



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**ПРАЋЕЊЕ БОЛЕСНИКА НАКОН
ХИРУРШКЕ ЗАМЕНЕ СТЕНОЗИРАНОГ
АОРТНОГ ЗАЛИСКА МЕХАНИЧКОМ
ПРОТЕЗОМ У ОДНОСУ НА
ЕХОКАРДИОГРАФСКЕ ПАРАМЕТРЕ И
АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ
КАРАКТЕРИСТИКЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментори:
Проф. др Александар Реџек
Доц. др Александра Илић

Кандидат:
Асист. др Мирко Тодић

Нови Сад, 2023. године

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Мирко Тодић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Александар Рецек, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду Доц. др Александра Илић, доцент, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
Наслов рада:	Праћење болесника након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на ехокардиографске параметре и антропометријске карактеристике
Језик публикације (писмо):	Српски (ћирилица)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 164 Поглавља 9 Референци 174 Табела 55 Слика 16 Графикона 32 Прилога 0
Научна област:	Медицинске науке (Хирургија)
Ужа научна област (научна дисциплина):	Кардиохирургија
Кључне речи / предметна одредница:	стеноза аортног залиска; имплантација протезе срчаног залиска; постоперативне компликације; ехокардиографија; гојазност; исход лечења; стопа преживљавања; антикоагуланси; интернационални нормализовани однос; квалитет живота
Резиме на језику рада:	<p>УВОД и ЦИЉЕВИ: Стеноза аортног залиска је једна од најчесталијих болести са којом се сусреће кардиохирург у својој пракси и лечење њеног тешког облика представља најчешће извођену валвуларну хирургију. Може се извести имплантацијом биолошке или механичке протезе. Уколико се имплантира протеза недовољно великог ефективног отвора у односу на телесну површину пацијента, може доћи до развоја неподударности пацијента и протезе (PPM). Ова компликација се дешава у 20-70% случајева у свом умереном облику, а у тешком у 2-11% и резултира непотпуном растерећењу срца и неадекватном ефекту лечења. Циљеви овог истраживања су утврдити ехокардиографске морфолошке и функционалне параметре срца, ниво преживљавања, учесталост МАССЕ компликација, и проценити квалитет живота пацијената годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на присуство PPM-а.</p> <p>МАТЕРИЈАЛ и МЕТОДЕ: Истраживање је спроведено као проспективна студија праћења у Клиници за кардиоваскуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици, у периоду од 02.11.2020. године до 21.12.2022. године. У студију су укључени пацијенти старији од 18 година, који су подвргнути хируршкој замени</p>

	<p>аортног записка механичком протезом услед стенозе аортног записка, без хирургије других залистака и аорте, уз искључивање случајева снижене и лоше систолне функције леве коморе, терминалне бубрежне слабости и поремећаја срчаног ритма. Прегледи су рађени у три времена: иницијално, након шест месеци и након годину дана. Анализирани су подаци прикупљени физикалним прегледом, анамнезом, лабораторијским анализама, ехокардиографским прегледом и попуњавањем SF-36 упитника о квалитету живота. У односу на присуство, односно одсуство PPM-а на првом ехокардиографском прегледу подељени су у две групе испитаника. Граница статистичке значајности је постављена на $P < 0,05$.</p> <p>РЕЗУЛТАТИ: У истраживању је учествовало 156 испитаника; 86 (55,1%) мушкараца и 70 (44,9%) жена. 78 (50%) испитаника (значајно више мушкараца) није имало PPM, 63 (40%) је имало умерен облик, а 15 (10%) тежак облик PPM-а. Испитаници из групе са PPM-ом су значајно гојазнији (са половином узорка BMI вредности изнад 30 kg/m²) и веће телесне површине; имају значајно више њих са шећерном болести; веће срчане фреквенце; имају ниже вредности еритроцита и хемоглобина у крви; више вредности бубрежних параметара и NTproBNP; значајно више MACE догађаја; већи морталитет; лошије ехокардиографске параметре аортног записка, левих и десних срчаних шупљина и зидова; као и значајно лошији квалитет живота. Обе групе испитаника су недовољно времена провели у терапијском опсегу INR-а (без разлике у присуству епизоде значајног крварења); провели су приближно времена у јединици интензивне неге и на болничком лечењу; без разлике у моделу и произвођачу имплантиране протезе; и без разлике у присуству Covid-19 инфекције.</p> <p>ЗАКЉУЧЦИ: Након годину дана од хируршке замене стенозираног аортног записка механичком протезом: код пацијената са PPM-ом постоје статистички значајно лошији ехокардиографски морфолошки и функционални параметри срца; PPM има статистички значајан негативан утицај на учесталост MACE компликација; PPM има негативан утицај на преживљавање; пацијенти са PPM-ом имају статистички значајно лошији SF-36 упитником мерен квалитет живота.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	27.01.2021.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OR CENTER**

KEY WORD DOCUMENTATION

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Mirko Todić
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Aleksandar Redžek, PhD, Full Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad Aleksandra Ilić, PhD, Assistant Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Thesis title:	Follow-up of patients after surgical stenotic aortic valve replacement with a mechanical prosthesis in relation to echocardiographic parameters and anthropometric characteristics
Language of text (script):	Serbian language (cyrillic script)
Physical description:	Number of: Pages 164 Chapters 9 References 174 Tables 55 Illustrations 16 Graphs 32 Appendices 0
Scientific field:	Medical sciences (Surgery)
Scientific subfield (scientific discipline):	Cardiac surgery
Subject, Key words:	Aortic Valve Stenosis; Heart Valve Prosthesis Implantation; Postoperative Complications; Echocardiography; Obesity; Treatment Outcome; Survival Rate; Anticoagulants; International Normalized Ratio; Quality of Life
Abstract in English language:	<p>BACKGROUND and AIMS: Aortic valve stenosis is one of the most present diseases cardiac surgeon encounters in everyday practice. Treatment of its severe form is the most common valvular surgery performed. It could be treated by implantation of biological or mechanical prosthesis. If that prosthesis does not provide a wide enough effective orifice area, it could lead to patient-prosthesis mismatch (PPM). This complication occurs in 20-70% of cases in its moderate form, and 2-11% in its severe form, which leads to inadequate heart unloading and therapeutic effect. The aims of this study are to evaluate echocardiographic morphologic and functional parameters of the heart; survival rate; the presence of MACCE complications; and quality of life one year after surgical aortic valve replacement with a mechanical prosthesis; all in dependence on PPM.</p> <p>MATERIALS and METHODS: This prospective follow-up study is performed in the Clinic for cardiovascular surgery of the Institute for cardiovascular diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica, Serbia, from November 2, 2020, to December 21, 2022. It includes patients more than 18 years of age who underwent surgical aortic valve replacement with mechanical prosthesis due to aortic valve stenosis, without surgery of other heart valves or aorta, with the exclusion of cases with impaired left ventricular systolic function, terminal renal disease and arrhythmias. Examinations were</p>

	<p>performed in three times: initially, after six months and after one year. Data collected by physical exam, anamnesis, laboratory, echocardiographic exam and filling the SF-36 quality of life questionnaire is analyzed. Regarding presence of PPM, patients are divided into two groups. The p value for statistical significance is set to under 0.05.</p> <p>RESULTS: The study includes 156 patients 156; 86 (55,1%) male and 70 (44,9%) female. 78 (50%) of them (significantly more male) did not develop PPM, 63 (40%) had moderate, and 15 (10%) had severe PPM. Patients from the group with PPM are significantly more obese (half of the sample has a BMI value over 30 kg/m²) and have bigger body surface area; have significantly more diabetic patients; have higher heart rate; have lower erythrocyte and hemoglobin blood levels; have higher renal parameters and NTproBNP values; have significantly more MACCE; have higher mortality rate; have worse echocardiographic parameters of aortic valve, left and right heart chambers and walls; and significantly lower quality of life. Patients from both groups spent not enough time in the therapeutic range of INR (with no difference in major bleeding episodes); stayed similar time in the intensive care unit and hospitalized; have no difference in model and manufacturer of implanted prosthesis; and have no difference in presence of Covid-19 infection.</p> <p>CONCLUSIONS: One year after surgical aortic valve replacement with mechanical prosthesis due to aortic valve stenosis: in patients with PPM there are statistically significantly worse echocardiographic morphologic and functional parameters of the heart; PPM has a statistically significant negative impact on the occurrence of MACCE; PPM has a negative impact on survival; patients with PPM have statistically significantly worse quality of life measured by SF-36 questionnaire.</p>
Accepted on Scientific Board on:	2021-01-27
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

ЗАХВАЛНИЦА

Највећу захвалност дугујем мојој супрузи Вањи, која ми је током извођења истраживања и писања докторске дисертације била мирна лука за сваки тешки тренутак, која је проналазила љубави да смири нервозног и уморног истраживача, која је поново доказала да се свака препрека успешније прелази у двоје, и да је поред ње само небо граница. Хвала мојој сестри Маријани, мајци Невени и оцу Влади, који су подршком и поносом уносили велики мотив на сваком кораку усавршавања стручности и људскости. Хвала мом ментору, проф. др Александру Реџеку, који је уз мене био идејни творац ове теме, који ме је од студентских дана водио кроз свет кардиохирургије и свакодневно хранио љубав према позиву којем сам посветио огroman део свог живота. Он је много више од ментора. Хвала и мојој менторки доц. др Александри Илић, која је посветила своје време и стручност у грађење докторске дисертације. Огромну захвалност дугујем и проф. др Лазару Величком, чије име носи велику тежину у научним круговима, и без чијих савета и помоћи завршетак овог подухвата не би био замислив. Хвала мом, на првом месту пријатељу, а потом и колеги асист. др Андреју Преведену, који је своје слободно време жртвовао како би ми помогао да истраживање до танчина буде спроведено у складу са зацртаном методологијом. Хвала драгој професорки Нади Ракић, која је ми је поклонила своје време и злата вредно математичко знање како би се статистичка обрада података довела до перфекције. Хвала мојим драгим млађим колегама, др Анђели Божић, др Јану Хрубику, др Николи Бакићу, др Јелени Видовић и свим другима који су били ту да помогну да моја докторска дисертација угледа светлост дана. Хвала и мојој драгој медицинској сестри Корнелији Тот, која је до свог последњег радног дана била пуна љубави и подршке.

Хвала вам!

САДРЖАЈ

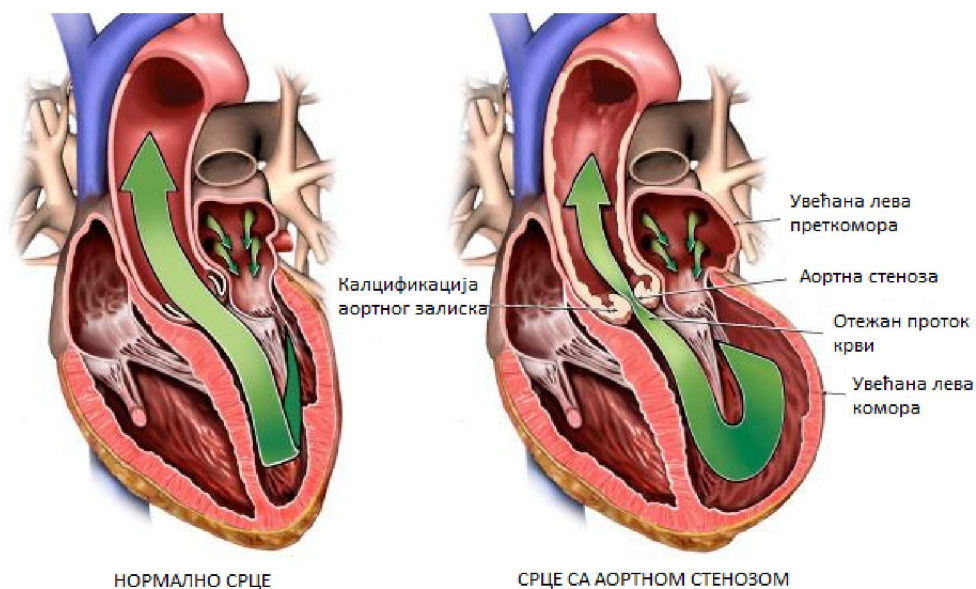
УВОД.....	1
Стеноза аортног залиска	1
Н-терминални промождани натриуретски пептид (NT-proBNP)	11
Замена аортног залиска.....	12
Неподударност протезе и пацијента (Prosthesis-patient mismatch - PPM).....	14
Велики нежељени кардиоваскуларни и цереброваскуларни догађаји (МАССЕ)	16
Квалитет живота.....	17
ЦИЉЕВИ РАДА.....	25
ХИПОТЕЗЕ	26
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	27
РЕЗУЛТАТИ	36
Полна и старосна структура.....	37
Антропометријске карактеристике	39
Висина тела.....	39
Маса тела	40
ВМI	42
BSA	49
Коморбидитети (артеријска хипертензија, шећерна болест, ХОБП) и пушење.....	51
Витални параметри	52
Величина протезе	53
Модел протезе	54
Број сати проведених у јединици интензивне неге (ICU) и број дана до отпуста након операције.....	55
Лабораторијски налази.....	58
Covid-19.....	62
TTR INR.....	63
Крварење	65
МАССЕ.....	66
Морталитет.....	67
Ехокардиографија	70
ЕОА, ЕОА/BSA (ЕОАi).....	70
AVmaxPG и AVmeanPG.....	71
AoVTI.....	73
AscAO	74

LAVs, LAVs/BSA и LA	75
MR.....	77
MVmaxPG и MVmeanPG.....	78
MVVTI.....	79
IVSDs	80
LVIDs и LVIDd.....	81
EDVLV и ESVLV (ESVLVI)	82
SVLV и SVLVI	84
EFLV	85
TR.....	86
RV	87
RVAs и RVAd.....	88
RVSP	89
RAVs и RAVs/BSA.....	90
TAPSE.....	91
S'	92
FAC	93
Логистичка регресиона анализа.....	94
Модел смртности.....	96
Квалитет живота.....	100
Физичко функционирање	100
Ограничења због физичког здравља	101
Ограничења због емоционалних проблема	102
Виталност	104
Психичко (ментално) здравље	105
Социјално функционирање	107
Телесна бол.....	108
Опште здравствено стање	110
Укупан квалитет живота	111
ДИСКУСИЈА	113
ЗАКЉУЧЦИ.....	134
ЛИТЕРАТУРА	135

УВОД

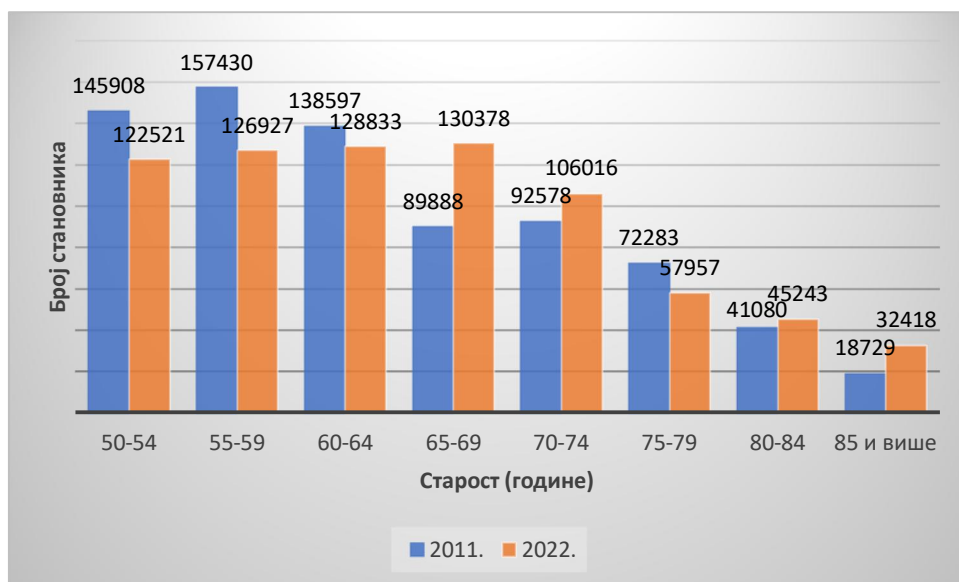
Стеноза аортног залиска

Стеноза аортног залиска (САЗ) је једна од најчесталијих болести са којом се сусреће кардиохирург у својој пракси. Она се патофизиолошки манифестује као опструкција протока крви кроз сужен аортни залистак у фази систоле. Као последица се јавља оптерећење леве коморе, праћено хипертрофијом њених зидова (Слика 1) [1]. САЗ поред сужења његовог отвора, углавном јесте удружен и са различитим степеном инсуфицијенције због деформитета аортних велума изазваних присуством фиброзних промена и грубих калцификата. Најчешће је последица дегенаритивних промена на залиску, које се јављају у старијем животном добу. Ређе, стенозу узрокују реуматска болест, опструктивни инфективни ендокардитис, Пеџетова болест, бубрежна слабост, лекови, породична хиперхолестеролемија, системски лупус, радијација и алкаптонурија [2].



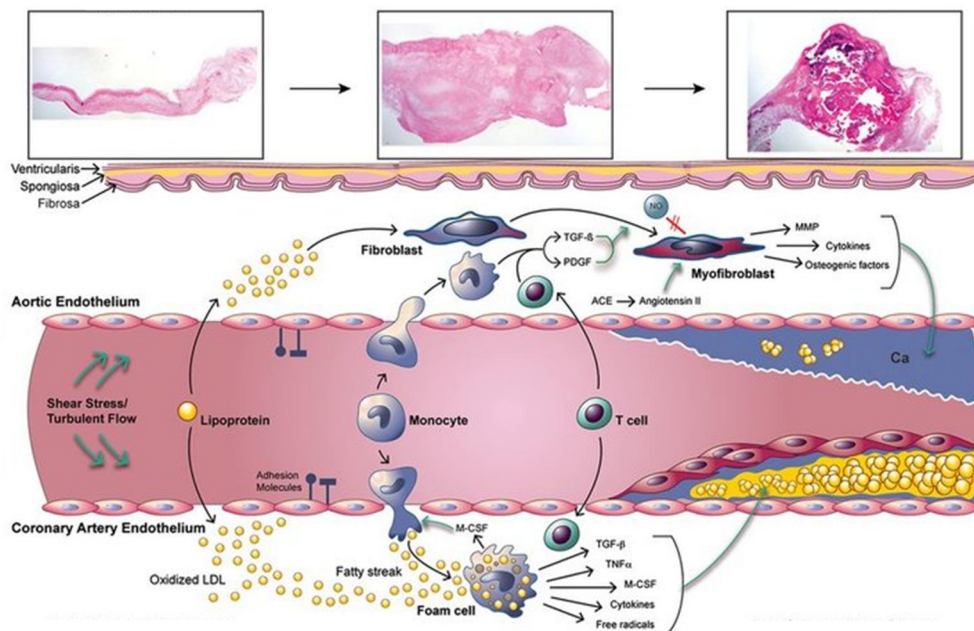
Слика 1. Морфолошке последице аортне стенозе по срце (обрада из извора „2019 Nucleus Medical Media“)

САЗ је доминантна валвуларна мана старијег животног доба. Преваленца овог обољења расте временом, тако да у просеку износи 0,2% код пацијената старости 50-59 година; 1,3% код пацијената старости 60-69 година; 3,9% код пацијената старости 70-79 година, а код пацијената старости 80-89 година чак 9,8% [3]. Годишње се само у Сједињеним Америчким Државама изведе 67.500 хируршких замена аортне валвуле [4]. По последњем попису становништва у АП Војводини из 2022. године, укупан број становника износи 1.825.982. Подаци о старосној структури са истог пописа говоре да становника старости 50-59 година има 249.448 (13,7%); старости 60-69 година 259.211 (14,2%); старости 70-79 година 163.973 (9%); а старијих од 80 година 77.661 (4,3%) (графикон 1) [5].



Графикон 1. Попис становништва 2011. и 2022. године. Старосна структура становништва АП Војводине[5]

С обзиром да нема података о преваленци САЗ-а у нашој популацији, пројекцијом података из доступне литературе на последње податке о старосној структури становништва АП Војводине, она се може очекивати код око: 500 становника старости 50-59 година; 3.400 становника старости 60-69 година; 6.500 становника старости 70-79 година; и код више од 7.700 становника старијих од 80 година.



Слика 2. Патофизиолошки механизам настанка аортне стенозе (обрада материјала: „https://www.researchgate.net/figure/Pathophysiology-of-aortic-sclerosis-aortic-stenosis-and-coronary-artery-disease-The_fig2_265390977“)

САЗ је крајњи резултат инфламаторног процеса који започиње оштећењем ендотела услед механичког стреса, праћен пенетрацијом липида која доводи до фиброзе. Потом следи задебљање њених листића, а као терминална фаза долази до накупљања депозита калцијума (Слика 2) [6]. Овако измењен залистак, задебљалих фиброзно измењених и калцификованих велума, који су у највећем броју случајева срасли дуж комисура доводи до пораста трансвалвуларног градијента притиска [7]. Прогресија сужавања аортног

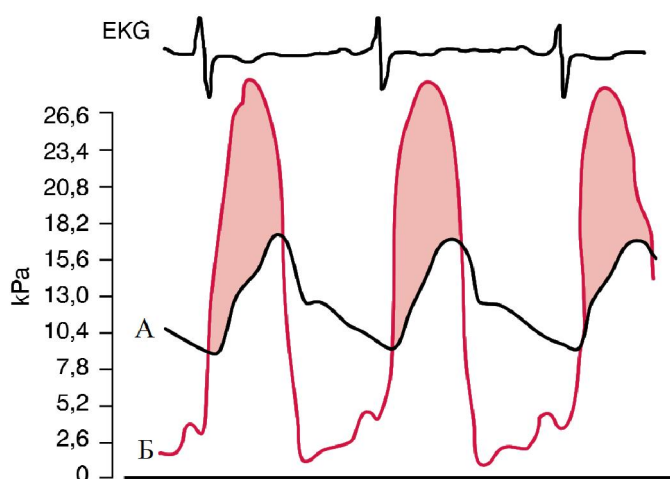
залиска са последичним оптерећењем леве коморе и хипертрофијом њених зидова, изазива класични тријас симптома: недостатак ваздуха, синкопу и бол у грудима [6].

САЗ може да настане на самом залиску, али и изнад и испод њега. Тако разликујемо субвалвуларни, валвуларни и суправалвуларни САЗ. Субвалвуларна аортна стеноза је последица или конгениталне малформације када постоји фибромускуларна мембрана у излазном тракту леве коморе срца; или асиметричне хипертрофије коморског септума – тзв. „сигмоидног септума“ [8]. Најчешћи вид аортне стенозе је стечена валвуларна аортна стеноза, која и јесте тема овог истраживања. Као што је већ наведено, разна системска стања могу резултирати САЗ-ом, док постоје и теорије да се за његов настанак могу окривити и антигени присутни на самом залиску, на које се развија имунолошка реакција као покретач дегенеративног процеса, што говори у прилог генетској предиспозицији за развој ове болести [9]. У прилог овој теорији иде чињеница да је изоловано неколико молекуларних путева чија малфункција је повезана са настанком ендотелијалних лезија којима следи САЗ. Неки од њих су *Notch*, *Sox9*, *Tgfb*, *Vmp*, *Wnt*, итд [10]. Базирајући се на овим сазнањима, истраживачи претходних деценија теже да пронађу медикаментни третман за САЗ. Међутим, до данас нису имали успеха у томе до нивоа практичне употребе [11–14]. Урођено деформисани залисци доводе до турбулентног протока крви у фази систоле, што оштећује листиће, доводи до фиброзе, контракције и калцификације. Руматски оболели залисци доводе до срастања листића по комисурама, што поново води истом механизму оштећења.

Симптоми тешке аортне стенозе се у просеку почињу јављати када се површина отвора смањи за више од 50%, односно када она буде испод 1cm^2

(референтне вредности за одрасле особе су $2,5\text{cm}^2$ до $3,5\text{cm}^2$) [15]. Градијент притисака (разлика између вредности притисака у левој комори и аорти у фази систоле) је основна хемодинамска карактеристика САЗ-а. Овај градијент се постепено развија, тако аортна стеноза редом пролази кроз своје фазе: аортна склероза, блага, умерена и тешка аортна стеноза. Средњи градијент већи од 50mmHg узрокује оптерећење притиском које води ка концентричној хипертрофији леве коморе, повећавајући њену масу (индексирану вредност) више од двоструко (са нормалног просека око 105g/m^2 на просечно 230g/m^2), што је директно повезано са неповољним исходом [16].

Преткоморска компонента у хемодинамици аортне стенозе је од великог значаја. Контракција преткоморе повећава пуњење леве коморе, односно повећава истезање кардиомиоцита на крају фазе дијастоле, што по Френк-Старлинговом механизму појачава срчану контракцију и превазилажење препреке коју ствара сужена аортна валвула. Стога епизоде атријалне фибрилације рапидно доводе до кардио-пулмоналне декомпензације, неретко до нивоа едема плућа [17]. Хипертрофија као реакција на опструкцију може да



Слика 3. А - крива притиска у аорти (пулсни талас); Б - крива притиска у левој комори. Засенчена зона представља градијент притиска. Прилагођено из уџбеника „Патофизиологија”, 7. издање. Гамулин, Марушић, Ковач. ISBN: 978-953-176-500-8.

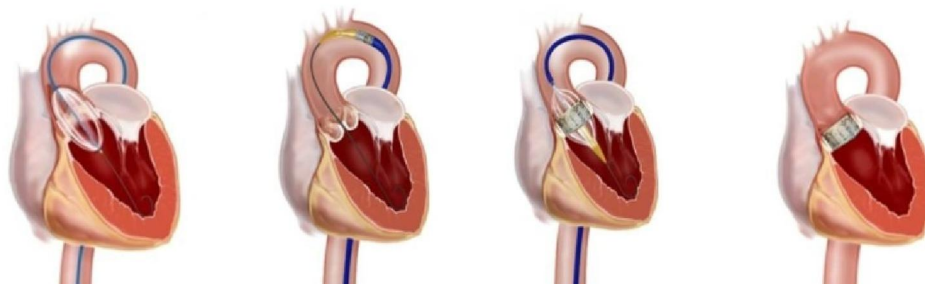
компензује потребе ударног волумена само до одређеног тренутка. Када она постане недовољна, комора прибегава резервном механизму волумног оптерећења, како би се систолна функција уопште могла одржати (по Франк-Старлинговом механизму). Међутим, појава волумног оптерећења је знак уласка у терминалну фазу аортне стенозе, јер га неминовно прате развој плућне хипертензије и иреверзибилне обостране срчане слабости [18]. Знаци волумног оптерећења носе неповољну прогнозу и просечно преживљавање 2 до 3 године без хируршког лечења. Поред реперкусија на систолну функцију, напредовање ове болести доводи до дијастолне дисфункције леве коморе различитог степена. Она се дијагностикује и квалификује ехокардиографским прегледом: ткивни доплер митралног протока, протока кроз плућне вене (брзине пуњења леве преткоморе срца – „Е“ талас), покретљивости митралног анулуса, димензија и контракције („А“ – талас) леве преткоморе и брзине трикуспидне регургитације (TRv). Постоје 4 степена дијастолне дисфункције: 1) нормалан налаз – $E/A \geq 0,8$; $TRv < 2,8$ m/s; 2) по типу успорене релаксације, тј. I „благих“ степен – $E/A \leq 0,8$; $TRv < 2,8$ m/s; 3) по типу псеудонормализације, тј. II „умерени“ степен – $0,8 < E/A < 2$; $TRv > 2,8$ m/s; 4) по типу рестрикције пуњења, тј. III „тешки“ степен – $E/A > 2$; $TRv > 2,8$ m/s (уз евидентну рестрикцију пуњења леве коморе срца < 160 ms) [19–21].

Због препреке протоку крви у системски крвоток, системски притисак је нижи (у одсуству артеријске хипертензије), а пулсни је талас смањене амплитуде и продужен - *pulsus parvus et tardus* (Слика 3). Због наведеног повећања мишићне масе леве коморе, повишеног притиска у левој комори и због продужене фазе систоле, расте и потреба миокарда за кисеоником. Скраћена фаза дијастоле доводи до редукације коронарног протока, с обзиром да се у нормалним

околностима 70% исхране леве коморе и 50% исхране десне коморе одвија у фази дијастоле [22–24]. Када се уз све наведено у обзир узме и да је повећан притисак миокарда на зидове коронарних крвних судова, јасно је одакле болесницима са аортном стенозом ангинозне тегобе у одсуству значајне коронарне болести.

Замена аортне валвуле услед њене стенозе је друга најчешћа кардиохируршка интервенција, одмах после хируршке реваскуларизације миокарда – односно, то је најчешће извођена валвуларна хирургија. Хируршким путем, оболео аортни залистак се може заменити механичком или биолошком протезом. Ова процедура спада у ред сигурних операција са ниском стопом интраоперативних компликација [25]. Анатомски положај аортне валвуле у медијастинуму омогућава минимално инвазивни хируршки приступ. Уместо тоталном медијалном стернотомијом (најзаступљенијег присутпа у кардиохирургији), аортној валвули се може приступити парцијалном горњом стернотомијом (хемистернотомијом) и десном предњом миниторакотомијом [26–28].

Напредак технологије омогућио је да се замена аортног записка може изводити и перкутаном интервентном процедуром, што је омогућило лечење до тада, услед коморбидитета иноперабилних болесника са тешким САЗ-ом.



Слика 4. Трансфеморални приступ за TAVI. Балон-дилатација нативног записка и имплантација протезе (Из извора: „https://drvelicki.com/images/general/TAVI_operacija.jpg“)

Транскаатетерска уградња аортног залиска (*Transcatheter aortic valve implantation* - TAVI) је метода имплантације аортног залиска је такође индикована код пацијената код којих је употреба екстракорпоралне циркулације (ЕКЦ) немогућа због екстензивних калцификација зидова аорте у зонама које су везане за хируршки приступ. Ова метода има ретроградне (трансфеморални, трансубклавијални и трансортални) приступе и антероградни (трансепикални) приступ за катетеризацију којима се протеза уводи, а затим експандира у позицији аортног залиска (Слика 4) [29,30].

Степен САЗ-а се процењује ехокардиографским прегледом кроз неколико кључних параметара, класификујући је у благи, умерени и тешки степен (Табела 1). Брзина млаза крви која пролази кроз залистак (*Aortic jet velocity*) је у нормалним хемодинамским условима мања од 2,5m/s; у благој стенози аортног залиска 2,6-2,9m/s; у умереној 3,0-3,9m/s; а у тешкој 4,0m/s и већа. Средњи градијент притисака над аортним залиском (*Mean pressure gradient* - MeanPG) се по последњим препорукама Европског кардиолошког друштва (*European society of cardiology* - ESC) и Америчке асоцијације за срце (*American Heart Association* - АНА) идентично процењује, што раније није био случај. Нормална вредност MeanPG-а је до 5 mmHg; блага стеноза аортне валвуле је она по којој је MeanPG мањи од 20 mmHg; умерена 21-39 mmHg; а тешка она где је MeanPG већи од 40 mmHg. Површина отвора аортне валвуле (*Aortic valve area* - AVA) се процењује самостално, као и индексирана на телесну површину. AVA је код здраве валвуле 2,1-4,5cm², код благе стенозе 1,6-2,0cm² (индексирано преко 0,85cm²/m²), код умерене стенозе 1,0-1,5cm² (индексирано 0,61-0,84cm²/m²), а код тешке мања од 1,0cm² (индексирано испод 0,60cm²/m²) [31–33].

Табела 1. Стадијуми стенозе аортне валвуле по ехокардиографским параметрима

	Брзина протока (m/s)	MeanPG (mmHg)	AVA (cm ²)	AVA/BSA (cm ² /m ²)
Здрава валвула	≤2,5	≤5	2,1-4,5	
Блага стеноза	2,6-2,9	6-20	1,6-2	≥0,85
Умерена стеноза	3-3,9	21-39	1-1,5	0,61-0,84
Тешка стеноза	≥4	≥40	<1	<0,6

По закључцима објављених истраживања, након замене стенозираног аортног залиска хипертрофија леве коморе се до краја прве године од операције смањи за 20-30% [34,35]. За исти временски период од операције резултати говоре и о значајном побољшању дијастолне функције леве коморе срца [36]. Овај процес се назива обрнуто ремоделовање и кључ је опоравка болесника са стенозом аортног залиска.

Неки од ехокардиографских параметара којима се процењује функција десне срчане коморе су: трикуспидна регургитација (TR), систолни притисак десне коморе (RVSP), одмицање равни трикуспидног анулуса у фази систоле (TAPSE), процентуална промена површине (FAC) и S' талас (Табела 2). Семиквантитативна процена TR може исту сврстати у неколико категорија: непостојећа TR (0), блага TR (1-2; ширина регургитационог млаза - *vena contracta* мања од 3mm; пречник млаза „PISA“ проценом мањи од 5mm), умерена TR (3; *vena contracta* 3-6,9mm; пречник млаза „PISA“ проценом 6-9mm) и тешка TR (4; *vena contracta* већа од 7mm; пречник млаза „PISA“ проценом већи од 9mm). RVSP представља неинвазивну процену висине плућног артеријског притиска употребом Бернулијеве једначине, која гласи $RVSP=4(V)^2+RAP$, где је V максимална брзина регургитационог млаза кроз трикуспидни залистак, а RAP

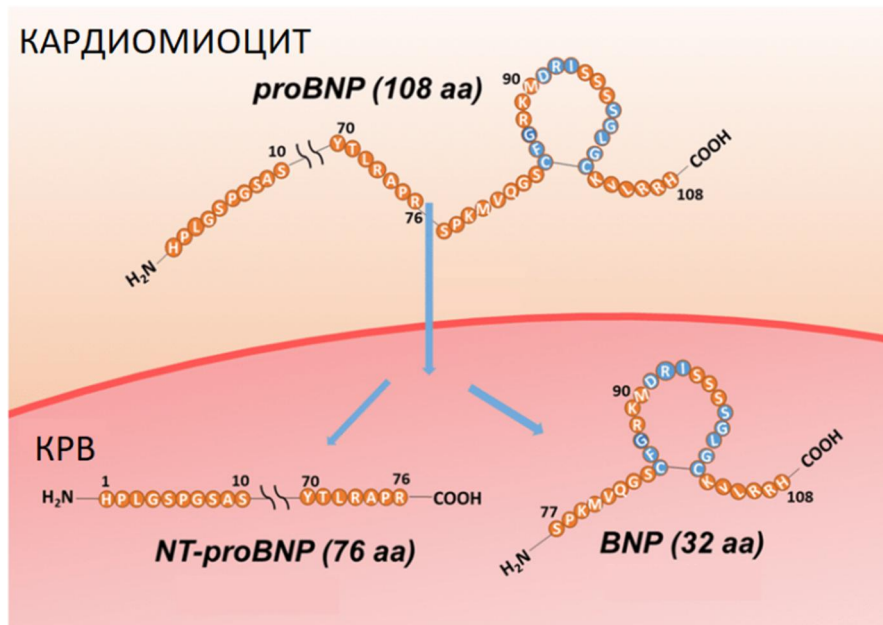
притисак у десној преткомори. Вредности RVSP више од 35mmHg представљају патолошки налаз. Као што му и име говори, TAPSE је мера дистанце коју пређе раван трикуспидног анулуса током срчаних циклуса. Дистанца мања од 17mm представља патолошки налаз. FAC се израчунава једноставним премеравањем површине пресека десне срчане коморе у последњој фази систоле (RVAs) и површине у последњој фази дијастоле (RVAd), те формулом $FAC = (RVAd - RVAs) / RVAd$. Нормалне вредности су изнад 0,35 (35%). S' талас представља употребу ткивног доплера у мерењу највеће брзине кретања трикуспидног анулуса у фази систоле. Свака вредност мања од 9,5cm/sec представља патолошки налаз S' таласа [37–41].

