takvi su rezultati usporedni s drugim, prethodno navedenim, studijama. Invazivnija narav SAVR-a, veća stopa komorbiditeta i češći nerazmjerni proteze i anulusa, neki su od čimbenika koji utječu na superiornost TAVI-ja u oporavku hemodinamskih parametara, pa tako i maks. PG-a. Daljnja istraživanja s definiranim pre i postproceduralnim vremenskim praćenjem, kao i analizom drugih hemodinamskih i kliničkih parametara bolesnika, doprinijela bi boljem razumijevanju brzine i učinkovitosti oporavka funkcije srca nakon TAVI-ja i SAVR-a.

### 6.1. Ograničenja istraživanja

Najveće ograničenje prikazanog istraživanja je njegov retrospektivni dizajn s nedostatkom jasno definiranog vremenskog ehokardiografskog praćenja. Posljedično tome, vrijeme preoperativnih i postoperativnih nalaza razlikuju se između bolesnika. Nadalje, kao nedostatak ističe se subjektivnost ehokardiografske metode te nepotpuni podaci za određeni dio bolesnika zbog čega su se skupine analizirale s gotovo jednakim brojem ispitanika čime se navedeno ograničenje parcijalno atenuiralo.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata istraživanja doneseni su sljedeći zaključci:

1. Perkutana zamjena aortalne valvule pokazala se učinkovitijom metodom u smanjenju maksimalnog transvavlularnog gradijenta tlaka u odnosu na kiruršku ( $p < 0,001$ ). Iako se vrijednosti maks. PG-a prije zahvata nisu statistički razlikovale između skupina, maks. PG nakon zahvata bio je niži u TAVI skupini ( $p < 0,001$ )
2. Bolesnici liječeni TAVI zahvatom bili su značajno ( $p < 0,001$ ) stariji ( $M = 80,3$  godina) u odnosu na one liječene kardiokirurški ( $M = 68,7$  godina). U obje skupine prevladavao je muški spol – u SAVR 64,59%, a TAVI 53,40%. Od ukupno analiziranih muškaraca veći udio liječen je SAVR-om (55,10%), dok je veći udio žena liječen TAVI-jem (56,47%). Pokazana je statistički značajna razlika u spolu između promatranih skupina.
3. U SAVR skupini znatno je češće postojanje hiperlipidemije u odnosu na TAVI ( $p = 0,003$ ). Nije bilo statistički značajne razlike između skupina prema postojanju hipertenzije i šećerne bolesti tip 2 u anamnezi.
4. Utvrđena je pozitivna korelacija između dobi i smanjenja maks. PG-a u TAVI skupini, dok u kirurških bolesnika dob nije imala utjecaj na stupanj smanjenja maks. PG-a.
5. Promatrajući smanjenje maks. PG-a nakon zahvata prema dobnim kategorijama statistički nije utvrđena razlika između SAVR i TAVI skupina.
6. Vrijednost EFLV povećala se u većem dijelu bolesnika liječenih perkutano (61,7%) u odnosu na one liječene kirurški (48,8%) čime se utvrdila statistički značajna razlika između SAVR i TAVI ( $p = 0,029$ ).
7. Nije dokazana korelacija između vrijednosti EFLV i stupnja smanjenja maks. PG-a nakon zahvata.
8. Više od dvije trećine (68,90%) kirurški zamijenjenih valvula čine biološke valvule, dok su transkateterskim zahvatom najčešće (48,54%) implantirani samošireći Evolut zalisci.

## 8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Eduardu Margetiću na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Najveće hvala mojim roditeljima koji su mi uz neizmjernu podršku i ljubav omogućili da snovi postanu stvarnost.

Zahvaljujem teti, baki te sestričnima Ivani, Tajani i Natalii na potpori tijekom školovanja. Tiani, Ivi i Alenu zahvaljujem što su bili dio još jedne faze odrastanja i uljepšali studentske dane. Kolegici i prijateljici Dori hvala što je šestogodišnje učenje učinila zabavnijim i lakšim. Uz znanje, najveće si mi blago ovog studiranja.

Posebno zahvaljujem cimericama Nikolini i Ornelli na svakodnevnom ohrabrenju, razumijevanju i nesebičnoj pomoći.

