

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandar R. Đorđević

ISPITIVANJE FAKTORA RIZIKA ZA POJAVU
POSTOPERATIVNOG KRVARENJA KOD
BOLESNIKA SA ZNAČAJNOM STENOZOM
AORTNE VALVULE

Doktorska disertacija

Beograd, 2024. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Aleksandar R. Đorđević

INVESTIGATION OF RISK FACTORS FOR THE
OCCURRENCE OF POSTOPERATIVE
BLEEDING IN PATIENTS WITH SIGNIFICANT
STENOSIS OF THE AORTIC VALVE

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor: Prof. dr Arsen Ristić, Klinika za kardiologiju, UKCS

Članovi komisije: Prof. dr Miloš Velinović, predsednik, Klinika za kardiohirurgiju, UKCS
Prof. dr Svetozar Putnik, Klinika za kardiohirurgiju, UKCS
Prof. dr Vladan Vukčević, Klinika za kardiologiju, UKCS
Prof. dr Dejan Simeunović, Klinika za kardiologiju, UKCS
Prof. dr Aleksandar Redžek, Klinika za kardiohirurgiju, MF Novi Sad

Datum odbrane: _____

Zahvaljujem se:

Svom mentoru *prof. dr Arsenu Ristiću* na neizmernoj pomoći i podršci tokom izrade disertacije.

Članovima komisije: *Prof. dr Milošu Velinoviću,*
Prof. dr Svetozaru Putniku,
Prof. dr Vladanu Vukčeviću
Prof. dr Dejanu Simeunoviću,
Prof. dr Aleksandru Redžeku

na pomoći u realizaciji disertacije.

Doc. dr Ivanu Soldatoviću na pomoći prilikom obrade i tumačenja statističkih podataka.

Svim zaposlenim na klinici za kardiohirurgiju na pomoći prilikom izrade disertacije kao i tokom zajedničkog rada.

Porodici na ljubavi, strpljenju, podršci.

Naslov: Ispitivanje faktora rizika za pojavu postoperativnog krvarenja kod bolesnika sa značajnom stenozom aortne valvule.

Rezime

Cilj: Utvrditi preoperativnu i postoperativnu biološku aktivnost von Vilebrandovog faktora (vWf) kod bolesnika sa aortnom stenozom kao i odnos preoperativne težine aortne stenozе i apsolutnih vrednosti protrombinskog vremena (PT), parcijalnog tromboplastinskog vremena (PTT) i von Vilebrandovog faktora (vWf). Utvrditi odnos preoperativne vrednosti hemoglobina, eritrocita, trombocita i intenziteta postoperativnog krvarenja kod bolesnika sa aortnom stenozom (AS).

Metod: 203 ispitanika, 131 (64,5%) muškog pola i 72 (35,5%) ženskog pola stariji od 18 godina su učestvovali u studiji. Od navedenog broja, 102 (49,8%) pacijenta su bolovala od aortne stenozе i 101 (49,8%) pacijent je bio u grupi sa koronarnom arterijskom bolesti (CAD).

Rezultati: Statističkom analizom grupa, zapaženo je da je došlo do promene preoperativnih i 1 mesec postoperativnih vrednosti fibrinogena (AS med. -,4000, CAD med. -,3000), faktora VIII ($p<0,001$), vWf Ag ($p<0,001$) i vWf ($p<0,001$) između grupa AS i CAD. Pokazano je da postoji statistički značajna korelacija između antigena von Vilebrandovog faktora (vWf Ag) i ukupne postoperativne drenaže, kao i između aktivnosti von Vilebrandovog faktora i ukupne postoperativne drenaže; međutim, to nije bio slučaj kada se posmatraju samo pacijenti sa koronarnom arterijskom bolesti. Poređenjem prosečne vrednosti PT i PTT pre i posle operacije, kod pacijenata sa aortnom stenozom došlo je do povećanja (PT ($p<0,001$); PTT ($p<0,001$)) za razliku od koronarna arterijska bolest grupe kod koje nije bilo značajne promene (PT ($p=0,393$); PTT ($p=0,055$)). Tokom postoperativnog perioda vrednosti antigena von Vilebrandovog faktora, von Vilebrandovog faktora i faktora VIII su se povećale u aortna stenoza-grupi za razliku od koronarna arterijska bolest-grupe pacijenata ($p<0,001$).

Zaključak: Potvrđeno je da postoji korelacija između antigena von Vilebrandovog faktora i ukupne drenaže, kao i aktivnosti von Vilebrandovog faktora i ukupne drenaže kod pacijenata sa aortnom stenozom i u ukupnoj studijskoj populaciji. Štaviše, tokom perioda praćenja nivoi antigena von Vilebrandovog faktora, aktivnosti von Vilebrandovog faktora i faktora VIII kod pacijenata sa aortnom stenozom konstantno rastu do sličnih nivoa kao i kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolesti u roku od 6 meseci nakon operacije.

Ključne reči: aortna stenoza, operacija, von Vilebrandov faktor, drenaža, postoperativno krvarenje

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiohirurgija/Kardiologija

Udk br:

Title: Investigation of risk factors for the occurrence of postoperative bleeding in patients with significant stenosis of the aortic valve.

Abstract

Objective: To determine the preoperative and postoperative biological activity of von Willebrand factor (vWf) in patients with aortic stenosis (AS), as well as the relationship between the preoperative severity of aortic stenosis and the absolute values of prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT) and vWf. In addition, to determine the relationship between the preoperative value of hemoglobin, erythrocytes, and platelets and the intensity of postoperative bleeding in patients with aortic stenosis.

Methods: A total of 203 patients, 131 (64.5%) of whom are males and 72 (35.5%) females. All patients were older than 18 years old, respectively. Patients were divided into two groups, 102 (50.2%) patients were in the AS group, while the remaining 101 (49.8%) were in the group of patients with only coronary artery disease (CAD).

Results: There was a preoperative and 1-month postoperative change in fibrinogen (AS med. -,4000, CAD med. -,3000), factor VIII ($p<0.001$), vWf antigen (Ag) ($p<0.001$), and vWf factor ($p<0.001$) between the groups AS and CAD. It was shown that there is a statistically significant correlation between vWf Ag and total postoperative drainage, as well as between vWf activity and total postoperative drainage; however, this was not the case when looking only at patients with CAD. By comparing the average value of PT, PTT before and after surgery, there was an increase in patients with AS (PT ($p<0.001$); PTT ($p<0.001$)), in contrast to the CAD group (PT ($p=0.393$); PTT ($p=0.055$)). During the postoperative period, vWf Ag, vWf factor, and factor VIII values increased compared to preoperative values in patients with AS as well as in CAD group of patients ($p<0.001$).

Conclusion: There is a correlation between vWf Ag and total drainage as well as vWf activity and total drainage in the AS patients and in the overall study population. Furthermore, during the follow up period we observed the levels of vWf Ag, vWf activity, and Factor VIII in AS patients steadily rise to similar levels of CAD patients within 6 months post operatively.

Key words: aortic stenosis, surgery, von Willebrand factor, drainage, postoperative bleeding

Scientific area: Medicine

Specific topic: Cardiac surgery/Cardiology

Udk no:

1.	UVOD.....	1
1.1.	Valvularne bolesti srca.....	1
1.2.	Aortna stenoza – definicija, epidemiologija i značaj.....	1
1.3.	Patofiziologija aortne stenoze.....	2
1.4.	Aortna stenoza – dijagnoza i terapija.....	3
1.5.	Aortna stenoza i von Vilebrandov faktor.....	4
1.5.1.	Von Vilebrandov faktor i njegova uloga u koagulaciji.....	4
1.5.2.	Promene Von Vilebrandovog faktora u slučaju aortne stenoze.....	5
1.5.3.	Klinički značaj stečenog Von Vilebrandovog sindroma u slučaju aortne stenoze.....	6
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	8
3.	MATERIJAL I METODE RADA.....	9
3.1.	Vreme i mesto istraživanja.....	9
3.2.	Ispitanici – jedinice posmatranja.....	9
3.3.	Klinička metodologija.....	9
3.4.	Statistička analiza.....	11
4.	REZULTATI.....	12
4.1.	Distribucija pacijenata prema polu.....	12
4.2.	Distribucija pacijenata prema starosti.....	13
4.3.	Distribucija pacijenata prema antropometrijskim karakteristikama.....	14
4.4.	Distribucija pacijenata prema arterijskoj hipertenziji.....	15
4.5.	Distribucija pacijenata prema Diabetes melitusu.....	16
4.6.	Distribucija pacijenata prema krvnoj grupi.....	17
4.7.	Distribucija pacijenata prema Rh faktoru.....	18
4.8.	Distribucija pacijenata prema vrednostima PTT.....	19
4.9.	Distribucija pacijenata prema vrednostima PT.....	20
4.10.	Distribucija pacijenata prema vrednostima trombocita.....	22
4.11.	Distribucija pacijenata prema vrednostima eritrocita.....	24
4.12.	Distribucija pacijenata prema vrednostima hemoglobina.....	25
4.13.	Distribucija pacijenata prema vWf Ag.....	28
4.14.	Distribucija pacijenata prema vWf Fact.....	30
4.15.	Distribucija pacijenata prema faktoru VIII.....	32
4.16.	Distribucija pacijenata prema fibrinogenu.....	35
4.17.	Distribucija pacijenata prema intraoperativnoj transfuziji krvi.....	38
4.18.	Distribucija pacijenata prema reviziji hemostaze.....	39
4.19.	Distribucija pacijenata prema drenazi.....	40
5.	DISKUSIJA.....	43
6.	ZAKLJUČCI.....	54
7.	LITERATURA.....	55

1. UVOD

1.1. Valvularne bolesti srca

Bolesti srca i vaskularnog sistema su vodeći uzrok smrtnosti osoba mlađih od 75 godina u Evropi. Odgovorne su za preko 3,9 miliona smrtnih slučajeva godišnje, odnosno gotovo 45% svih smrtnih slučajeva. Kod muškaraca, to je 1,8 miliona smrtnih slučajeva (40% svih umrlih), dok je to kod žena 2,1 milion smrti (49% svih umrlih). (1)

Sa promenom sociodemografskih karakteristika stanovništva, prvenstveno sa povećanjem prosečnih godina života i učestalosti različitih faktora rizika koje prati industrijalizacija i savremeni način života, među kardiovaskularnim bolestima, a tako i u kardiohirurgiji, valvularna bolest srca postepeno zauzima centralno mesto. (2,3)

Valvularna bolest srca (engl. *Valvular Heart Disease - VHD*) je zapravo skup različitih kliničkih entiteta koji obuhvataju sve patološke promene koje primarno zahvataju zaliske srčanih šupljina (mitralna i trikuspidalna valvula), kao i velikih krvnih sudova srca, aorte i plućnog stabla. Prema “*VHD II*” istraživanju Evropskog kardiološkog društva iz 2017. godine, rađenog u sklopu programa “*EURObservational Research Program (EORP)*”, najzastupljenija je izolovana, levostrana primarna bolest valvula, od kojih je najčešća aortna stenoza. (4)

1.2. Aortna stenoza – definicija, epidemiologija i značaj

Normalni aortni zalistak se sastoji od tri kuspisa ili listića koji su pričvršćeni za prsten aorte. Normalna površina otvora aortnog zaliska je od 3 do 5 cm². Fiziološko funkcionisanje aortne valvule podrazumeva njeno neometano otvaranje sa razdvajanjem kuspisa duž njihovih ivica odnosno komisura tokom sistole. Aortna stenoza (AS) je bolest kod koje je njen zalistak iz različitih razloga sužen i ne otvara se u potpunosti. (5)

Uzroci stenozne aortne valvule se u literaturi uglavnom dele u dve grupe, na nasledne i stečene. Nasledni uzroci su retki i zastupljeni su pre svega u pedijatrijskoj populaciji. Stoga, etiologija AS se dobrim delom razlikuje u populaciji odraslih i varira među zemljama sa visokim i niskim standardom života. AS je druga najčešća bolest valvula u Sjedinjenim Američkim Državama. Reumatsku bolest srca kao najčešći uzrok aortne stenozne odraslih, početkom 21. veka zamenila je degenerativna etiologija, dok je na drugom mestu urođena, bikuspidna aortna valvula. (4–6) Međutim, iako degenerativna AS čini većinu slučajeva ove bolesti u razvijenim zemljama, reumatska bolest srca je glavni uzrok stenozantnih lezija u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama. (7)

Degenerativna aortna stenoza (AS) je najčešća bolest zalistaka u zemljama sa visokim životnim standardom. (6) U poznatom Helsinškom istraživanju, udeo osoba sa otkrivenom degenerativnom AS se krajem 20. veka povećao sa 40% na 75% u populaciji osoba starosti između 65. i 85. godina. (8) U Evropskim zemljama je utvrđeno da je najčešća etiologija aortne stenozne upravo degenerativna, gde su pacijenti stariji sa brojnim faktorima rizika i drugim kardiovaskularnim komorbiditetima. (3,4) U Sjedinjenim Američkim Državama, aortna stenoza je najčešći klinički entitet kada se govori o patologiji srčanih zalistaka za koje se patofiziološki smatra da su praćene teškim hemodinaskim promenama, a samim tim zahtevaju lečenje i adekvatnu intervenciju. (9)

Degenerativna aortna stenoza se u literaturi često naziva kalcifikantnom, u skladu sa patofiziologijom i makroskopskim izgledom izmenjene valvule. Promene aortnog zaliska zavise od stadijuma bolesti, ali se generalno karakterišu u vidu zadebljanih listića, sa ehokardiografski vidljivim kalcifikatima, bez komisuralne fuzije što dovodi do progresivne rigidnosti listića i ograničene pokretljivosti otvora. (5,10)

Najveći klinički značaj degenerativne aortne stenozе (AS) ogleda se u tome što je to složena, multifaktorijalna bolest koja nije ograničena samo na aortnu valvulu, već takođe daje sistemske efekte. Zbog promenjenog protoka kroz valvulu, postoji smanjena komplijansa arterija kao i promena građe i funkcije leve komore. Sistemski efekat smanjenog protoka krvi kroz aortni zalistak naglašava potrebu za preciznom procenom promena na samoj valvuli, kao i na miokardu leve komore, uz detekciju prisustva i kvantifikaciju njenog funkcionalnog poremećaja. (11) Ovo je moguće samo uz multimodalni pristup pri dijagnostici i proceni težine AS i od fundamentalnog je značaja za povoljne ishode lečenja ove bolesti.

Pacijenti bez ikakvih tegoba imaju slično preživljavanje kao i opšta populacija, ali jednom kada se simptomi razvijaju, stopa preživljavanja značajno pada i bez terapije, fatalni ishod je gotovo izvestan. Kada pacijent oseća tegobe i ukoliko se ehokardiografski utvrde kriterijumi za dijagnozu, AS tada postaje klinički značajna i zahteva hitnu hiruršku intervenciju. (12,13)

1.3. Patofiziologija aortne stenozе

Budući da se AS najčešće razvija kod osoba u poodmaklom životnom dobu na prethodno normalnom zalisku, primarno se definiše kao degenerativna, implicirajući vezu sa normalnim procesima unutar zaliska koji su sami po sebi posledica starenja. Međutim, AS nije primarno degenerativni proces, već rezultat hronične, progresivne inflamacije unutar zaliska. (14) Histopatološke studije su pokazale da je osnova za razvoj i progresiju degenerativne AS u aktivnom procesu sličnom aterosklerozi, pre svega jer je glavni okidač endotelna disfunkcija zaliska i prpratni proces inflamacije. (15,16) Posledično, lezije u okviru stenozе aortnog zaliska se manifestuju pre svega područjima subendotelnih zadebljanja, koje karakteriše nakupljanje inflamatornih infiltrata, pretežno makrofaga i T-limfocita, ali i lipida, oksidovanih lipida, koji dalje aktiviraju niz profibrotičnih i proinflamatornih markera, kao i sukcesivne aktivacije makrofaga i T-limfocita. (16,17) Imunohistohemijske studije su otkrile lokalizaciju apolipoproteina (apo) B, apo (a), apoE, makrofaga kao i penastih ćelija prepunjenim lipidima (18), uz i oksidativno izmenjene lipoproteine niske gustine (LDL). (19) Prisustvo makrofaga i T-limfocita, zajedno sa akumulacijom oksidovanih LDL čestica i apolipoproteina, aktivira nekoliko profibrotičnih i proinflamatornih citokina koji mogu indukovati remodeliranje aortnog zaliska i posledično kasnije deponovanje kalcijuma. Transformišući faktor rasta $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) (20) i interleukin- 1β (IL- 1β) (21) identifikovani su u visokim koncentracijama u matriksu degenerativno izmenjenog aortnog zaliska i povezani su sa povećanom lokalnom produkcijom metaloproteinaza matriksa I i II (MMP-1 i MMP-2). Svi ovi faktori doprinose apoptozi ćelija, deponovanju ekstracelularnog matriksa i remodeliranju zaliska, suštinski sa posledičnom predispozicijom ka formiranju kalcifikata duž ivica pojedinačnih zalistaka. (22)

Proces kalcifikacije (a ponekad i osifikacije) kuspisa aortnog zaliska obično se javlja u kasnijim stadijumima AS i liči na proces koji je u osnovi formiranja ateroma. Prisustvo inflamacije, formiranje masnih pruga od taloženja lipida, oslobađanje citokina, metaloproteaza i drugih proinflamatornih i profibrotičnih faktora doprinose patofiziološkoj kaskadi koja kao krajnji ishod ima mineralizaciju matriksa kuspisa. Aktivna kalcifikacija je glavni faktor koji smanjuje pokretljivost zaliska kod teške AS. Rane lezije aortnih zaliska pokazuju fino tačkastu mineralizaciju, koja napreduje ka aktivnom formiranju tvrdih, rigidnih kalcifikata u kasnijim stadijumima bolesti. (16)

1.4. Aortna stenoza – dijagnoza i terapija

Za inicijalnu dijagnozu, praćenje progresije bolesti (lezija zaliska i posledičnog remodeliranja miokarda), planiranje hirurške intervencije i naknadno praćenje koriste različiti krvni biomarkeri i imidžing modaliteti, od ehokardiografije preko kompjuterizovane tomografije i pozitronske emisije tomografije. (2)

Ehokardiografija je prvi modalitet snimanja kada se nakon kliničkog pregleda posumnja na bilo koju valvularnu bolest. Prema preporukama, ehokardiografska procena AS podrazumeva merenje transvalvularne površine, brzine mlaza, transvalvularnog srednjeg gradijenta i efektivne površine aortnog zaliska su primarni parametri za ocenu stenoze. (23)

Kada su ehokardiografska merenja neusaglašena, prema smernicama Evropskog kardiološkog društva koristi se ehokardiografski vođena kompjuterizovana tomografija (engl. *electrocardiographic (ECG) - gated multidetector row computed tomography (MDCT)*) radi procene težine aortne stenoze i vizuelizaciju kalcifikacija zalistaka. (24) Velike međunarodne multicentrične studije potvrdile su dijagnostičku tačnost ove metode, posebno za teške kliničke oblike i njenu moć da predvidi progresiju bolesti. (25)

Klinički faktori povezani sa stenozom aorte su identifikovani u različitim istraživanjima i slični su faktorima rizika koji su povezani sa procesom ateroskleroze. Iako je AS bolest čija se prevalenca značajno povećava sa starošću, ona nije direktno posledica starenja. Na kuspisima se dešava dinamički proces hronične inflamacije, akumulacije lipida, fibroze i taloženja kalcijuma, slično onom koji se dešava tokom ateroskleroze arterija, pre svega koronarnih krvnih sudova. (10) Jednom nastale promene kao što su kalcifikacija listića i fibroza su progresivne, na kraju dovodeći do ograničenog kretanja listića praćenog opstrukcijom izlaznog trakta leve komore. (24)

Tako se mora uzeti u obzir da je mehanizam nastanka stenoze jedan vrlo komplikovan proces gde se različiti patofiziološki mehanizmi međusobno prepliću i uključuju pre svega endotelnu disfunkciju, hroničnu inflamaciju, fibrozu gde je sve to posledično praćeno taloženjem kalcifikata. Stvara se podloga za interakciju između komponenti hemostaze, kao što su trombociti, sa pokretanjem kaskade koagulacije, uz promenu aktivnosti von Vilebrandovog faktora. (26)

U skladu sa poklapanjem patofizioloških promena u osnovi AS i aterosklerotske bolesti krvnih sudova, prisustvo kalcijuma na aortnoj valvuli je pokazatelj signifikantne koronarne arterijske bolesti (CAD), odnosno marker procesa ateroskleroze koronarnih arterija, a samim tim i povećanog rizika za ishemijsku bolest srca i druge kardiovaskularne bolesti. (27)

Pojedini biomarkeri mogu ukazati na degenerativni proces na valvulama, kao što je lipoprotein A, koji je ujedno i marker ateroskleroze i koronarne bolesti arterija, što takođe govori u prilog zajedničkoj, a verovatno i nerazdvojivoj patogenezi. (28)

Aortna stenoza je čest nalaz na rutinskoj ehokardiografiji, obzirom da vrlo često ne daje nikakve simptome sve do formiranja uznapredovalih promena na valvuli. Pri auskultaciji se registruje produženo trajanje sistolnog ejekcionog šuma na aortnom ušću koji ima "punktum maksimum" u drugom desnom međurebarnom prostoru sa propagacijom duž karotidnih arterija tako da se može auskultovati na vratu. Ovakav nalaz razlikuju teški od blagog oblika AS na fizičkom pregledu. Angina pectoris, sinkopa ili bliska sinkopa i srčana insuficijencija su tri klasične manifestacije teške AS. (12) Treba imati na umu da se kod starijih pacijenata može ispoljiti atipičnom ili subkliničkom slikom, gde

se pacijent može požaliti na zamaranje pri aktivnostima koje je u prethodnom periodu bez ikakvih smetnji obavljao. Svaka neobjašnjiva odnosno novonastala netolerancija na napor treba probuditi sumnju na hemodinamski značajnu stenozu. Kod starijih osoba auskultatorni nalaz može odstupati od uobičajenog, gde šum može biti manje intenzivan sa propagacijom iznad vrha srca. (12)

Kod asimptomatskih pacijenata osim ehokardiografije, od dijagnostičkih metoda može se primeniti stres-test. Ergometrija se može uraditi na više načina, zavisno od samog zdravstvenog stanja pacijenta. Dobutaminska ehokardiografija, kod aortne stenozе sa malim protokom i niskim gradijentom, može diferencijalno odrediti da li je poremećaj funkcije leve komore miopatskog ili valvularnog uzroka, što je ponekad neophodno izdiferencirati jer se zbog same stenozе menja morfologija i funkcija leve komore. (29)

Postoje studije koje su pokušale da dokažu da se bolje preživljavanje kod asimptomatskih pacijenata koji ehokardiografski imaju kriterijume za težak oblik AS može postići hirurškom intervencijom koja bi se obavila pre nastanka tegoba. Međutim, usled nedostataka adekvatnih dokaza, zamena valvule se i dalje ne obavlja kod pacijenata bez tegoba, iako promene na samoj valvuli odgovaraju teškoj stenozі. (30)

Trenutno ne postoji efikasan farmakološki tretman koji bi doveo do zaustavljanja progresije i povlačenja simptoma. Obzirom na relativno poznat patološki mehanizam ateroskleroze i faktora koji u njoj učestvuju, pokušao je farmakološki pristup lečenja. Rađene su brojne studije sa primenom lekova koji utiču na zaustavljanje i eventualno usporavanje progresije bolesti i promene na zaliscima, ali rezultati nisu bili ohrabrujući. (31)

Zamena aortnog zalistka operativnim putem je zlatni standard lečenja bolesti aortne valvule već decenijama, sa mogućnošću izvođenja procedure tradicionalnim putem otvorene hirurgije ili perkutanim, transkateterskim pristupom. (32)

1.5. Aortna stenozа i von Willebrandov faktor

Usled hemodinamskih promena u kretanju krvi kroz nekomplijantno aortno ušće, nekoliko proteina koagulacije i njegovih inhibitora, uključujući i von Willebrandov faktor (engl. *Von Willebrand factor* - vWf), pokazuju povećanu ekspresiju unutar aortnih stenotičnih zalistaka, pretežno oko kalcifikovanih područja. Na ovaj način sama bolest i promene na valvulama progrediraju putem fibrinoproliferativnih procesa, uz hroničnu inflamaciju. (33) S druge strane, poremećaj protoka krvi na nivou valvule dovodi do diskonfiguracije molekula vWf i njegove posledične smanjene koncentracije i disfunkcije na nivou periferne cirkulacije. (34)

1.5.1. Von Willebrandov faktor i njegova uloga u koagulaciji

Von Willebrand faktor je glikoprotein od ključnog značaja za primarnu hemostazu. On se nalazi u plazmi, subendotelnom matriksu i skladišnim granulama unutar vaskularnih endotelnih ćelija i trombocita. Tokom koagulacije, vWf je neophodan za adheziju trombocita na subendotel oštećene unutrašnje površine krvnog suda, kao i za normalno funkcionisanje i očuvanje strukture faktora VIII u cirkulaciji. (35) Da bi ispunio svoje uloge, neophodno je sklapanje von Willebrandovog faktora u multimerе. Samo kao takav, on se može pravilno i adekvatno vezati za svoje ciljне molekule. S jedne strane, to je glikoprotein Ib na površini trombocita i medijator je njihove adhezije. S druge strane, postoje dva segmenta vWf koji intereaguju sa kolagenom tipa VI, koji ima ulogu vezujućeg mesta za von Willebrandov faktor u subendotelu ogoljenog endotela krvnog suda. (36) Osim toga, on je nosač za VIII koagulationsi faktor, utičući na zajednički koagulationsi put i generisanje trombina i fibrina. (35)

1.5.2. Promene Von Vilebrandovog faktora u slučaju aortne stenozе

Promene na samoj valvuli dovode do poremećaja koagulacionih kaskada preko promena strukture i funkcije koagulacionih faktora, među kojima je von Vilebrandov faktor. Kod ovih pacijenata koji su pre dejstva različitih spoljnih faktora (u ovom slučaju to je stenotična aortna valvula) imali koncentraciju i funkciju vWf u okviru fizioloških granica, a sada zbog poremećaja vWf imaju, nekad i životno ugrožavajuće tegobe koje zahtevaju lečenje, postavlja se dijagnoza stečenog von Vilebrandovog sindroma (37), koji u skladu sa zvaničnom klasifikacijom prema svojim karakteristika odgovara tipu 2A. (38) Smatra se da najmanje 70% pacijenata sa AS ima abnormalne vrednosti vWf pre hirurške korekcije stenozе. (34)

Za razliku od ovog izuzetno retkog, genetski uzrokovanog vWf sindroma, stečeni tip 2A von Vilebrand sindrom je relativno česta i obično nepriznata bolest, potencijalno opasna po život. Stečeni von Vilebrandov sindrom može se javiti u sklopu brojnih stanja. Kada se javi u sklopu AS, uzrok je zapravo hemodinamski poremećaj kretanja krvi na nivou valvule tokom sistole. Naime, sile smicanja krvi na nivou valvule su ključne za homeostazu vWf. (39)

Normalna funkcija vWf, kako u arterijama tako i duž mikrocirkulacije dominantno zavisi od odgovarajućeg procenta vWF visokomolekularnih multimeri (engl. *High Molecular Weight Multimers - HMWMs*). Ovi multimeri su ključni za proces primarne hemostaze, što poremećajem daljih etapa koagulacione kaskade može dovesti do različitih komplikacija. U slučaju prevelikih koncentracija vWF HMWMs, aktivnost faktora se smanjuje i može doći do krvarenja, dok prevelika koncentracija HMWMs može rezultirati abnormalnim zgrušavanjem krvi. (39) Tako, regulacija distribucije odgovarajućih vWF multimeri u krvi je ključna za optimalnu interakciju trombocita, kao i regulacije interakcija između faktora koagulacije kako bi se održao balans između krvarenja i tromboze kao dva odgovora na oštećenje krvnih sudova i vaskularnih lezija kao takvih.

