

# Usporedba ishoda zamjene aortnog zaliska klasičnim postupkom i minimalno invazivnim pristupom u pretilih pacijenata

---

Ninčević, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:612273>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-15**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Ana Ninčević**

**Usporedba ishoda zamjene aortnog zaliska klasičnim postupkom i minimalno  
invazivnim pristupom u pretelih pacijenata**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Specijalističkom odjelu za kardijalnu kirurgiju odraslih Klinike za kardijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Hrvoja Gašparovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Korištene kratice:

ACEi	Inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg-enzima
AR	Aortalna regurgitacija
ARB	Blokator receptora angiotenzina
ArS	Aritmetička sredina
AS	Aortalna stenoza
AV	Atrioventrikularni blok
AVA	eng. aortic valve area, područje aortnog zaliska
AVR	eng.aortic valve replacement
AZ	Aortalni zalistak
BIS	Bolnički informacijski sustav
BMI	Indeks tjelesne mase, od eng. Body Mass Index
BSA	Površina tijela
CABG	Aortno-koronarno premoštenje
CAD	eng. coronary artery disease
COPD	eng. chronic obstructive pulmonary disease
CPB	eng. cardiopulmonary bypass, kardiopulmonalna premosnica
CVVHD	kontinuirana venska hemodijaliza, od eng. Continuous Venovenous Hemofiltration
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejekcijska frakcija
EKG	Elektrokardiogram
ES	Endotelne stanice
ES2	eng. <i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation 2</i>
FA	Fibrilacija atrijska
HTN	Hipertenzija
IE	infektivni endokarditis
JIL	Jedinica intenzivnog liječenja
KBC	Klinički bolnički centar
KVB	Kardiovaskularna bolest
LV	Lijeve ventrikul
LVEF	Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula
LVEDP	left ventricular end-diastolic pressure
LVEDD	Unutarnja dimenzija lijeve klijetke u dijastoli, LV end-diastolic dimension
LVH	Hipertrofija lijevog ventrikula, od eng. Left ventricular hypertrophy
LVOT	Izlazni trakt lijeve klijetke, od eng. Left ventricular outflow tract
MCS	eng. mechanical circulatory support

Mini-AVR	eng. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement
MR	Magnetska rezonanca
MS	Minimalna sternotomija
NoviPM	Novougrađeni pace-maker
NYHA	New York Heart Association
PS	Puna sternotomija
RCT	eng. randomized controlled trial
RTG	Rentgenogram
SD	Standardna devijacija
SSG	Srednji sistolički gradijent
STEMI	Infarkt miokarda sa ST elevacijom, od eng. ST-elevation myocardial infarction
SURD-AVR	eng. sutureless and rapid deployment sutureless and rapid-deployment aortic valves replacement
TAVI	Transkateterska zamjena aornog zaliska, od eng. Transcatheter aortic valve implantation
TEE	Transezofagealni ultrazvuk srca
TV	Tjelesna visina
TT	Tjelesna težina

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Anatomija aortnog zaliska .....	1
1.2. Patologija/bolesti aortnoga zaliska.....	2
1.2.1. Aortna stenoza .....	2
1.2.2. Aortna regurgitacija .....	5
1.2.3. Infektivni endokarditis.....	6
1.3. Epidemiologija .....	7
1.4. Pretilost.....	8
1.5. Indikacije za kiruršku zamjenu aortalnog zaliska.....	11
1.5.1. Indikacije za kirurško liječenje aortalne stenoze .....	12
1.5.2. Indikacije za kirurško liječenje aortne regurgitacije .....	14
1.6. Postupci izvođenja operacija .....	15
1.6.1. Postupak izvođenja zamjene aortnog zaliska klasičnim pristupom .....	15
1.6.2. Postupak izvođenja zamjene aortnog zaliska minimalno invazivnom tehnikom.....	16
1.7. Izvantjelesna cirkulacija .....	17
1.8. EuroScore II model procjene rizika .....	17
2. Hipoteza .....	19
3. Ciljevi rada .....	20
4. Ispitanici i metode .....	21
5. Rezultati .....	23
6. Rasprava.....	28
7. Zaključak .....	32
8. Zahvale.....	33
Reference .....	34
Životopis.....	37

## Sažetak

Naslov: Usporedba ishoda zamjene aortnog zaliska klasičnim postupkom i minimalno invazivnim pristupom u pretilih pacijenata

Autor: Ana Ninčević

Cilj ovog rada bio je usporediti ishode nakon operacije aortnog zaliska klasičnim postupkom i minimalno invazivnim pristupom u pretilih pacijenata. U ovu retrospektivnu studiju bilo je uključeno 411 pacijenata s izoliranom zamjenom aortnog zaliska i tjelesnim indeksom mase većim od 30 kg/m<sup>2</sup> na Klinici za kardijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, operiranih u periodu od 2009. do 2020. godine.

Hipoteza je glasila kako pretili pacijenti nakon operacije aortnog zaliska klasičnim postupkom imaju češće perioperativne komplikacije u odnosu na pretile pacijente operirane minimalno invazivnim pristupom.

Statistički analizirani podaci bili su: EuroScore2, trajanje ekstrakorporalne cirkulacije, vrijeme klemane aorte, 30-dnevni mortalitet, broj dana provedenih u Jedinici intenzivnog liječenja, postoperativna fibrilacija atrijska, kontinuirana venska hemodijaliza, mehanička potpora cirkulaciji, postoperativno ugrađeni pace-maker, mehanička ventilacija te infekcija rane. Obrađenim podacima dokazano je kako postoji statistički značajna razlika u pacijenata operiranih minimalno invazivnim pristupom u odnosu na one pacijente operirane konvencionalnim pristupom za broj dana provedenih na Jedinici intenzivnog liječenja ( $p=0,040$ ), za postoperativnu fibrilaciju atrijsku ( $p=0,000$ ) i postoperativnu kontinuiranu vensku hemodijalizu ( $p=0,036$ ). Ne postoji statistički značajna razlika za 30-dnevni mortalitet ( $p=0,888$ ) što govori u prilog sigurnosti odabira minimalno invazivne kirurgije kod zamjene aortnog zaliska.

Ključne riječi: kirurška zamjena aortnog zaliska, minimalno invazivna kardijalna kirurgija, pretilost

## Summary

Title: Comparison of outcomes of aortic valve replacement with a classical procedure and a minimally invasive technique in obese patients

Author: Ana Ninčević

Aim of this study was to compare the outcomes after aortic valve surgery using the classical procedure and the minimally invasive approach in obese patients. This retrospective study included 411 patients with isolated aortic valve replacement and a body mass index greater than 30 kg/m<sup>2</sup> at the Department of Cardiac Surgery of the Clinical Hospital Center Zagreb, operated between 2009 and 2020.

The hypothesis was that patients after aortic valve surgery with a classical procedure had more frequent perioperative complications compared to obese patients operated with a minimally invasive approach.

Statistically analyzed data were: Euroscore2, length of extracorporeal circulation, aortic clamp time, 30-day mortality, number of days spent in the Intensive Care Unit, postoperative atrial fibrillation, continuous venous hemodialysis, mechanical circulatory support, postoperative implanted pacemaker, mechanical ventilation, and wound infection. The processed data proved that there is a statistically significant difference in patients operated with a minimally invasive approach compared to the patients operated with a conventional approach for the number of days spent in the Intensive Care Unit ( $p=0.040$ ), for postoperative atrial fibrillation ( $p=0.000$ ) and for postoperative continuous venous hemodialysis ( $p=0.036$ ). There is no statistically significant difference for 30-day mortality ( $p=0.888$ ), which speaks in favor of the safety of choosing minimally invasive surgery for aortic valve replacement.

Key words: surgical aortic valve replacement, minimally invasive cardiac surgery, obesity



## 1. Uvod

### 1.1. Anatomija aortnog zaliska

Aortni zalistak je jedan od četiri srčana zaliska (mitralni, plućni i trikuspidalni su preostala tri). Nalazi se u korijenu aorte, a povezuje izlazni trakt lijeve klijetke (LVOT) s ascendentnom aortom. Njegova glavna funkcija je omogućiti protok krvi iz lijevog ventrikula (LV) u sistemska cirkulaciju tijekom sistole, kada je zalistak otvoren, te spriječiti regurgitaciju krvi u LV tijekom dijastole, kada je zalistak zatvoren. Kada se srce gleda odozgo aortni zalistak je u središnjem dijelu srca, vezan za sve srčane komore i ostala tri zaliska. Srčani zalisci su stabilizirani gustim vlaknastim tkivom koje okružuje sva četiri zaliska (1).

Aortni zalistak se sastoji od tri aortna listića (kuspisa), tri vlaknasta međulisna trokuta i tri Valsalvina sinusa (1).

Budući da moduliraju kretanje samog zaliska najvažnije strukture aortnog zaliska su aortni listići/kuspisi, a svaki je nazvan prema odgovarajućem Valsalvinom sinusom koji ga podupire (2).

Tri polumjesečna kuspisa su:

- a) desni koronarni kuspis
- b) lijevi koronarni kuspis
- c) nekoronarni (stražnji) kuspis.

Kuspisi su formirani od vlaknaste jezgre (intersticijskih stanica zaliska, glatkih mišićnih stanica) i endotelnih stanica (ES). ES pokrivaju površinu aorte i ventrikula i osiguravaju međusklop između krvi i zalistka (3) (4).

Glavne komponente svakog kuspisa su slobodni rub, rub pričvršćen za korijen aorte, lunule, trbuh i pričvršćivači kuspisa. Na slobodnom rubu kuspisa vlaknasta jezgra je zadebljana, posebno u svom centralnom dijelu, što je poznato kao Arantijev nodul (4). Slobodni rub svakog kuspisa prekriven je slobodnim rubom susjednog kuspisa tijekom zatvaranja zalistka. Lunule triju kuspisa predstavljaju zonu apozicije, odnosno područje na ventrikularnoj površini zaliska, odnosno mjesto gdje se susreću susjedni kuspisi prilikom zatvaranja zaliska. Ostatak dijela kuspisa koji se nalazi ispod lunula je trbuh i predstavlja dio zaliska koji se ne pokriva. Formiraju se prilozi svakog kuspisa u polumjesečastom obliku i spajaju stijenku korijena aorte s aortnim zalistkom. Šarke susjednih listića se sastaju na razini sinotubularnog spoja i tako spojeni tvore vlaknastu zonu poznatu kao komisura. Dakle, aortni zalistak ima tri komisure (1). Komisure su dodirne točke između kuspisa i stijenke aorte (4).

Zahvaljujući polumjesečnoj formi, listići, tj. kuspisi pričvršćeni za stijenku korijena aorte, formiraju tri međulisna trokuta. Pojedini trokut se nalazi između priloga dvaju susjednih kuspisa i između dva susjedna Valsalvina sinusa (1).

Tri Valsalvina sinusa su razmaci između svakog kuspisa i luminalne površine stijenke korijena aorte. Oni tvore tri izbočine od kojih svaki odgovara pripadajućem sinusu (1) (4). Valsalvini sinusi su dobili ime po koronarnoj arteriji čije se ishodište nalazi unutar ili blizu svakog sinusa (desni, lijevi koronarni, i nekoronarni) (1). Greben na vrhu sinusa tvori kružno definiran prsten od zadebljane stijenke aorte, a naziva se sinotubularni spoj te predstavlja točku prijelaza korijena aorte u uzlaznu aortu. Sinusi osiguravaju potreban prostor za neograničeno otvaranje listića tijekom sistole (1) (4).

Korijen aorte smatra se centralnim dijelom srca poput mosta između lijeve klijetke i uzlazne aorte. Sa svoje unutarnje i vanjske površine, korijen aorte je povezan sa svim srčanim komorama: lijevom klijetkom, lijevom pretkomorom, desnom klijetkom i desnom pretkomorom. To ga čini ključnim za funkcioniranje glavnih srčanih komora. Duboko poznavanje anatomskog okruženja korijena aorte ključno je za kirurga koji pokušava poštedjeti ili popraviti insuficijentni aortni zalistak (1).

## 1.2. Patologija/bolesti aortnoga zaliska

### 1.2.1. Aortna stenoza

Aortna stenoza (AS) je suženje otvora aortne valvule zbog promijenjenih aortnih kuspisa, s posljedičnom opstrukcijom i otežanim izbacivanjem krvi kroz aortni zalistak tijekom sistole (5) (6). Površina normalnog aortalnog zaliska (AVA eng. aortic valve area) je između 3 i 4 cm<sup>2</sup>. Simptomi se tek pojavljuju kada se površina zaliska smanji na jednu četvrtinu u odnosu na normalnu površinu (6).

Najčešći uzroci aortne stenoze (AS) u svijetu su:

- a) bikuspidni aortni zalistak, gdje su kvržice sklone ranijem progresivnom zadebljanju i kalcifikaciji s godinama
- b) kalcificirana degeneracija, koja počinje u podnožju listića i napreduje prema rubovima listića, a komisure ostaju otvorene
- c) reumatska groznica koja stvara komisurnu fuziju sa zadebljanjem listića i fibrozom, što rezultira trokutastim otvorom aortnog zaliska (4) (5) (7).

