

# Vrijednosti broja trombocita u bolesnika podvrgnutih TAVI proceduri

---

Milić, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:391087>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Sara Milić

VRIJEDNOSTI BROJA TROMBOCITA U BOLESNIKA  
PODVRGNUTIH TAVI PROCEDURI

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Sara Milić

VRIJEDNOSTI BROJA TROMBOCITA U BOLESNIKA  
PODVRGNUTIH TAVI PROCEDURI

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Doc.dr.sc. Tomislav Jakljević, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Vjekoslav Tomulić, dr.med.
2. Doc.dr.sc. Igor Barković, dr.med.
3. Prof.dr.sc. Natalia Kučić, dr.med.

Rad sadrži 45 stranica, 25 slika, 7 tablica, 19 literaturnih navoda.

# ZAHVALA

Veliku zahvalnost dugujem mentoru, doc.dr.sc. Tomislavu Jakljeviću, dr.med. na uloženom vremenu, trudu i strpljenju te svom prenesenom znanju i vještinama kako za vrijeme pisanja ovog rada, tako i za vrijeme fakultetskog obrazovanja.

Bezuvjetno hvala mojim roditeljima i cijeloj obitelji na podršci i razumijevanju te svima koji su pridonijeli završetku ovog poglavlja života.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. TAVI.....	2
2.1 ODABIR KANDIDATA I PRIPREMA ZA ZAHVAT.....	3
2.2 IZVOĐENJE ZAHVATA.....	4
2.3 UREĐAJI ZA ZATVARANJE VASKULARNOG PRISTUPA.....	7
2.3.1. MANTA.....	7
2.3.2. PERCLOSE PROGLIDE.....	8
2.3.3. ANGIO-SEAL+PROGLIDE.....	9
2.4 PREDNOSTI I RIZICI.....	10
3. TROMBOCITOPENIJA.....	10
4. TROMBOCITOPENIJA U TAVI-ju.....	11
5. BARC.....	14
6. SVRHA RADA.....	16
7. MATERIJALI I METODE.....	16
8. REZULTATI.....	19
9. RASPRAVA.....	32
10. OGRANIČENJA STUDIJE.....	36
11. ZAKLJUČAK.....	36
12. SAŽETAK.....	39
13. SUMMARY.....	40
14. LITERATURA.....	41
15. ŽIVOTOPIS.....	45

## Popis skraćenica i akronima

TAVI- Transkateterska implantacija aortalne valvule (engl. Transcatheter Aortic Valve implantation)

MSCT- Višeslojna kompjutorizirana tomografija (engl. Multislice Computed Tomography)

TEE- Transezofagealna ehokardiografija

PVR- Paravalvularna regurgitacija (engl. Paravalvular regurgitation)

NOAK- Novi oralni antikoagulansi

VCD- Uređaj za zatvaranje vaskularnog pristupa (engl. Vascular Closure Device)

TEVAR- Endovaskularni popravak aneurizme torakalne aorte (engl. Thoracic Endovascular Aortic Repair)

EVAR- Endovaskularni popravak aneurizme (engl. Endovascular Aortic Repair)

MCS- Mehanička potpora cirkulacije (engl. Mechanical Circulatory Support)

Hgb- Hemoglobin

IBIS- Integrirani bolnički informatički sustav

ITM-Indeks tjelesne mase

OIL- Odjel intenzivnog liječenja

UTZ- Ultrazvuk

Tr- Trombociti

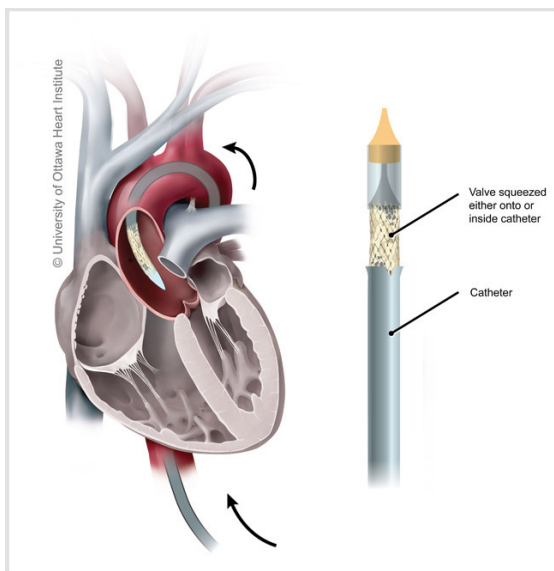
# 1. UVOD

Aortni zalistak jedan je od četiriju zalistaka koji kontroliraju protok krvi u srce te iz srca. Suženje aortnog zaliska dovodi do opstrukcije protoka krvi iz lijeve klijetke u uzlaznu aortu tijekom sistole. Srčani je mišić zbog suženja otvora kroz koji izbacuje krv prenapregnut, dolazi do porasta opterećenja lijeve klijetke te uvećanja i zadebljanja srčanog mišića. Smatra se najčešćom bolesti zalistaka u zemljama zapadne hemisfere s prevalencijom 2-4% u osoba starijih od 65 godina.(1) Teška aortna stenoza ograničava fizičke mogućnosti bolesnika i u konačnici rezultira preuranjenom smrću. Jedino učinkovito, dugoročno liječenje jest zamjena aortnog zalistka. Klasičan kardiokirurški zahvat nije primjeren za većinu bolesnika zbog samog operativnog rizika i komorbiditeta bolesnika.(2) Od 2002. godine kada se prvi puta izvela sve do danas transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI) postaje općepriznata metoda za liječenje teške aortalne stenozе u bolesnika s neprihvatljivo visokim kardiokirurškim rizikom ili iz drugih razloga neoperabilnih bolesnika.(1) Nadalje, zbog visoke stope uspjeha među visokorizičnim pacijentima razvija se i sve veću ulogu ima i kod pacijenata sa srednjim i niskim rizikom. Novije studije ističu TAVI kao primarnu metodu i prvi izbor liječenja, u odnosu na klasični kardiokirurški zahvat.(3)



# 1. TAVI

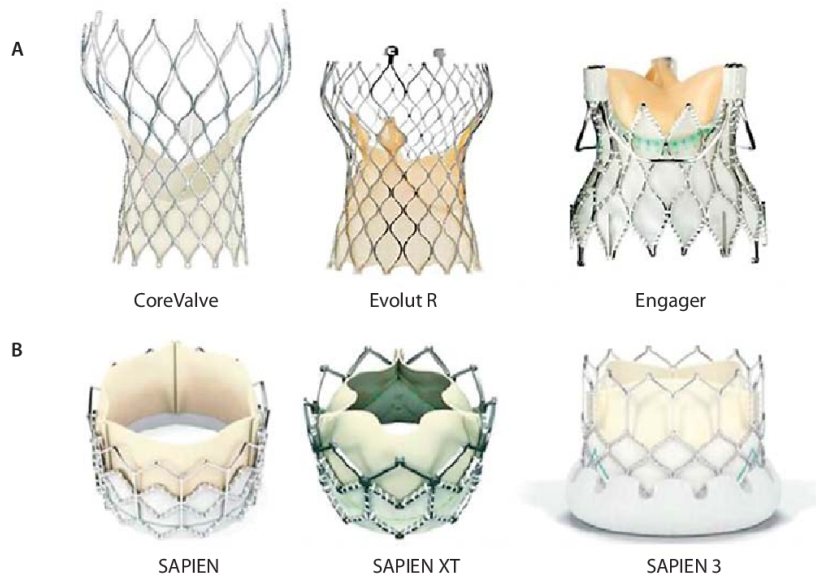
Transkateterska implantacija aortnog zalistka indicirana je u bolesnika s teškom, simptomatskom aortnom stenozom, ugroženog životnog ishoda koji zbog visokog rizika nisu pogodni kandidati za klasičnu, kiruršku zamjenu zalistka.(4) Radi se o metodi kod koje se na kucajućem srcu, bez upotrebe stroja za izvantjelesni krvotok, s pomoću katetera ugrađuje nova biološka aortna proteza na mjesto degenerirane nativne valvule bez njezina odstranjenja. Jednom kada je novi zalistak proširen, potiskuje stijenke starog zalistka te potpuno preuzima funkciju reguliranja krvnog protoka.



Slika 1: Transkateterska implantacija aortalnog zalistka

Izvor: TAVI (Transcatheter aortic valve implantation). University of Ottawa, Heart Institute. (Citirano 04.06.2023.) Dostupno na: <https://www.ottawaheart.ca/test-procedure/tavi-transcatheter-aortic-valve-implantation>

Danas se uglavnom rabe dvije vrste perkutanih zalistaka – samošireći i širen balonom.(1)  
Umjetni zalistak ne razlikuje se od kirurškog, načinjen je od srčane ovojnice životinjskog podrijetla i metalnog okvira.