Табела 2. Ехокардиографски параметри којима се процењује функција десне срчане коморе

Параметар	TR	RVSP (mmHg)	TAPSE (mm)	FAC (%)	S' (cm/sec)
Физиолошке вредности	0	≤35	≥17	≥35	≥9,5

Н-терминални промождани натриуретски пептид (NT-proBNP)

Овај протеински молекул настаје лучењем прекурзора из кардиомиоцита, те његовом делецијом у крви, као одговор на оптерећење срчаних шупљина волуменом и/или притиском (Слика 5) [42]. Повишене вредности овог маркера у серуму корелирају са тежином дисфункције леве срчане коморе, како са клиничког, тако и са хемодинамског аспекта [42–44].



Слика 5. Ланац прекурзора proBNP од 108 аминокиселина се кида уласком у крв и тако ствара NT-proBNP дужине 76 аминокиселина

(Обрада материјала:

„<https://www.researchgate.net/publication/332797145/figure/fig1/AS:779410676412426@1562837394720/Pathways-of-NT-proBNP-and-BNP-synthesis-from-proBNP-The-proBNP-was-cleaved-by-CORIN.png>“)

Иако је мерење нивоа овог маркера препоручено као дијагностички алат у лечењу срчане слабости, повишене вредности се могу пронаћи и у другим стањима, међу њима и код стенозе аортног залиска. Доказано је да је повишен ниво NT-proBNP у плазми предиктор лошијег исхода након хируршке замене аортног залиска [45–47].

Замена аортног залиска

Стеноза аортног залиска доводи до неповољног утицаја на преживљавање, функционални статус и квалитет живота старијих пацијената [47]. Увођење нових типова протеза, напредак у технологији, хируршко искуство и напредак у методама интензивне неге пацијената, доводе до тога да се замени аортне валвуле подвргава све старија популација, која има више коморбидитета и захтева комплекснији третман [47–50].

Постоје случајеви када се тешка стеноза аортне валвуле не лечи хируршки (висок оперативни ризик, асимптоматска болест, изостанак пристанка за оперативно лечење). Прогресија болести доводи до пораста оптерећења леве коморе притиском, њене дисфункције, срчане слабости и смрти. У публикованим мултицентричним студијама, једногодишње преживљавање након замењене стенозиране аортне валвуле износи 94-97%, док је преживљавање нелечених болесника 69-77% [30,51]. Резултати двогодишњег преживљавања су такође знатно повољнији код оперисаних (92%) него код неоперисаних болесника (до 50%) [52,53].

Све протезе које се имплантирају на позицију аортне валвуле могу се сврстати у две основне групе: биолошке и механичке (Слика 6). Биолошке (ткивне) протезе се производе од јаког и флексибилног животињског ткива (говеђег перикарда или свињских аортних велума) посебним методама припреме како би се постигла имунолошка инертност. Такве протезе након уградње трају 10-20 година и не захтевају доживотну антикоагулантну терапију. Међутим, влада мишљење о супериорности механичких протеза по питању дуготрајности самог залиска (доживотно), иако су за његову уградњу везани нежељени ефекти и компликације примене обавезне доживотне антикоагулантне терапије. Неке

студије које су поредиле дугорочне резултате пацијената подвргнутих операцији замене аортног залиска у старосној доби 50-69 година, говоре у прилог супериорности механичке протезе у погледу дуготрајности, односно слободе од реоперативног захвата, док у истом узорку нема статистички значајне разлике у преживљавању и појави МАССЕ догађаја након 10-огодишњег, односно 15-огодишњег праћења, што фаворизује употребу биолошких протеза [48,49]. Међутим, и даље нема довољно доказа да би се ти ставови недвосмислено прихватили. У доба експанзије интервентних процедура све се више узима у обзир могућност залистак-у-залистак (*valve-in-valve*) технике имплантације протезе. Ова техника оставља могућност имплантације биолошке протезе млађим пацијентима са довољно великим аортним кореном, када се, у случају дегенерације у старијем животном добу, може избећи реоперативно лечење и сви ризици које оно доноси [50]. С друге стране, постоје и мишљења да би се и пацијентима старијим од 70 година, а нарочито онима са мањим аортним кореном, требало понудити уграђивање механичке протезе, са свим својим манама и предностима, с обзиром да се просечни животни век продужава, па самим тим и могућност сусретања са опцијом реоперације [51].



Слика 6. Данас доминантно употребљаване протезе аортног залиска за хируршку имплантацију: А-биолошка протеза од свињске валвуле; Б-биолошка протеза од говеђег перикарда; В-механичка протеза од пиролитичког карбона

Иако *EOA* зависи и од произвођача као и од типа протезе (механичка или биолошка), код малих протеза су боље резултате показале механичке протезе у односу на биолошке. Стога, код пацијената са стенозом аорне валвуле малог анулуса препоручује се уградња механичке протезе [52,53].

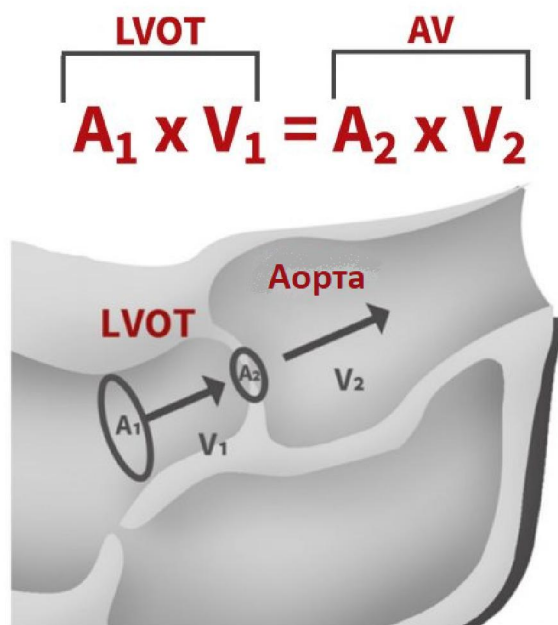
С обзиром да стенозиран аортни залистак прави систолно оптерећење у левој комори, она последично временом доводи и до митралне регургитације. Ту се у планирању хируршког лечења поставља питање о неопходности хируршке корекције или замене митралног залиска, с обзиром да јасних препорука нема [32,54]. Такође, анатомски однос аортног залиска и предњег листића митралног залиска могу бити узрок настанка митралне регургитације у склопу стенозе аортног залиска. У доступној литератури преовладава став да блага и умерена митрална регургитација у склопу аортне стенозе имају повољан исход након замене аортног залиска [55,56].

Неподударност протезе и пацијента (Prosthesis-patient mismatch - PPM)

Овај непожељни исход замене аортног залиска догоди се када је ефективна површина отвора протезе (*Effective orifice area* - *EOA*) сувише мала у односу на телесну површину пацијента (*Body surface area* - *BSA*). Хемодинамска последица PPM-а је постојање повишеног трансвалвуларног градијента притиска (*Transvalvar pressure gradient* - *TPG*) кроз протезу уредне функције. Треба схватити разлику између геометријског отвора протезе (*Geometric orifice area* – *GOA*) и *EOA*. *GOA* је параметар протезе који нам је познат од стране произвођача и стандардан је за сваку протезу одређене димензије, док је *EOA* параметар који зависи и од димензија срчаних зидова и шупљина примаоца, као и од њихове функције [57]. *EOA* се мери употребом једначине континуитета на

параметре добијене помоћу ехокардиографског прегледа, и своди се на закон физике који говори да када иста запремина течности пролази кроз затворени суд, брзина кретања те течности је у сталном односу са површином попречног пресека суда (Слика 7).

Једначина континуитета



Слика 7. Једначина континуитета. Прилагођено из извора: „<https://www.cardioserv.net/echo-aortic-stenosis-continuity-equation/>“

LVOT – излазни тракт леве коморе срца

AV – аортни залистак (анулус)

A1 – површина попречног пресека LVOT

V1 – брзина кретања крви кроз LVOT

A2 – површина попречног пресека на нивоу аортног залиска (анулуса)

V2 – брзина кретања крви кроз аортни залистак

PPM није ретка појава и повезан је са лошијом хемодинамском функцијом, смањеном регресијом хипертрофије леве коморе, учесталијим MACCE (*major adverse cardiac and cerebrovascular events*) догађајима и нижом стопом преживљавања [58]. Индексирана ЕОА (ЕОАi) представља меру којом се процењује постојање PPM-а, а рачуна се када се ЕОА подели са BSA. Вредности

индексиране ЕОА између 0,65 cm²/m² и 0,85 cm²/m² говоре о постојању умереног РРМ, док вредности ниже од 0,65 cm²/m² о тешком РРМ-у [59,60]. Оваква категоризација је битна јер утицај РРМ-а на клинички исход расте са тежином истог. Зависно од публикованих студија, преваленца умереног РРМ-а варира између 20% и 70%, док је код тешког РРМ-а она између 2% и 11% [61,62].

Велики нежељени кардиоваскуларни и цереброваскуларни догађаји (МАССЕ)

МАССЕ представља обједињено тумачење тешких компликација, којима се оцењују последице лечења болесника. Иако је у широкој свакодневној употреби, овај термин међу студијама може имати различите дефиниције, али најчешће га представља пет ентитета: нефаталан цереброваскуларни инзулт (*cerebrovascular insult* – CVI), нефаталан инфаркт миокарда, коронарна реваскуларизација, рехоспитализација и кардиоваскуларна смрт [63–66]. Превасходно због могућности тромбоемболијских догађаја, учесталост МАССЕ компликација је већа код болесника који су лечени заменом аортне валвуле механичком протезом [67].

Квалитет живота

Разумевање квалитета живота након замене аортног залиска битно је из више разлога. Како број пацијената расте, све више је и медицинског особља, као и чланова породица пацијената под непосредним утицајем квалитета њиховог живота. Испитивање истог се радило различитим методама и инструментима. Неке студије су се користиле једноставним питањем да ли се пацијентима побољшао квалитет живота после операције [68]. Друге су, пак, користиле различите стандардизоване и нестандардизоване упитнике [69–71]. Прегледом тих студија јасно је да је квалитет мерног инструмента главни предуслов за добијање квалитетних резултата. Нису сви аутори тестирали своја питања или упитнике на поузданост и валидност. То може бити изразито проблематично, јер чак и једноставна питања, лоше постављена, могу наводити пацијента на одговор. Већи број питања или комбинација упитника не значе и већи квалитет резултата. Најидеалније решење је користити проверен, унапред генерисан, стандардизован, нашироко употребљаван упитник за дату намену. Упитник најчешће коришћен у студијама са пацијентима који су били подвргнути замени аортног залиска је упитник кратке форме, *SF-36* (Слике 8-13).

Овај поуздан, стандардизован и валидиран упитник пацијента испитује кроз осам група питања: физичко функционисање (ходање, пењање, подизање...), ограничења због физичког здравља, телесни бол, опште здравствено стање, виталност, социјално функционисање, ограничења због емоционалних проблема и психичко (ментално) здравље [72–74].

SF-36 UPITNIK

Ime i prezime _____ BIS broj _____

Datum rođenja _____ Današnji datum _____

Izaberite jedan od ponuđenih odgovora popunjavanjem kružića ispred:

1. **Uopšteno**, za svoje zdravstveno stanje biste rekli da je:

- 1 - Odlično
- 2 - Veoma dobro
- 3 - Dobro
- 4 - Prihvatljivo
- 5 - Loše

2. **U poređenju sa pre godinu dana**, kako biste ocenili vaše zdravstveno stanje **sada**?

- 1 - Mnogo bolje nego pre godinu dana
- 2 - Donekle bolje nego pre godinu dana
- 3 - Isto
- 4 - Donekle lošije nego pre godinu dana
- 5 - Mnogo lošije nego pre godinu dana

Слика 8. SF-36 упитник, страна 1

Naredna pitanja se odnose na svakodnevne aktivnosti sa kojima se možete susretati. Da li Vas **Vaše zdravstveno stanje sada ograničava** u obavljanju tih aktivnosti? Ako da, koliko?

	Da, veoma me ograničava	Da, malo me ograničava	Ne, ne ograničava me uopšte
3. Naporne aktivnosti , kao što su trčanje, podizanje teškog tereta, bavljenje sportom	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
4. Umerene aktivnosti , kao što je šetanje, pospremanje stola, lagani sportovi (boćanje, kuglanje, pecanje)	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
5. Odlazak u prodavnicu i nošenje namirnica	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
6. Penjanje stepenicama nekoliko spratova	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
7. Penjanje stepenicama jedan sprat	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
8. Savijanje, klečanje ili naginjanje	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
9. Šetnja duže od kilometra	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
10. Šetnja u komšiluku	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
11. Šetnja po dvorištu (zgradi)	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
12. Samostalno kupanje i oblačenje	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3

Слика 9. SF-36 упитник, страна 2

Tokom **prethodne 4 nedelje**, da li ste imali neki od navedenih problema oko posla ili drugih svakodnevnih aktivnosti **zbog svog zdravlja?**

- | | Da | Ne |
|--|-------------------------|-------------------------|
| 13. Morali ste da smanjite količinu vremena koju koristite za posao ili druge aktivnosti | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |
| 14. Postigli ste manje nego što ste želeli | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |
| 15. Bili ste ograničeni zbog vrste posla ili aktivnosti | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |
| 16. Imali ste poteškoća u poslu ili drugim aktivnostima (na primer, trebalo vam je više truda nego inače) | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |

Tokom **prethodne 4 nedelje**, da li ste imali neki od navedenih problema oko posla ili drugih svakodnevnih aktivnosti **kao posledicu nekih emotivnih problema (k)?**

- | | Da | Ne |
|--|-------------------------|-------------------------|
| 17. Morali ste da smanjite količinu vremena za posao/aktivnosti | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |
| 18. Postigli ste manje od planiranog | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |
| 19. Niste odradili posao/aktivnost precizno kao inače | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |

20. Tokom **prethodne 4 nedelje**, koliko su Vas zdravlje ili emotivni problemi omeli u normalnim društvenim aktivnostima sa porodicom, prijateljima ili komšijama?

- 1 - Nimalo
- 2 - Pomalo
- 3 - Umereno
- 4 - Podosta
- 5 - Izuzetno

Слика 10. SF-36 упитник, страна 3

21. Koliko ste **bolova** osećali tokom **prethodne 4 nedelje**?

- 1 - Nimalo
 - 2 - Veoma malo
 - 3 - Malo
 - 4 - Umereno
 - 5 - Mnogo
 - 6 - Veoma mnogo
-

22. Tokom **prethodne 4 nedelje**, koliko Vas je **bol** ometao u svakodnevnim aktivnostima (kućni poslovi i poslovi van kuće)?

- 1 - Nimalo
 - 2 - Pomalo
 - 3 - Umereno
 - 4 - Podosta
 - 5 - Izuzetno
-

Слика 11. SF-36 упитник, страна 4

Ova pitanja se odnose na to kako se osećate i kako Vam je život izgledao u **prethodne 4 nedelje**. Na svako pitanje, molimo Vas da date odgovor koji je najbliži tome kako se osećate.

Koliko ste u **prethodne 4 nedelje**...

	Sve vreme	Većinu vremena	Dobar deo vremena	Povremeno	Retko	Nikada
23. Bili puni radosti?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
24. Bili veoma nervozna osoba?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
25. Bili toliko potišteni da ništa nije moglo da Vas razveseli?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
26. Osećali se mirno i smireno?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
27. Bili puni energije?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
28. Osećali se tužno?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
29. Osećali se istrošeno?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
30. Bili vesela osoba?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
31. Osećali se izmoreno?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6

32. Tokom **prethodne 4 nedelje**, koliki deo vremena su **Vas Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi** omeli u društvenim aktivnostima (kao što je viđanje sa prijateljima, rodbinom, itd.)?

- 1 - Sve vreme
- 2 - Većinu vremena
- 3 - Povremeno
- 4 - Retko
- 5 - Nikada

Слика 12. SF-36 упитник, страна 5

Koliko su u Vašem slučaju ISTINITE ili NEISTINITE **svaka** od navedenih izjava?

	Definitivno istinita	Uglavnom istinita	Ne znam	Uglavnom neistinita	Definitivno neistinita
33. Lakše se razbolim nego drugi ljudi	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
34. Zdrav sam kao i svi koje poznajem	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
35. Očekujem da će mi se zdravstveno stanje pogoršati	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
36. Moje zdravstveno stanje je odlično	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5

HVALA VAM!

Слика 13. SF-36 упитник, страна 6

Креатор овог упитника је свим истраживачима дозволио његово коришћење, без потребе за писаном дозволом (Слика 14).



OBJECTIVE ANALYSIS.
EFFECTIVE SOLUTIONS.



HEALTH CARE

Terms and Conditions for Using the 36-Item Short Form Survey (SF-36)

RAND hereby grants permission to use RAND 36-Item Short Form Health Survey in accordance with the following conditions, which shall be assumed by all to have been agreed to as a consequence of accepting and using this document:

1. Changes to the Health Survey may be made without the written permission of RAND. However, all such changes shall be clearly identified as having been made by the recipient.
2. The user of this Health Survey accepts full responsibility, and agrees to indemnify and hold RAND harmless, for the accuracy of any translations of the Health Survey into another language and for any errors, omissions, misinterpretations, or consequences thereof.
3. The user of this Health Survey accepts full responsibility, and agrees to indemnify and hold RAND harmless, for any consequences resulting from the use of the Health Survey.
4. The user of the 36-Item Health Survey will provide a credit line when printing and distributing this document acknowledging that it was developed at RAND as part of the Medical Outcomes Study.
5. No further written permission is needed for use of this Health Survey.

Слика 14. Дозвола за употребу SF-36 упитника (енг). Приказано из извора: „https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/terms.html”

ЦИЉЕВИ РАДА

1. Утврдити ехокардиографске морфолошке и функционалне параметре леве коморе, митралног залиска и десне коморе годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на присуство РРМ-а.
2. Утврдити ниво преживљавања и учесталост МАССЕ компликација годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на присуство РРМ-а.
3. Проценити квалитет живота пацијената годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на присуство РРМ-а употребом SF-36 упитника.

ХИПОТЕЗЕ

1. Код пацијената са РРМ-ом постоје статистички значајно лошији ехокардиографски морфолошки и функционални параметри леве коморе, митралног залиска и десне коморе годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом.
2. РРМ има негативан утицај на преживљавање и учесталост МАССЕ компликација годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом.
3. Пацијенти са РРМ-ом имају статистички значајно лошији SF-36 упитником мерен квалитет живота годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на пацијенте без РРМ-а.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено као проспективна студија праћења у Клиници за кардиоваскуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици. Прикупљање материјала за студију започето је 02.11.2020. године, када је први пацијент који је испуњавао критеријуме за укључивање потписао информисани пристанак за учествовање у истраживању; а завршено је последњим контролним прегледом 21.12.2022. године.

У студију су укључени пацијенти старији од 18 година, који су подвргнути хируршкој замени аортног залиска механичком протезом услед стенозе аортног залиска, очуване систолне функције (ехокардиографски процењена истисна фракција леве коморе - EFLV већа од или једнака 50%), без терминалне бубрежне слабости (клиренс креатинина мањи од 30 ml/min) и поремећаја срчаног ритма. Присуство коронарне болести (уз очувану систолну функцију) није било искључујући критеријум из истраживања.

Критеријуми за искључивање из истраживања су недостатак потписаног информисаног пристанка; хируршка замена аортног залиска механичком протезом изведена у склопу симултане (уз каротидну) хирургије, уз хирургију аорте, или уз хирургију других срчаних залистака (митралног, трикуспидалног, пулмоналног); хируршка замена аортног залиска изведена због аортне регургитације без елемената аортне стенозе; преоперативна дијагноза терминалне бубрежне слабости (клиренс креатинина испод 30ml/min); преоперативна дијагноза поремећаја срчаног ритма; присуство систолне

дисфункције леве коморе (ејекциона фракција леве коморе мања од 50%); присуство периоперативног акутног коронарног догађаја или дисфункције протезе (паравалвуларни „*leak*“).

Сви пацијенти који су испунили критеријуме за укључивање у истраживање (њих 156) били су подвргнути следећем:

1. Потписивање информисаног пристанка (Слике 15 и 16)
2. Физикални преглед у амбуланти Клинике за кардиоваскуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Војводине: мерење пулса, крвног притиска (ручним манометром), електрокардиографија, мерење телесне тежине и висине (уз израчунавање индекса телесне масе – BMI [kg/m^2], као и телесне површине – BSA [m^2]) уз прикупљање релевантних података, анамнестички и из приложене документације (пол, старост, употреба дувана, коморбидитети: хипертензија, шећерна болест, хронична опструктивна болест плућа - ХОБП)
3. Узимање узорка крви за лабораторијска испитивања - Комплетна крвна слика: бела крвна лоза (WBC), црвена крвна лоза (RBC) , хемоглобин (Hgb) и тромбоцити (PLT); концентрација NT-proBNP, биохемијске анализе серума: гликемија, уреа, мокраћна киселина, креатинин, калијум, натријум и Ц-реактивни протеин (CRP). Све лабораторијске анализе узорковане су преоперативно на дан пријема на Клинику за кардиоваскуларну хирургију и изведене у лабораторији Института за кардиоваскуларне болести Војводине.
4. Попуњавање упитника SF-36 о квалитету живота (Слике 8-13). Сваки упитник је након испуњавања оцењен по упутству аутора, дајући оцену

за сваку од осам раније наведених испитиваних категорија квалитета живота (Табеле 3-5).

Поштовани/а,

Позвани сте да учествујете у истраживању под називом *„Праћење болесника након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на ехокардиографске параметре и антропометријске карактеристике”*. Главни циљ истраживања је да се медицинским прегледом, мерењем ехокардиографских и електрокардиографских параметара, узимањем крви за лабораторијске анализе, увидом у Вашу медицинску документацију и попуњавањем упитника о квалитету живота утврде ехокардиографски параметри, учесталост компликација и квалитет живота код пацијената након хируршке замене стенозиране аортне валвуле механичком протезом.

Истраживање се спроводи у Клиници за кардиоваскуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици.

Током истраживања узећемо узорак Ваше крви за лабораторијске анализе, урадићемо ехокардиографски (ултразвучни) и електрокардиографски преглед као и мерења (крвни притисак, висина, тежина), даћемо Вам да попуните упутник о квалитету живота и прегледаћемо медицинску документацију коју сте донели са собом. Контролни прегледи мерењем истих параметара ће бити изведени у Клиници за кардиоваскуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици 6 и 12 месеци након операције.

Укључивањем у истраживање, омогућили бисте коришћење Ваше већ постојеће медицинске документације. Истраживање не подразумева нове терапијске процедуре. Подаци добијени на овај начин подлежу обавези чувања лекарске тајне.

Учешће у истраживању је добровољно и не подразумева материјалну надокнаду.

Ваше непристајање или, евентуално, касније иступање из истраживања не захтева образложење и неће имати утицај на даљи ток вашег хируршког лечења, нити на професионални однос медицинског особља.

Уколико имате нејасноће у вези са Вашим учешћем у истраживању, можете се обратити др Мирку Тодићу који води ово истраживање.

У овом истраживању не постоји никакав ризик по Ваше здравље.

Све информације које се добију овим истраживањем ће се сматрати поверљивим, а подаци ће се користити једино у статистичке сврхе, и то збирно без могућности да се у било ком моменту открије Ваш идентитет. Унос, обрада, анализа и чување података ће бити обављено у складу са Законом о заштити података о личности.

Да бисмо могли да Вас укључимо у истраживање, потребан нам је Ваш пристанак који потврђујете својим потписом. Молимо Вас да одлуку донесете у складу са изнетим информацијама и додатним разговором са нашим сарадницима.

[1]

Пристанак:

Ја, доле потписани/а, разумем све наведене информације и добровољно пристајем да учествујем у истраживању.

Потпис: _____ Датум: _____ БЕИС: _____

Сагласност дата:

1. Лично
2. Родитељ
3. Супруг/а, партнер/ка
4. Син/ћерка
5. Старатељ
6. Друго: _____

[2]

Слика 16. Информисани пристанак - страна 2/2

Табела 3. Систем бодовања SF-36 упитника 1/3

Питање број	Понуђени одговор	Број бодова
1, 2, 20, 22, 34, 36	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	1	0
	2	50
	3	100
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1	0
	2	100
21, 23, 26, 27, 30	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	6	0

Табела 4. Систем бодовања SF-36 упитника 2/3

Питање број	Понуђени одговор	Број бодова
24, 25, 28, 29, 31	1	0
	2	20
	3	40
	4	60
	5	80
	6	100
32, 33, 35	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100

Табела 5. Систем бодовања SF-36 упитника 3/3

Област	Укупно питања у области	Питања која улазе у просечну оцену области
Физичко функционисање	10	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
Ограничења због физичког здравља	4	13, 14, 15, 16
Ограничења због емоционалних проблема	3	17, 18, 19
Виталност	4	23, 27, 29, 31
Психичко здравље	5	24, 25, 26, 28, 30
Социјално функционисање	2	20, 32
Телесна бол	2	21, 22
Опште здравствено стање	5	1, 33, 34, 35, 36

Постоперативно, непосредно пре отпуста са болничког лечења, свим пацијентима који су испунили укључујуће критеријуме начињен је ехокардиографски преглед трансторакалном сондом у ехокардиографском кабинету Клинике за кардиологију Института за кардиоваскуларне болести Војводине (ултразвучни апарат *Vivid E9 – General Electric*, Бостон, Масачусетс, САД). Сваки преглед се састојао од израчунавања параметара механичке протезе аортног залиска (ЕОА, ЕОА/BSA [односно ЕОА_i], градијенти притисака - AVmaxPG и AVmeanPG, временски интеграл брзине протока кроз аортни залистак-АоVTI), дијаметра асцендентне аорте (AscAo), запремине (LAVs, LAVs/BSA) и дијаметра (LA) леве срчане преткоморе, параметара митралног залиска (семиквантитативна процена митралне регургитације-MR, градијенти притисака-MVmaxPG и MVmeanPG, временски интеграл брзине протока кроз митрални залистак-MVVTI), дијаметра међукоморске преграде у систоли (IVSDs), дијаметра леве коморе у систоли (LVIDs) и дијастоли (LVIDd), енд-дијастолне запремине леве коморе (EDVLV), енд-сistolне запремине леве

коморе (ESVLV; њене индексирани вредности - ESVLVI), ударног волумена (SVLV; његове индексирани вредности - SVLVI), истисне фракције леве коморе (EFLV), семиквантитативне процене трикуспидалне регургитације (TR), дијаметра десне коморе (RV), површине десне коморе у систоли (RVAs) и дијастоли (RVAd), систолног притиска у десној комори (RVSP), запремине десне преткоморе (RAVs, RAVs/BSA), систолног отклона равни трикуспидног анулуса (TAPSE), највећа брзина трикуспидног анулуса у фази систоле (S'), као и процентуалне промене површине десне коморе (FAC). Испитивач (ехокардиографиста) није био упознат са клиничким и оперативним карактеристикама испитаника.

У односу на резултат ехокардиографског прегледа (ЕОАi) пацијенти су подељени у групе у односу на присуство РРМ-а (група без РРМ-а; и група са РРМ-ом, умереним и тешким) .

Забележено је време до отпуста из јединице интензивне неге, време до отпуста са хоспиталног лечења, постоперативни морталитет, као и појава МАССЕ компликација.

Пацијенти су телефонским путем позивани на два контролна прегледа: након 6, као и након 12 месеци од оперативног захвата. На оба контролна прегледа у амбуланти Клинике за кардиоваскуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Војводине су начињени: мерење пулса, крвног притиска (ручним манометром), електрокардиографија, мерење телесне тежине и висине (уз израчунавање индекса телесне масе – BMI [kg/m²], као и телесне површине – BSA [m²]). Испитаници су попунили упитник SF-36, који је оцењен по идентичном моделу. Увидом у контролне вредности INR-а од започињања

употребе антикоагулантне терапије (Аценокумарола) израчунато је време проведено у терапијском опсегу терапије (TTR), односно удео циљаних вредности у укупном узорку. Анамнестички и прегледом документације је испитано присуство епизода значајног крварења (оно које је захтевало хоспитално лечење и/или примање крвних деривата), као и присуство МАССЕ догађаја. Узета им је крв за све лабораторијске анализе које су провераване преоперативно (горенаведене), а потом је начињен ехокардиографски преглед трансторакалном сондом у Ехокардиографском кабинету Клинике за кардиологију Института за кардиоваскуларне болести Војводине, од стране истог извођача, на истом апарату, истих параметара који су мерени у првој хоспитализацији (горенаведени).

Сви прикупљени подаци су уписивани у табелу од стране извођача истраживања (*Excel* – софтверски пакет *Microsoft Office 2016*, корпорација Микрософт, Редмонд, Вашингтон, САД) под засебном шифром случаја, поштујући приватност података.

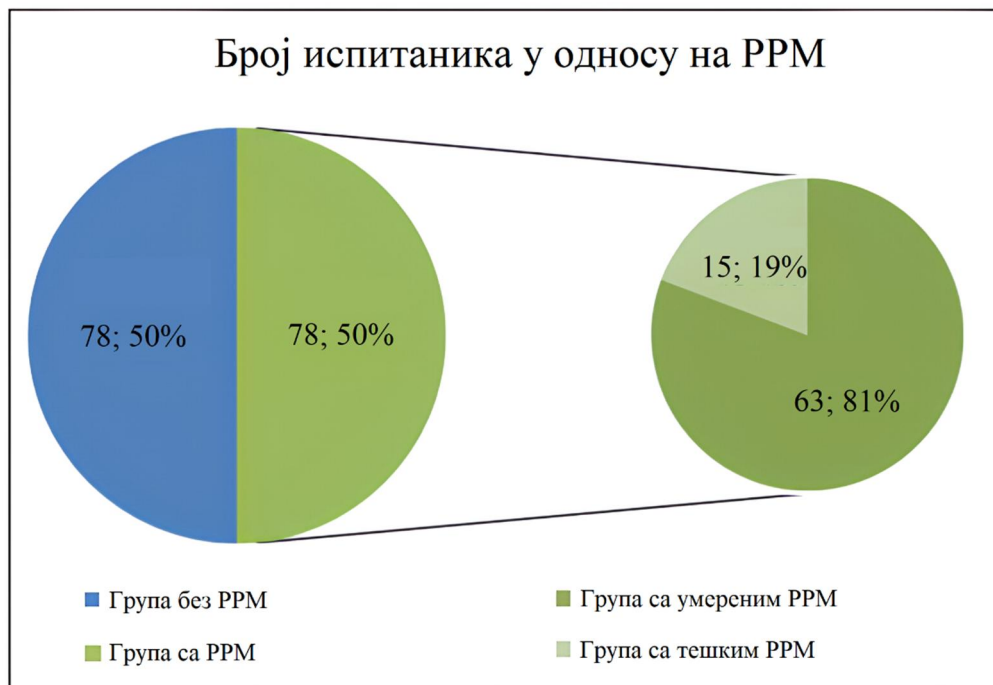
Иницијално добијени подаци су анализирани дескриптивним, методама за тестирање статистичких хипотеза, методама за оцену повезаности и методама регресионог моделовања. Коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација, опсег) и показатељи структуре изражени у процентима. Од метода за тестирање статистичких хипотеза коришћени су: *Pearson*-ов χ^2 тест или *Fisher*-ов тест тачне вероватноће, *McNemar*-ов тест, Т-тест за два независна узорка, Т-тест за два зависна узорка, *Wilcoxon*-ов тест или *Mann-Whitney* тест. Повезаност између варијабли оцењивана је применом односа шанси, *Spearman*-овим или *Pearson*-овим коефицијентом корелације. Анализа утицаја различитих фактора на

преживљавање вршена је *Kaplan Mayer* и *log-rank* тестом у униваријантној анализи, док је метода *Cox hazard* регресије коришћена у мултиваријантној анализи. Такође, коришћена је и метода *logit* регресије како би се утврдио утицај појединих чинилаца на бинарне зависне променљиве. Предиктивни квалитет варијабли на исход је оцењиван помоћу ROC (*Receiver Operating Curve*) кривих. Статистичке хипотезе тестиране су на нивоу статистичке значајности (α ниво) од 0,05, у софтверском пакету SPSS 20.

РЕЗУЛТАТИ

У испитивању је учествовало 156 испитаника. Половина испитаника није имало РРМ, а од 78 који су имали РРМ: 63 (81%) је имало умерен, док је 15 (19%) испитаника имало тешки облик РРМ-а (Графикон 2).

У односу на укупан узорак, умерени РРМ је имало 40,4% испитаника, а тешки 9,6%.