AS je krajnji rezultat upalnog procesa uzrokovanog oštećenjem endotela zbog mehaničkog stresa, prodiranja lipida što dovodi do fibroze, zadebljanja listića i konačno kalcifikacije. Kalcificirana AS uzrokuje povećanu ukočenost listića i suženi otvor aortnog zaliska (8).

Bikuspidni zalistak najčešće nastaje fuzijom desnog i lijevog koronarnog listića, što rezultira većim prednjim i manjim stražnjim listićem, s obje koronarne arterije koje proizlaze iz prednje kvržice (u 80% slučajeva). Fuzijom desnog i nekoronarnog listića nastaje veći desni i manji lijevi listić, s jednom koronarnom arterijom koja izlazi iz svakog kuspisa što je rjeđe (u 20% slučajeva) (7). Zbog same anatomije zaliska, protok kroz valvulu je poremećen te dolazi do oštećenja iste i posljedično fibroze i kalcifikacije (5).

Kalcifikacija trikuspidalne aortne valvule najizraženija je u središnjim i bazalnom dijelu svakog listića dok je komisuralna fuzija odsutna, što rezultira sistoličkim otvorom u obliku zvijezde. Kalcifikacija bikuspidnog zaliska često je asimetričnija. Ozbiljnost kalcifikacije zalistaka može se ocjenjivati kao blaga (nekoliko područja guste ehogenosti s malo akustičnog zasjenjenja), umjerena (više većih područja guste ehogenosti) ili teška (opsežno zadebljanje i povećana ehogenost s istaknutom akustičnom sjenom) (7).

Reumatska bolest gotovo uvijek zahvaća i mitralnu valvulu, tako da je reumatska bolest aortne valvule popraćena reumatskim promjenama mitralne valvule (7) (5). Nakon preboljele reumatske groznice do simptoma dolazi za 20-30 godina (5). Reumatska AS je karakteriziran komisurnom fuzijom, što rezultira trokutastim sistoličkim otvorom, sa zadebljanjem i kalcifikacijama koji su najizraženiji duž rubova kvržica (7) (5). Takvo ušće se često ne može u potpunosti niti zavoriti te je aortnoj stenozi često pridružena aortna insuficijencija.

Tablica 1. AHA smjernice za podjelu težine aortne stenoze (4)

	Blaga	Umjerena	Teška
<b>AVA (cm<sup>2</sup>)</b>	1,5 – 2,5	1,0 – 1,5	< 1,0
<b>Srednji gradijent tlaka (mmHG)</b>	15 - 25	25 – 40	> 40
<b>Maksimalna brzina protoka (m/s)</b>	< 3,0	3,0 – 4,0	> 4,0

Degeneracija aortnog zaliska je stanje koje obuhvaća cijeli spektar od blage, asimptomatske aortne skleroze preko umjerene pa sve do teške aortne stenoze. Blaga AS definira se površinom zaliska od 1,5 do 2,5cm<sup>2</sup> ili sa srednjim aortnim gradijentom 15 do 25 mmHg. Umjerena AS definira se površinom zaliska od 1,0 do 1,5 cm<sup>2</sup> ili sa srednjim aortnim

gradijentom 25 do 40 mmHg kod normalnog protoka. Teška AS se definira površinom zaliska manjom od 1cm<sup>2</sup> ili sa srednjim aortnim gradijentom većim od 40 mmHg (4). U Tablici 1 možemo vidjeti smjernice za podjelu težine AS. Jedna od najvažnijih značajki za napredovanje aortne stenoze jest fibroza. Ona je definirana prekomjernim rastom, stvrdnjavanjem i ožiljkavanjem različitih tkiva i pripisuje se prekomjernom taloženju komponenata ekstracelularnog matriksa uključujući kolagen (3) (1). Potencijalno uključen peptid u patogenezu fibroze aortnog zaliska je i transformirajući faktor rasta- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) koji potiče stvaranje i taloženje ekstracelularnog matriksa. Osim fibroze, ključnu ulogu u progresiji AS ima ispreplitanje i zajednički učinak angiogeneze, upale i krvarenja (7).

Procjenjuje se da će samo 9% sklerotičnih aortnih zalistaka predstavljati progresiju u bilo koji stupanj stenoze unutar 5 godina. S obzirom da stenozu aortnog zaliska karakterizira opsežno zadebljanje, kalcifikacija te fibroza zalistaka i ograničeno kretanje zaliska, to u teškim slučajevima rezultira smanjenim otvorom zaliska i naposljetku simptomima zatajenja srca (1).

Primarni hemodinamski parametri preporučeni za kliničku procjenu težine AS-a su:

- AS vršna brzina mlaza
- Srednji transvalvularni gradijent tlaka
- Područje aortnog zaliska po jednadžbi kontinuiteta (AVA) (7)

Aortna stenoza (AS) je postala najčešća primarna bolest srčanih zalistaka i važan uzrok kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Stoga zlatni standard za dijagnozu i evaluaciju AS je ehokardiografija, ujedno i primarna neinvazivna slikovna metoda za procjenu AS. Dijagnostička kateterizacija srca se više ne preporučuje osim u rijetkim slučajevima kada ehokardiografija nije moguća ili nije u skladu s kliničkim podacima (7).

Klinička slika. S razvojem bolesti se očituju simptomi, često već kod kritične aortne stenoze. Glavni simptomi su: zaduha, bol u prsištu i sinkopa. Od pojave simptoma klinički tijek se brzo razvija i ukoliko se na vrijeme ili neadekvatno liječi tada je preživljenje 2-5 godina (5). U fizikalnom nalazu karakterističan je pulsni val male amplitude i kašnjenja za kontrakcijom LV (pulsus parvus et tardus), a najbolje je uočljiv kod zajedničke karotidne arterije. Palpacijom iktusa osjeti se snažan srčani impuls. Auskultacijom projekcije aortnog zaliska čuje se ejekcijski sistolički šum sa širenjem u vrat! Šum počinje nakon S1, a završava početkom S2, po tipu krešendo-dekrešendo (5).

Dijagnostika. EKG-om je najčešće vidljiva hipertrofija lijeve klijetke, ponekad i pretklijetke uz smetnje provođenja kao što su prednji lijevi fascikularni blok, blok lijeve ili desne grane, produžen pQ interval, potpuni AV blok. Rendgenogramom je srčana sjena u donjem lijevom

dijelu zaobljena, aorta post-stentotički dilatirana, mogu se vidjeti kalcifikacije, znakovi plućne kongestije. Ehokardiografija jest zlatni standard u dijagnostici aortne valvule. Može se vidjeti mjesto opstrukcije na subvalvularnoj, valvularnoj ili supralvalvularnoj razini. Detaljno su prikazane promjene poput kalcifikacije kuspisa, smanjene pokretljivosti i nedovoljnog otvaranja kuspisa tijekom sistole te eventualne urođene mane. Može se izmjeriti debljina stijenke lijeve klijetke, dimenzije srčanih zalistaka, može se izračunati volumen na kraju dijasole i na kraju sistole te ejekcijska frakcija. Doplerska metoda nam omogućuje mjerenje sistoličke brzine protoka kroz ušće iz čega se može izračunati maksimalni i srednji transvalvularni gradijent tlaka. Od bitnog nam je značaja jer se izračunava površina aortnog ušća (eng. aortic valve area AVA). Kateterizacija srca i angiokardiografija su korisne pri isključenju koronarnih bolesti prije operacijskog zahvata (5) (6) (8).

### 1.2.2. Aortna regurgitacija

Aortna regurgitacija jest vraćanje krvi iz aorte u lijevu klijetku tijekom dijasole (5). Nepravilna ili nepotpuna koaptacija kuspisa zalistaka aorte dovodi do regurgitacije aortne valvule (AR) (6). AR može biti akutna (uzrokovana endokarditisom, traumom ili disekcijom), ili kronična (kao posljedica bikuspidnog zaliska, bolestima veziva,...) (5) (6).

S vremenom nastaje volumno opterećenje LV te posljedično dolazi do ekscentrične hipertrofije LV što znači da se hipertrofija LV razvija usporedno s promjerom šupljine tako da je debljina stijenke ista. Ovisno o težini insuficijencije udarni volumen je 2 ili 4 puta veći u srednjoj, odnosno teškoj AR. Bitan je i teledijasolički tlak koji je zbog povratka volumena krvi nizak u aorti pa se sukladno time smanjuje i otpor istiskivanju krvi iz LV u aortu tijekom sistole. Kirurški rezultati su lošiji što je veći volumen na kraju sistole (5).

Klinička slika. Zahvaljujući kompenzacijskim mehanizmima može proći 20-30 godina prije negoli se pojave simptomi. Najčešći simptomi na koje se pacijent žali su: izražene pulsacije karotidnih arterija, palpitacije i to najčešće u ležećem položaju, zaduha, paroksizmalna noćna dispneja, opća slabost, znojenje,... Fizikalnim pregledom se utvrđuje sistolička pulsacija karotidnih arterija, Quinckeov znak (pritiskom na nokat vidljive su kapilarne pulsacije), pritiskom na femoralnu arteriju čuje se sistolički šum. Palpacijom iktusa zamjećuje se pomak ulijevo i dolje te snažan i širok iktus. Znakovit je arterijski puls s brzim usponom, visokom amplitudom i brzim povlačenjem tzv. Corriganovo bilo, *pulsus celer et altus*. Auskultacijski se može čuti dijasolički šum ponajbolje dok je pacijent nagnut prema naprijed (5).

Dijagnostika. U EKG-u kod teške insuficijencije postoji izražena hipertrofija LV. RTG-om se vidi povećana srčana sjena patkasta oblika. Ehokardiografski uočavaju se zadebljani ili

kalcificirani kuspisi koji se ne mogu dovoljno zatvoriti pri dijastoli. Vidljiva je povećana šupljina LV. Obojenim doplerom je vidljiv regurgitacijski mlaz u LV. Kateterizacija srca i angiokardiografija se koriste kao prijeoperacijska obrada s uštrcavanjem kontrasta u uzlaznu aortu. Razlikujemo 4 stupnja insuficijencije: 1+ u blagoj AR manja količina kontrasta ulazi u LV i nikada ne ispunjava cijelu šupljinu LV. 2+ blaga do srednja AR više kontrasta u svakoj dijastoli uđe u LV i ispunjava cijelu šupljinu. 3+ srednje teška AR cijela se šupljina zatamni kao i uzlazna aorta. 4+ teška AR jako zatamnjena šupljina LV, i kontrast je intenzivniji u LV negoli u ascedentnoj aorti (5) (6) (8). U Tablici 2 može se vidjeti klasifikacija težine AR.

Aortna regurgitacija (AR) je podijeljena na primarne abnormalnosti kvržica zalistaka i na sekundarne abnormalnosti potpornih struktura aortnog zalistka (tj. korijen i prsten aorte) (9) (4). Oko 80% odraslih osoba s AS također ima AR. U ovoj situaciji bitno je izvješćivanje preciznih kvantitativnih podataka stupnja težine stenozе i regurgitacije u svrhu daljnjeg kliničkog odlučivanja (9).

Tablica 2. Klasifikacija aortne regurgitacije po težini (10)

	Blaga	Umjerena	Teška
Stupanj	1 +	2 +	3 – 4 +
<b>Količina mlaza</b>	< 25% LVOT	25 - 65% LVOT	> 65% LVOT
<b>Širina vene contracta (cm)</b>	< 0,3	0,3 - 0,6	> 0,6
<b>Volumen regurgitacije (ml po otkucaju)</b>	< 30	30 - 59	≥ 60
<b>Frakcija regurgitacije (%)</b>	< 30	30 - 49	≥ 50
<b>Područje otvora regurgitacije (cm<sup>2</sup>)</b>	< 0,10	0,10 – 0,29	≥ 0,30

### 1.2.3. Infektivni endokarditis

Infektivni endokarditis (IE) jest mikrobna infekcija endotela miokarda. Najčešći uročnici infektivnog endokarditisa nativnih zalistaka u približno 80% su streptokoki i stafilokoki. Najčešći su streptococcus viridans (zbog svoje velike sposobnosti adherencije na endokard i česte prisutnosti u krvi s obzirom da je dio normalne flore u orofarinksu i GI), streptococcus bovis, s streptococcus fecalis. Od stafilokoka je aureus kao najčešći uzročnik akutnog bakterijskog endokarditisa na umjetnim zaliscima. Za napomenuti je kako su gljivice sve češći uzročnici IE,

posebno iz rodova *Candida* i *Aspergillus*, a osobito u bolesnika na parenteralnoj prehrani, te dugotrajnoj antibiotskoj i kortikosteroidnoj terapiji (5) (11).