## 9. LITERATURA

1. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *The American Journal of Medicine*. 2017 Mar;130(3):253–63.
2. Zakkar M, Bryan AJ, Angelini GD. Aortic stenosis: diagnosis and management. *BMJ*. 2016 Oct 19;i5425.
3. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018 Apr 1;93(4):488–508.
4. Boskovski MT, Gleason TG. Current Therapeutic Options in Aortic Stenosis. *Circulation Research*. 2021 Apr 30;128(9):1398–417.
5. Vindhya MR, Priyadarshni S, Eid F. Supraaortic Stenosis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470210/>
6. Devabhaktuni SR, Chakfeh E, Malik AO, Pengson JA, Rana J, Ahsan CH. Subaortic stenosis: a review of current literature. *Clin Cardiol*. 2018 Jan;41(1):131–6.
7. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, Niepmann ST, Zietzer A, Adam M, et al. Aortic Valve Stenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020 Apr;40(4):885–900.
8. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiology Clinics*. 2020 Feb;38(1):1–12.
9. Bakaeen FG, Rosengart TK, Carabello BA. Aortic Stenosis. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):ITC1.
10. Davidson's Principles and Practice of Medicine International Edition, 23rd Edition [Internet]. UPI2M BOOKS knjižara dobrih ideja. [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.upi2mbooks.hr/trgovina/medicina/davidsons-principles-and-practice-of-medicine-international-edition-23rd-edition/>
11. Whitener SK, Francis LR, McMurray JD, Whitener GB. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis and Noncardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Mar;25(1):19–28.
12. S. Aronow W. Indications for Surgical Aortic Valve Replacement. *J Cardiovasc Dis Diagn* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 24];01(04). Available from:

<http://www.esciencecentral.org/journals/indications-for-surgical-aortic-valve-replacement-2329-9517.1000e103.php?aid=17875>

13. Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, Génèreux P, Piérard LA, O’Gara PT, et al. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Evolving Concepts in Timing of Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020 Feb 1;13(2, Part 1):481–93.
14. Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *afp*. 2016 Mar 1;93(5):371–8.
15. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009 Jan 1;22(1):1–23.
16. Ring L, Shah BN, Bhattacharyya S, Harkness A, Belham M, Oxborough D, et al. Echocardiographic assessment of aortic stenosis: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2021 Mar 11;8(1):G19–59.
17. Nedadur R, Belzile D, Farrell A, Tsang W. Mixed aortic stenosis and regurgitation: a clinical conundrum. *Heart*. 2023 Jan 27;109(4):264–75.
18. Saeed S, Scalise F, Chambers JB, Mancina G. Hypertension in aortic stenosis: a focused review and recommendations for clinical practice. *J Hypertens*. 2020 Jul;38(7):1211–9.
19. Rana M. Aortic Valve Stenosis: Diagnostic Approaches and Recommendations of the 2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease –A Review of the Literature. *Cardiol Cardiovasc Med*. 2022 Jun;6(3):315–24.
20. Methangkool E, Rong LQ, Neuburger PJ. Recommendations for Transesophageal Echocardiographic Screening in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights for the Cardiothoracic Anesthesiologist. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2023 May;37(5):679–82.
21. Bleakley C, Monaghan M. 3D transesophageal echocardiography in TAVR. *Echocardiography*. 2020 Oct;37(10):1654–64.
22. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. 2 p.
23. Karatasakis’ George. Clinical features of aortic stenosis: the need for exercise testing, a general introduction [Internet]. Vol. 18. [cited 2023 Jun 8]. Available from:

<https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/clinical-features-of-aortic-stenosis-the-need-for-exercise-testing>, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/clinical-features-of-aortic-stenosis-the-need-for-exercise-testing>