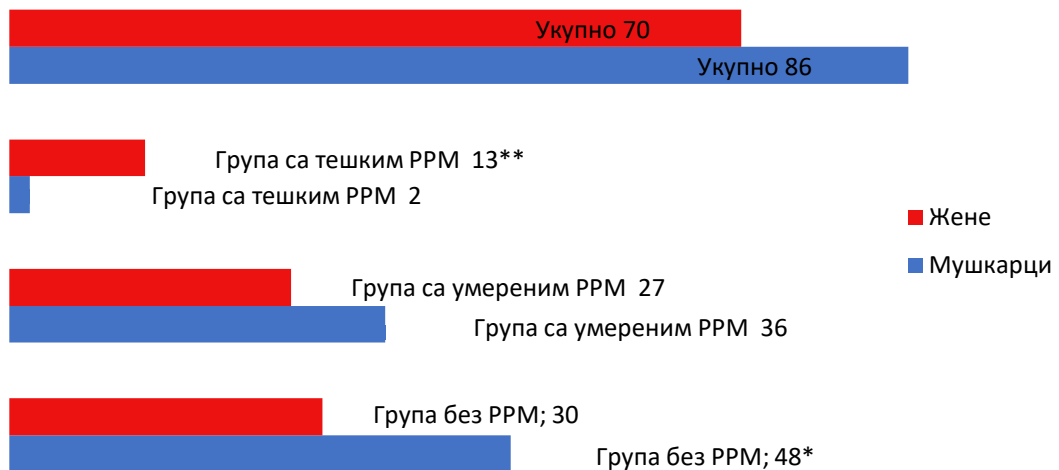


Графикон 2. Број пацијената у односу на РРМ

Полна и старосна структура

На графикону 3 је представљена полна структура пацијената у укупном узорку, као и по групама са и без РРМ-а.

У истраживању је учествовало 86 (55,1%) мушкараца и 70 (44,9%) жена, али разлика није статистички значајна ($\chi^2=1,641$; $df=1$; $p=0,200$). У групи без РРМ је било статистички значајно више мушкараца* ($\chi^2=4,154$; $df=1$; $p=0,042$), а у групи са тешким РРМ жена** ($\chi^2=8,067$; $df=1$; $p=0,005$).



Графикон 3. Полна структура у односу на РРМ и у укупном узорку

Старост пацијената у односу на РРМ и у укупном узорку представљена је у табели 6.

Табела 6. Старост (године) пацијената у односу на РРМ и у укупном узорку.

	<i>N</i>	<i>Просек</i>	<i>СД</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<i>Група без РРМ</i>	78	66,46	8,97	36	81
<i>Група са умереним РРМ</i>	63	68,60	7,30	46	81
<i>Група са тешким РРМ</i>	15	68,93	7,50	56	83
<i>Група са РРМ</i>	78	68,47	7,29	46	83
<i>Укупно</i>	156	67,56	8,22	36,00	83,00

N-број; *СД*-стандардна девијација; *Min*-најмања вредност; *Max*-највећа вредност

Старост пацијената кретала се у интервалу од 36 до 83 године и у просеку је износила $67,56 \pm 8,22$ године. Најстарији су били пацијенти са тешким РРМ-ом ($68,93 \pm 7,50$ година), а најмлађи пацијенти без РРМ-а ($66,46 \pm 8,97$ година) (Табела 6).

Није постојала статистички значајна старосна разлика у односу на категорије са РРМ-ом и без РРМ-а ($t_{(154)} = -1,685$; $p = 0,094$).

Антропометријске карактеристике

Висина тела

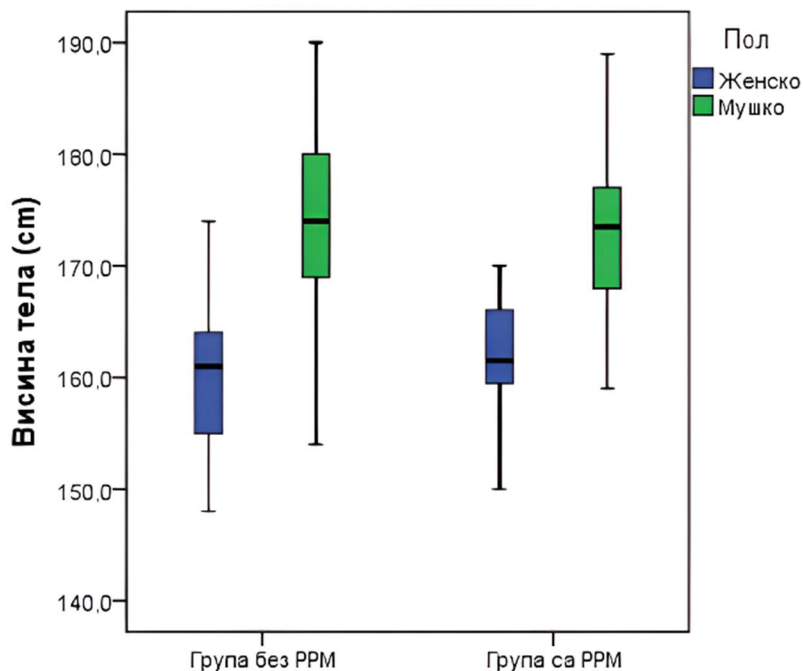
Просечне вредности висине тела у односу на РРМ и пол представљене су у табели 7, а расподела вредности на графикону 3.

Табела 7. Висина тела (cm) у односу на РРМ и пол

	Мушкарци		Жене	
	Просек	СД	Просек	СД
Група без РРМ	174,33	8,10	160,47	6,44
Група са РРМ	173,00	6,30	161,68	5,44

Мушкарци без РРМ-а су нешто виши од мушкараца са РРМ-ом, док је код жена обрнуто. Није било нетипичних ни екстремних вредности. У групи са РРМ-ом је нешто више жена чија је висина тела била веће од просечне 161,68 cm. (Табела 7, Графикон 4).

Није постојала статистички значајна разлика у односу на РРМ ни код једног пола ($p > 0,05$).



Графикон 4. Расподела вредности висине тела пацијената са и без PPM у односу на пол

Маса тела

У табели 8 представљене су просечне вредности масе тела пацијената са и без PPM-а у односу на испитиване временске интервале, а расподела вредности представљена је на графикону 5.

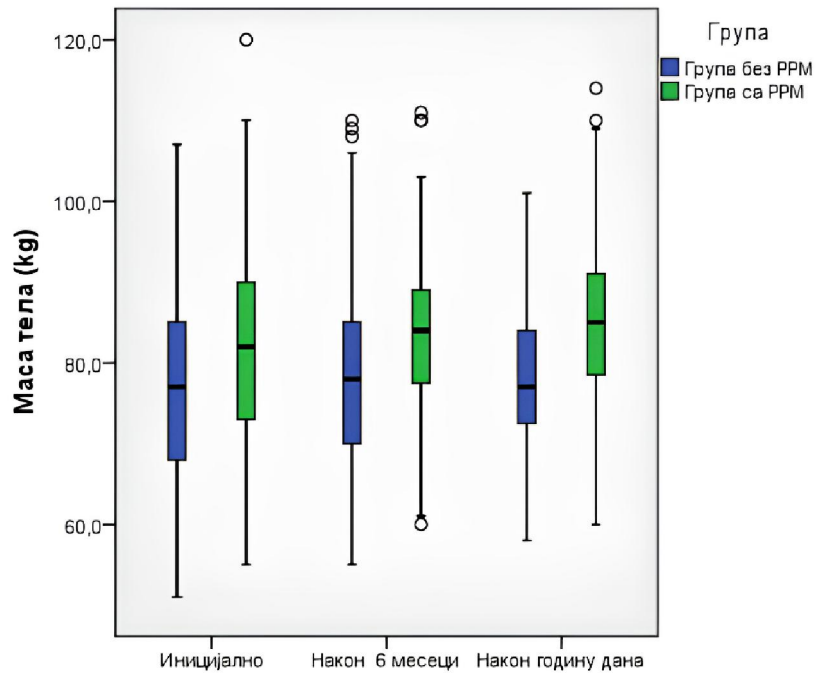
Из табеле 8 и са графикона 5 може се уочити повећање вредности масе тела у испитиваним временским интервалима. Маса тела се код пацијената са PPM-ом статистички значајно повећала након годину дана у односу на иницијалну вредност ($t_{(66)}=2,265$; $p=0,027$). Пацијенти са PPM-ом су имали статистички значајно веће вредности масе тела у сва три испитивана временска периода ($p<0,01$). Са графикона 4 уочавају се веће вредности масе тела у групи

пацијената са РРМ-ом, где је било и пацијената са нетипично великом вредношћу. У групи без РРМ-а три пацијента су имала нетипично велику масу тела након шест месеци.

Табела 8. Маса тела (kg) пацијент са и без РРМ-а у односу на испитиване временске интервале.

	Иницијално ^a	Након шест месеци ^b	Након годину дана ^c	Значајност [#]
Група без РРМ-а[‡]				
N	78	77	72	
Просек	77,000	78,922	78,806	ns
95% ИП	74,29-79,71	76,27-81,58	76,64-80,97	
Група са РРМ-ом[‡]				
N	78	75	67	
Просек	82,346	84,000	84,985	c/a*
95% ИП	79,27-85,42	81,47-86,53	82,19-87,78	
Значајност [‡]	0,010	0,007	0,001	

[#] Т-тест са поновљеним мерењима; [‡] Т-тест независности; * $p < 0,05$; ns-нема статистичке значајности; N-број; 95% ИП-95% Интервал поверења; Болдоване вредности су статистички значајне



Графикон 5. Расподела вредности масе тела пацијената са и без PPM у односу на испитиване временске интервале

ВМІ

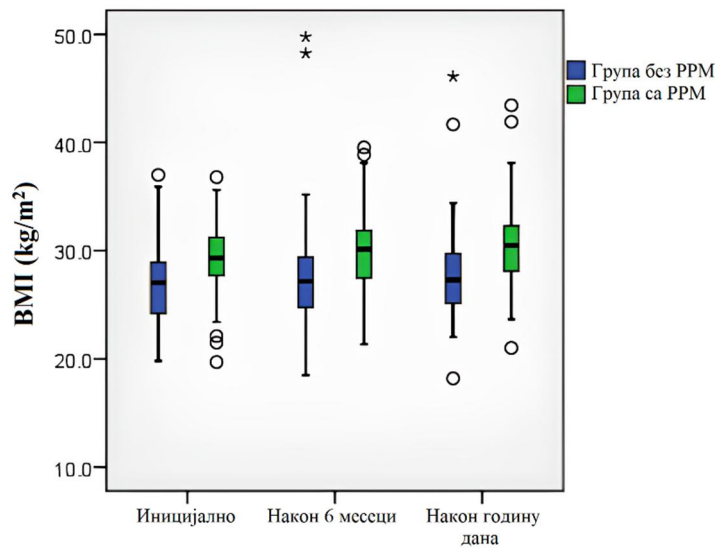
Просечне вредности ВМІ у испитиваним временским интервалима према категоријама PPM-а представљене су у табели 9, а расподела вредности ВМІ пацијената са и без PPM-а у односу на испитиване временске интервале на графикону 6.

Табела 9. Просечне вредности ВМІ у испитиваним временским интервалима према категоријама РРМ.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без РРМ ^{&}	26,96	3,70	27,87	4,80	27,77	3,98	ns
Група са умереним РРМ	29,45	3,62	29,46	2,88	29,99	3,07	c/a*
Група са тешким РРМ	28,84	3,74	32,17	4,67	32,39	5,31	b,c/a**
Група са РРМ ^{&}	29,34***	3,62	30,00***	3,45	30,49***	3,73	c/a**

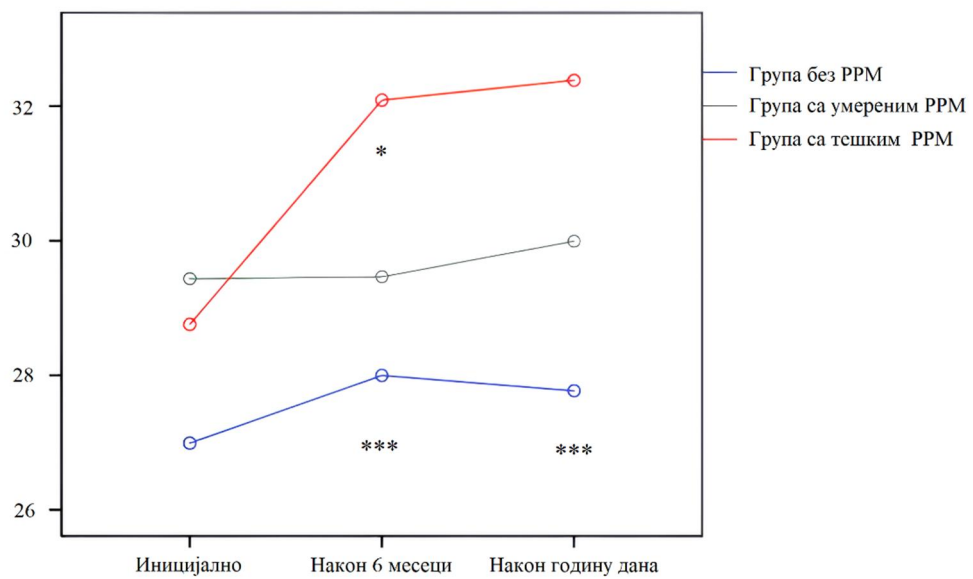
[#] Анализе варијансе са поновљеним мерењима; [&]Т-тест независности; ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns-нема статистичке значајности

Просечне вредности ВМІ су статистички значајно веће у групи пацијената са РРМ-ом иницијално ($t_{(154)} = -4,053$; $p = 0,000$), након шест месеци ($t_{(150)} = -3,137$; $p = 0,000$) и након годину дана ($t_{(137)} = -4,156$; $p = 0,000$) у односу на вредности групе без РРМ-а. Резултат анализе варијансе са поновљеним мерењима показују да су се просечне вредности ВМІ у групи са РРМ-ом повећавале и након годину дана су статистички значајно веће од иницијалних ($t_{(66)} = 2,537$; $p = 0,014$). У групи без РРМ-а уочене су екстремно високе вредности код два пацијента ($49,76 \text{ kg/m}^2$ и $48,24 \text{ kg/m}^2$) након шест месеци и код једног ($46,11 \text{ kg/m}^2$) након годину дана. Нетипично високих и нетипично ниских вредности било је и у групи са РРМ-ом, али без екстремних одступања (Табела 9, Графикон 6).



Графикон 6. Расподела вредности BMI пацијената са и без PPM у односу на испитиване временске интервале

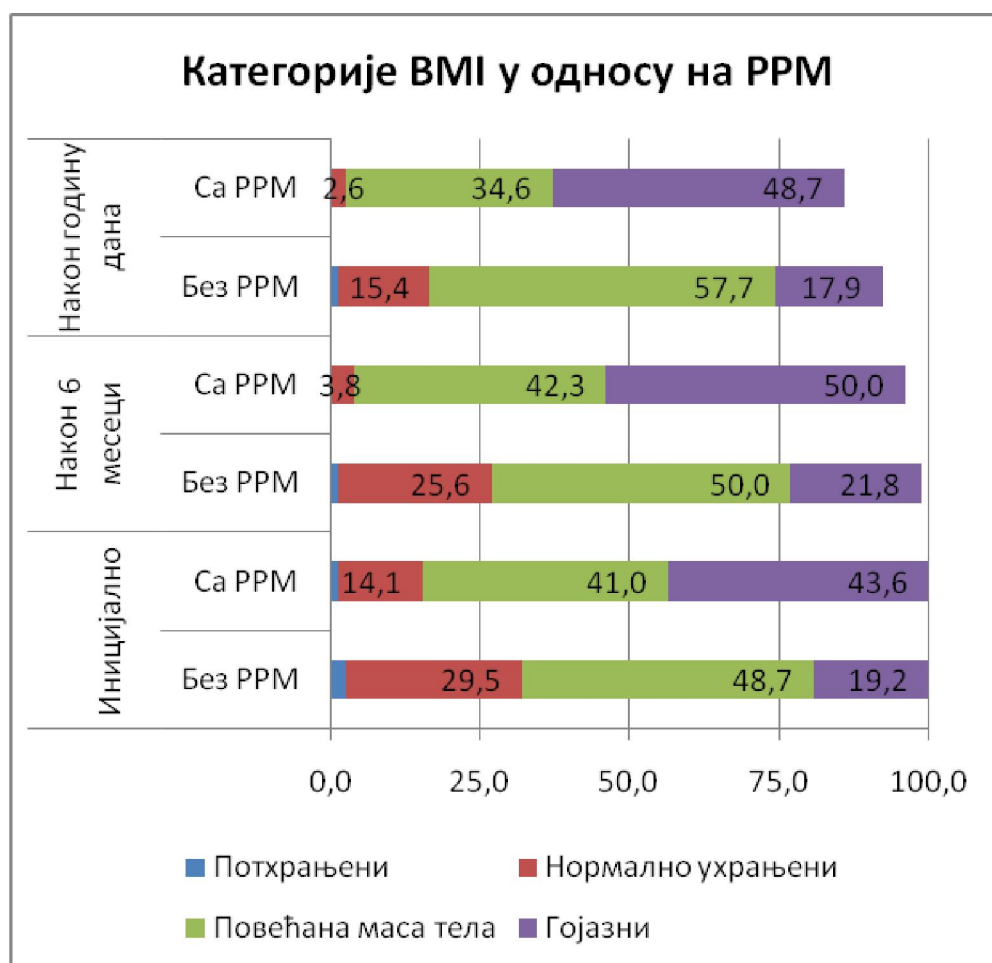
Просечне вредности BMI у испитиваним временским периодима у односу на умерени и тешки PPM представљене су на графикону 7.



Графикон 7. Просечне вредности BMI (kg/m²) у испитиваним временским периодима у односу на умерени и тешки PPM

Са графикана 7 уочавају се највеће вредности ВМІ пацијената са тешким РРМ-ом након шест месеци и након годину дана, где је *Mann-Whitney* тест показао статистички значајну разлику групе без РРМ-а и групе са тешким РРМ-ом. Након шест месеци значајно су се разликовале ($p < 0,05$) и просечне вредности група са умереним и тешким РРМ-ом.

Категорије ВМІ у односу на РРМ представљене су на графикану 8.



Графикон 8. Категорије ВМІ у односу на РРМ

Након шест месеци половина болесника са РРМ-ом је била гојазна, а тај проценат се тек незнатно смањио годину дана након оперативног захвата (48,7%). Нормално ухрањених у тој испитиваној групи иницијално је 14,1%, а након годину дана само 2,6% (Графикон 8).

Да би одредили утицај ВМІ пацијената на то да ли ће доћи до настанка РРМ-а или не, коришћена је униваријантна логистичка регресиона анализа чији су резултати представљени у табели 10.

Табела 10. Униваријантна логистичка регресиона анализа утицаја ВМІ на РРМ

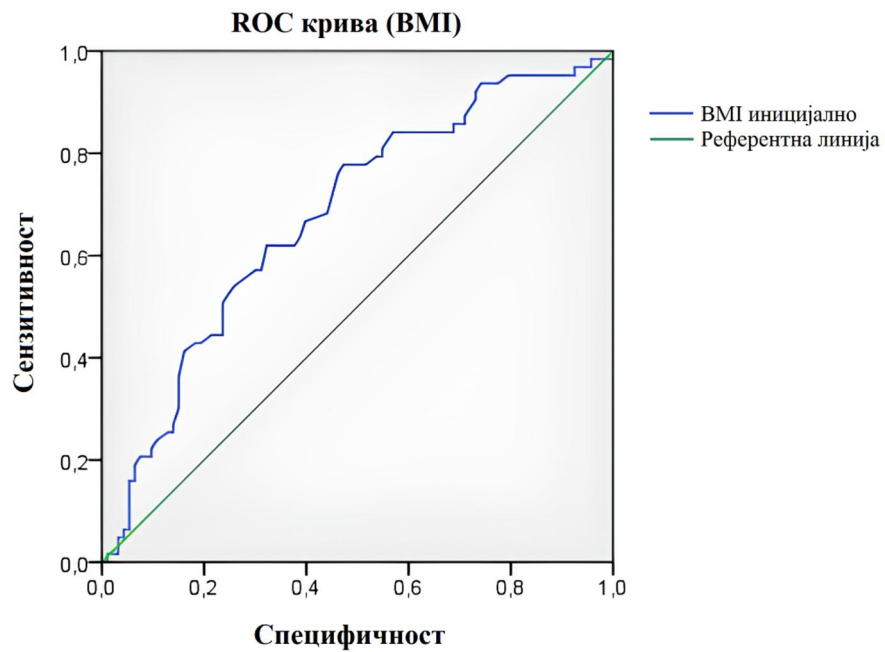
	Wald	p	Exp(B)	95% ИП за EXP(B)
Иницијално	13,779	0,000	1,194	1,087-1,311

Из табеле 10 уочавамо да је ВМІ значајно утицао на настанак РРМ-а ($p < 0,001$).

Због значајног утицаја ВМІ на РРМ урадили смо ROC анализу да одредимо његову дискриминациону моћ. Површина испод ROC криве за ВМІ у односу на РРМ представљена је на графикону 9, а резултати ROC анализе у табели 11.

Са графикона 9 и из табеле 11 уочавамо да ВМІ довољно добро дискриминише пацијенте са РРМ-ом и без РРМ-а (Area=0,686; 95% ИП: 0,597-

0,775; $p = 0,000$). ВМІ је боље раздвајао пацијенте без РРМ-а (сензитивност је 59,7%, а специфичност 72,2%).

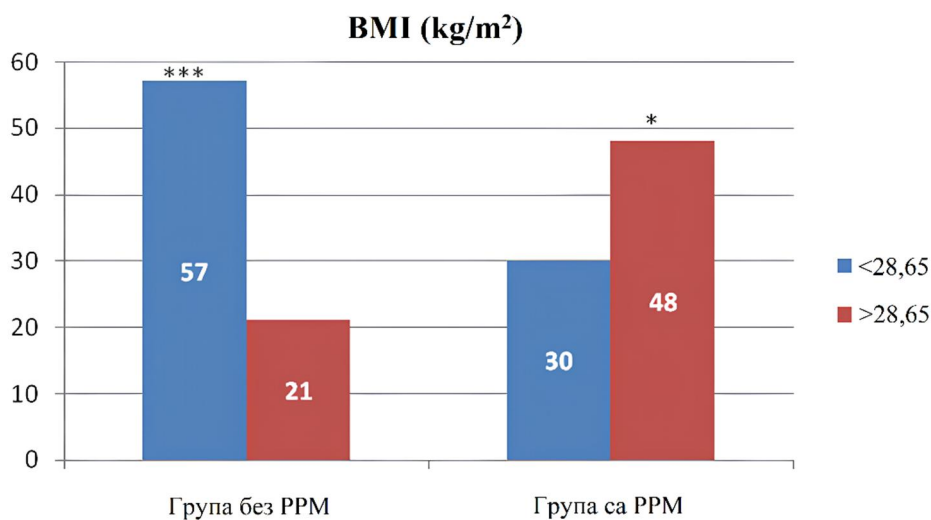


Графикон 9. Површина испод ROC криве за ВМІ у односу на РРМ иницијално

Табела 11. Резултати ROC анализе ВМІ у односу на РРМ иницијално

	Иницијалноа
Area	0,686
p	0,000
95% ИП	0,597-0,775
Гранична вредност	28,65
Сензитивност (%)	59,7
Специфичност (%)	72,2

Број пацијената у односу на граничне вредности ВМІ у групи са РРМ и у групи без РРМ представљен је на графикону 10.



Графикон 10. Број пацијената у односу на граничне иницијалне вредности ВМІ у групи са РРМ и групи без РРМ

Са графикона 10 уочавамо значајно већи број пацијената чији је ВМІ испод граничне вредности у групи без РРМ-а ($\chi^2=16,615$; $df=1$; $p=0,000$), док је у групи са РРМ-ом значајно више пацијената са вредностима ВМІ већим од граничних вредности ($\chi^2=4,154$; $df=1$; $p=0,042$).

Резултати χ^2 теста независности указују на статистички значајну разлику у броју пацијената изнад и испод граничне вредности за ВМІ од $28,65 \text{ kg/m}^2$ у односу на РРМ ($\chi^2=17,567$; $df=1$; $p=0,000$).

BSA

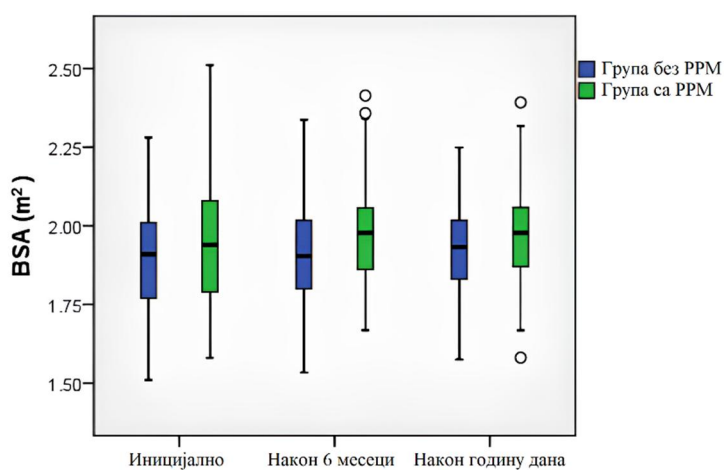
Просечне вредности BSA у односу на PPM у испитиваним временским периодима представљене су у табели 12, а расподела вредности на графикону 11.

Просечна BSA је била већа након годину дана у односу на иницијалне вредности, а код пацијената са PPM-ом разлика је статистички значајна ($p < 0,01$). Значајно веће вредности BSA су биле код пацијената са PPM-ом након шест месеци ($p < 0,05$) и након годину дана ($p < 0,01$). У групи пацијената са PPM-ом просечне вредности су веће у сва три испитивана временска интервала од просечних вредности групе без PPM. Након шест месеци ($p < 0,05$) и након годину дана ($p < 0,01$) разлика је статистички значајна. Након шест месеци у групи са PPM-ом два пацијента су имала нетипично велике вредности BSA, док је на крају године један пацијент имао нетипично малу вредност и један нетипично велику BSA (Табела 12, Графикон 11).

Табела 12. BSA (m²) у односу на PPM у испитиваним временским периодима.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност ^{#,†}
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM ^{&}	1,90	0,18	1,92	0,17	1,92	0,14	ns
Групаса умереним PPM	1,98	0,19	1,98	0,16	1,99	0,16	ns
Група са тешким PPM	1,83	0,17	1,93	0,14	1,95	0,19	b/a*; c/a**
Група са PPM ^{&}	1,95	0,20	1,97*	0,16	1,98**	0,16	c/a**

Wilcoxon-ов тест; † T-тест са поновљеним мерењима; & T-тест независности; *p<0,05; **p<0,01; ns-нема статистичке значајности



Графикон 11. Расподела вредности BSA у односу на PPM у испитиваним временским интервалима

Коморбидитети (артеријска хипертензија, шећерна болест, ХОБП) и пушење

У табели 13 приказано је преоперативно присуство испитиваних коморбидитета (хипертоничари, дијабетичари, ХОБП) и анамнестички потврђена злоупотреба дувана (пушачи) по групама.

Табела 13. Преоперативно постојање коморбидитета (артеријска хипертензија, шећерна болест, ХОБП) и анамнестичког податка о пушењу.

	Група са РРМ-ом		Група без РРМ-а		Значајност [#]
	Број	Процент	Број	Процент	
Пушачи	29	37,18	43	55,13	0,037
Хипертоничари	68	87,18	68	87,18	ns
Дијабетичари	33	42,31	18	23,08	0,017
ХОБП	7	8,97	6	7,69	ns

[#] χ^2 тест независности; ns-нема статистичке значајности; Болдоване вредности су статистички значајне

Преко половине пацијената (55,13%) без РРМ-а су пушачи, док је у групи са РРМ-ом тај број статистички значајно мањи ($\chi^2=4,359$; $df=1$; $p=0,037$). У обе групе је присутан идентичан број хипертоничара, по 68 (87,18%). Дијабетичара је било статистички значајно више у групи са РРМ-ом ($\chi^2=5,710$; $df=1$; $p=0,017$), док је ХОБП била нешто заступљенија у групи без РРМ-а (Табела 13).

Витални параметри

У табели 14 дате су вредности виталних параметара (срчана фреквенца, вредности систолног – ТAs, и дијастолног - ТAd крвног притиска) у односу на РРМ у испитиваним временским периодима.

Табела 14. Вредност мерених виталних параметара у односу на РРМ у испитиваним временским периодима.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c	
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД
Група са РРМ						
Срчана фреквенца	72,31*	10,86	71,040	9,15	71,09*	8,52
ТАs mmHg	132,88 ^{b,c}	14,36	129,33	11,98	127,46	9,86
ТАd mmHg	79,28	7,24	77,373	8,49	77,43	8,15
Група без РРМ						
Срчана фреквенца	68,26	12,62	68,75	11,55	67,78	10,67
ТАs mmHg	135,51 ^c	16,39	135,58 ^{*,c}	16,48	132,43*	12,45
ТАd mmHg	79,26	7,00	79,247	7,04	78,13	6,02

* Т-тест; ^{a,b,c} Wilcoxon-ов тест

Пацијенти са РРМ-ом имали су веће вредности срчане фреквенце од пацијената без РРМ-а. Иницијално ($t_{(154)}=2,149$; $p=0,033$) и након годину дана ($t_{(137)}=2,012$; $p=0,046$) те разлике су биле статистички значајне. Вредности систолног ТА су биле веће у групи пацијената без РРМ-а, а након годину дана разлика је била статистички значајна ($t_{(150)}=2,669$; $p=0,008$). Вредности

дијастолног ТА су биле сличне у оквиру група. Није постојала значајна разлика у срчаној фреквенци унутар група (Табела 14).

Величина протезе

Просечне вредности величине протезе у односу на РРМ представљене су у табели 15.

Табела 15. Просечне вредности величине протезе у односу на РРМ.

	Просек	СД	Значајност
Група без РРМ ^а	22,32	1,57	a/b,d*** a/c***
Група са РРМ ^б	20,54	1,32	
Група са умереним РРМ ^с	20,92	1,13	c/d***
Група са тешким РРМ ^д	18,93	0,70	
Укупно	21,43	1,70	

* T- тест независности; + Mann-Whitney тест; *** и *** $p < 0,001$

Статистички значајно већу протезу имају пацијенти без РРМ-а ($p < 0,001$) у односу на пацијенте са РРМ-ом. Пацијенти са умереним РРМ-ом имају у просеку статистички значајно веће вредности од пацијената са тешким РРМ-ом ($p < 0,001$) (Табела 15).

Модел протезе

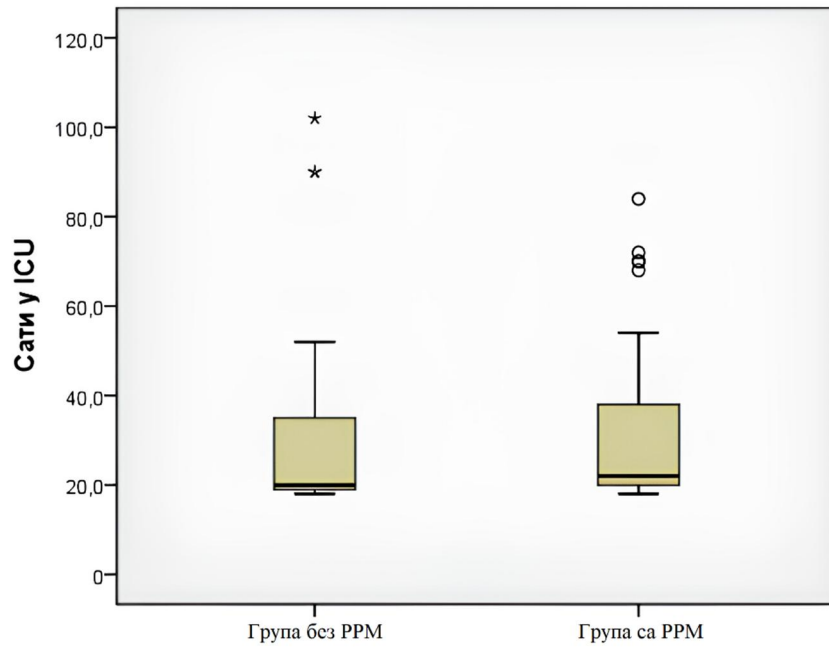
Модел протезе у односу на присуство PPM-а представљен је у табели 16.

		Број	Процент
<i>Табела 16. Модел протезе у односу на присуство PPM</i>			
<i>Група без PPM</i>	ATS	23	29,5
	SJM Regent	55	70,5
	Укупно	78	100,0
<i>Група са умереним PPM</i>	ATS	18	28,6
	Carbomedics	1	1,6
	Cardiamed	1	1,6
	Medtronic OP	1	1,6
	SJM Regent	42	66,7
	Укупно	63	100,0
	<i>Група са тешким PPM</i>	ATS	3
SJM Regent	12	80,0	
Укупно	15	100,0	
<i>Група са PPM</i>	ATS	21	26,9
	Carbomedics	1	1,3
	Cardiamed	1	1,3
	Medtronic OP	1	1,3
	SJM Regent	54	69,2
	Укупно	78	100,0

У испитиваним групама није постојала статистички значајна разлика у односу на модел (произвођача) имплантиране протезе. Најчешће уграђена протеза у свим групама је *SJM Regent (Abbott, Илиноис, САД)*; која је у групи без РРМ-а имплантирана у 55 (70,5%) случаја, а у групи испитаника са РРМ-ом у 54 (69,2%) случаја. На другом месту по учесталости је протеза *ATS (Medtronic, Минесота, САД)*; која је у групи без РРМ-а имплантирана у 23 (29,5%) случаја, а у групи испитаника са РРМ-ом у 21 (26,9%) случаја. Поред ова два модела, још три протезе (*Carbomedics, Cardiamed* и *Medtronic OP*) су уграђене у по једном случају (сва три су развила умерен РРМ, недовољан узорак за статистичку процену).