Infektivni endokarditis je najteža i potencijalno razorna komplikacija bolesti srčanih zalistaka, bilo da se radi o nativnom endokarditisu zaliska, endokarditisu protetskog zaliska ili infekciji na nekom srčanom uređaju. Sve starija populacija s degenerativnom bolešću srčanih zalistaka i porastom stafilokoknih infekcija pridonijeli su povećanju prevalencije IE u posljednjih 30 godina. Bez liječenja, IE je gotovo jednako smrtonosan. Embolije iz te vegetacije uzrokuju moždani udar, mikotične aneurizme te srodne fenomene. Mikrobiologija IE varira ovisno o tome je li zalistak prirodni ili protetski, te je li infekcija stečena u zajednici ili povezana sa zdravstvenom skrbi. Kirurško liječenje treba razmotriti u bolesnika sa znakovima zatajenja srca, s teškom disfunkcijom zalistaka, protetskim PVE, u slučaju invazije s paravalvularnim apscesom ili srčanim fistulama, rekurentnom sistemskom embolizacijom, velikim pokretnim vegetacijama i perzistentna sepsa (11) (12).

### 1.3. Epidemiologija

Aortoskleroza kao rani stadij stenozе aortnog zaliska je najčešći oblik bolesti zalistaka u odraslih. Otprilike 1-4% populacije starije od 65 godina ima neki oblik aortne stenozе (5). Najčešći uzroci AS su kalcificirana stenozа trikuspidnog zaliska, bikuspidalni aortni zalistak sa superponiranim kalcificiranim promjenama i reumatska bolest zalistaka (7). Smatra se da je bikuspidni aortni zalistak najčešći kongenitalni defekt zalistaka koji uzrokuje AS. Bikuspidni aortni zalistak, odnosno aortni zalistak s dva listića pogađa 0,4-2,25% opće populacije. Dok je prevalencija bikuspidalnog aortnog zaliska u djece oko 0,5-1%. Također je poznato kako bolesnici s bikuspidalnom valvulom razvijaju degenerativnu AS prije negoli oni s trikuspidalnom AS (3). Trikuspidni zalisci prevladavaju u starijih osoba (>75 godina), a bikuspidni zalisci su češći u mlađih bolesnika (dob < 65 godina).

Iako je reumatski AS postao rijedak u Europi i Sjevernoj Americi, još uvijek prevladava diljem svijeta (7). U Europi i Sjevernoj Americi, kalcificirana AS predstavlja daleko najčešću etiologiju s prevalencijom bikuspidnih naspram trikuspidnih aortnih zalistaka (7).

U razvijenom svijetu postotak uzroka AS se mijenja ovisno o dobi tako da vrijedi:

- a) <70 godine starosti: bikuspidni 50%, reumatski 25%, degenerativna kalcifikacija 18%;
- b) >70 godine starosti: degenerativna kalcifikacija 48%, reumatski 23%, bikuspidni 21% (4).

Prevalencija aortne stenozе raste s godinama, u prosjeku 0,2% u skupini od 50 do 59 godina i povećava se na 9,8% u skupini od 80 do 89 godina (8). Simptomatska aortna stenozа brzo

je fatalna; ako se ne liječi godišnja smrtnost je 25%, s prosječnim preživljavanjem od samo 2 do 3 godine (8).

#### 1.4. Pretilost

Pretilost je stanje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva u organizmu. U kliničkoj praksi obično se procjenjuje prema indeksu tjelesne mase (engl. body mass indeks BMI), a izražava se kao omjer tjelesne težine u kilogramima podijeljeno s visinom u kvadratnom metru ( $\text{kg/m}^2$ ). Prema kriterijima Svjetske Zdravstvene Organizacije ako osoba ima BMI veći od  $25 \text{ kg/m}^2$  ona je prekomjerno teška, a pretila ako je BMI veći od  $30 \text{ kg/m}^2$  (5) (13) (14). Postoji povezanost između BMI i rizika od mortaliteta/morbiditeta. BMI iznad  $30 \text{ kg/m}^2$  jasno je povezana s povećanim rizikom morbiditeta/smrtnosti (13).

Epidemiologija. U Europi je više od polovine osoba od 35 do 65 godine života prekomjerno teško ili pretilo, s nešto većom prevalencijom u žena u odnosu na muškarce. Zabrinjavajuće je što je sve veći porast pretilosti među djecom (10-30% djece dobi od 7-11 godina). Iako je u obrnuto proporcionalnom odnosu sa socioekonomskim statusom, pretilost se povećava kako u razvijenim industrijskim zemljama tako i u zemljama u razvoju te postaje sve veći i bitniji javnozdravstveni problem (5) (15). Global Burden of Disease Obesity Collaborators procijenila je kako više od 603,7 milijuna odraslih osoba je pretilo. Također je procijenila da povišene vrijednosti BMI su bile odgovorne za 4 milijuna smrtnih slučajeva u 2015. godini, od čega se dvije trećine pripisuje kardiovaskularnim bolestima (13).

Raspodjela masnog tkiva. Postoje dva tipa masnog tkiva: visceralno i subkutano. Osim što se razlikuju prema smještaju postoji i njihova funkcionalna različitost. Visceralno masno tkivo luči citokine (adipokine) koji se izlučuju u portalni venski sustav. Visceralni, odnosno abdominalni tip pretilosti sa sobom nosi veći rizik komplikacija nego supkutani (5). Najraširenije metode mjerenja visceralnog masnog tkiva su mjerenjem struka i izračunavanjem omjera opsega struka i bokova. Omjer ne bi trebao biti veći od 0,8 u žena, odnosno 1 u muškaraca (5).

Etiološki, postoje primarni i sekundarni uzroci pretilosti. Primarni uzroci su: genetički čimbenici (etnički, oštećenje jednog gena, polimorfizmi), okolišni čimbenici (dostupnost hrane, reklamiranje hrane, obiteljske okolnosti, zdravstveni odgoj) te ponašanje (sjedilački način života, hrana bogata energijom, velike porcije, pića bogata šećerom). Iako su pojedinačni čimbenici dovoljni za razvoj pretilosti, najčešće je riječ o kombinaciji genetskih (30-40%) i okolišnih čimbenika (60-70%). Od genetičkih čimbenika tu su: Prader-Willijev sindrom,



Laurence-Moon-Biedlov sindrom, Alstrom-Hallgrenov sindrom, multipla simetrična lipomatoza. Dijetom inducirana termogeneza, smanjena termogeneza, smanjena tjelesna aktivnost, lijekovi kao što su antipsihotici (olanzapin), antidepresivi (triciklički, SSRI) litij, kortikosteroidi, oralni kontraceptivi, inzulin, antikonvulzivi (fenitoin, natrijev valproat). Pretilost može biti i posljedica drugih bolesti pa tada govorimo o sekundarnim uzrocima. Tu spadaju: oštećenje hipotalamusa (hipotireoza, Cushingov sindrom, pseudohipoparatiroidizam, hipogonadizam, nedostatak hormona rasta, sindrom policističnih jajnika, hiperinzulinizam) (6) (7).

Razvoj slikovnih tehnologija donio je revoluciju u proučavanju tjelesne pretilosti i njezinog odnosa sa zdravstvenim ishodima. Rane slikovne studije počevši s kompjutoriziranom tomografijom (CT) i kasnije snimanje magnetskom rezonancom (MRI) otkrile su kako količina masnog tkiva koje se nalazi u trbušnoj šupljini, tzv. visceralno masno tkivo, je bio ključni zdravstveni rizik. Nekoliko čimbenika doprinosi objašnjenju povezanosti prekomjerne visceralne adipoznosti i metaboličkih komplikacija. Govori se o disfunkciji masnog tkiva kao glavnoj odrednici metaboličkih komplikacija. Disfunkcija masnog tkiva može se definirati kao hipertrofija adipocita, poremećena adipogeneza, nizak unos slobodnih masnih kiselina, smanjena sinteza triglicerida, otpornost inhibicijskog učinka inzulina na lipolizu, fibroza masnog tkiva, stimulacija autofagije adipocita, infiltracija imunoloških stanica i sekrecija upalnih citokina (16).

Kliničke posljedice pretilosti:

- A) inzulinska rezistencija kao važna sastavnica metaboličkog sindroma
- B) hiperlipoproteinemija
- C) šećerna bolest
- D) nealkoholni steatohepatitis
- E) endokrinološke promjene povećano lučenje kortizola, smanjena koncentracija slobodnog i ukupnog testosterona
- F) hipertenziju ima 85% osoba s BMI većim od 25kg/m<sup>2</sup>
- G) promjene u plućima (zaduha, noćna apneja, dnevna somnolencija, može se razviti i Pickwickov sindrom)
- H) KV promjene
- I) moždanožilne promjene
- J) kolelitijaza (5) (6) (15)

Na više načina pretilost i povezana metabolička stanja/komorbidity negativno utječu na kardiovaskularni sustav. Osobe s pretilošću imaju veću vjerojatnost da će razviti KVB i manifestacije KVB-a, kao što su koronarna arterijska bolest, angina pectoris, infarkt miokarda,

zatajenje srca, fibrilacija atriya i iznenadna srčana smrt. Pritom je bitno za napomenuti kako je distribucija viška masnoće važna odrednica za KV rizik; visceralna adipoznost ima mnogo veći rizik od potkožne adipoznosti. Kao što je pokazano u postmortalnim studijama među mladim pojedincima višak pretilosti, a posebno visceralna adipoznost, ubrzava napredovanje ateroskleroze desetljećima prije negoli nastupe kliničke manifestacije (13). U jednoj bitnoj studiji MESA-i (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) pokazana je povezanost perikardijalnog masnog tkiva s povećanim rizikom od KVB i aterosklerozom (17) (18). Prekomjerno taloženje epikardijalnog masnog tkiva je povezano s vulnerabilnošću koronarnog plaka i kalcifikacijom koronarne arterije. Adipocitokini iz epikardijalnog masnog tkiva, upalni i sistemski medijatori kao što su reaktivni kisikovi radikali mogu pogodovati razvoju lokalnog proaterogenog učinka parakrinim i vazokrinim mehanizmima, čime se potiče patogeneza koronarne arterije. Pretili osobe imaju 2x veći rizik od razvoja zatajenja srca u odnosu na pacijente s normalnom tjelesnom težinom (13). Zanimljivo je kako sa dva desetljeća pretilosti ono postaje nezavisan rizični faktor razvoja CAD. Konkretnije, povećanje tjelesne mase za 10 kg povećava rizik za razvoj CAD-a za 12%, sistoličkog tlaka za 3 mmHg i dijastoličkog za 2,3 mmHg. Na temelju dostupnih podataka, pretilost je neovisni čimbenik rizika za razvoj STEMI u mladoj dobi, ali također može biti povezana s drugim vaskularnim događajima. Povećanje BMI za jednu jedinicu uzrokuje porast rizika od ishemijskih incidenata za 4% i od CVI za 6% (16).

Također pokazano je kako što dulje trajanje pretilosti i njezina ozbiljnost ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) su bitni čimbenici predispozicije srčane disfunkcije i zatajenja srca. Osim ukupne masnoće, ektopično odlaganje srčanog masnog tkiva povezano je s prevalencijom i ozbiljnošću fibrilacije atriya (FA). Epikardijalno masno tkivo se pokazalo kao važan proaritmogeni supstrat koji može objasniti veći rizik fibrilacije atriya u pretilih osoba. Osim toga među potencijalnim mehanizmima koji dovode do srčane bolesti povezane s pretilošću razmatran je promijenjen metabolizam samog miokarda. Pretilost uzrokuje promjene u metabolizmu miokarda, što uključuje povećanje oksidacije masnih kiselina i smanjenje oksidacije glukoze. Ove metaboličke promjene modificiraju metabolizam u srcu, što kulminira narušenom srčanom učinkovitošću i smanjenom proizvodnjom energije, što pak dovodi do povećane stope zatajenja srca za ovu rizičnu populaciju (13).

Kao što sam spomenula, od srčanih aritmija, najveći značaj u pretilih pacijenata ima fibrilacija atriya. U odrasloj populaciji incidencija i prevalencija iznosi 1-2%. Fibrilacija atriya značajno povećava morbiditet, mortalitet, ali i troškove zdravstvene zaštite. Pretili pacijenti imaju 1,52 puta veći rizik za razvoj FA u usporedbi s populacijom normalne tjelesne težine. Također, zanimljivo je kako porast BMI za jedan cijeli broj povećava učestalost novorazvijenih fibrilacija atriya za čak 4% (16). Navedene posljedice pretilosti bitan su preoperativni čimbenik kako za samu operaciju tako i za odabir pristupa operacije.

### 1.5. Indikacije za kiruršku zamjenu aortalnog zaliska

Iako postoje neke vrste farmakoterapije za koje se pokazalo da inhibiraju napredovanje aterosklerotske bolesti, nije dokazano kako farmakoterapija inhibira napredovanje AS. Prema rezultatima kliničkih ispitivanja, ispitani su učinci statina i inhibitora apsorpcije kolesterola, ali su dali negativne rezultate u sprječavanju progresije AS. Dakle, jedini tretman za bolesnike s teškim AS je AVR, bilo kirurški ili perkutano (3). Prvi uspješan kirurški AVR izveden je 1960. godine. Tijekom posljednjih pola stoljeća, smrtnost povezana s AVR dramatično se smanjila zbog značajnog napretka u operativnim tehnikama i samom dizajnu zaliska (3).