24. Katayama M, Chaliki HP. Diagnosis and management of patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *World J Cardiol.* 2016 Feb 26;8(2):192–200.
25. Ito S, Miranda WR, Jaffe AS, Oh JK. Prognostic Value of N-Terminal Pro-form B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Moderate Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 2020 May 15;125(10):1566–70.
26. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cited 2023 Jun 8]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/7/561/6358470?login=false>
27. Everett RJ, Clavel MA, Pibarot P, Dweck MR. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. *Heart.* 2018 Dec 1;104(24):2067–76.
28. Swift SL, Puehler T, Misso K, Lang SH, Forbes C, Kleijnen J, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021 Dec 6;11(12):e054222.
29. Bykowski A, Perez OA, Kanmanthareddy A. Balloon Valvuloplasty. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519532/>
30. Harris AW, Pibarot P, Otto CM. Aortic Stenosis. *Cardiology Clinics.* 2020 Feb;38(1):55–63.
31. Kleinauskienė R, Jonkaitienė R. Degenerative Aortic Stenosis, Dyslipidemia and Possibilities of Medical Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2018 Apr 25;54(2):24.
32. Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT, et al. Hypertension in Aortic Stenosis. *Hypertension.* 2012 Jul;60(1):90–7.
33. Carrel T, Heinisch PP. History, development and clinical perspectives of sutureless and rapid deployment surgical aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020 Sep;9(5):375–85.
34. Shvartz V, Sokolskaya M, Petrosyan A, Ispiryan A, Donakanyan S, Bockeria L, et al. Predictors of Mortality Following Aortic Valve Replacement in Aortic Stenosis Patients. *Pathophysiology.* 2022 Mar 9;29(1):106–17.

35. Maeda S, Toda K, Shimamura K, Yoshioka D, Maeda K, Yamada Y, et al. Long-term survival after surgical or transcatheter aortic valve replacement for low or intermediate surgical risk aortic stenosis: Comparison with general population. *J Cardiol*. 2023 Jan;81(1):68–75.
36. Ramlawi B, Ramchandani M, Reardon MJ. Surgical Approaches to Aortic Valve Replacement and Repair—Insights and Challenges. *Interv Cardiol*. 2014 Mar;9(1):32–6.
37. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic Heart Valves. *Circulation*. 2009 Feb 24;119(7):1034–48.
38. Rajput FA, Zeltser R. Aortic Valve Replacement. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537136/>
39. Alsoufi B, d’Udekem Y. Aortic valve repair and replacement in children. *Future Cardiol*. 2014 Jan;10(1):105–15.
40. Durko AP, Pibarot P, Atluri P, Bapat V, Cameron DE, Casselman FPA, et al. Essential information on surgical heart valve characteristics for optimal valve prosthesis selection: expert consensus document from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)-The Society of Thoracic Surgeons (STS)-American Association for Thoracic Surgery (AATS) Valve Labelling Task Force. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021 Jan 4;59(1):54–64.
41. Banovic M, Putnik S, Penicka M, Doros G, Deja MA, Kockova R, et al. Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation*. 2022 Mar;145(9):648–58.
42. Andersen HR. How Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Was Born: The Struggle for a New Invention. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 29;8:722693.
43. Technologist) AAA (Student, Technologist) MA (Student, McGovern M, RDCS, Technologist) KO (Student, Merschen R, et al. Aortic Valve Stenosis — An Overview and Knowledge Assessment. *Cath Lab Digest* [Internet]. 2017 Nov 5 [cited 2023 Jun 8];25(11). Available from: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/cathlab/article/aortic-valve-stenosis-overview-knowledge-assessment-0>
44. Steblovnik K, Bunc M. Technical Aspects and Development of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Aug 22;9(8):282.
45. Cho J, Kim U. Recent updates in transcatheter aortic valve implantation. *Yeungnam Univ J Med*. 2018 Jun 30;35(1):17–26.