U fiziološkim uslovima, koncentracija vWF HMWMs se reguliše pomoću plazma metaloproteaze ADAMTS-13 (disintegrin i cink metaloproteaza takođe poznata kao von Vilebrand faktor-proteaza), koja vezivanjem za svoje aktivno mesto na HMWM molekulu vWf (lokalizovano između tirozina na poziciji 1605 i metionina na 1606) dovodi do degradacije visokotežinskih molekula vWF, smanjujući njihovu koncentraciju. (40)

Prolaskom krvi kroz suženu, kalcifikovanu valvulu, dolazi do abnormalnog povećanja sile smicanja (engl. *Sheer stres*) što dovodi do tzv. "hronične traume krvi" i posledične proteolize vWf multimeri. (41,42) Kombinacija uskog otvora zaliska i visokih gore pomenutih sila izaziva strukturalne promene u von Vilebrand faktoru (vWF) dok prolazi kroz yalistak u sistolu, što dovodi do povećane osetljivosti na njegovu proteazu. Povećane sile smicanja koje se registruju u teškoj aortnoj stenozu izaziva konformacionu promenu u HMWMs von Vilebrand faktora, izlažući aktivno mesto enzima metaloproteaze ADAMTS-13, za koji se on vezuje i subsekventno dovodi to njihove proteolize. Tako je za stečeni oblik ovog sindroma karakteristično smanjenje von Vilebrandovog faktora, odnosno multimeri visoke molekularne težine - HMWMs. (38)

Kao posledica gubitka HMWMs, nastaje fenotip stečenog von Vilebrand sindroma. Ako procenat cirkulišućih vWF HMWMs padne ispod približno 10.5%, povećava se rizik od krvarenja. Iako tačna korelacija između incidencije stečenog vW sindroma sa težinom stenozantne lezije nije egzaktno definisana, smanjen oricenat vWF HMWMs i posledično klinički značajno krvarenje se često javljaju kod pacijenata sa teškim valvularnim lezijama. JAMA Nivoi ovih multimeri, pa i aktivnost vWf su obrnuto proporcionalni težini AS, odnosno biće niži što je ehokardiografski meren gradijent

transvalvularnog pritiska veći. (41–44) Procenat HMWMs je inverzno povezan sa transvalvularnim srednjim gradijentom pritiska, što bi značilo da se u umerenoj do teškoj aortnoj stenozu dešava sledeće: što je veći gradijent pritiska izmeren na nivou aortne valvule, to se u krvi očekuje niži procenat vWF HMWMs. Izazvana disfunkcija vWF HMWMs posredovanog zgrušavanja ometa hemostatski mehanizam koji sprečava krvarenje iz uobičajenih, manjih vaskularnih lezija. (38)

1.5.3. Klinički značaj stečenog Von Vilebrandovog sindroma u slučaju aortne stenozu

Usled prethodno opisanih promena na nivou strukture i koncentracije vWf, kod pacijenata sa aortnom stenozom se najčešće posledično javlja mukokutano i gastrointestinalno krvarenje, sa posledičnom sideropenijskom anemijom. Nedostatak visokomolekularnih multimeri vWF dovodi do smanjene afiniteta za trombocite i vaskularni subendotel. Ovo se pre svega manifestuje u vidu krvarenja na nivou sluznica i kože (menoragija, epistaksa, purpura, urinarna i gastrointestinalna krvarenja). (45)

Pacijenti osim sveže krvi u stolici, prijavljuju i pojavu melene (tamno prebojena stolica koja nastaje usled dejstva hlorovodonične kiseline na hemoglobin eritrocita). Pojava gastrointestinalnog krvarenja kod ovih pacijenata je relativno specifična pojava, obzirom da je kod ove populacije znatno veća prevalenca arteriovenskih malformacija odnosno angiodisplazija u gastrointestinalnom traktu. Naime, dokazano je da je patofiziologija pojave malformativnih promena na krvnim sudovima digestivne cevi povezana sa hemostatiskim promenama kod AS, konkretno sa disfunkcijom vWf za kog se smatra da ima ulogu u održavanju integriteta zida krvnih sudova. (41,43)

Međutim, treba imati u vidu da iako gotovo svi pacijenti sa težim oblicima stenozu imaju registrovan gubitak vWF HMWMs, komplikacije u vidu krvarenja se neće manifestovati jedanko kod svih. Naime, kod 11% do 30% pacijenata će ovaj sindrom dodatno biti komplikovan krvarenjem, najčešće usled novoformirane gastrointestinalne angiodisplazije. Angiodisplazija se karakteriše abnormalnim i tortuoznim malim krvnim sudovima u mukoznim i submukoznim delovima zida gastrointestinalnog trakta (uključujući gornje partije gastrointestinalnog trakta, tanko crevo i kolon). Ovako izmenjeni i prošireni krvni sudovi su zapravo patološke komunikacije između vena i kapilara. (46,47)

Smatra se da od svih pacijenata kod kojih je registrovana krvareća angiodisplazija AS je prisutna u prevalenciji između 7% i 41%, zavisno od studije. Pacijenti sa aortnom stenozom su pod znatno većim rizikom za razvoj gastrointestinalnog (GIT) krvarenja. Procenjeno je da se klinički značajno GIT krvarenje javlja kod oko 1% - 3% pacijenata sa umerenom do teškom aortnom stenozom. Prethodnih godina su postojale kontroverze po pitanju toga da su ova dva stanja (AS i krvareća angiodisplazije GIT-a) koja se lesto javljaju gotovo simultano kod starijih osoba čista slučajnost. Međutim, bolje razumevanje patofiziologije stečenog von Vilebrandovog sindroma i jasno poboljšanje kliničke slike kod pacijenata sa angiodisplazijom nakon zamene aortnog zaliska (prestanak GIT krvarenja) snažno podržavaju stav o postojanju uzročno-posledične veze između ova dva stanja. (48)

Multisistemski poremećaj koji se definiše pojavom karakteristične trijade aortne stenozu, gastrointestinalnog krvarenja i stečenog von Vilebrand sindroma nosi naziv Hejdejev sindrom (engl. *Heyde's syndrome*). Kod ovih pacijenata se u plazmi ne mogu detektovati vWf multimeri visoke molekularne težine, što uz dokazanu aortnu stenozu i kolonoskopski detektovane arteriovenske malformacije navodi na dijagnozu ovog sindroma, pri čemu se stanje pacijenta i vWf indeks normalizuju nakon hirurške zamene valvule, bez pojave rekurentnih krvarenja. (49,50)

Lečenje stečenog sindroma je i korekcija osnovnog uzroka, kad god je to moguće. Sile trenja i smicanja na nivou stenotične valvule se mogu smanjiti samo zamenom čitave valvule. Studije su pokazale da su kod pacijenata sa stenozom aortne valvule vrednosti vWf antigena znatno niže pre popravke tj. zamene valvule u poređenju sa vrednostima merenih 24-48 sati posle operacije. (43,51)

Obzirom da je za normalizaciju vrednosti faktora potrebno određeno vreme, u toku same intervencije može doći do komplikacija upravo zbog nedostatka von Vilebrandovog faktora. Kako se iste ne bi razvile, može se pokušati da se na bilo koji način funkcija oštećenog faktora supstituiše. Mogu se uključiti različite vrste terapija, kao što su imunoglobulini, koncentrat von Vilebrand faktora, rituksimab (monoklonsko antitelo) ili antiangiogena terapija. (41)

Postoji samo jedna terapijska opcija kada je u pitanju lečenje stečenog tip 2A von Vilebrand sindroma i pratećeg krvarenja, a to je popravljjanje izvora koji dovodi do traume krvi i abnormalno visokih sila smicanja. Takođe, jedna studija koju su sprovedi *Bander* i saradnici na kohorti od 114 pacijenata identifikovala je još jedno patofiziološko objašnjenje za povećanje koncentracije vWF nakon hirurškog zahvata, a to je da koncentracije enzima ADAMTS-13 opadaju nakon operacije što rezultira porastom visokomolekularnih multimeru vWF u krvi, pri čemu povećanje ovih multimeru odražava proporciju smanjenja stenoze na nivou aortne valvule. (52) *Kapila* i saradnici su u svom prikazu slučaja Hejdeovog sindroma takođe podržali konotaciju da gotovo isključivo zamena aortnog zaliska može izlečiti ovo stanje. (53)

Pacijenti koji su kandidati za zamenu aortne valvule, nakon adekvatne intervencije doživljavaju brzu obnovu normalnih koncentracija multimeru vWf. Ovakav rezultat se može očekivati kod gotovo svih pacijenata koji se podvrgavaju hirurškoj korekciji AS. (34) Kod ovih pacijenata doleži do brze rezolucije biohemijskih i kliničkih parametara stečenog vW sindroma, što rezultira prestankom krvarenja. Međutim, vreme od dijagnoze ovog sindroma do samog hirurškog zahvata može biti dugo (obzirom na kriterijume koji definišu kandidate za zamenu valvule), pa tako pacijenti mogu doživeti više epizoda gastrointestinalnog krvarenja pre svoje operacije. Do definitivne hirurške intervencije, simptomi krvarenja mogu se lečiti koncentratima vWf/faktora VIII (FVIII), ali to često nije efikasno, a krvarenje može dodatno biti podstaknuto istovremenom primenom antiagregacionih ili antikoagulantnih lekova koji se u globalu koriste kod ovih pacijenata obzirom na povećan rizik formiranja trombnih masa na terenu oštećenih (kalcifikovanih) valvula. (37)

Obzirom na dramatično proširivanje mogućnosti hirurškog i manje invazivnog, transkateterskog lečenja valvularnih bolesti, u kliničkoj praksi se treba redovno razmatrati mogućnost lečenja stečenog tipa 2A von Vilebrand sindroma razvijenog kod osoba sa visokim stepenom aortne stenoze. Kako lečenje na nivou same valvule jedino daje odgovarajuće rezultate, tako da sam izbor hirurškog pristupa koji je korišćen ne dovodi do razlike u krajnjim rezultatima i laboratorijskim vrednostima, konačno poboljšanje vrednosti vWf u plazmi ne zavisi od tehnike koja se koristi. Ključno je smanjenje turbulentog protoka krvi na nivou same valvule koji zapravo dovodi do posledične degradacije visokomolekularnih multimeru, kao i totalne vrednosti samog faktora, sa poboljšanjem laboratorijskih parametara VIII faktora koagulacije. Kada način protoka krvi kroz valvulu nije kompromitovan, vrednosti faktora se ne menjaju. (51)

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi preoperativnu biološku aktivnost von Vilebrandovog faktora kod bolesnika sa hemodinamski značajnom aornom stenozom;
2. Utvrditi odnos preoperativne težine aortne stenozе i apsolutnih vrednosti PT, PTT i von Vilebrandovog faktora;
3. Utvrditi odnos preoperativne vrednosti hemoglobina, eritrocita, trombocita i intenziteta postoperativnog krvarenja kod bolesnika sa aornom stenozom;
4. Uporediti preoperativnu i postoperativnu aktivnost von Vilebrandovog faktora.

3. MATERIJAL I METODE RADA

3.1. Vreme i mesto istraživanja

Studija je sprovedena u Univerzitetskom Kliničkom centru Srbije na Klinici za kardiohirurgiju u Beogradu, Srbija. Podaci o pacijentima prikupljeni su u periodu od 1. aprila 2019. godine do 30. juna 2020. godine.

3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja

Ispitanici, odnosno jedinice posmatranja bili su ispitanici koji su bolovali od srčanih oboljenja. Studija je obuhvatila 203 pacijenata od kojih su 131 (64,5%) muškog pola i 72 (35,5%) ženskog pola. Ispitanici su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu činili su pacijenti sa izolovanom, hemodinamski značajnom aornom stenozom 102 (49,8%), dok su kontrolnu grupu činili su pacijenti koji su imali samo koronarnu arterijsku bolest srca 101 (49,8%).

Kriterijumi za uključenje u studiju:

- Pacijenti stariji od 18 godina
- Pacijenti koji su imali hemodinamski značajnu aortnu stenozu
- Pacijenti koji su bolovali od koronarne arterijske bolesti srca

Kriterijumi za isključenje iz studije:

- Pacijenti mlađi od 18 godina
- Pacijenti sa blagom aornom stenozom i/ili prisustvo druge valvurane bolesti

Autori baze podataka su potpisali dokument kojim garantuju da će sve podatke koje su dobili od ovih pacijenata koristiti u skladu sa etičkim standardima i da će identitet ispitanika biti u potpunosti sakriven. Studija je odobrena u saglasnosti sa Etičkim komitetom Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu (odluka broj 29/XII-6).

3.3. Klinička metodologija

Svim pacijentima je, pre operacije, na Klinici za kardiohirurgiju uzeta detaljna anamneza, a zatim urađen fizikalni i kardiološki pregled.

Anamnestički podaci, kao i porodična anamneza o metaboličkim i kardiovaskularnim poremećajima, pogotovo anamneza hemoragijske dijateze unutar šest meseci, su detaljno uzeti. Pacijentima je izmerena telesna visina, telesna težina, te je na osnovu toga izračunat BMI (*body mass index*) i zabeležen u bazi. Indeks telesne mase (engl. *Body Mass Index, BMI*) je metoda računanja uhranjenosti. Izračunava se tako što se telesna masa osobe u kilogramima podeli sa kvadratom visine u metrima. Telesna visina merena je u stojećem položaju uz pomoć štapnog metra sa kliznom daščicom. Telesna težina merena je vagom za telesnu težinu. Pacijentima je nakon toga, izmeren sistolni i dijastolni arterijski pritisak živinim manometrom za merenje krvnog pritiska, u sedećem položaju. Telesna temperatura je merena svakodnevno, kliničkim digitalnim termometrom, postavljanjem aparata

na kožu aksile pacijenta i očitavanjem vrednosti nakon 5 minuta. Normalnom telesnom temperaturom smatrala se vrednost između 36,6 do 37,2 ° C. Diureza merena i beležena pomoću kateterizacije mokraćne bešike.

Takođe, u sklopu preoperativne pripreme, su urađeni i osnovni biohemijski i hematološki laboratorijski parametri, skrining parametara hemostaze i parametri biološke aktivnosti vWf.

Biohemijski i hematološki parametri laboratorije su obuhvatali:

- Eritrociti
- Hemoglobin
- Fibrinogen
- Trombociti
- Leukociti
- MCV
- Urea
- Kreatinin
- Glukoza
- AST
- ALT

Parametri hemostaze:

- vreme krvarenja (PT)
- broj trombocita
- protombinsko vreme (PTT)
- aktivirano parcijalno tromoplastinsko vreme (aPTT)

Parametri biološke aktivnost vWf

- vWf Ag
- vWf act.
- vWf act. /vWf Ag
- FVIII:C
- fibrinogen

Kod pacijenata koji boluju od aortne stenozе je urađena i ehokardiografija. Ehokardiografija je zlatni standard u evaluaciji težine aortne stenozе i nudi brzu i preciznu procenu strukture i funkcije aortnog zaliska. Morfološki i funkcionalni ehokardiografski parametri nativne aortne valvule koji su evaluirani kod pacijanata su: srednji i maksimalni transvalvularni gradijent, efektivna površina otvaranja aortnog zaliska i trenje zida. Hemodinamska procena aortne stenozе urađena je Doppler ultrazvukom mereći brzinu protoka i računajući gradijent između njih.

Hirurška tehnika

Nakon preoperativne pripreme, pacijenti su podvrgnuti različitim vrstama operacije. Od tipova operacija rađene su hirurška zamena aortnog zaliska i aortokoronarni *bypass*.

Obe operacije rađene su u uslovima opšte anestezije i uz pomoć mašine za vantelesni krvotok.

Zamena aortnog zaliska počinje medijalnom sternotomijom i otvaranjem perikarda, nakon čega se sistemski ordinira heparin i plasira arterijska i venska kanila radi uspostavljanja kardiopulmonalnog bajpasa. Po uspostavljanju punog protoka kardiopulmonalnog bajpasa, aorta se klemuje poprečnom klemom i u koren aorte se ordinira rastvor kardioplegične solucije kako bi se srce zaustavilo u

dijastolnoj fazi. Nakon aortotomije i hirurškog uklanjanja bolesnog aortnog zaliska, postavljaju se šavovi na aortni anulus i implantira se mehanička aortna valvula. Po završenoj implantaciji mehaničkog zaliska na aorti, hirurški se zatvori mesto aortotomije. Deaeracijom srca i puštanjem poprečne kleme sa aorte, pristupa se uspostavljanju srčanog ritma nakon čega sledi vađenje venske i arterijske kanile i odvajanje pacijenta od kardiopulmonalnog bajpasa. Sistemski se ordinira protamin-sulfat koji služi kao antidot heparinu. Po završenoj kontroli hemostaze, drenira se medijastinum i zatvara operativna rana.

Kod aortokoronarnog bajpasa, pristupa se sličnoj metodi medijalne sternotomije i otvaranju perikarda. Međutim, prilikom ovog operativnog zahvata u istom aktu se prepariše i vadi leva arterija mamarija, kao i vena *Saphena magna* iz donjih ekstremiteta. Po hirurškoj sanaciji donjih ekstremiteta, plasiraju se kanile, postavlja poprečna klema na aorti i širi se bajpas distalnih anastomoza na srcu i proksimalnih anastomoza na aorti. Po završenom hirurškom šivenju anastomoza, skidaju se kleme, proverava hemostaza i uspostavlja se natrag srčani rad. Po uspostavljanju srčanog rada, plasiraju se žice privremenog pejsmejкера.

U postoperativnom period, pacijenti se intenzivno prate 24-48h. Praćeni su sledeći parametri: postoperativno krvarenje (na 4, 12, 24 sata i ukupno); ponovljeni su osnovni biohemijski i hematološki laboratorijski parametri i parametri hemostaze (48 sati nakon operacije), kao i parametri biološke aktivnosti vWf i to: 30 dana nakon operacije i ponovo nakon 6 meseci, kao i morfološki i funkcionalni ehokardiografski parametri aortne proteze.

3.4. Statistička analiza

U studiji su korišćene dve metode, deskriptivna i analitička.

Od deskriptivnih, korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana, mod)
- mere disperzije (standardna devijacija, varijansa, interval varijacije)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti.

Od testova razlike korišćeni su parametarski i neparametarski testovi.

Parametarski testovi korišćeni u ovoj studiji su t test i analiza varijanse ponovljenih merenja (ANOVA), kako bi se odredila prosečna promena laboratorijskih vrednosti uočenih kod pacijenata.

Neparametarski testovi korišćeni u ovoj studiji su Mann-Whitney U test, Hi-kvadrat i Fišerov test. Korišćeni su za testiranje razlike između grupa po nominalnim obeležjima posmatranja.

Za analizu povezanosti korišćena je korelaciona analiza. Korelaciona analiza korišćena u ovoj studiji je Pirsonova (linearna), koja je korišćeni za procenu korelacije između preoperativne težine AS i biološke aktivnosti vWf, kao i biološke vrednosti vWf pre operacije i intenziteta postoperativnog krvarenja kod pacijanta sa AS.

Sve p vrednosti manje od 0.05 su smatrane statistički značajnim. Svi podaci su analizirani korišćenjem SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) i R 3.4.2. ((R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

4. REZULTATI

Studija je obuhvatila 203 pacijenta, od kojih je 131 pacijent muškog pola (64,5%) i 72 ženskog pola (35,5%). Pacijenti su podeljeni u dve grupe, 102 pacijenta (50,2%) su bolovala od aortne stenozе, dok je preostalih 101 (49,8%) bilo u grupi pacijenata samo sa CAD.

Prosečna starost za sve pacijente bila je $65,9 \pm 8,5$ (raspon 33-82 godine).

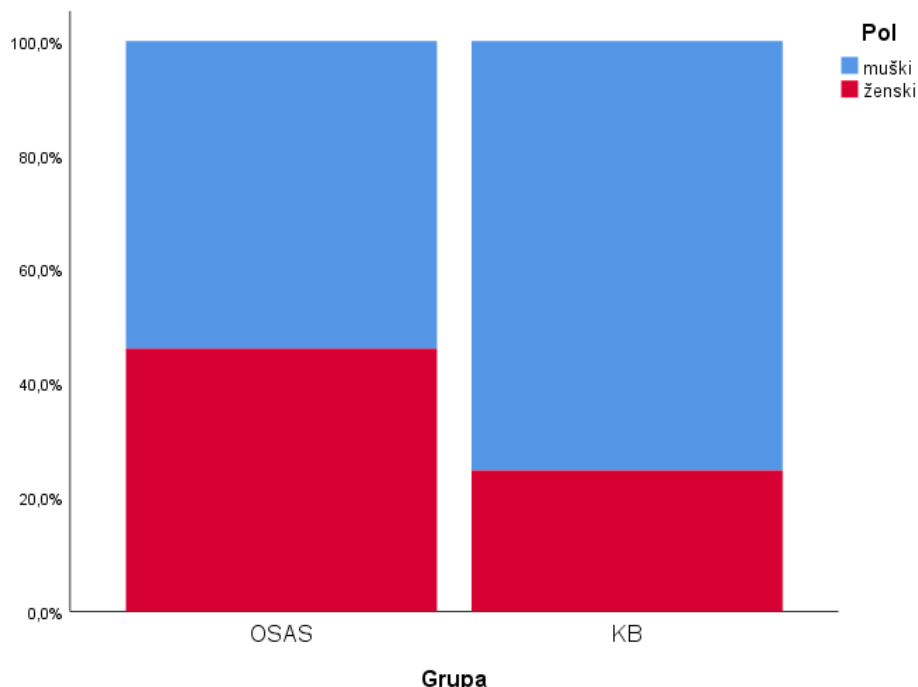
4.1. Distribucija pacijenata prema polu

Distribucija pacijenata prema ispitivanim grupama u odnosu na pol prikazana je u tabeli 1.

Tabela 1. Distribucija pacijenata prema ispitivanim grupama u odnosu na pol

Grupa		Pol		Ukupno
		muški	ženski	
OSAS	N	55	47	102
	%	53,9%	46,1%	100,0%
KB	N	76	25	101
	%	75,2%	24,8%	100,0%
Ukupno	N	131	72	203
	%	64,5%	35,5%	100,0%

Iz tabele se vidi da je veći procenat muškaraca (oko 20%) koji su imali koronarnu bolest nego u grupi pacijenata sa aortnom stenozom. Međutim, broj žena je skoro duplo veći kod pacijenta sa aortnom stenozom. Analizirajući ove podatke Hi-kvadrat testom utvrđeno je da ima statistički značajne razlike između grupa po polu ($\chi^2=10,084$; $p=0,001$). Distribucija pacijenata prikazana je i grafički (Grafikon 1).



Grafikon 1. Distribucija pacijenata po polu u odnosu na grupe

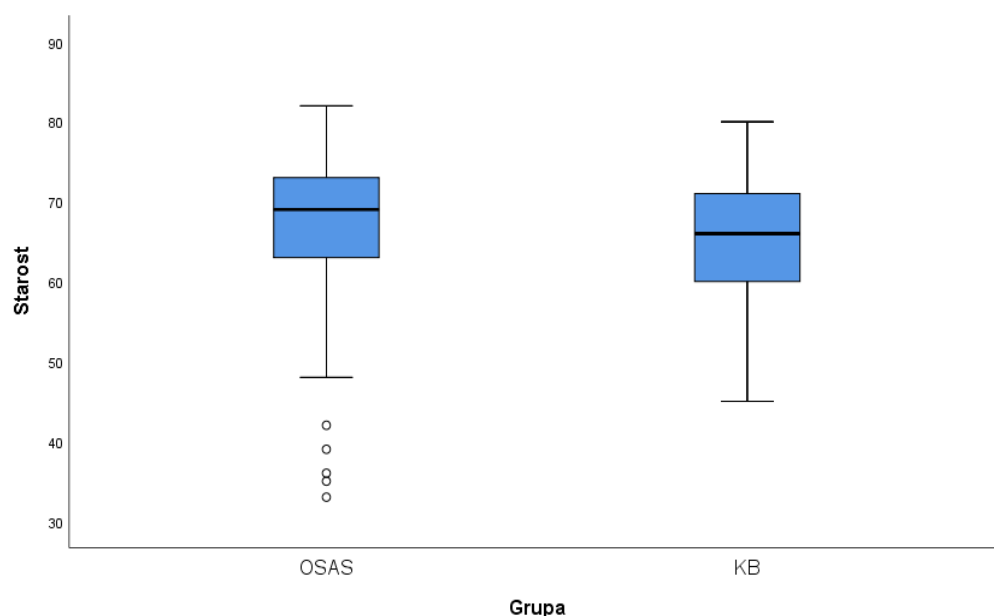
4.2. Distribucija pacijenata prema starosti

Deskriptivna statistika varijable starosti po grupama prikazana je u tabeli 2.

Tabela 2. Starost pacijenata po ispitivanim grupama

Grupa		N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
Grupa	OSAS	102	66,78	9,515	69,00	33	82
	KB	101	65,07	7,390	66,00	45	80
Ukupno		203	65,93	8,546	68,00	33	82

Uočava se da se radi o gotovo identičnim prosečnim vrednostima, varijabilitetu, medijanama i rasponu vrednosti. Iz tabele se vidi da je najmlađi pacijent imao 33 godine, što odgovara kriterijumima za uključanje u studiju. Testirajući ove podatke t testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa po prosečnoj starosti ($t=1,433$; $p=0,153$). Prosečna starost pacijenata prikazana je na grafikonu 2.