Aortalni zalistak se može na više različitih kirurških tehnika zamijeniti. Klasičnim pristupom, odnosno punom sternotomijom (PS) ili minimalno invazivnim pristupom koji uključuje nekoliko različitih pristupa. Oblici minimalno invazivnog pristupa su pristup putem gornje hemisternotomije, putem desne prednje torakotomije, desni parasternalni pristup i pristup poprečnom sternotomijom (10) (19). Na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC Rebro od minimalno invazivne tehnike koristi se pristup putem gornje hemisternotomije.

U modernoj kirurgiji aortalne valvule sve su dominantniji minimalno invazivni zahvati, transkateterski zahvati, rekonstruktivni zahvati te operacije poštede korijena aorte.

Najveća prednost minimalno invazivne kirurgije jest redukcija narušavanja integriteta torakalne stijenke. Ostale prednosti minimalno invazivnog pristupa su bolji kozmetički rezultati, brži oporavak, manja bol rane, bolja respiratorna funkcija jer je dio prednje torakalne stijenke očuvan. Iako je riječ o tehnički zahtjevnijem zahvatu koji traje duže mortalitet je isti (20) (21) (22).

Atraktivna intervencijska metoda pri liječenju patologije aornog zaliska jest TAVI (eng. transcatheter aortic valve implantation, hrv. transkateterska implantacija aornog zaliska), vaskularni pristup jest transfemoralno. Zahvat započinje balonskom dilatacijom stenotičnog zaliska unutar čega se ekspandira stent, a unutar stenta se nalazi biološka proteza. Danas se TAVI primjenjuje u bolesnika starije životne dobi prihvatljivog operacijskog rizika, metoda je značajno manje invazivna, ali je pouzdanost zalistaka još uvijek nepoznata (6) (23).

Postoji nekoliko vrsta proteza aornih zalistaka. Glavne su: mehaničke, biološke i bešavne. Mehanički zalisci su trombogeni te zahtijevaju antikoagulacijsku terapiju, prednost je u dugotrajnosti samog zaliska zbog čega su oni bolji za mlađe ljude. Većina bioloških zalistaka su stentirani, ograničenog su vijeka trajanja što je i osnovni nedostatak, ali ne zahtijevaju doživotnu antikoagulaciju, nečujni su za razliku od mehaničkih. Posebne kategorije bioloških zalistaka: stentirani, ne-stentirani, homograft, pulmonalni autograft. Stentirani ksenografti su

uglavnom svinjskog podrijetla, a ponekad od goveđeg perikarda. Iako su danas poboljšane metode same fiksacije ksenografta i procesa dekalifikacije najveći nedostatak im je raspadljivost. Druga najveća mana je što zbog širine okvira na koji je fiksiran krenograft djelomično je narušena hemodinamika. Iz tog razloga postali su popularni ksenografti bez stenta koji ne oduzimaju prostor stentom stoga je poboljšana hemodinamika, ali zato je sama tehnika implantacije puno složenija. Ugradnja homografta je također kompliciranija od stentiranih ksenografta, ali dulje opstaju. Oni su čest odabir kod operacije aortalnih zalistaka zbog endokarditisa ili reoperacija ušća aorte zahvaljujući svojoj fleksibilnosti, ali i otpornosti na infekcije. Što se tiče plućnih autografta oni su odabir u dječjoj dobi gdje se prirodene ili stečene greške aortalnih zalistaka zamjenjuju plućnim autograftom. Pri odabiru zaliska nužan je razgovor sa pacijentom, ovisno o stilu života i planiranja obitelji (6) (24) (25).

Međutim, izbor umjetnog zaliska u prvome redu ovisi o dobi bolesnika. Osobama do 65. godine u kojih ne postoji kontraindikacija za antiokoagulantnu terapiju preporučuje se ugradnja mehaničkih zalistaka. A onima starijim od 65 godina te mlađima kojima je antikoagulantna terapija kontraindicirana preporučuju se biološke proteze (6). Trenutno nema dokaza koji podupiru spuštanje starosne dobi ispod 60 godina za ugradnju bioproteze (24).

#### 1.5.1. Indikacije za kirurško liječenje aortalne stenoze

Ne postoji učinkovita konzervativna terapija aortalne stenoze (AS). Međutim, u pacijenata sa stenozom aorte koji su razvili zatajivanje srca postoji indikacija za diuretike i inotrope. Beta-blokatori se izbjegavaju jer smanjena kontraktilnost može dovesti do smanjenja CO u preopterećenom ventrikulu. Vazodilatatori se izbjegavaju u AS jer njihova primjena može dovesti do hipotenzije zbog smanjenog perifernog vaskularnog otpora, sinkope i smanjenja koronarne perfuzije. Međutim, u bolesnika s teškom AS s dekompenziranom zatajivanjem srca i teškom sistoličkom disfunkcijom LV, vazodilatatori mogu poboljšati rad srca te mogu predstavljati most do AVR (6) (10). U Tablici 3 navedene su indikacije za kirurško liječenje aortalne stenoze.

Zlatni standard liječenja teške AS je AVR i sam početak simptoma je primarna indikacija za operaciju. Pri tome je izbor veličine proteze zaliska od velikog značaja za dugoročni ishod. Neusklađenost proteza-pacijent će se dogoditi nakon implantacija premale proteze, čime se povećava rezidualni transvalvularni gradijent i što negativno utječe na regresiju LVH i rezervu koronarnog protoka, a to rezultira lošijim preživljenjem. Također, pokazano je kako intervencija prije razvoja LVH može poboljšati ishode (10).

U pacijenata koji su pod visokim rizikom za operaciju AVR, TAVI je izvediva opcija za liječenje teške AS. Pokazao je superiorno preživljenje u odnosu na standardnu medicinsku terapiju i

slično preživljenje kao i kirurški AVR, ali s nižim periproceduralnim rizicima u visokorizičnoj populaciji. Perkutana balonska dilatacija aorte dugoročno je neučinkovita jer većina zaliska ima tendenciju restenoze. Stoga je trenutno indiciran kao most za AVR ili TAVI u teških simptomatskih bolesnika s teškim AS (10).

Asimptomatski bolesnici. S vremenom je AVR postao sve sigurniji postupak i tehnologija za procjenu ozbiljnosti bolesti se poboljšala tako da prepoznatljiva visokorizična podskupina asimptomatskih pacijenata s teškim AS ima koristi od AVR-a. Operacija kod asimptomatski teških AS je indicirana ukoliko je povezana s kombinacijom sljedećih čimbenika: pogoršanje hemodinamskih parametara (LVEF < 50%, maksimalni protok krvi aorte  $\geq$  4 m/s, srednji gradijent tlaka  $\geq$  40 mm Hg), otežano otvaranje kalcificiranog zaliska tijekom sistole, kardiokirurški zahvat iz drugog razloga, nizak kirurški rizik te smanjenu toleranciju na vježbu stres-test. Asimptomatski pacijenti koji imaju brzinu aortnog mlaza veću od 4 m/s, visoku stopu progresije brzine mlaza aorte i kalcifikacije zalistaka, ili pak male AVAs i LVH dolazi do brže pojave simptoma stoga hitno zahtijevaju AVR (10).

Tablica 3. Indikacije za kirurško liječenje aortalne stenozе (26)

Indikacije za zamjenu aortnog zaliska u aortnoj stenozі	
Razred	
IB	Pacijenti s teškom AS i bilo kojim simptomima
IC	Pacijenti s teškom AS koji se podvrgavaju CABG, zahvatu na uzlaznoj aorti ili nekom drugom zalisku
IC	Pacijenti bez simptoma s teškom AS i sistoličkom disfunkcijom LV (LVEF < 50%) ukoliko nije posljedica drugih uzroka
IC	Pacijenti bez simptoma s teškom AS i patološkim nalazom u testu opterećenja sa simptomima u naporu
IlaC	Pacijenti bez simptoma s teškom AS i patološkim nalazom u testu opterećenja s padom krvnog tlaka ispod početne vrijednosti
IlaC	Pacijenti s umjerenom AS koji se podvrgavaju CABG, zahvatu na uzlaznoj aorti ili nekom drugom zalisku
IlaC	Pacijenti bez simptoma s teškom AS i umjereno teškom do teškom kalcifikacijom zaliska te s progresijom maksimalne brzine protoka $\geq$ 0,3 m/s godišnje
IlaC	AS s niskim gradijentom (< 40 mmHg) i disfunkcijom LV s kontraktilnom rezervom

IIbC	Pacijenti bez simptoma s teškom AS i patološkim nalazom u testu opterećenja koji imaju složene aritmije klijetki
IIbC	Pacijenti bez simptoma s teškom AS i izrazitom hipertrofijom LK ( $\geq 15$ mm) ukoliko nije izazvana visokim arterijskim tlakom
IIbC	AS sa niskim gradijentom ( $< 40$ mmHg) i disfunkcijom LV bez kontraktilne rezerve

### 1.5.2. Indikacije za kirurško liječenje aortne regurgitacije

Kirurške opcije za AR su ili popravak ili zamjena aortnog zaliska (AZ). Popravak AZ je poželjan zbog duže trajnosti, boljeg kratkoročnog i dugoročnog preživljenja, bez rizika od komplikacija protetskih zalistaka, i bez potrebe za uzimanjem antikoagulantne terapije. Naravno kada je to izvedivo, AV treba pokušati popraviti prije izvođenja zamjene AV.

Medicinsko liječenje bolesnika s kroničnim AR i hipertenzijom se sastoji od blokatora kalcijevih kanala ili ACEi / blokatori angiotenzinskih receptora (ARB). Beta blokatori su indicirani samo za pacijente s teškom AR, a koji nisu kandidati za kiruršku intervenciju. Akutna AR se liječi ranim popravkom ili zamjenom AV, a za prijelaznu terapiju od pomoći mogu biti vazodilatatori i inotropni agensi, koji povećavaju protok i smanjuju LVEDP. Kompenziranu kroničnu AR većina bolesnika dobro podnosi (10). U usporedbi s konzervativnim liječenjem, u asimptomatskih pacijenata s teškim AS-om, rana operacija smanjila je udio smrti iz svih uzroka, moždanog udara, akutnog infarkta miokarda ili neplanirane hospitalizacije zbog zatajenja srca (27).

Trenutne preporuke za liječenje kronične AR ovise o prisutnosti simptoma, LVEF i dimenzije LV. U Tablici 4 po razredima su navedene indikacije za kirurško liječenje regurgitacije aorte. Bolesnici sa simptomima ili oni s EF jednakom ili manjom od 50% treba podvrgnuti popravku ili zamjeni AV. Operacija se trenutno ne preporučuje pacijentima koji su asimptomatski i imaju normalne dimenzije LVF i LV, čak i s teškim kroničnim AR. Najbolji postoperativni pokazatelj oporavka sistoličke funkcije jest smanjenje LVEDD jer veličina smanjenja dobro korelira s veličinom povećanja EF. Smanjenje LVEDD se događa unutar 10 do 14 dana nakon operacije. Dodatne postoperativne promjene uključuju regresiju hipertrofije miokarda, normalizaciju omjera mase i volumena, povećanje dijastoličke koronarne perfuzije (10).

Kod znakova zatajenja srca bolesnicima pomaže uzimanje digitalisa, diuretika i vazodilatatora (posebice ACEi). S asimptomatskom teškom AR pomaže korištenje nitrata koje odgađa simptome i time samu operaciju. S pojavom simptoma postoji oštećenje miokarda koje se

teško može poboljšati operacijom. Takve bolesnike potrebno je kontrolirati svakih 6 mjeseci kako bi se odredio pravilan trenutak za izvođenje operacije. Indikacija operacije kod bolesnika s teškom izrazitom AR jest smanjenje ejejske frakcije lijeve klijetke ispod 55% te veličina lijeve klijetke opsega do 75 mm na kraju diastole, odnosno 55 mm na kraju sistole (6).

Tablica 4. Indikacije za kirurško liječenje regurgitacije aorte (26)

Razred	
<b>Teška AR</b>	
IB	Simptomatski pacijenti (zaduha NYHA stupanj II, III, IV ili anginozne smetnje)
IB	Pacijenti bez simptoma s LVEF $\leq$ 50% u mirovanju
IC	Pacijenti koji idu na CABG ili operaciju uzlazne aorte ili nekog drugog zaliska
IlaC	Pacijenti bez simptoma s LVEF $\geq$ 50% u mirovanju s teškom dilatacijom LV: > 70 mm na kraju diastole ili
IlaC	> 50 mm na kraju sistole (ili > 25 mm/m <sup>2</sup> BSA)
<b>AR bilo kojeg stupnja</b>	
	Pacijenti koji imaju bolest korijena aorte s maksimalnim promjerom aorte:
IC	$\geq$ 45 mm za pacijente s Marfanovim sindromom
IlaC	$\geq$ 50 mm za pacijente s bikuspidnom valvulom
IlaC	$\geq$ 55 mm za ostale pacijente

## 1.6. Postupci izvođenja operacija

Sada ću opisati oba pristupa operacije zamjene aortnog zaliska na način na koji se rade kirurški zahvati na Klinici za kardijalnu kirurgiju, KBC Rebro.