Slika 2: Najčešće rabljeni perkutani zalistci. A) samošireći B) šireni balonom

Izvor: Bulum Joško, Ostojić Z., Strozzi M., Šafradin I., Ivančan V., Šeparović-Hanževački J., Rešković-Lukšić V., Biočina B., Miličić D. Transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI) u liječenju bolesnika s teškom aortalnom stenozom: prikaz metode i rezultata u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, *Liječnički vjesnik*, Vol.139 No.3-4,2017. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/271830>

## 1.1. ODABIR KANDIDATA I PRIPREMA ZA ZAHVAT

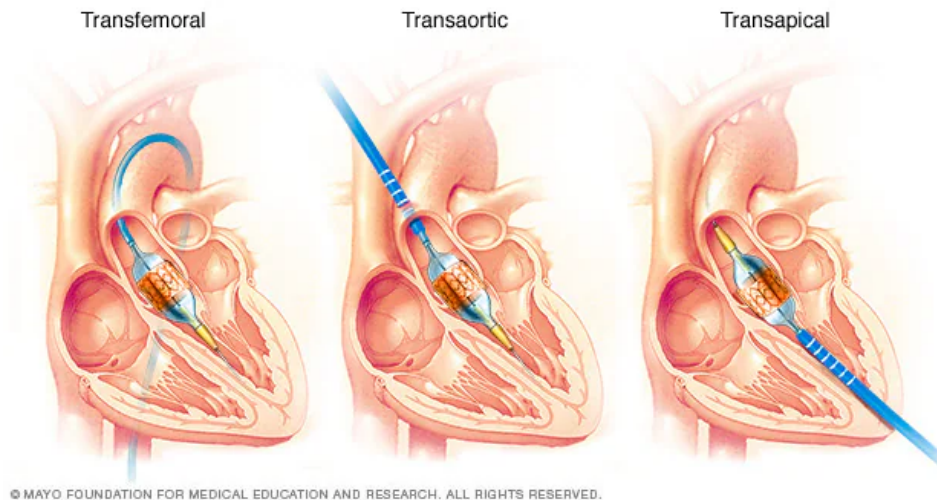
Tim koji odlučuje hoće li pacijent biti podvrgnut TAVI proceduri sastoji se od najmanje dva kardiologa (jedan invazivni i jedan ehokardiografičar) i kardijalnog kirurga te prema potrebi drugih specijalista poput anesteziologa. (1) Prema dosadašnjim iskustvima i preporukama prednost pred kirurškim liječenjem daje se TAVI-ju kod pacijenata kojima je

potrebna zamjena nativnog zalistka zbog teške aortne stenoze s rizikom od tridesetodnevne poslijeoperacijske smrtnosti veće od 8% izračunate prema STS-ovu (Society of Thoracic Surgeons) bodovnom sustavu. Nadalje preporuča se kod bolesnika s prije ugrađenom kirurškom biološkom valvulom zbog koje su se razvili stenoza, insuficijencija ili obje, tzv. „valvula u valvuli“. Naposljetku TAVI je metoda izbora u bolesnika s drugim komorbiditetima koji povisuju rizik ili su kontraindikacija za kardiokiruršku operaciju kao što su kalcificirana aorta (tzv. porculanska aorta), prethodne kardiokirurške operacije ili ekstenzivna zračenja toraksa.(1),(3) Također, definirane su i smjernice koje predstavljaju isključne kriterije za TAVI od strane Europskog i Američkog kardiološkog društva. One uključuju očekivano trajanje života ispod godine dana te pojedine anatomske kontraindikacije poput tromba u lijevoj klijetki, aktivnog endokarditisa i sl.

U obradi za TAVI nužno je učiniti transtorakalni ehokardiografski pregled, klasičnu koronarografiju s aortografijom, MSCT aortografiju s prikazom ilijačno-femoralnih arterija te transezofagealni ehokardiografski pregled (TEE).(1),(5)

## **1.2. IZVOĐENJE ZAHVATA**

Zahvat se izvodi u općoj anesteziji ili u dubokoj sedaciji. Pri izvođenju TAVI-ja mogu se koristiti dva pristupa- anterogradni i retrogradni. Retrogradni pristup uključuje transfemoralni put ili, ako on nije dostupan, pristup preko potključne ili karotidne arterije. Što se tiče anterogradnog pristupa, jedini je transapikalni pristup na srčani vršak. Nadalje, može se pristupiti i direktno na ascedentnu aortu, no uz mini-sternotomiju.(1)



Slika 3: Prikaz pristupa transkateterskoj implantaciji aortalnog zalistka

Izvor: Transcatheter aortic valve replacement (TAVR), Mayo clinic, Oct.13, 2021. (citirano 04.06.2023.). Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/transcatheter-aortic-valve-replacement/about/pac-20384698>

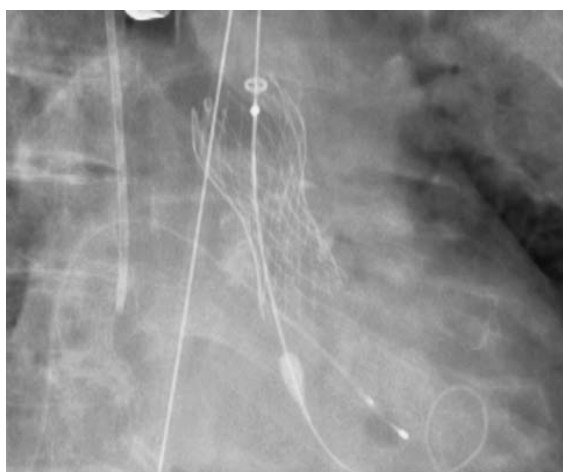
Potrebno je, ukoliko bolesnik nema već ugrađen elektrostimulator srca, postaviti desnostranu elektrodu koja za vrijeme balonske dilatacije i otpuštanja valvule s katetera uzrokuje kratkotrajnu ventrikularnu tahikardiju. Tijekom cijelog zahvata pomno se monitoriraju vitalni znakovi, a položaj zalistka provjerava se rentgenom i injekcijama kontrastnog sredstva, a sama primjena TEE tijekom zahvata pruža uvid u stanje zalistka nakon implantacije točnije, daje informacije o položaju i funkciji zalistak što je važno radi određivanja stupnja aortalne insuficijencije (engl. Paravalvular regurgitation-PVR).(1),(6) Ubodno se mjesto zatvara posebnim perkutanim sustavima za zatvaranje te se pacijent premiješta u intenzivnu jedinicu gdje ostaje prosječno 1 do 2 dana. Tijekom zahvata preporuča se profilaktička antibiotska terapija, a nakon zahvata nužna je dvojnja antitrombocitna terapija u trajanju 3-6 mjeseci, nakon čega slijedi doživotna terapija acetilsalicilnom kiselinom ili klopidogrelom.(1),(6) U

slučaju stomatoloških zahvata provodi se profilaktička antibiotska terapija zbog rizika endokarditisa.



Slika 4: Uspješno implantiran zalistak širen balonom

Izvor: Bulum Joško, Ostojić Z., Strozzi M., Šafradin I., Ivančan V., Šeparović-Hanževački J., Rešković-Lukšić V., Biočina B., Miličić D. Transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI) u liječenju bolesnika s teškom aortalnom stenozom: prikaz metode i rezultata u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, *Liječnički vjesnik*, Vol.139 No.3-4,2017. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/271830>



Slika 5: Uspješno implantiran samošireći zalistak

Izvor: Bulum Joško, Ostojić Z., Strozzi M., Šafradin I., Ivančan V., Šeparović-Hanževački J., Rešković-Lukšić V., Biočina B., Miličić D. Transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI) u liječenju

bolesnika s teškom aortalnom stenozom: prikaz metode i rezultata u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, *Liječnički vjesnik*, Vol.139 No.3-4,2017. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/271830>

### **1.3. UREĐAJI ZA ZATVARANJE VASKULARNOG PRISTUPA**

Uređaji za zatvaranje vaskularnog pristupa (VCD) obično uključuju kolagen, metalni klip ili šav dizajniran za postizanje trenutnog zatvaranja punkcijskog mjesta, a manualna kompresija kao metoda učinkovita je jedino kod zatvaranja pristupa s manjim uvodnicama.

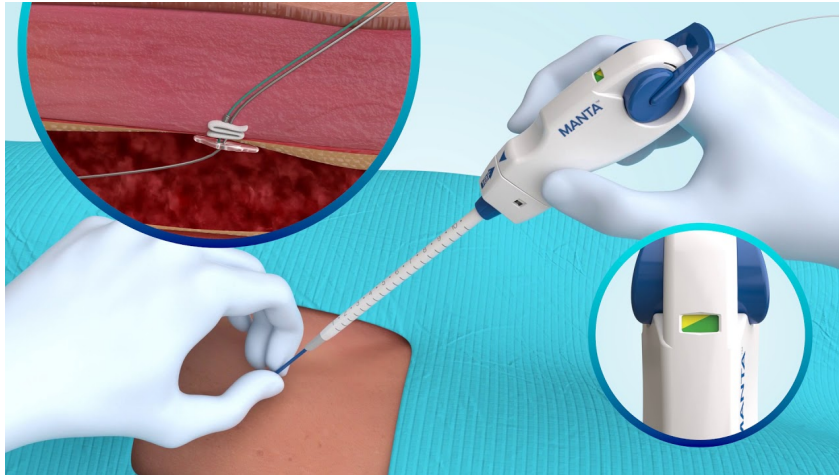
(7) Prednosti korištenja VCD-a uključuju kraći period mirovanja nakon zahvata kao i kraće vrijeme hospitalizacije nakon zahvata. Rizik krvarenja punkcijskog mjesta je manji, a posebno su pogodni za pacijente koji uzimaju antikoagulantnu terapiju.(8)

TAVI kao i endovaskularni popravak aneurizme trbušne ili prsne aorte (TEVAR i EVAR) te mehanička potpora cirkulacije (MCS) spada u intervencije koje zahtijevaju vaskularni pristup s kateterom većim od 8 Fr, takozvani veliki vaskularni pristup (Large Bore Access). Nekoliko je uređaja koji se koriste u TAVI proceduri, a najčešći su Manta, dvostruki Proglide i kombinacija Proglide+Angioseal.