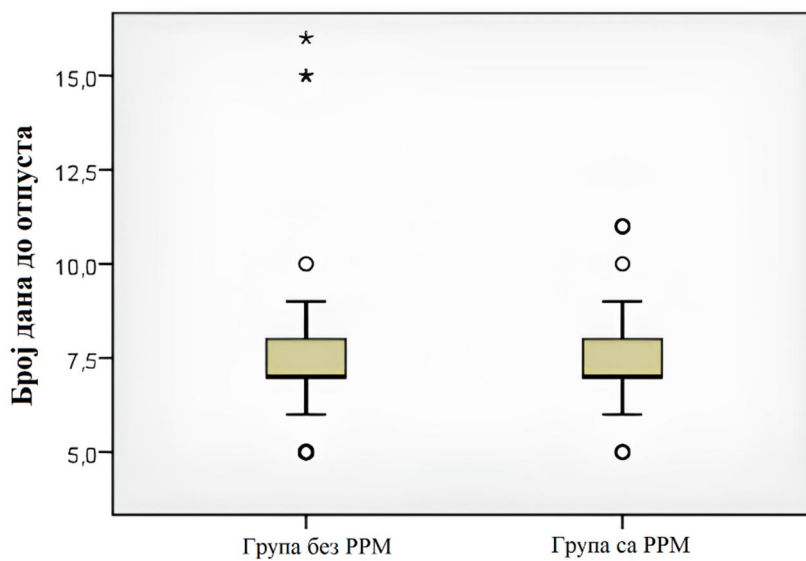
Број сати проведених у јединици интензивне неге (ICU) и број дана до отпуста након операције

Са графикона 12 се уочава изразита позитивна асиметрија броја сати проведених у ICU код обе испитиване групе. Ово значи да је било више пацијената који су провели у ICU мање сати од просека у обе групе. Пацијенти без РРМ-а су у ICU провели од 18 до 102 сата (h), а пацијенти са РРМ-ом од 18 до 84 h. Медијана у групи без РРМ-а је износила 25,33 h са интеркварталним распоном 19-35 h. У групи пацијената са РРМ-ом медијана је износила 22 h (20-39 h). У групи без РРМ-а екстремно дуго времена у ICU провела су два пацијента: 90 h и 102 h.



Графикон 12. Расподела броја сати проведених у ICU након операције

На графикону 13 представљен је број дана који су испитаници провели на болничком лечењу, од операције до отпуста.



Графикон 13. Број дана до отпуста са болничког лечења

Време које су испитаници без РРМ-а провели на болничком лечењу од операције до отпуста износило је од 5 до 16 дана, са медијаном од 7 дана (6,75-8 дана); док је то време код пацијената са РРМ-ом износило од 5 до 11 дана, са медијаном од 7 дана (7-8 дана). У групи испитаника без РРМ-а два пацијента су екстремно дуго времена провели на болничком лечењу након операције: 15 и 16 дана (Графикон 13).

Не постоји статистички значајна разлика између испитиваних група у времену проведеном у ICU и времена проведеном на болничком лечењу од операције до отпуста.

Лабораторијски налази

Лабораторијски налази у односу на РРМ иницијално, након шест месеци и након годину дана представљени су у табелама 17, 18 и 19, респективно.

Табела 17. Лабораторијски налази у односу на РРМ иницијално.

	Група без РРМ		Група са РРМ		Укупно		Значајност
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
RBC^{\ddagger} ($10^{12}/L$)	4,49	0,48	4,56	0,45	4,52	0,46	0,400
Hgb^{\ddagger} (g/L)	135,50	13,41	132,77	13,83	134,13	13,65	0,213
Plt^{\ddagger} ($10^9/L$)	209,97	48,34	234,09	69,23	222,03	60,73	0,013
WBC^{\ddagger} ($10^9/L$)	6,95	2,02	7,51	2,18	7,23	2,11	0,096
Гликемија [‡] (mmol/L)	6,60	2,14	7,07	2,20	6,84	2,18	0,183
Уреа [‡] (mmol/L)	6,00	2,00	6,74	2,75	6,37	2,42	0,058
Креатинин [‡] ($\mu\text{mol/L}$)	83,10	20,69	91,33	29,19	87,22	25,55	0,044
Мокраћна киселина [‡] (mmol/L)	286,26	89,96	297,97	109,11	292,12	99,84	0,465
K^{\ddagger} (mmol/L)	4,32	0,37	4,40	0,39	4,36	0,38	0,215
Na^{\ddagger} (mmol/L)	136,82	2,98	137,14	3,80	136,98	3,41	0,559
CRP^{\ddagger} (mg/L)	3,27	2,53	4,69	2,95	3,99	2,83	<0,001
$NT\ pro\ BNP^{\ddagger}$ (pg/mL)	1113,69	2314,92	1487,08	2514,06	1300,38	2416,00	0,023

[‡] Т-тест независности; [†] Манн-Витнеј тест; Болдоване вредности су статистички значајне; RBC=еритроцити; Hgb=хемоглобин; PLT=тромбоцити; WBC=леукоцити; K=калијум; Na=натријум; CRP=Ц реактивни протеин

Из табеле 17 уочава се да су само вредности Hgb биле веће код пацијената без PPM-а, док су за све остале лабораторијске параметре вредности биле веће код пацијената са PPM-ом. Статистички значајно веће вредности су биле за Plt ($t_{(154)}=-2,522$; $p=0,013$), креатинин ($t_{(154)}=-2,032$; $p=0,044$), CRP ($Z=-3,538$; $p=0,000$), и NTproBNP ($Z=-2,274$; $p=0,023$).

Табела 18. Лабораторијски налази у односу на PPM након шест месеци.

	Група без PPM-а		Група са PPM-ом		Укупно		Значајност
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
RBC [‡] ($10^{12}/L$)	4.42	0.44	4.25	0.56	4.34	0.51	0.029
Hgb [‡] (g/L)	132.95	11.42	126.49	14.85	129.76	13.57	0.003
Plt [‡] ($10^9/L$)	219.21	43.86	249.76	83.87	234.28	68.19	0.005
WBC [‡] ($10^9/L$)	6.39	1.48	6.82	3.05	6.60	2.39	0.267
Гликемија [‡] (mmol/L)	7.09	3.25	7.57	7.12	7.33	5.50	0.592
Уреа [‡] (mmol/L)	6.42	2.04	7.09	2.23	6.75	2.16	0.055
Креатинин [‡] ($\mu\text{mol/L}$)	86.25	19.36	94.88	19.57	90.51	19.88	0.007
Мокраћна киселина [‡] (mmol/L)	309.42	86.11	306.69	82.14	308.07	83.91	0.842
K [‡] (mmol/L)	4.36	0.39	4.41	0.38	4.39	0.39	0.433
Na [‡] (mmol/L)	137.43	2.34	137.24	2.16	137.34	2.25	0.606
CRP [‡] (mg/L)	3.23	2.37	5.27	10.63	4.23	7.69	0.307
NT pro BNP [‡] (pg/mL)	358.80	469.39	650.34	1112.14	502.65	859.31	0.007

[‡] T-тест независности; [†] Mann-Whitney тест; Болдоване вредности су статистички значајне; RBC=еритроцити; Hgb=хемоглобин; PLT=тромбоцити; WBC=леукоцити; K=калијум; Na=натријум; CRP=Ц реактивни протеин

Код испитаника без РРМ-а, након шест месеци, веће вредности у поређењу са онима са РРМ-ом биле су за мокраћну киселину и Na, док су за RBC ($t_{(150)}=2,206$; $p=0,029$) и Hgb ($t_{(150)}=3,009$; $p=0,003$) вредности биле статистички значајне веће. Пацијенти са РРМ-ом у истом периоду имали су веће остале вредности, а за Plt ($t_{(150)}=-2,825$; $p=0,005$), креатинин ($t_{(150)}=-2,734$; $p=0,007$) и NTproBNP ($Z=-2,707$; $p=0,007$) разлика је била статистички значајна (Табела 18).

Табела 19. Лабораторијски налази у односу на РРМ након годину дана.

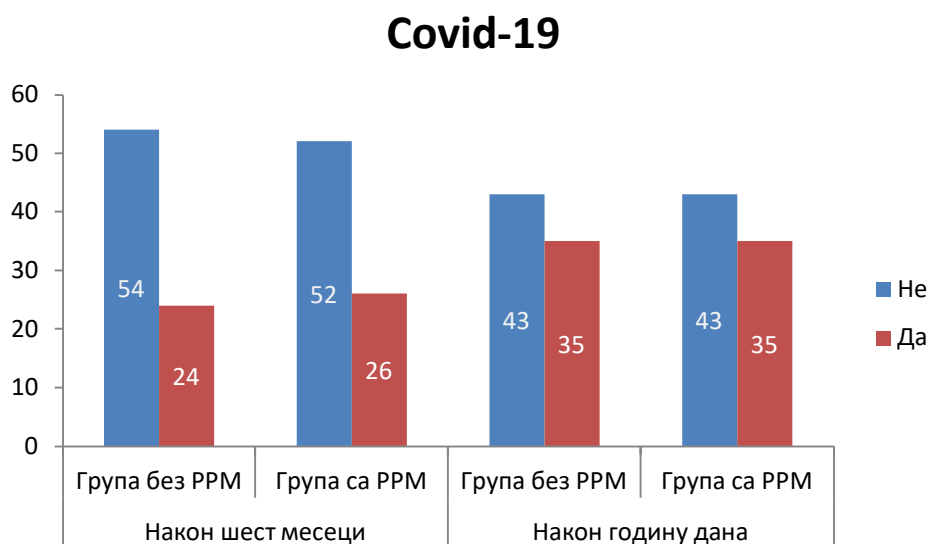
	Група без РРМ		Група са РРМ		Укупно		Значајност
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
RBC [‡] ($10^{12}/L$)	4.48	0.40	4.26	0.50	4.37	0.46	0.004
Hgb [‡] (g/L)	134.30	10.18	128.67	10.81	131.61	10.82	0.002
Plt [‡] ($10^9/L$)	228.05	40.61	243.51	53.80	235.45	47.84	0.056
WBC [‡] ($10^9/L$)	6.32	1.49	6.01	1.64	6.18	1.56	0.241
Гликемија [‡] (mmol/L)	6.99	2.78	7.37	6.82	7.17	5.11	0.663
Уреа [‡] (mmol/L)	6.64	1.63	7.24	1.76	6.93	1.71	0.036
Креатинин [‡] ($\mu\text{mol}/L$)	85.86	16.57	91.96	20.82	88.78	18.90	0.056
Мокраћна киселина [‡] (mmol/L)	301.21	70.07	304.66	72.53	302.86	71.02	0.775
K [‡] (mmol/L)	4.39	0.33	4.38	0.33	4.39	0.33	0.882
Na [‡] (mmol/L)	137.82	1.89	137.87	1.75	137.84	1.82	0.887
CRP [‡] (mg/L)	5.79	23.37	3.56	2.36	4.72	16.94	0.236
NT pro BNP [‡] ($\mu\text{g}/mL$)	244.63	318.75	454.10	486.78	344.88	419.72	<0,001

[‡]T-тест независности; [†]Mann-Whitney тест; Болдоване вредности су статистички значајне; RBC=еритроцити; Hgb=хемоглобин; PLT=тромбоцити; WBC=леукоцити; K=калијум; Na=натријум; CRP=Ц реактивни протеин

На крају године веће вредности за WBC, K и CRP су биле код испитаника без PPM-а, а за RBC ($t_{(138)}=2,896$; $p=0,004$) и Hgb ($t_{(138)}=3,173$; $p=0,002$) вредности су биле статистички значајно веће него у групи са PPM-ом. Остале вредности лабораторијских налаза биле су веће у групи са PPM-ом, а за уреу ($t_{(138)}=-2,118$; $p=0,036$) и NTproBNP ($Z=-4,560$; $p=0,000$) вредности су биле статистички значајно веће (Табела 19).

Covid-19

Број испитаника по групама који су имали инфекцију вирусом Covid-19 шест месеци и годину дана након операције (Графикон 14).



Графикон 14. Преглед броја испитаника по групама са и без PPM у односу на присуство Covid-19 инфекције, шест месеци и годину дана након операције.

Након шест месеци, статистички значајно више ($p < 0,01$) испитаника није имало Covid-19 у обе испитиване групе, док та разлика, иако и даље присутна након годину дана, није била статистички значајна ($p > 0,05$).

Након шест месеци није било статистички значајне разлике између испитиваних група у броју пацијената са Covid-19 инфекцијом ($\chi^2 = 0,029$; $df = 1$; $p = 0,864$), а тај број се након годину дана изједначио по групама (Графикон 14).

TTR INR

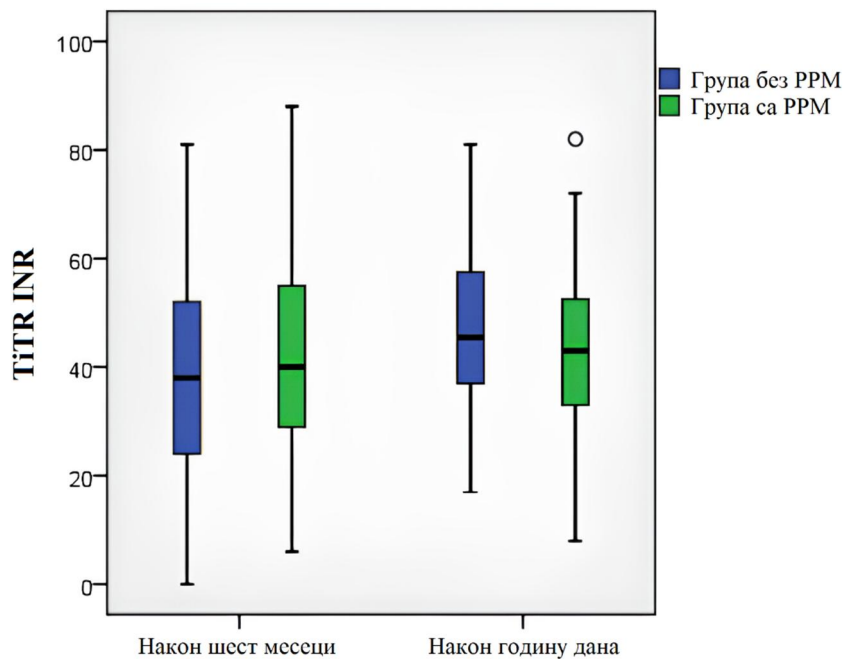
Процент времена који су испитаници провели у терапијском опсегу антикоагулантне терапије (TTR INR) у односу на PPM шест месеци и годину дана након операције приказан је у табели 20.

Табела 20. TTR INR у односу на PPM шест месеци и годину дана након операције.

	Група без PPM [#]	Група са PPM [‡]	Значајност
Након шест месеци			
Просек	38.82	42.40	
СД	18.624	17.828	
Min	0	6	
Мах	81	88	
Медиана	38.00	40.00	0.231 ^а
ИКР (P25-P75)	28 (24-52)	27 (28,5-55)	
Након годину дана			
Просек	47.18	43.38	0,120 ^б
СД	15.210	13.836	
Min	17	8	
Мах	81	82	
Медиана	45.50	43.00	
ИКР (P25-P75)	21 (37-53)	20 (33-53)	
Значајност	<0,001	0,689	

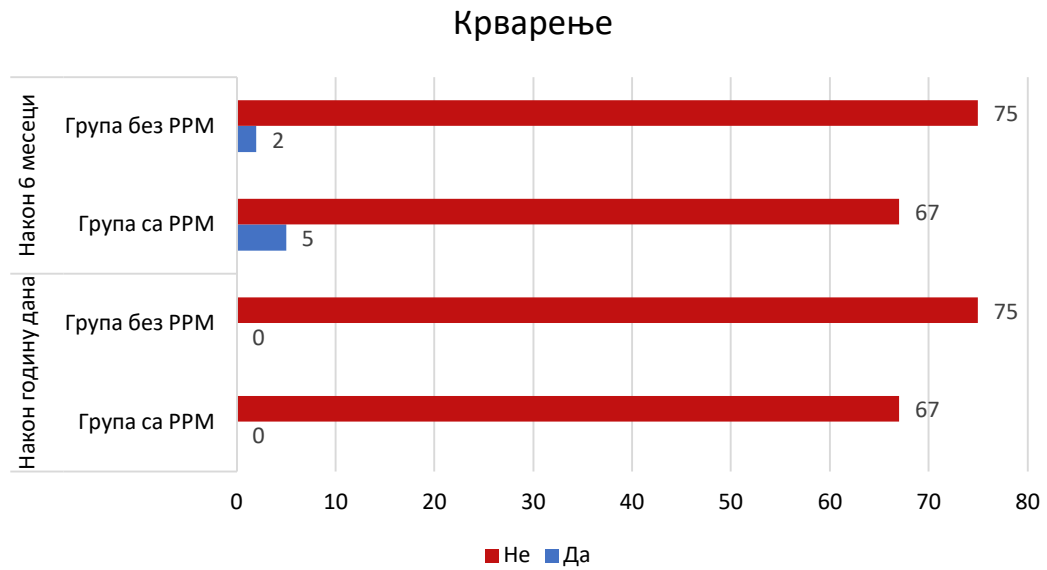
[#] *t*-тест са поновљеним мерењима; [‡] Вилкосонов тест; ^а Ман-Витнијев тест; ^б *t*-тест независности; СД-Стандардна девијација; Најмања вредност; Највећа вредност; ИКР- Интерквартални распон; P25-25. перцентил; P75-75. перцентил

Из табеле 20 и са графикана 15 уочена је блага позитивна асиметрија расподеле вредности TTR INR, што указује на нешто већи број пацијената са вредностима испод просечне вредности за одређену групу и испитивани временски период. Након годину дана у групи са PPM-ом један пацијент је имао нетипично високу вредност. У групи без PPM-а су статистички значајно веће вредности TTR INR на крају године у поређењу са резултатом након шест месеци ($t_{(142)}=-3,760$; $p=0,000$), док у групи са PPM-ом није било значајних разлика ($t_{(70)}=0,401$; $p=0,689$). Вредности TTR INR се нису значајно разликовале између испитиваних група након шест месеци ($Z=-1,198$; $p=0,231$) и након годину дана ($t_{(141)}=1,562$; $p=0,120$).



Графикон 15. Расподела вредности TTR INR након шест месеци и након годину дана у односу на PPM

Крварење



Графикон 16. Епизоде великог крварења у испитиваним групама по временским интервалима

Све велике епизоде крварења догодиле су се током првих шест месеци од операције. У групи без PPM-а два пацијента (2,6%) су имала овакве догађаје, а у групи са PPM-ом њих пет (6,9%) (Графикон 16).

Fisher-ов тест истинитости није показао статистички значајну разлику у појави великог крварења у односу на PPM ($\chi^2=0,598$; $df=1$; $p=0,424$).

МАССЕ

У табели 21 представљен је ниво учесталости МАССЕ компликација шест месеци и годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на присуство РРМ-а.

Табела 21. Ниво учесталости МАССЕ компликација шест месеци и годину дана након хируршке замене стенозиране аортне валвуле механичком протезом у односу на РРМ.

	Група без РРМ		Група са РРМ		Укупно		Значајност [#]
	Број	Процент	Број	Процент	Број	Процент	
Након шест месеци	5	6,40	11	14,10	16	10,3	0,093
Након годину дана	5	6,40	14	17,90	19	12,20	0,024
Значајност ^{&}			0,250		0,250		

[#] χ^2 тест независности; [&] McNemar-ов тест; Болдоване вредности су статистички значајне

Након шест месеци (Табела 21) било је пет пацијената (6,40%) без РРМ-а са МАССЕ компликацијама, и тај број се није повећао до годину дана праћења. Међутим, у групи са РРМ-ом број ових догађаја код испитаника је између два контролна прегледа порастао са 11 (14,10%) на 14 (17,90%), али та разлика није статистички значајна ($p > 0,05$). Годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом, МАССЕ догађаји су се статистички значајно чешће јављали код пацијената са РРМ-ом, него код оних који нису имали РРМ ($\chi^2=3,836$; $df=1$; $p=0,024$).

Морталитет

Стопа преживљавања шест месеци и годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на присуство РРМ-а представљена је у табели 22.

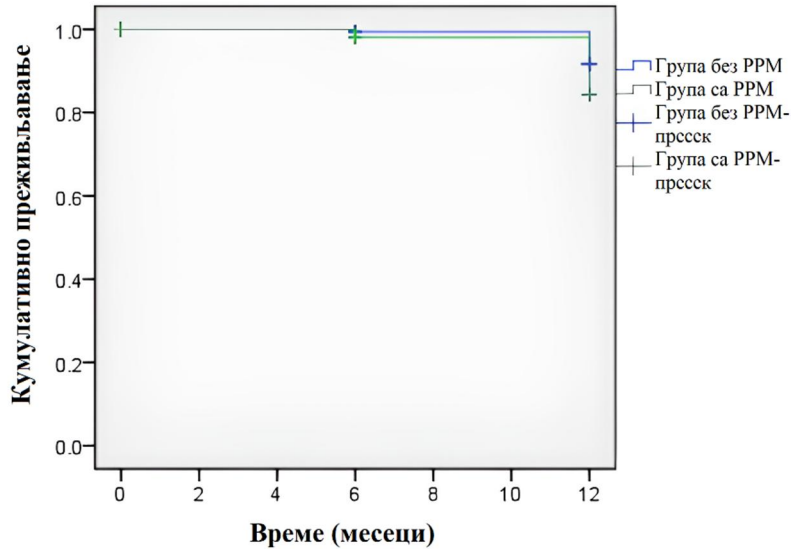
Табела 22. Морталитет шест месеци и годину дана након операције у односу на присуство РРМ.

	Група без РРМ		Група са РРМ		Укупно		Значајност [#]
	Број	Процент	Број	Процент	Број	Процент	
Након шест месеци	1	1,30	3	3,80	4	2,60	
Након годину дана	6	7,70	11	14,10	17	10,90	0,304
Значајност ^{&}	0,063		0,032		0,004		

[#] χ^2 тест независности; [&] McNemar-ов тест; Болдоване вредности су статистички значајне

Након шест месеци умрла су четири пацијента, један из групе без РРМ-а и три из групе са РРМ-ом. Годину дана након операције, у групи без РРМ-а умрло је 6 (7,7%), док је у групи са РРМ-ом умрло 11 (14,10%) испитаника. Није било статистички значајне разлике у морталитету између група ($\chi^2=1,056$; $df=1$; $p=0,304$). Након годину дана, у поређењу са морталитетом након шест месеци унутар групе са РРМ-ом ($\chi^2=4,571$; $df=1$; $p=0,032$) и у целом узорку ($\chi^2=8,048$; $df=1$; $p=0,004$) било је статистички значајно више умрлих (Табела 22).

Kaplan Mayer-овом анализом смо одредили повезаност настанка смртности у току једне године (Графикон 17).



Графикон 17. Смртност током једногодишњег праћења међу групама приказана *Kaplan Mayer*-овом кривом

Резултати *Log-rank* теста су показали да нема статистички значајне разлике у времену настајања смртности у односу на PPM ($\chi^2=2,551$; $df=1$; $p=0,110$).

Утицај PPM-а на преживљавање и учесталост MACCE догађаја годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом одређен је униваријантном логистичком регресионом анализом и представљен у табели 23.

Табела 23. Униваријантна логистичка регресивна анализа утицаја РРМ на преживљавање и учесталост МАССЕ догађаја годину дана након операције.

	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	95% ИП (за <i>B</i>)
<i>Морталитет</i>	-0,678	0,205	0,508	0,178-1,449
<i>МАССЕ догађаји</i>	-1,161	0,034	0,313	0,107-0,917

Болдоване вредности су статистички значајне

Из табеле 23 уочава се значајан негативан утицај РРМ-а на учесталост МАССЕ догађаја ($B=-1,161$; $p =0,034$; 95% ИП: 0,107-0,917). Негативан утицај РРМ-а је уочен и на морталитет, али није статистички значајан ($B=-0,678$; $p =0,205$; 95% ИП: 0,178-1,448),

Ехокардиографија

ЕОА, ЕОА/BSA (ЕОАi)

Просечне вредности параметара механичке протезе аортног залиска (ЕОА, ЕОА/BSA [односно ЕОАi]) у односу на PPM и испитиване временске интервале представљене су у табели 24.

Табела 24. Параметар механичке протезе аортног залиска (ЕОА, ЕОА/BSA) у односу на PPM и испитиване временске интервале.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
ЕОА (cm²)							
Група без PPM ^{&}	1,87***	0,23	1,93***	0,27	1,99***	0,24	bc/a***; c/b***
Група са умереним PPM	1,50	0,18	1,59	0,18	1,61	0,19	bc/a***
Група са тешким PPM	1,11	0,14	1,32	0,16	1,40	0,26	bc/a**
Група са PPM ^{&}	1,43	0,23	1,54	0,21	1,57	0,22	bc/a***
ЕОА/BSA (cm²/m²)							
Група без PPM ^{&}	0,99***	0,10	1,01***	0,13	1,04***	0,13	c/a,b***
Група са умереним PPM	0,76	0,05	0,80	0,08	0,81	0,09	bc/a***
Група са тешким PPM	0,61	0,04	0,68	0,06	0,73	0,16	bc/a**
Група са PPM ^{&}	0,73	0,08	0,78	0,11	0,79	0,11	bc/a***

[#] Wilcoxon-ов тест; [&] T-тест независности; **p<0,01; ***p<0,001

Параметри механичке протезе аортног записка ЕОА и ЕОА/BSA (Табела 24) статистички су значајно већи након шест месеци и након годину дана него иницијално. Чак је и у групи са PPM-ом вредност ЕОА иницијално била $1,43 \pm 0,23 \text{ cm}^2$, а након годину дана статистички значајно већа $1,57 \pm 0,22 \text{ cm}^2$ ($Z = -4,981$; $p = 0,000$). Вредност ЕОА/BSA у овој групи иницијално је износила $0,73 \pm 0,08 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, а након годину дана вредност је била статистички значајно већа $0,79 \pm 0,11 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($Z = -4,273$; $p = 0,000$). У сва три посматрана временска периода, оба параметра била су статистички значајно већа у групи без PPM-а, него у групи са PPM-ом ($p < 0,001$).

AVmaxPG и AVmeanPG

Просечне вредности градијента притиска над аортним записком: AVmaxPG (максимални) и AVmeanPG (средњи) представљени су у табели 25.

Табела 25. Градијент притиска ($AV_{max}PG$ и $AV_{mean}PG$) у испитиваним временским интервалима.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
$AV_{max}PG$ (mmHg)							
Група без PPM ^{&}	19,28	5,55	18,06	7,79	17,12	6,29	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	24,59	6,40	22,14	5,89	21,69	6,16	a/b,c***; b/c***
Група са тешким PPM	37,25	12,94	26,27	6,78	25,62	8,60	a/b,c***; b/c**
Група са PPM ^{&}	27,03***	9,42	22,97***	6,26	22,52***	6,86	a/b,c***; b/c***
$AV_{mean}PG$ (mmHg)							
Група без PPM ^{&}	10,99	3,80	10,07	4,86	9,39	3,96	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	14,11	4,39	12,16	3,92	11,82	4,12	a/b,c***
Група са тешким PPM	20,13	7,77	15,00	4,11	15,10	5,93	a/b,c***; b/c***
Група са PPM ^{&}	15,27***	5,67	12,73***	4,10	12,51***	4,70	a/b,c***

[#] Wilcoxon-ov тест; [&] T-тест независности; *** $p < 0,001$

Градијенти притиска: $AV_{max}PG$ и $AV_{mean}PG$ били су статистички значајно мањи након годину дана у односу на иницијалне вредности у обе испитиване групе ($p < 0,001$). Статистички значајно веће вредности је имала група са PPM-ом ($p < 0,001$) у односу на групу без PPM-а у сва три испитивана временска интервала (Табела 25).

АоVТI

У табели 26 представљене су просечне вредности временског интеграла брзине протока кроз аортни залистак: АоVТI.

Табела 26. Временски интеграл брзине протока кроз аортни залистак – АоVТI (cm) у испитиваним временским периодима по групама.

	Иницијално ^а		Након шест месеци ^б		Након годину дана ^с		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM ^{&}	33,14	6,96	33,61	10,88	32,50	9,88	b/ac***
Група са умереним PPM	37,43	6,73	37,16	8,40	35,64	8,17	a/b*
Група са тешким PPM	48,07	9,24	37,67	7,91	42,29	8,90	a,c/b**
Група са PPM ^{&}	39,48***	8,36	37,26*	8,25	37,02*	8,69	a/b,c***

[#] Wilcoxon-ов тест; [&] T-тест независности; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Временски интеграл брзине протока кроз аортни залистак (АоVТI) код пацијената са PPM-ом у просеку се статистички значајно смањивао ($p < 0,05$) до годину дана са 39,48 cm на 37,02 cm. Статистички значајно веће вредности су биле у групи са PPM-ом иницијално ($p < 0,001$), као и у остала два временска периода ($p < 0,05$) (Табела 26).

AscAO

Просечне вредности дијаметра асцендентне аорте (AscAO) представљене су у табели 27.

Табела 27. Дијаметар асцендентне аорте – AscAO (cm).

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM ^{&}	3,52*	0,44	3,55*	0,39	3,57	0,37	ns
Група са умереним PPM	3,40	0,38	3,42	0,38	3,45	0,39	ns
Група са тешким PPM	3,29	0,34	3,35	0,37	3,39	0,34	ns
Група са PPM ^{&}	3,38	0,37	3,41	0,38	3,43	0,38	ns

[#] Wilcoxon-ов тест; [&] T-тест независности; * $p < 0,05$; ns-нема статистичке значајности

У групи са PPM-ом су биле ниже измерене вредности AscAO у сва три времена, али је само иницијално и након шест месеци та разлика била статистички значајна ($p < 0,05$) у односу на групу испитаника без PPM-а. Резултати Wilcoxon-овог тест теста нису показали статитички значајну разлику кроз испитиване интервале, иако су се вредности повећавале (Табела 27).

LAVs, LAVs/BSA и LA

Просечне вредности запремине (LAVs, LAVs/BSA) и дијаметра (LA) леве срчане преткоморе представљене су у табелама 28 и 29.

Табела 28. Запремине леве срчане преткоморе (LAVs, LAVs/BSA).

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
LAVs (ml)							
Група без PPM ^{&}	65,19	18,53	56,83	17,37	50,62	17,09	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	70,33	14,66	67,73	15,18	64,79	17,35	a,b/c***
Група са тешким PPM	69,67	23,99	69,40	22,87	68,50	20,01	a,b/c**
Група са PPM ^{&}	70,21	16,67	68,07***	16,83	65,57***	17,85	a,b/c***
LAVs/BSA (ml/m²)							
Група без PPM ^{&}	34,32	9,13	29,73	9,11	26,38	8,60	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	35,77	7,72	34,19	7,20	32,53	8,10	a,b/c***
Група са тешким PPM	38,14	12,76	35,89	11,21	35,04	9,41	a/b,c***
Група са PPM ^{&}	36,23	8,86	34,53***	8,10	33,06***	8,38	a,b/c***

[#] Wilcoxon-ов тест; [&] T-тест независности; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ns-нема статистичке значајности

Табела 29. Дијаметар леве срчане преткоморе (LA).

LA (cm)	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		
Група без PPM ^{&}	3,83	0,46	3,70	0,48	3,57	0,46	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	3,88	0,38	3,92	0,39	3,82	0,48	b/c**
Група са тешким PPM	3,85	0,54	3,92	0,48	4,08	0,42	c/a,b*
Група са PPM ^{&}	3,88	0,41	3,92***	0,41	3,87***	0,48	ns

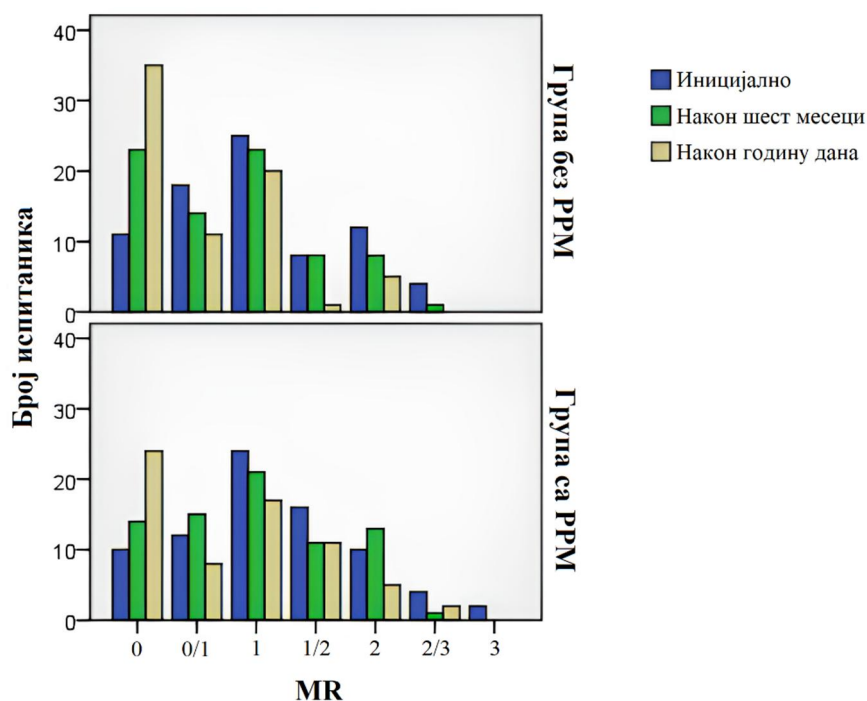
Wilcoxon-ов тест; & T-тест независности; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns-нема статистичке значајности

Статистички значајно мању запремину леве срчане преткоморе (LAVs) и њену индексiranу вредност (LAVs/BSA) имали су испитаници на крају године у односу на иницијални преглед без обзира на PPM. Запремина је била већа у групи са PPM-ом, а након шест месеци и након годину дана разлика је била статистички значајна ($p < 0,001$).

Дијаметар леве срчане преткоморе (LA) у групи без PPM-а се статистички значајно смањивао ($p < 0,001$), док се у групи са PPM-ом није значајно разликовао у испитиваним временима (Табеле 28 и 29).

MR

Семиквантитативна процена митралне регургитације (MR) представљена је на графикону 18.



Графикон 18. Семиквантитативна процена митралне регургитације (MR) у испитиваним временима, у односу на PPM

Највећи број испитаника у обе групе је иницијално и након шест месеци имао MR 1, док је након годину дана највише испитаника имало MR 0. Вредност 3 су имала само три пацијента из групе са PPM-ом иницијално (Графикон 18).