Grafikon 2. Starost pacijenata po grupama

4.3. Distribucija pacijenata prema antropometrijskim karakteristikama

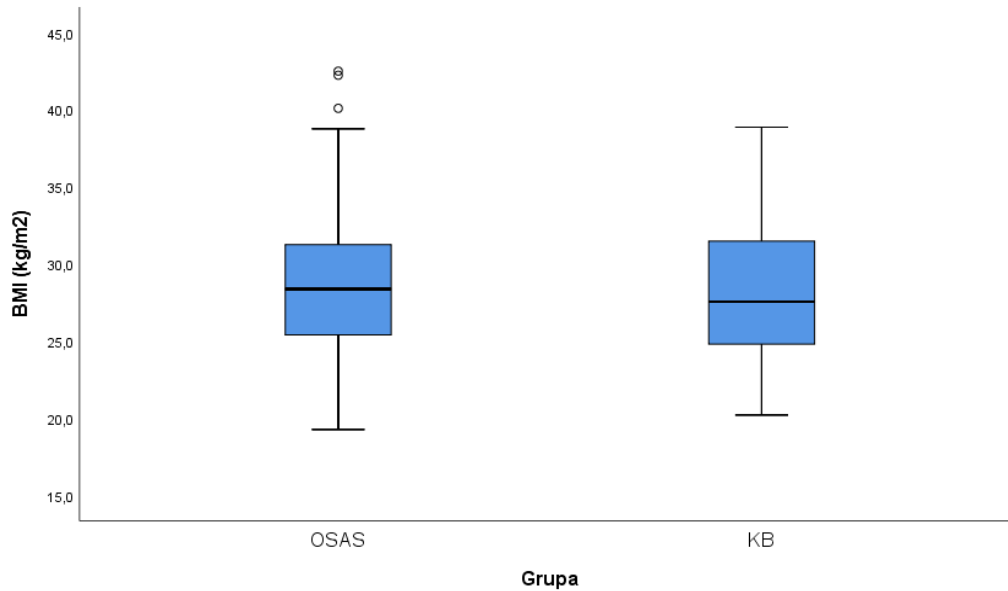
Svim pacijentima izmjerena je telesna težina, telesna visina i na osnovu dobijenih vrednosti izračunat BMI. Podaci su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Distribucija pacijenata prema telesnoj visini, težini i BMI

	Grupa	N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
TT (kg)	OSAS	102	82,41	15,488	80,00	50	160
	KB	101	83,54	14,000	83,00	54	118
	Ukupno	203	82,98	14,741	80,00	50	160
TV (cm)	OSAS	102	169,22	9,108	170,00	148	194
	KB	101	172,44	9,373	175,00	150	190
	Ukupno	203	170,82	9,358	172,00	148	194
BMI (kg/m ²)	OSAS	102	28,776	4,7257	28,375	19,3	42,5
	KB	101	28,037	3,7966	27,556	20,2	38,9
	Ukupno	203	28,408	4,2941	27,774	19,3	42,5

Tabelarni prikaz ukazuje da su prosečne vrednosti antropometrijskih parametara veće u grupi pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću, u odnosu na pacijente koji boluju od aortne stenoze. Naime, pacijenti sa CAD, imaju veću i telesnu masu i telesnu visinu, za razliku od indeksa telesne mase gde je BMI manji nego kod pacijenata sa AS. Analizirajući ove podatke t testom utvrđeno je da nema

statistički značajne razlike između grupa po BMI ($t=1,226$; $p=0,222$). Distribucija pacijenata po grupama prema indeksu telesne mase prikazana je i grafički (Grafikon 3).



Grafikon 3. Distribucija pacijenata po grupama u odnosu na indeks telesne mase

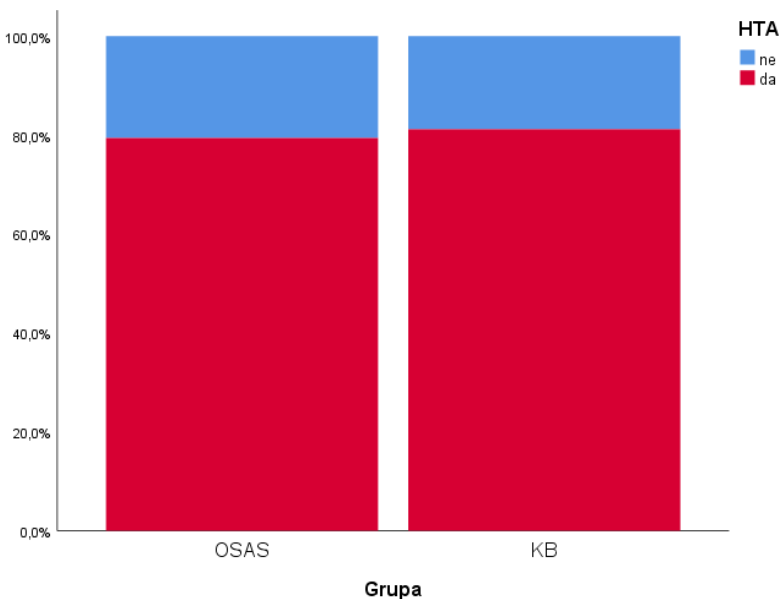
4.4. Distribucija pacijenata prema arterijskoj hipertenziji

Svim pacijentima je meren arterijski krvni pritisak. Deskriptivna statistika ispitivanog parametra po grupama prikazana je u tabeli 4.

Tabela 4. Arterijski krvni pritisak

Grupa		HTA		Ukupno
		ne	da	
OSAS	N	21	81	102
	%	20,6%	79,4%	100,0%
KB	N	19	82	101
	%	18,8%	81,2%	100,0%
Ukupno	N	40	163	203
	%	19,7%	80,3%	100,0%

Iz table se vidi da je prisustvo, odnosno odsustvo povećanog krvnog pritiska slična između testirane dve grupe, te nema statistički značajne razlike ($\chi^2=0,101$; $p=0,750$). Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na povišeni krvni pritisak prikazana je i grafički (Grafikon 4).



Grafikon 4. Povišen arterijski krvni pritisak po grupama

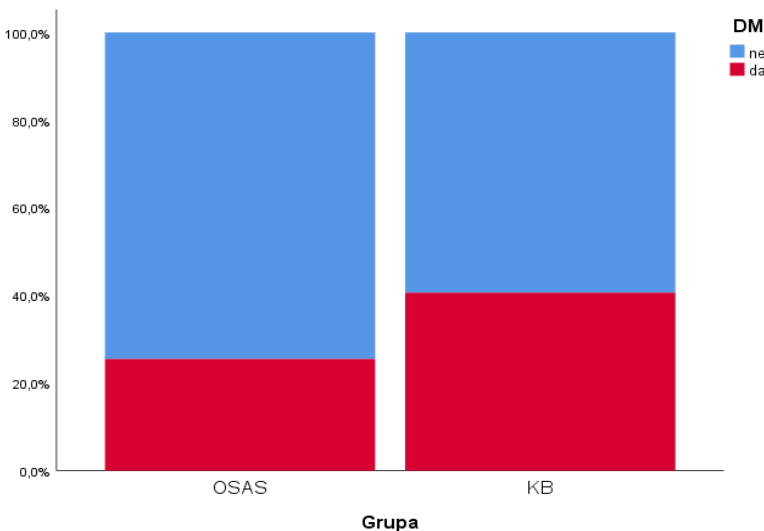
4.5. Distribucija pacijenata prema Diabetes melitusu

Svim pacijentima uzeta je anamneza o prisustvu dijabetesa melitusa kao pridružene bolesti. Distribucija pacijenata u odnosu na navedeni parametar prikazana je u tabeli 5.

Tabela 5. Distribucija pacijenata prema pozitivnoj anamnezi DM

Grupa		DM		Ukupno
		ne	da	
OSAS	N	76	26	102
	%	74,5%	25,5%	100,0%
KB	N	60	41	101
	%	59,4%	40,6%	100,0%
Ukupno	N	136	67	203
	%	67,0%	33,0%	100,0%

Iz tabele se vidi da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=5,236$; $p=0,022$) u distribuciji pacijenata koji imaju pozitivnu anamnezu na dijabetes. Naime, pacijenti koji boluju od CAD imaju značajno češće dijabetes za razliku od pacijenata koji boluju od AS. Distribucija pacijenata sa DM po grupama prikazana je i grafički (Grafikon 5).



Grafikon 5. Distribucija pacijenata sa DM po grupama

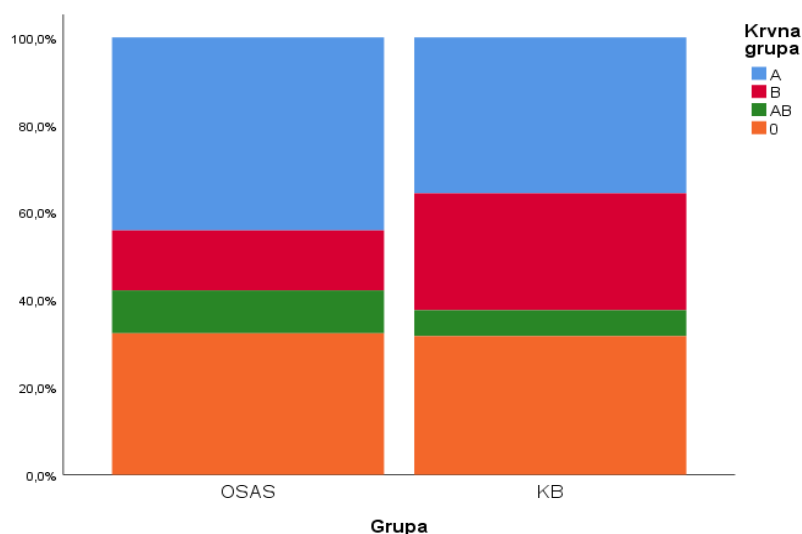
4.6. Distribucija pacijenata prema krvnoj grupi

Prilikom preoperativne pripreme, pacijentima je određena krvna grupa i Rh faktor. Distribucija pacijenata u odnosu na navedeni parametar i po grupama prikazana je u tabeli 6.

Tabela 6. Distribucija pacijenata prema krvnoj grupi i ispitivanoj grupi

Grupa		Krvna grupa				Ukupno
		A	B	AB	0	
OSAS	N	45	14	10	33	102
	%	44,1%	13,7%	9,8%	32,4%	100,0%
KB	N	36	27	6	32	101
	%	35,6%	26,7%	5,9%	31,7%	100,0%
Ukupno	N	81	41	16	65	203
	%	39,9%	20,2%	7,9%	32,0%	100,0%

Tabelarni prikaz ukazuje da su krvne grupe A, AB i 0 preovladavale kod pacijenata sa AS, dok je krvna grupa B češća kod pacijenata sa koronarnom bolešću. Analizirajući ove podatke utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa prema krvnoj grupi ($\chi^2=6,133$; $p=0,105$). Distribucija pacijenata po grupama prikazana je i grafički (Grafikon 6).



Grafikon 6. Distribucija pacijenata po grupama i krvnoj grupi

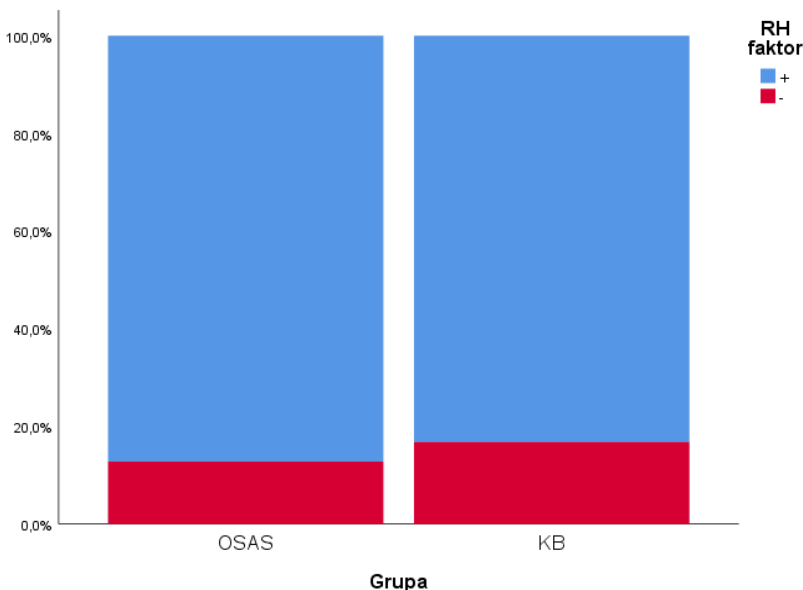
4.7. Distribucija pacijenata prema Rh faktoru

Pacijentima je pored krvne grupe, određivan i Rh faktor. U tabeli 7 prikazana je distribucija navedenog faktora po grupama.

Tabela 7. Distribucija pacijenata prema Rh faktoru i ispitivanoj grupi.

Grupa		RH faktor		Ukupno
		+	-	
OSAS	N	89	13	102
	%	87,3%	12,7%	100,0%
KB	N	84	17	101
	%	83,2%	16,8%	100,0%
Ukupno	N	173	30	203
	%	85,2%	14,8%	100,0%

Analizirajući tabelu, znatno je više pacijenata bilo Rh pozitivno, ali bez statističke značajnosti između grupa ($\chi^2=0,673$; $p=0,412$). Navedena distribucija prikazana je i grafički, grafikonom 7.



Grafikon 7. Distribucija pacijenata po grupama i Rh faktoru

Parametri hemostaze

4.8. Distribucija pacijenata prema vrednostima PTT

Svim pacijentima je mereno protrombinsko vreme (PTT) pre operacije i 48h nakon operativnog zahvata. Podaci su analizirani i distribuirani prema ispitivanoj grupi u tabelama 8 i 9.

Tabela 8. PTT preoperativno i 48h postoperativno

		N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum	
Grupa	OSAS	preop.	101	29,198	3,5750	29,000	21,0	37,0
		48h postop.	101	34,452	8,0784	34,100	19,9	88,5
	KB	preop.	100	29,320	3,3751	29,000	21,0	37,0
		48h postop.	100	27,867	4,5838	26,700	20,2	48,1
Ukupno	preop.	201	29,259	3,4688	29,000	21,0	37,0	
	48h postop.	201	31,176	7,3435	30,400	19,9	88,5	

Tabela 9. Δ PTT po grupama i ukupno

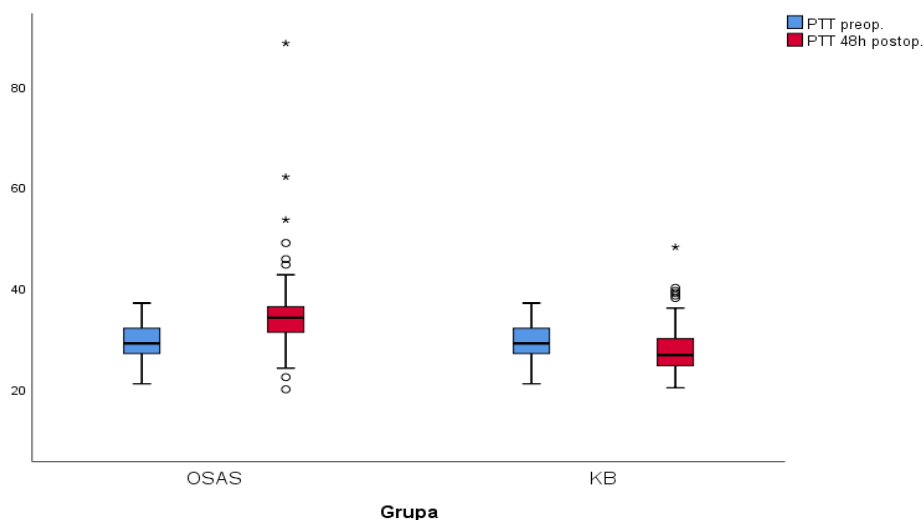
	Grupa	N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
ΔPTT	OSAS	101	5,2545	9,03814	4,9000	-12,10	58,50
	KB	100	-1,4530	5,58623	-2,2000	-12,90	19,10
	Ukupno	201	1,9174	8,22158	,8000	-12,90	58,50

Na osnovu rezultata ANOVA ponovljenih merenja utvrđeno je da postoji značajna promena kod svih pacijenata zajedno ($F=12,835$; $p<0,001$; $Eta_{part}^2=0,061$), a postoji i statistički značajan uticaj grupe na promenu vrednosti ($F=39,960$; $p<0,001$; $Eta_{part}^2=0,167$).

Naknadnim poređenjima između grupa na svakom merenju posebno, utvrđeno je da nema značajne razlike između grupa na prvom merenju ($p=0,804$), ali postoji na drugom merenju ($p<0,001$).

Poređenjem merenja u okviru svake grupe posebno, odnosno testiranjem promene u svakoj grupi ponaosob, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti u grupi OSAS ($p<0,001$), ali nema u grupi KB ($p=0,055$). Treba napomenuti da je ova razlika u grupi KB na samoj granici konvencionalnog nivoa značajnosti pa se treba uzeti u dalje razmatranje.

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 8).



Grafikon 8. PTT preoperativno i 48h postoperativno

4.9. Distribucija pacijenata prema vrednostima PT

Pacijentima je mereno vreme krvarenja (PT) preoperativno i 48h nakon operacije. Navedeni parametar po grupama prikazan je u tabeli 10 i 11.

Tabela 10. PT preoperativno i 48h postoperativno

		N	AS	SD	Medijana	Perc. 25	Perc. 75
PT preop.		201	13.26	1.98	13.00	12.00	15.00
PT 48h postop.		201	15.92	6.29	13.10	12.30	16.90
Grupa OSAS	PT preop.	101	13.66	2.01	14.00	12.00	15.00
	PT 48h postop.	101	19.21	7.34	16.80	13.50	23.40
KB	PT preop.	100	12.86	1.87	12.00	12.00	14.00
	PT 48h postop.	100	12.61	1.88	12.35	11.75	13.10
Grupa OSAS	ΔPT	101	5.55	7.46	3.90	-2.0	9.50

KB	Δ PT	100	-0.25	2.55	.10	-1.70	1.30
----	-------------	-----	-------	------	-----	-------	------

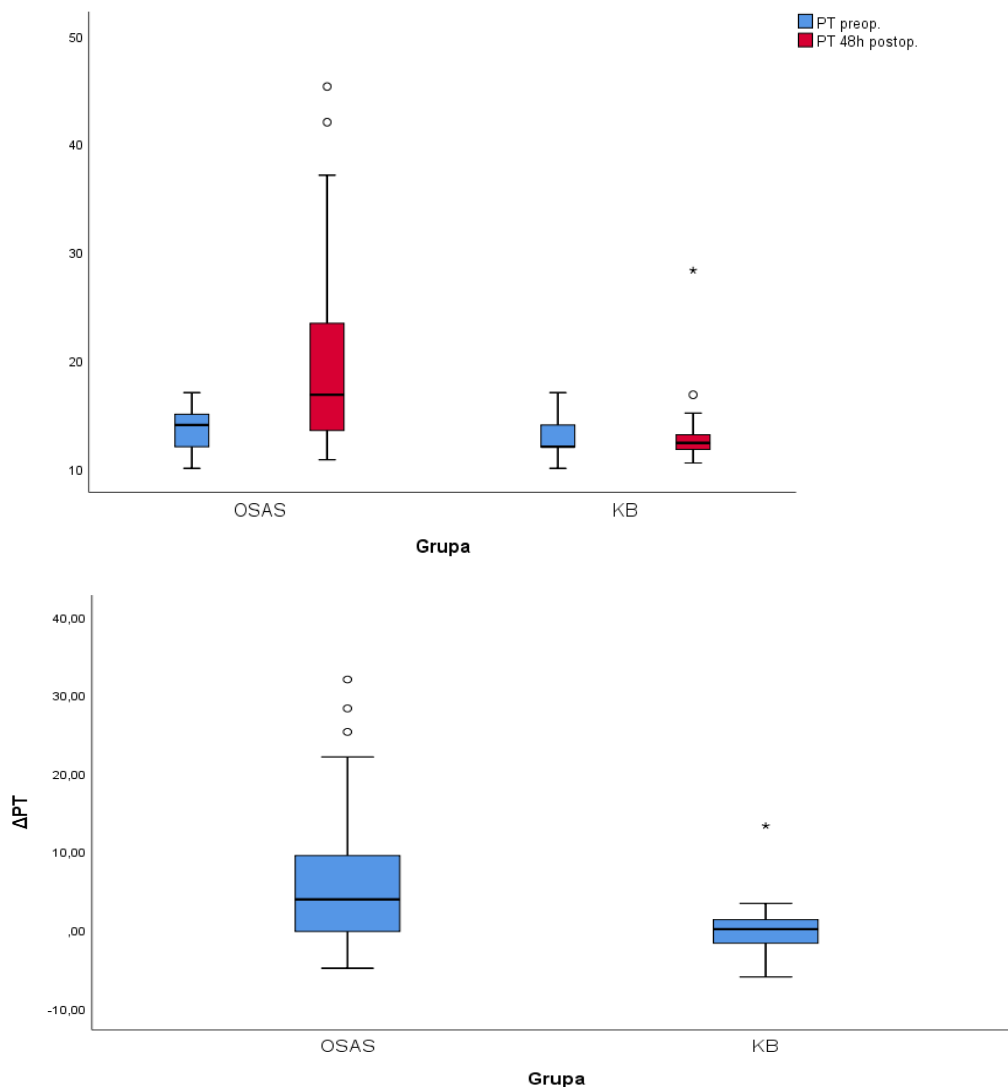
Tabela 11. Δ PT po grupama

	Grupa	N	AS	SD	Medijana	Perc. 25	Perc. 75
Δ PT	OSAS	101	5.6	7.5	3.9	-0.2	9.5
	KB	100	-0.3	2.5	.1	-1.7	1.3

Postoji statistički značajna razlika između grupa po vrednostima PT preoperativno (MW $Z=-2,808$; $p=0,005$), po PT 48h postoperativno (MW $Z=-8,765$; $p<0,001$), kao i po vrednostima delta PT (MW $Z=-6.384$; $p<0,001$).

Poredeći vrednosti pre-posle kod svih ispitanika zajedno, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti ($Z=-4,819$; $p<0,001$).

Kada se ista analiza podeli po ispitivanim grupama utvrđeno je da je promena značajna u grupi OSAS ($Z=-6,430$; $p<0,001$), ali nije u grupi KB ($Z=-0.855$; $p=0,393$). Rezultati su prikazani i grafički (Grafikon 10 i 11).



Grafikon 10 i 11. PT i Δ PT po grupama preoperativno i 48h postoperativno

4.10. Distribucija pacijenata prema vrednostima trombocita

Svim pacijentima je meren broj trombocita pre i 48h postoperativno. Podaci su prikazani u tabeli 12 i 13.

Tabela 12. Trombociti preoperativno i 48h postoperativno

		N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
Grupa	OSAS preop.	101	214,75	61,348	209,00	3	509
	OSAS 48h postop.	101	174,72	77,604	161,00	16	460
	KB preop.	100	226,38	62,777	224,50	3	490
	KB 48h postop.	100	199,66	77,715	181,00	80	519
Ukupno	preop.	201	220,54	62,182	217,00	3	509
	48h postop.	201	187,13	78,468	177,00	16	519

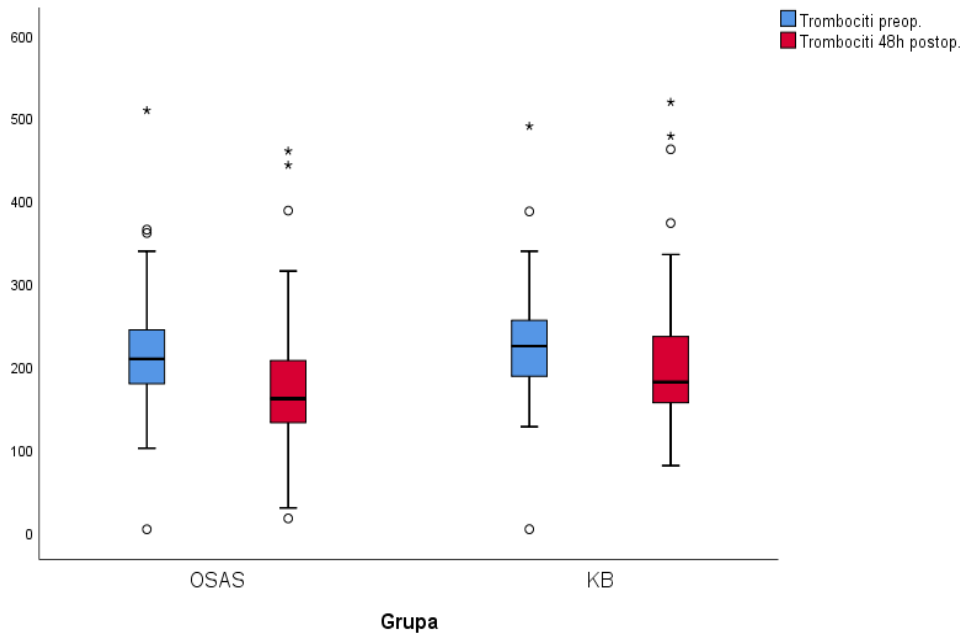
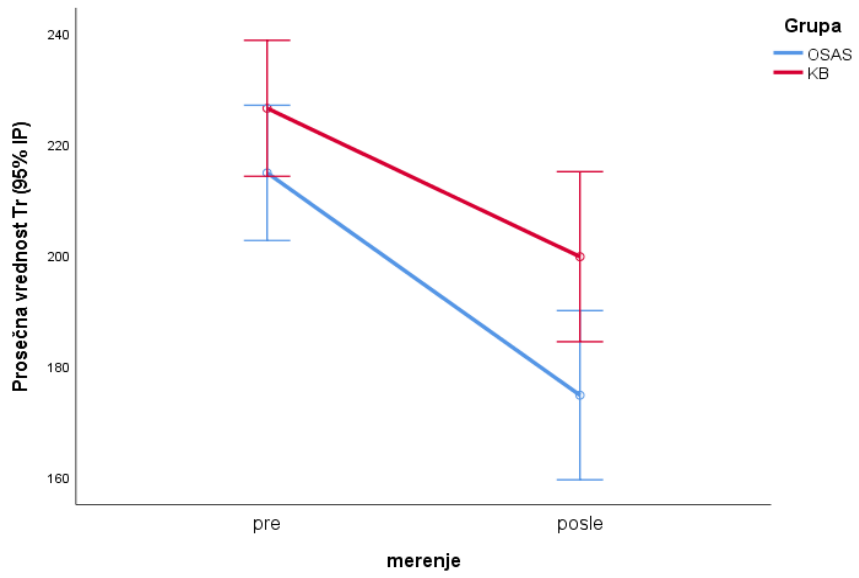
Tabela 13. Δ Tr po grupama

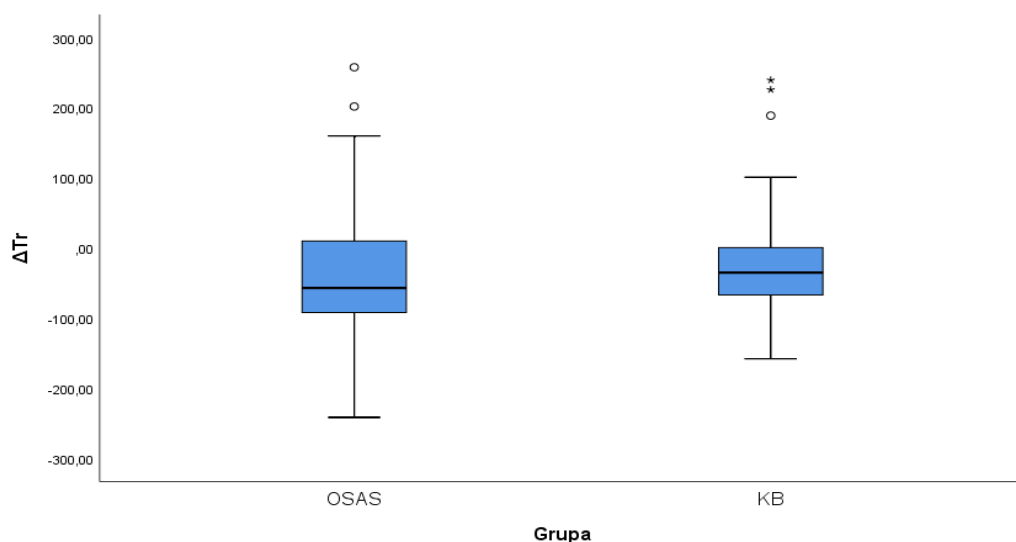
Grupa	N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
OSAS	101	-40,0386	85,15052	-57,0000	-241,70	258,00
KB	100	-26,7230	67,63421	-35,0000	-158,00	239,70
Ukupno	201	-33,4139	77,03359	-42,0000	-241,70	258,00

Na osnovu rezultata ANOVA ponovljenih merenja utvrđeno je da postoji značajna promena kod svih pacijenata zajedno ($F=37.873$; $p<0,001$; $E_{\text{part}}^2=0,160$), a ne postoji statistički značajan uticaj grupe na promenu vrednosti ($F=1.505$; $p=0,221$; $E_{\text{part}}^2=0,008$).