#### **1.3.1. MANTA**

Manta je uređaj za zatvaranje perkutanog vaskularnog pristupa punktiranog uvodnicom vanjskog promjera od 12 do 25Fr koji funkcionira na principu kolagenskog sidra, posebno pogodan za velike vaskularne pristupe (eng. Large Bore Access). (9) Prokoagulantna svojstva kolagena zaslužna su za brzu homeostazu te promicanje zacjeljenja žile. Postoje dvije veličine Manta uređaja, promjera 14 Fr i 18 Fr. Ograničenja ovog uređaja uključuju nemogućnost korištenja u pacijenata s CT angiografski utvrđenim kalcifikacijama femoralne arterije ili njezinih kolateralnih grana, u slučaju promjera žile manjeg od 5mm, u slučaju

deficita pulsa na zahvaćenom ekstremitetu, ITM većeg od 40kg/m<sup>2</sup> ili manjeg od 20kg/m<sup>2</sup>, sistoličkog tlaka većeg od 180 mmHg. Pogreške i komplikacije postavljanja uključuju okluziju arterije sidrom, nepotpuno postavljanje sidra, nastanak pseudoaneurizme, pucanja plaka i disekcije.(10)



Slika 6: Manta Vascular Closure Device

Izvor: Teleflex.com (Internet) 2023 Teleflex Incorporated. (citirano 05.06.2023.). Dostupno na: <https://www.teleflex.com/usa/en/product-areas/interventional/vascular-access-closure/manta-vascular-closure-device/#>

### 1.3.2. PERCLOSE PROGLIDE

Perclose Proglide je perkutani sustav zatvaranja endovaskularnog pristupa temeljen na šavovima. Indiciran je za postizanje hemostaze femoralne arterije kateterizirane uvodnicom od 5-24 Fr ili femoralne vene kateterizirane uvodnicom 5-21 Fr. Prednosti samog uređaja uključuju kraće vrijeme hemostaze te hospitalizacije, smanjen upalni odgovor, značajno smanjenje transfuzija krvi, infekcija, mortaliteta. Danas se preporučuje korištenje

dva sustava za sve uvodnice veće od 8 Fr, uključujući TAVI, pri čemu se šavovi rotacijom usmjeravaju na različite strane punkcijskog mjesta što omogućava učinkovitije zatvaranje pristupa.(11)



Slika 7: Perclose Proglide

Izvor: Cardiovascular.abbott (Internet) Illinois: Abbott, 2022. (Citirano 05.06.2023.). Dostupno na: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/peripheral-intervention/vessel-closure/perclose-proglide-suture-mediated-closure-system/overview.html>

### 1.3.3. ANGIO-SEAL+PROGLIDE

Angio-Seal je uređaj koji se koristi za zatvaranje perkutanog vaskularnog pristupa punktiranog uvodnicom vanjskog promjera 8 Fr ili manje za razliku od spomenutog Perclose Proglidea koji je obično korišten za veće promjere. Radi se o uređaju temeljenom na kolagenom sidru. Brojne studije pokazale su kako je upravo aditivni učinak Angio-Seala pri prvotnom neuspjehu zatvaranja velikih vaskularnih pristupa šavom baziranih uređaja zaslužan za obrat i posljedično uspješno zatvaranje žile. Nadalje, rezultati studija govore u prilog



pouzdanosti aditivnog učinka Angio-Seala kod inkompletne hemostaze Perclose Proglideom te se ta kombinacija potencijalno razmatra kao standardni protokol.(12)

## **1.4. PREDNOSTI I RIZICI**

Komparirajući klasični kirurški zahvat i TAVI jasno je da već u samom početku TAVI ima prednosti zbog nedostatka rizika povezanih s općom anestezijom. Nadalje, kraći je poslijeoperacijski oporavak kao i manji broj ozbiljnih komplikacija.

Kao i svaki drugi zahvat, i TAVI nosi određene rizike koji uključuju: pojavu aritmija koje zahtijevaju ugradnju elektrostimulatora srca, podljeve krvi na području ubodnog mjesta, pogoršanje funkcije bubrega nakon primjene kontrastnog sredstva, krvarenje, moždani udar, potrebu za hitnim kirurškim zahvatom i drugo, te smrtni ishod. (13),(14)

## **2. TROMBOCITOPENIJA**

Trombocitopenija se definira kao broj trombocita manji od  $150 \times 10^9/L$ . Razlog za nastanak trombocitopenije može biti smanjena produkcija trombocita u koštanoj srži, pojačana sekvestracija u slezeni ili pojačana periferna destrukcija trombocita.(15) Klinička prezentacija može varirati od slučajnih nalaza do očitih, većih krvarenja, a ovisi o brojnim čimbenicima među kojima je i sam uzrok trombocitopenije. Među potencijalne uzroke spadaju infekcije, bolesti jetre, maligne bolesti, autoimune bolesti, trudnoća, diseminirana intravaskularna koagulacija, poremećaji koagulacije i uporaba lijekova. Ovisno o samom uzroku određuje se liječenje. (16) Dijagnostička obrada trombocitopenije zahtijeva pomnu obradu povijesti bolesti i laboratorijskih nalaza koji uključuju kompletnu krvnu sliku, jetrene probe, procjenu bubrežne funkcije, razine vitamina B12 i folne kiseline, sedimentaciju

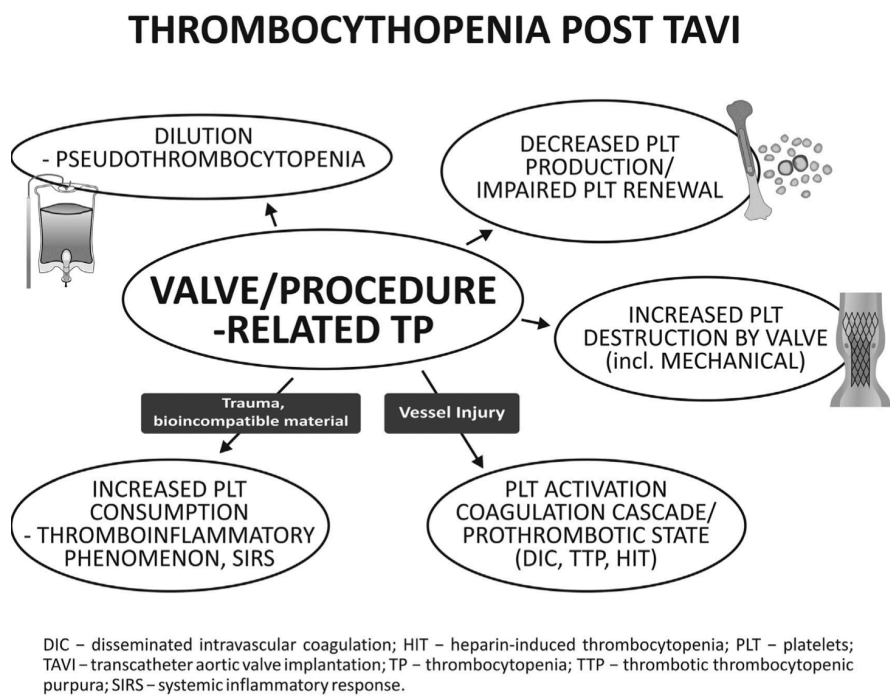
eritrocita i periferni razmaz krvi, a u težim slučajevima proširuje se dodatnim testovima poput biopsije koštane srži koja pomaže diferencirati radi li se o uzroku smanjene produkcije ili pojačane periferne destrukcije trombocita.(15),(16)

### **3. TROMBOCITOPENIJA U TAVI-ju**

Trombocitopenija nakon transkateterske implantacije aortalnog zalistka vrlo je česta pojava, no podliježući mehanizmi odgovorni za nastanak iste slabo su poznati i objašnjeni. U kliničkoj praksi pokazalo se da je trombocitopenija nakon TAVI zahvata povezana s lošijim ishodom. Štoviše, pojačana aktivnost trombocita i koagulacijskog sustava dodatno pojašnjava upotrebu snažnijih antitrombocitnih i antikoagulantni lijekova postproceduralno.(17)

Teška trombocitopenija (broj trombocita manji od  $50 \times 10^9$ ) srećom je rijetka, no umjerena (broj trombocita između  $50-100 \times 10^9$ ) i blaga (broj trombocita između  $100-150 \times 10^9$ ) trombocitopenija česte su pojave povezane s ranim i ukupnim mortalitetom kao posljedicom krvarenja nakon TAVI-ja, kao i morbiditetom, primjerice zbog hemoragičnog moždanog udara. Nekoliko je mehanizama predloženo koji bi objasnili post-TAVI trombocitopeniju, uključujući toksičnost lijekova (varfarina, heparina, aspirina, klopidogrela, NOAK-a), pojačanu potrošnju trombocita, smanjenu produkciju trombocita, mehaničko oštećenje, aktivaciju koagulacijske kaskade te pseudotrombocitopeniju uslijed hemodilucije.(18) Točni mehanizmi koji bi objasnili ovu pojavu nisu posve jasni, no njihovo detaljnije razjašnjenje nužno je radi smanjenja mortaliteta povezanog s ovim fenomenom. Rano nastala post-TAVI trombocitopenija prema nekim je prijašnjim studijama direktna posljedica samog zahvata i povezana s periproceduralnim i postproceduralnim zbivanjima poput vaskularnih komplikacija, krvarenja, transfuzija krvi. No, potencijalni uzroci mogli bi ipak biti drugačiji,

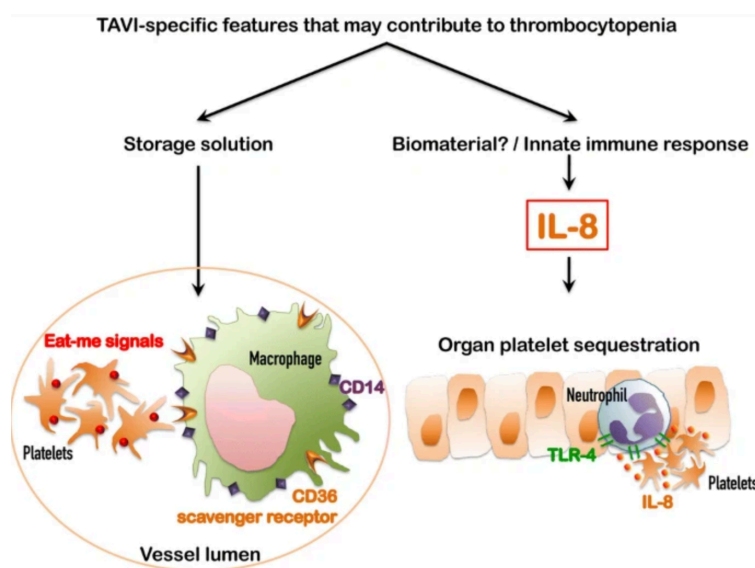
usko povezani s načinom izvođenja zahvata. Naime, iako je TAVI manje invazivna opcija od same kirurške zamjene aortalnog zalistka, on ipak uključuje upotrebu velikih katetera uz vrlo mali vaskularni pristup, velike doze nefrakcioniranog heparina te ponegdje dvojnju antikoagulantnu terapiju. Nadalje, upalni odgovor na sam kirurški pristup, odgovor na implantaciju zalistka, intraoperativna primjena ionskih kontrasta mogu uzrokovati trombocitopeniju tijekom zahvata, kao i primjena heparina i antikoagulantnih lijekova postproceduralno. Usko s ovom pojavom povezani su i pojmovi potrošnje trombocita kao posljedica imunih i neimunih mehanizama na razini zalistka ili udaljenih, kao destrukcija trombocita povezana s mehaničkom destrukcijom na razini zalistka. Suprotno tome, postproceduralno trombocitopeniju mogu uzrokovati nedovoljna produkcija trombocita, dilucija ili kombinacija tih faktora.(17)



Slika 8: Trombocitopenija nakon TAVI zahvata

Izvor: Mitrosz M., Chlabicz M., Hapaniuk K., Kaminski K., Sobkowicz B., Piszcz J., Dobrzycki S., Musial W., Hirnle T., Tycinska A. Thrombocytopenia associated with TAVI-The summary of possible causes. 2017 Sep;62(2):378-382. doi: 10.1016/j.advms.2017.04.003.