Иницијално и након шест месеци није било статистички значајне разлике ($p > 0,05$) у процењеној MR у односу на групе испитаника. Након годину дана у групи без PPM-а забележен је значајно већи број испитаника без регистроване митралне регургитације (MR 0) у односу на групу испитаника са PPM-ом ($\chi^2 = 12,938$; $df = 5$; $p = 0,024$).

MVmaxPG и MVmeanPG

Измерене вредности максималног (MVmaxPG) и средњег (MVmeanPG) градијента притиска над митралним залиском представљене су у табели 30.

Табела 30. Вредности MVmaxPG и MVmeanPG по интервалима у односу на присуство PPM.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
MVmaxPG (mmHg)							
Група без PPM [‡]	5,14	2,83	5,09	2,89	4,97	2,54	ns
Група са умереним PPM	5,50	2,54	5,25	2,26	5,17	2,23	ns
Група са тешким PPM	6,18	3,77	6,13	3,55	6,01	3,99	ns
Група са PPM [‡]	5,63 ^{ns}	2,81	5,42 ^{ns}	2,57	5,35 ^{ns}	2,68	ns
MVmeanPG (mmHg)							
Група без PPM [‡]	2,37	1,33	2,28	1,27	2,31	1,24	ns
Група са умереним PPM	2,47	1,16	2,39	1,06	2,33	1,08	ns
Група са тешким PPM	3,07	1,76	3,15	1,59	3,05	1,79	ns
Група са PPM [‡]	2,59 ^{ns}	1,30	2,54 ^{ns}	1,22	2,48 ^{ns}	1,28	ns

[#] Wilcoxon-ов тест; [‡] Mann-Whitney тест; ns-нема статистичке значајности

Градијенти притиска над митралним залиском - MVmaxPG и MVmeanPG били су нижи након шест месеци и годину дана у обе испитиване групе, али разлика није била статистички значајна ($p > 0,05$). Поредићи групе између себе, на свим контролама у просеку нижи притисак је имала група без PPM-а у односу на групу са PPM-ом, али та разлика није била значајна ($p > 0,05$) (Табела 30).

MVVTI

У табели 31 представљене су просечне вредности временског интеграла брзине протока кроз митрални залистак (MVVTI) у односу на PPM и испитиване временске интервале.

Табела 31. Вредности MVVTI по интервалима у односу на присуство PPM.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM ^{&}	31,42 ^{ns}	8,75	30,40	7,39	29,85	6,62	ns
Група са умереним PPM	30,84	8,68	29,99	7,62	30,14	7,42	ns
Група са тешким PPM	32,24	6,53	33,53	7,50	33,71	8,08	ns
Група са PPM ^{&}	31,11	8,29	30,70 ^{ns}	7,68	30,89 ^{ns}	7,64	ns

[#] Wilcoxon-ов тест; [&] T-тест независности; ns-нема статистичке значајности

Измерена вредност временског интеграла брзине протока кроз митрални залистак (MVVTI) није се статистички значајно разликовала у испитиваним временским интервалима ($p > 0,05$). Такође није постојала статистички значајна разлика у тој вредности међу групама испитаника у односу на PPM ($p > 0,05$) (Табела 31).

IVSDs

Измерене вредности дијаметра међукоморске преграде у систоли (IVSDs) у односу на PPM и испитиване временске интервале представљене су у табели 32.

Табела 32. Вредности измереног дијаметра међукоморске преграде у систоли – IVSDs (cm).

	Иницијално ^а		Након шест месеци ^б		Након годину дана ^с		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM ^{&}	1,32	0,11	1,20	0,07	1,15	0,06	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	1,33	0,10	1,25	0,09	1,21	0,08	a/b,c***; b/c***
Група са тешким PPM	1,35	0,11	1,31	0,12	1,26	0,13	a/c***
Група са PPM ^{&}	1,33	0,10	1,26***	0,09	1,22***	0,10	a/b,c***; b/c***

[#] Wilcoxon-ов тест; [&] T-тест независности; *** $p < 0,001$

Дијаметар међукоморске преграде у систоли (IVSDs) значајно се смањивао током испитиваног времена у свим подгрупама PPM-а ($p < 0,001$). Минимално веће вредности су биле у групи са PPM-ом иницијално, али након шест месеци и након годину дана та разлика је била статистички значајно већа у групи испитаника са PPM-ом у односу на групу без PPM-а ($p < 0,001$) (Табела 32).

LVIDs и LVIDd

У табели 33 представљене су просечне вредности дијаметра леве коморе у систоли (LVIDs) и дијастоли (LVIDd) у односу на PPM и испитиване временске интервале.

Табела 33. Дијаметар леве коморе у систоли (LVIDs) и дијастоли (LVIDd).

	Иницијално ^о		Након шест месеци ^б		Након годину дана ^с		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
LVIDs (cm)							
Група без PPM ^{&}	2,87	0,49	2,74	0,47	2,65	0,48	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	2,92	0,46	2,93	0,50	2,91	0,62	ns
Група са тешким PPM	2,78	0,53	2,91	0,40	2,93	0,35	ns
Група са PPM ^{&}	2,92	0,48	2,92**	0,48	2,91**	0,58	ns
LVIDd (cm)							
Група без PPM ^{&}	4,77	0,54	4,59	0,49	4,52	0,52	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	4,72	0,47	4,82	0,46	4,78	0,56	b/a*
Група са тешким PPM	4,70	0,45	4,82	0,32	4,81	0,31	b/a*
Група са PPM ^{&}	4,72	0,46	4,82**	0,44	4,79**	0,52	b/a**

[#] Wilcoxon-ов тест; [&] T-тест независности; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns-нема статистичке значајности

Дијаметар леве коморе у систоли (LVIDs) је у групи испитаника без PPM-а показао је статистички значајан тренд опадања ($p < 0,001$) након годину дана. Поредећи групе испитаника, значајно ниже вредности су биле у групи без PPM-а након шест месеци и након годину дана ($p < 0,01$).

Дијаметар леве коморе у дијастоли (LVIDd) је у групи са PPM-ом био најнижи иницијално, док је у групи испитаника без PPM-а и овај параметар показао статистички значајно ниже вредности након шест месеци и годину дана ($p < 0,001$). Идентичан тренд након шест месеци и годину дана је присутан као и за LVIDs (Табела 33).

EDVLV и ESVLV (ESVLVI)

Просечне вредности Енд-дијастолне запремине леве коморе (EDVLV) и енд-сistolне запремине леве коморе (ESVLV); као и њене индексирание вредности (ESVLVI) у односу на PPM и испитиване временске интервале представљене су у табели 34.

Оба испитивана параметра леве срчане коморе (EDVLV и ESVLV), а уз њих и ESVLVI, су након годину дана статистички значајно нижи ($p < 0,001$) у групи без PPM-а. Поредећи испитиване групе између себе, ови параметри су иницијално били већи у групи без PPM-а, али су након шест месеци ($p < 0,01$), а још значајније након годину дана (EDVLV и ESVLV $p < 0,001$; ESVLVI $p < 0,01$) били статистички значајно мањи у односу на групу са PPM-ом (Табела 34).

Табела 34. Вредности енд-дијастолне (EDVLV) и енд-систоле (ESVLV, ESVLVI) запремине леве коморе.

	Иницијално ^а		Након шест месеци ^б		Након годину дана ^с		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
EDVLV (ml)							
Група без PPM [‡]	92,01	31,55	81,00**	25,66	74,15	18,44	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	91,37	26,68	88,92	21,07	88,11	21,25	ns
Група са тешким PPM	81,53	18,18	83,40	18,45	84,64	19,11	ns
Група са PPM [‡]	89,47	25,46	87,81	20,57	87,39***	20,73	ns
ESVLV (ml)							
Група без PPM [‡]	37,56	14,55	31,88	12,20	28,21	9,71	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	36,62	11,86	36,05	10,64	35,15	11,28	ns
Група са тешким PPM	32,25	7,70	33,02	7,97	34,34	7,84	ns
Група са PPM [‡]	35,78	11,27	35,44**	10,19	34,98***	10,61	ns
ESVLVI (ml/m²)							
Група без PPM [‡]	19,92	7,06	16,52	5,61	15,44	5,00	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	18,34	5,25	18,08	4,65	17,55	4,96	a,b/c*
Група са тешким PPM	17,68	4,17	17,02	3,42	17,66	3,78	ns
Група са PPM [‡]	18,22	5,04	17,87**	4,43	17,58**	4,72	ns

Wilcoxon-ов тест; ‡ Mann-Whitney тест; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ns-нема статистичке значајности

SVLV и SVLVI

У табели 35 представљене су просечне вредности ударног волумена леве срчане коморе (SVLV) и њене индексирание вредности (SVLVI), у односу на PPM и испитиване временске интервале.

Табела 35. Вредности SVLV и SVLVI у односу на PPM и испитиване временске интервале.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност ^{#,†}
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
SVLV (ml)							
Група без PPM [‡]	54,46	17,90	49,12	14,06	44,92	11,07	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	54,75	15,58	52,87	11,95	51,83	11,62	a/b,c*
Група са тешким PPM	49,28	10,65	50,38	11,20	50,31	11,58	ns
Група са PPM [‡]	53,70	14,86	52,37*	11,17	51,51***	11,54	a/c**
SVLV I (ml/m²)							
Група без PPM [‡]	28,52	7,84	25,52	6,30	24,29	5,18	a/b,c***
Група са умереним PPM	27,69	7,17	26,61	5,33	26,04	5,48	ns
Група са тешким PPM	27,00	5,65	26,00	4,78	23,45	6,58	ns
Група са PPM [‡]	27,55	6,88	26,49	5,20	25,50*	5,77	a/b,c*

Wilcoxon-ов тест; ‡ Mann-Whitney тест; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ns-нема статистичке значајности

Ударни волумен и његова индексирана вредност су у групи без PPM-а имали статистички значајно најниже вредности након годину дана ($p < 0,001$), и значајно ниже вредности од иницијалног просека у групи са PPM-ом ($p < 0,01$). Поредећи групе међу собом, иницијално просечне вредности у групи са PPM-ом су биле нешто ниже, али након шест месеци ($p < 0,05$) и након годину дана ($p < 0,001$) вредности су биле статистички значајно веће. Просечне вредности ових параметара су у групи без PPM-а иницијално биле веће од просека након шест месеци и након годину дана ($p < 0,001$). Исти тренд постоји и у групи са PPM-ом, уз нижи ниво статистичке значајности ($p < 0,05$). Поредећи групе испитаника међусобно по измереној SVLVI, значајно веће просечне вредности у групи са PPM-ом ($p < 0,05$) у односу на групу без PPM-а су биле само на крају године (Табела 35).

EFLV

Просечне вредности истисне фракције леве коморе (EFLV) у односу на PPM и испитиване временске интервале представљене су у табели 36.

Табела 36. Вредности истисне фракције леве коморе - EFLV (%) у испитиваним временским интервалима у односу на PPM.

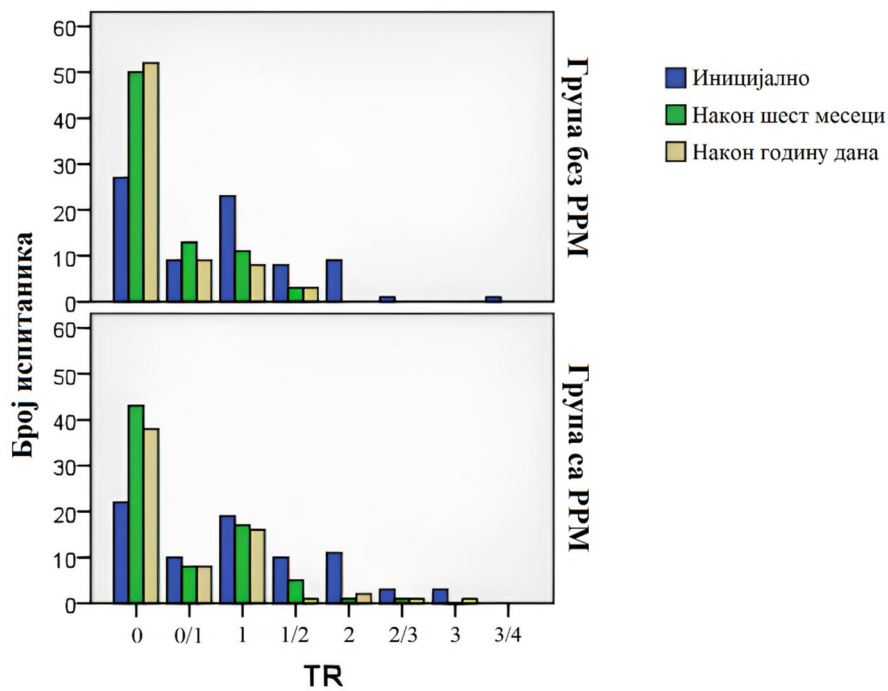
	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM [‡]	59,53	3,57	61,13 ^{ns}	3,53	61,90 ^{ns}	3,37	b,c/a***
Групаса умереним PPM	60,14	3,14	59,80	4,46	60,64	4,06	ns
Група са тешким PPM	60,53	1,68	60,47	2,64	59,43	2,03	ns
Група са PPM [‡]	60,22 ^{ns}	2,91	59,93	4,15	60,39	3,75	ns

Wilcoxon-ов тест; ‡ Mann-Whitney тест; *** $p < 0,001$; ns-нема статистичке значајности

Истисна фракција леве коморе (EFLV) је у групи испитаника без PPM-а у просеку статистички значајно виша након шест месеци и годину дана ($p < 0,001$), док су у групи са PPM-ом вредности биле сличне у сва три времена. Поредићи групе испитаника између себе, није било значајне разлике у односу на PPM ($p > 0,05$) (Табела 36).

TR

Семиквантитативна процена трикуспидалне регургитације (TR) представљена је на графикону 19.



Графикон 19. Семиквантитативна процена трикуспидалне регургитације (TR) у испитиваним временима, у односу на PPM

Највећи број испитаника у обе групе имао је TR 0. Вредност 1 имало је више испитаника у групи без PPM-а иницијално, док је након шест месеци и након годину дана било више испитаника у групи са PPM-ом (Графикон 19).

Није постојала значајна разлика ($p > 0,05$) између група ни у једном испитиваном временском периоду у односу на TR.

RV

Просечне вредности дијаметра десне коморе (RV) у односу на PPM и испитиване временске интервале представљене су у табели 37.

Табела 37. Дијаметар десне коморе – RV (cm) у испитиваним интервалима, у односу на PPM.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM ^{&}	2,43	0,35	2,36	0,34	2,28	0,29	a/ b**; a,b/c***
Група са умереним PPM	2,44	0,31	2,61	0,40	2,47	0,54	b/a**
Група са тешким PPM	2,21	0,36	2,29	0,39	2,49	0,35	b/a*; c/a***
Група са PPM ^{&}	2,40	0,33	2,54**	0,42	2,47**	0,50	ns

[#] Wilcoxon-ов тест; & T-тест независности; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns-нема статистичке значајности

Просечне вредности дијаметра десне коморе (RV) у групи без PPM-а су се статистички значајно смањивале ($p < 0,001$), док су у групи са PPM-ом биле најниже иницијално, али разлика унутар групе није била статистички значајна ($p > 0,05$). Поредићи између група испитаника, иницијално су просечне вредности биле веће у групи без PPM-а, али су након шест месеци и годину дана биле статистички значајно ($p < 0,01$) веће у групи са PPM-ом (Табела 37).

RVAs и RVAd

Просечне вредности површина десне коморе у систоли (RVAs) и дијастоли (RVAd) у односу на PPM и испитиване временске интервале представљене су у табели 38.

Табела 38. Просечне вредности RVAs и RVAd у испитиваним интервалима, у односу на PPM.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
RVAs (cm²)							
Група без PPM ^{&}	10,62	1,91	9,90	2,18	9,59	2,12	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	10,71	1,58	11,10	2,90	10,66	2,49	ns
Група са тешким PPM	9,87	1,08	10,25	1,10	10,23	1,30	b/a*
Група са PPM ^{&}	10,55	1,53	10,93**	2,66	10,57**	2,29	ns
RVAd (cm²)							
Група без PPM ^{&}	18,48	2,82	17,59	3,32	17,22	3,37	a,b/c***; b/c***
Група са умереним PPM	18,87	2,54	18,81	3,35	18,40	3,19	b/c**
Група са тешким PPM	17,05	1,77	17,89	2,07	17,19	2,07	ns
Група са PPM ^{&}	18,52	2,51	18,63*	3,15	18,15	3,02	ns

Wilcoxon-ov test; & *T-test независности*; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns-нема статистичке значајности

Просечне вредности површина десне коморе у систоли (RVAs) и дијастоли (RVAd) иницијално унутар групе без PPM-а су значајно веће ($p < 0,001$)

него након годину дана. У групи са PPM-ом вредности су биле сличне. Након шест месеци и након годину дана просечне вредности RVAs су биле статистички значајно веће у групи са PPM-ом ($p < 0,01$), а за RVAd разлика је била статистички значајна само након шест месеци ($p < 0,05$) (Табела 38).

RVSP

Просечне вредности систолног притиска у десној комори (RVSP) у односу на PPM и испитиване временске интервале представљене су у табели 39.

Табела 39. Систолни притисак у десној комори – RVSP (mmHg) у испитиваним интервалима, у односу на PPM.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM ^{&}	34,08	8,52	31,77	7,38	30,42	6,60	a,b/c**; b/c***
Група са умереним PPM	36,73	9,38	34,57	6,85	34,09	8,44	a/b,c**
Група са тешким PPM	36,67	7,33	34,60	5,77	35,93	4,70	a/b**; c/b*
Група са PPM ^{&}	36,72	8,97	34,57**	6,61	34,48***	7,81	ns

Wilcoxon-ов тест; & T-тест независности; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns-нема статистичке значајности

Систолни притисак у десној комори (RVSP) значајно се смањивао у групи без PPM-а ($p < 0,01$). У групи са PPM-ом се смањивао, али разлика није значајна ($p > 0,05$). Поредџи групе испитаника, група са PPM-ом је имала веће просечне вредности у сва три временска интервала, али је након шест месеци ($p < 0,01$) и након годину дана ($p < 0,001$) та разлика била статистички значајна (Табела 39).

RAVs и RAVs/BSA

У табели 40 представљене су просечне вредности запремине десне срчане преткоморе (RAVs) и њене индексирание вредности (RAVs/BSA) у односу на PPM и испитиване временске интервале.

Табела 40. Измерене вредности RAVs и RAVs/BSA у испитиваним интервалима, у односу на PPM.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
RAVs (ml)							
Група без PPM ^{&}	44,81	9,73	36,33	10,38	34,18	10,63	a/b,c***; b/c***
Група са умереним PPM	44,63	9,49	41,17	11,45	40,34	12,66	a/b,c**
Група са тешким PPM	42,27	8,22	44,07	8,09	45,07	12,32	b/a*
Група са PPM ^{&}	44,18	9,25	41,75***	10,87	41,33***	12,65	a/b,c***
RAVs/BSA (ml/m²)							
Група без PPM ^{&}	23,65	4,64	19,02	5,36	17,82	5,31	a,b/c***; b/c***
Група са умереним PPM	22,56	4,04	20,71	5,25	20,24	5,90	b/c**
Група са тешким PPM	23,30	5,29	22,91	4,40	22,90	5,50	ns
Група са PPM ^{&}	22,70	4,28	21,15**	5,14	20,80*	5,88	a/b,c*

Wilcoxon-ov test; & *T-test nezavisnosti*; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns-нема статистичке значајности

Просечне вредности запремине десне срчане преткоморе (RAVs, RAVs/BSA) су биле статистички значајно мање након годину дана у обе групе. Међу групама, иницијално су вредности у групи са PPM-ом биле статистички значајно ниже ($p < 0,05$), али су након шест месеци и након годину дана биле статистички значајно веће ($p < 0,05$) него у групи без PPM-а (Табела 40).

APSE

Систолни отклон равни трикуспидног анулуса (TAPSE) у односу на PPM и испитиване временске интервале представљен је у табели 41.

Табела 41. Измерене вредности TAPSE (cm) у испитиваним интервалима, у односу на PPM.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM ^{&}	1,73	0,24	1,79	0,19	1,82*	0,18	b,c/a**; c/b***
Група са умереним PPM	1,71	0,25	1,76	0,27	1,77	0,21	ns
Група са тешким PPM	1,60	0,10	1,69	0,19	1,65	0,16	c/a*
Група са PPM ^{&}	1,69	0,23	1,75	0,26	1,74	0,20	ns

Wilcoxon-ov тест; & T-тест независности; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns-нема статистичке значајности

Статистички значајно веће ($p < 0,001$) просечне вредности систолног отклона равни трикуспидног анулуса (TAPSE) у групи без PPM-а биле су годину дана након операције. Најниже вредности у групи са PPM-ом су биле иницијалне. У групи са PPM-ом вредности су биле ниже у односу на вредности групе без PPM-а, а након годину дана та разлика је била статистички значајна ($p < 0,05$) (Табела 41).

S'

Просечна највећа брзина трикуспидног анулуса у фази систоле (S') у односу на PPM и испитиване временске интервале представљена је у табели 42.

Табела 42. Измерене вредности S' (m/s) у испитиваним интервалима, у односу на PPM.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM ^{&}	0,10	0,02	0,11 ^{ns}	0,02	0,11 ^{ns}	0,02	b,c/a**
Група са умереним PPM	0,10	0,02	0,10	0,02	0,10	0,02	ns
Група са тешким PPM	0,09	0,01	0,09	0,01	0,09	0,02	ns
Група са PPM ^{&}	0,10	0,02	0,10	0,02	0,10	0,02	ns

Wilcoxon-ов тест; & T-тест независности; **p<0,01; ns-нема статистичке значајности

Највећа брзина трикуспидног анулуса у фази систоле (S') у групи испитаника без PPM-а је била значајно мања иницијално од вредности након шест месеци и након годину дана (p<0,01). Није било статистички значајне разлике у односу на групе са и без PPM-а (Табела 42).

FAC

Процентуалне промене површине десне коморе (FAC) у односу на PPM и испитиване временске интервале представљен је у табели 43.

Табела 43. Измерене вредности FAC (%) у испитиваним интервалима, у односу на PPM.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM ^{&}	42,50	5,37	43,73	6,55	44,34	6,22	c/a**
Група са умереним PPM	43,15	4,99	41,35	9,07	42,30	8,10	ns
Група са тешким PPM	41,89	5,46	42,45	5,09	40,14	7,13	ns
Група са PPM ^{&}	42,91	5,07	41,57	8,40	41,85	7,90	ns

Wilcoxon-ов тест; & T-тест независности; ** $p < 0,01$; ns-нема статистичке значајности

Процентуалне промене површине десне коморе (FAC) су у групи испитаника без PPM-а расле и на крају године биле статистички значајно веће ($p < 0,01$) у односу на иницијалне вредности унутар групе. У групи пацијената са PPM-ом вредности су биле ниже на крају године него иницијално, али та разлика није статистички значајна ($p > 0,05$). Поредећи испитиване групе, само су иницијално просечне вредности FAC биле нешто више у групи са PPM-ом, без статистичке значајности (Табела 43).

Логистичка регресиона анализа

Утицај анализираних фактора на морталитет одређен је униваријантном логистичком регресионом анализом. У табели 44 представљени су само подаци за варијабле које имају статистички значајан утицај.

Табела 44. Униваријантна логистичка регресивна анализа утицаја значајних фактора на морталитет

	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95% IP</i>
<i>Covid19</i>	4,675	0,031	3,352	1,120-10,033
<i>MACCE</i>	6,523	0,011	4,848	1,444-16,283
<i>Мокраћна киселина</i>	6,248	0,012	1,008	1,002-1,014
<i>EFLV</i>	5,154	0,023	1,151	1,019-1,299
<i>AOVTI</i>	4,156	0,041	1,053	1,002-1,106
<i>RV</i>	4,643	0,031	4,287	1,141-16,115
<i>RVSP</i>	5,053	0,025	1,087	1,011-1,170
<i>RAVs</i>	7,479	0,006	1,079	1,022-1,139
<i>RAVs/BSA</i>	8,138	0,004	1,197	1,058-1,353

Covid-19 и MACCE статистички значајно утичу на морталитет. Од лабораторијских анализа једино је мокраћна киселина значајно утицала на морталитет, а од ехокардиографских параметара значајан утицај имају RAVs, RAVs/BSA, EFLV, RVSP, RV и AoVTI.

У коначној мултиваријантној логистичкој регресивној анализи представљеној у табели 45 једини заједнички утицај на морталитет имају *MACCE*, мокраћна киселина и *RAVs*.

Табела 45. Табела 38 Мултиваријантна логистичка регресивна анализа утицаја *MACCE*, мокраћне киселине и *RAVs* на морталитет

	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95% IP</i>
<i>MACCE</i>	4,009	0,045	5,366	1,036-27,798
<i>Мокраћна киселина</i>	7,105	0,008	1,009	1,002-1,016
<i>RAVs</i>	6,627	0,010	1,079	1,018-1,143
<i>Константа</i>	21,033	0,000	0,000	

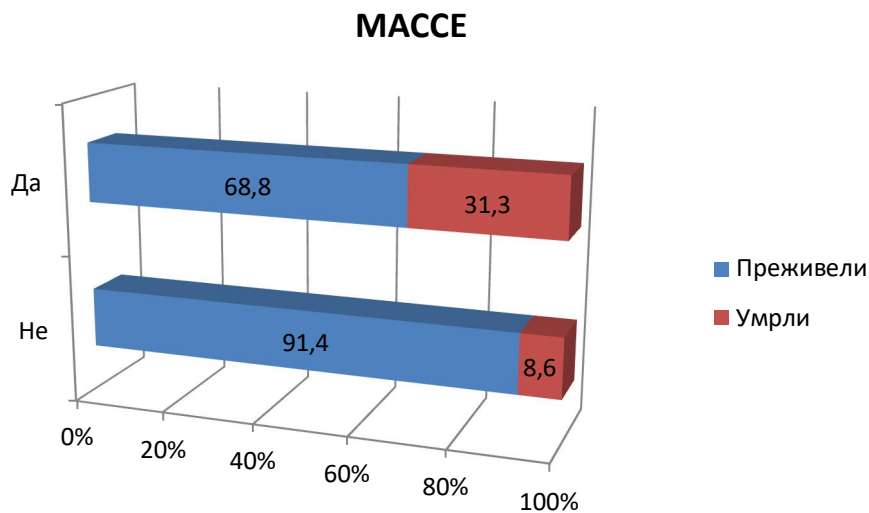
Модел смртности

Модел смртности је начињен употребом фактора који су у овом истраживању показали заједнички утицај на морталитет. Модел је изведен по формули:

$$\frac{\text{EXP}(-8,936 + 0,009 \times \text{мокраћна киселина} + 0,076 \times \text{RAVs} + 1,680 \times \text{MACCE})}{(1 + \text{EXP}(-8,936 + 0,009 \times \text{мокраћна киселина} + 0,076 \times \text{RAVs} + 1,680 \times \text{MACCE}))}$$

Омнибус тест потврђује ову значајност ($\chi^2=17,475$; $df=3$; $p=0,001$). Резултати *Hosmer-Lemesh*-овог теста ($\chi^2 = 7,37$; $df = 8$; $p = 0,497$) показују добру калибрацију ($p>0,05$).

Процент умрлих и преживелих пацијената на основу MACCE догађаја представљен је на графикону 20.



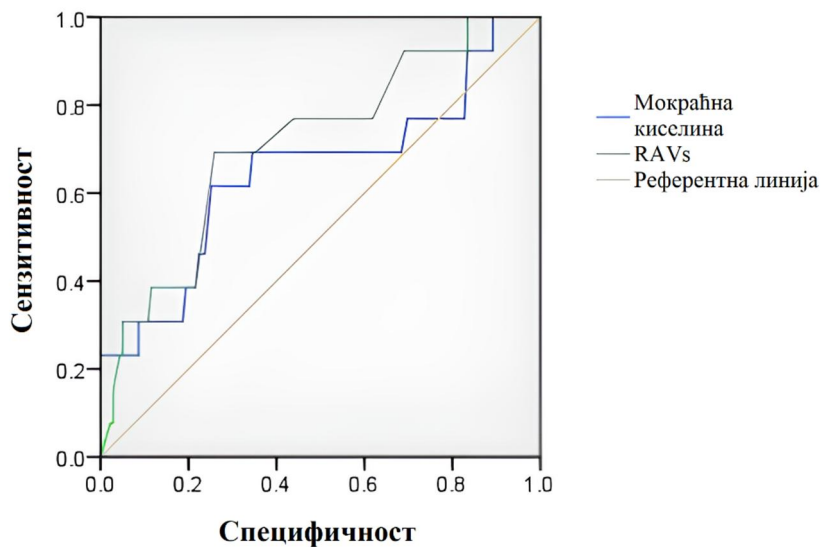
Графикон 20. Процент умрлих и преживелих пацијената на основу MACCE догађаја

У групи пацијената са МАССЕ догађајима стопа смртности је 31,3%, док је код пацијената без истих стопа смртности 8,6% (Графикон 20).

χ^2 тест независности показује статистички значајно чешћу појаву смртности код пацијената са МАССЕ ($\chi^2=5,449$; $df=1$; $p=017$).

Процену дискриминације преживелих и умрлих пацијената одредили смо помоћу ROC анализе за предвиђање дискриминационог својства варијабли из модела.

Површина испод ROC криве преживелих и умрлих пацијената о односу на вредности за мокраћне киселине и за RAVs представљена је на графикону 21.



Графикон 21. Површина испод ROC криве преживелих и умрлих пацијената (мокраћна киселина и RAVs)

ROC анализа резултата за мокраћну киселину и RAVs у односу на морталитет представљена је у табели 46.

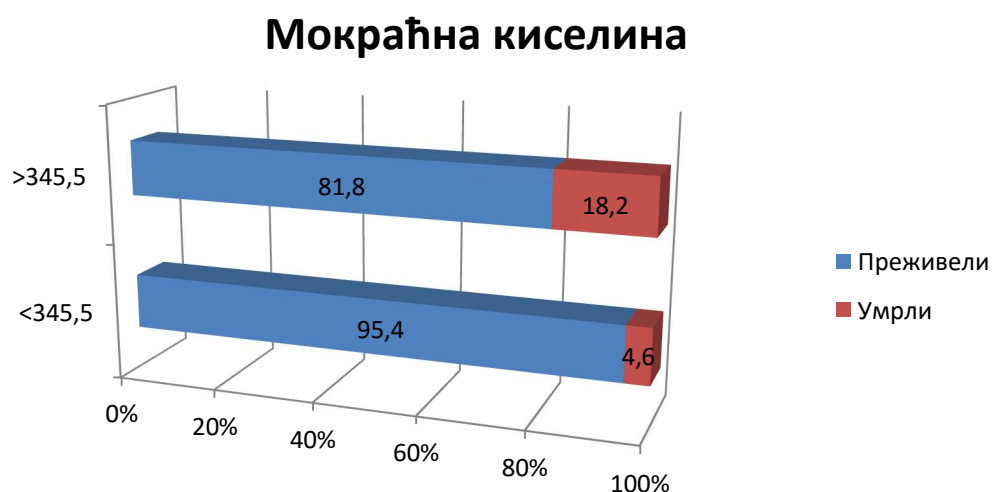
Табела 46. ROC анализа резултата за мокраћну киселину и RAVs у односу на морталитет.

	Мокраћна киселина	RAVs
Area	0,648	0,713
SE	0,092	0,076
Значајност	0,047	0,011
95% ИП	0,467-0,829	0,565-0,862
Гранична вредност	345,50	44,50
Сензитивност	0,615	0,692
Специфичност	0,741	0,741

Area – површина испод криве; SE- стандардна погрешка; 95% ИП- 95% интервал поверења

Бољу дискриминациону моћ показао је RAVs, који добро раздваја пацијенте у односу на морталитет (Area = 0,713 [0,565-0,862] ($p = 0,011$)), од мокраћне киселине која је показала умерену тачност за предвиђање смртности (Area = 0,648 [0,467-0,829] ($p = 0,047$)).

На графикону 22 представљен је проценат умрлих и преживелих пацијената на основу граничне вредности мокраћне киселине.

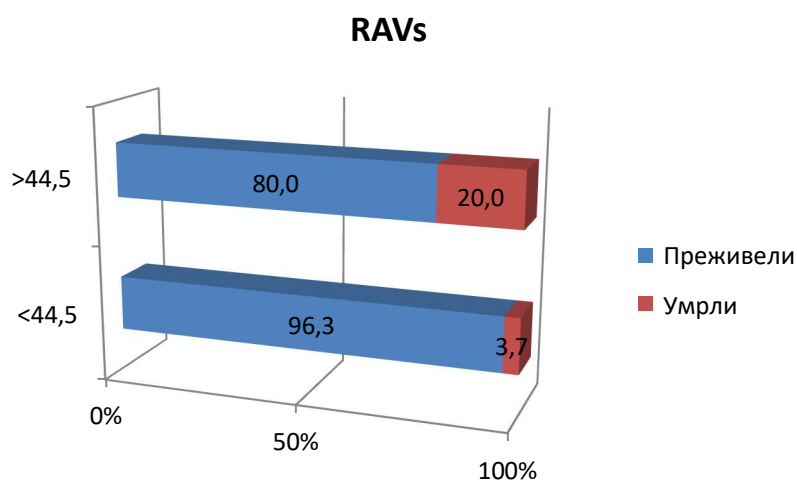


Графикон 22.Процент умрлих и преживелих пацијената на основу граничне вредности мокраћне киселине (mmol/L)

Из подгрупе пацијената чија је вредност мокраћне киселине у крви испод 345,5 mmol/L умрло је 4,5% пацијената. Стопа смртности пацијената у групи са вредностима мокраћне киселине изнад 345,5 mmol/L је 18,2% (Графикон 22).

Резултати χ^2 теста независности потврђују статистички значајну разлику између пацијената са вредности мокраћне киселине у крви изнад и испод 345,5 mmol/L у односу на смртни исход ($\chi^2=5,711$; $df=1$; $p=011$).

Процент умрлих и преживелих пацијената на основу граничне вредности RAVs представљен је на графикону 23.



Графикон 23. Процент умрлих и преживелих пацијената на основу граничне вредности RAVs (ml)

Стопа смртности пацијената са вредностима RAVs изнад граничне вредности 44,5 ml је 20%, док је у подгрупи чије су вредности испод 44,5 ml 3,7% (Графикон 23).