46. Chiarito M, Spirito A, Nicolas J, Selberg A, Stefanini G, Colombo A, et al. Evolving Devices and Material in Transcatheter Aortic Valve Replacement: What to Use and for Whom. *J Clin Med*. 2022 Jul 30;11(15):4445.
47. Kleiman NS, Reardon MJ. Advances in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2016;12(1):33–6.
48. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2235–43.
49. Cahill TJ, Chen M, Hayashida K, Latib A, Modine T, Piazza N, et al. Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *Eur Heart J*. 2018 Jul 21;39(28):2625–34.
50. Zhang Y, Ihlen H, Nitter-Hauge S. Estimation of the peak-to-peak pressure gradient in aortic stenosis by Doppler echocardiography. *International Journal of Cardiology*. 1986 Mar;10(3):197–212.
51. Griffith MJ, Carey C, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Inaccuracies in using aortic valve gradients alone to grade severity of aortic stenosis. *Heart*. 1989 Nov 1;62(5):372–8.
52. Parnell A, Swanevelder J. High transvalvular pressure gradients on intraoperative transesophageal echocardiography after aortic valve replacement: what does it mean? *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2009;1(4):7–18.
53. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 31]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/>
54. Tarantini G, Nai Fovino L, D'Errigo P, Rosato S, Barbanti M, Corrado T, et al. Factors influencing the choice between transcatheter and surgical treatment of severe aortic stenosis in patients younger than 80 years: Results from the OBSERVANT study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019 Aug 18;95.
55. Paparella D, Santarpino G, Malvindi PG, Moscarelli M, Marchese A, Guida P, et al. Minimally invasive surgical versus transcatheter aortic valve replacement: A multicenter study. *IJC Heart & Vasculature*. 2019 Jun 1;23:100362.

56. Oancea A, Furnică C, Chistol RO, Mitu F, Leon-Constantin MM, Tinică G. Surgical versus Transvalvular Aortic Valve Replacement in Elderly Patients—The Impact of Frailty. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Oct 10;11(10):1861.
57. Ziv-Baran T, Zelman RB, Dombrowski P, Schaub AE, Mohr R, Loberman D. Surgical versus trans-catheter aortic valve replacement (SAVR vs TAVR) in patients with aortic stenosis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov 11;98(45):e17915.
58. Ando T, Adegbala O, Villablanca PA, Briasoulis A, Takagi H, Grines CL, et al. In-hospital outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in non-teaching hospitals. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Apr 1;93(5):954–62.
59. Gaede L, Blumenstein J, Eckel C, Grothusen C, Tiyerili V, Sötemann D, et al. Transcatheter-based aortic valve replacement vs. isolated surgical aortic valve replacement in 2020. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(8):924–33.
60. Çelik M, Milojevic M, Durko AP, Oei FBS, Bogers AJJC, Mahtab EAF. Comparative study of male and female patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2023 Feb 1;36(2):ivad019.
61. Lowenstern A, Sheridan P, Wang TY, Boero I, Vemulapalli S, Thourani VH, et al. Sex disparities in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Am Heart J*. 2021 Jul;237:116–26.
62. Iribarren AC, AlBadri A, Wei J, Nelson MD, Li D, Makkar R, et al. Sex differences in aortic stenosis: Identification of knowledge gaps for sex-specific personalized medicine. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2022 Sep 1;21:100197.
63. Mack MC, Szerlip M, Herbert MA, Akram S, Worley C, Kim RJ, et al. Outcomes of Treatment of Nonagenarians With Severe Aortic Stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jul;100(1):74–80.
64. Faggiano P, Frattini S, Zilioli V, Rossi A, Nistri S, Dini FL, et al. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process. *International Journal of Cardiology*. 2012 Aug 23;159(2):94–9.
65. Feldman DR, Romashko MD, Koethe B, Patel S, Rastegar H, Zhan Y, et al. Comorbidity Burden and Adverse Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc*. 2021 May 7;10(10):e018978.