Nedavno provedena studija promatrala je periproceduralno oštećenje trombocita i upalne procese nakon implantacije. Zaključeno je da je kod svih pacijenata kod kojih je proveden TAVI došlo do porasta razine IL-6 te IL-8 faktora koji se smatraju potencijalnim pokretačem trombocitopenije. Također, navodi se efekt oštećenja trombocita kao rezultat pohrane, kao i hipoteza o ulozi biomaterijala u stimulaciji samog oštećenja.



Slika 9: Faktori koji mogu uzrokovati trombocitopeniju u TAVI-ju

Izvor: Corcione N., Romano S., Morello A., Ferraro P., Cimmino M., Albanese M., Tufano M., Capasso D., Buonpane S., Giordano S., Pepe M., Biondi-Zoccai G., Romano M., Giordano A. Thrombocytopenia Complicating Transcatheter Aortic Valve Implantation: Differences Between Two New-Generation Devices. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 14, 1104–1113 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10117-9>

## 4. BARC

BARC (eng. *Bleeding Academic Research Consortium*) je standardizirana definicija krvarenja čiji kriteriji omogućavaju jednostavno uspoređivanje uspješnosti i sigurnosti pojedinih terapijskih i dijagnostičkih metoda liječenja. Svrha definiranja krvarenja jest predviđanje mogućih dodatnih komplikacija poput infarkta miokarda, moždanog udara, tromboze ili smrti jer je dokazana proporcionalna povezanost težine krvarenja s rizikom nastanka tih komplikacija. U slučaju TAVI zahvata krvarenje se može očitovati kao posljedica pogreške tijekom implantacije, prestanka uzimanja terapije, direktnog učinka transfuzije ili komorbiditeta bolesnika. (19)

Univerzalna podjela i definicija krvarenja dijeli se na pet stupnjeva:

BARC 0: Bez krvarenja.

BARC 1: Neznačajno krvarenje zbog kojeg bolesnik ne traži pomoć medicinskog djelatnika u vidu dodatnih dijagnostičkih mjera, hospitalizacije ili terapije, može uključiti privremeni prekid terapije bez prethodne konzultacije s liječnikom.

BARC 2: Bilo koje vidljivo<sup>1</sup> krvarenje koje ne zadovoljava kriterije krvarenja tipa 3, 4, 5, ali ispunjava barem jedan od slijedećih kriterija: a) potrebna ne-kirurška intervencija medicinskog djelatnika, b) hospitalizacija ili povećano praćenje hospitaliziranih bolesnika, c) akutna evaluacija krvarenja.

BARC 3A: Vidljivo<sup>1</sup> krvarenje uz pad hemoglobina za 3-5g/dl ili svaka potreba za transfuzijom uz otvoreno krvarenje.

BARC 3B: Vidljivo<sup>1</sup> krvarenje s padom hemoglobina većim od 5g/dl, izolirana tamponada srca, krvarenje koje se sanira kirurškim zahvatom i krvarenje zbog kojeg je potrebno uvesti vazoaktivnu terapiju.

BARC 3C: Intrakranijalno krvarenje, podgrupe potvrđene autopsijom, slikovnom dijagnostikom ili lumbalnom punkcijom te intraokularno krvarenje.

BARC 4: Krvarenje povezano s CABG operativnim zahvatom, definira se kao perioperativno intrakranijalno krvarenje unutar 48h od zahvata, reoperacija zbog kontrole krvarenja, transfuzija s više od 5 doza krvi/eritrocita unutar 48h te drenaža  $\geq 2L$  sadržaja tijekom 24h nakon torakotomije.

BARC 5: Smrt zbog krvarenja. Stupanj 5a je vjerojatno fatalno krvarenje koje nije potvrđeno autopsijom, slikovnom dijagnostikom, ali je klinički suspektno. Stupanj 5b definira se kao definitivno fatalno krvarenje uz potvrdu autopsijom, slikovnom dijagnostikom ili je klinički vidljivo.

Vidljivo<sup>1</sup> (eng. Overt) krvarenje je svaki gubitak krvi tijekom zahvata. Definira se kao krvarenje s klinički očitim uzrokom kao što je krvarenje na mjestu punkcije (eng. Access site) i hematotoraks ili bilo koje krvarenje dijagnosticirano kliničkim ispitivanjem ili slikovnim metodama.(19)

## 5. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je analiza bolesnika podvrgnutih zahvatu transkateterske implantacije aortalne valvule (eng. Transcatheter Aortic Valve Implantation; TAVI) u KBC- u Rijeka u 2022.godini. Analizirati će se laboratorijski parametri poput hemoglobina i trombocita prije i nakon same TAVI procedure, kao i potrebne transfuzije ili značajna krvarenja kod istih pacijenata. Nadalje, promatrati će se već spomenute varijable u odnosu na vrstu korištenog perkutanog sustava za zatvaranje vaskularnog pristupa te dužina hospitalizacije u ovisnosti o svim tim parametrima. Cilj rada je utvrditi značajnosti u promjenama broja trombocita prije i nakon TAVI zahvata, kao i usputne promijene vrijednosti hemoglobina i krvarenja te utječu li oni, ovisno i o korištenom uređaju, na duljinu hospitalizacije i krajnji ishod.

## 6. MATERIJALI I METODE

Retrospektivno istraživanje provedeno je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Rijeka u 2022. godini. Promatrani su bolesnici podvrgnuti transkateterskoj implantaciji aortalne valvule s postignutom hemostazom femoralnog vaskularnog pristupa perkutanim sustavima za zatvaranje Perclose ProGlide™ Suture-mediated Closure System, Manta Vascular Closure Device (VCD) te kombinacijom Perclose ProGlide™ Suture-mediated Closure System i Angio-Seal. Bolesnici su određeni neovisno o dobi, spolu ili drugim varijablama te je jedini uvjet za uključenje bolesnika bila podvrgnutost TAVI proceduri.

Svi potrebni podaci vezani za sudionike u istraživanju preuzeti su iz Integriranog bolničkog informatičkog sustava (IBIS) uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka. Prikupljeni podaci sistematično su pohranjivani u bazu podataka programa Microsoft Access 365

(Microsoft Inc., Redmond, Washington, SAD), a za statističku obradu podataka korišteni su programi Microsoft Excel 365 (Microsoft Inc., Redmond, Washington, SAD) i SAS OnDemand for Academics (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina, USA).

Preuzeti podaci su statistički obrađeni uz pomoć Shapiro-Wilkinsovog testa. Nadalje, uz pomoć T testa u kojem je korišten interval pouzdanosti od 95% obrađivani su podaci vezani za hemoglobin i trombocite pri prijemu i nakon zahvata. Pretpostavlja se da su podaci za hemoglobin prije i nakon zahvata normalno distribuirani. Suprotno tome, ne može se pretpostaviti da su podaci za trombocite normalno distribuirani te se stoga izveo neparametarski test (Wilcoxon signed test). Nakon toga se pretpostavilo da se može koristiti p vrijednost kao indikator različitosti skupina prije i nakon liječenja.

Svi bolesnici predstavljeni su multidisciplinarnom timu. Preoperativnom obradom utvrđena je hemodinamska stabilnost. Vrijednosti tlaka tijekom zahvata regulirane su medikamentnom terapijom ili elektrostimulatorom. Najmanje 5000 UI/ml heparina aplicirano je svim bolesnicima. Vaskularni pristup osiguran je UTZ vođenom punkcijom. Zahvate su vodili liječnici s iskustvom, uz pripravnost vaskularnih i kardiorakalnih kirurga u slučaju komplikacija.

Glavna promatrana varijabla bila je vrijednost trombocita pri prijemu, odnosno prije samog zahvata i nakon zahvata. Klinička indikacija za transfuzijom krvi bilježena je u svih bolesnika neovisno o indikaciji te je statistički obrađena kao nominalna varijabla (točno/netočno), dok se važnost broja primijenjenih doza radi ispravljanja pada vrijednosti hemoglobina nije zasebno pratila. Uz boravak na Odjelu intenzivnog liječenja (OIL), u obzir je uzeta i duljina trajanja hospitalizacije koja je definirana kao ukupni boravak bolesnika u bolnici neovisno o