На основу резултата χ^2 теста независности потврђена је статистички значајна разлика између пацијената са вредности RAVs испод и изнад граничне од 44,5 ml ($\chi^2=8,732$; $df=1$; $p=002$) у односу на морталитет.

Квалитет живота

Физичко функционисање

Резултати упитника SF-36 на тему физичког функционисања пацијената у односу на PPM у испитиваним временским периодима представљено је у табели 47, а расподела вредности на графикону 24.

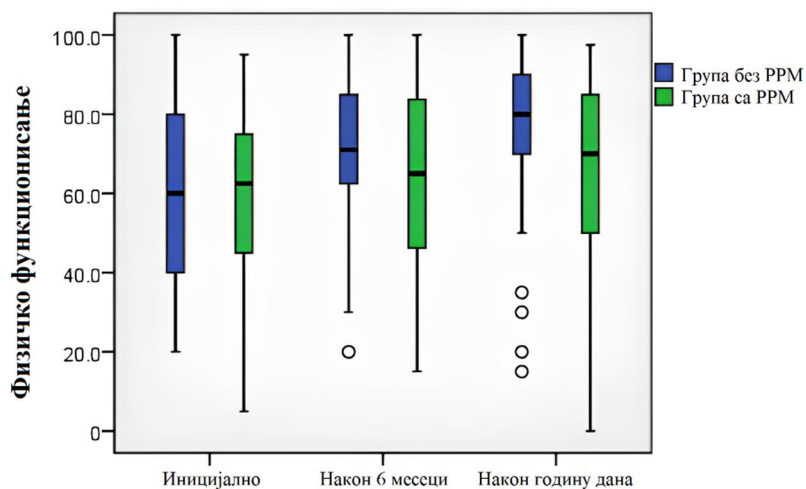
Табела 47. SF-36 резултати физичког функционисања испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM	59,4	24,4	73,1	17,7	77,7	18,4	b,c/a***, c/b**
Група са PPM	58,4	22,3	63,9	21,0	61,6	29,4	b/a*
Значајност ^{&}	0,820		0,009		0,001		

& Mann-Whitney тест; # Wilcoxon-ов тест; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; СД-Стандардна девијација

Физичко функционисање испитаника без PPM-а је било статистички значајно боље ($Z = -2,614$; $p = 0,009$) након шест месеци и након годину дана ($Z = -3,269$; $p = 0,001$) у односу на испитанике са PPM-ом. У групи са PPM-ом су резултати упитника након шест месеци били статистички значајно бољи него иницијално, али су исти након годину дана били лошији него након шест месеци. У групи без PPM-а пацијенти су боље физички функционисали, али је та разлика била статистички значајна тек након шест месеци и након годину дана. Негативна асиметрија указује на више пацијената са бољом физичком функцијом од просека у обе групе по испитиваним временима. У групи без PPM-а су након шест месеци уочени један, и након годину дана четири

пацијента са нетипично лошим резултатима физичког функционисања (Табела 47, Графикон 24).



Графикон 24. Расподела SF-36 вредности ограничења испитаника због физичког функционисања у односу на PPM у испитиваним временским периодима

Ограничења због физичког здравља

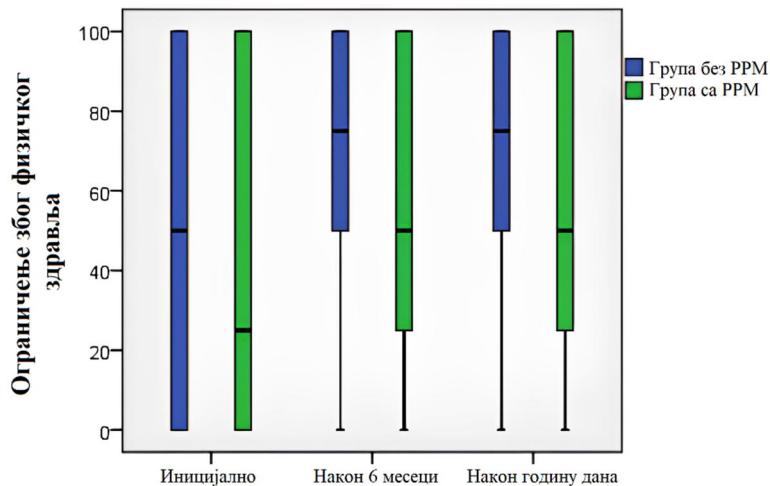
У табели 48 представљени су резултати упитника SF-36 на тему ограничења због физичког здравља у односу на PPM у испитиваним временским периодима, а расподела вредности на графикону 25.

Табела 48. SF-36 резултати ограничења испитаника због физичког здравља у односу на PPM у испитиваним временским периодима.

	Иницијално ^а		Након шест месеци ^б		Након годину дана ^с		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM	43,3	41,0	62,7	33,4	67,7	31,8	b,c/a***
Група са PPM	41,7	41,4	56,5	37,0	52,2	38,4	b/a** ; c/a*
Значајност ^{&}	0,825		0,287		0,019		

& Mann-Whitney тест; # Wilcoxon-ов тест; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; СД-Стандардна девијација

Просечне вредности оцене квалитета живота услед ограничења због физичког здравља су се статистички значајно повећавале у групи без РРМ-а ($p < 0,001$), а у групи са РРМ-ом биле су значајно веће након шест месеци ($p < 0,01$) и након годину дана ($p < 0,05$). Квалитет живота услед ограничења због физичког здравља имао је статистички значајно бољу оцену у групи без РРМ-а након годину дана ($Z = -2,354$; $p = 0,019$) у односу на групу са РРМ (Табела 48, Графикон 25).



Графикон 25. Расподела SF-36 вредности ограничења испитаника због физичког здравља у односу на РРМ у испитиваним временским периодима

Ограничења због емоционалних проблема

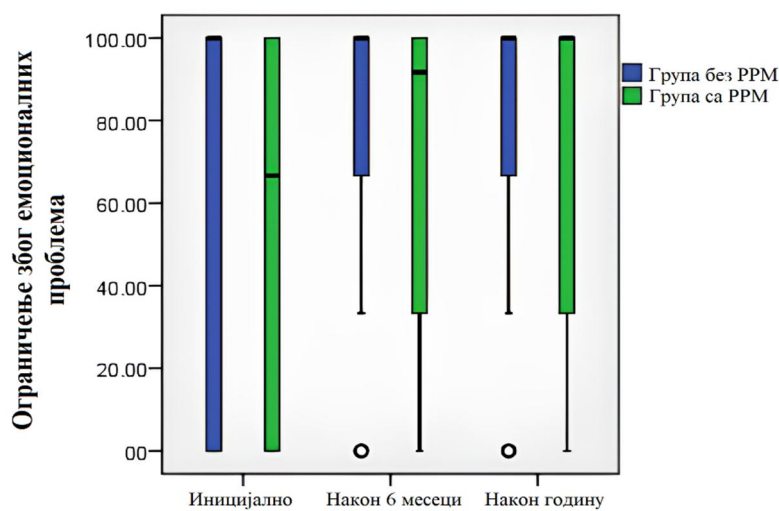
Резултати упитника SF-36 на тему ограничења због емоционалних проблема пацијената у односу на РРМ у испитиваним временским периодима представљено је у табели 49, а расподела вредности на графикону 26.

Табела 49. SF-36 резултати ограничења испитаника због емоционалних проблема испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM	59,0	45,6	73,6	35,6	75,9	34,1	c/a**
Група са PPM	51,5	45,0	67,8	38,5	64,9	41,0	b/a**
Значајност ^{&}	0,207		0,337		0,134		

& Mann-Whitney тест; # Wilcoxon-ов тест; ** $p < 0,01$; СД-Стандардна девијација

Оцена квалитета живота у погледу ограничења због емоционалних проблема је виша у групи без PPM-а у односу на групу са PPM-ом, али та разлика није статистички значајна ($p > 0,05$). Најниже оцене су биле иницијално у обе групе. Половина испитаника без PPM-а су имали максималну оцену у овом сегменту упитника (100) у сва три временска интервала, док је то уочено и након годину дана у групи испитаника са PPM-ом. Изразита негативна асиметрија указује на више испитаника са већим вредностима од просека у свим временским интервалима, у обе групе (Табела 49, Графикон 26).



Графикон 26. Расподела SF-36 вредности ограничења због емоционалних проблема испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима

Виталност

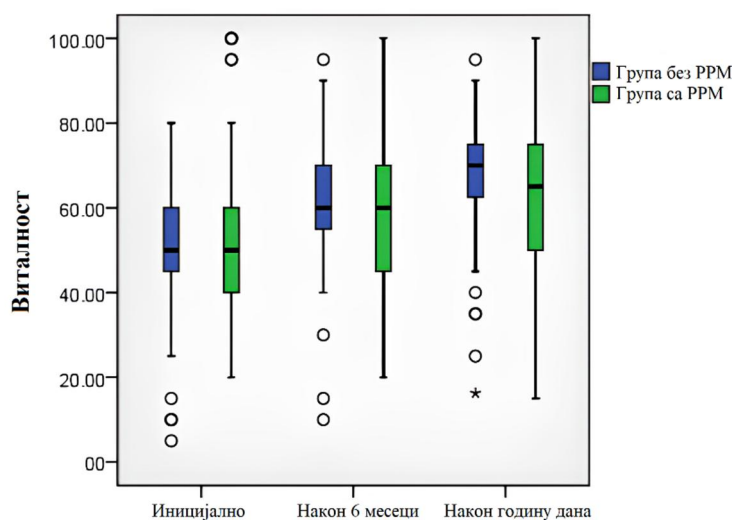
У табели 50 представљени су резултати упитника SF-36 на тему виталности пацијената у односу на PPM у испитиваним временским периодима, а расподела вредности на графикону 27.

Табела 50. SF-36 резултати на тему виталности испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM	50,6	16,6	61,5	14,1	67,4	14,2	b,c/a***; c/b***
Група са PPM	52,0	18,0	58,8	16,8	62,4	31,8	b,c/a**
Значајност ^{&}	0,959		0,101		0,006		

& Mann-Whitney тест; # Wilcoxon-ов тест; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; СД-Стандардна девијација

Оцена квалитета живота у погледу виталности се статистички значајно повећавала у групи без PPM-а ($p < 0,001$), а у групи са PPM-ом била је статистички значајно боља након шест месеци и након годину дана у односу на иницијалне вредности. Пацијенти без PPM-а имају више оцене у погледу виталности, а након годину дана та разлика је статистички значајна ($Z = -2,733$; $p = 0,006$) између група испитаника. У групи без PPM-а било је случајева са нетипично ниским оценама квалитета живота у погледу виталности, а након годину дана један испитаник имао је екстремно ниску оцену. Иницијално у групи са PPM-ом два испитаника су имала нетипично високе оцене (Табела 50, Графикон 27).



Графикон 27. Расподела SF-36 вредности на тему виталности испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима

Психичко (ментално) здравље

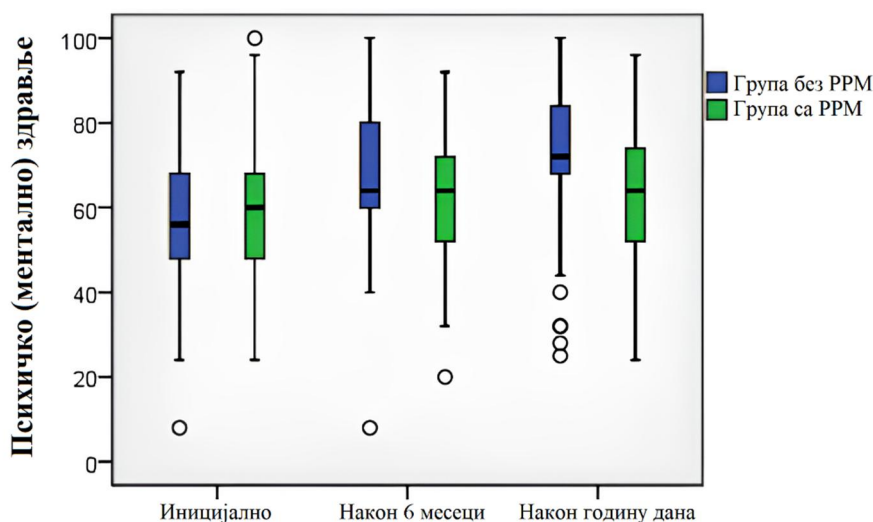
Резултати упитника SF-36 на тему психичког (менталног) здравља пацијената у односу на PPM у испитиваним временским периодима представљено је у табели 51, а расподела вредности на графикону 28.

Табела 51. SF-36 резултати на тему психичког (менталног) здравља испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима.

	Иницијално ^а		Након шест месеци ^б		Након годину дана ^с		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM	57,6	18,7	68,5	16,2	72,7	15,8	b,c/a***; c/b***
Група са PPM	58,2	17,9	62,7	15,3	63,4	17,5	
Значајност ^{&}	0,648		0,033		0,001		

& Mann-Whitney тест; # Wilcoxon-ов тест; **p<0,01; ***p<0,001; СД-Стандардна девијација

Оцена психичког (менталног) здравља се повећавала током времена у обе групе, а у групи без PPM-а та разлика била је статистички значајна ($p < 0,001$). Психичко здравље је иницијално имало вишу оцену у групи са PPM-ом, али је након шест месеци ($Z = -2,127$; $p = 0,033$) и након годину дана ($Z = -3,436$; $p = 0,001$) она била статистички значајно лошија, у поређењу са групом без PPM-а. Код једног испитаника без PPM-а оцена психичког (менталног) здравља је иницијално била нетипично лоша, а тај резултат се поновио након шест месеци код једног и након годину дана код пет испитаника унутар исте групе. У групи са PPM-ом је иницијално код једног испитаника била нетипично висока оцена психичког (менталног) здравља, а после шест месеци један испитаник је био са нетипично лоше оцењеним психичким стањем (Табела 51, Графикон 28).



Графикон 28 Расподела SF-36 вредности на тему психичког (менталног) здравља испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима

Социјално функционисање

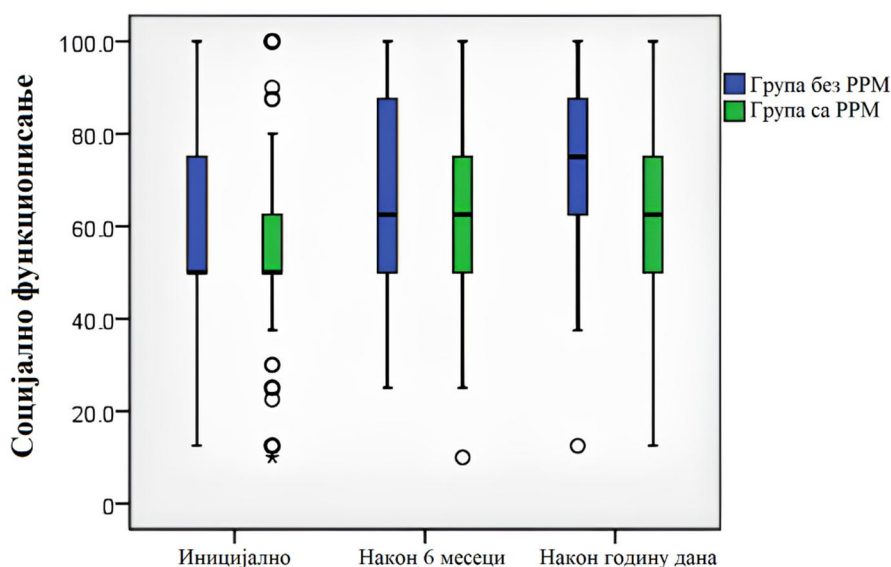
У табели 52 представљени су резултати упитника SF-36 на тему социјалног функционисања у односу на РРМ у испитиваним временским периодима, а расподела вредности на графикону 29.

Табела 52. SF-36 резултати на тему социјалног функционисања испитаника у односу на РРМ у испитиваним временским периодима.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без РРМ	58,5	25,0	71,8	20,3	75,3	19,2	b,c/a***; c/b*
Група са РРМ	54,5	22,5	62,6	20,5	61,7	23,9	b/a**
Значајност ^{&}	0,546		0,013		p<0,000		

& Mann-Whitney тест; # Wilcoxon-ов тест; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; СД-Стандардна девијација

Половина испитаника је иницијално добро оценила своје социјално функционисање. У групи са РРМ-ом два пацијента су имала екстремно лоше оцене социјалног функционисања, осам пацијената нетипично лоше, и шест нетипично високе оцене. У групи без РРМ-а социјално функционисање је статистички значајно боље оцењено након шест месеци (p<0,01), али након годину дана та разлика није била статистички значајна. Након шест месеци (Z=-2,497; p=0,013) и након годину дана социјално функционисање је било статистички значајно лошије оцењено у групи са РРМ-ом (Z=-3,578; p=0,000) у односу на групу без РРМ-а (Табела 52, Графикон 29).



Графикон 29. Распoдела SF-36 вредности на тему социјалног функционисања испитаника у односу на PPM иницијално, након шест месеци и након годину дана

Телесна бол

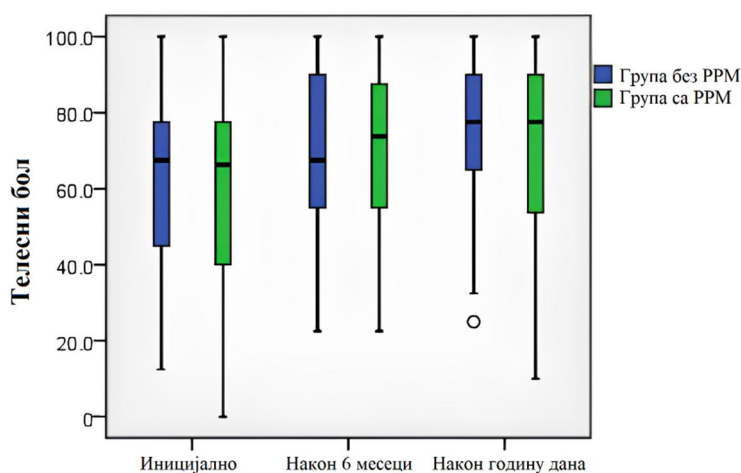
У табели 53 представљене су просечне оцене упитника SF-36 на тему телесног бола у односу на PPM у испитиваним временским периодима, а распoдела вредности на графикону 30.

Табела 53. SF-36 резултати на тему телесног бола испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM	65,0	21,7	74,0	34,0	78,4	35,2	b/a**; c/a***
Група са PPM	62,8	24,1	69,1	21,7	69,4	23,9	b,c/a*
Значајност ^κ	0,536		0,678		0,192		

& Mann-Whitney тест; # Wilcoxon-ов тест; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; СД-Стандардна девијација

Знатна негативна асиметрија (Табела 53, Графикон 30) указује на већи број испитаника чија је оцена квалитета живота услед постојања телесног бола била изнад просечне вредности у обе групе у сва три испитивана периода. Квалитет живота по овом питању се повећавао у обе групе. У групи без PPM-а он је иницијално статистички значајно ниже оцењен у односу на упитник након шест месеци ($p < 0,01$) и након годину дана ($p < 0,001$). У групи испитаника са PPM-ом статистички значајно најнижа оцена квалитета живота услед телесног бола је такође била иницијална ($p < 0,05$). Пацијенти без PPM-а су имали бољи квалитет живота по питању присуства телесног бола у сва три испитивана временска периода у односу на пацијенте са PPM-ом, али та разлика није била статистички значајна ($p > 0,05$).



Графикон 30. Расподела SF-36 вредности на тему телесног бола испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима

Опште здравствено стање

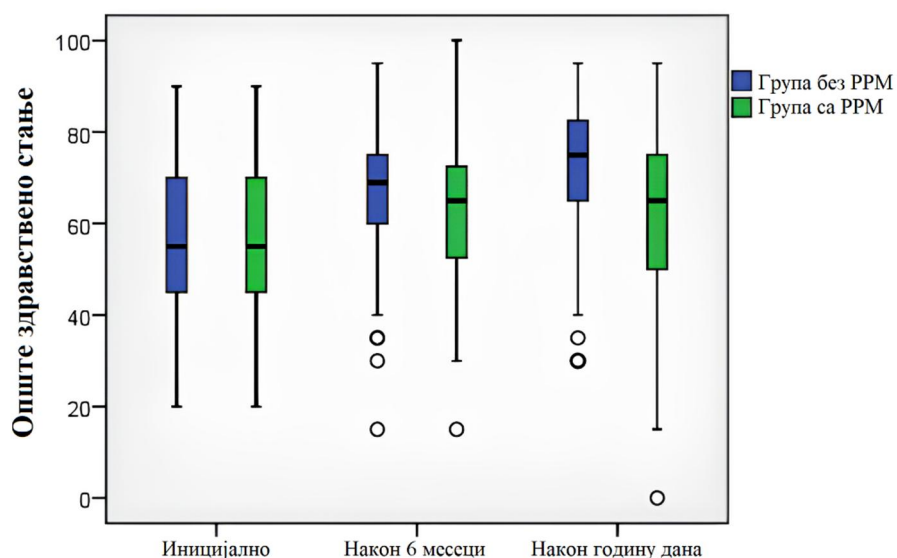
Просечне оцене упитника SF-36 на тему општег здравственог стања испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима представљено је у табели 54, а расподела вредности на графикону 31.

Табела 54. SF-36 резултати на тему општег здравственог стања испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима.

	Иницијално ^a		Након шест месеци ^b		Након годину дана ^c		Значајност [#]
	Просек	СД	Просек	СД	Просек	СД	
Група без PPM	59,1	16,1	67,5	15,4	72,2	15,8	b,c/a***; c/b***
Група са PPM	57,2	15,3	63,9	17,3	61,9	21,0	b/a**
Значајност ^к	0,646		0,061		0,001		

& Mann-Whitney тест; # Wilcoxon-ов тест; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; СД-Стандардна девијација

Опште здравствено стање су испитаници из групе без PPM-а статистички значајно боље оцењивали с временом ($p < 0,001$), док су у групи са PPM-ом статистички значајно боље оцене биле само након шест месеци у односу на иницијалне ($p < 0,01$). Испитаници из групе без PPM-а су боље оцењивали своје опште здравствено стање, али је само након годину дана та разлика била статистички значајна ($Z = -3,362$; $p = 0,001$). У групи без PPM-а, након шест месеци четири испитаника су дала нетипично лоше оцене, док је након годину дана то био случај са три испитаника. У групи са PPM-ом један испитаник је нетипично лоше оценио своје опште здравствено стање након шест месеци и након годину дана (Табела 54, Графикон 31).



Графикон 31. Расподела SF-36 вредности на тему општег здравственог стања испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима

Укупан квалитет живота

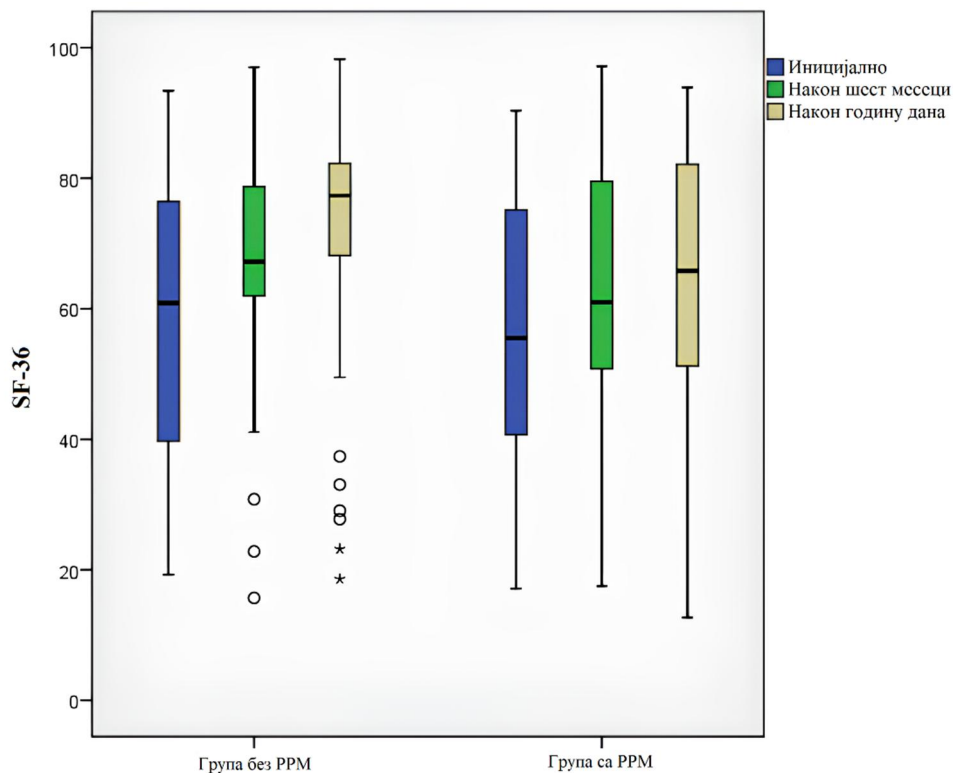
Укупан SF-36 упитником оцењен квалитет живота у односу на PPM иницијално, након шест месеци и након годину дана представљен је у табели 55, а расподела вредности на графикону 32.

Табела 55. SF-36 упитником оцењен укупан квалитет живота испитаника у односу на PPM у испитиваним временским периодима.

	Група без PPM			Група са PPM			Значајност [#]
	Број	Просек	СД	Број	Просек	СД	
SF 36 иницијално ^a	78	56.85	22.18	78	54.55	20.43	0,820
SF36 након шест месеци ^b	77	68.73	16.21	76	63.15	18.32	0,049
SF36 након годину дана ^c	72	72.99	17.15	67	61.87	23.37	0,002
Значајност ^d		b/a***; c/a,b***					

[#] Mann-Whitney test; & Wilcoxon-ov test; Болдоване вредности су статистички значајне

Квалитет живота је временом статистички значајно боље оцењиван у групи без PPM-а ($p < 0,01$), док се у групи са PPM-ом тај тренд није одржао до испитивања након годину дана од операције. На основу резултата уочава се да су испитаници из групе без PPM-а након шест месеци ($Z = -1,960$; $p = 0,049$) и годину дана ($Z = -3,039$; $p = 0,002$) статистички значајно боље оценили квалитет свог живота у поређењу са испитаницима из групе са PPM-ом. Након шест месеци три испитаника без PPM-а су имала екстремно лоше оцењен квалитет живота по SF-36 упитнику, а након годину дана то је уочено код шест испитаника, док су се у два случаја јавиле екстремно ниске оцене (Табела 55, Графикон 32).



Графикон 32. Дистрибуција оцена укупног квалитета живота по SF-36 упитнику у односу на PPM иницијално, након шест месеци и након годину дана

ДИСКУСИЈА

У овом истраживању, удео испитаника у узорку код којих је постојао РРМ износи тачно 50% (9,6% имало је тешки РРМ). Ови резултати су у складу са онима из објављених студија, који показују изузетно велику разлику међу собом; за умерени РРМ од 20% до 70%, а за тешки РРМ од 2% до чак 20% [61,62,75]. Треба имати на уму да је узорак у овом истраживању хомоген и да су у њега укључени само случајеви са очуваном систолном функцијом леве коморе, што парадоксално може утицати на већу инциденцу РРМ-а у узорку, јер унапредовали случајеви САЗ-а код којих је дошло до дилатације леве коморе (што је био искључујући фактор у овом истраживању) дају хирургу простор за имплантацију веће протезе због мањег морфолошког утицаја концентричне хипертрофије миокарда. Аутори из референтне литературе су сагласни да оволика разноликост произилази из неконстантности методе којом се утврђује ЕОА међу студијама. Док се неке руководе једином релевантном, ехокардиографском проценом ЕОА, што је случај и у овом проспективном истраживању, постоје и публикације које су се водиле процењеном вероватном ЕОА препорученом од стране произвођача протезе [76].

Ово истраживање потврдило је закључке да је женски пол више оптерећен са РРМ-ом у поређењу са мушким [77–80]. То се објашњава чињеницом да жене у просеку имају мањи дијаметар аортног корена, што значи да им се у просеку имплантирају протезе значајно мањих димензија, а то је само по себи већи ризик за настанак РРМ-а (видети даље кроз дискусију) [81]. Старост испитаника се у овом истраживању није показала као фактор који прави разлику по групама у односу на присуство РРМ-а. Иако се у неким студијама старост

повезује са лошијим исходом пацијената код којих постоји РРМ, то се може приписати хетерогеном узорку, где је старост била повезана са већом инциденцом дисфункције леве коморе, као и дужем времену праћења у односу на ову студију [82].

Висина испитаника се није показала као фактор који се статистички значајно разликује по испитиваним групама. Гледајући тај податак, јасан је закључак да је телесна маса доминантни чинилац расподеле вредности BSA (а тиме и BMI) по испитиваним групама у односу на присуство РРМ-а. Испитаници из овог истраживања код којих постоји РРМ су статистички значајно веће телесне масе у односу на оне без РРМ-а. Исти тренд постоји и у измереним вредностима BMI и BSA у узорку. Оно што привлачи пажњу у овим резултатима је чињеница да су у групи пацијената који су били у РРМ-у, телесна маса, њена индексирана вредност и телесна површина временом значајно били у порасту. То није био случај у групи испитаника без РРМ-а. Анализирајући вредности BMI по испитиваним групама, уочава се да постоји значајна разлика чак и унутар групе са РРМ-ом, где они са тешким РРМ-ом имају веће вредности у поређењу са испитаницима са умереним РРМ-ом. У групи са РРМ-ом чак половина испитаника има вредности BMI изнад 30 kg/m^2 , што их сврстава у категорију гојазних особа. Логистичка регресиона анализа је недвосмислено показала директан утицај BMI на настанак РРМ-а. Многим студијама је доказано да гојазност у многоме доприноси лошем исходу након замене аортног залиска, те да ту постоји простор да се највише утиче на постизање успешнијег и квалитетнијег лечења САЗ-а [83–85]. Последњих деценија кардиохирурзи су повећавали свој арсенал техника увећања аортног корена, којима би се могла имплантирати протеза већег дијаметра (*Nicks, Manouguian, Nunez, Bo Yang,*

Konno-Rastan, итд.) у мањи аортни корен, али, иако постоје студије које тврде да су те технике безбедне и неопходне, јасно је да постоји ризик услед опсежне трауме по срчане структуре које ова техника захтева [86–88]. Колико се год трудили да се модерним техникама и бешавним протезама постигне максимални могући ЕОА, у случајевима веома гојазних пацијената, једноставно је немогуће избећи РРМ [89]. Поред покушаја да се РРМ избегне тако што ће се постићи већи ЕОА, фокус се може ставити и на смањење BSA индиректним путем, смањењем телесне масе. Већ постоје стандардне мере превенције у којима се пацијентима пре елективног хируршког лечења (као што је најчешће и случај код лечења САЗ-а) саветује да постигну што оптималнију телесну тежину [90,91]. Међутим, као што видимо у резултатима овог истраживања, постоји ризик од настанка и прогресије гојазности након оперативног лечења. Ту се покреће тема неопходности развоја мера секундарне превенције гојазности [92,93]. Лечење САЗ-а се не завршава операцијом, већ је, ради бољег исхода, потребно спроводити рехабилитацију и едукацију пацијената са циљем постизања бољих резултата и њиховог квалитетнијег живота. С друге стране, добра секундарна превенција и едукација болесника може резултирати да гојазне индивидуе код којих се иницијално развије РРМ, временом, смањењем телесне масе (тима и BSA) пређу у групу пацијената без РРМ-а. Тиме би се избегле штетне последице по исход лечења које истраживање на овом узорку доказује.

Дудзински и Јамаура су у својим студијама показали повезаност пушења са развојем дегенеративне болести аортног залиска [94,95]. Међутим, утицај пушења на развој РРМ-а у овом истраживању није потпуно јасан. С обзиром да демографски подаци говоре о великом броју пушача у Републици Србији, склоност ка овој штетној навици очекивано може корелирати са другим

навикама, као што је неправилна исхрана која води ка гојазности [96]. Утицај шећерне болести на узорак из овог истраживања није толико зачуђујућ. Повезаност шећерне болести и гојазности је често истраживана тема и њихова повезаност је недвосмислена [97–101]. Присуство ХОБП и артеријске хипертензије преоперативно нису показали разлику међу испитиваним групама.

Анализом резултата виталних параметара (срчане фреквенце и артеријске тензије) у испитиваном узорку уочава се да иницијално и након годину дана испитаници са РРМ-ом имају значајно већу просечну срчану фреквенцу, док испитаници без РРМ-а након годину дана имају значајно веће вредности систолног артеријског притиска. Одговор на питање веће срчане фреквенце након годину дана може стајати у потреби за већим минутним волуменом гојазнијих испитаника из групе са РРМ-ом, мада се у анализи ехокардиографских параметара види да је ударни волумен леве коморе (SVLV) већи у тој групи испитаника него у групи без РРМ-а. Вредности већег систолног артеријског притиска у групи без РРМ-а након годину дана могу се објаснити мањим градијентима притиска, али такав закључак захтева већи и узорак хомогенизован за такво истраживање.

Са хируршке тачке гледишта, крајњи интраоперативни циљ лечења САЗ-а је заменити нативни залистак протезом што већег дијаметра. Већа геометријска површина отвора протезе (GOA) корелира са већом ЕОА [102,103]. Стога не чуде резултати овог истраживања које говоре о директној повезаности величине протезе и величини ЕОА: статистички значајно веће протезе су имплантиране у групи испитаника који нису развили РРМ. Такође, у групи испитаника који су развили РРМ, статистички значајно веће протезе су имплантиране у групи испитаника код којих је РРМ умерен, него код оних код којих је он тешког

степенa. Два раније поменута модела механичке протезе која су доминантно имплантирана у истраживаном узорку (*St. Jude Regent* и *ATS*) такође доминирају на европском и северноамеричком тржишту (уз *On-X* {*Artivion*, Цорџија, САД}). Последњих деценија рађене су једноцентричне и вишецентричне студије које су покушале да пронађу предности протезе једног произвођача над другим, али све су долазиле до закључка да разлике, уколико и постоје, нису значајне, као и да све протезе дају задовољавајући резултат лечења [104–107]. У овом истраживању модел протезе такође није показао статистички значајну разлику у присуству по испитиваним групама у односу на РРМ.