### 1.6.1. Postupak izvođenja zamjene aortnog zaliska klasičnim pristupom

Nakon pranja i pokrivanja operacijskog polja učini se medijana sternotomija gdje je sternum podijeljen u središnjoj liniji od suprasternalnog zareza do ksifoidnog nastavka. Potom se primijeni potpuna heparinizacija. Perikard se otvori u obliku obrnutog slova T. Na ulaznoj aorti se nađe povoljno mjesto za kanilaciju i postavljanje poprečne kleme. Kanilacija kardiopulmonalne prenosnice može se izvesti centralno ili periferno. Kod centralnog slijedi kaniliranje aorte i desnog atrija i potom se uspostavlja izvantjelesni krvotok. Bolesnika se hladi

do ciljne opće hipotermije od 32°C. Postavi se kateter za vent u LV kroz gornju desnu plućnu venu nakon čega se daje kontinuirana inflacija ugljikovog dioksida u operacijsko polje. Poprečno se klema uzlazna aorta pa slijedi aortotomija oko 4 cm iznad sinotubularnog spoja. Srce se zaustavi u hladnom kardioplegijskom arestu primjenom kardioplegije. Kardioplegija se može primjenjivati retrogradno - kroz kanilu u koronarnom sinusu, ili anterogradno – u korijen aorte ili direktno u ušća koronarnih arterija nakon aortotomije (u slučaju aortne regurgitacije) (10). Nakon aortotomije se verificira paloški AZ, kupsisi se odstrane u cijelosti i učini se dekalifikacija anulusa koja je nerijetko potrebna. Potpunim odstranjenjem kalcija s prstena i stijenke aorte omogućava se pravilna implantacija proteze aortne valvule (10). Kada se odredi veličina valvule ugradi se biološki ili mehanički zalistak odgovarajuće veličine na aortalnu poziciju. Ukoliko se funkcija zaliska čini urednom slijedi zatvaranje aorte i otpuštanje kleme na aorti uz prethodno odzračivanje aorte i lijevog ventrikula. Postave se drenovi. Slijedi zagrijavanje bolesnika i uspostava ritma. Transezofagealna ehokardiografija (TOE) koristi se za procjenu odzračivanja, procjenu srčane funkcije, propuštanja proteze, postavljanja koronarnog sinusnog katetera ako se koristi i praćenja perikardijalnog izljeva do kraja postupka. Nakon što je TEE (transezofagealni ultrazvuk srca) pokazao adekvatan stupanj odzračivanja izvadi se vent iz lijevog atrija. Slijedi odvajanje od izvantjelesnog krvotoka te dekaniliranje desnog atrija i aorte. Nakon toga se konvertira djelovanje heparina protaminom. Na površinu desnog atrija i ventrikula postave se po dvije privremene unipolarne ili bipolarne pacemakerske elektrode koje se izvedu na kožu i fiksiraju. Nakon provjere homeostaze učini se osteosinteza sternuma žičanim šavima te šivanje rane po slojevima. Nakon završene operacije bolesnik se premješta u Jedinicu intenzivnog liječenja.

#### 1.6.2. Postupak izvođenja zamjene aortnog zaliska minimalno invazivnom tehnikom

Nakon pranja i pokrivanja operacijskog polja učini se gornja hemisternotomija kroz inciziju 4 do 6 cm do trećeg ili četvrtog interkostalnog prostora. Preostali koraci bili su slični gore navedenima kod klasičnog pristupa osim što se aortotomija radi na manjoj udaljenosti od sinotubularnog spoja (otprilike 2 cm iznad sinotubularnog spoja).

Komplikacije MIAVR-a općenito su povezane sa samim rezom, smanjenom vizualizacijom valvule i srca te produljenim premosnicama i klemanjem aorte (19).

Najčešće komplikacije kod zamjene zaliska aorte pri oba pristupa su potpuni atrioventrikularni blok, infarkt miokarda i moždani udar. Smrtni ishod u 1-3% (6) (12) (10).



## 1.7. Izvantjelesna cirkulacija

Suvremenoj kardijalnoj kirurgiji uvelike je doprinio razvoj izvantjelesne cirkulacije koji omogućuje operacije na zaustavljenom srcu s održavanjem cirkulacije i perfuzije vitalnih organa (6). Ona je jedinstvena jer je krv izložena stranim, neendotelnim površinama gdje se skuplja i potom recirkulira po cijelom tijelu (10). Za razliku od te periferne cirkulacije, centralna cirkulacija (srce i pluća) se odvija izvan tijela. Stroj za izvantjelesnu cirkulaciju sastoji se od dovoda heparina i infuzije, pumpe, oksigenatora, dovoda kisika. Tom osnovnom sistemu mogu biti nadodane druge linije za krv kao što su linije za uzimanje krvnih uzoraka, potrebna linija za perfuziju mozga i/ili koronarnih žila, koronarnog sinusa, itd. S obzirom da je sustav izvantjelesne cirkulacije nefiziološki ono izaziva fiziološki odgovor u obliku hiperkoagulabilnosti te nespecifičnih upalnih reakcija. Zbog toga je potrebno uvoditi heparin i postoji ograničeno vrijeme izvantjelesnog krvotoka (6).

Izvantjelesna cirkulacija predstavlja umjetno srce i pluća stoga se za pumpanje najčešće koristi valjkasta pumpa, a izmjena plinova u oksigenatoru. Valjkaste pumpe proizvode protok kompresijom prenosnice cijevi obložene heparinom koristeći dva valjka razmaknuta 180°. Protok je određen prema brzini rotacije valjaka, stupnju kompresije te duljini i promjeru cijevi koja se komprimira. Postoje i centrifugalne pumpe koje proizvode protok pomoću rotirajućeg rotora. Ovdje je protok je određen brzinom vrtnje rotora, naknadnim opterećenjem unutar kruga. Membranski oksigenatori oponašaju prirodna pluća zahvaljujući tankoj membrani od mikroporoznog polipropilena ili polimetilpentena (pora od 0,3 do 0,8 µm) ili silikonske gume između plinske i krvne faze. Kroz navedene mikropore kisik prelazi iz cjevčice u krv, a ugljikov dioksid i voda u plinovito stanje u cjevčice. Neoksigenirana krv se najčešće dovodi iz desnog atrija (moguće i iz gornje ili donje šuplje vene ili iz femoralne vene) te se nastanjuje u venskom rezervoaru od kuda dolazi u arterijsku pumpu koja ju izbacuje prema oksigenatoru. Takva oksigenirana krv se vraća u arterijski sustav, najčešće u ascendentnu aortu ili u arteriju femoralis, arteriju aksilaris (4) (6) (10) (28).

Komplikacije kardiopulmonalnih prenosnih pumpi uključuju nemogućnost kontrole brzine pumpe, oštećenje mjerača protoka, električna oštećenja i puknuće cijevi (kod pumpi s valjcima) (4).

## 1.8. EuroScore II model procjene rizika

European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II jest jedan od različitih modela predoperativne procjene rizika u kardijalnoj kirurgiji i inačica starog EuroScore-a. U obzir uzima 18 čimbenika koji uključuju podatke vezane za pacijenta, kardijalno stanje te operaciju (29).

Na osnovu vrijednosti EuroSCORE-a 2, bolesnici su podijeljeni u tri skupine: niskorizični (< 1%), srednje rizične (1 – 5%), te visoko rizične (> 5%).

## 2. Hipoteza

Pacijenti s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> nakon operacije AZ klasičnim postupkom imaju češći 30-dnevni mortalitet, veći broj dana provedenih u JIL-u, veći broj sati provedenih na mehaničkoj ventilaciji te više postoperativnih komplikacija u odnosu na pretile pacijente operirane minimalno invazivnim pristupom.

### 3. Ciljevi rada

Cilj istraživanja jest usporediti ishode zamjene aortnog zaliska klasičnim postupkom i minimalno invazivnim pristupom u pretilih pacijenata, pokazati veću učestalost postoperativnih komplikacija u pacijenata operiranih klasičnim postupkom pune sternotomije te potencijalno bolji izbor MS kao pristupom operacije AVR za pacijente s BMI većim od 30kg/m<sup>2</sup>.

#### 4. Ispitanici i metode

Za potrebe istraživanja koristila se retrospektivna analiza baze podataka o pacijentima podvrgnutima operaciji zamjeni aortnog zaliska u Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb. Prikupljeni su podaci pacijenata kroz dvanaestogodišnje razdoblje od 27. siječnja 2009. godine do 23. prosinca 2020. godine, sveukupno 1162 pacijenta.

S obzirom da su pacijenti s BMI iznad  $30 \text{ kg/m}^2$  jasno povezani s povećanim rizikom morbiditeta/smrtnosti (13), u ovom radu je proučavana populacija pacijenata podvrgnutih zahvatu izolirane kirurške zamjene AZ s BMI većim od  $30 \text{ kg/m}^2$ , sveukupno njih 411. Promatrane su 2 skupine pacijenata. U prvoj su skupini pacijenti operirani klasičnim pristupom pune sternotomije (PS), ukupno 323 pacijenata. Druga skupina uključivala je pacijente operirane minimalno invazivnim pristupom, ukupno njih 88.

Uključni kriteriji u ovoj studiji bili su izolirana zamjena AZ i BMI veći od  $30 \text{ kg/m}^2$ . Za usporedbu ishoda u ova dva pristupa koristila sam sljedeće varijable: 30-dnevni mortalitet, broj dana provedenih u Jedinici intenzivnog liječenja, postoperativni cerebrovaskularni inzult, postoperativnu fibrilaciju atrija, postoperativnu kontinuiranu vensku hemodijalizu, mehaničku cirkulacijsku potporu, postoperativnu ugradnju novog pace-makera, infekciju rane te mehaničku ventilaciju (u satima). Laboratorijski, dijagnostički predoperativni te operativni i postoperativni podatci o operiranim pacijentima utvrđeni su uvidom u BIS ili postojeću bazu podataka Klinike za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb.

Perioperacijski parametri korišteni u istraživanju su dob i spol ispitanika, e젝cijska frakcija, preoperativni komorbiditeti kao što su: pušenje, hipertenzija, diabetes mellitus, kronična opstruktivna plućna bolest, koronarna arterijska bolest, preoperativna fibrilacija atrija, i od ostalih varijabli tu su preoperacijski klirens kreatinina, tjelesna težina, tjelesna visina, indeks tjelesne mase pacijenta, EuroScore2, EKC, vrijeme klemanja aorte, tip korištenja valvule te veličina valvule.

Prikupljeni podaci su varijable koje se mogu podijeliti u dvije osnovne skupine: kvalitativne i kvantitativne. Kvalitativne varijable su one varijable koje se označavaju riječima. U prikupljenim podacima kvalitativne su varijable označene brojevima 1 i 0, koje zapravo predstavljaju (ne)prisutstvo pojedinog obilježja. Kvantitativne varijable označene su brojevima.

Za statistiku i obradu prikupljenih podataka korištena je probna verzija statističkog paketa Minitab 19. U radu su korištene metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Preko Anderson-Darlingovog testa normalnosti pokazano je da se prikupljeni podaci ne ponašaju po normalnoj raspodjeli. S ciljem testiranja postavljenih hipoteza, a s obzirom na to da se podaci ne ponašaju po normalnoj raspodjeli, odabrani su neparametrijski testovi. Hipoteze koje se odnose na

kvalitativne varijable testirane su  $\chi^2$  test-om. Kvantitativne vrijednosti testirane su Mann-Whitneyjevim neparametarskim testom.

## 5. Rezultati

Broj pacijenata s BMI > 30kg/m<sup>2</sup> podvrgnutih operaciji zamjene aortalnog zaliska iznosi 411, od toga operiranih MS-om 88 i operiranih PS-om 323.

Kategorijske varijable prikazane su kao opažene frekvencije (*N*) i postotak od ukupnog broja opaženih događaja (%). Omjerne varijable prikazane su kao aritmetička sredina ( $\bar{x}$ ) i standardna devijacija (*s*) uz medijan. Odlučila sam staviti i medijan jer u nekim varijablama zbog velike standardne devijacije (često zbog jednog pojedinca) postoje prevelika odstupanja (primjer Tablica 5. preoperativni klirens kreatinina, EuroScore2, posebno ishemija i EKC u Tablici 6. te broj dana provedenih na JIL-u što se može očitati iz Tablice 7.)