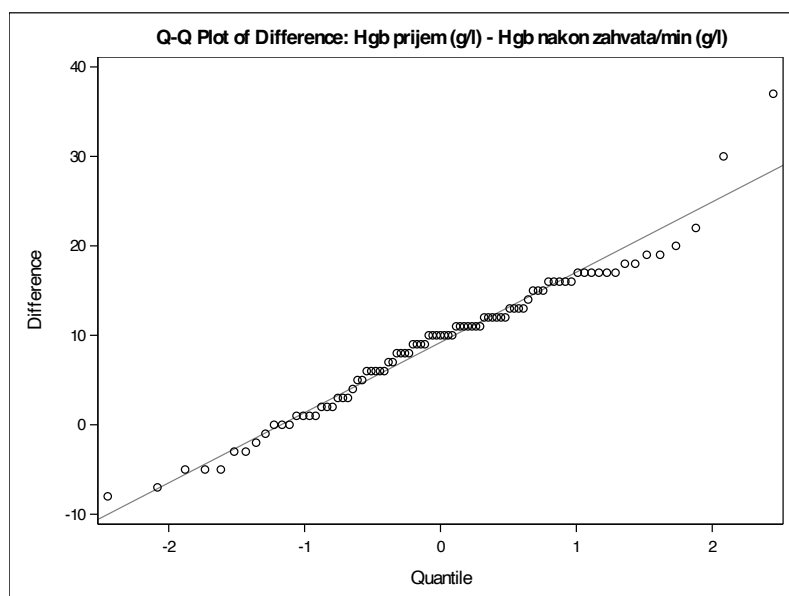


razlogu hospitalizacije. Krvarenje nastalo zbog korištenja sustava za zatvaranje klasificirano je prema BARC kriterijima za krvarenja. BARC 4 kategorija je isključena iz istraživanja zbog povezanosti s CABG zahvatom. Laboratorijskim nalazima dobiven je uvid u stanje bolesnika pri prijemu (hemoglobin (Hb), trombociti (Tr), nakon zahvata (Hb) i pri otpustu (Hb, Tr) uz bilježenje minimalnih vrijednosti trombocita (Tr min) u tijeku hospitalizacije. Sve te varijable promatrane su u odnosu na BARC. Nadalje, u obzir je uzeta vrsta korištenog perkutanog sustava za zatvaranje vaskularnog pristupa u odnosu na koju su se promatrali BARC, laboratorijske vrijednosti hemoglobina i trombocita te duljina hospitalizacije. Zahvati su izvršeni pod općom anestezijom, svjesnom sedacijom ili lokalnom anestezijom sukladno indikaciji i procjeni anesteziološke službe.

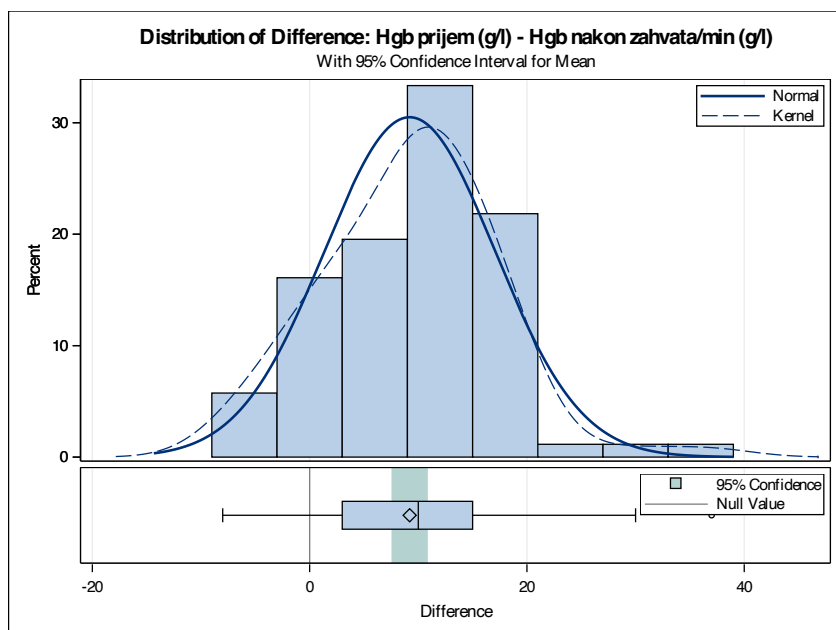
## 7. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 89 pacijenata podvrgnutih transkateterskoj implantaciji aortalne valvule u 2022.godini. Promatrala su se vrijednosti hemoglobina i trombocita pri prijemu u bolnicu, odnosno prije zahvata i nakon samog zahvata.

Analizirajući podatke pomoću T-testa gdje je korišten interval pouzdanosti 95% dobiveni su rezultati na temelju kojih je moguće odbaciti nultu hipotezu kojom se pretpostavlja da nema razlike između dvije skupine podataka (koncentracije hemoglobina pri prijemu i koncentracije hemoglobina nakon zahvata) što bi značilo da postoji statistička značajna razlika između dvije skupine podataka ( $p= 3.22442E-09$ ), odnosno da postoji statistički značajna razlika između koncentracije hemoglobina pri prijemu i koncentracije hemoglobina nakon zahvata u vidu pada u vrijednosti iste. Pretpostavljeno je da su podaci normalno distribuirani.

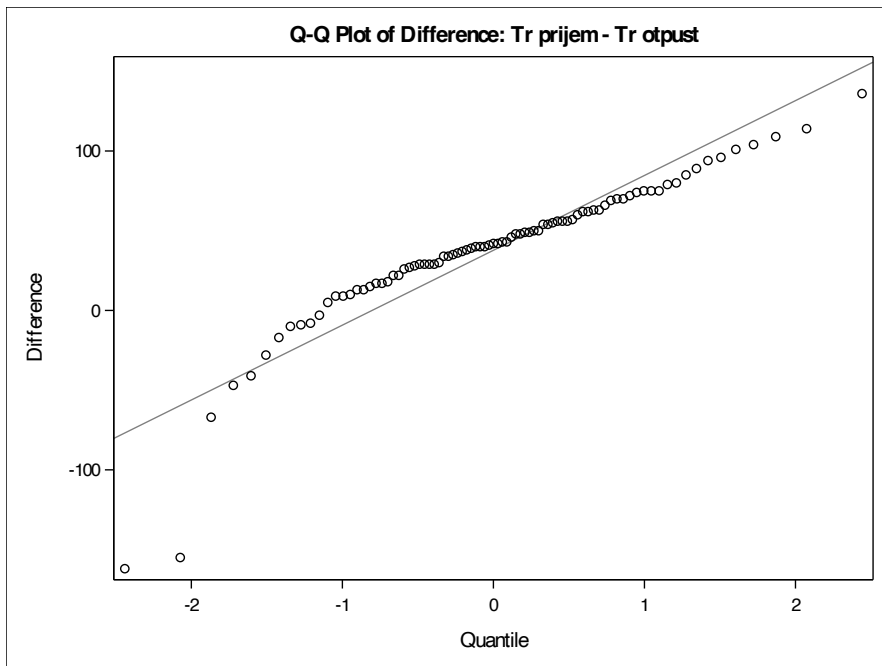


Slika 10. Q-Q Dijagram: Hemoglobin pri prijemu (g/l)- Hemoglobin nakon zahvata/min (g/l)

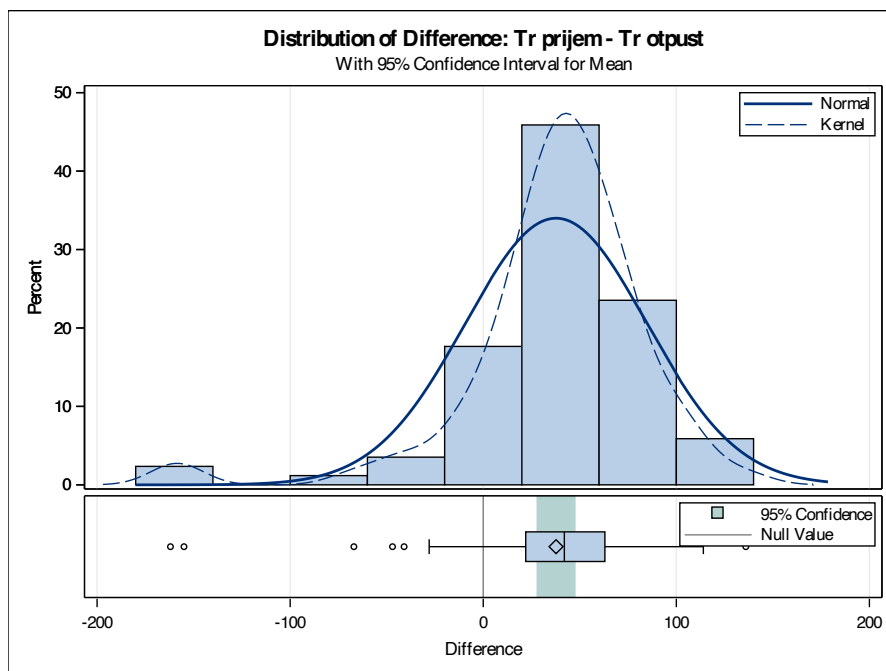


Slika 11. Distribucija razlike: Hemoglobin pri prijemu (g/l)- Hemoglobin nakon zahvata/min (g/l)

Nadalje, promatrale su se vrijednosti trombocita pri prijemu u bolnicu i nakon zahvata. Rezultati su dobiveni korištenjem T testa gdje je uzet interval pouzdanosti od 95%. Prema dobivenim podacima moguće je odbaciti nultu hipotezu kojom se pretpostavlja da nema razlike između dvije skupine podataka (koncentracije trombocita pri prijemu i koncentracije trombocita nakon zahvata) što bi značilo da postoji statistički signifikantna razlika između dvije skupine podataka ( $p= 4.34225E-14$ ), odnosno da postoji statistički signifikantna razlika između koncentracije trombocita pri prijemu i koncentracije trombocita nakon zahvata u vidu pada u vrijednosti iste. Obzirom da se ne može pretpostaviti da su podaci normalno distribuirani izveo se neparametarski test (Wilcoxon signed rank test) te je nul hipoteza i tada bila odbačena.



Slika 12. Q-Q Dijagram: Trombociti pri prijemu – Trombociti pri otpustu



Slika 13. Distribucija razlike: Trombociti pri prijemu- Trombociti pri otpustu

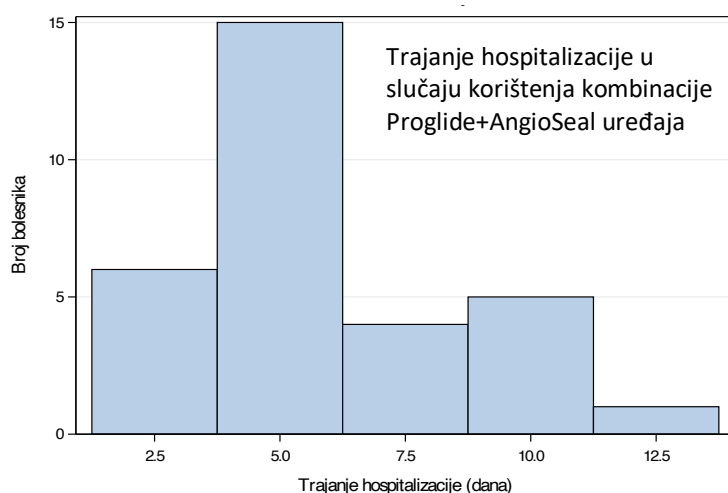
Osim laboratorijskih nalaza, promatrao se i odnos duljine hospitalizacije prema uređaju korištenom za zatvaranje perkutanog vaskularnog pristupa.