Не евидентирају се сви позитивни ефекти замене аортног записка у периоперативном периоду. За реверзно ремоделовање леве коморе срца треба да протекне више месеци, у зависности од степена хипертрофије миокарда у тренутку хируршког лечења. Знајући то, нежељени резултат као што је РРМ не прави највећу разлику у раном постоперативном периоду. Студије на тему дужине лечења у ICU (јединици интензивне неге) и времена проведеног на болничком лечењу су разноликих закључака. Док неке говоре да пацијенти са РРМ-ом значајно дуже бораве у ICU и на болничком лечењу, друге говоре да те разлике не постоје [108,109]. Узорак наведених студија је мање хомоген у односу на узорак овог истраживања, у којем није било статистички значајне разлике у времену проведеном у ICU и на болничком лечењу, у односу на присуство РРМ-а.

У овој студији анализирани су лабораторијски параметри крви у сва три времена. Иницијално (преоперативно) у групи пацијената код којих је дошло до настанка РРМ-а уочене су значајно веће просечне вредности тромбоцита, креатинина, CRP и NTproBNP. С обзиром да су групе хомогенизоване тако да је

искључен утицај срчане слабости, аритмија и бубрежне слабости, одговор зашто ове разлике постоје може се крити у метаболичким последицама гојазности и шећерне болести (значајно више присутни у групи испитаника са РРМ-ом). Оно што је уочљиво и вероватнија је последица присуства РРМ-а, то је податак да након 6 месеци и након годину дана од замене аортног залиска постоји тренд пораста статистичке значајности у разлици концентрације еритроцита, хемоглобина и NTproBNP међу групама испитаника. У групи испитаника са РРМ-ом ниже су вредности концентрације еритроцита и хемоглобина, а више вредности NTproBNP. Хемолиза након замене аортног залиска је описивана у литератури, и најчешће је последица турбулентног тока крви услед постојања малфункције протезе или паравалвуларног млаза [110,111]. У овом узорку, међутим, нису уочени такви случајеви, али врло је могуће да већа турбуленција крви у излазном тракту постоји услед повећаног градијента притиска и брзине протока код испитаника са РРМ-ом. У уводном делу овог истраживања описано је како NTproBNP настаје, те је логично да рестрикција пуњења леве коморе код неадекватног реверзног ремоделовања (у случају РРМ-а) резултира већем оптерећењу зидова леве преткоморе срца. Резултат ове студије по питању NTproBNP је сагласан са резултатима из референтне литературе [112,113]. Стога, овај параметар може бити разматран као добар биомаркер опоравка срца након замене аортног залиска због САЗ-а (и утицаја РРМ-а), што наравно захтева обимнију анализу и веће, вишецентричне клиничке студије [46,114,115].

С обзиром да је ова студија спроведена у време пандемије вируса Covid-19, анализирана је и склоност инфекцији овим вирусом у односу на присуство РРМ-а. Претпоставка је била да ће неадекватан опоравак који је очекиван код испитаника са РРМ-ом водити смањеном имунолошком капацитету за борбу са

инфекцијом, међутим статистички значајне разлике између испитиваних група у заражавању испитаника није било. И поред тога, евидентан је пораст броја заражених у укупном узорку, са 25% после 6 месеци на 35% након годину дана. Сама пандемија је имала значајан утицај на лечење болесника са САЗ-ом, али тог утицаја на настанак РРМ-а није било [116–119].

У уводном делу овог истраживања наглашено је да је након имплантације механичког записка неопходна доживотна антикоагулантна терапија (витамин К антагонистима), уз одржавање вредности INR-а између 2 и 3 [31,32]. Лек избора је Аценокумарол. Терапија се започиње након хируршког лечења, у најранијем безбедном тренутку. У овој терапији не постоји стандардна доза лека који се ординира пацијенту, већ се кроз време тежи постизању жељеног одговора, односно терапијског опсега приказаног кроз вредност INR-а. Чак и када се постигне адекватан терапијски одговор на одређену дозу, постоји велика вероватноћа да ће се INR временом мењати, те изаћи ван оквира жељених вредности. Због тога су његове периодичне контроле неопходне доживотно. Време које је пацијент провео у терапијском опсегу од тренутка започињања терапије до тренутка контроле (TTR INR) мерило је ефикасности и безбедности антикоагулантне терапије. Уколико је INR дуго испод жељених вредности, постоји повишен ризик од тромбоемболијских догађаја, док дуготрајне вредности изнад жељених носе ризик од крварења. Пожељно је да пацијент проведе преко 60% времена унутар жељених вредности INR-а да би се сматрало да је ризик од нежељених догађаја низак [120]. Ово истраживање дало је забрињавајуће резултате по овом питању. Након 6 месеци просечна вредност TTR INR-а испитаника из групе без РРМ-а износила је 38,8%, док је у групи испитаника са РРМ-ом тај просек 42,4%. Иако су се те вредности повећале након

годину дана од операције (статистички значајно у групи испитаника без РРМ-а: 47,2%, група са РРМ-ом 43,4%), оне су далеко испод границе од 60%. Иако је тема овог истраживања процена утицаја РРМ-а на испитанике, који се није показао значајним по питању ТТТ ИНР-а, овакав резултат захтева дискусију. Треба имати у виду да је студија спроведена у време Covid-19 пандемије, када је организација здравственог система била погођена на глобалном нивоу. Те промене су могле имати утицај на доступност и редовност лабораторијских и прегледа од стране искусног хемостазиолога [121]. Да би се објективно тестирала ова хипотеза, неопходно је дизајнирати нову студију која би добијене резултате из времена након пандемије поредила са резултатима овог истраживања. У разматрање треба узети и методолошки диверзитет када је рачунање ТТТ ИНР-а у питању. Постоји неколико метода које гарантују различите нивое прецизности података, али стандардизација још увек није постигнута [122]. Такође, у овом истраживању су посматране све постоперативне вредности ИНР-а, док неке студије искључују почетна мерења, до постизања прве вредности у терапијском опсегу. Рана мерења су ретко у терапијском опсегу, а стога су и чешћа, тако да је јасно зашто у овом узорку видимо побољшање просечног резултата с временом. Последњих деценија актуелна су истраживања на тему замене витамин К антагониста са не-витамин К оралним антикоагулансима (NOAC), као и проналаска нових техника и технологија како би се терапијски опсег смањио, а самим тим и ризик од великих крварења [123–125]. Поред тога што се пут ка успешнијем лечењу тражи у унапређивању свакодневне лекарске праксе, треба се осврнути и методама којима пацијенти могу помоћи сами себи. Данас у употреби постоје апарати за кућно мерење вредности ИНР-а, који нису захтевнији за руковање од оних за

кућно мерење гликемије. То води редовнијим контролама, што даје простор за благовремене корекције терапијских доза, а самим тим и значајно повољнији TTR INR. Аутори референтних студија закључују да је такав приступ веома успешан и да чак води могућности одржавања пацијената на нижим нивоима INR-а, без повећања ризика и инциденце компликација [126,127].

Иако су епизоде великог крварења (потреба за хоспитализацијом и/или надокнадом крвних деривата) уочене у већем броју у узорку испитаника са PPM-ом, та разлика није показала статистичку значајност. Број случајева код којих се јавила ова компликација корелира са резултатима већих студија који су се бавили питањем крварења после замене аортног залиска [128–130]. Чињеница да се у узорку из овог истраживања крварење јављало само унутар првих 6 месеци од операције говори о изазовности раног постизања терапијских вредности INR-а, што је такође у сагласности са лошијим вредностима TTR INR-а у том периоду.

Као што је и постављено у једној од хипотеза овог истраживања, MACCE догађаји су се након годину дана од операције статистички значајно чешће јављали у групи испитаника са PPM-ом у поређењу са групом без PPM-а. Овакав резултат у складу је са резултатима истраживања која су се бавила истим питањем [80,131,132]. Мадеира и сарадници су бавили истраживањем утицаја PPM-а на MACCE и на испитиваном узорку закључили да краткорочно разлике не постоје, док се оне чешће јављају код пацијената са PPM-ом и постају све значајније након дужег времена праћења [133]. Такав закључак у складу је са резултатима анализе присуства MACCE догађаја у узорку испитиваног у овом истраживању: у току првих шест месеци од операције, разлика је постојала, али није била статистички значајна; док је након годину дана она постала већа и

статистички значајна. Чак је уочено да су се сви МАССЕ догађаји унутар групе испитаника без РРМ-а десили у току првих 6 месеци након хируршког лечења. Поред тога што носе велики здравствени ризик по појединца, ови нежељени догађаји представљају логистичко и финансијско оптерећење читавог здравственог система, што је незаобилазна тема у данашњој лекарској пракси [134,135]. Знајући да се за РРМ временом везује све више оваквих компликација у поређењу са случајевима где се он не јавља, јасно је да је улагање у његову примарну и секундарну превенцију од кључне важности. Као што је уочено да је разлика у инциденци МАССЕ догађаја у овом узорку била већа с временом, такав тренд је присутан и по питању морталитета. У укупном узорку је након годину дана било статистички значајно више умрлих него након шест месеци од операције. Такође, и унутар групе испитаника са РРМ-ом уочен је статистички значајан пораст умрлих након годину дана, у поређењу са првих шест месеци. Од укупног морталитета у овом истраживању, скоро $2/3$ је у групи испитаника са РРМ-ом, али та разлика на овом узорку није показала статистичку значајност, што је потврдила и *Kaplan Mayer*-ова анализа. Аутори референтних студија су сагласни да је проблем изведених мета-анализа на ову тему нестандартна класификација узорка по питању РРМ-а, али оно што је јасно, то је да постоји значајна разлика у дугорочном преживљавању у односу на тежину РРМ-а [136–139]. Логистичка регресиона анализа ефекта РРМ-а на смртност и појаву МАССЕ догађаја у истраживаном узорку ове студије потврђује постојање негативног утицаја по оба питања након годину дана од хируршког лечења, с тим да је само у случају МАССЕ догађаја тај негативан утицај и статистички значајан.

Иако су групе испитаника иницијално подељене по EOA_i , та вредност се очекивано с временом мењала. Сам циљ замене аортног залиска је ослобађање срца систолног оптерећења, како би дошло до регресије хипертрофије, повећања дијаметра излазног тракта леве коморе, а тиме и EOA . Резултати добијени у овом узорку су недвосмислени: EOA (као и EOA_i) временом статистички значајно расте у обе групе испитаника, и након 6 месеци, и након годину дана од операције. Иако статистички значајно мањи него у групи испитаника без PPM -а, раст EOA је присутан и у групи испитаника код којих је PPM иницијално уочен. То значи да, по својој дефиницији, PPM временом има мању инциденцу у узорку. У референтним студијама се поставља питање да ли је EOA заиста валидан параметар за изјашњавање о постојању PPM -а. Фризендорп и сарадници су извели анализу 5 великих клиничких студија са жељом да добију одговор на то питање, и закључили да EOA_i потцењује реалну опструкцију на нивоу аортног залиска у односу на $AVmeanPG$ (средњи градијент притиска над аортним залиском) [140]. И у тој анализи су се дотакли става који су пре њих изнели Дајан и сарадници, о томе како објективно сагледати измерену EOA_i и њен утицај на клиничку слику пацијента [78]. Група аутора у тој студији се изјашњава да је неопходан индивидуалан приступ тумачењу, јер по њиховој хипотези, гојазне индивидуе не доживљавају тежину клиничке слике коју представља њихова EOA_i . Метаболички активно ткиво (органски системи) је далеко више захтевно за перфузију у поређењу са масним ткивом, те превелика BSA код гојазних пацијената доводи до прецењене тежине PPM -а. Проблем који често доводи до значајне дискрепанце између EOA_i и трансвалвуларног градијента притиска је постојање срчане слабости, где, као и код стенозе нативног залиска, срчани мишић нема снагу да направи градијент притиска који би довео до реалних

мерења ЕОА [141]. У овом истраживању тај проблем је превениран хомогенизацијом узорка у којем нема испитаника са срчаном слабости. Да би се добиле објективније процене по питању постојања РРМ-а, покушава се са употребом других дијагностичких метода. Фукуи је са тимом сарадника поредио ехокардиографску процену РРМ-а са компјутеризованом томографијом (СТ) и изнео закључак да ехокардиографско мерење прецењује инциденцу РРМ-а, док СТ боље диференцира случајеве код којих ће се развити тежа клиничка слика [142]. Прегледом 48 истраживања на тему ЕОА и РРМ-а уочено је да је већина студија уместо ЕОА у анализи користила предвиђене вредности (односно GOA), што је доказано методолошки неадекватно за поређење резултата [143]. ЕОА је вредност зависна од пацијента, те непреносива на друге случајеве. Тим ставом је вођено ово истраживање.

Оно што иде у прилог питању да ли ЕОА корелира са мањим трансвалвуларним градијентима притиска ($AV_{max}PG$ и $AV_{mean}PG$) су резултати ове студије. Наиме, као и ЕОА (и EOA_i), градијенти притиска се након годину дана статистички значајно смањују у односу на иницијалне вредности. Такође, у сва три испитивана времена они су статистички значајно већи у групи испитаника код којих иницијално постоји РРМ. То доказује основу проблематике којом се бави ово истраживање. Протеза која својом ефективном површином не може да надомести потребе организма у који се имплантира доводи до резидуалног САЗ-а. Оно што охрабрује јесте податак да се временом та резидуална стеноза смањује чак и у групи испитаника са РРМ-ом. Међутим, евидентно је да се, и поред побољшавања параметара у току годину дана (у овом узорку) разлика између упоређиваних група не губи, а ниво статистичке значајности остаје на високом нивоу ($p < 0,001$). Процена трансвалвуларних

градијената у случајевима где постоји атријална фибрилација (апсолутна аритмија) није меродавна као кад се ради о очуваном синусном ритму [144]. Она може да потцени тежину САЗ-а (евентуалног РРМ-а) и тиме створи нереалну слику о утицају градијената на исход лечења. То говори о неопходности да се узорак за оваква истраживања што боље хомогенизује, што је у овој студији учињено искључивањем случајева код којих није очуван синусни ритам. Неконстантност у дефинисању и груписању узорка може резултирати опречним резултатима, као што је случај и у процени трансвалвуларних градијената. Док неке студије говоре о њиховој прогностичкој вредности, друге говоре да њихове повишене вредности немају никакав утицај на постојање нежељених догађаја и неповољни исход [145,146].

Проток крви у организму није континуиран, већ пулсан. Том чињеницом се водило кад је изграђен став да мерење брзине крви која пролази кроз аортни залистак не може бити континуирана вредност. Сходно томе у употреби је временски интеграл брзине протока (VTI), који би требало да да објективнију слику о постојању опструкције у циркулаторном систему. Као што је случај био са ЕОА и трансвалвуларним градијентима притиска, тако је и са АоVTI; у сва три времена испитивања узорка вредности су биле веће у групи испитаника са РРМ-ом. Такође, уочено је смањивање његове вредности с временом. Ипак, ехокардиографске студије које су се бавиле испитивањем вредности АоVTI у процени САЗ-а изнеле су став да је максимална брзина протока крви била бољи показатељ тежине стенозе [147,148]. Претпоставља се да је разлог томе субјективност извођача, јер је мерење АоVTI више зависно од онога ко врши преглед.

Један од критеријума за искључивање из овог истраживања је било преоперативно присуство анеуризме асцендентне аорте које је захтевало њену замену. Стога је оправдано анализирати утицај PPM-а на промене у њеном дијаметру. Иницијално у овом узорку, пацијенти код којих је уграђивана протеза већег дијаметра (односно који нису развили PPM) очекивано имају и статистички значајно већи дијаметар асцендентне аорте. Уочено је да на обе контроле (на 6 и 12 месеци) након замене аортног залиска постоји прираст у дијаметру од 2 до 3 mm у просеку, неvezано за присуство PPM-а. Извесно је да више година након замене аортног залиска постоји ризик од потребе за реоперативним лечењем услед дилатирание (и/или дисецирание) асцендентне аорте [149,150]. Иако је праћење узорка у овом истраживању лимитирано на годину дана, ризик од развоја анеуризме асцендентне аорте се није показао зависним од PPM-а.

САЗ је патолошко стање које прогресивно ремети функцију ретроградних структура. Лева преткомора трпи систолно оптерећење услед дијастолне дисфункције леве коморе срца. Узорак у овој студији, хомогенизован искључивањем случајева са поремећајем ритма, даје реалнију процену утицаја PPM-а на морфологију леве преткоморе. Систолна запремина леве преткоморе (LAVs) као и њена индексирана вредност (LAVs/BSA) временом су се статистички значајно смањивале у обе групе испитаника. Међутим, након 6 месеци и годину дана, вредности LAVs-а су статистички значајно веће у групи испитаника код којих је забележен PPM. Ово говори у прилог прогностичким могућностима параметара леве срчане преткоморе. Њен дијаметар (LA) се такође показао као статистички значајно различит у односу на присуство PPM-а. LA се с временом статистички значајно редуковао у групи испитаника без

PPM-а, док тако значајна промена није уочена у групи са PPM-ом. Идеја да се параметри леве преткоморе срца могу користити у прогностичке сврхе није страна. Русинару и сарадници су закључили да су они добар предиктор морталитета и исхода, и да би као такви требало да буду уврштени у свакодневну праксу кад је реч о САЗ-у [151]. У прилог томе говоре и резултати ове студије, где се јасно види директна повезаност параметара леве преткоморе срца и PPM-а. Кристенсен и сарадници су чак извели закључак да од велике користи може бити праћење ових параметара у асимптоматском САЗ-у, јер указују на повећано хемодинамско оптерећење, што би био знак упозорења кад је планирање тренутка хируршког лечења у питању [152]. Развој технологије у домену ехокардиографије отворио је нове теме по питању процене и прогнозе САЗ-а помоћу параметара леве преткоморе. Тан и сарадници су у свом истраживању закључили да се анализом *strain*-а зидова леве преткоморе може направити адекватна стратификација ризика код пацијената са умереном и тешком аортном стенозом [153].

Митрална инсуфицијенција, односно регургитација (MR) и стеноза аортног залиска уско су повезане патологије [154]. Отежан проток крви кроз аортни залистак повећава систолно оптерећење на митрални залистак што води ка MR. Када је MR умереног или тешког степена, може довести до потцењивања степена САЗ-а [155]. Поредиши MR у односу на PPM у овом истраживању, уочено је да након годину дана од операције статистички значајно више пацијената нема семиквантитативно процењену MR (0) у групи испитаника без PPM-а. Треба нагласити да је узорак хомогенизован и по одсуству потребе за хирургијом других срчаних залистака (поред аортног). Стога не чуди што су трансвалвуларни градијенти митралног залиска ($MV_{max}PG$ и $MV_{mean}PG$) и

временски интеграл брзине протока кроз митрални залистак (MVVTI) без статистички значајне разлике у односу на присуство PPM-а. Като и сарадници су у својој студији изнели закључак да се у 60% случајева степен MR статистички значајно смањује након замене аортног записка [156]. Ово истраживање говори да то смањивање може бити у директној вези са постојањем PPM-а.

Концентрична хипертрофија, као одговор на САЗ, клинички се најчешће изражава мерењем дијаметра интервентрикуларног септума у фази систоле (IVSDs). И у овом истраживању IVSDs се представио као показатељ опоравка леве коморе срца. У целом испитиваном узорку се овај параметар статистички значајно смањивао у оба контролна времена. Такође, како након 6 месеци од операције, тако и након годину дана, IVSDs је у групи испитаника без PPM-а статистички значајно мањи него у групи са PPM-ом. Ово доказује да опоравак срца од САЗ-а, реверзно ремоделовање, директно зависи од присуства PPM-а, што је показало и истраживање Аласала и сарадника [157]. Дал и сарадници су изнели став да је симптоматски статус пацијената са САЗ-ом више зависан од хипертрофије леве коморе, него ли од параметара самог аортног записка [158]. Нису усамљени у том ставу [159].

Параметри леве коморе се ехокардиографски процењују у међусобној зависности, стога их треба дискутовати као целину. У овом узорку, систолни и дијастолни дијаметри леве коморе (LVIDs и LVIDd) су након годину дана од замене аортног записка статистички значајно мањи унутар групе испитаника без PPM-а у односу на иницијалне вредности. Такође, 6 месеци и годину дана након хируршког захвата група испитаника без PPM-а имала је статистички значајно мање вредности ових параметара у поређењу са групом са PPM-ом. Исти тренд

побољшања у укупном узорку, са нагласком на повољнији резултат у групи без PPM-а уочен је за енд-дијастолни и енд-сistolни волумен (запремину) леве коморе (EDVLV и ESVLV); као и за ударни волумен леве коморе срца (SVLV). Гунер и сарадници су ретроспективно анализирајући десетогодишњи узорак пацијената лечених од изолованог САЗ-а закључили да се горенаведени параметри леве коморе срца статистички значајно поправљају након замене аортног залиска [160]. Ова студија, која је предмет дискусије је отишла корак даље показујући у проспективној анализи да већ након годину дана тај опоравак значајно зависи од присуства PPM-а. У свакодневной клиничкој пракси, најшире употребљаван параметар леве коморе којим се процењује њена функција јесте истисна фракција (EFLV). На овде испитиваном узорку временом се унутар групе испитаника без PPM-а статистички значајно повећавала EFLV, док то није био случај у групи са PPM-ом. Као што је поменуто за процену параметара леве преткоморе, тако је тема лонгитудиналног *strain*-а актуелна и у процени функције леве коморе срца. Оскен и сарадници говоре о прогностичкој вредности те технологије, нарочито по питању PPM-а [161]. Оригема и Херингтон су на ову тему чак коментарисали како је упитно да ли „нормалне“ вредности EFLV код пацијената са САЗ-ом треба именовати као „оптималне“, с обзиром да неретко пацијенти са овом патологијом имају очувану контрактилну функцију зидова леве коморе, а ниже вредности EFLV-а [162].

Већ је наглашено да је САЗ патолошко стање које с временом има и ретроградну прогресију. Иако прве последице погађају лево (лева преткомора и комора) срце, временом долази до оптерећења плућне циркулације, а потом и десног (десна преткомора и комора) срца. Познато је да ехокардиографија представља поуздану методу дијагностике и прогнозе плућне хипертензије,

стога је у овом истраживању једно од централних питања било: „Да ли анализа параметара десног срца може показати утицај PPM на опоравак након замене аортног залиска?“ [163]. У научним круговима постоји став да је ехокардиографска процена морфологије и функције десног срца захтевнија и мање поуздана од процене левог срца. Међутим, развој нових технологија је повећао поузданост и употребну вредност те процене [164]. Ванденхојвел и сарадници су у дводелном прегледном чланку изнели закључак да је ехокардиографија неизоставни део мултимодалног приступа процени функције десног срца [165,166]. Део проблема је то што функција левог срца значајно утиче на ехокардиографску процену десног срца. Пацијенти са сниженом EFLV-ом мењају вредности параметара десног срца, чак и када је његова функција у потпуности очувана [167]. Ово истраживање је стога изведено на хомогеном узорку, у ком су сви укључени испитаници очуване систолне функције леве коморе. Биткон и Тусињо су кроз проспективну студију закључили да перикардиотомија нема утицаја на ехокардиографске параметре десног срца пре и после реза [168]. И поред тога, иницијални преглед у овој студији која је предмет дискусије, са намером је начињен постоперативно, како би се и ту постигла хомогенизација узорка, односно, како би сви параметри десног срца били израчунати након стернотомије и перикардиотомије.

Како дијаметар (RV), тако и систолна и дијастолна површина (RVAs и RVAd) десне коморе показују статистички значајно боље (мање) вредности с временом у групи испитаника код којих не постоји PPM. Они су се статистички значајно смањивали у групи без PPM-а, а после 6 и 12 месеци били значајно мањи у тој групи у односу на групу са PPM-ом. То је резултирало и значајном разликом у погледу FAC-а, који је након замене аортног залиска временом

статистички значајно растао у групи без PPM-а, док је у групи испитаника са PPM-ом уочен безначајан пад. Овај резултат је веома значајан за процену десне коморе срца, јер он практично преставља слику њене глобалне функције [169]. Разлику је пратио и систолни притисак у десној комори (RVSP) који се временом такође статистички значајно смањивао у групи без PPM-а, где је након 6 и 12 месеци био значајно мањи у поређењу са групом са PPM-ом.

Бољи резултати (може се рећи опоравак) присутни су и проксимално, на нивоу десне преткоморе срца. Иако присуство трикуспидне регургитације (TR) није показало статистички значајну разлику по групама у испитиваним временима, анализе кретања трикуспидног анулуса јесу. Систолни отклон равни трикуспидног анулуса (TAPSE) и највећа брзина трикуспидног анулуса у фази систоле (S') значајно су расли с временом у групи испитаника код којих није постојао PPM. Разлика је присутна и поређећи групе испитаника, где су након 6 месеци (S') и након годину дана (TAPSE и S') статистички значајно веће вредности у групи испитаника без PPM-а. Ови параметри су неизоставни за процену функције десног срца [170]. Систолна запремина десне преткоморе (RVAs) и њена индексирана вредност су се у обе групе испитаника статистички значајно смањивале с временом, међутим и ту постоји разлика међу групама. Испитаници без PPM-а су након годину дана имали статистички значајно мање вредности у односу на оне са PPM-ом, иако су иницијално имали просечно веће вредности. Аленези и сарадници су става да десна преткомора срца представља много више од простог резервоара крви и да мерење њених ехокардиографских параметара (са нагласком на *strain*) треба увести у свакодневну праксу јер се тиме добијају драгоцене подаци који могу утицати на дијагностику и лечење [171]. Резултати овог истраживања подупиру тај став.

Као што је наглашено у уводном делу, упитници о квалитету живота су мерни инструменти којима се процењује субјективни ефекат лечења, односно опоравка пацијената. Ово истраживање показало је да PPM значајно ремети тај ефекат. Ни по једној од осам испитиваних категорија, група испитаника са PPM-ом није дала боље оцене квалитета живота. Побољшање оцена с временом уочено је у обе групе по свим категоријама, осим по питању физичког функционисања, психичког (менталног) здравља и социјалног функционисања, које група испитаника са PPM-ом није значајно боље оценила у односу на преоперативно попуњен SF-36 упитник. Након 6 месеци од операције, испитаници код којих није било PPM-а статистички су значајно боље оценили управо ове три категорије. Након 12 месеци разлика у односу на присуство PPM-а је, поред ове три, присутна у још три категорије: ограничења због физичког здравља, виталност, и опште здравствено стање. Испитаници у само две категорије упитника нису дали статистички значајно различите оцене: ограничења због емоционалних проблема и телесна бол. Сумарно, обухватајући све ове категорије, испитаници су након замене аортног залиска значајно боље оценили свој квалитет живота у обе испитиване групе, с тим да су они без PPM-а дали значајно боље оцене у односу на оне код којих је присутан PPM.

У овом проспективном истраживању (156 испитаника) коришћен је SF-36 упитник, узорак је хомоген и испитаници су га својеручно попуњавали у току хоспитализације, односно контролног прегледа у установи где је целокупно истраживање изведено. Ове ставке је битно нагласити јер разнолики резултати произилазе из нестандардизоване методологије. Студија коју су спровели Решковић Лукшић и сарадници, и која је закључила да присуство PPM-а након замене аортног залиска не утиче на квалитет живота, спроведена је на малом

узорку (45 испитаника) телефонским путем [172]. Викио и сарадници су на већем узорку (345 испитаника) радили ретроспективну студију у коју су укључени само испитаници старији од 70 година, упитник је попуњаван у једном времену, и изнет је закључак да присуство РРМ-а такође нема утицаја на квалитет живота [173]. Тијан и Жонг спровели су проспективну студију на узорку од 100 испитаника, укључујући само пацијенте старије од 65 година, и закључили да се квалитет живота након замене аортног залиска значајно побољшава, али да то није зависно од присуства РРМ-а [174]. Ниједна од наведених студија није хомогенизовала узорак (као ова) укључивањем само случајева којима је имплантирана механичка протеза (имају доживотну обавезу контроле INR) и искључивањем испитаника са аритмијама, нарушеном систолном функцијом, терминалном бубрежном слабости, и са периперативним коронарним догађајем. Ова студија даје добар увид у утицај РРМ-а на квалитет живота годину дана након замене аортног залиска механичком протезом услед САЗ-а.

ЗАКЉУЧЦИ

Код пацијената са РРМ-ом постоје статистички значајно лошији ехокардиографски морфолошки и функционални параметри леве коморе, митралног залиска и десне коморе годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом.

РРМ има статистички значајан негативан утицај на учесталост МАССЕ компликација годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом.

РРМ има негативан утицај на преживљавање годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом, али без статистичке значајности.

Пацијенти са РРМ-ом имају статистички значајно лошији SF-36 упитником мерен квалитет живота годину дана након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на пацијенте без РРМ-а.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med* 2017;130:253–63. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.005>.
- [2] Ladich E, Nakano M, Carter-Monroe N, Virmani R. Pathology of calcific aortic stenosis. *Future Cardiol* 2011;7:629–42. <https://doi.org/10.2217/fca.11.53>.
- [3] Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart Br Card Soc* 2013;99:396–400. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302265>.
- [4] Clark MA, Duhay FG, Thompson AK, Keyes MJ, Svensson LG, Bonow RO, et al. Clinical and economic outcomes after surgical aortic valve replacement in Medicare patients. *Risk Manag Healthc Policy* 2012;5:117–26. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S34587>.
- [5] Pretraga diseminacione baze n.d.
<https://data.stat.gov.rs/Home/Result/18010602?languageCode=sr-Latn&displayMode=chart&guid=26e07a7e-3791-497a-a45a-0c198c3e3f81> (accessed March 11, 2023).
- [6] Chen J-S, Huang J-H, Chiu K-M, Chiang C-Y. Extent of Left Ventricular Mass Regression and Impact of Global Left Ventricular Afterload on Cardiac Events and Mortality after Aortic Valve Replacement. *J Clin Med* 2022;11:7482. <https://doi.org/10.3390/jcm11247482>.
- [7] Ito S, Oh JK. Aortic Stenosis: New Insights in Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Korean Circ J* 2022;52:721. <https://doi.org/10.4070/kcj.2022.0234>.
- [8] Tsuda D, Mori S, Izawa Y, Toh H, Suzuki M, Takahashi Y, et al. Diversity and determinants of the sigmoid septum and its impact on morphology of the outflow tract as

revealed using cardiac computed tomography. *Echocardiography* 2022;39:248–59. <https://doi.org/10.1111/echo.15298>.

[9] Chen HY, Dina C, Small AM, Shaffer CM, Levinson RT, Helgadóttir A, et al. Dyslipidemia, inflammation, calcification, and adiposity in aortic stenosis: a genome-wide study. *Eur Heart J* 2023;ehad142. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad142>.

[10] Menon V, Lincoln J. The Genetic Regulation of Aortic Valve Development and Calcific Disease. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:162. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00162>.

[11] Benton JA, Kern HB, Leinwand LA, Mariner PD, Anseth KS. Statins Block Calcific Nodule Formation of Valvular Interstitial Cells by Inhibiting α -Smooth Muscle Actin Expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1950–7. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.195271>.

[12] Monzack EL, Masters KS. A time course investigation of the statin paradox among valvular interstitial cell phenotypes. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2012;303:H903–9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00263.2012>.

[13] Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001;88:693–5. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01821-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01821-5).

[14] Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors on the Progression of Calcific Aortic Stenosis. *Circulation* 2001;104:2205–9. <https://doi.org/10.1161/hc4301.098249>.

[15] Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2016;93:371–8.

- [16] Minamino-Muta E, Kato T, Morimoto T, Taniguchi T, Inoko M, Haruna T, et al. Impact of the left ventricular mass index on the outcomes of severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc* 2017;103:1992–9. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311022>.
- [17] Maeder MT, Weber L, Rickli H. Pulmonary hypertension in aortic valve stenosis. *Trends Cardiovasc Med* 2022;32:73–81. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.005>.
- [18] Talavera ML, Vrancic JM, Acosta A, Battioni L, Candiello A, Baro R, et al. Decompensated Heart Failure in Patients With Aortic Valve Stenosis. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:100420. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.03.009>.
- [19] Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, et al. Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Risk of Heart Failure. *JAMA* 2011;306. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1201>.
- [20] Zhang L, Liebelt JJ, Madan N, Shan J, Taub CC. Comparison of Predictors of Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in a Multiracial Cohort of Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Am J Cardiol* 2017;119:1815–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.005>.
- [21] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.
- [22] Crystal GJ, Pagel PS. Right Ventricular Perfusion: Physiology and Clinical Implications. *Anesthesiology* 2018;128:202–18. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001891>.
- [23] MotMotshabi Chakane P. The right ventricle. *South Afr J Anaesth Analg* 2020;S123–7. <https://doi.org/10.36303/SAJAA.2020.26.6.S3.2556>.

- [24] Heward SJ, Widrich J. Coronary Perfusion Pressure. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- [25] Senst B, Kumar A, Diaz RR. Cardiac Surgery. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [26] Kirmani BH, Jones SG, Malaisrie SC, Chung DA, Williams RJ. Limited versus full sternotomy for aortic valve replacement. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011793.pub2>.
- [27] Chien S, Clark C, Maheshwari S, Koutsogiannidis C-P, Zamvar V, Giordano V, et al. Benefits of rapid deployment aortic valve replacement with a mini upper sternotomy. *J Cardiothorac Surg* 2020;15:226. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01268-y>.
- [28] Chang C, Raza S, Altarabsheh SE, Delozier S, Sharma UM, Zia A, et al. Minimally Invasive Approaches to Surgical Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* 2018;106:1881–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.07.018>.
- [29] Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, Nguyen TC, Dhoble A, Tarantini G, et al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:432–43. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.09.10>.
- [30] Puri R, lung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2016;37:2217–25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv756>.
- [31] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:e25–197. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.018>.