Srednja životna dob promatranih pacijenata bila je 67,41 ± 9,51 godina (Tablica 5.), od toga pacijenata operiranih MS-om 62,97 ± 10,94, a onih PS-om 68,62 ± 8,72. Udio ženskog spola je 189 (46%), u MS-u 38 (43%), a u PS-u 151 (47%). Prosječna EF iznosi 57,52 ± 9,44 sa istim medijanom u oba pristupa (60%). Broj osoba koji se izjasnio da aktivno puši iznosi 69, sa sličnim postotkom u oba kirurška pristupa. Hipertenziju ima 359 pacijenata, s većim postotkom operiranih medijanom sternotomijom (90%) u odnosu na pacijente operirane minimalno invazivnim pristupom (78%). Šećernu bolest ima 126 osoba, i ovdje postotak ide u korist onih operiranih PS-om (33%) u odnosu na one operirane MS-om (24%). Kronično opstruktivnu bolest pluća svega 48 (12%) pacijenata, s većim postotkom u PS (13%). Preoperativne rizike kao što su koronarna arterijska bolest (eng. CAD) i fibrilacija atrijska sveukupno je imalo 18% pacijenata od zabilježenih podataka, i ovdje u korist preoperativnih rizika ide za PS. Prosječni preoperativni klirens kreatinina je bio 91,19 ± 31,47 s medijanom od 87 ml/min. Veći preoperativni klirens kreatinina imali su pacijenti operirani minimalno invazivnom sternotomijom (MS) 95,95 ± 30,74 s medijanom od 90,5 ml/min, u odnosu na pacijente operirane punom sternotomijom (PS) 89,88 ± 31,59 s medijanom 86 ml/min.

Srednja vrijednost *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation 2* (EuroSCORE 2) iznosi 2,78 ± 2,09 s medijanom 2,27, od toga u onih operiranih MS-om 2,42 ± 1,84 s medijanom 2,02, a u onih operiranih PS-om EuroScore2 iznosio je 2,88 ± 2,14 s medijanom 2,33. Zajedno medijan težine pacijenta iznosi 94kg, kao i za one operirane PS, a za 1kg je veći medijan u MS. Visina u PS iznosi 1,67m, a u MS 1,7m. Prosječan *Body Mass Index* (BMI) u pretilih pacijenta bio je 33,93 ± 3,46 s medijanom 33,20kg/m<sup>2</sup>, za pacijente MS 33,51 ± 3,18 s medijanom u iznosu 32,92kg/m<sup>2</sup>, a za pacijente PS 34,04 ± 3,53 s medijanom 33,25kg/m<sup>2</sup>.

Iz gore navedenog zaključujem kako su pacijenti operirani MS-om imali manji postotak preoperativnih rizika (hipertenzija, DM, COPD, CAD, preoperativnu FA, BMI) i u skladu s time niži EuroScore2 (*p*=0,016).

Tablica 5. Preoperativni pokazatelji

		PS + MS	MS	PS
Broj pacijenata		411	88	323
Dob (godine), $\bar{x} \pm SD$ (medijan)		67,41 $\pm$ 9,51 (69)	62,97 $\pm$ 10,94 (65)	68,62 $\pm$ 8,72 (70)
Spol, <i>N</i> (%)	Ž	189 (46 %)	38 (43 %)	151 (47 %)
	M	222 (54 %)	50 (57 %)	172 (53 %)
EF (%), $\bar{x} \pm SD$ (medijan)		57,52 $\pm$ 9,44 (60)	57,45 $\pm$ 9,37 (60)	57,54 $\pm$ 9,48 (60)
Broj aktivnih pušača, <i>N</i> (%)		69 (17%)	16 (18%)	53 (16%)
HTN, <i>N</i> (%)		359 (87%)	69 (78%)	290 (90%)
DM, <i>N</i> (%)		126 (31%)	21 (24%)	105 (33%)
COPD, <i>N</i> (%)		48 (12%)	7 (8%)	41 (13%)
CAD, <i>N</i> (%)		72 (18%)	12 (14%)	60 (19%)
Preoperativna FA, <i>N</i> (%)		75 (18%)	12 (14%)	63 (20%)
Preoperativni CICr (ml/min), $\bar{x} \pm SD$ (medijan)		91,19 $\pm$ 31,47 (87)	95,95 $\pm$ 30,74 (90,5)	89,88 $\pm$ 31,59 (86)
ES2, $\bar{x} \pm SD$ (medijan)		2,78 $\pm$ 2,09 (2,27)	2,42 $\pm$ 1,84 (2,02)	2,88 $\pm$ 2,14 (2,33)
TT (kg), $\bar{x} \pm SD$ (medijan)		94,77 $\pm$ 13,73 (94)	96,45 $\pm$ 12,91 (95)	94,31 $\pm$ 13,93 (94)
TV (m), $\bar{x} \pm SD$ (medijan)		1,67 $\pm$ 0,10 (1,67)	1,70 $\pm$ 0,10 (1,7)	1,67 $\pm$ 0,10 (1,67)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), $\bar{x} \pm SD$ (medijan)		33,93 $\pm$ 3,46 (33,20)	33,51 $\pm$ 3,18 (32,92)	34,04 $\pm$ 3,53 (33,25)

U Tablici 6. nalaze se operativni pokazatelji. Prosječno vrijeme klemanja aorte je bilo 73,48  $\pm$  23,09 s medijanom od 68 min, u MS-u 75,55  $\pm$  18,04 s medijanom 73,5 min, u PS-u 72,91  $\pm$  24,28 s medijanom 66 min. Prosječno vrijeme trajanja ekstrakorporalne cirkulacije iznosi pri oba pristupa 108  $\pm$  47,68, odnosno medijan 99 min. Pri MS-u medijan je 73,5 min, a pri PS-u ekstrakorporalna cirkulacija trajala je 66 min. Od sveukupno 411 pacijenata, mehanička proteza je stavljena u 147 pacijenata, odnosno u 36%. U pacijenata s MS-om 41 pacijentu je ugrađena mehanička valvula (47%), a u PS-u u 106 pacijenata, tj. 33%. Biološka valvula je



korištena u prosjeku 64% i bila je češći odabir u pacijenata s punom sternotomijom (67%). Prosječna veličina valvule je iznosila  $22,73 \pm 1,85$  s medijanom jednakih u pacijenata operiranih MS-om ili PS-om, a iznosi 23 mm.

Tablica 6. Operativni pokazatelji

	PS + MS	MS	PS
Broj pacijenata	411	88	323
Ishemija (min), $\bar{x} \pm SD$ (medijan)	$73,48 \pm 23,09$ (68)	$75,55 \pm 18,04$ (73,5)	$72,91 \pm 24,28$ (66)
EKC (min), $\bar{x} \pm SD$ (medijan)	$108 \pm 47,68$ (99)	$110,43 \pm 29,63$ (106)	$107,33 \pm 51,56$ (97)
Tip valvule <i>N</i> (%) mehanička	147 (36%)	41 (47%)	106 (33%)
Biološka	264 (64%)	47 (53%)	217 (67%)
Veličina valvule (mm), $\bar{x} \pm SD$ (medijan)	$22,73 \pm 1,85$ (23)	$22,69 \pm 1,8$ (23)	$22,74 \pm 1,86$ (23)

U Tablicama 7. i 8. prikazani su podaci o postoperativnim ishodima. Petnaest pacijenata je sveukupno umrlo tijekom 30 dana od dana operacije, od toga troje (3,41%) s MS, a 12 (3,72%) s PS. Prosječan broj dana provedenih u Jedinici intenzivnog liječenja iznosi 2,34 sa standardnom devijacijom od čak 3,94. Do tako velikog odstupanja dolazi zbog jednog pacijenta koji je proveo 61 dan na JIL-u i naposljetku i umro. Zbog toga je značajan medijan koji iznosi 2 dana. Postoperativni moždani udar dobio je svega jedan pacijent i to onaj operiran punom sternotomijom. Postoperativnu fibrilaciju atrija ima statistički značajno veći udio u pretilih pacijenata operiranih punom sternotomijom, odnosno 103 (31,89%) pacijenata u odnosu na pacijente operirane minimalno invazivnom sternotomijom (17 pacijenta (19,32%)). Postoperativnu kontinuiranu vensku hemodijalizu sveukupno je imalo petero pacijenata, tri u MS skupini, dvoje u PS skupini. Mehaničku cirkulacijsku potporu imalo je svega troje pacijenata, jedan u MS, dvoje u PS. Novougrađeni postoperativni pace-maker je zabilježen u sedmero pacijenata (1,7%), troje (3,41%) u MS skupini, 4 (1,24%) pacijenta u PS skupini. Nije pronađena statistički značajana razlika ( $p=0,600$ ) između pristupa niti kod infekcije sternuma 13 (3,16%) sveukupno, 2 (2,27%) pacijenta u MS skupini, u PS skupini 11 pacijenata (3,41%).

Tablica 7. Postoperativni pokazatelji

	PS + MS	MS	PS
Broj pacijenata	411	88	323
30dnevni mortalitet, <i>N</i> (%)	15 (3,65%)	3 (3,41%)	12 (3,72%)
JIL (dan), $\bar{x} \pm SD$ (medijan)	2,34 $\pm$ 3,94 (2)	2,64 $\pm$ 6,75 (2)	2,26 $\pm$ 2,72 (2)
CVI, <i>N</i> (%)	1 (0,24%)	0 (0%)	1 (0,31%)
Postoperativna FA, <i>N</i> (%)	120 (29,2%)	17 (19,32%)	103 (31,89%)
CVVHD, <i>N</i> (%)	5 (1,22%)	3 (3,41%)	2 (0,62%)
MCS, <i>N</i> (%)	3 (0,73%)	1 (1,14%)	2 (0,62%)
Novi PM, <i>N</i> (%)	7 (1,7%)	3 (3,41%)	4 (1,24%)
Infekcija sternuma, <i>N</i> (%)	13 (3,16%)	2 (2,27%)	11 (3,41%)

Na jednom primjeru objasniti ću tumačenje svojih rezultata provedenih  $\chi^2$  testom.

Za 30-dnevni mortalitet nulta hipoteza glasi: Proporcija 30-dnevnog mortaliteta jednaka je u pretilih pacijenata operiranih minimalno invazivnim pristupom i u onih operiranih klasičnim pristupom.

$H_1$  tada glasi: Pretili pacijenti koji su podvrgnuti operaciji minimalno invazivnim pristupom imaju različit 30-dnevni mortalitet u odnosu na pacijente koji su podvrgnuti punoj sternotomiji.

Provedenim  $\chi^2$  testom *p*-vrijednost iznosi 0,888. To nije manje od razine značajnosti testa  $\alpha = 0,05$ , što znači da ne postoji dovoljno dokaza da se odbaci nulta hipoteza. Drugim riječima, proporcija 30-dnevnog mortaliteta jednaka je u pretilih pacijenata operiranih minimalno invazivnim pristupom i u pretilih pacijenata podvrgnutima punoj sternotomiji.

Za procjenu preoperativnog rizika EuroScore2, za vrijeme klemane aorte i vrijeme trajanja ekstrakorporalne cirkulacije kao kvantitativne vrijednosti varijabla korišten je Mann-Whitneyjev test kojim je dokazana statistički značajna razlika. Pacijenti koji su pristupili minimalno invazivnom pristupu imali su niži preoperativni rizik EuroScore2 aritmetičke sredine  $2,42 \pm 1,84$  s medijanom 2,02 u odnosu na pacijente koji su pristupili klasičnoj sternotomiji aritmetičke sredine  $2,88 \pm 2,14$  s medijanom u iznosu 2,33 ( $p=0,016$ ). Kod pacijenata koji su podvrgnuti MS-u vrijeme klemanja aorte je trajalo duže u odnosu na pacijente operirane PS-om ( $p=0,020$ ). Statistički je dokazano i dulje vrijeme provedeno na ekstrakorporalnoj cirkulaciji u pacijenata operiranih MS u odnosu na pacijente operirane PS ( $p=0,010$ ). Mann-Whitneyjevim neparametrijskim testom broj dana provedenih u JIL-u postoji statistički značajna razlika ( $p=0,040$ ). Što znači da pretile osobe podvrgnute MS provode manji broj dana na JIL-u u

odnosu na pretile osobe podvrgnute PS. Postoji statistički značajna razlika za postoperativnu FA provedenu  $\chi^2$  testom,  $p=0,000$ . Također, postoji i statistički značajna razlika za postoperativnu dijalizu  $p=0,036$ . Pretile osobe podvrgnute MS imaju manje postoperativnih komplikacija u odnosu na pretile osobe podvrgnute PS. Za MCS, novougrađeni pacemaker te infekciju rane ne postoji statistički značajna razlika ( $p = 0,617$ ,  $p = 0,168$ ,  $p = 0,600$ ), što znači da nema razlike između MS i PS za navedene varijable. U pretilih osoba ipak ne postoji statistički značajna razlika ( $p=0,088$ ) između MS i PS za vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji (Tablica 8.). Prilikom prikupljanja podataka o pretilim pacijentima promatranih u ovom radu, primijećeno je kako pojedini parametri za pojedince nedostaju, odnosno nisu evidentirani u BIS-u. Usprkos navedenom opažanju, statistički značajna razlika je zapažena kod broja dana provedenih u JIL-u, postoperativnoj FA i kod postoperativne kontinuirane venske hemodijalize (Tablica 8).