Naknadnim poređenjima između grupa na svakom merenju posebno, utvrđeno je da ne postoji značajna razlike između grupa na prvom merenju ($p=0,186$), ali postoji na drugom merenju ($p=0,024$).

Poređenjem merenja u okviru svake grupe posebno, odnosno testiranjem promene u svakoj grupi ponaosob, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti u grupi OSAS ($p<0,001$), kao i u grupi KB ($p=0,001$). Rezultati su prikazani i grafički (Grafikon 12,13 i 14).





Grafikon 12,13 i 14. Trombociti i ΔTr po grupama preoperativno i 48h postoperativno

4.20. Distribucija pacijenata prema vrednostima eritrocita

Svim pacijentima je meren broj eritrocita pre i 48h postoperativno. Podaci su prikazani u tabeli 14 i 15.

Tabela 14. Broj eritrocita preoperativno i 48h postoperativno

		N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum	
Grupa	OSAS	preop.	101	4,5511	,51402	4,5500	3,04	6,04
		48h postop.	101	3,2576	,40812	3,2400	2,11	4,84
	KB	preop.	100	4,6713	,59817	4,6900	1,51	5,94
		48h postop.	100	3,3265	,42735	3,2800	2,39	4,61
Ukupno	preop.	201	4,6109	,55933	4,6000	1,51	6,04	
	48h postop.	201	3,2919	,41818	3,2600	2,11	4,84	

Tabela 15. ΔEr po grupama

Grupa	N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
OSAS	101	-1,2935	,46737	-1,2800	-2,64	,27
KB	100	-1,3448	,60734	-1,4500	-2,64	2,02

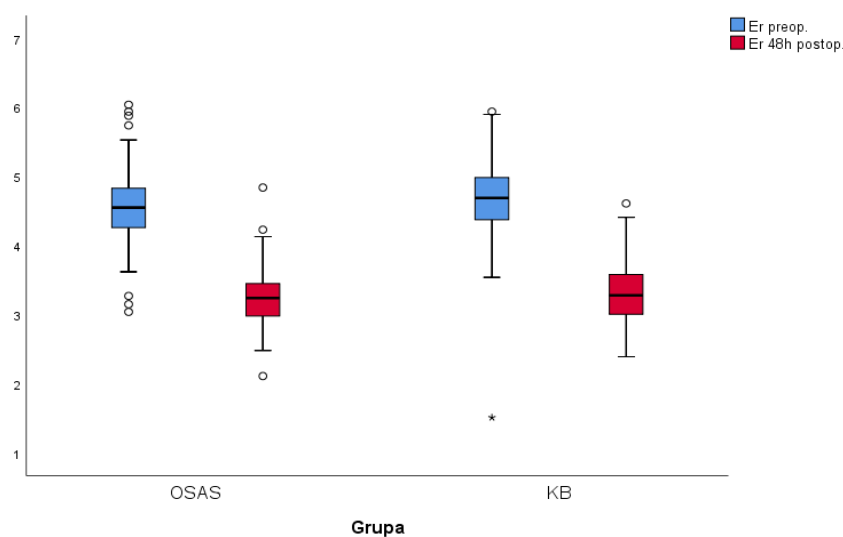
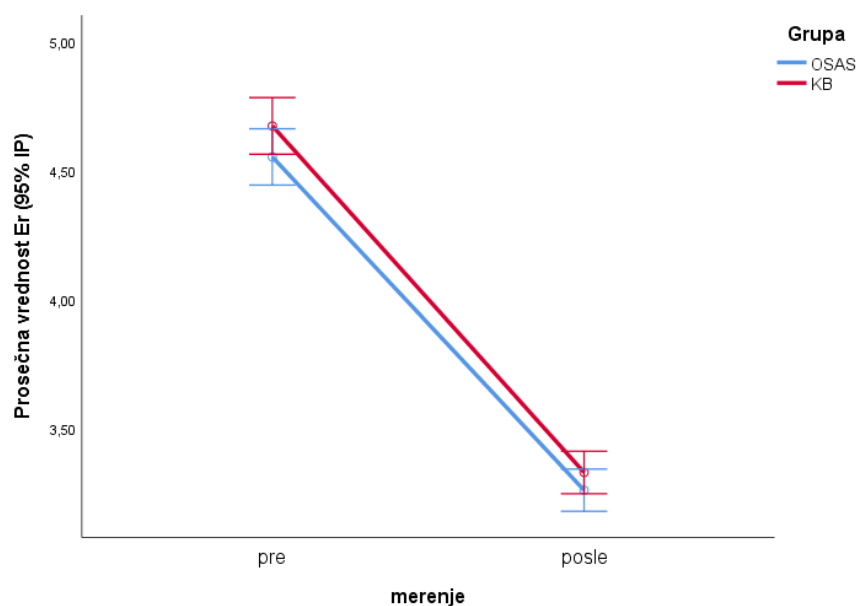
Ukupno	201	-1,3190	,54080	-1,3700	-2,64	2,02
--------	-----	---------	--------	---------	-------	------

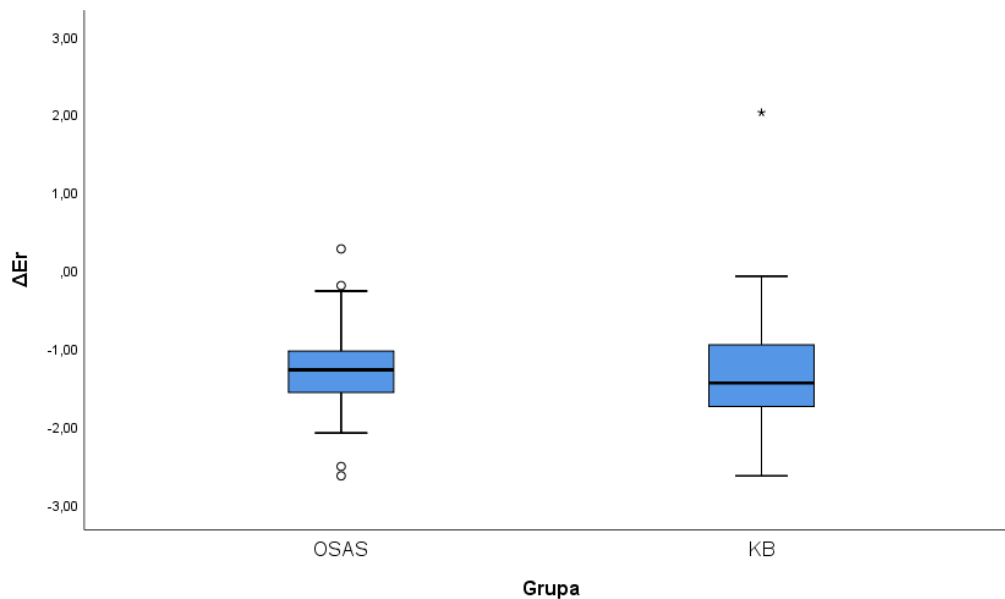
Na osnovu rezultata ANOVA ponovljenih merenja utvrđeno je da postoji značajna promena kod svih pacijenata zajedno ($F=1192,615$; $p<0,001$; $\text{Eta}_{\text{part}}^2=0,857$), ali ne postoji statistički značajan uticaj grupe na promenu vrednosti ($F=0,452$; $p=0,502$; $\text{Eta}_{\text{part}}^2=0,002$).

Naknadnim poređenjima između grupa na svakom merenju posebno, utvrđeno je da nema značajne razlike između grupa na prvom merenju ($p=0,128$), kao ni na drugom merenju ($p=0,244$).

Poređenjem merenja u okviru svake grupe posebno, odnosno testiranjem promene u svakoj grupi ponaosob, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti u grupi OSAS ($p<0,001$), kao i u grupi KB ($p<0,001$).

Rezultati su prikazani i grafički (Grafikon 15,16 i 17).





Grafikon 15,16,17. Broj eritrocita i ΔE_r po grupama preoperativno i 48h postoperativno

4.21. Distribucija pacijenata prema vrednostima hemoglobina

Svim pacijentima je merena je vrednost hemoglobina preoperativno i 48h postoperativno. Podaci su prikazani u tabeli 16 i 17.

Tabela 16. Vrednost hemoglobina preoperativno i 48h postoperativno

		N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum	
Grupa	OSAS	preop.	101	136,33	14,395	136,00	88	167
		48h postop.	101	97,01	11,259	96,00	76	127
	KB	preop.	100	139,59	14,815	141,00	94	178
		48h postop.	100	98,73	12,210	97,00	78	136
Ukupno	preop.	201	137,95	14,661	139,00	88	178	
	48h postop.	201	97,87	11,744	97,00	76	136	

Tabela 17. ΔHgb po grupama

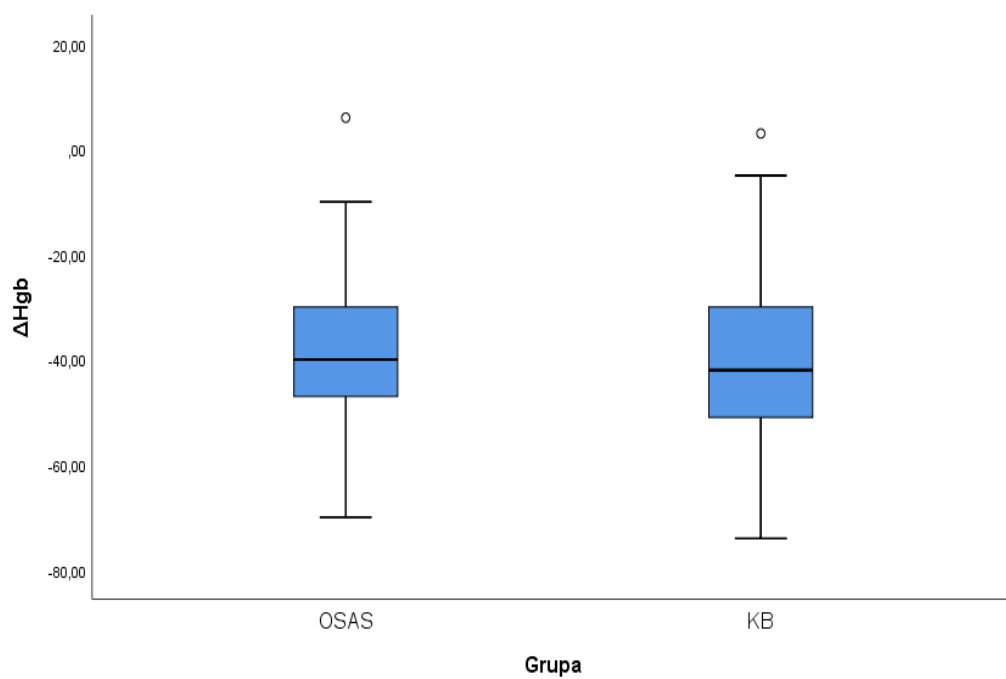
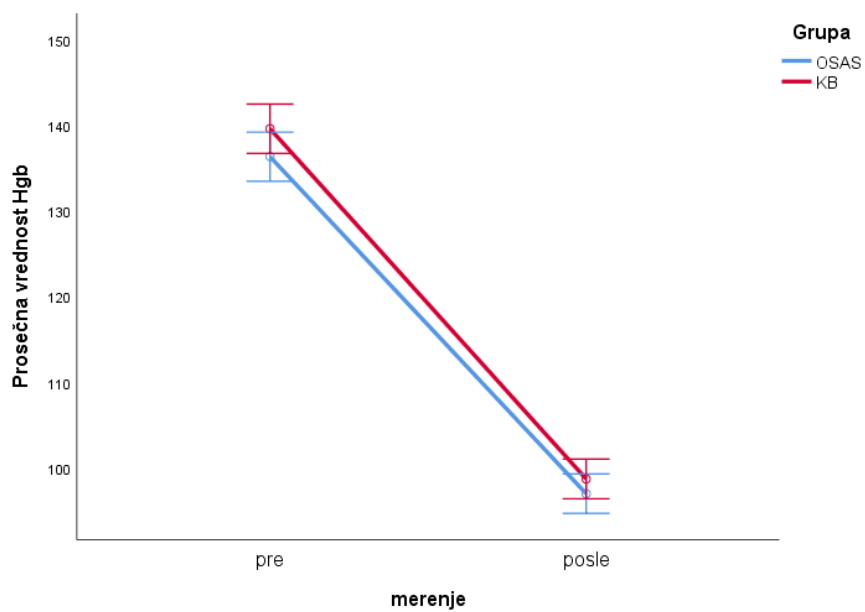
Grupa	N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
OSAS	101	-39,3168	13,64326	-40,0000	-70,00	6,00
KB	100	-40,8600	14,59488	-42,0000	-74,00	3,00
Ukupno	201	-40,0846	14,11056	-41,0000	-74,00	6,00

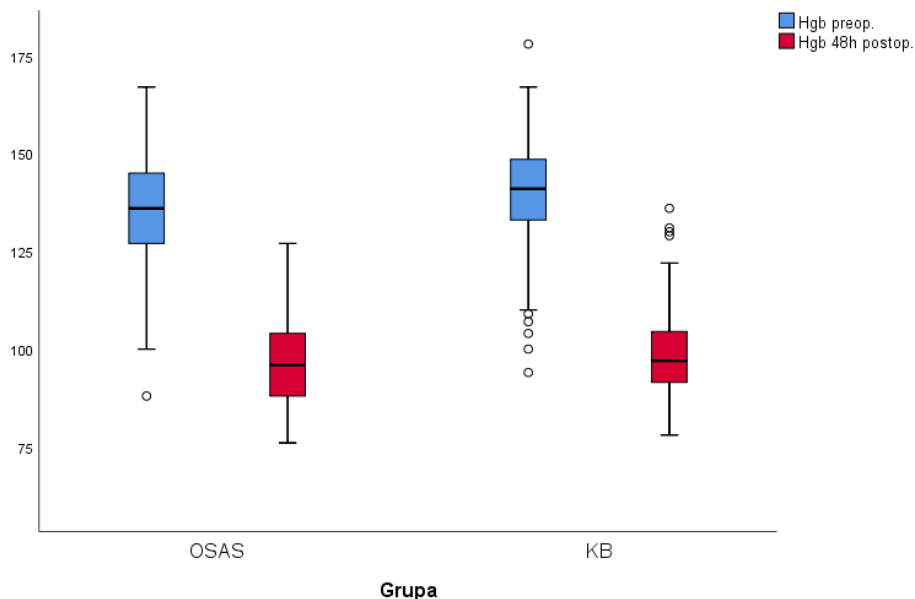
Na osnovu rezultata ANOVA ponovljenih merenja utvrđeno je da postoji značajna promena kod svih pacijenata zajedno ($F=1619,067$; $p<0,001$; $E_{\text{part}}^2=0,891$), ali ne postoji statistički značajan uticaj grupe na promenu vrednosti ($F=0,600$; $p=0,440$; $E_{\text{part}}^2=0,003$).

Naknadnim poređenjima između grupa na svakom merenju posebno, utvrđeno je da nema značajne razlike između grupa na prvom merenju ($p=0,115$), kao ni na drugom merenju ($p=0,300$).

Poređenjem merenja u okviru svake grupe posebno, odnosno testiranjem promene u svakoj grupi ponaosob, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti u grupi OSAS ($p<0,001$), kao i u grupi KB ($p<0,001$).

Rezultati su prikazani i grafički (Grafikon broj 18,19,20).





Grafikon 18,19,20. Vrednost hemoglobina i Δ Hgb po grupama preoperativno i 48h postoperativno

Parametri biološke aktivnost vWf

4.22. Distribucija pacijenata prema vWf Ag

Pacijentima je određen vWf Ag preoperativno kao i 1 mesec i 6 meseci postoperativno. Distribucija pacijenata prema grupi i navedenom parametru prikazana je u tabelama 18 i 19.

Tabela 18. vWf Ag preoperativno, 1 mesec i 6 meseci postoperativno

		N	AS	SD	Medijana	Perc. 25	Perc. 75
OSAS	preop.	101	81.3	19.6	89.0	79.0	94.0
	postop. 1m	101	86.1	13.6	91.0	82.0	95.0
	postop. 6m	101	90.3	8.2	92.0	85.0	96.0
Grupa KB	preop.	100	91.2	2.3	91.0	89.0	93.0
	postop. 1m	100	91.2	2.3	91.0	89.5	93.0
	postop. 6m	100	91.5	2.2	91.0	90.0	93.0

Tabela 19. Δ vWf Ag preoperativno, 1 mesec i 6 mesec postoperativno

		Grupa	N	AS	SD	Medijana	Perc. 25	Perc. 75
Δ vWf Ag 1m-preop.	OSAS		101	4.9	9.5	2.0	.0	4.0
	KB		100	.5	1.2	.0	.0	1.0

Δ vWf Ag 6m-preop.	OSAS	101	9.7	15.9	3.0	1.0	6.0
	KB	100	.8	1.2	1.0	.0	1.0

Postoji statistički značajna razlika između grupa po vWf Ag preoperativno (MW $Z=-2,760$; $p=0,006$), ali nema po vWf Ag 1 mesec postoperativno (MW $Z=-0,977$; $p=0,328$) i 6 meseci postoperativno ($Z=-0,060$; $p=0,952$), ali postoji po delta 1m postoperativno i preoperativno (MW $Z=-11,474$; $p<0,001$) i delta 6 meseci postoperativno i preoperativno (MW $Z=-10,800$; $p<0,001$).

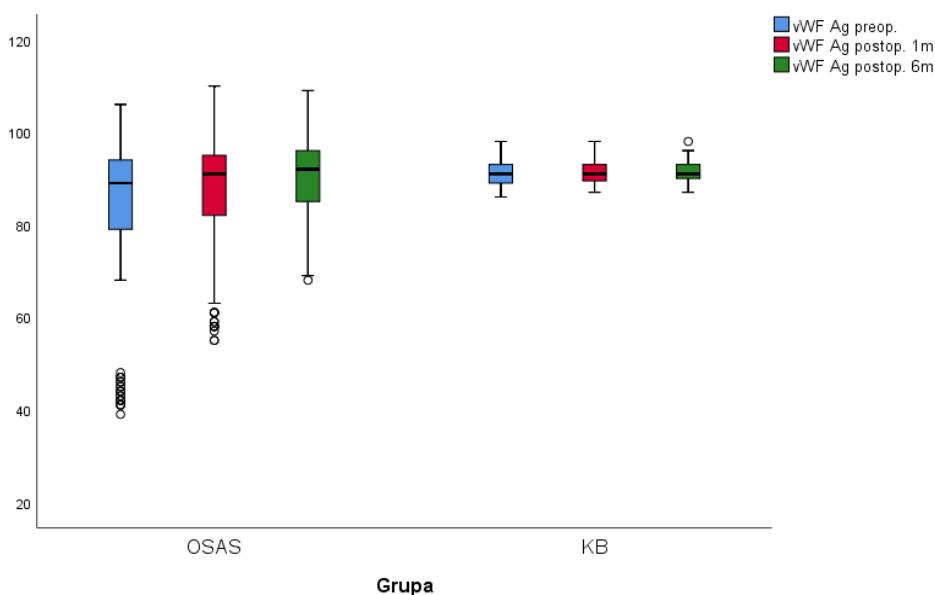
Poredeći vrednosti pre-posle kod svih ispitanika zajedno, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti ($\chi^2=199,134$; $p<0,001$). Naknadnim poređenjima, bez korekcije za multiple komparacije, utvrđeno je da su razlike značajne između svakog merenja, odnosno 1 mesec postoperativno-preoperativno ($Z=-8,401$; $p<0,001$), 6 meseci postoperativno-preoperativno ($Z=-9,275$; $p<0,001$) kao i 6 meseci postoperativno - 1 mesec postoperativno ($Z=-8,471$; $p<0,001$).

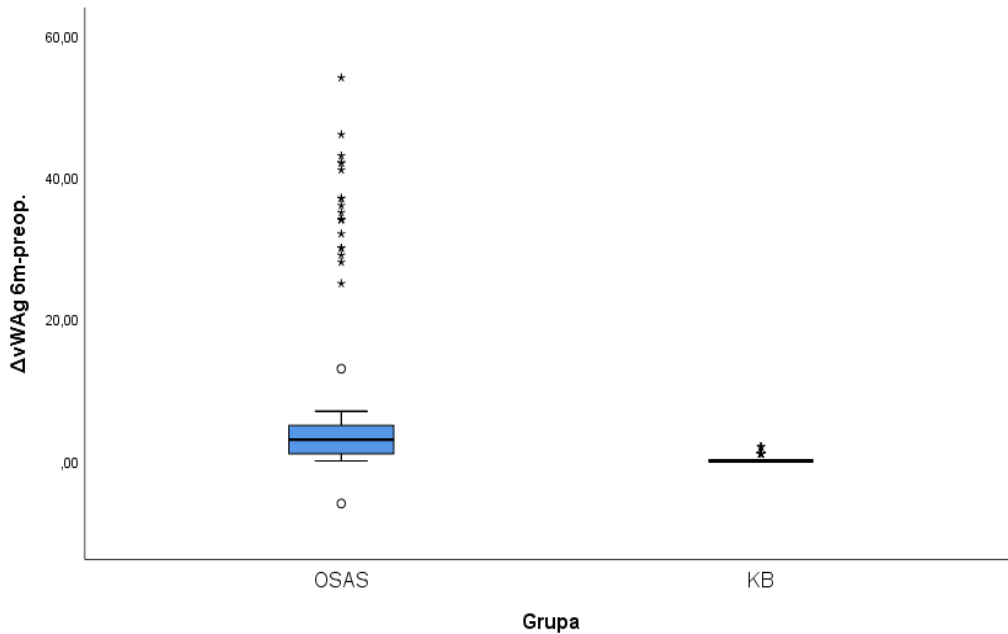
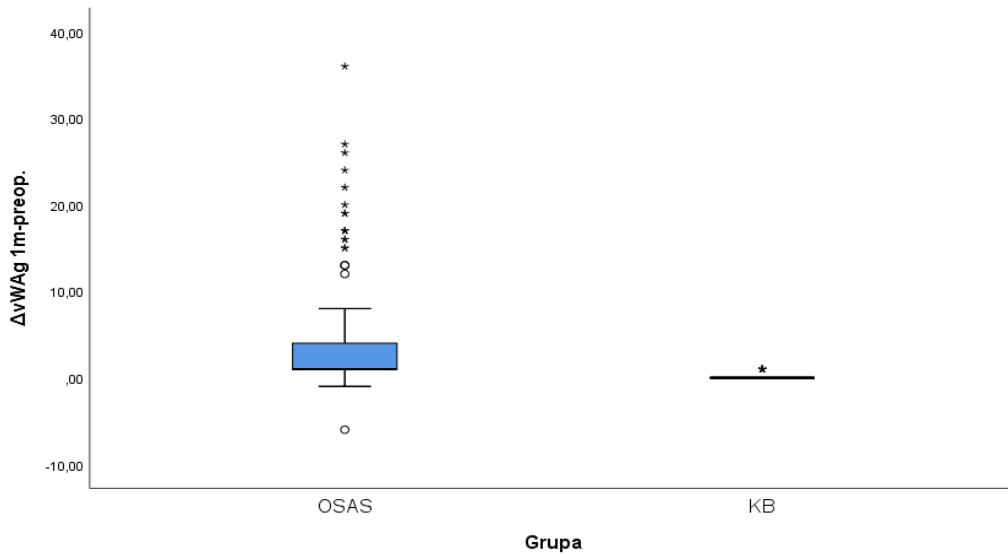
Poredeći vrednosti pre-posle za svaku grupu posebno, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti u grupi OSAS ($\chi^2=163,645$; $p<0,001$), kao i u u grupi KB ($\chi^2=43,280$; $p<0,001$). Naknadnim poređenjima, bez korekcije za multiple komparacije, utvrđeno je između kojih merenja su razlike značajne:

Naknadna poređenja po grupama, bez korekcije za multiple komparacije

Grupa		vWf Ag postop. 1m - vWf	vWf Ag postop. 6m - vWf	vWf Ag postop. 6m - vWf
		Ag preop.	Ag preop.	Ag postop. 1m
OSAS	Z	-8,159	-8,226	-7,283
	P vrednost	<0,001	<0,001	<0,001
KB	Z	-2,236	-4,669	-4,690
	P vrednost	,025	<0,001	<0,001

Navedeni podaci prikazani su i grafički (Grafikon 21,22,23).





Grafikon 21,22 i 23. vWf i ΔvWf Ag preoperativno, 1 mesec i 6 mesec postoperativno

4.23. Distribucija pacijenata prema vWf Fact

Svim pacijentima meren je i vWf Fact preoperativno kao i 1 mesec, 6 meseci nakon operacije. Podaci su prikazani u tabeli 20 i 21.

Tabela 20. vWf Fact preoperativno, 1 mesec i 6 meseci postoperativno

	N	AS	SD	Medijana	Perc. 25	Perc. 75
--	---	----	----	----------	----------	----------

Grupa	OSAS	preop.	101	85.9	19.5	93.0	88.0	97.0
		postop. 1m	101	90.8	12.6	95.0	89.0	98.0
		postop. 6m	101	95.6	7.5	96.0	93.0	98.0
	KB	preop.	100	92.9	2.6	93.0	92.0	94.0
		postop. 1m	100	93.3	2.7	94.0	92.0	94.5
		postop. 6m	100	93.7	2.6	94.0	92.0	95.0

Tabela 21. $\Delta vWfact$ preoperativno, 1 mesec i 6 meseci postoperativno

	Grupa	N	AS	SD	Medijana	Perc. 25	Perc. 75
$\Delta vWfact$ 1m-preop.	OSAS	101	4.9	9.5	2.0	.0	4.0
	KB	100	.5	1.2	.0	.0	1.0
$\Delta vWfact$ 6m-preop.	OSAS	101	9.7	15.9	3.0	1.0	6.0
	KB	100	.8	1.2	1.0	.0	1.0

Ne postoji statistički značajna razlika između grupa po vWf Fact preoperativno (MW $Z=-0,133$; $p=0,894$), nema ni po 1 mesec postoperativno (MW $Z=-1,534$; $p=0,125$), ali postoji po 6 meseci postoperativno ($Z=-5,853$; $p=0,001$), kao i po delta 1 mesec postoperativno-preoperativno (MW $Z=-3,478$; $p<0,001$) i 6 meseci postoperativno-preoperativno (MW $Z=-7,548$; $p<0,001$).