66. Elgendy IY, Mahmoud AN, Elbadawi A, Elgendy AY, Omer MA, Megaly M, et al. In-hospital outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for nonagenarians. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Apr 1;93(5):989–95.
67. Al-Hawwas M, Marmagkiolis K, Mehta JL. The Impact of Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement on Left Ventricular Remodeling. *The American Journal of Cardiology.* 2017 Oct;120(7):1198–202.
68. Kamon T, Kaneko H, Kiriyaama H, Itoh H, Fujii K, Kumazawa R, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Japan — Analysis of a Nationwide Inpatient Database —. *Circ Rep.* 2(12):753–8.
69. Hecht S, Zenses AS, Bernard J, Tastet L, Côté N, de Freitas Campos Guimarães L, et al. Hemodynamic and Clinical Outcomes in Redo-Surgical Aortic Valve Replacement vs. Transcatheter Valve-in-Valve. *Struct Heart.* 2022 Oct 28;6(6):100106.
70. O’Sullivan CJ, Stortecky S, Heg D, Pilgrim T, Hosek N, Buellesfeld L, et al. Clinical outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal.* 2013 Nov 21;34(44):3437–50.
71. Zorn GL, Little SH, Tadros P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, et al. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: A randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Apr;151(4):1014–22, 1023.e1-3.
72. Takagi H, Ando T, Umemoto T, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of effects of transcatheter versus surgical aortic valve replacement on left ventricular ejection fraction and mass. *Int J Cardiol.* 2017 Jul 1;238:31–6.
73. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Larocheilière R, et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation.* 2010 Nov 9;122(19):1928–36.
74. Vohra HA, Whistance RN, de Kerchove L, Glineur D, Noirhomme P, El Khoury G. Influence of higher valve gradient on long-term outcome after aortic valve repair. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013 Jan;2(1):30–9.

75. Kim SJ, Samad Z, Bloomfield GS, Douglas PS. A critical review of hemodynamic changes and left ventricular remodeling after surgical aortic valve replacement and percutaneous aortic valve replacement. *American Heart Journal*. 2014 Aug;168(2):150-159.e7.
76. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. Comparison of Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Jun;61(25):2514–21.
77. Little SH, Oh JK, Gillam L, Sengupta PP, Orsinelli DA, Cavalcante JL, et al. Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Valve Replacement in Patients at High Risk for Surgery. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016 Jun;9(6):e003426.
78. Giannini C, Petronio AS, Nardi C, De Carlo M, Guarracino F, Delle Donne MG, et al. Left Ventricular Reverse Remodeling in Percutaneous and Surgical Aortic Bioprostheses: An Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011 Jan 1;24(1):28–36.
79. Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, Altwegg L, Dumont E, Thompson C, et al. Comparison of the Hemodynamic Performance of Percutaneous and Surgical Bioprostheses for the Treatment of Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 May 19;53(20):1883–91.
80. Fairbairn TA, Steadman CD, Mather AN, Motwani M, Blackman DJ, Plein S, et al. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2013 Aug 15;99(16):1185–91.
81. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187–98.
82. Grubitzsch H, Zobel S, Christ T, Holinski S, Stangl K, Treskatsch S, et al. Redo procedures for degenerated stentless aortic xenografts and the role of valve-in-valve transcatheter techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Apr 1;51(4):653–9.
83. Silaschi M, Wendler O, Seiffert M, Castro L, Lubos E, Schirmer J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation versus redo surgical aortic valve replacement in patients with failed aortic bioprostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Jan;24(1):63–70.

84. Erlebach M, Wottke M, Deutsch MA, Krane M, Piazza N, Lange R, et al. Redo aortic valve surgery versus transcatheter valve-in-valve implantation for failing surgical bioprosthetic valves: consecutive patients in a single-center setting. *J Thorac Dis.* 2015 Sep;7(9):1494–500.

## 10. ŽIVOTOPIS

Vesna Pečevski rođena je 24. veljače 1999. godine u Varaždinu. Osnovnu školu završila je u Lepoglavi, a nakon toga opću gimnaziju u Ivancu. 2017. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila je dvije godine demonstrator na Katedri za anatomiju, edukator projekta „THE Talk“ i „budi mRAK“ za što je nagrađena posebnom Dekanovom nagradom za promociju i doprinos ugledu Fakulteta u akademskoj godini 2020/2021. Dobitnica je Dekanove nagrade za najbolju studenticu pete godine u akademskoj godini 2021./2022. Nagrađena je Rektorovom nagradom za „veliki“ timski znanstveni i umjetnički rad u akademskoj godini 2022./2023. Dvije godine bila je dio vodstva Studentske sekcije za kardiologiju. Autorica je nekoliko znanstvenih radova s kojima je sudjelovala na kongresima CROSS (Croatian Student Summit), Međunarodnom kongresu Društva nastavnika obiteljske medicine i Simpoziju studenata bioloških usmjerenja. Govori engleski i njemački jezik za kojeg posjeduje službenu diplomu DSD C1 (Deutsches Sprachdiplom).