- [32] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>.
- [33] Fernando RJ, Garner C, Slaughter TF. A Review of the 2017 American Society of Echocardiography Guidelines for Evaluation of Aortic Stenosis: Considerations for Perioperative Echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:1800–14. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.04.004>.
- [34] Rank N, Stoiber L, Nasser M, Tanacli R, Stehning C, Knierim J, et al. Assessment of 10-Year Left-Ventricular-Remodeling by CMR in Patients Following Aortic Valve Replacement. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:645693. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.645693>.
- [35] Stassen J, Ewe SH, Hirasawa K, Butcher SC, Singh GK, Amanullah MR, et al. Left ventricular remodelling patterns in patients with moderate aortic stenosis. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2022;23:1326–35. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac018>.
- [36] Benfari G, Noni M, Onorati F, Cerrito LF, Pernigo M, Vinco G, et al. Effects of Aortic Valve Replacement on Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Aortic Valve Stenosis. *Am J Cardiol* 2019;124:409–15. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.046>.
- [37] Kossaiify A. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle, from the Conventional Approach to Speckle Tracking and Three-Dimensional Imaging, and Insights into the “Right Way” to Explore the Forgotten Chamber. *Clin Med Insights Cardiol* 2015;9:CMC.S27462. <https://doi.org/10.4137/CMC.S27462>.
- [38] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of

Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:1-39.e14.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.

[39] Luxford J, Bassin L, D'Ambra M. Echocardiography of the tricuspid valve. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:223–39. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.05.15>.

[40] Schneider M, Binder T. Echocardiographic evaluation of the right heart. *Wien Klin Wochenschr* 2018;130:413–20. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1330-3>.

[41] Wu VC-C, Takeuchi M. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:70–9. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.06.05>.

[42] Oh GC, Cho H-J. Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens* 2020;26:1. <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0132-x>.

[43] Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng* 2018;12:2. <https://doi.org/10.1186/s13036-017-0093-0>.

[44] Omran F, Kyrrou I, Osman F, Lim VG, Randeve HS, Chatha K. Cardiovascular Biomarkers: Lessons of the Past and Prospects for the Future. *Int J Mol Sci* 2022;23:5680. <https://doi.org/10.3390/ijms23105680>.

[45] Hultkvist H, Nylander E, Tamás É, Svedjeholm R, Engvall J, Holm J, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function in patients operated for aortic stenosis. *PLOS ONE* 2022;17:e0263824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263824>.

[46] White M, Baral R, Ryding A, Tsampasian V, Ravindrarajah T, Garg P, et al. Biomarkers Associated with Mortality in Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci* 2021;9:29. <https://doi.org/10.3390/medsci9020029>.

- [47] Di Pietro E, Frittitta V, Motta S, Strazzieri O, Valvo R, Reddavid C, et al. Treatment in patients with severe asymptomatic aortic stenosis: is it best not to wait? *Eur Heart J Suppl* 2022;24:1170–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac089>.
- [48] Vitanova K, Wirth F, Boehm J, Burri M, Lange R, Krane M. Surgical Aortic Valve Replacement—Age-Dependent Choice of Prosthesis Type. *J Clin Med* 2021;10:5554. <https://doi.org/10.3390/jcm10235554>.
- [49] Iribarne A, Leavitt BJ, Robich MP, Sardella GL, Gelb DJ, Baribeau YR, et al. Tissue versus mechanical aortic valve replacement in younger patients: A multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:1529-1538.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.076>.
- [50] Fedorov D, Bauernschmitt R, Grunebaum J-P, Bauer S, Sodian R, von Hodenberg E. Interventional versus Surgical Treatment of Degenerated Freestyle Prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2023;s-0043-1763286. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1763286>.
- [51] Sundt TM, Schaff HV, Soltesz EG, Uva MS, Adams DH. Mechanical vs Biologic Valves: Our Modern Day Conundrum. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016;28:404–17. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2016.08.002>.
- [52] Ogawa T, Onoe M, Moriwaki S, Shioji K, Iwamuro A, Uegaito T, et al. Aortic valve replacement with a 17-mm mechanical prosthesis in octogenarian or older patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:112–7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.02.037>.
- [53] Zhao D, Wang C, Hong T, Pan C, Guo C. Application of Regent mechanical valve in patients with small aortic annulus: 3-year follow-up. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:88. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-88>.

- [54] Sannino A, Grayburn PA. Mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis: diagnosis and management. *Heart* 2018;104:16–22. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311552>.
- [55] Wang W, Wang T, Piao H, Li B, Wang Y, Li D, et al. Change in Functional Moderate Mitral Regurgitation after Aortic Valve Replacement. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019;34. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0331>.
- [56] Cheung FP, He C, Eaton PR, Dimitriou J, Newcomb AE. Concomitant Mitral Regurgitation in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis: A Systematic Review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2022;28:214–22. <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.21-00170>.
- [57] Adda J, Stanova V, Habib G, Rieu R. In vitro correlation between the effective and geometric orifice area in aortic stenosis. *J Cardiol* 2021;77:334–40. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.08.003>.
- [58] Yen Y, Hung K-C, Chan Y-H, Wu VC-C, Cheng Y-T, Lin C-P, et al. Association of Valve Size and Hemodynamic Performance With Clinical Outcomes in Aortic Valve Replacement — A Long-Term Follow-up in an Asian Population —. *Circ J* 2023:CJ-22-0718. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0718>.
- [59] Ternacle J, Pibarot P, Herrmann HC, Kodali S, Leipsic J, Blanke P, et al. Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement in the PARTNER 2 Trial and Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1466–77. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.03.069>.
- [60] Alnajjar A, Hamad N, Azhar MZ, Mousa Y, Arora Y, Lamelas J. Surgical versus transcatheter aortic valve replacement: Impact of patient-prosthesis mismatch on outcomes. *J Card Surg* 2022;37:5388–94. <https://doi.org/10.1111/jocs.17217>.

- [61] Dismorr M, Glaser N, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Effect of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Clinical Outcomes After Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:964–75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.12.023>.
- [62] Leone PP, Gohar A, Pagnesi M, Mangieri A, Stefanini G, Cacia M, et al. Clinical outcomes in women and men with small aortic annuli undergoing transcatheter aortic valve implantation: A multicenter, retrospective, propensity score-matched comparison. *Int J Cardiol* 2023;379:16–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.02.044>.
- [63] Balaj I, Jakob H, Haddad A, Mourad F, Haneya A, Ali E, et al. Role of Antiplatelet Therapy in Patients with Severe Coronary Artery Disease Undergoing Coronary Artery Endarterectomy within Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023;10:112. <https://doi.org/10.3390/jcdd10030112>.
- [64] Lubovich A, Issawy M, Grosman-Rimon L, Kusniec F, Marai I, Sudarsky D, et al. The Prognostic Value of Cardiovascular Risk Factors and Laboratory Biomarkers in Predicting 6-Month Outcomes in High-risk Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Isr Med Assoc J IMAJ* 2023;25:210–4.
- [65] Yan W, Wang Y, Zheng X, Guo P, Yang S. Quantitative flow ratio-guided versus angiography-guided operation for valve disease accompanying coronary heart disease. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1076049. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1076049>.
- [66] Rubens FD, Fremes SE, Grubic N, Fergusson D, Taljaard M, van Walraven C. Outcomes following coronary artery bypass grafting with multiple arterial grafting by pump status in men and women. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023:S0022522323001630. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.02.008>.
- [67] Rodríguez-Caulo EA, Blanco-Herrera OR, Berastegui E, Arias-Dachary J, Souaf-Khalafi S, Parody-Cuerda G, et al. Biological versus mechanical prostheses for aortic valve

replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2023;165:609-617.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.118>.

[68] Sezai A, Shiono M, Orime Y, Hata H, Yagi S, Negishi N, et al. Evaluation of valve sound and its effects on ATS prosthetic valves in patients' quality of life. *Ann Thorac Surg* 2000;69:507–12. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)01302-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)01302-8).

[69] Petersen RS, Poulsen A. [Quality of life after aortic valve-replacement in patients > or = 75 years]. *Ugeskr Laeger* 2010;172:355–9.

[70] Kidher E, Jarral OA, Harling L, Anderson JR, Chukwuemeka A, Ashrafian H, et al. NR2 antibody is associated with quality of life in aortic valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015;23:690–700. <https://doi.org/10.1177/0218492315583189>.

[71] Tumanova SA, Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary named after the Academician L. S. Barbarash, Trishkina NN, Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary named after the Academician L. S. Barbarash, Gorbunova EV, "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Federal Agency for Scientific Organizations, et al. Effectiveness of a long-term education program in patients with prosthetic heart valves. *Kardiologija* 2017;17:62–8. <https://doi.org/10.18087/cardio.2406>.

[72] Ly R, Karsenty C, Amedro P, Cohen S, Domanski O, Godart F, et al. Health-Related Quality of Life and Its Association With Outcomes in Adults With Congenital Heart Disease and Heart Failure: Insight From FRESH-ACHD Registry. *J Am Heart Assoc* 2023:e027819. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027819>.

[73] Borg S, Öberg B, Nilsson L, Alfredsson J, Söderlund A, Bäck M. Effectiveness of a behavioral medicine intervention in physical therapy on secondary psychological outcomes and health-related quality of life in exercise-based cardiac rehabilitation: a randomized,

controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2023;15:42. <https://doi.org/10.1186/s13102-023-00647-x>.

[74] Somech J, Joshi A, Mancini R, Chetrit J, Michel C, Sheppard R, et al. Comparison of Questionnaire and Performance-Based Physical Frailty Scales to Predict Survival and Health-Related Quality of Life in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e026951. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026951>.

[75] Pibarot P, Magne J, Leipsic J, Côté N, Blanke P, Thourani VH, et al. Imaging for Predicting and Assessing Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:149–62. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.10.020>.

[76] Joury A, Duran A, Stewart M, Gilliland YE, Spindel SM, Qamruddin S. Prosthesis-patient mismatch following aortic and mitral valves replacement - A comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2022;72:84–92. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.02.004>.

[77] Kolkailah AA, Hirji SA, Ejiofor JI, Del Val FR, Chowdhury R, McGurk S, et al. Impact of Prosthesis Size and Prosthesis-Patient Mismatch on Outcomes in Younger Female Patients Undergoing Aortic Valve Replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2020;32:219–28. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.01.005>.

[78] Dayan V, Vignolo G, Soca G, Paganini JJ, Brusich D, Pibarot P. Predictors and Outcomes of Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:924–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.10.026>.

[79] Gupta A, Aliter H, Theriault C, Chedrawy E. Patient-prosthesis mismatch and surgical aortic valve replacement outcomes: Retrospective analysis of single-center surgical data. *J Card Surg* 2021;36:2805–15. <https://doi.org/10.1111/jocs.15658>.

- [80] Bilkhu R, Jahangiri M, Otto CM. Patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement. *Heart Br Card Soc* 2019;105:s28–33. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313515>.
- [81] Bonderman D, Graf A, Kammerlander AA, Kocher A, Laufer G, Lang IM, et al. Factors determining patient-prosthesis mismatch after aortic valve replacement--a prospective cohort study. *PloS One* 2013;8:e81940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081940>.
- [82] Price J, Toeg H, Lam B-K, Lapierre H, Mesana TG, Ruel M. The impact of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement varies according to age at operation. *Heart Br Card Soc* 2014;100:1099–106. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305118>.
- [83] Wang B, Yang H, Zhu W, Zhang X, Cao G, Wu S. Obesity is associated with higher long-term mortality after aortic valve replacement with small prosthesis. *Heart Lung Circ* 2013;22:731–7. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.004>.
- [84] Wang B, Yang H, Wang T, Zhang X, Zhu W, Cao G, et al. Impact of obesity on long-term survival after aortic valve replacement with a small prosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:66–72. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt058>.
- [85] Wang B, Yang H, Wu S, Cao G, Yang H. Obesity and the risk of late mortality after aortic valve replacement with small prosthesis. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:174. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-174>.
- [86] Agarwal R, Arnav A, Ranjan A, Mudgal S, Singh D. Sutureless valves versus aortic root enlargement for aortic valve replacement in small aortic annulus: A systematic review and pooled analysis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2023;31:524–32. <https://doi.org/10.1177/02184923231187055>.

- [87] Shih E, DiMaio JM, Squiers JJ, Rahimighazikalayeh G, Meidan TC, Brinkman WT, et al. Outcomes of aortic root enlargement during isolated aortic valve replacement. *J Card Surg* 2022;37:2389–94. <https://doi.org/10.1111/jocs.16645>.
- [88] Sujith NS, Doddamane AN, Hiremath CS, Rao S. Aortic root enlargement: Short-term outcomes from a decade's worth of experience. *J Card Surg* 2022;37:3016–25. <https://doi.org/10.1111/jocs.16719>.
- [89] Airhart S, Medvedev I, Dean LS. Relative prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve replacement: The impact of morbid obesity. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2017;90:341–5. <https://doi.org/10.1002/ccd.26721>.
- [90] De Santo LS, Moscariello C, Zebele C. Implications of obesity in cardiac surgery: pattern of referral, physiopathology, complications, prognosis. *J Thorac Dis* 2018;10:4532–9. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.104>.
- [91] Hysi I, Pinçon C, Guesnier L, Gautier L, Renaut C, Géronimi H, et al. Results of elective cardiac surgery in patients with severe obesity (body mass index ≥ 35 kg/m²). *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:540–5. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.06.004>.
- [92] Frederix I, Dendale P, Schmid J-P. Who needs secondary prevention? *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:8–13. <https://doi.org/10.1177/2047487317706112>.
- [93] Wierzbicki AS. Primary and secondary prevention in obesity. *Int J Clin Pract* 2007;61:1431–4. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01499.x>.
- [94] Dudzinski DM, O’Gara PT. Association of Cigarette Smoking With Degenerative Aortic Valve Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009441. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009441>.
- [95] Yamaura Y, Watanabe N, Shimaya M, Tomita Y, Fukaya T, Yoshida K. Impact of Cumulative Smoking Exposure on Subclinical Degenerative Aortic Valve Disease in Apparently

Healthy Male Workers. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e008901.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.008901>.

[96] Marinkovic I. Smoking as the main factor of preventable mortality in Serbia. *Stanovnistvo* 2017;55:87–106. <https://doi.org/10.2298/STNV170610001M>.

[97] Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabesity: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:291–304.
<https://doi.org/10.1038/s41569-020-00465-5>.

[98] Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep* 2014;14:508. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0508-y>.

[99] Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:805–22, viii. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(03\)00071-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(03)00071-9).

[100] Piché M-E, Tchernof A, Després J-P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res* 2020;126:1477–500.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>.

[101] Sandouk Z, Lansang MC. Diabetes with obesity--Is there an ideal diet? *Cleve Clin J Med* 2017;84:S4–14. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s1.02>.

[102] Nakabachi M, Iwano H, Murayama M, Nishino H, Yokoyama S, Tsujinaga S, et al. Application of the proximal isovelocity surface area method for estimation of the effective orifice area in aortic stenosis. *Heart Vessels* 2022;37:638–46.
<https://doi.org/10.1007/s00380-021-01945-5>.

[103] Kim K, Lee SJ, Seo J, Suh YJ, Cho I, Hong G-R, et al. Assessment of aortic valve area on cardiac computed tomography in symptomatic bicuspid aortic stenosis: Utility and differences from Doppler echocardiography. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1035244.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1035244>.

- [104] Hasegawa M. Clinical evaluation of ATS prosthetic valve by doppler echocardiography: comparison with St. Jude Medical (SJM) valve. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia* 2000;6:247–51.
- [105] Bernet FH, Baykut D, Grize L, Zerkowski H-R. Single-center outcome analysis of 1,161 patients with St. Jude medical and ATS open pivot mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 2007;16:151–8.
- [106] Xu R, Rahnavardi M, Pitman B, Shirazi M, Stuklis R, Edwards J, et al. On-X versus St Jude Medical Regent mechanical aortic valve prostheses: early haemodynamics. *Open Heart* 2017;4:e000539. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000539>.
- [107] Algarni KD, Hassan E, Arafat AA, Shalaby MA, Elawad HH, Pragliola C, et al. Early Hemodynamic Profile after Aortic Valve Replacement - A Comparison between Three Mechanical Valves. *Braz J Cardiovasc Surg* 2021;36:10–7. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0273>.
- [108] Astudillo LM, Santana O, Urbandt PA, Benjo AM, Elkayam LU, Nascimento FO, et al. Clinical predictors of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Clin Sao Paulo Braz* 2012;67:55–60. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(01\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(01)09).
- [109] Aitaliyev S, Rumbinaitė E, Mėlinytė-Ankudavičė K, Nekrošius R, Keturakis V, Benetis R. Early outcomes of patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement. *Perfusion* 2022;37:692–9. <https://doi.org/10.1177/02676591211023286>.
- [110] Sabzi F, Khosravi D. Hemolytic Anemia after Aortic Valve Replacement: a Case Report. *Acta Med Iran* 2015;53:585–9.
- [111] Hatori K, Ohki S, Obayashi T, Koyano T, Yasuhara K, Hirai H. Apicoaortic conduit for severe hemolytic anemia after aortic valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015;23:558–60. <https://doi.org/10.1177/0218492313517702>.

- [112] Melina G, Angeloni E, Benedetto U, Refice S, Miceli A, Miele C, et al. Relationship between prosthesis-patient mismatch and pro-brain natriuretic peptides after aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2010;19:171–6.
- [113] Iwahashi N, Nakatani S, Umemura S, Kimura K, Kitakaze M. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in the assessment of disease severity and prediction of outcome after aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2011;24:984–91. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.03.012>.
- [114] Perry AS, Stein EJ, Biersmith M, Fearon WF, Elmariah S, Kim JB, et al. Global Longitudinal Strain and Biomarkers of Cardiac Damage and Stress as Predictors of Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e026529. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026529>.
- [115] Takagi H, Hari Y, Kawai N, Kuno T, Ando T, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Meta-Analysis of Impact of Baseline N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels on Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 2019;123:820–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.11.030>.
- [116] Ahamed J. Severe aortic stenosis patient risk during the COVID-19 pandemic. *Open Heart* 2020;7:e001355. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001355>.
- [117] Tanguturi VK, Lindman BR, Pibarot P, Passeri JJ, Kapadia S, Mack MJ, et al. Managing Severe Aortic Stenosis in the COVID-19 Era. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1937–44. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.045>.
- [118] Pascual-Tejerina V, Beneyto P, Cantón T, Hernando LM, Pajín LF, Moreu-Burgos J, et al. The impact of COVID-19 in patients with severe aortic stenosis: Artificial intelligence research. *Cirugia Espanola* 2022;100:768–71. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2022.08.014>.

- [119] Stickels CP, Nadarajah R, Gale CP, Jiang H, Sharkey KJ, Gibbison B, et al. Aortic stenosis post-COVID-19: a mathematical model on waiting lists and mortality. *BMJ Open* 2022;12:e059309. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059309>.
- [120] Gateman D, Trojnar ME, Agarwal G. Time in therapeutic range: Warfarin anticoagulation for atrial fibrillation in a community-based practice. *Can Fam Physician Med Fam Can* 2017;63:e425–31.
- [121] Dupraz J, Le Pogam M-A, Peytremann-Bridevaux I. Early impact of the COVID-19 pandemic on in-person outpatient care utilisation: a rapid review. *BMJ Open* 2022;12:e056086. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056086>.
- [122] Reiffel J. Time in the Therapeutic Range (TTR): An Overly Simplified Conundrum. *J Innov Card Rhythm Manag* 2017;8:2643–6. <https://doi.org/10.19102/icrm.2017.080302>.
- [123] Hanigan S, Kong X, Haymart B, Kline-Rogers E, Kaatz S, Krol G, et al. Standard Versus Higher Intensity Anticoagulation for Patients With Mechanical Aortic Valve Replacement and Additional Risk Factors for Thromboembolism. *Am J Cardiol* 2021;159:100–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.08.023>.
- [124] Kido K, Ball J. Optimal Intensity of Warfarin Therapy in Patients With Mechanical Aortic Valves. *J Pharm Pract* 2019;32:93–8. <https://doi.org/10.1177/0897190017734765>.
- [125] Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000521. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000521>.
- [126] Zandi S, Imani B, Safarpour G, Khazaei S. Self-management of patients with heart valve replacement and its clinical outcomes: a systematic review. *Kardiochirurgia Torakochirurgia Pol Pol J Cardio-Thorac Surg* 2021;18:40–9. <https://doi.org/10.5114/kitp.2021.105186>.

- [127] Huang Y, Huang L, Han Z. Combining portable coagulometers with the Internet: A new model of warfarin anticoagulation in patients following mechanical heart valve replacement. *Front Surg* 2022;9:1016278. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1016278>.
- [128] Khan H, Gilani A, Qayum I, Khattak T, Haq F, Zahid Anwar M, et al. An Analysis of the Predictors of Major Bleeding After Transcatheter Aortic Valve Transplantation Using the National Inpatient Sample (2015-2018). *Cureus* 2021;13:e16022. <https://doi.org/10.7759/cureus.16022>.
- [129] Avvedimento M, Nuche J, Farjat-Pasos JJ, Rodés-Cabau J. Bleeding Events After Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:684–702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.050>.
- [130] Björn R, Lehto J, Malmberg M, Anttila V, Airaksinen KEJ, Gunn J, et al. Antithrombotic Medication and Major Complications After Mechanical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* 2023;204:185–94. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.07.097>.
- [131] Auensen A, Hussain AI, Bendz B, Aaberge L, Falk RS, Walle-Hansen MM, et al. Morbidity outcomes after surgical aortic valve replacement. *Open Heart* 2017;4:e000588. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000588>.
- [132] Miyasaka M, Tada N, OCEAN-SHD family. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Interv Ther* 2022;37:615–25. <https://doi.org/10.1007/s12928-022-00865-z>.
- [133] Madeira M, Ranchordás S, Oliveira P, Nolasco T, Marques M, Sousa-Uva M, et al. Patient prosthesis mismatch in stented biologic aortic valve prosthesis: 10 years' results. *Rev Port Cir Cardio-Torac E Vasc Orgao Of Soc Port Cir Cardio-Torac E Vasc* 2019;26:101–7.

- [134] Jacobson KM, Hall Long K, McMurtry EK, Naessens JM, Rihal CS. The economic burden of complications during percutaneous coronary intervention. *Qual Saf Health Care* 2007;16:154–9. <https://doi.org/10.1136/qshc.2006.019331>.
- [135] Korsnes JS, Davis KL, Ariely R, Bell CF, Mitra D. Health care resource utilization and costs associated with nonfatal major adverse cardiovascular events. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:443–50. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.6.443>.
- [136] Dahlbacka S, Laakso T, Kinnunen E-M, Moriyama N, Laine M, Virtanen M, et al. Patient-Prosthesis Mismatch Worsens Long-Term Survival: Insights From the FinnValve Registry. *Ann Thorac Surg* 2021;111:1284–90. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.026>.
- [137] Swinkels BM, Ten Berg JM, Kelder JC, Vermeulen FE, van Boven WJ, de Mol BA. Prosthesis-patient mismatch affects late survival after valve surgery for severe aortic stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2022;63:91–8. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.21.11786-0>.
- [138] Urso S, Sadaba R, Aldamiz-Echevarria G. Is patient-prosthesis mismatch an independent risk factor for early and mid-term overall mortality in adult patients undergoing aortic valve replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:510–8. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.207597>.
- [139] Bianco JC, Qizilbash B, Carrier M, Couture P, Fortier A, Tardif J-C, et al. Is patient-prosthesis mismatch a perioperative predictor of long-term mortality after aortic valve replacement? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:647–53. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.03.016>.
- [140] Vriesendorp MD, Deeb GM, Reardon MJ, Kiaii B, Bapat V, Labrousse L, et al. Why the categorization of indexed effective orifice area is not justified for the classification of

prosthesis-patient mismatch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;164:822-829.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.10.123>.

[141] Ternacle J, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch is not synonymous with elevated transvalvular pressure gradient. *JTCVS Open* 2021;8:242–3.
<https://doi.org/10.1016/j.xjon.2021.07.030>.

[142] Fukui M, Garcia S, Lesser JR, Gössl M, Tang L, Caye D, et al. Prosthesis-patient mismatch defined by cardiac computed tomography versus echocardiography after transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2021;15:403–11.
<https://doi.org/10.1016/j.jcct.2021.01.001>.

[143] Amorim PA, Diab M, Walther M, Färber G, Hagendorff A, Bonow RO, et al. Limitations in the Assessment of Prosthesis-Patient Mismatch. *Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68:550–6.
<https://doi.org/10.1055/s-0038-1676814>.

[144] Alkurashi AK, Thaden JJ, Naser JA, El-Am EA, Pislaru SV, Greason KL, et al. Underestimation of Aortic Stenosis Severity by Doppler Mean Gradient during Atrial Fibrillation: Insights from Aortic Valve Weight. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2023;36:53–9. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.10.007>.

[145] Witberg G, Finkelstein A, Barbash I, Assali A, Shapira Y, Segev A, et al. Prognostic significance of aortic valve gradient in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2017;90:1175–82. <https://doi.org/10.1002/ccd.27124>.

[146] Alperi A, Robichaud M, Panagides V, Mesnier J, Nuche J, Paradis J-M, et al. Impact of residual transvalvular gradient on clinical outcomes following valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol* 2022;366:90–6.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.06.072>.

- [147] Finegold JA, Manisty CH, Cecaro F, Sutaria N, Mayet J, Francis DP. Choosing between velocity-time-integral ratio and peak velocity ratio for calculation of the dimensionless index (or aortic valve area) in serial follow-up of aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2013;167:1524–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.105>.
- [148] Sacchi S, Dhutia NM, Shun-Shin MJ, Zolgharni M, Sutaria N, Francis DP, et al. Doppler assessment of aortic stenosis: a 25-operator study demonstrating why reading the peak velocity is superior to velocity time integral. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1380–9. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex218>.
- [149] Tsutsumi K, Hashizume K, Inoue Y. Natural history of the ascending aorta after aortic valve replacement: risk factor analysis for late aortic complications after aortic valve replacement. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64:243–50. <https://doi.org/10.1007/s11748-015-0617-9>.
- [150] Dun Y, Shi Y, Guo H, Liu Y, Qian X, Sun X, et al. Outcome of reoperative aortic root or ascending aorta replacement after prior aortic valve replacement. *J Thorac Dis* 2021;13:1531–42. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3081>.
- [151] Rusinaru D, Bohbot Y, Kowalski C, Ringle A, Maréchaux S, Tribouilloy C. Left Atrial Volume and Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006615. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006615>.
- [152] Christensen NL, Dahl JS, Carter-Storch R, Bakkestrøm R, Jensen K, Steffensen FH, et al. Association Between Left Atrial Dilatation and Invasive Hemodynamics at Rest and During Exercise in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005156. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005156>.

- [153] Tan ESJ, Jin X, Oon YY, Chan SP, Gong L, Lunaria JB, et al. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Aortic Stenosis: A Competing Risk Analysis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2023;36:29-37.e5. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.10.011>.
- [154] Mantovani F, Fanti D, Tafciu E, Fezzi S, Setti M, Rossi A, et al. When Aortic Stenosis Is Not Alone: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management in Mixed and Combined Valvular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:744497. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.744497>.
- [155] Šeman M, Stephens AF, Walton A, Duffy SJ, McGiffin D, Nanayakkara S, et al. Impact of Concomitant Mitral Regurgitation on the Hemodynamic Indicators of Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e025648. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025648>.
- [156] Kato N, Thaden JJ, Miranda WR, Scott CG, Sarano ME, Greason KL, et al. Impact of aortic valve replacement for severe aortic stenosis on organic and functional mitral regurgitation. *ESC Heart Fail* 2021;8:5482–92. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13649>.
- [157] Alassal MA, Ibrahim BM, Elsadeck N. Impact of aortic prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014;22:546–50. <https://doi.org/10.1177/0218492313500499>.
- [158] Dahl JS, Christensen NL, Videbæk L, Poulsen MK, Carter-Storch R, Hey TM, et al. Left ventricular diastolic function is associated with symptom status in severe aortic valve stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:142–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000636>.
- [159] Shames S, Gillam LD. Symptoms in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Is It All About Diastole? *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:8–10. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001470>.

- [160] Güner A, Işık M, Tanyeli Ö, Yıldırım S, Ege E, Taban VB. Investigation of left ventricular changes according to valve type in patients with surgical replacement due to isolated aortic stenosis. *Cardiovasc J Afr* 2023;34:1–6. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2023-012>.
- [161] Ösken A, Ünal Dayı Ş, Özcan KS, Keskin M, Kemaloğlu Öz T, Poyraz E, et al. Speckle tracking echocardiography in severe patient-prosthesis mismatch. *Herz* 2021;46:375–80. <https://doi.org/10.1007/s00059-021-05031-4>.
- [162] Aurigemma GP, Harrington CM. Left Ventricular Systolic Function and Outcome in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:370–3. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.010>.
- [163] Doutreleau S, Canuet M, Enache I, Di Marco P, Lonsdorfer E, Oswald-Mammoser M, et al. Right Heart Hemodynamics in Pulmonary Hypertension - An Echocardiography and Catheterization Study. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2016;80:2019–25. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0206>.
- [164] Dandel M, Hetzer R. Evaluation of the right ventricle by echocardiography: particularities and major challenges. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16:259–75. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1449646>.
- [165] Vandenheuvel M, Bouchez S, Wouters P, Mauermann E. Assessing Right Ventricular Function in the Perioperative Setting, Part I: Echo-Based Measurements. *Anesthesiol Clin* 2019;37:675–95. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.08.011>.
- [166] Vandenheuvel M, Bouchez S, Wouters P, Mauermann E. Assessing Right Ventricular Function in the Perioperative Setting, Part II: What About Catheters? *Anesthesiol Clin* 2019;37:697–712. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.08.004>.

- [167] López-Candales A, Vallurupalli S. Echo-Doppler measures of right ventricular systolic function are affected by reduced left ventricular systolic function. *Echocardiogr Mt Kisco N* 2022;39:1540–7. <https://doi.org/10.1111/echo.15484>.
- [168] Bitcon CJ, Tousignant C. The effect of pericardial incision on right ventricular systolic function: a prospective observational study. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2017;64:1194–201. <https://doi.org/10.1007/s12630-017-0972-3>.
- [169] DiLorenzo MP, Bhatt SM, Mercer-Rosa L. How best to assess right ventricular function by echocardiography. *Cardiol Young* 2015;25:1473–81. <https://doi.org/10.1017/S1047951115002255>.
- [170] Sun X, Zhang H, Aike B, Yang S, Yang Z, Dong L, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) can predict the outcome of isolated tricuspid valve surgery in patients with previous cardiac surgery? *J Thorac Dis* 2016;8:369–74. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.02.38>.
- [171] Alenezi F, Rajagopal S. The right atrium, more than a storehouse. *Int J Cardiol* 2021;331:329–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.069>.
- [172] Reskovic Luksic V, Dosen D, Pasalic M, Separovic Hanzevacki J. Impact of mild patient prosthesis mismatch on quality of life in patients with preserved ejection fraction after isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2017;227:225–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.138>.
- [173] Vicchio M, Della Corte A, De Santo LS, De Feo M, Caianiello G, Scardone M, et al. Prosthesis-patient mismatch in the elderly: survival, ventricular mass regression, and quality of life. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1791–7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.09.005>.

[174] Qian X, Zhong S. [Impact of prosthesis-patient mismatch on the quality of life of elderly patients after aortic valve replacement]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2009;29:2055–8, 2063.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Праћење болесника након хируршке замене стенозираног аортног залиска механичком протезом у односу на ехокардиографске параметре и антропометријске карактеристике
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Медицински факултет Универзитета у Новом Саду б) Институт за кардиоваскуларне болести Војводине Сремска Каменица, Клиника за кардиоваскуларну хирургију
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије – Клиничка истраживања
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <ul style="list-style-type: none">• Истраживање је конципирано као проспективна студија праћења у коју су укључени пацијенти старији од 18 година подвргнути изолованој хируршкој замени аортног залиска механичком протезом услед стенозе аортног залиска, очуване систолне функције, без терминалне бубрежне слабости и поремећаја срчаног ритма.• Сваком укљученом испитанику (потписан информисан пристанак) је начињен физикални, лабораторијски, и ехокардиографски преглед, узети анамнестички подаци, и попунили су SF-36 упитник о квалитету живота.• Поред иницијалних, начињена су и два контролна прегледа, након 6 и 12 месеци.• Статистичка обрада података се вршила у односу на време протекло од хируршког лечења и по групама испитаника у односу на присуство PPM-а <p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни</p> <p>б) квалитативни</p> <p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови</p> <p>б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</p> <p>в) генотипови: навести врсту /</p> <p>г) административни подаци: навести врсту: јавно доступни демографски подаци Републичког завода за статистику Србије</p>

- д) узорци ткива: навести врсту /
- ђ) снимци, фотографије: навести врсту /
- е) текст, навести врсту: **литературни наводи**
- ж) мапа, навести врсту /
- з) остало: описати /

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- а) Excel фајл, датотека **.xlsx**
- б) SPSS фајл, датотека **.sav; .spv**
- в) PDF фајл, датотека **.pdf**
- г) Текст фајл, датотека **.docx**
- д) JPG фајл, датотека **.jpg; .jpeg**
- е) PNG фајл, датотека **.png**
- ж) BMP фајл, датотека **.bmp**

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- а) број варијабли: **велики број**
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.): **велики број**

1.3.3. Поновљена мерења

- а) **да**
- б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је **6 и 12 месеци**
- б) варијабле које се више пута мере односе се на: **антропометријске, виталне, лабораторијске, ехокардиографске параметре и упитник о квалитету живота**
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као **„након 6 месеци“ и „након 12 месеци“**

Напомене: /

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити /

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип /

б) корелационо истраживање, навести тип /

ц) анализа текста, навести тип: **прикупљање података анализом доступне литературе**

д) остало, навести шта: **студија праћења пацијената лечених на Клиници за кардиоваскуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици**

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје) /

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? /

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Контрола квалитета података је спроведена применом статистичких тестова.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података је спроведена вишеструким личним проверавањем, независним проверама од стране ментора и поређењем добијених података са литературним подацима.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у Репозиторијуму докторских дисертација

Универзитета у Новом Саду

3.1.2. URL адреса **<https://cris.uns.ac.rs//searchDissertations.jsf>**

3.1.3. DOI /

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- a) **Да**
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до /
- в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог /

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење /

3.2. Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? /

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум. /

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд. /

3.3. Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити /

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да **Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

20.02.2020. Етички одбор Института за кардиоваскуларне болести Војводине

13.05.2020. Етички одбор Медицинског факултета у Новом Саду

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да **Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) **јавно доступни**

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе: /

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима: /

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – без прераде

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Мирко Тодић, mirko.todic@mf.uns.ac.rs

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Мирко Тодић, mirko.todic@mf.uns.ac.rs

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Мирко Тодић, mirko.todic@mf.uns.ac.rs