Tablica 3. Trajanje hospitalizacije u danima u odnosu na planirano zatvaranje

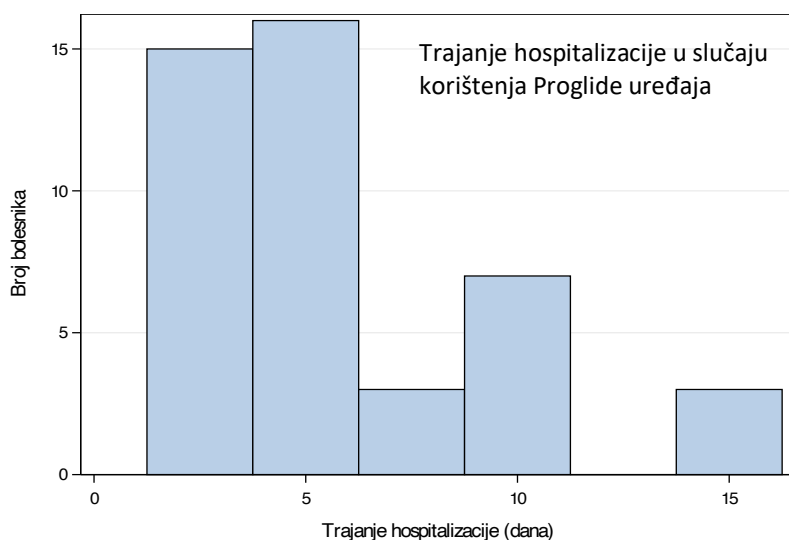
Planirano zatvaranje	Trajanje hospitalizacije (dana)													
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	Ukupno
Proglide	1	14	12	2	2	2	1	3	1	3	0	2	1	44
Manta	0	4	5	0	1	1	0	2	1	0	0	0	0	14
Proglide+AngioSeal	0	6	10	3	2	4	0	2	3	0	1	0	0	31
<b>Ukupno</b>	<b>1</b>	<b>24</b>	<b>27</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>89</b>

Tablica iznad prikazuje broj bolesnika koji su bili podvrgnuti određenoj proceduri u odnosu na njihovo trajanje hospitalizacije. Za provođenje procedure zatvaranja u najvećem dijelu slučajeva je bio korišten Proglide uređaj (cca. 49%).

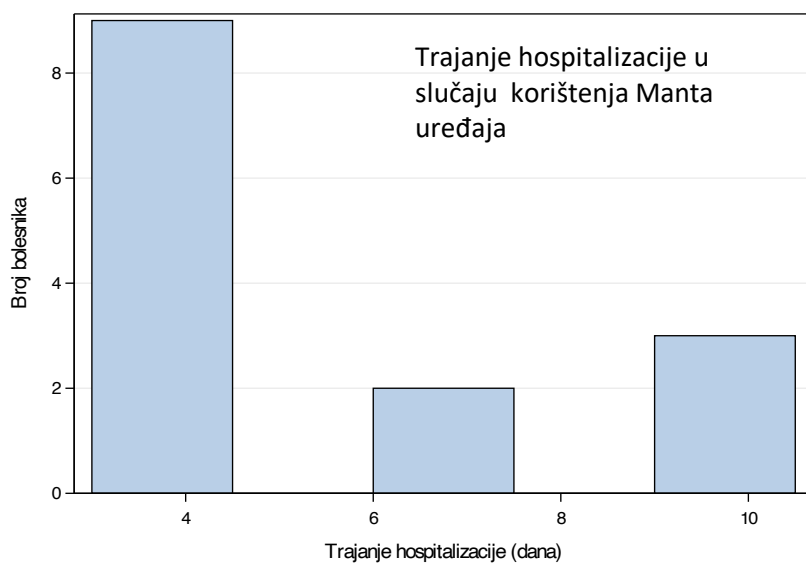
U nastavku su prikazana tri histograma na kojima se prikazuju frekvenciju korištenja određenog uređaja u odnosu na trajanje hospitalizacije. Moguće je primijetiti da u slučaju korištenja Proglide uređaja najveći udio bolesnika ostaje hospitalizirano 3 do 4 dana, dok je u 3 slučaja hospitalizacija trajala više od 13 dana. U slučaju korištenja Manta uređaja (za 14 bolesnika u 2022. godini), niti jedna hospitalizacija nije trajala više od 10 dana. Kombiniranjem Proglide i AngioSeal uređaja, za najveći broj bolesnika hospitalizacija je trajala 4 dana, a za samo jednog bolesnika je bio potreban boravak dulji od 10 dana u bolnici.



Slika 14. Trajanje hospitalizacije u slučaju korištenja kombinacije Proglide+AngioSeal uređaja



Slika 15. Trajanje hospitalizacije u slučaju korištenja Proglide uređaja



Slika 16. Trajanje hospitalizacije u slučaju korištenja Manta uređaja

Vezano za transfuziju, analiziralo se koliko je bolesnika imalo kliničku indikaciju za transfuzijom, koliko nije imalo kliničku indikaciju za istom i kakvo je kod njih trajanje hospitalizacije u danima. Rezultati su prikazani u tablici 4.

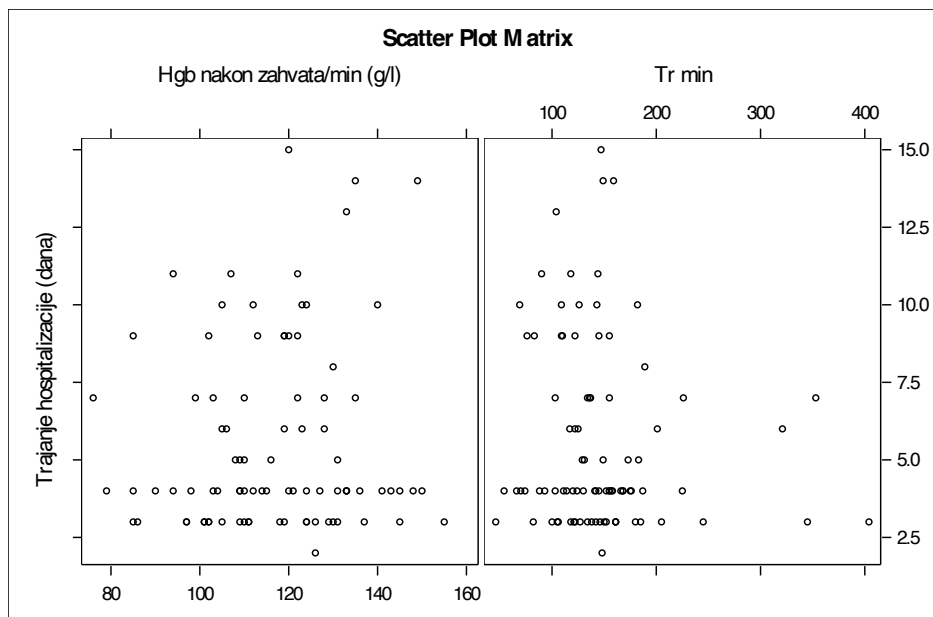
Tablica 4. Odnos bolesnika koji su imali kliničku indikaciju za transfuzijom i bolesnika koji nisu imali kliničku indikaciju za transfuzijom u odnosu na trajanje hospitalizacije

	Trajanje hospitalizacije (dana)													
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	Total
Broj bolesnika koji nisu imali kliničku indikaciju za transfuzijom	22	23	3	5	5	7	1	6	4	3	1	2	1	83
Broj bolesnika koji su imali kliničku indikaciju za transfuzijom	0	1	3	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	6
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>24</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>89</b>

Pojedini su bolesnici imali postproceduralno krvarenje koje se klasificiralo u skupine prema BARC klasifikaciji i promatralo se trajanje hospitalizacije u danima ovisno o tome.

Tablica 5. Odnos bolesnika koji su imali određenu vrstu krvarenja prema trajanju hospitalizacije u danima

Broj bolesnika kojima je pripisana određena klasifikacija krvarenja	Trajanje hospitalizacije (dana)													
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	Total
<b>1</b>	1	21	21	4	4	7	1	3	3	2	1	2	1	71
<b>2</b>	0	2	4	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	9
<b>3</b>	0	1	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	6
<b>5</b>	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>24</b>	<b>27</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>89</b>



Slika 17. Srednje vrijednosti hemoglobina nakon zahvata i minimalnog broja trombocita u odnosu na trajanje hospitalizacije

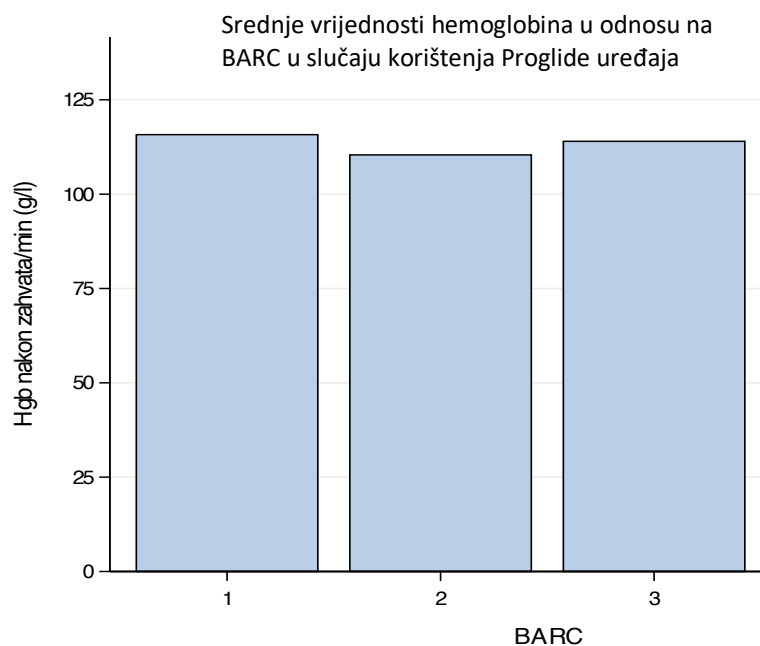
Prema navedenim podacima postoji slaba pozitivna korelacija između bolesnika koji su imali minimalnu koncentraciju hemoglobina te trajanja hospitalizacije. Kod minimalnog broja trombocita se također pojavljuje slaba, ali negativna korelacija (izveden je Pearsonov korelacijski test ).