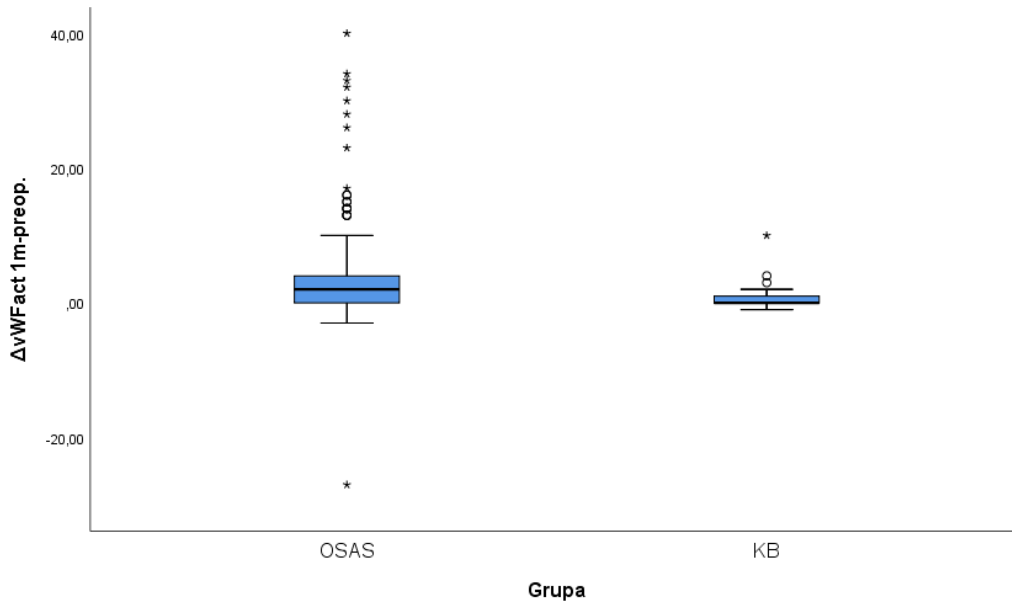
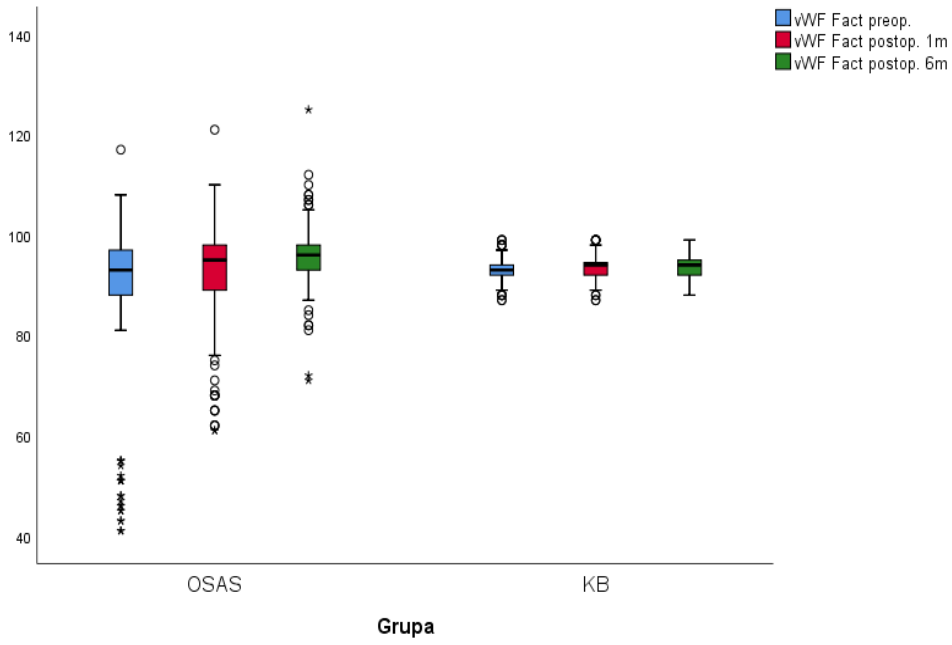
Poredeći vrednosti pre-posle kod svih ispitanika zajedno, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti ($\chi^2=214,868$; $p<0,001$). Naknadnim poređenjima, bez korekcije za multiple komparacije, utvrđeno je da su razlike značajne između svakog merenja, odnosno 1 mesec postoperativno-preoperativno ($Z=-8,119$; $p<0,001$), 6 meseci-preoperativno ($Z=-10,244$; $p<0,001$) kao i 6 meseci-1 mesec postoperativno ($Z=-9,048$; $p<0,001$).

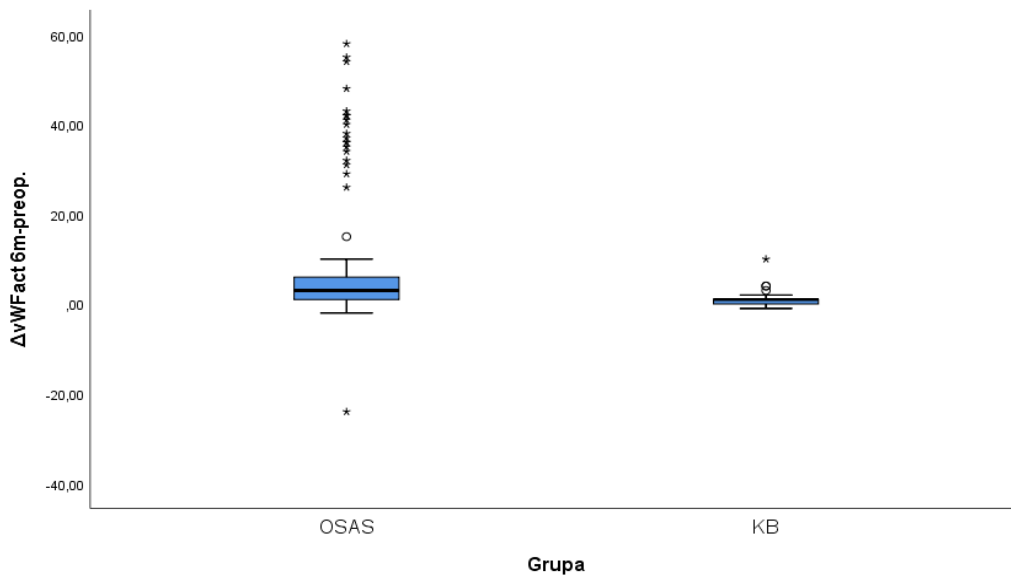
Poredeći vrednosti pre-posleza svaku grupu posebno, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti u grupi OSAS ($\chi^2=129,294$; $p<0,001$), kao i u u grupi KB ($\chi^2=86,320$; $p<0,001$). Naknadnim poređenjima, bez korekcije za multiple komparacije, utvrđeno je između kojih merenja su razlike značajne:

Naknadna poređenja po grupama, bez korekcije za multiple komparacije

Grupa		vWf Fact postop. 1m -	vWf Fact postop. 6m -	vWf Fact postop. 6m -
		vWf Fact preop.	vWf Fact preop.	vWf Fact postop. 1m
OSAS	Z	-6,668	-7,858	-7,548
	P vrednost	<0,001	<0,001	<0,001
KB	Z	-5,234	-7,104	-5,332
	P vrednost	<0,001	<0,001	<0,001

Podaci su prikazani i grafički (Grafikon 24,25 i 26).





Grafikon 24,25 i 26. vWf fact i $\Delta vWfact$ preoperativno, 1 mesec i 6 meseci postoperativno

4.24. Distribucija pacijenata prema faktoru VIII

Svim pacijentima je meren faktor VIII koagulacione kaskade i to pre operacije, kao i 1 mesec i 6 meseci nakon operativnog zahvata. Podaci navedenog parametra su prikazani u tabeli 22 i 23.

Tabela 22. Koagulacioni faktor VIII preoperativno, 1 i 6 meseci postoperativno

		N	AS	SD	Medijana	Perc. 25	Perc. 75
Grupa	OSAS	preop.	101	91.7	23.9	99.0	104.0
		postop. 1m	101	99.5	14.3	103.0	106.0
		postop. 6m	101	105.0	10.0	104.0	108.0
	KB	preop.	100	107.3	7.5	106.5	113.0
		postop. 1m	100	108.1	7.6	107.0	114.0
		postop. 6m	100	108.8	7.4	108.0	114.0

Tabela 23. $\Delta FVIII$ preoperativno, 1 i 6 meseci postoperativno

	Grupa	N	AS	SD	Medijana	Perc. 25	Perc. 75
$\Delta FVIII$ 1m-preop.	OSAS	101	7.8	13.4	2.0	1.0	6.0
	KB	100	.8	1.3	1.0	.0	1.0
$\Delta FVIII$ 6m-preop.	OSAS	101	13.3	19.0	5.0	2.0	9.0
	KB	100	1.4	1.2	1.0	1.0	2.0

Postoji stastistički značajna razlika između grupa po vrednostima faktora VIII preoperativno (MW Z=-

6,713; $p < 0,001$), po 1 mesec postoperativno (MW $Z = -5,140$; $p < 0,001$), po 6 meseci postoperativno ($Z = -3,637$; $p < 0,001$), kao i po delta 1 mesec postoperativno-preoperativno (MW $Z = -6,250$; $p < 0,001$) i 6 meseci postoperativno-preoperativno (MW $Z = -7,718$; $p < 0,001$).

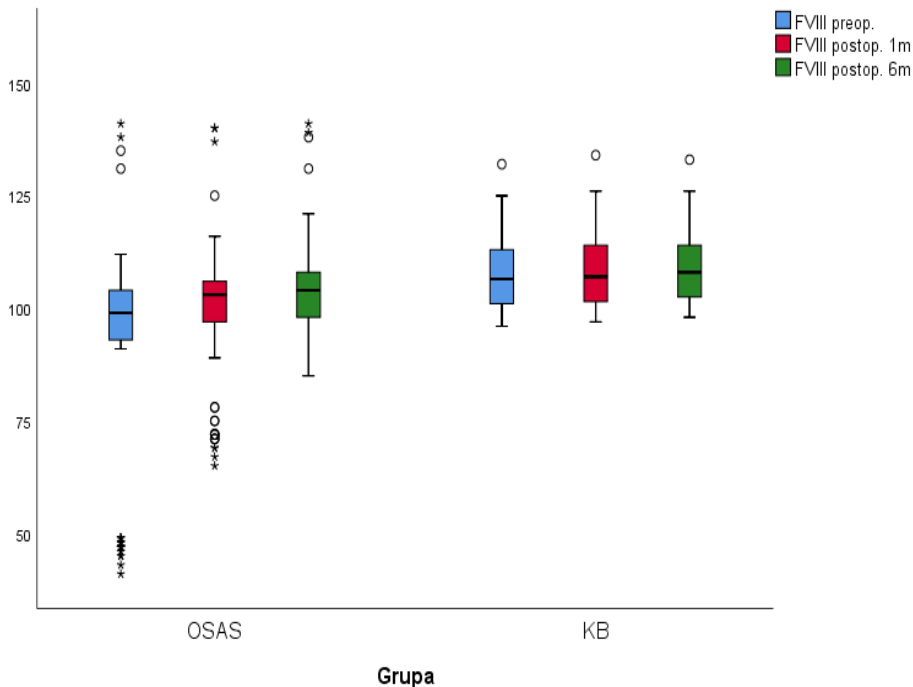
Poredeći vrednosti pre-posle kod svih ispitanika zajedno, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti ($\chi^2 = 256,091$; $p < 0,001$). Naknadnim poređenjima, bez korekcije za multiple komparacije, utvrđeno je da su razlike značajne između svakog merenja, odnosno 1 mesec postoperativno-preoperativno ($Z = -9,654$; $p < 0,001$), 6 meseci postoperativno-preoperativno ($Z = -11,295$; $p < 0,001$) kao i 6 meseci-1 mesec postoperativno ($Z = -9,961$; $p < 0,001$).

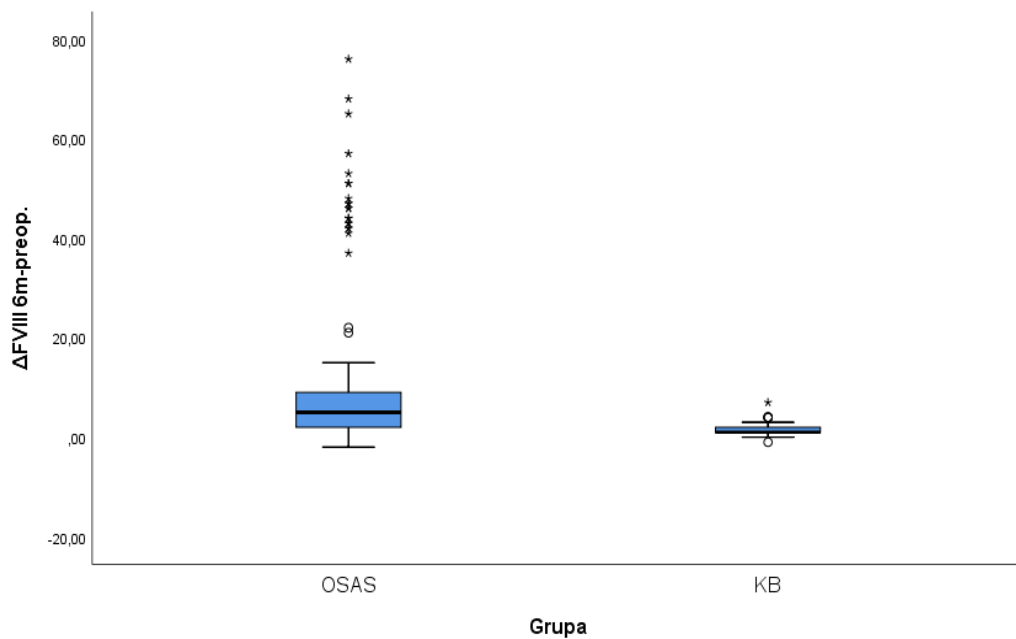
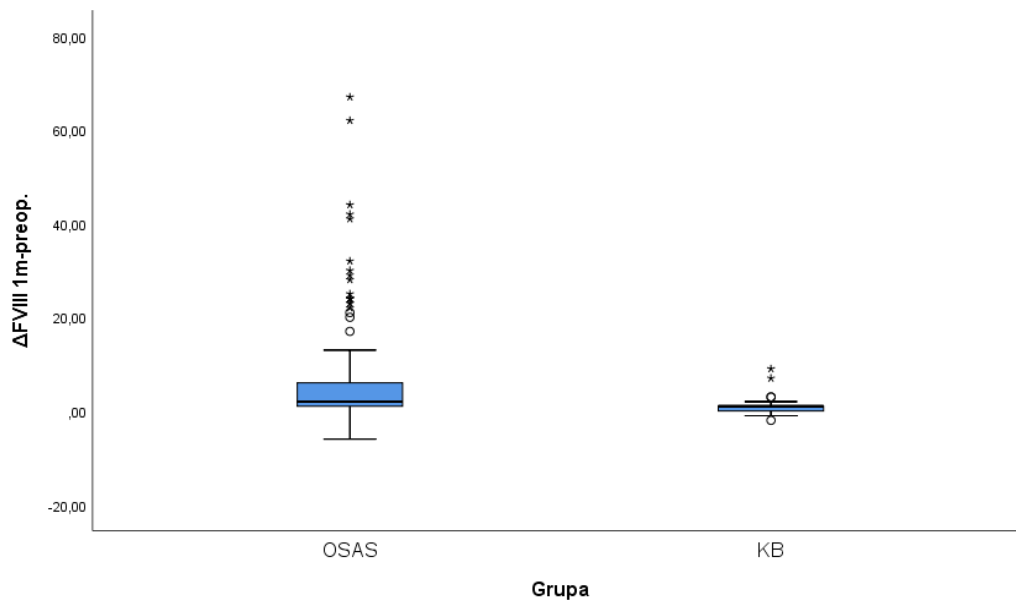
Poredeći vrednosti pre-posle za svaku grupu posebno, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti u grupi OSAS ($\chi^2 = 134,359$; $p < 0,001$), kao i u u grupi KB ($\chi^2 = 122,396$; $p < 0,001$). Naknadnim poređenjima, bez korekcije za multiple komparacije, utvrđeno je između kojih merenja su razlike značajne:

Naknadna poređenja po grupama, bez korekcije za multiple komparacije

Grupa		FVIII postop. 1m - FVIII	FVIII postop. 6m - FVIII	FVIII postop. 6m - FVIII
		preop.	preop.	postop. 1m
OSAS	Z	-7,459	-8,293	-8,140
	P vrednost	<0,001	<0,001	<0,001
KB	Z	-6,559	-7,979	-5,819
	P vrednost	<0,001	<0,001	<0,001

Podaci su prikazani i grafički (Grafikon 27,28 i 29).





Grafikon 27,28 i 29. Koagulacioni faktor VIII i $\Delta FVIII$ preoperativno, 1 i 6 meseci postoperativno

4.25. Distribucija pacijenata prema fibrinogenu

Parametar Fibrinogen meren preoperativno, ali i 1 i 6 meseci nakon dana operacije. Podaci su prikazani

tabelarno (Table 24 i 25).

Tabela 24. Fibrinogen preoperativno, 1 i 6 meseci postoperativno

		N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum	
Grupa	OSAS	preop.	101	2,970	,2897	3,000	2,2	3,5
		postop. 1m	101	2,605	,1899	2,600	2,2	3,1
		postop. 6m	101	2,718	,2286	2,700	2,2	3,2
	KB	preop.	100	3,145	,2401	3,100	2,2	3,5
		postop. 1m	100	2,899	,1403	2,900	2,6	3,4
		postop. 6m	100	2,990	,1744	3,000	2,6	3,4
Ukupno	preop.	201	3,057	,2796	3,000	2,2	3,5	
	postop. 1m	201	2,751	,2225	2,800	2,2	3,4	
	postop. 6m	201	2,853	,2445	2,900	2,2	3,4	

Tabela 25. ΔFibrinogen preoperativno, 1 i 6 meseci postoperativno

	Grupa	N	AS	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
ΔFibrinogen 1m-preop.	OSAS	101	-,3653	,31415	-,4000	-1,10	,60
	KB	100	-,2460	,28406	-,3000	-,80	,80
ΔFibrinogen 6m-preop.	OSAS	101	-,2525	,34658	-,2000	-1,00	,90
	KB	100	-,1550	,31055	-,2000	-,80	1,20

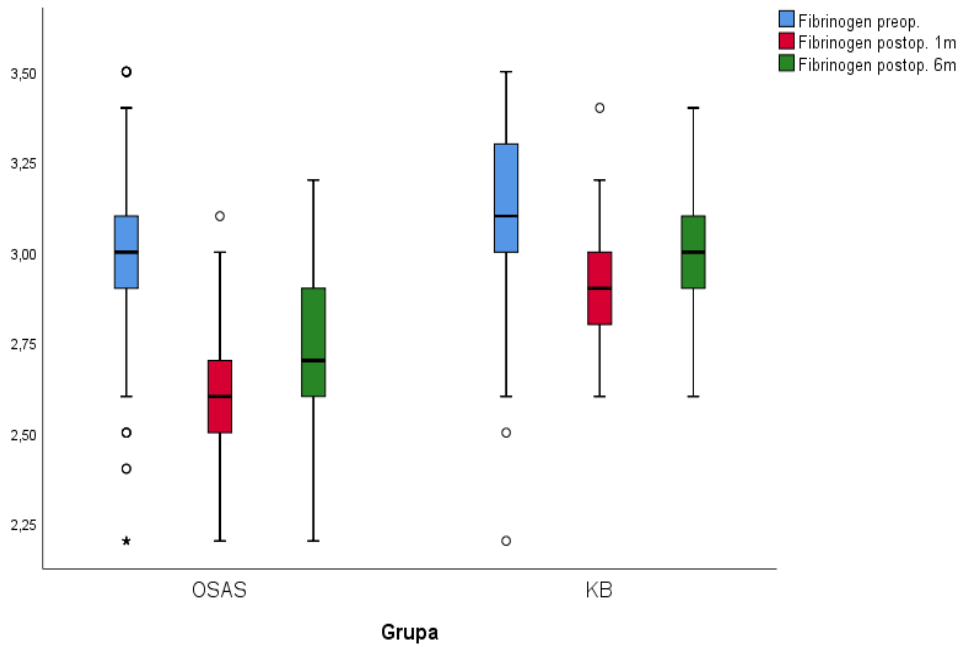
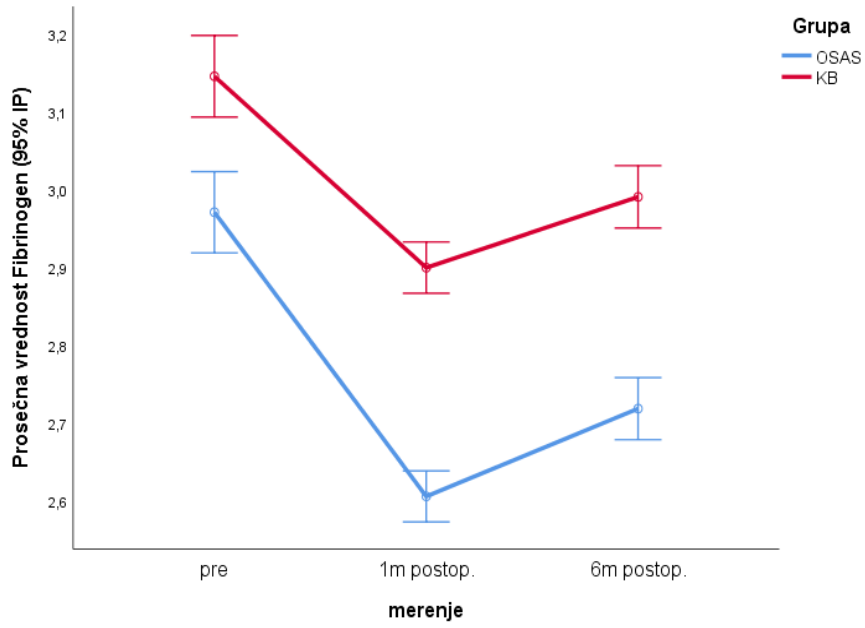
Na osnovu rezultata ANOVA ponovljenih merenja utvrđeno je da postoji značajna promena kod svih pacijenata zajedno ($F=121,229$; $p<0,001$; $E_{\text{part}}^2=0,379$), a postoji i statistički značajan uticaj grupe na promenu vrednosti ($F=5,051$; $p=0,011$; $E_{\text{part}}^2=0,025$).

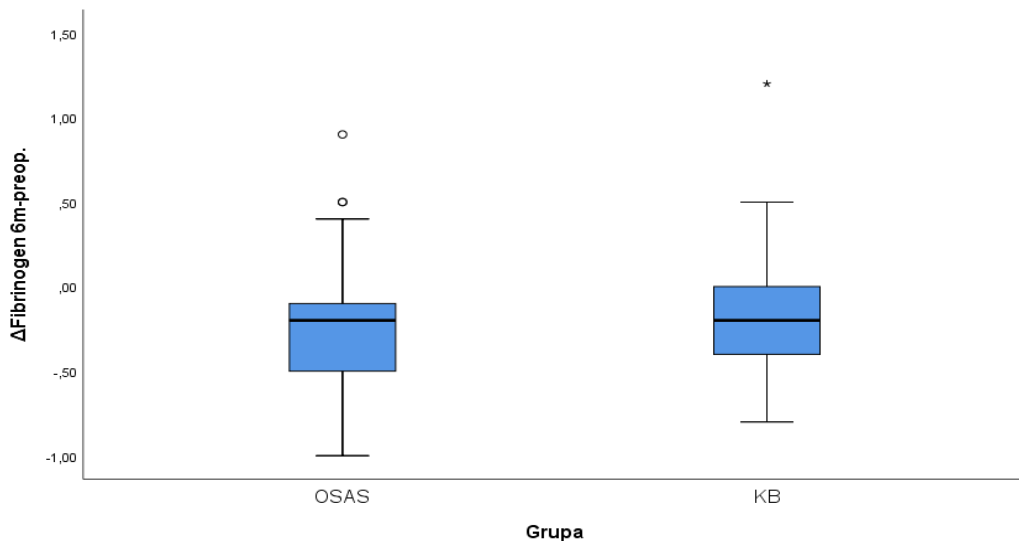
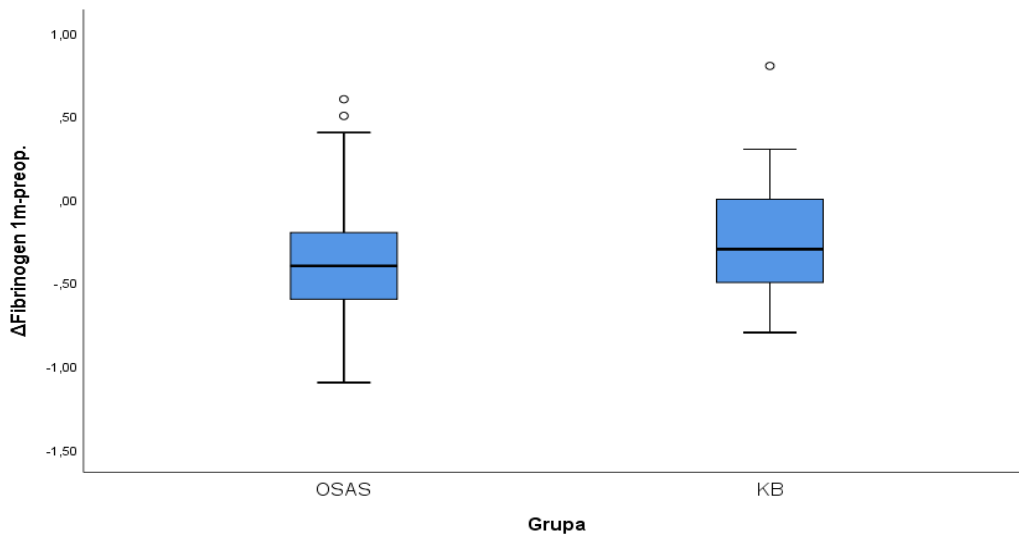
Naknadnim poređenjima između grupa na svakom merenju posebno, utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa na prvom merenju ($p<0,001$), drugom merenju ($p<0,001$) i na trećem ($p<0,001$). Poređenjem merenja u okviru svake grupe posebno, odnosno testiranjem promene u svakoj grupi ponaosob, utvrđeno je da postoji značajna promena vrednosti u grupi OSAS ($p<0,001$), kao i u grupi KB ($p<0,001$).

Naknadna poređenja bez korekcije za multiple komparacije

Grupa	merenje	P vrednost	
		merenje	
		1	2
OSAS	2	<0,001	
	3	<0,001	<0,001
KB	2	<0,001	
	3	<0,001	<0,001

Podaci su prikazani i grafički (Grafikon 30 – 33)





Grafikon 30-33. Fibrinogen i Δ Fibrinogen preoperativno, 1 i 6 meseci postoperativno

4.26. Distribucija pacijenata prema intraoperativnoj transfuziji krvi

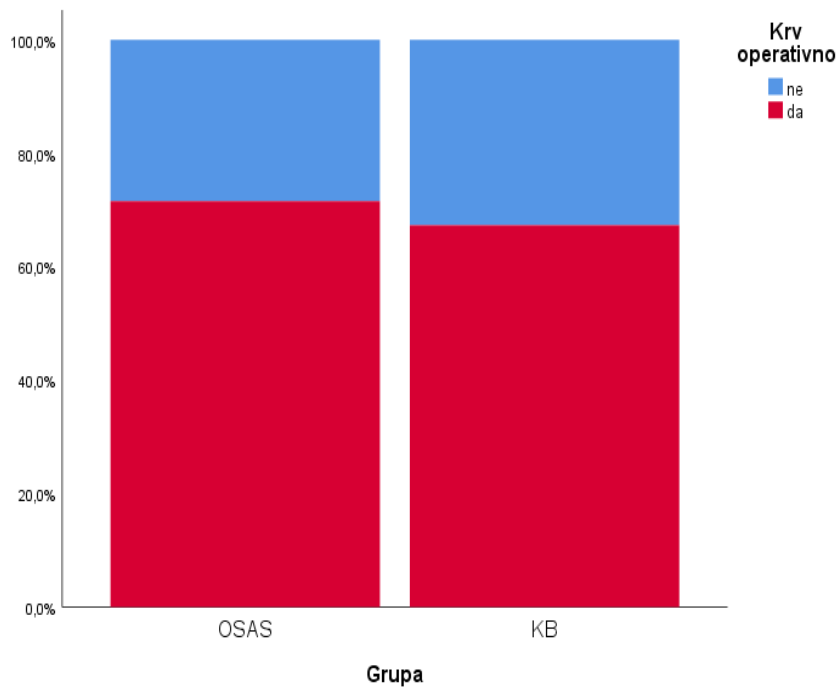
Kod svih pacijenata je tokom operacije zabeleženo da li su primali krv intraoperativno ili ne. Podaci navedenog parametra prikazani su po grupama u tabeli 26.