Tablica 8. Postoperativni ishodi

Varijabla	Statistički test	p-vrijednost
<b>ES2</b>	Mann Whitney	<b>0,016</b>
<b>EKC</b>	Mann Whitney	<b>0,010</b>
<b>ishemija</b>	Mann Whitney	<b>0,020</b>
<b>30-dnevni mortalitet</b>	$\chi^2$	0,888
<b>JIL</b>	Mann Whitney	<b>0,040</b>
<b>Postoperativna FA</b>	$\chi^2$	<b>0,000</b>
<b>CVVHD</b>	$\chi^2$	<b>0,036</b>
<b>MCS</b>	$\chi^2$	0,617
<b>NoviPM</b>	$\chi^2$	0,168
<b>Mehanička Ventilacija</b>	Mann Whitney	0,088
<b>Infekcija rane</b>	$\chi^2$	0,600

## 6. Rasprava

Minimalno invazivni pristup zamjene aortnog zaliska ima za cilj očuvanje integriteta prsne kosti i poboljšanje postoperativnih ishoda. Kod pacijenata s niskim rizikom ova se tehnika može postići uz mortalitet usporediv s konvencionalnim pristupom i postoje dokazi o mogućem smanjenju intenzivne njege i duljine boravka u bolnici, potrebe za transfuzijom, bubrežne disfunkcije, poboljšane respiratorne funkcije i povećanog zadovoljstva pacijenata (22) (20) (30) (31) (32) (33). U ovoj raspravi, cilj nam je procijeniti mogu li se te dobrobiti prenijeti na visokorizične skupine pacijenata kao što su pretili pacijenti.

Minimalno invazivna kirurgija kombinira trajnost kirurškog popravka sa smanjenjem kirurške traume koja bi trebala smanjiti perioperativni morbiditet. Bitno je i za napomenuti kako percepcijom pacijenata o smanjenju boli i brzom oporavku vodi ka pomaku prema minimalno invazivnoj kirurgiji. Međutim, minimalno invazivna kardiokirurgija nije bez rizika: ograničenje pristupa srcu može rezultirati tehnički neoptimalnim kirurškim zahvatom, uključujući zabrinutost oko veličine proteze koja se može umetnuti i stope paravalvularne regurgitacije (21).

Glavni argumenti za MS su redukcija narušavanja integriteta torakalne stijenke, bolji kozmetički rezultati, brži oporavak jer je manji stupanj traume, manja bol incizije, bolja respiratorna funkcija jer je dio prednje torakalne stijenke očuvan (20). Iako je riječ o tehnički zahtjevnijem zahvatu koji traje duže mortalitet je isti.

Hancock i sur. su pokazali kako je vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji približno slično i u MS i u PS (9.6 sati (SD 5.6) u MS i 9.8 sati (SD 6.9) u PS). Između ove dvije skupine nije pokazana ni razlika u danima provedenima na JIL-u što se kosi sa našim rezultatima ( $p=0,040$ ) (21). Oni su zaključili kako je MS izdominirala PS, zbog većih troškova i manje koristi, konvencionalna sternotomija pokazala se isplativijom (21).

Welp i sur. u svojoj meta analizi su istraživali ishode nakon mini-AVR-a u usporedbi s konvencionalnim AVR-om te dosljedno procijenili dulje vrijeme klemane aorte, kao i vrijeme premosnice i same operacije kod pacijenata operiranih s MS, ali s usporedivim stopama velikih komplikacija (20). Što se tiče pojave postoperativne infekcije prsne kosti ili nestabilnosti, njihova studija nije pokazala zaštitni učinak hemisternotomije u ovoj visokorizičnoj skupini, slično većini studija na nepretilim skupinama koje nisu mogle pružiti dokaze o blagotvornom učinku hemisternotomije (34).

Nair i sur. su u svojoj Mini-Stern studiji uspoređivali MS i PS. U ovoj randomizirano kontroliranoj studiji (RCT) MS ne smanjuje ukupno trajanje boravka u bolnici nakon operacije. Kao i većina drugih studija potvrdili su kako sama operacija, vrijeme klemene aorte, vrijeme CPB-a su značajno produljeni s MS. To je bilo očekivano, jer općenito, minimalni pristup operaciji traju dulje. Oni tvrde kako bi to bilo opravdano kad bi MS bila povezana s bržim oporavkom, kraćim postoperativnim boravkom, smanjenjem troškova liječenja i/ili, što je najvažnije, značajnim smanjenjem postoperativnih komplikacija što bi značilo sigurnost pacijenata. U ovom RCT, MS nije postigao te koristi, stoga oni smatraju da dugotrajni rad, vrijeme klemanja aorte i vrijeme CPB-a ne opravdavaju izvođenje AVR-a kroz MS (35). Općenito, ovaj pragmatičan RCT nije pružio dokaz da MS rezultira boljom kliničkom slikom ili kvalitetom života ishoda, ili da je MS isplativ u usporedbi s PS u prve godine nakon AVR-a (35). Pregledni članak Glaubera i njegovih suradnika smatra kako veća cijena instrumenata i uređaja u MS bi mogla biti nadoknađena ekonomskom prednošću stečenom kraćim boravkom u bolnici i nižom stopom komplikacija (36).

Chang i sur. su i u svojoj studiji prikazali klasičnu sternotomiju isplativijom. Ova meta analiza kaže kako je FA značajno niža nakon PS negoli u bilo kojem MS pristupu. Međutim, u mnogim centrima, navode, MS daje odlične rezultate, smanjuju boravak u bolnici i učestalost postoperativne fibrilacije atrijske, pa ih stoga treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su podvrgnuti AVR. Naglašavaju kako operativni pristup treba odabrati u skladu s tehničkom stručnošću kirurga i onim što je najbolje za svakog pojedinačnog pacijenta (37).

Za razliku od gore navedenih, glavni rezultati ove studije, u pacijenata podvrgnutih MS-u, predstavljeni su nižim stopama transfuzije, kao i kraćim boravkom u JIL-u i kraćom duljinom boravka u bolnici, u usporedbi s konvencionalnim kirurškim zahvatom. Nadalje, ova studija pokazuje i smanjenu stopu plućnih komplikacija u bolesnika liječenih minimalno invazivnim pristupima. Dokazano je kako je minimalno invazivna kirurgija za AVR sigurna i daje neke prednosti i u specifičnoj podskupini pacijenata kao što su stariji, pretili i visokorizični pacijenti (33). Gilmanov i sur. su pokazali kako stariji pacijenti operirani putem MS imaju kraću mehaničku ventilaciju te brži oporavak i otpust kući (32).

Pretilost je općenito smatrana kao relativna kontraindikacija za MS, ali podaci koje su iznijeli Santana i sur. kao i Welp i njegovi suradnici pokazali su kako minimalno invazivan pristup može imati prednosti nad konvencionalnom kirurgijom (38) (20). U ovoj rizičnoj podskupini bolesnika MS ima značajno nižu stopu komplikacija rane u usporedbi s PS. Štoviše, Welp i sur. izvješćuju o smanjenoj stopi plućnih komplikacija između MS-a i PS-a kao što je reintubacija (MS: 0% u odnosu na ST: 7,7%, P=0,002) (33) (38).

Jahangiri uspoređujući standardni AVR s minimalno invazivnim pristupom, ukazao je na povezanost MS s duljim vremenom klemanja aorte i CPB-a, manjom transfuzijom krvi i krvnih produkata, smanjenim postoperativnim krvarenjem i smanjenom intenzivnom njegom i boravkom u bolnici. Međutim, smrtnost i moždani udar ne razlikuju se među skupinama (19). Ti rezultati se najviše slažu s rezultatima ovog rada gdje je prosječno vrijeme ishemije, odnosno vrijeme klemane aorte za MS iznosilo  $75,55 \pm 18,04$  s medijanom od 73,5min, a za PS  $72,91 \pm 24,28$  s medijanom od 66 min ( $p=0,020$ ). Prosječno vrijeme ekstrakorporalne cirkulacije u MS iznosilo je  $110,43 \pm 29,63$ , a za PS  $107,33 \pm 51,56$  ( $p=0,010$ ).

Također, ne smijemo zaboraviti kako je značajna potencijalna dobrobit MS-a upravo poboljšana pacijentova percepcija kvalitete života, uključujući raniji povratak na posao i poboljšanu funkcionalnu sposobnost. Stoga ishodi kao što su brži oporavak, kraće vrijeme do ekstubacije, manja upotreba krvi i transfuzije krvnih produkata koji utječu na kvalitetu života i oporavka važni su u procjeni učinka MS-a (19) (35).

Uspoređivanje razlike postoperativne duljine boravka između oba pristupa bitno je jer je ono osjetljivo na ishode koji utječu na postoperativnu kvalitetu života. Doduše, u sljedećoj studiji nije bilo značajne razlike u postoperativnom trajanju boravka kod MS pacijenata (9,5 dana za MS naspram 8,6 dana za PS), dok u ovom radu postoji statistički značajna razlika ( $p=0,040$ ). Vrijeme CPB-a, klemanja aorte i vrijeme operacije bili su duži za MS kao i u ovom radu ( $p=0,010$ ,  $p=0,020$ ). U obje studije konvencionalna sternotomija bila je isplativija od MS-a. Glavni razlog leži u duljini trajanja MS (19) (39).

Trenutačni dokazi pokazuju da je minimalno invazivna kirurgija povezana sa stopom smrtnosti i moždanog udara koja se može usporediti s konvencionalnim AVR-om. Poboljšanja u inovativnim tehnologijama, kao što su zalisci bez šavova, mogu olakšati uklanjanje nekih tehničkih ograničenja MS-a i poboljšanje operativnog vremena za one manje iskusne kirurge (19). U ovoj studiji retrospektivno su opservirani pacijenti operirani MS-om u visokorizičnim grupama te uspoređivani sa konvencionalnim pristupom (22). U visokorizičnoj skupini pacijenata (EuroSCORE > 6) bila je veća incidencija FA kod pacijenata koji su podvrgnuti PS za razliku od pacijenata s MS koji su doživjeli više neuroloških događaja. Sve u svemu, smrtnost i duljina liječenja i u ovoj studiji bili su slični između konvencionalne sternotomije i mini-sternotomije. Pretili pacijenti mogu imati koristi od MS zbog manje postoperativne infekcije rana, poboljšana plućna funkcija, povećanim preživljenjem (22).

U svojoj meta analizi (40) Harky i sur. su obuhvatili 8 studija, sveukupno 2,765 pacijenata. Sve studije su koristile varijable i od našeg interesa. Mini-sternotomija je pak povezana sa značajno kraćim CPB-om ( $p=0.009$ ), nižom upotrebom krvnih pripravaka ( $p=0.01$ ), nižim operativnim mortalitetom ( $p=0.02$ ), i kraćim boravkom u JIL-u ( $p=0.0009$ ). Međutim, nije pokazana

statistički značajna razlika kod vremena klemanja aorte ( $p=0.28$ ), infarkta miokarda ( $p=0.90$ ), duljine trajanja operacije ( $p=0.31$ ), infekcije rane ( $p=0.96$ ), niti kod duljine mehaničke ventilacije ( $p=0.10$ ). Oni također tvrde kako je minimalno invazivna kirurgija kod zamjene AZ sigurna i učinkovita opcija liječenja u pacijenata prvi put podvrgnutima elektivnoj operaciji (40).

MAVRIC nije pronašao dodatnu kliničku korist od minimalno invazivnog AVR-a, dok je primjećeno produljeno vrijeme na kardiopulmonalnoj prenosnici. Ovi rezultati dalje pokazuju kako pacijente trebaju uputiti kardiolozi na temelju iskustva kirurga u izvođenju AVR-a, a ne nužno na temelju pristupnog pristupa (21).

Danas je minimalno invazivna operacija aortnog zaliska siguran zahvat. Tehnološka poboljšanja i odgovarajući odabir pacijenata kroz prilagođeni prijeoperativnu pripremu smanjili su komplikacije povezane s postupkom i stoga učinili minimalno invazivne pristupe jednako pouzdanima kao i konvencionalnu kirurgiju. Dugi CPB i vrijeme klemanja aorte, kod pacijenata koji su podvrgnuti MS-om, ostaju glavni nedostatak ovog pristupa. Kombinacija MS i SURD-AVR (eng. sutureless and rapid deployment) može predstavljati budućnost kardiokirurgije, minimizirajući kiruršku traumu i vrijeme EKC-a, dajući pacijentima najbolju moguću opciju liječenja sa svim prednostima kirurškog AVR-a i kratkog operativnog vremena i vremena oporavka (33) (41). Iako je ovo važno kod pacijenata s niskim kirurškim rizikom, moglo bi biti važno i za visokorizične operabilne pacijente (33). Iako se danas TAVI smatra postupkom izbora u visokorizičnih bolesnika i pokazao je ne-inferiornost u skupinama srednjeg i niskog rizika i dalje je bitna prednost kirurškog pristupa uklanjanje cijelog zaliska i potpuni debridman cjelokupnog prstenastog kalcija. Međutim, poboljšanjem i preinakama te sve inovativnijom tehnologijom u MS-u, kirurški AVR treba i dalje razvijati za pacijente s AS (31).