Sljedeća tablica prikazuje srednje vrijednosti hemoglobina pri prijemu, nakon zahvata, pri otpustu, kao i srednje vrijednosti minimalnih trombocita u tijeku hospitalizacije za svaki od korištenih uređaja. Na temelju dobivenih srednjih vrijednosti hemoglobina nakon zahvata promatrao se njihov odnos prema utvrđenom krvarenju po BARC klasifikaciji za svaki uređaj zasebno. U nastavku prikazani grafovi pokazuju odnos srednje vrijednosti hemoglobina nakon zahvata u odnosu na BARC u slučaju korištenja svakog od uređaja.

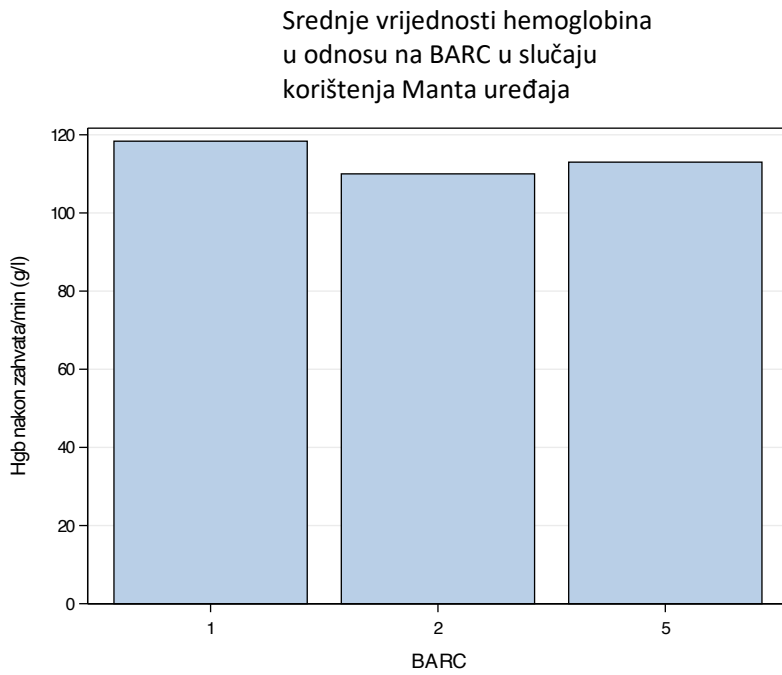


Tablica 6. Srednje vrijednosti laboratorijski parametra (koncentracije hemoglobina pri prijemu, hemoglobina nakon zahvata i hemoglobina pri otpustu te minimalne koncentracije trombocita) ovisno o korištenom uređaju

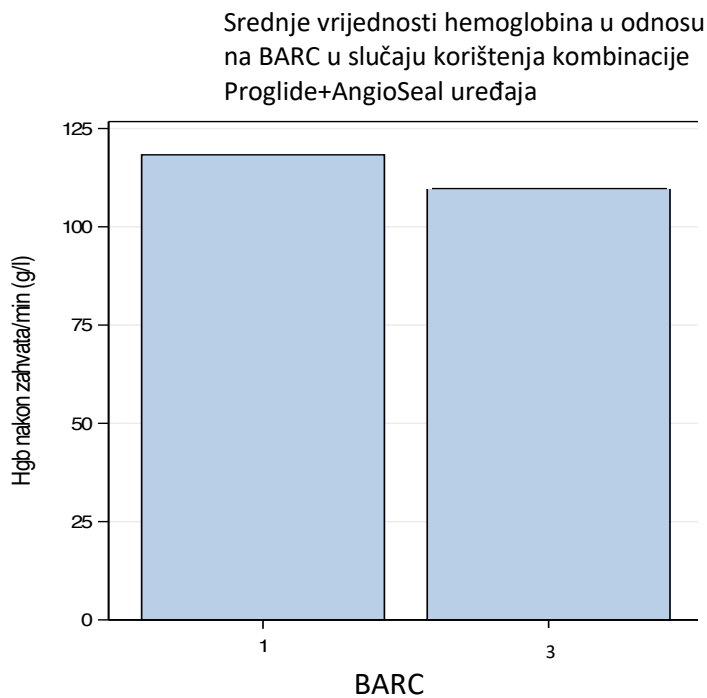
Planirano zatvaranje	Broj bolesnika	Promatrana varijabla	Mean	Std Dev	Min	Max	N
Proglide	44	Hgb prijem (g/l)	125.07	18.57	80	159	43
		Hgb nakon zahvata/min (g/l)	115.55	17.49	79	149	44
		Hgb otpust (g/l)	112.48	17.91	79	157	44
		Hgb otpust (g/l)	135.52	42.36	46	245	44
		Tr min					
Manta	14	Hgb prijem (g/l)	125.79	14.87	107	164	14
		Hgb nakon zahvata/min (g/l)	117.00	12.03	101	145	14
		Hgb otpust (g/l)	113.07	13.33	93	143	14
		Hgb otpust (g/l)	161.71	81.91	69	404	14
		Tr min					
Proglide+AngioSeal	31	Hgb prijem (g/l)	127.23	16.85	96	154	30
		Hgb nakon zahvata/min (g/l)	118.32	18.81	76	155	31
		Hgb otpust (g/l)	114.19	17.28	80	143	31
		Hgb otpust (g/l)	154.77	67.69	74	353	31
		Tr min					



Slika 18. Srednje vrijednosti hemoglobina u odnosu na BARC u slučaju korištenja Proglide uređaja

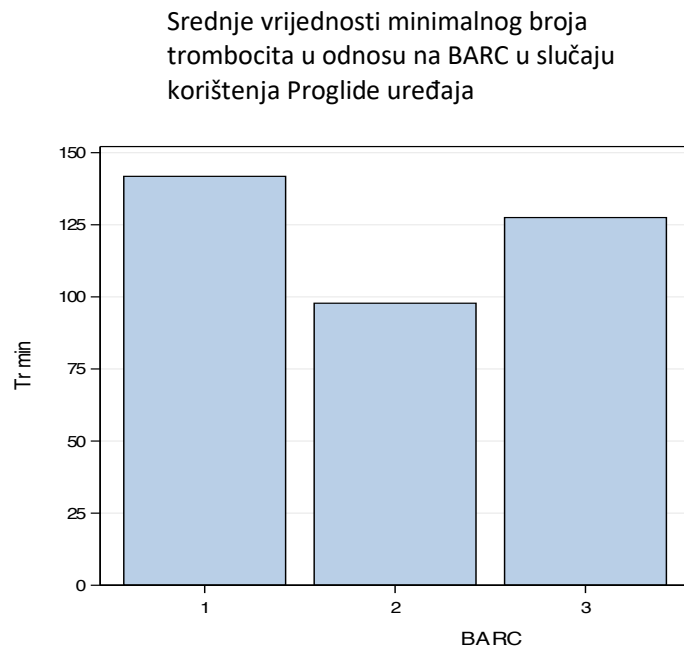


Slika 19. Srednje vrijednosti hemoglobina u odnosu na BARC u slučaju korištenja Manta uređaja

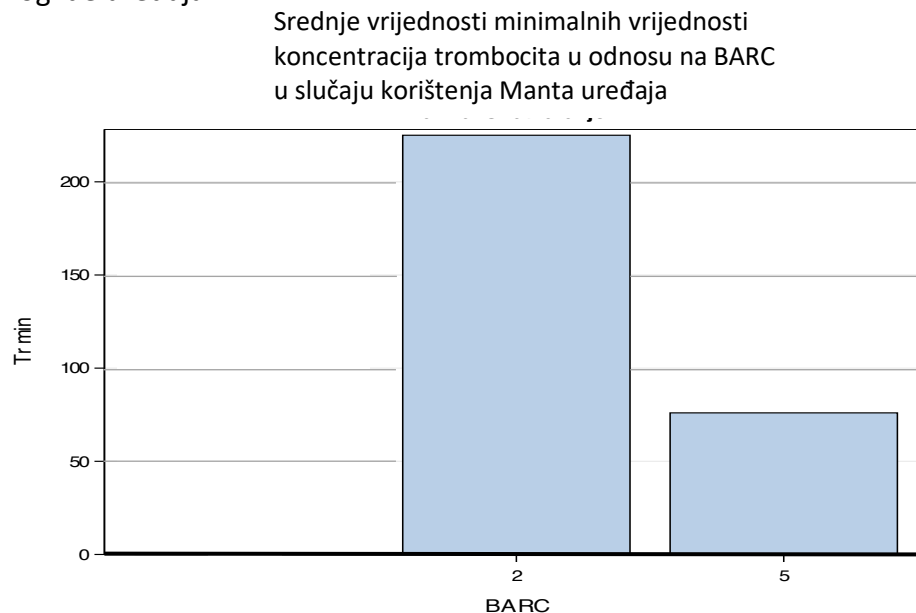


Slika 20. Srednje vrijednosti hemoglobina u odnosu na BARC u slučaju korištenja kombinacije Proglide+AngioSeal uređaja