Tabela 26. Podaci o dobijanju jedinice krvi intraoperativno

Grupa	OSAS	N	Krv operativno		Ukupno
			ne	da	
			29	73	102
		%	28,4%	71,6%	100,0%

	KB	N	33	68	101
		%	32,7%	67,3%	100,0%
Ukupno		N	62	141	203
		%	30,5%	69,5%	100,0%

Analizirajući tabelu, sveukupno 141 (69,5%) pacijent je primio krv intraoperative, dok 62 (30,5%) nisu. Od toga 73 (71,6%) je bilo u grupi sa AS, a 68 (67,3%) u CAD grupi pacijenata. Statističkim testiranjem, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne grupe ($\chi^2=0,430$; $p=0,512$). Navedeni podaci su prikazani i grafički (Grafikon 34).



Grafikon 34. Grafički prikaz o dobijanju jedinice krvi intraoperativno

4.27. Distribucija pacijenata prema reviziji hemostaze

Takođe su zabeleženi podaci o tome kod kog procenta pacijenata je bilo potrebno uraditi revizioni operativni zahvat. Podaci su prikazani u tabeli 27.

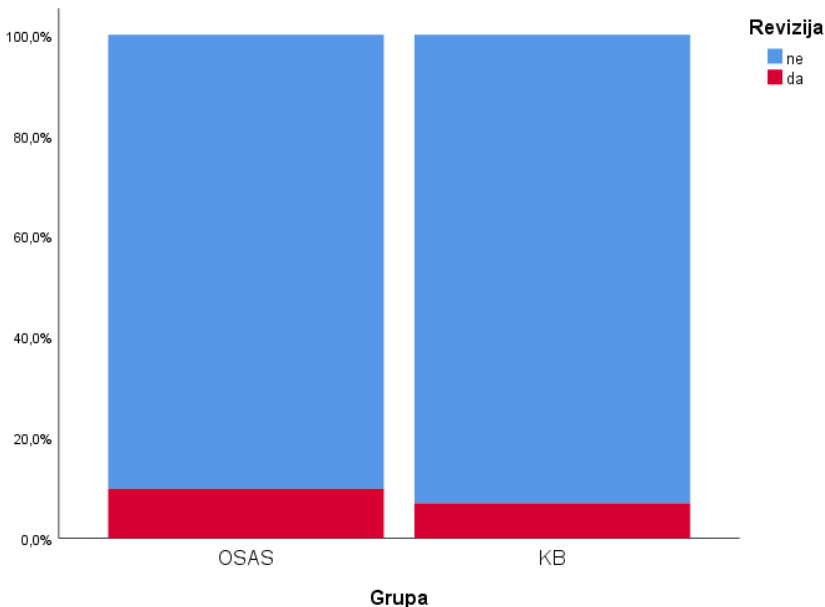
Tabela 27. Potrebna revizija kod operisanih pacijenata po grupama

Grupa		Revizija		Ukupno
		ne	da	
OSAS	N	92	10	102
	%	90,2%	9,8%	100,0%
KB	N	94	7	101

	%	93,1%	6,9%	100,0%
Ukupno	N	186	17	203
	%	91,6%	8,4%	100,0%

Iz tabele se vidi da više od 90% pacijenata u obe grupe nije zahtevalo reviziju. Naime, 10 (9,8%) pacijenata u grupi AS, odnosno 7 (6,9%) pacijenata u grupi sa CAD je podvrgnuto reviziji. Statističkim testiranjem dolazi se do zaključka da nema statistički značajne razlike između grupa ($\chi^2=0,546$; $p=0,460$).

Podaci su prikazani i grafički (Grafikon 35).



Grafikon 35. Grafički prikaz potrebne revizije kod operisanih pacijanata po grupama

4.28. Distribucija pacijenata prema drenazi

Kod svih pacijenata praćena je drenaža i to 1,2,4, 8. i 12. sat od operacije. Analizirani podaci su prikazani u tabeli 28 i 29.

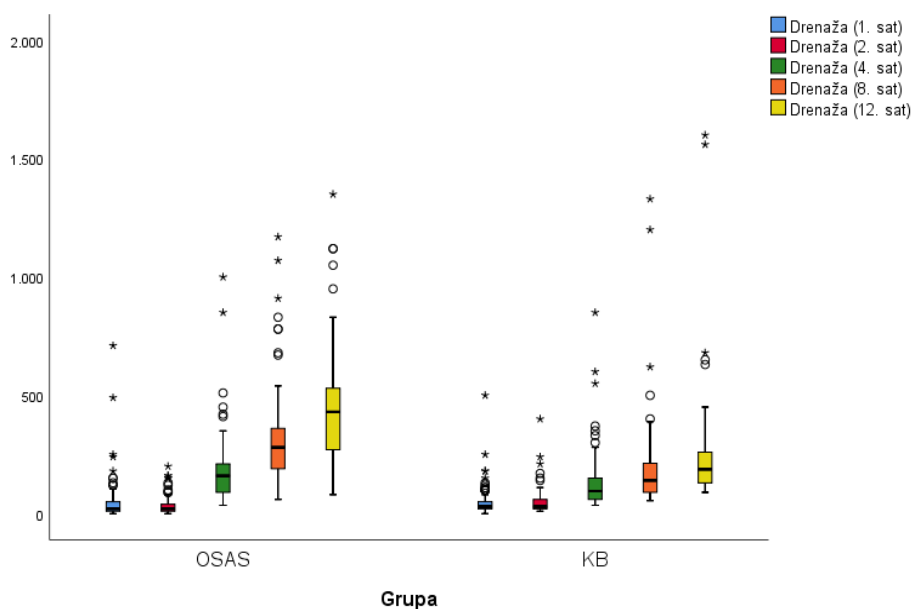
Tabela 28. Drenaža 1,2,3,4,8,12 sati nakon operacije i ukupno

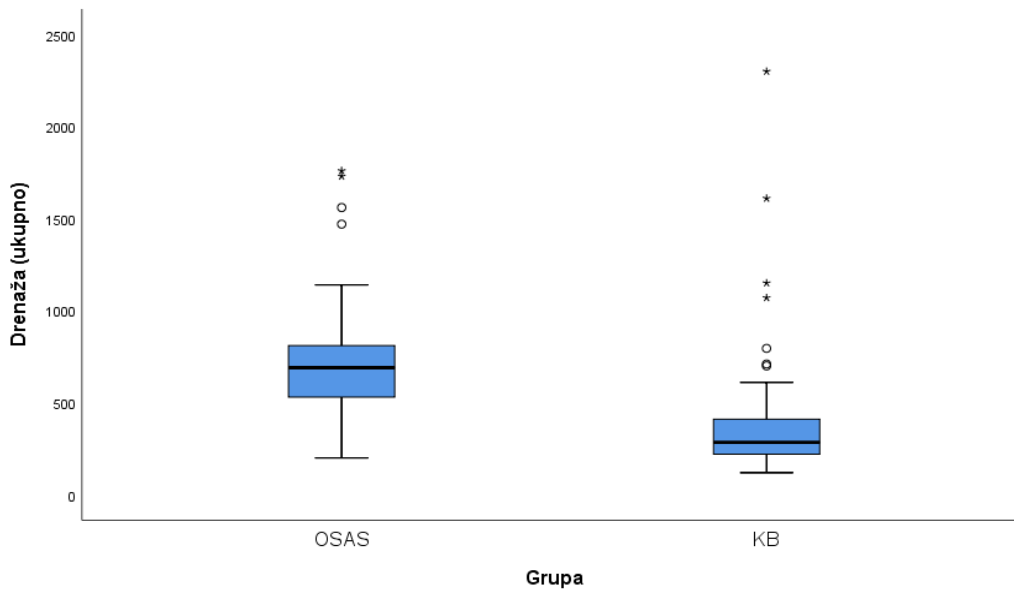
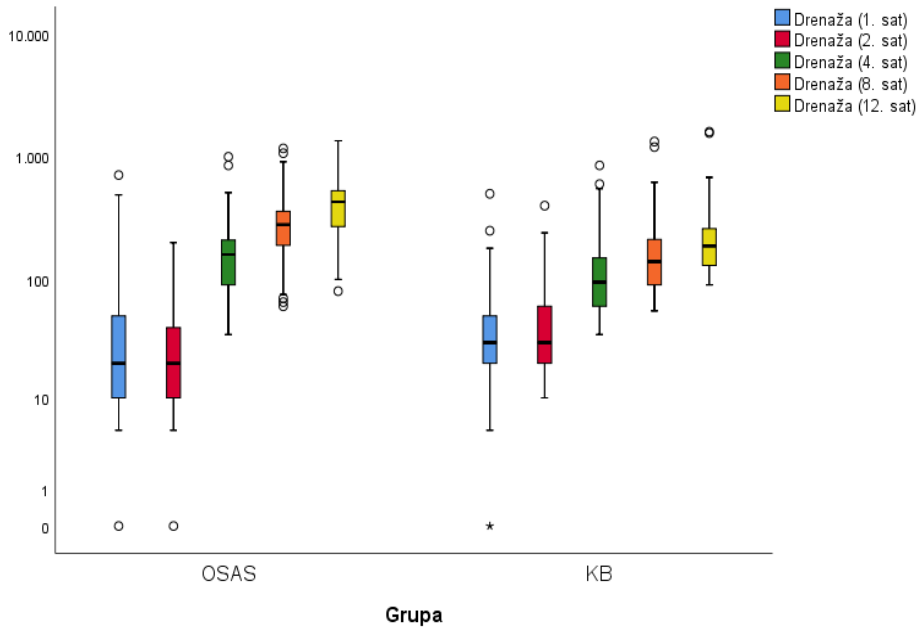
	N	AS	SD	Medijana	Perc. 25	Perc. 75
Drenaža (1. sat)	201	48.53	79.03	20.00	10.00	50.00
Drenaža (2. sat)	201	41.72	48.65	20.00	10.00	50.00
Drenaža (4. sat)	201	160.92	135.84	130.00	80.00	190.00
Drenaža (8. sat)	201	254.95	203.14	190.00	130.00	320.00
Drenaža (12. sat)	201	338.46	243.49	270.00	180.00	430.00
Drenaža (ukupno)	201	533.31	324.50	460.00	280.00	720.00

Tabela 29. Drenaža 1,2,3,4,8,12 sati nakon operacije i ukupno po grupama

	Grupa	N	AS	SD	Medijana	Perc. 25	Perc. 75	Rezultati
								testiranja
Drenaža (1. sat)	OSAS	101	49.06	92.89	20.00	10.00	50.00	Z=-2,286
	KB	100	48.00	62.47	30.00	20.00	50.00	p=0,022
Drenaža (2. sat)	OSAS	101	35.25	39.75	20.00	10.00	40.00	Z=-2,816
	KB	100	48.25	55.68	30.00	20.00	60.00	p=0,005
Drenaža (4. sat)	OSAS	101	185.79	144.93	160.00	90.00	210.00	Z=-3,825
	KB	100	135.80	121.62	95.00	60.00	150.00	p<0,001
Drenaža (8. sat)	OSAS	101	318.27	201.94	280.00	190.00	360.00	Z=-6,580
	KB	100	191.00	184.26	140.00	90.00	212.50	p<0,001
Drenaža (12. sat)	OSAS	101	433.81	223.78	430.00	270.00	530.00	Z=-7,851
	KB	100	242.15	224.83	187.50	130.00	260.00	p<0,001
Drenaža (ukupno)	OSAS	101	702.48	264.97	690.00	530.00	810.00	Z=-9,718
	KB	100	362.45	288.31	285.00	220.00	410.00	p<0,001

Iz tabele se vidi da u prvih dva sata od operacije nije bilo značajne razlike u drenaži. Kako su sati prolazili razlika je bila ubedljivija. Ukupna prosečna vrednost drenaže kod AS pacijenata bila 792,48, za razliku od kontrolne grupe kod kojih je bila 362,45. Statističkim testiranjem dolazi se do zaključka da postoji značajna statistička razlika između grupa (Z=-9.718, p<0.001). Podaci su prikazani i grafički (Grafikon 36,37 i 38).





Grafikon 36,37 i 38. Drenaža

5. DISKUSIJA

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti i smanjenog kvaliteta života. (33) Posebno opterećenje trpe zemlje sa niskim i srednjim primanjima gde se događa više od 80% smrti. S tim ciljem su Svetska banka i Svetska zdravstvena organizacija pokrenule studiju Svetskog opterećenja bolešću koja predstavlja pokušaj da se svi podaci sistematizuju i omogući lakše upoređivanje faktora rizika i podataka o oboljevanju na svim nivoima od regionalnih do globalnih. (34)

Aortna stenoza u ovoj grupi bolesti predstavlja jedinstven entitet. Prevalenca ove bolesti značajno se uvećava sa starošću, kako se navodi u studiji Eveborn GW i saradnika prevalenca sa prosečnih 0.2% u kohorti 50-59 godina povećava se na čak 9.8% u kohorti 80-89 godina. (35) Neka istraživanja, kao što je metanaliza Osnabrugge i saradnika koja obuhvata 7 studija, ukazuju da je klinička slika bila razvijena u oko $\frac{3}{4}$ bolesnika od onih sa ozbiljnom aortnom stenozom. (36) Ovo je od izuzetne važnosti obzirom da je bolest u svom najdužem periodu asimptomatska i može biti uzrok naprasne srčane smrti u oko 1% pacijenata (37). Efektivno farmakološko lečenje ove bolesti i dalje je nedostupno, te izbor lečenja ostaje hirurgija (38). Hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje i dijabetes, takođe, pored starosti, predstavljaju faktore rizika za obolevanje od aortne stenozе. (39) Aortna stenoza najčešće je uzrokovana kalcifikacijom valvule. Takođe, Ova srčana mana može biti uzrokovana reumatskim endokarditisom, urođenom bikuspidnom aortnom stenozom ili ateromatoznim procesom kod starijih osoba. Stenoza, odnosno suženje aortne valvule, javlja se kao rezultat dugotrajnog opterećenja mehaničkim oštećenjima, fibrozom uzrokovanom akumulacijom lipida i na kraju kalcifikatima. (40) Uz to, prilikom osifikacije valvule prisutan je i 25-hidroksiholesterol, proizvod oksidacije holesterola koji se javlja i prilikom ateroskleroze. (41) Kalcifikovana aortna valvula takođe trpi pojačano opterećenje oksidativnim stresom koje se može javiti zbog disfunkcije antioksidativnih mehanizama (42). Klinička slika aortne stenozе karakteriše se asimptomatskim periodom kod blažih i srednje teških stenozа, dok se kod težih slučajeva mogu javiti anginozni bolovi, sinkopa, srčana insuficijencija, palpitacije, umor i druge manifestacije.

Ključan momenat u razvoju bolesti predstavlja razvoj gradijenta pritiska preko valvule koje nastaje zbog progresije stenozе. Hemodinamski značajno suženje obično se razvija kada je površina aortnog zalistka (engl. *AVA – Aortic valve area*) manja od 2cm². (5) Daljim napredovanjem bolesti dolazi do razvoja prepoznatljivog trijasa simptoma: angine, sinkope i srčanog popuštanja. Promena protoka u neposrednoj blizini pre i nakon suženja aortne valvule kod valvule zahvaćene stenozom dovodi do kompleksnih promena međusobnog delovanja elemenata krvi, pa tako i faktora koagulacije, što kasnije može uticati na količinu perioperativnog krvarenja, kao i na samu uspešnost operativnog lečenja. S druge strane, zbog toga operativno lečenje stenozе aortne valvule može i povoljno uticati na hronična krvarenja čak i ona koja su uspoljena na drugim sistemima organa i udaljenim mestima na telu. Jedan od proteina osetljivih na ove hemodinamske izmene koji ima značajnu ulogu u procesu hemostaze jeste Von Wilebrandov faktor.

Von Wilebrandov faktor je glikoprotein koji se može naći u krvnoj plazmi, alfa granulama trombocita, kao i subendotelnom vezivnom tkivu. U procesu hemostaze obavlja dve značajne uloge - posreduje prilikom vezivanja trombocita za subendotelno vezivno tkivo, i vezuje faktor VII, koji se u

odsustvu vWF-a izuzetno brzo troši. (43) U studiji Šnajdera i saradnika pokazalo se da je von Willebrandov faktor hemodinamski aktivan biopolimer koji je hemostatski aktivan pri većim vrednostima sile smicanja. Vrednosti od ($\gamma \sim 5,000 \text{ s}^{-1}$) pokazale su se kao granične, iz čega sledi da se pri većim vrednostima hemodinamskih sila dešava konformacijska promena molekula vWF koja utiče na njegovu pojačanu ili smanjenu aktivnost. (44) Naime, sastavljen je od identičnih podjedinica u linearne nizove različite veličine koji se nazivaju multimeri. Ovi multimeri mogu biti veći od 20 miliona daltona po masi i duži od 2 μm . Von Willebrandov faktor se naglo oslobađa u cirkulaciju praćen je paralelnim porastom FVIII, ali još uvek nije u potpunosti jasno da li se ovo protein-protein udruživanje prvo dešava unutar endotelne ćelije. (45, 46) Von Willebrandova bolest predstavlja najčešće nasleđivani poremećaj zgrušavanja krvi. (47) Karakteriše se smanjenim vrednostima vW faktora, a odlikuje se prisustvom različitih poremećaja hemostaze i klinički se može manifestovati epistaksom, menoragijom, mukokutanom krvarenjem... (48) Ukoliko nedostatak vWF nije uslovljen genetskim poremećajem, to predstavlja stečeni von Willebrandov sindrom. (48) Stečena von Willebrandova bolest (često nazvana von Willebrandov sindrom) sada se smatra znatno češćom, posebno kod pacijenata sa malignitetima, autoimunim bolestima, srčanim valvularnim lezijama i kod pacijenata na mehaničkoj cirkulatornoj potpori. U odnosu na količinu nedostatka može se podeliti na 3 podtipa. Stečeni von Willebrand sindrom (engl. *AVWS - Acquired von Willebrand Syndrome*) koji je povezan sa teškom aortnom stenozom (AS) često je klasifikovan u podtip 2A, što proističe iz deficijencije visokomolekulskih (engl. *HMW - high-molecular-weight*) multimera, kao što se vidi kod nasledne von Willebrandove bolesti (engl. *VWD - von Willebrand disease*) tipa 2A. (49) Međutim, postoji studija koja donosi zaključak da stečena von Willebrandova bolest kod pacijenata sa AS nije slična onima kod tipa 2A. Stoga su neophodna dodatna istraživanja kako bi se podržali ovi nalazi i sprečilo pogrešno klasifikovanje. Iako ova studija protivreči tipu 2A, ona ipak potvrđuje prisustvo stečenog von Willebrandovog deficita kod ovih pacijenata. (49)

Takođe, poremećaji u kojima su smanjene vrednosti vWF praćene su pojačanim krvarenjem nakon traume, kao i perioperativno prilikom operativnog lečenja. (50) Zanimljivo je pomenuti istraživanje (49) u kom je fenotip krvarenja kod pacijenata sa abnormalnim VWF multimera izgledao manje učestalo nego što se očekivalo, što je u skladu i sa prethodnim saznanjima. (51) Pretpostavlja se da je hemostatski kapacitet i dalje dovoljan kod pacijenata sa deficijencijom HMW VWF multimera u uslovima stabilnosti, dok spoljni uticaji (npr. trauma, hirurgija i infekcije) mogu rezultirati komplikacijama krvarenja. Nejasno je da li bi dodatno smanjenje (engl. *IMW - intermediate-molecular-weight*) IMW multimera u kontekstu AS-a dovelo do povećane prevalencije krvarenja u poređenju sa prisutnom izolovanom deficijencijom HMW multimera.

Kao i vWF, faktor VIII se sintetizuje i skladišti u endotelnih ćelijama i predstavlja ključni faktor u kaskadi sekundarne hemostaze. vWF služi kao nosač većine faktora VIII u plazmi i štiti ga od proteolitičke degradacije. Visoka aktivnost faktora VIII je uglavnom uzrokovana povećanim koncentracijama vWF-a, što je u skladu sa smanjenim klirensom kompleksa vWF-faktor VIII. Dakle, vWF nije samo neophodan za primarnu, već i za sekundarnu hemostazu. (44)

Ovo su informacije od velikog značaja koje je uvek potrebno uzeti u obzir prilikom obrade i pripreme pacijenata. Obzirom da vrednosti individualno variraju nije uvek jednostavno postaviti dijagnozu i uračunati posledice tokom postoperativnog perioda. Kellermaier i autori navode potrebu za

standardizacijom rezultata vWF multimeru Western blot analize kako bi se poboljšala dijagnostička vrednost, uporedivost i reproduktivnost testa, i izbegle netačne klasifikacije. Da bi se postigla harmonizacija testa, neophodna je i jasna definicija podkategorizacije multimeru u (engl. *LMW - low-molecular-weight*) LMW, IMW i HMW podskupove.

Pacijentkinja koja je dovela do otkrića naslednog poremećaja krvarenja koji sada zovemo "von Willebrandova bolest" bila je petogodišnja devojčica sa Alandskih ostrva koja je 1924. godine dovedena u Helsinku, Finska, da je pregleda dr Erik von Willebrand. On je na kraju procenio 66 članova njene porodice i 1926. godine prijavio da je ovo prethodno neopisani poremećaj krvarenja koji se razlikuje od hemofilije. (52)

Dr Edvard Hejd prvi je primetio povezanost između krvarenja gastrointestinalnog trakta kod pacijenata sa kalcifikacijama aortne valvule. (53) Tačni mehanizmi objašnjeni su dosta kasnije, ali je ovaj sindrom zadržao ime po doktoru koji ga je prvi primetio. Prema novijim istraživanjima broj pacijenata sa stečenim von Willebrandovim sindromom kreće se od 67% pa čak do 92% dok njih nešto malo više od 1/3 imaju manifestna krvarenja. (54) U literaturi pokazano je da postoji povezanost, kao i razrešenje simptoma krvarenja prilikom hirurške zamene aortne valvule kod obolelih od stenozе aortne valvule koje je praćeno normalizacijama vrednosti vWF. (55) Takođe, normalizacija vrednosti vWF nakon uspešne operacije potvrđena je i u našoj studiji.

Uzevši u obzir patofiziologiju nastanka stečenog vW sindroma, jasno je zašto je u našoj studiji ovaj sindrom češći u grupi pacijenata sa AS od kontrolne grupe pacijenata samo sa CAD. Za razliku od drugih istraživanja gde je uočeno da PT i PTT mogu biti povišeni ili normalni kod pacijenata koji boluju od vW bolesti (56, 57) u našoj studiji se pokazalo da su vrednosti PT i PTT bile u ravnomernom padu od preoperativnog merenja u odnosu na merenja u 1. i 6. mesecu posle operacije. Uz to, pad vrednosti PT i PTT bile su praćene postepenim rastom vWF Ag, vWF aktivnosti i faktora VIII postoperativno. Iako je smanjena vrednost vWF u plazmi povezana sa povećanim rizikom od krvarenja, postoje studije u kojima nije pokazana korelacija između vrednosti vWF u plazmi i povećanim krvarenjem ili trombotičkim događajem. (58) Obzirom da je glavna uloga vWF da povezuje trombocite sa endotelom, kao i da bude nosač faktoru VIII, kada dođe do smanjenja vrednosti vWF očekivana je veća količina postoperativnog krvarenja. Ova pretpostavka se već ranije u nekim studijama pokazala važećom, a takođe, naši rezultati bili su u saglasnosti sa hipotezom da će zbog toga postoperativno krvarenje u AS grupi biti značajno veće od grupe u kojoj su bolesnici koji boluju samo od CAD. (59) Individualan pristup ovom problemu je od izuzetnog značaja obzirom da pacijenti sa blagim i umerenim smanjenjem vrednosti vWF ne moraju ispoljavati znake povećanog krvarenja. Štaviše, pacijenti sa disfunkcijom vWF često ostaju neprepoznati, te ne dobijaju adekvatan nivo pažnje što može dovesti do neadekvatne procene očekivanog postoperativnog krvarenja. (60) Pored ovoga, u studijama je takođe primećeno da postoje i drugi faktori koji utiču na nivo vWF u plazmi, kao npr. ABO sistem krvnih grupa. (61) Naime, O krvna grupa povezana je sa sniženim vrednostima vWF, kao i sniženim vrednostima faktora koagulacije VIII, što može dovesti do povećane sklonosti ka krvarenjima. (62) Preoperativna klinička procena i visok nivo sumnje često su efikasni u upozoravanju anesteziologa na mogućnost von Willebrandovog sindroma, što omogućava odgovarajuće testiranje i

potencijalnu profilaksu u elektivnim situacijama, kao i ciljanu terapiju neočekivanog krvarenja kada poremećaj hemostaze nije predviđen unapred.

Izvođenje operacije bajpasa bez pumpe može ponuditi hemostatske prednosti u poređenju sa potrebom za mašinom za vantelesni krvotok tokom rutinske operacije. Eliminisanje izloženosti krvi vantelesnom kolu može smanjiti hemostatske defekte. Međutim, velika hirurška trauma takođe može dovesti do aktivacije hemostaze. U našoj studiji pokazalo se da postoji značajna razlika između grupe bolesnika sa AS i kontrolne grupe sa koronarnom bolešću u ukupnoj postoperativnoj drenaži. Uz to, vrednosti faktora VIII, kao i vWF koje su u početku bile niže u grupi bolesnika sa aortnom stenozom, postepeno su rasle da bi se u toku prvih 6 meseci nakon operacije izjednačile sa kontrolnom grupom. Sve ovo govori u prilog prethodno iznetih hipoteza, kao i značaja stečenog von Willebrandovog sindroma kod pacijenata obolelih od težeg oblika AS. Takođe, to ukazuje da hirurgija ima važnu ulogu u korekciji stečenog deficita vWF-a. Ovi nalazi podržavaju direktnu vezu između AS-a i smanjenja VWF multimeri. Vrlo sažet pregled literature u kojoj se ispituje doprinos vWF u samom nastanku AS i njegova uloga u patofiziologiji nastanka ove bolesti dao je Chen. (63) Međutim, u istraživanju koje je sproveo Bolliger i njegove kolege na kohorti od 60 pacijenata u Švajcarskoj, zaključeno je da identifikacija promenjenog Von Willebrand faktora (vWF) pre operacije nije imala povezanost sa postoperativnim krvarenjem. Ovo može biti objašnjeno perioperativnim otpuštanjem vWF-a i brzim oporavkom velikih vWF multimeri. (64)

Naime, Wu i saradnici prvi su dali hipotezu, a Ozawa i saradnici kasnije kroz seriju radova razvili do hipoteze da višak endotelnog vWF koji dovodi do povećane adhezije trombocita ovim procesom ubrzava zadebljavanje i kalcifikaciju kuspisa aortne valvule. Ovaj proces najverovatnije uključuje kaskadu unutarćelijskih procesa koji promovisu miofibroblasnu transformaciju putem različitih medijatora (npr. TGF β 1 i dr.). (65)

Osim toga, 2020. godine pokazano je da pacijenti sa aortnom stenozom koji imaju teške simptome krvarenja mogu biti slučajevi do sada neprepoznate von Willebrandove bolesti, što odgovara našim rezultatima studije gde je merenjem vWF pokazano da pacijenti sa aortnom stenozom imaju značajno manje koncentracije u odnosu na pacijente sa koronarnom bolešću. (66)

Godine 2001, Zheng X. i saradnici u svom istraživanju identifikovali su metaloproteinazu ADAMTS13 čiji je, do sada, jedini otkriveni supstrat vWF. (67) Naime, ova proteinaza koja zahteva jone kalcijuma i cinka za svoju aktivnost, ima ulogu u presecanju Tyr1605 –Met1606 u A2 domenu kojim modulira aktivnost vWF. Štaviše, navodi se da je aktivnost ovog enzima povećana u uslovima pojačanih hemodinamskih pritisaka i u uslovima smanjenog nivoa uree i gvanidina, kao i od strane C9ORF8 gena koji se nalazi na IX hromozomu. (68) U literaturi ova proteinaza najčešće je ispitivana kao faktor prilikom nastanka trombocitopenične purpure, ali je interesantno i u slučaju aortne stenozе, obzirom da hemodinamski uslovi koji se menjaju prilikom razvoja AS takođe pogoduju izmenjenoj aktivnosti metaloproteinaze ADAMTS13, te samim tim i mogu uticati na nivoe vWF i na ovaj način. U studiji Chauhana i saradnika, posmatrali su količinu kotrljanja leukocita po endotelu u minutu kod miševa koji su imali i koji nisu imali ADAMTS13. Kotrljanje leukocita uzeto je kao marker inflamacije, čime su uspeli da dovedu u vezu ADAMTS13 ne samo sa aktivnošću vWF, već i sa intenzitetom inflamacije. (69) Naime, deficit ADAMTS13 doveo je do povećane količine leukocita, kao i do povećanog oslabljanja Weibel-Paladovih telašaca, u kojima se u makrofagima i endotelu nalazi deponovan vWF.