## 7. Zaključak

Na Klinici za kardijalnu kirurgiju, KBC Rebro, kroz dvanaestogodišnje razdoblje, zamjeni aortnog zaliska pristupilo je 411 pacijenata s indeksom tjelesne mase većim od 30 kg/m<sup>2</sup>. Prikupljenim i statističkim obrađenim podacima utvrđena je povezanost minimalno invazivne sternotomije sa značajno nižom proporcijom postoperativne fibrilacije atriya i nižom proporcijom postoperativne kontinuirane venske hemodijalize u usporedbi s kirurškim pristupom pune sternotomije. Statistički je značajna razlika prikazana i kod manjeg broja dana provedenih na Jedinici intenzivnog liječenja u pretilih pacijenata operiranih MS-om u odnosu na pretila pacijente operirane PS-om.

Iako su MS-u pristupali pacijenti sa nižim EuroScore-om II ovaj rad pruža podatke koji pokazuju kako se AVR kroz djelomičnu gornju sternotomiju također može rutinski ponuditi i visokorizičnim bolesnicima, odnosno pretilim pacijentima. Ograničeni pristup minimalno invazivnog pristupa ne utječe na sigurnost pacijenta s obzirom da ne postoji statistički značajna razlika u 30-dnevnom mortalitetu, a pronađene su značajne prednosti. Uz prednosti MS-a navedene u ovom radu bitna je i pacijentova pozitivna percepcija minimalno invazivnim rezom i svim prednostima koje proizlaze iz toga. Minimalno invazivni postupak postaje standardiziran, praćen sve inovativnijom tehnologijom i izazovnijim kirurškim tehnikama, stoga bi trebao biti sve dostupnije oružje kirurga koje se može nuditi rutinski.



## 8. Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Hrvoju Gašparoviću na strpljenju i predanosti približavanja znanja. Hvala mu što mi je otkrio čari kirurgije te svojim primjerom pokazao kako se jedino potpunim predanjem i službom pacijentima postiže vrsnost.

Veliko hvala i specijalizantici kardijalne kirurgije, Petri Čerini, na svim savjetima, nesebičnom dijeljenju vremena, preciznim odgovorima na moje česte upite te iskrenim razgovorima i ohrabrenjima kada je zatrebalo.

Posebno hvala prijatelju Andreju i doktorici Somek na podršci, strpljenju i stručnim savjetima. Hvala rodbini i prijateljima na bezrezervnoj podršci. Hvala mom zaručniku što je nakon svih obveza i mojih ispitnih stresova bio čvrst oslonac i osoba s kojom mogu odmarati dušu. Hvala mojoj sestri Vjeri što mi je kroz cijeli život bila uzor kako biti dobar čovjek i kako postati kvalitetan liječnik, hvala mom bratu Ivanu Borni koji svakodnevno potvrđuje kako je bitno imati znanje i – koristiti ga.

Na kraju, hvala Onome koji me kroz ovaj put vodio, mom Stvoritelju što mi je poslao sve te ljude koji me kroz život podižu i uče, a posebno sam zahvalna što mi je darovao moje roditelje. Moje uzdanice, koji su me naučili kako se odnositi prema svim ljudima s poštovanjem, koji su me učili kako nije problem pasti već kako je najbitnije dići se i to s ponosom. Hvala im što su u svakom trenutku vjerovali u mene.

## Reference

1. Katsi V, Magkas N, Antonopoulos A, Trantalís G, Toutouzas K, Tousoulis D. Aortic valve: anatomy and structure and the role of vasculature in the degenerative process. *Acta Cardiol.* 2021;76(4):335-348. . str. 335-348.
2. De Paulis R, Salica A. Surgical anatomy of the aortic valve and root-implications for valve repair. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(3):313-321. str. 313-321.
3. Akahori H, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M. Mechanisms of aortic stenosis. *J Cardiol.* 2018 ;71(3):215-220. str. 215-220.
4. Moorjani N, Viola N, Ohri SK. *Key Questions in Cardiac Surgery, Southampton: TFM, 2010.*
5. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina, IV izd. Zagreb : Ljevak, 2008. 4.*
6. Šoša T. *Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak, 2007.*
7. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S i sur. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society .
8. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017;130(3):253-263. . str. 253-263.
9. Flint N, Wunderlich NC, Shmueli H, Ben-Zekry S, Siegel RJ, Beigel R. Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(7):65. .
10. Cohn LH, Adams DH, Byrne J. *Cardiac surgery in the adult, V izd. New York: McGraw Hill Medical, 2017.*
11. Pettersson GB, Hussain ST. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(6):630-644. .
12. Kvesić A i sur. *Kirurgija, Zagreb: Medicinska naklada, 2016.*
13. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2020;126(11):1477-1500. .
14. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ i sur. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020;151(1):11-21.
15. Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med.* 2017;108(3):212-228. .
16. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3407306. .
17. Rao VN, Zhao D, Allison MA, Guallar E, Sharma K, Criqui M i sur. Adiposity and incident heart failure and its subtypes: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Heart Fail.* 2018; 6:999–1007. .

18. Shah RV, Anderson A, Ding J, Budoff M, Rider O, Petersen SE i sur. *Pericardial, But Not Hepatic, Fat by CT Is Associated With CV Outcomes and Structure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(9):1016-1027. .*
19. Jahangiri M, Hussain A, Akowuah E. Minimally invasive surgical aortic valve replacement. *Heart. 2019;105(Suppl 2):s10-s15. .*
20. Welp HA, Herlemann I, Martens S, Deschka H. Outcomes of aortic valve replacement via partial upper sternotomy versus conventional aortic valve replacement in obese patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;27(4):481-486.*
21. Hancock HC, Maier RH, Kasim AS, Mason JM, Murphy GJ, Goodwin AT, Owens WA, Kirmani BH, Akowuah EF. Mini-Sternotomy Versus Conventional Sternotomy for Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol. 2019;73(19):2491-2492. .*
22. Fudulu D, Lewis H, Benedetto U, Caputo M, Angelini G, Vohra HA. Minimally invasive aortic valve replacement in high risk patient groups. *J Thorac Dis. 2017;9(6):1672-1696. .*
23. Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, Sakhuja R, Passeri JJ, Inglessis I, Elmariah S. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1532-1540. .*
24. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J. 2017;38(28):2183-2191. .*
25. Stuart J. Head, Mevlüt Çelik, A. Pieter Kappetein, Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 28, 21 July 2017, Pages 2183–2191, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx141>.
26. Radna skupina za bolesti srčanih zalistaka, Hrvatsko društvo za kardiotorakalnu kirurgiju i anesteziologiju. ESC smjernice za liječenje bolesti srčanih zalistaka. *Kardio.hr. [Mrežno] 20. 10 2009. [Citirano: 20. 5 2022.]* [https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2009/10/esc\\_smjernice\\_za\\_lijecenje\\_bolesti\\_srcanih\\_zalistaka.pdf](https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2009/10/esc_smjernice_za_lijecenje_bolesti_srcanih_zalistaka.pdf).
27. Banovic M, Putnik S, Penicka M, Doros G, Deja MA, Kockova R, Kotrc M, Glaveckaite S, Gasparovic H, Pavlovic N, Velicki L, Salizzoni S, Wojakowski W, Van Camp G, Nikolic SD, Lung B, Bartunek J; AVATAR Trial Investigators\*. Aortic Valve Replacement Versus C.
28. Winkler B, Heinisch PP, Zuk G, Zuk K, Gahl B, Jenni HJ i sur. Minimally invasive extracorporeal circulation: excellent outcome and life expectancy after coronary artery bypass grafting surgery. *Swiss Med Wkly. 2017;147:w14474.*
29. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg. 1999 Jul;16(1):9-13. [Mrežno] [Citirano: 26. 5 2022.]* [https://watermark.silverchair.com/16-1-9.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAscwggLDBgkqhkiG9w0BBwagggK0MIICsAIBADCCAqkGCSqGSib3DQEhATAeBglghkgBZQMEEAS4wEQQMoljwQYIB6EPOKJKAgEQgIIceucvNws80if0INBIV9pH13yZr59VEKmJPtW04Gk2Vxw4CSV5](https://watermark.silverchair.com/16-1-9.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAscwggLDBgkqhkiG9w0BBwagggK0MIICsAIBADCCAqkGCSqGSib3DQEhATAeBglghkgBZQMEEAS4wEQQMoljwQYIB6EPOKJKAgEQgIIceucvNws80if0INBIV9pH13yZr59VEKmJPtW04Gk2Vxw4CSV5).
30. Sabatino ME, Yang N, Soliman FK, Chao JC, Ikegami H, Lemaire A i sur. Outcomes of minimally invasive aortic valve replacement in patients with obese body mass indices. *J Card Surg. 2022;37(1):117-123. .*

31. Lamelas J, Alnajar A. Recent advances in devices for minimally invasive aortic valve replacement. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(3):201-208. .
32. Gilmanov D, Farneti PA, Ferrarini M, Santarelli F, Murzi M, Miceli A i sur. Full sternotomy versus right anterior minithoracotomy for isolated aortic valve replacement in octogenarians: a propensity-matched study †. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;2.
33. Di Bacco L, Miceli A, Glauber M. Minimally invasive aortic valve surgery. *J Thorac Dis*. 2021;13(3):1945-1959. .
34. Lim JY, Deo SV, Altarabsheh SE, Jung SH, Erwin PJ, Markowitz AH i sur. *Conventional versus minimally invasive aortic valve replacement: pooled analysis of propensity-matched data*. *J Card Surg*. 2015;30(2):125-34. .
35. Nair SK, Sudarshan CD, Thorpe BS, Singh J, Pillay T, Catarino P i sur. Mini-Stern Trial: A randomized trial comparing mini-sternotomy to full median sternotomy for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(6):2124-2132.e31. .
36. 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.
37. Chang C, Raza S, Altarabsheh SE, Delozier S, Sharma UM, Zia A i sur. Minimally Invasive Approaches to Surgical Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(6):1881-1889. .
38. Santana O, Reyna J, Grana R, Buendia M, Lamas GA, Lamelas J. Outcomes of minimally invasive valve surgery versus standard sternotomy in obese patients undergoing isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(2):406-10.
39. 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(1). .
40. Harky A, Al-Adhami A, Chan JSK, Wong CHM, Bashir M. Minimally Invasive Versus Conventional Aortic Root Replacement - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2019;28(12):1841-1851. .
41. Pfeiffer S, Dell'aquila AM, Vogt F, Kalisnik JM, Sirch J, Fischlein T i sur. Efficacy of sutureless aortic valves in minimally invasive cardiac surgery: an evolution of the surgical technique. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017;58(5):731-738. .

## Životopis

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime Ana Ninčević  
Adresa Senjska 2b, 47000 Karlovac  
E-mail anincevic1@gmail.com  
Državljanstvo hrvatsko

### OBRAZOVANJE

Osnovna škola: OŠ Grabrik, 2001. - 2009.  
Osnovna Glazbena škola Karlovac (predmet: violina) 2003.-2009.  
Srednja škola: Gimnazija Karlovac, 2009. - 2013. (smjer: prirodoslovno-matematička gimnazija)  
Fakultet: PMF-Matematički odjel, 2013. - 2014. (smjer: istraživački)  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2014. – danas

### RADNO ISKUSTVO

- Volontiranje u obiteljskoj medicini specijalističke ordinacije dr. Marinela Somek kolovoz - rujan 2020. godine, kolovoz - rujan 2021. godine
- Demonstrator: Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Katedra za kirurgiju, akademska godina 2021./2022.
- Član vodstva Studentske sekcije za ORL i kirurgiju glave i vrata, akademska godina 2021./2022.
- Volontiranje na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata 23.svibnja - 3.lipnja 2022.godine

### PRIZNANJA, NAGRADE I OSTALE VJEŠTINE

- tečaj engleskog jezika, Učilište svijet, položen stupanj C1
- osnovno znanje njemačkog jezika
- pohađanje Euroscople, Europski parlament u Strasbourgu, ožujak 2013. godine
- 2015. godine volonter na simpoziju povodom 10 godina Studentske sekcije za neuroznanost
- 2017. godine Posebna dekanova nagrada za društveno korisni doprinos Medicinskom fakultetu, pjevački zbor Lege artis
- Aktivni sudionik CROSS-17 s poster prezentacijom Botulin toxin A in lower lid entropium correction
- Aktivni sudionik 12th ISABS Conference s poster prezentacijom Molecular mechanisms of the renoprotective effect of liraglutide on LLC-PK1 cellular model of proximal tubular cells