Ovo sve ukazuje na izuzetnu kompleksnost aktivnosti vWF, kao i da svakom pacijentu treba u perioperativnom toku pristupiti sa punom pažnjom i uzeti što više faktora u obzir, kako bi se najbolje pretpostavila njegova brzina oporavka.

Povećano postoperativno krvarenje nakon kardiohirurških intervencija povezano je sa povećanom stopom reoperacija, dužim vremenom u JIL-u ili dužim vremenom na mehaničkoj ventilaciji, kao i povećanom potrebom za transfuzijom krvnih produkata i većim rizikom od komplikacija (npr. moždani udar). (70) Transfuzija više od 4 jedinica eritrocita udružena sa povećanim postoperativnim krvarenjem prema studiji Stouna i saradnika povezana je sa značajno većom stopom smrtnosti. (71) Duži boravak pacijenata u bolnici, veća stopa komplikacija i mortaliteta u toku postoperativnog krvarenja, sve su ovo faktori koji, takođe, značajno podižu troškove lečenja. (72) Zanimljivo je da literatura koja se bavi povezanošću abnormalnosti vWF-a sa perioperativnim krvarenjem nema dovoljno dokaza. Disfunkcije vWF-a često ostaju nedijagnostikovane, pa je njihov uticaj na komplikacije krvarenja verovatno potcenjen. Ipak, u studiji Grodeckog i saradnika, TAVI nije pogođen abnormalnostima vWF-a za razliku od hirurške zamene aortnog zaliska (engl. *Surgical aortic valve replacement – SAVR*). (63) Većina komplikacija krvarenja u transkateterskim kohortama je povezana sa mestom pristupa i uzrokovana je pre anatomskim nego hemostatskim faktorima. S druge strane, površine rana i mesta drenaže kod *SAVR-a*, kada su izložena disfunkcionalnom vWF-u, mogu izazvati povećano krvarenje. Zaista, nijedna od prethodnih studija o vWF-u kod zamene aortnog zaliska transkateteričnim putem (engl. *Transcatheter aortic valve implantation – TAVI*) nije pronašla vezu između abnormalnosti vWF-a i prekomernog perioperativnog krvarenja. (73) Podaci o *SAVR-u* su nedosledni, ali faktori kao što su tip sternotomije ili trajanje kardiopulmonalnog bajpasa (engl. *Cardio-pulmonal bypass CBP*) mogu uticati na rezultate.

U mnogim studijama je uočeno da kandidati za transkatetarnu zamenu aortnog zaliska, pate od anemije koja se javlja pre procedure. Prevalenca preprocedurale anemije se kreće između 45% i 64% prema različitim studijama, dok se teška anemija uočava u 11-18% pacijenata. (74) Za razliku od hirurške zamene aortnog zaliska, (engl. *transcatheter aortic valve replacement - TAVR*) se gotovo isključivo nudi starijim pacijentima, a poznato je i da učestalost anemije raste s godinama. (75) Takođe, većina kandidata za *TAVR* nosi povećan rizik zbog prisustva nekih nekardijalnih komorbiditeta. Stoga, česti uzroci anemije kao što su nutritivne deficijencije, hronične bolesti kao što je hronična bolest bubrega, inflamatorna oboljenja i mijelodisplastični sindromi češći su kod kandidata za *TAVR*, doprinoseći većoj verovatnoći osnovne anemije. Uprkos obično manjim gubitkom krvi tokom *TAVR-a*, pacijenti sa superponiranom anemijom dobijaju više transfuzija krvi u poredjenju sa pacijentima bez anemije. (76) U našoj studiji utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u dobijenoj krvi intraoperativno između bolesnika sa aortnom stenozom i onih koji boluju od koronarne bolesti srca. Takođe, značajno je pomenuti da je prosečna starost pacijenta u našoj studiji bila 65,9 godina.

Pokazana je povezanost između osnovne anemije i smrtnosti kod pacijenata podvrgnutih *TAVR-u*. Međutim, mehanizmi koji objašnjavaju takvu povezanost uglavnom ostaju nepoznati, i potrebno je više studija kako bi se unapredilo znanje o kliničkoj povezanosti anemije kod ovih pacijenata. Zapravo, anemija može biti samo manifestacija slabosti, za koju je poznato da povećava rizik od smrtnosti kod pacijenata nakon *TAVR-a*. Pored uticaja na smrtnost, preproceduralna anemija je takođe povezana sa

većom stopom hospitalizacija, dužim vremenom hospitalizacije i smanjenom funkcionalnom sposobnošću nakon *TAVR-a*.

Jilaihawi i saradnici su pokazali sličnu stopu trombocitopenije kod pacijenata koji su podvrgnuti *TAVR-u* i *SAVR-u*. Međutim, budući da je *TAVR* mnogo manje invazivna procedura, uzroci trombocitopenije nakon *SAVR-a* ne mogu se u potpunosti preneti na pacijente koji su podvrgnuti *TAVR-u*. Trombocitopenija nakon *TAVR-a* može biti povezana sa tromboinflamatornim stanjem koje stvara procedura u kombinaciji sa smanjenom sposobnošću obnavljanja trombocita kod starijih pacijenata. Neki su predložili da se aktivacija trombocita može javiti na površini proteznog srčanog zaliska tokom inflamatornog stanja. (77) Međutim, iako neke studije pokazuju porast inflamatornih biomarkera nakon *TAVR-a*, veza između inflamacije i trombocitopenije nakon *TAVR-a* zahteva dalja istraživanja. Vaskularne komplikacije, krvarenje i višestruke transfuzije krvi takođe mogu igrati značajnu ulogu u ranoj trombocitopeniji nakon *TAVR-a*. Na kraju, heparinom indukovana trombocitopenija može doprineti pojavi trombocitopenije nakon *TAVR-a*, ali je njena učestalost vrlo niska (0,5%). (78) U našoj studiji pokazano je da je došlo do značajnog pada trombocita 48h postoperativno. Takođe, nije pokazana značajna razlika u padu trombocita između grupa (pacijenti sa koronarnom bolešću i pacijenti sa aortnom stenozom). Postoperativno, ovi pacijenti zahtevaju intenzivno praćenje i lečenje u jedinici intenzivne nege. Rana mobilizacija, adekvatan analgetski režim i optimizacija terapije srčane insuficijencije od ključnog značaja za povoljan ishod.

Veb sajt Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv (engl. *The National Heart, Lung, and Blood Institute - NHLBI*) sadrži sinopsis ovih preporuka, informacije za edukaciju pacijenata i detaljniji dokument koji uključuje dodatne pozadinske informacije. Naime, Institut je 2004. godine započeo razvoj kliničkih smernica za von Willebrandovu bolest u saradnji sa Američkim društvom hematologije. Formiran je Ekspertni panel sa stručnjacima iz različitih oblasti, uključujući hematologiju, porodičnu medicinu, akušerstvo, ginekologiju, pedijatriju i laboratorijske nauke. Cilj je bio da se na osnovu trenutnih naučnih saznanja donesu preporuke za dijagnozu, lečenje i upravljanje ovim naslednim poremećajem krvarenja. (79) Preporuke date u ovom dokumentu zasnovane su na nivoima dokaza. Ocena A je rezervisana za preporuke zasnovane na nivoima dokaza Ia i Ib. Ocena B se daje za preporuke koje imaju nivo dokaza IIa, IIb i III. Ocena C je za preporuke zasnovane na nivou dokaza IV. (80)

Lečenje vW bolesti tipa 2A uključuje faktor VIII, koncentrate vWF-a i dezmopresin. (51) U dijagnozi vW bolesti, osetljivost testova nije dovoljna za isključenje bolesti, te su specifična merenja plazma vWF-Ag (vWF antigena), vWF-RCo (aktivnosti ristocetina) i faktora VIII itekako značajna. Multimerna struktura vWF-a se proučava gel elektroforezom. (81) Iako ispitivanje pacijenata sa AS-om za vWD tipa 2A nije uobičajena praksa u većini jedinica za kardiohirurgiju, Steinlechner i saradnici su pokazali u randomizovanom dvostruko slepom placebo-kontrolisanom ispitivanju da pacijenti sa teškom AS-om koji se podvrgavaju *SAVR-u* imaju koristi od preoperativne infuzije dezmopresina, posebno u slučaju oštećene funkcije trombocita, kako je mereno PFA-100 (lečenje dezmopresinom smanjilo je postoperativni gubitak krvi za 42%). (82)

Heyde's syndrome (HS) koji se odnosi na postojanje aortne stenozе i gastrointestinalnog krvarenja nije uključen u trenutne smernice za lečenje AS-a, međutim neki autori, zasnovani na nestanku krvarenja iz

gastrointestinalnog trakta (GI) trakta nakon *SAVR-a*, podržavaju preporuku za *SAVR* kod teškog HS. (83) Nije poznato da li postojanje preoperativnog AS-povezanog sindroma krvarenja treba da utiče na izbor proteze. S obzirom na trenutne podatke, *TAVI* takođe izgleda kao opcija lečenja za pacijente sa HS. (52) Ako *SAVR/TAVI* nije uzet u obzir kao opcija, opšta pravila lečenja krvarenja iz GI trakta kod vWD treba primeniti, kako je navedeno od strane Franchini i saradnika. (84) Ukratko, u slučaju akutnog krvarenja, ukoliko je poznato mesto angiodisplazije koja uzrokuje krvarenje, treba potražiti hirurško, endoskopsko (termo-, elektro- ili fotokoagulacija) ili angiografsko embolizacijsko lečenje. Konzervativno lečenje uključuje suplementaciju koncentratima VWF/FVIII iz plazme (40-60 U/kg jednom dnevno) do zaustavljanja krvarenja kao strategiju prvog izbora, međutim ponovljene transfuzije krvnih produkata mogu biti neizbežne. (84) U okviru krvarenja iz GI trakta koje komplikuje vWD i angiodisplazija, lečenje je teško. Recidivi su česti, a težina krvarenja obično raste sa starošću pacijenta. Ukoliko terapija prvog izbora ne uspe, mogu se razmotriti alternativni pristupi za refraktorno krvarenje, uključujući terapiju sa oktreotidom, kombinaciju estrogena i progesterona i talidomid. (84) Podaci o upotrebi dezmozpresina ili faktora VIII i koncentrata VWF-a kod pacijenata sa HS nedostaju. Kod angiodisplazija povezanih sa vW bolešću, dugoročna profilaksa koncentratima VWF/FVIII čini se kao izvodljiva opcija, mada ne postoje podaci koji podržavaju ovaj pristup kod AS-a. Odluka o odgovarajućem lečenju mora se doneti na osnovu individualnih slučajeva, uzimajući u obzir valvularni doprinos patofiziologiji HS-a i drugih tipova krvarenja kod AS-a. (52)

Neki od aspekata ove bolesti koje bi trebalo detaljnije istražiti u budućim studijama jeste i uloga profilaktičke terapije kod pacijenata koji boluju od Von Wilebrandovog sindroma ili bolesti. Međunarodni vodiči povremeno preporučuju upotrebu dugotrajne profilaktičke terapije, uglavnom kod ozbiljnih formi bolesti. Takav je, primer, rekombinovanog Von Wilebrandovog sindroma koji je, nedavno, prvo bio odobren od strane Američkog fonda za administraciju hrane i lekova (engl. *Food and Drugs Administration - FDA*) prvo za upotrebu u slučaju krvarenja u perioperativnom toku, a kasnije i kao rutinska profilaksa kod pacijenata sa Von Wilebrandovom bolešću tipa 3. (85) Takođe, u studiji sprovedenoj 2022. Od strane holandskih istraživača koje je prevodio Leebeek pokazali su da je pomenuti preparat u potpunosti siguran, kako u 12 meseci studije nije zabeležen nijedan neželjeni događaj. (86) Uz to, pokazani su i rezultati koji upućuju na značajno smanjenje broja epizoda krvarenja kod ispitanika. Rekombinovni Von Wilebrandov faktor pokazao je i za oko 1,75h duži period zadržavanja u odnosu na prethodno korišćeni VonWilebrandov faktor izveden iz plazme. (87) Razvoj i korišćenje agenasa koji deluju na interakciju vWF-a sa zidom krvnih sudova i/ili trombocitima može biti opravdano u prevenciji CAD i njenih komplikacija, s obzirom na važnu ulogu vWF-a u arterijskoj trombozi. Većina agenasa koji se koriste u primarnoj i sekundarnoj prevenciji *CAD-a* ne utiču na vWF ili ADAMTS-13. Samo heparini ometaju GPIIb-posredovano prijanjanje trombocita vezivanjem za A1 domen vWF-a. (88) Početkom dvadesetog veka, razvijena su antitela AJvW-2 i AJW200 čija su mesta delovanja vezivna mesta GPIIb na A1 domenu vWF-a. Studija na psima kod kojih je indukovana okluzivna tromboza u levoj koronarnoj arteriji uporedila je efikasnost AJW200 i antagonistom GPIIb/IIIa abciximab u prevenciji tromboze. AJW200 je inhibirao formiranje tromba bez uticaja na vreme krvarenja i pokazao bolji profil bezbednosti od abciximaba. (89)

Studije su sprovedene i na pacijentima koji pripadaju usko specifičnim populacijama. Interesantna je i retrospektivna studija Ane Mejer i saradnika koja je sprovedena na 102 pacijenta kojima je bio implantiran pomoćni uređaj u levoj komori srca (engl. *Left ventricle assist device - LVAD*) uređaj. (59) Najčešća komplikacija ovih uređaja je krvarenje. Zato je posebno zanimljivo da ova studija nije pokazala razliku u krvarenjima između poređenih grupa. Jedno od objašnjenja za ovo može biti i da pacijenti koji dobijaju *LVAD* uređaje primaju veliku količinu antikoagulanasa, pa se tako i u grupi pacijenata koji ne boluju od Von Willebrandove bolesti mogu očekivati učestalije epizode krvarenja.

Veliku nadu u lečenju Von Willebrandove bolesti ulivaju i nova genetska istraživanja ove bolesti. Naime, oko 35% pacijenata sa Von Willebrandovom bolešću tipa 1 nema poznatu patološku gensku varijaciju. (90)

S obzirom na mnoštvo sličnosti između AS i CAD u patogenezi, faktorima rizika i često slučajnom dijagnostičkom pregledu, biomarkeri za oba stanja bili bi relevantni za rutinski screening i postavljanje dijagnoze. Studija iz 2022. Godine (91) pokrenula je detaljnu analizu i detekciju urinarnog proteoma od 20 najviše dereguliranih proteina putem analize interakcija proteina i to vWF, MMP2 i TIMP1. Njihova analiza urinarnog proteoma ukazala je na povećanje nivoa vWF u urinu pacijenata sa *CAD/AS*, sugerišući veću degradaciju cirkulišućih multimeri. Smanjenje plazmatskih visokih molekularnih težina vWF multimeri već je povezano sa AS. (92) Ukupni nivoi vWF u plazmi kod pacijenata sa *CAD* takođe su bili povezani sa ozbiljnošću koronarne stenozе i imali su prognostičku vrednost za velike nepovoljne kardiovaskularne događaje. (93, 94) U budućnosti će biti neophodna dublja analiza specifičnih vWF fragmenata oslobođenih u urin kako bi se razjasnilo da li proizvodi degradacije vWF imaju dijagnostičku vrednost.

Prisutnost koronarne bolesti kod pacijenata sa aortnom stenozom bila je fokus mnogih studija, a neke su primetile i povezanost između faktora rizika i prisutnosti koronarne bolesti kod pacijenata sa bolešću aortnog zaliska. (95-97) Međutim, faktori rizika za koronarnu bolest nisu mogli da posluže kao prediktivni faktor za koronarnu bolest kod pacijenata sa aortnom stenozom što navode iste studije. U nekim istraživanjima, odsustvo faktora rizika i angina bili su dovoljni da isključe koronarnu bolest povezanu sa poremećajima zalistaka. (95) S druge strane, Acar i saradnici i Pluta i saradnici pronašli su visoku učestalost faktora rizika kod pacijenata sa koronarnom bolešću povezanu sa aortnom stenozom, dok Carstens i saradnici i Exadactylos i saradnici nisu uočili korelaciju između prisutnosti faktora rizika i učestalosti koronarne bolesti povezane sa aortnom stenozom. Dok neke studije kao što su Carstensa i Exadactylosa, kao i Rangel i saradnici, pokazale su da veći broj faktora rizika nije povećao učestalost koronarne bolesti.

Neki autori (98, 99) su primetili da aortni gradijent teži biti manji kod pacijenata sa nego kod onih bez angine, posebno kada je angina teška. Ova opservacija može biti uzrokovana visokom prevalencom koronarne bolesti povezane sa umerenom aortnom stenozom. Berndt i autori su pokazali da je aortni gradijent manji kod pacijenata koji su imali koronarnu bolest. Nekoliko autora (96, 98-100), je imalo isti rezultat, što postavlja hipotezu da bi miokardna ishemija ili infarkt mogli potencijalno smanjiti gradijent kroz aortni zalistak. U studiji Ujedinjenog Kraljevstva (engl. *United Kingdom - UK*) pacijenata, 60% pacijenata sa bolešću aortne valvule koji su podvrgnuti *SAVR-u* i 65% onih koji su

podvrgnuti TAVI-u su imali pridruženu bolest koronarnih arterija (101), te dodavanje bajpas hirurgije koronarnih arterija (engl. *Coronary artery bypass surgery – CABG*).

CABG nije negativno uticalo na ishode. Američke i japanske studije nisu se bavile istovremenim CABG-om. U studiji PARTNER 2, iako su obe grupe imale sličan broj pacijenata sa pridruženom bolešću koronarnih arterija, 14,5% pacijenata u *SAVR* grupi je imalo istovremeni CABG u poređenju sa 3,9% pacijenata u *TAVI* grupi koji su imali perkutanu intervenciju. *SAVR* može, dakle, biti preferirani modalitet lečenja kod onih sa aortnom stenozom i multivaskularnom bolešću koronarnih arterija koji zahtevaju revaskularizaciju. (101)

Fokusirajući se na tradicionalne faktore rizika, Ljungberg i autori potvrdili su da hipertenzija, visoki nivoi holesterola, dijagnoza dijabetes melitusa i aktivno pušenje nezavisno predviđaju razvoj aortne stenoze. Međutim, nakon isključivanja slučajeva sa vidljivom koronarnom bolešću, nijedan od faktora rizika nije ostao značajan, iako je možda ukazivao na efekat hipertenzije. (102) Ova studija, pored mnogih, pokazuje važnost odvajanja izolovane bolesti aortnog zaliska od istovremene CAD.

Takođe, interesantno je da se Von Willebrandov faktor može koristiti i kao marker. Zimmerman je 1971. prvi put prijavio otkrivanje proteina VWF, tada nazvanog FVIII-povezan antigen. (103) Hoyer i saradnici su godinu dana kasnije utvrdili da antitelo na "antihemofilični faktor" detektuje protein u endotelu. (104) Od tada, vWF se koristi kao marker endotelnih ćelija zbog svoje selektivne ekspresije. Njegova ekspresija se koristi za kvantifikaciju angiogeneze u tumorima, ali može biti regulisana u tumorskom endotelu. Angiogeni faktori kao VEGF i FGF-2 povećavaju ekspresiju vWF-a, dok anti-VEGF tretman smanjuje nivoe vWF-a u plazmi, što znači da ekspresija vWF-a može biti rezultat specifične regulacije. (105)

Najznačajniji dokaz veze između vWD-a i vaskularnih malformacija je angiodisplazija GI trakta, koja je čest uzrok krvarenja, posebno kod starijih osoba. Kod vWD pacijenata, GI krvarenje se često javlja ranije, naročito kod onih bez vWF HMWM. (106) Studije su pokazale da je incidencija angiodisplazije veća kod tipova 2A, 2B i 3 vWD-a. Rizik od GI krvarenja je blago povećan kod tipa 1, ali je značajno veći kod tipa 2A zbog visoke prevalencije GI krvarenja. Multimeri HMWM igraju ključnu ulogu u GI krvarenju, a niži nivo aktivnosti vWF-a povećava verovatnoću razvoja abnormalnih GI krvnih sudova. Dijagnostikovanje angiodisplazije je složeno, jer uzrok krvarenja ostaje nepoznat u preko 60% slučajeva uprkos adekvatnim istraživanjima. (107) Uz to, nivoi vWF-a u plazmi su značajno povećani kod COVID-19 zbog prekomernog inflamatornog odgovora tokom citokinske oluje. (108) Kod pacijenata na intenzivnoj nezi prisutni su dodatni markeri oštećenja endotelnih ćelija. Povišeni nivoi vWF-a povezani su sa potrebom za mehaničkom ventilacijom i teškim oblikom bolesti. (109) Meta-analize su potvrdile više nivoe vWF-a kod pacijenata na intenzivnoj nezi, dok su nivoi normalizovani kod blagih pacijenata šest meseci nakon otpusta. (110)

Tromboza u plućima pacijenata sa COVID-19 često je lokalna, a ne rezultat tromboembolije. Trenutno nema podataka koji povezuju promenjenu transkripciju vWF-a sa COVID-19, ali postoji dokaz da SARS-CoV-2 šiljasti protein može izazvati upalu i povećati transkripciju vWF-a. (111) Postoji snažan dokaz iz literature da infekcija SARS-CoV-2 izaziva povredu endotelnih ćelija, verovatno usled indirektnog mehanizma. Ultraveliki vWF (ULVWF) oslobođen iz povređenog endotela verovatno

izaziva neravnotežu u VWF odnosu, što dovodi do tromboze i aktivacije trombocita. Stoga, povreda i disfunkcija endotela, barem delimično, objašnjavaju koagulopatiju i hiperkoagulabilnost primećenu kod pacijenata sa COVID-19. (109)

Kod teškog oblika COVID-19 bolesti, opisana je patološka i prekomerna proizvodnja proinflammatoryh citokina (nazvana citokinska oluja); posledična sistemska hiperinflamacija odgovorna je za većinu štetnih efekata bolesti. Paralelno sa proinflammatoryh promenama, prisutno je i protrombotičko stanje, što ukazuje na povećan rizik od venskih, arterijskih i mikrovaskularnih trombotičnih događaja i karakteristične promene u laboratorijskim parametrima, kao što su povišeni nivoi fibrinogena i D-dimera. Koncentracija von Willebrand faktora (vWF) je povećana, dok je aktivnost disintegrina i metaloproteaze sa trombospondinskim motivom tipa 1, član 13 (ADAMTS13) metaloproteaze—koja je odgovorna za cepanje ultravelikih vWF multimeri—smanjena, što rezultira neravnotežom vWF-ADAMTS13 ose, koja je povezana sa većom težinom i smrtnošću od COVID-19. (112) Ciljanje vWF/ADAMTS13 ose može pružiti novu strategiju za smanjenje sistemskih komplikacija COVID-19. Merenje antigena vWF u plazmi kao kliničkog testa za vođenje lečenja kod pacijenata sa COVID-19 zahteva buduće istraživanje. vWF je najveći molekul u ljudskoj plazmi. (114) Moguće je da makromolekuli i ćelijski ostaci iz aktiviranog/povređenog endotela kod pacijenata sa COVID-19 mogu okludirati filter formiran plućnom mikrocirkulacijom i dovesti do hipoksemije. (113) Potrebne su dalje studije kako bi se procenila tačna uloga vWF-a u patogenezi i težini infekcije COVID-19.

Iako brojne studije (115) sugerišu da su nivoi vWF u plazmi povezani sa lošom prognozom, ne znamo da li će strategije za smanjenje nivoa vWF u plazmi promeniti prirodni tok bolesti. Potrebne su detaljnije studije za evaluaciju modaliteta lečenja, kao što je N-acetilcistein (cistein) koji, kako je poznato, cepa disulfidne veze koje povezuju vWF dimere. Infuzija sveže zamrznute plazme, koja pruža enzim za cepanje vWF-a nazvan disintegrin i metaloproteaza sa trombospondinskim motivom tipa 1, član 13 [ADAMTS13] i terapijska plazmafereza, vWF-feresis kao i pružanje suplementacije ADAMTS13 koji se mogu razmotriti. Nedavne studije su istražile ulogu terapijske plazmafereze u suzbijanju trombo-inflamacije kod pacijenata sa COVID-19. (115, 116)

Dalja unapređenja u ovoj oblasti mogu se postići kroz sveobuhvatnije praćenje postoperativnih parametara. Konkretno, uključivanje praćenja broja trombotičnih događaja može pružiti dublji uvid u odnos između koagulopatije i postoperativnog krvarenja. Takođe, proširenje studija na veće uzorke pacijenata i duže vremenske periode moglo bi doprineti boljem razumevanju dugoročnih ishoda i efekata različitih terapijskih pristupa. Povećanje interdisciplinarnе saradnje između hirurga, kardiologa i hematologa takođe je ključno za optimizaciju preoperativne pripreme i postoperativnog lečenja pacijenata sa značajnom stenozom aortne valvule.

Jedna od limitacija naše studije jeste što u postoperativnom periodu, osim drenaže, nisu praćeni drugi parametri, poput broja trombotičnih događaja, koje neke studije navode kao značajne faktore koji bi trebalo da budu praćeni. (56) Takođe, relativno mali uzorak pacijenata i kratko praćenje mogu ograničiti generalizaciju rezultata. Pored ovih ograničenja, nedostatak detaljnih informacija o individualnim varijacijama u odgovoru na antikoagulantnu i antitrombotičnu terapiju predstavlja dodatni izazov u proceni rizika za postoperativno krvarenje. Takođe, heterogenost u pristupima hirurškom lečenju i različiti protokoli zbrinjavanja mogu uticati na rezultate, što otežava direktno poređenje sa drugim studijama. Dalja istraživanja bi trebalo da uključuju standardizovane protokole i dugoročno praćenje pacijenata kako bi se preciznije identifikovali faktori rizika i

razvile ciljane intervencije. Sveobuhvatan pristup, koji uključuje i genetske predispozicije za krvarenje, može dodatno unaprediti preoperativnu evaluaciju i postoperativnu negu.

Takodje, potrudimo se da buduća istraživanja uključe širu paletu postoperativnih parametara i obuhvate veći broj ispitanika kako bi se dobili sveobuhvatniji podaci i omogućila bolja evaluacija rizika i ishoda.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata studije možemo da donesemo sledeće zaključke:

- Postoji značajna povezanost između vWf Ag i ukupne postoperativne drenaže, kao i aktivnosti vWf i ukupne drenaže do nivoa statističke značajnosti kod pacijenata sa AS i u ukupnoj studijskoj populaciji. Međutim, ovo nije slučaj pri analiziranju samo grupe sa CAD.
- Kada se uporede prosečne vrednosti PT, PTT pre i posle operacije, vrednosti kod pacijenata sa AS su rasli, dok je suprotno bilo za pacijente sa CAD.
- Na osnovu analize odnosa preoperativnih vrednosti hemoglobina, eritrocita i trombocita sa intenzitetom postoperativnog krvarenja kod bolesnika sa aortnom stenozom, može se zaključiti da postoji jasno definisana korelacija između preoperativnih hematoloških parametara i intenziteta postoperativnog krvarenja. Pravilno upravljanje i optimizacija hemoglobina, eritrocita i trombocita pre operacije može značajno smanjiti rizik od komplikacija vezanih za krvarenje. Niže preoperativne vrednosti hemoglobina mogu biti povezane sa povećanim rizikom za postoperativno krvarenje. Pacijenti sa anemijom pre operacije imaju veću verovatnoću da iskuse komplikacije vezane za krvarenje, što može uticati na njihov oporavak i ukupni ishod operacije
- Nivoi vWf Ag, vWf aktivnosti i koagulacionog faktora VIII kod pacijenata sa AS stalno rastu i dostižu slične nivoe kao i kod pacijenata sa CAD u roku od 6 meseci nakon operacije.

7. LITERATURA

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017.
2. Binder RK, Dweck M, Prendergast B. The year in cardiology: valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2020 Feb 21;41(8):912–20.
3. Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231–43.
4. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019 Oct;140(14):1156–69.
5. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 May;56(6):565–71.
6. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin*. 2020 Feb;38(1):1–12.
7. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The Epidemiology of Valvular Heart Disease: a Growing Public Health Problem. *Heart Fail Clin*. 2006 Oct;2(4):379–93.
8. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar;29(3):630–4.
9. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving Assessment of Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul;60(3):169–80.
10. Hagedorff A, Knebel F, Helfen A, Knierim J, Sinning C, Stöbe S, et al. Expert consensus document on the assessment of the severity of aortic valve stenosis by echocardiography to provide diagnostic conclusiveness by standardized verifiable documentation. *Clin Res Cardiol*. 2020 Mar;109(3):271–88.
11. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Mar;11(3):e007146.
12. Trimaille A, Hmadeh S, Matsushita K, Marchandot B, Kauffenstein G, Morel O. Aortic stenosis and the haemostatic system. *Cardiovasc Res*. 2022 Dec 20;cvac192.
13. Adler Y, Vaturi M, Herz I, Iakobishvili Z, Toaf J, Fink N, et al. Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2002 Mar;161(1):193–7.
14. Ugovšek S, Šebeštjen M. Lipoprotein(a)—The Crossroads of Atherosclerosis, Atherothrombosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2021 Dec 24;12(1):26.
15. Aronow WS. Aortic Stenosis. *Compr Ther*. 2007 Nov 9;33(4):174–83.
16. Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 1;93(5):371–8.
17. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *The Lancet*. 2009 Mar;373(9667):956–66.
18. Joseph K, Udogwu UN, Manson TT, Ludwig SC, Banagan KE, Baker M, et al. Patient Satisfaction After Discharge Is Discordant With Reported Inpatient Experience. *Orthopedics [Internet]*. 2021 May [cited 2022 Dec 18];44(3). Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/01477447-20210415-01>
19. Schweiger MJ, Chawla KK, Lotfi A. Severe Aortic Stenosis: More Than an Imaging Diagnosis. *Am J Med*. 2022 May;135(5):566–71.

20. San Román JA, Vilacosta I, Antunes MJ, Iung B, Lopez J, Schäfers HJ. The ‘wait for symptoms’ strategy in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2020 Dec;106(23):1792–7.
21. Diederichsen ACP, Lindholt JS, Möller S, Øvrehus KA, Auscher S, Lambrechtsen J, et al. Vitamin K2 and D in Patients With Aortic Valve Calcification: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):1387–97.
22. Natorska J, Undas A. Blood coagulation and fibrinolysis in aortic valve stenosis: links with inflammation and calcification. *Thromb Haemost*. 2015;114(08):217–27.
23. Matsushita T, Dong Z, Sadler JE. von Willebrand’s factor and von Willebrand’s disease. *Curr Opin Hematol*. 1994 Sep;1(5):362–8.
24. Selvam SN, Bowman M, Inglis M, Kloosterman R, Grabell J, Casey L, et al. Patients with aortic stenosis have von Willebrand factor abnormalities and increased proliferation of endothelial colony forming cells. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar;18(3):593–603.
25. Langer AL, Connell NT. Acquired von Willebrand Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021 Dec;35(6):1103–16.
26. Shiraishi Y, Tachizaki Y, Inoue Y, Hayakawa M, Yamada A, Kayashima M, et al. Hemolysis and von Willebrand factor degradation in mechanical shuttle shear flow tester. *J Artif Organs*. 2021 Jun;24(2):111–9.
27. Yasar SJ, Abdullah O, Fay W, Balla S. Von Willebrand factor revisited. *J Intervent Cardiol*. 2018 Jun;31(3):360–7.
28. Mazur P, Natorska J, Ząbczyk M, Krzych Ł, Litwinowicz R, Kędziora A, et al. Von Willebrand factor in aortic or mitral valve stenosis and bleeding after heart valve surgery. *Thromb Res*. 2021 Feb;198:190–5.
29. Kubo T, Yoshii S, Yamano HO, Saito M, Sakata K, Sugita S, et al. Jejunal Angiodysplasia in an Elderly Patient with Aortic Stenosis: Significance of Von Willebrand Factor as an Etiologic Factor. *Intern Med*. 2023;0888–22.
30. Alsidawi S, Couto M, López-Candales A. Acquired Von Willebrand Syndrome In Aortic Stenosis: Case Report And Review. *Boletin Asoc Medica P R*. 2015;107(2):86–8.
31. Ramesh P, Kanagalingam S, Zargham UI Haq F, Victory Srinivasan N, Khan AI, Mashat GD, et al. Acquired Von Willebrand Deficiency in Adults With Aortic Stenosis: A Systematic Review. *Cureus [Internet]*. 2022 Sep 7 [cited 2023 Feb 12]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/111108-acquired-von-willebrand-deficiency-in-adults-with-aortic-stenosis-a-systematic-review>
32. Perrone MA, Viola FG, Minieri M, Caporali S, Copponi A, Sancesario G, et al. The Von Willebrand Factor Antigen Plasma Concentration: a Monitoring Marker in the Treatment of Aortic and Mitral Valve Diseases. *Folia Biol (Praha)*. 2020;66(4):133–41.
33. Mensah G, Roth G, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019. 19;74(20):2529-2532.
34. World Bank. *World Development Report 1993: Investing in Health*. Washington, DC: Oxford University Press, 1993
35. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart (British Cardiac Society)* 2013; 99(6): 396-400.
36. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;11:1002-1012.
37. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60(19): 1854-63.
38. Joseph J, Naqvi SY, Giri J et al. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*. 2017 130(3):253-263.

39. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;6:503-512.
40. Bates ER. Treatment Options in Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2011; 124(3): 355-9.
41. Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, et al. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest*. 1994;5:2106-2113
42. Mohler III ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;11:1522-1528
43. Sadler JE, Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:395-424.
44. Schneider SW, Nuschele S, Wicfort A. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 May 8;104(19)
45. Montgomery RR, Gill JC. Interactions between von Willebrand factor and factor VIII: where did they first meet. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000
46. Rosenberg JB, Greengard JS et al. Genetic induction of a releasable pool of factor VIII in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000
47. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:254–60.
48. de Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom J, et al. Determinants of bleeding pheno type in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2012;108:683–92.
49. Kellermair J, Ott HW, Spannagl M, Tomasits J, Kammler J, Blessberger H, Reiter C, Steinwender C. Characterization of Von Willebrand Factor Multimer Structure in Patients With Severe Aortic Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Apr;24(3):496-501.
50. Drenko P, Prenosilova P, Lavičková A. Acquired von Willebrand syndrome (AvWS). *Vnitr Lek*. 2022 Fall;68(E-4):16-19.
51. Natorska J, Mazur P, Undas A. Increased bleeding risk in patients with aortic valvular stenosis: From new mechanisms to new therapies. *Thromb Res*. 2016 Mar;139:85-9.
52. Von Willebrand EA. Hereditary pseudo haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5: 223–31
53. Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med* 1958;259(4):196.
54. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;349(4):343–9.
55. Yamashita K, Yagi H, Hayakawa M, et al. Rapid restoration of thrombus formation and high-molecular-weight von Willebrand factor multimers in patients with severe aortic stenosis after valve replacement. *J Atheroscler Thromb* 2016;23(10):1150–8
56. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genetics in Medicine*. 2011 May 1;13(5):365-76.
57. Rountree KM, Yaker Z, Lopez PP. Partial thromboplastin time. InStatPearls [Internet] 2021 Aug 11. StatPearls Publishing.
58. Meyer AL, Malehsa D, Budde U, Bara C, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC: Heart Failure*. 2014 Apr;2(2):141-5.
59. O'Donnell JS, Lavin M. Perioperative management of patients with von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):604-609.
60. Van Belle E, Vincent F, Rauch A. von Willebrand factor and management of heart valve disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):1078–1088. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.045.].

61. Ribeiro JL, Salton GD, Bandinelli E, Oliveira AR, Roisenberg I. The effect of ABO blood group on von Willebrand response to exercise. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2008 Oct;14(4):454-8.
62. Grodecki K, Zbroński K, Przybyszewska-Kazulak E, et al. Pre-procedural abnormal function of von Willebrand Factor is predictive of bleeding after surgical but not transcatheter aortic valve replacement. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2019 Nov;48(4):610-8.
63. Cheng D. Ultra-Large Von Willebrand Factor and Platelets: Missing Links to the Pathogenesis of Aortic Valve Stenosis?. *JACC Basic Transl Sci*. 2022 25;7(7):656-657.
64. Bolliger D, Dell-Kuster S, Seeberger MD, et al. Impact of loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers on blood loss after aortic valve replacement. *Br J Anaesth*. 2012; 108:754–762
65. Ozawa K, Muller MA, Varlamov O et al. Reduced Proteolytic Cleavage of von Willebrand Factor Leads to Aortic Valve Stenosis and Load-Dependent Ventricular Remodeling. *JACC Basic Transl Sci*. 2022 29;7(7):642-655
66. Casonato A, Galletta E, Cella G, Barbon G, Daidone V. Acquired von Willebrand Syndrome Hiding Inherited von Willebrand Disease Can Explain Severe Bleeding in Patients With Aortic Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Sep;40(9):2187-2194.
67. Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001;276:41059-63.
68. Fujikawa K., Suzuki, H., McMullen, B., and Chung, D. (2001) *Blood* 98, 1662–1666
69. Chauhan AK, Kisucka J, Brill A, Walsh MT, Scheiflinger F, Wagner DD. ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation. *J Exp Med*. 2008;205(9):2065–74.
70. Christensen MC, Krapf S, Kempe et al. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 138, 687–693.
71. Stone GW, Clayton TC, Mehran R et al. Impact of major bleeding and blood transfusions after cardiac surgery: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *American Heart Journal* 163, 522–529.
72. Lopes C, DS T, Brunori E et al. Excessive bleeding predictors after cardiac surgery in adults: integrative review. *J Clin Nurs* 2015. 24(21-22):3046-62
73. Spangenberg T, Budde U, Schewel D, Frerker C, Thielsen T, Kuck KH, Schäfer U. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Apr 27;8(5):692-700.
74. De Laroche H, Puri R, Eikelboom JW, Rodés-Cabau J. Blood Disorders in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Review. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Jan 14;12(1):1-11.
75. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004 Oct 15;104(8):2263-8.
76. Seiffert M, Conradi L, Gutwein A, Schön G, Deuschl F, Schofer N, Becker N, Schirmer J, Reichenspurner H, Blankenberg S, Treede H, Schäfer U. Baseline anemia and its impact on midterm outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Jan;89(1):E44-E52.
77. Mitrosz M, Chlabicz M, Hapaniuk K, Kaminski KA, Sobkowicz B, Piszcz J, Dobrzycki S, Musial WJ, Hirnle T, Tycinska AM. Thrombocytopenia associated with TAVI-The summary of possible causes. *Adv Med Sci*. 2017 Sep;62(2):378-382.

78. Telila T, Akintoye E, Ando T, Merid O, Mallikethi-Reddy S, Briasoulis A, Grines C, Afonso L. Incidence and Outcomes of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol.* 2017 Jul 15;120(2):300-303.
79. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008 Mar;14(2):171-232.
80. Laffan M, Brown SA, Collins PW, Cumming AM, Hill FG, Keeling D, Peake IR, Pasi KJ. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia.* 2004 May;10(3):199-217.
81. Veyradier A, Fressinaud E, Meyer D. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Clin Lab Res.* 1998;28(4):201-10.
82. Steinlechner B, Zeidler P, Base E, Birkenberg B, Ankersmit HJ, Spannagl M, Quehenberger P, Hiesmayr M, Jilma B. Patients with severe aortic valve stenosis and impaired platelet function benefit from preoperative desmopressin infusion. *Ann Thorac Surg.* 2011 May;91(5):1420-6.
83. Pate GE, Mulligan A. An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J Heart Valve Dis* 2004; 13:713-6.
84. Franchini M, Mannucci PM. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2014;112:427-31
85. Hancock JM, Escobar MA. An evaluation of von Willebrand factor (recombinant) therapy for adult patients living with severe type 3 von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol.* 2023
86. Leebeek FWG, Peyvandi F, Escobar M, Tiede A, Castaman G, Wang M, Wynn T, Baptista J, Wang Y, Zhang J, Mellgård B, Özen G. Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results. *Blood.* 2022 Jul 14;140(2):89-98.
87. Bauer A, Friberg-Hietala S, Smania G, Wolfsegger M. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Comparison of Recombinant and Plasma-Derived von Willebrand Factor in Patients with von Willebrand Disease Type 3. *J Blood Med.* 2023 Jun 13;14:399-411.
88. Sobel M, McNeill P, Carlson P, Kermode J, Adelman B, Conroy R, et al. Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* (1991) 87:1787-93.
89. Kageyama S, Matsushita J, Yamamoto H. Effect of a humanized monoclonal antibody to von Willebrand factor in a canine model of coronary arterial thrombosis. *Eur J Pharmacol.*(2002) 443:143-9.
90. Sadler B, Christopherson PA, Haller G, Montgomery RR, Di Paola J. von Willebrand factor antigen levels are associated with burden of rare nonsynonymous variants in the VWF gene. *Blood.* 2021 Jun 10;137(23):3277-3283.
91. Perpétuo L, Barros AS, Dalsuco J, Nogueira-Ferreira R, Resende-Gonçalves P, Falcão-Pires I, Ferreira R, Leite-Moreira A, Trindade F, Vitorino R. Coronary Artery Disease and Aortic Valve Stenosis: A Urine Proteomics Study. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 5;23(21):13579.
92. Kato Y, Iwata A, Futami M, Yamashita M, Imaizumi S, Kuwano T, Ike A, Sugihara M, Nishikawa H, Zhang B, Yasunaga S, Saku K, Miura SI. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(17):e0589.
93. Fan M, Wang X, Peng X, Feng S, Zhao J, Liao L, Zhang Y, Hou Y, Liu J. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Feb 10;20(1):72.

94. Yan B, Wang Q, Du W, Zhai S, Gou C, Hu T, Xia L, Ruan C, Zhao Y. Elevated Plasma von Willebrand Factor Antigen and Activity Levels Are Associated With the Severity of Coronary Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029619900552.
95. Ramsdale DR, Bennett DH, Bray CL, Ward C, Beton DC, Faragher EB. Angina, coronary risk factors and coronary artery disease in patients with valvular disease. A prospective study. *Eur Heart J* 1984;5:716-26
96. Pluta W, Buszman P, Lekston A, Pasyk S. Coronary artery stenosis in patients with vascular heart disease. *Cor Vasa* 1989;31:451-7.
97. Sheiban J, Trevi GP, Benussi P, Marini A, Accardi R.; Di Bona E et al. Incidence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Z Kardiol* 1986;75(Suppl 2):76-9.
98. Vandeplass A, Willems JL, Piessens J, de Geest H. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988;62: 117-20.
99. Mandal AB, Gray IR. Significance of angina pectoris in aortic valve stenosis. *Br Heart J* 1976;38:811-5.
100. Morrison GW. Incidence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Br Heart J* 1980;40:630-7.
101. Jahangiri M, Bilkhu R, Embleton-Thirsk A, et al. Surgical aortic valve replacement in the era of transcatheter aortic valve implantation: a review of the UK national database. *BMJ Open*. 2021 Oct 28;11(10):e046491.
102. Ljungberg J, Johansson B, Engström KG, et al. Traditional Cardiovascular Risk Factors and Their Relation to Future Surgery for Valvular Heart Disease or Ascending Aortic Disease: A Case-Referent Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 5;6(5):e005133.
103. Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor 8 deficiency) and von Willebrand's disease, with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. *J Clin Invest*. 1971;50(1):244-254.
104. Hoyer LW, De los Santos RP, Hoyer JR. Antihemophilic factor antigen. Localization in endothelial cells by immunofluorescent microscopy. *J Clin Invest*. 1973;52(11):2737-2744.
105. Zanetta L, Marcus SG, Vasile J, et al.. Expression of Von Willebrand factor, an endothelial cell marker, is up-regulated by angiogenesis factors: a potential method for objective assessment of tumor angiogenesis. *Int J Cancer*. 2000;85(2):281-288.
106. Fressinaud E, Meyer D. International survey of patients with von Willebrand disease and angiodysplasia. *Thromb Haemost*. 1993;70(3):546.
107. Randi AM, Smith KE, Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood*. 2018 Jul 12;132(2):132-140.
108. d P, Gressenberger P, Muster V, Avian A, Meinitzer A, Strohmaier H, Sourij H, Raggam RB, Stradner MH, Demel U. et al. Evaluation of endothelial dysfunction and inflammatory vasculopathy after SARS-CoV-2 infection-a cross-sectional study. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:750887.
109. Seth R, McKinnon TAJ, Zhang XF. Contribution of the von Willebrand factor/ADAMTS13 imbalance to COVID-19 coagulopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022; 322:H87-H93.
110. Rostami M, Mansouritorghabeh H, Parsa-Kondelaji M. High levels of Von Willebrand factor markers in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2022;22:347-357.
111. Manz XD, Bogaard HJ, Aman J. Regulation of VWF (Von Willebrand Factor) in Inflammatory Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 Nov;42(11):1307-1320.

112. Sinkovits G, Réti M, Müller V et al. Associations between the von Willebrand Factor-ADAMTS13 Axis, Complement Activation, and COVID-19 Severity and Mortality. *Thromb Haemost.* 2022 Feb;122(2):240-256.
113. Zachariah U, Nair SC, Goel A, et al. (2020) Targeting raised von Willebrand factor levels and macrophage activation in severe COVID-19: Consider low volume plasma exchange and low dose steroid. *Thromb Res.* 192:2.10.1016/j.thromres.2020.05.001.
114. Stocksclaeder M, Schneppenheim R, Budde U.(2014) Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 25(3):206–16. 10.1097/MBC.0000000000000065.
115. Thomas VV, Kumar SE, Alexander V et al. Plasma Von Willebrand Factor Levels Predict Survival in COVID-19 Patients Across the Entire Spectrum of Disease Severity. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2022 Apr;38(2):333-340.
116. Arulkumaran N, Thomas M, Brealey D, et al. Plasma exchange for COVID-19 thrombo-inflammatory disease. *EJHaem.* 2020. 30:10.1002/jha2.140.

SKRAĆENICE

VHD - Valvular Heart Disease/Valvularna bolest srca

EORP - EURObservational Research Program/Evropski posmatrački istraživački program

AS – Aortic stenosis/Aortna stenoza

LDL - Low-density lipoprotein/lipoprotein male gustine

TGF- β 1 – Transformatic growth factor β 1/Transformišući faktor rasta β 1

IL-1 β - Interleukin-1 β

MMP-1 i MMP-2 – Matrix metaloproteinasis I and II/Metaloproteinaza matriksa I i II

MDCT - Gated multidetector row computed tomography/“gejtovana“ multislajsna kompjuterizovana tomografija

ECG – Electrocardiography/elektrokardiografija

vWf - Von Willebrand factor/Von Vilebrandov faktor

vW – Von Willebran/Von Vilebrand

HMWMs - High Molecular Weight Multimers/Multimere velike težine

ADAMTS-13- A distegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13/dezintegrin i metaloproteinaza sa trombospondin tipom 1, motiv 13

AVA - Aortic valve area/Površina aortne valvule

AVWS - Acquired von Willebrand Syndrome/Stečeni von Vilebrandov sindrom

VWD - Von Willebrand disease/Von Vilebrandova bolest

IMW - Intermediate-molecular weight/srednja molekularna težina

PT – Prothrombin time/Protrombinsko vreme

PTT - Partial thromboplastin time/Parcijalno tromboplastinsko vreme

vWF Ag - Von Willebrand factor antigen/Antigen von Vilebrandovog faktora

CAD - Coronary artery disease/Koronarna arterijska bolest

SAVR - Surgical aortic valve replacement/Hirurška zamena aortne valvule

TAVI - Transcatheter aortic valve implantation/Transkateterna implantacija aortne valvule

CBP - Cardio-pulmonal bypass/kardiopulmonalni bajpas

TAVR - Transcatheter aortic valve replacement/Transkateterna zamena aortne valvule

NHLBI - The National Heart, Lung, and Blood Institute/Nacionalni Institut za srce, pluća i krv

vWF:RCo - Von Willebrand factor ristocetin cofactor/Ristocetin kofaktor von Vilebrandovog faktora

GI – Gastrointestinal tract/Gastrointestinalni trakt

HS - Heyde's syndrome/Hejdiv sindrom

FDA - Food and Drugs Administration/Američka uprava za hranu i lekove

LVAD - Left ventricle assist device/uređaj za potporu leve komore srca

UK - United Kingdom/Ujedinjeno Kraljevstvo

CABG - Coronary artery bypass surgery/Hirurško Aortokoronarno premošćavanje (bajpas)

ULVWF – Ultra-large von Willebrand factor/Ultraveliki von Willebrandov faktor

Biografija autora

Dorđević Aleksandar rođen je 10.10.1975. godine u Livnu. Nakon završene osnovne škole u Beogradu, kao i srednje medicinske škole u Beogradu upisao se na Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu školske 1993/94 godine a diplomirao jula 2000. godine sa prosečnom ocenom 8,28 (osam dvadeset osam). Po završenom fakultetu obavio je obavezan lekarski staž u KBC „Bežanijska Kosa“ u trajanju od godinu dana, nakon čega je položio stručni ispit. Nakon volontiranja na kardiohirurgiji KCS u trajanju od pet godina, zaposlen je na klinici za kardiohirurgiju KCS od 01. oktobra 2006. godine na neodređeno vreme. Specijalizaciju iz opšte hirurgije na Medicinskom fakultetu u Beogradu u trajanju od pet godina započeo je oktobra 2001. godine a završni specijalistički ispit položio je sa odličnom ocenom septembra 2006. godine pred komisijom: Prof. dr Sava Subotić, Prof. dr Vasko Kalezić i Prof. dr Miljko Ristić. Poslediplomske studije iz oblasti „vaskularna hirurgija sa angiologijom“ upisao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu a usmeni ispit položio je u februaru 2010. godine i, potom, odbranio magistarsku tezu pod nazivom „Von Willebrand-ov faktor i intenzitet postoperativnog krvarenja kod bolesnika sa značajnom stenozom aortne valvule“, juna 2010. godine pred komisijom: Prof. dr Danica Matić, Prof. dr Bogoljub Mihajlović, Prof. dr Dragoslav Nenezić i mentor Prof. dr Miljko Ristić. Užu specijalizaciju iz oblasti kardiohirurgije upisao je oktobra 2007godine a usmeni subspecijalistički ispit položio je decembra 2009godine sa odličnom ocenom. Jula 2017 godine odbranio je rad uže specijalizacije iz kardiohirurgije pod nazivom „Neposredni i rani rezultati revaskularizacija miokarda sa i bez upotrebe vantelesnog krvotoka kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom“ pred komisijom: Doc. dr Svetozar Putnik, Doc. dr Aleksandar Mikić i mentor prof. dr Miljko Ristić. Boravio je u Parizu, na klinici Bichat-Claude Bernard na stručnom usavršavanju tokom decembra meseca 2012 godine. Operisao je oko 2500 kardiohirurških operacija kao prvi hirurg. Učestvovao je i učestvuje u edukaciji mlađih doktora. Od 2009. godine dežura kao šef dežurne kardiohirurške ekipe. Samostalno izvodi sve vrste kardiohirurških operacija, kako elektivne operacije tako i hitna i urgentna stanja u kardiohirurgiji. 2018. godine je izabran u zvanje kliničkog asistenta na katedri hirurgije sa anesteziologijom - uža naučna oblast kardiohirurgija Medicinskog fakulteta u Beogradu. Učestvuje u vođenju praktične nastave za studente Medicinskog fakulteta u Beogradu iz predmeta hirurgija sa anesteziologijom, osnove kliničke prakse 1 i 2, prva pomoć, kao i u sprovođenju edukacije u okviru lekarskog staža. 2021. godine na reizboru je ponovo izabran u zvanje kliničkog asistenta na katedri hirurgije sa anesteziologijom – uža naučna oblast kardiohirurgija Medicinskog fakulteta u Beogradu. 2024. godine na reizboru je ponovo izabran u zvanje kliničkog asistenta na katedri hirurgije sa anesteziologijom – uža naučna oblast kardiohirurgija Medicinskog fakulteta u

Beogradu. Publikovao je kao autor i koautor više radova iz oblasti kardiohirurgije. Član je Srpskog lekarskog društva, Udruženja Kardiovaskularnih Hirurga Srbije, Udruženja Kardiorakalnih Hirurga Srbije. Govori i piše engleski jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani: Aleksandar Đorđević

Broj indeksa:

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Ispitivanje faktora rizika za pojavu postoperativnog krvarenja kod bolesnika sa značajnom stenozom aortne valvule

- €rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- €da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- €da su rezultati korektno navedeni i
- €da nisam kršio/la autorska prava I koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis autora

U Beogradu, 02.12.2024.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Aleksandar Đorđević

Broj indeksa:

Studijski program:

Naslov rada: Ispitivanje faktora rizika za pojavu postoperativnog krvarenja kod bolesnika sa značajnom stenozom aortne valvule

Mentor 1:

Mentor 2:

Potpisani: Aleksandar Đorđević

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis autora

U Beogradu, 02.12.2024.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku “Svetozar Marković” da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Ispitivanje faktora rizika za pojavu postoperativnog krvarenja kod bolesnika sa značajnom stenozom aortne valvule

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. **Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo bez prerade
6. Autorstvo deliti pod istim uslovima

Potpis autora

U Beogradu, 02.12.2024.