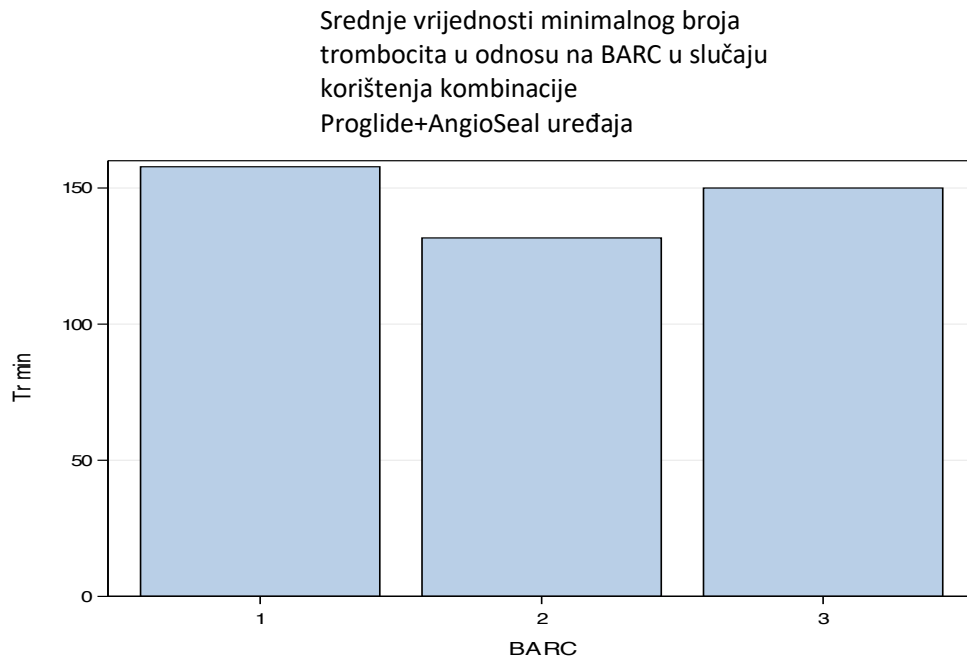
Uz srednje vrijednosti hemoglobina u odnosu na BARC, promatrala se i ovisnost srednje vrijednosti minimalnog broja trombocita u odnosu na BARC odvojeno za svaki korišteni uređaj. Rezultati su grafički prikazani u nastavku.



Slika 21. Srednje vrijednosti minimalnog broja trombocita u odnosu na BARC u slučaju korištenja Proglide uređaja



Slika 22. Srednje vrijednosti minimalnog broja trombocita u odnosu na BARC u slučaju korištenja uređaja Manta

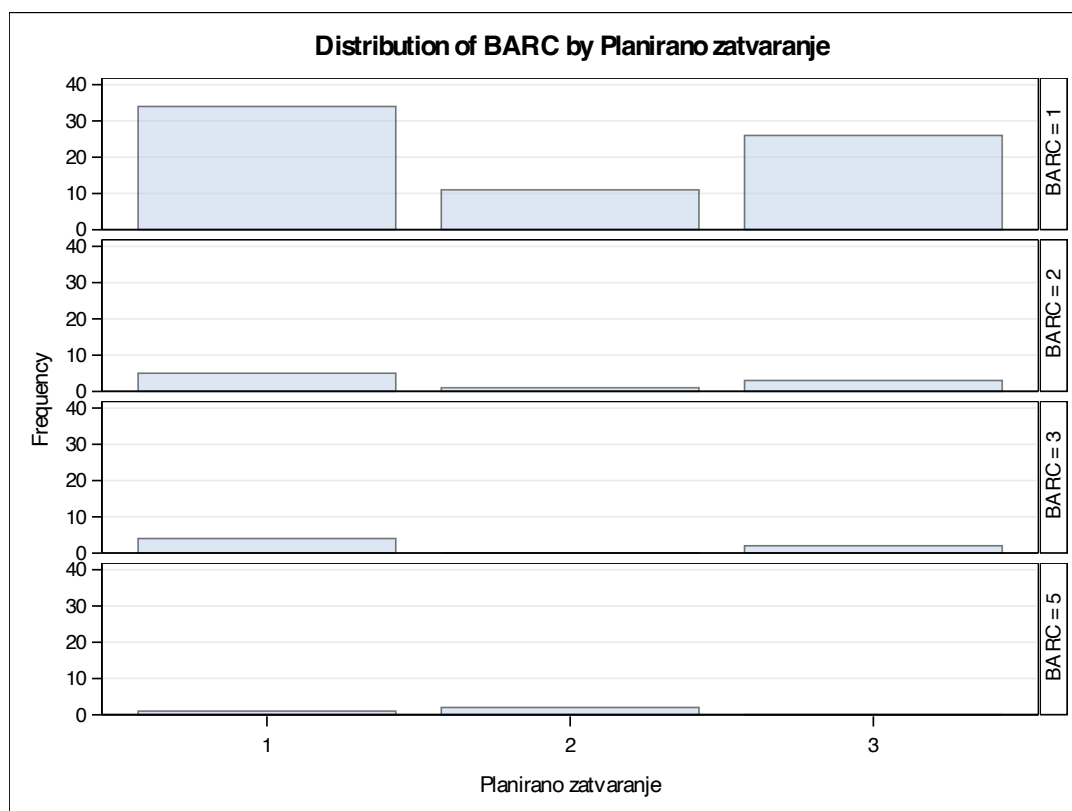


Slika 23. Srednje vrijednosti minimalnog broja trombocita u odnosu na BARC u slučaju korištenja kombinacije Proglide+AngioSeal uređaja

Naposlijetku, izolirano se promatrala korelacija korištenog uređaja za zatvaranje perkutanog vaskularnog pristupa i krvarenja prema BARC klasifikaciji. U nastavku su prikazani dobiveni rezultati koji govore u prilog najvećoj učestalosti BARC 1 kod sva tri korištena uređaja.

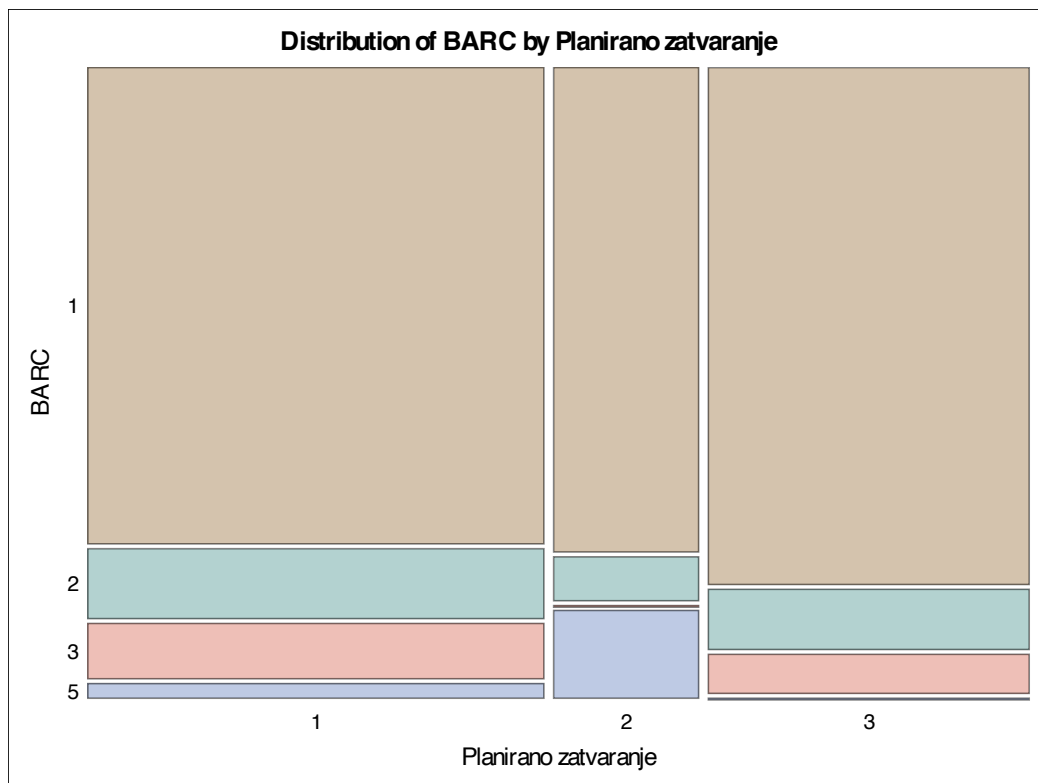
Tablica 7. Odnos uređaja za zatvaranje perkutanog vaskularnog pristupa i krvarenja prema BARC klasifikaciji

BARC	Planirano zatvaranje			Total
	Broj bolesnika za koje se koristio Proglide	Broj bolesnika za koje se koristila Manta	Broj bolesnika za koje se koristila kombinacija Proglide+AngioSeala	
1	34	11	26	71
2	5	1	3	9
3	4	0	2	6
5	1	2	0	3
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>14</b>	<b>31</b>	<b>89</b>



Slika 24. Odnos uređaja za zatvaranje<sup>1</sup> perkutanog vaskularnog pristupa i krvarenja prema BARC klasifikaciji

<sup>1</sup> Planirano zatvaranje: 1- Proglide, 2- Manta, 3- Proglide+AngioSeal



Slika 25. Odnos uređaja za zatvaranje<sup>2</sup> perkutanog vaskularnog pristupa i krvarenja prema BARC klasifikaciji

<sup>2</sup> Planirano zatvaranje: 1-Proglide, 2- Manta, 3-Proglide+AngioSeal

## 9. RASPRAVA

Rezultati istraživanja prikazuju retrospektivnu studiju usporedbe vrijednosti broja trombocita pri prijemu bolesnika u bolnicu i nakon provedenog TAVI zahvata. Dodatno, promatrale su se vrijednosti hemoglobina pri prijemu i nakon zahvata, BARC krvarenje kao komplikacija, dužina hospitalizacije pacijenata te korelacija tih varijabli međusobno i u ovisnosti o korištenom uređaju za zatvaranje perkutanog vaskularnog pristupa.

Podatci za trombocite uzeti pri prijemu i nakon zahvata obradili su se pomoću T-testa gdje je korišten interval pouzdanosti od 95% te je na temelju dobivenih rezultata moguće odbaciti nultu hipotezu kojom se pretpostavlja da nema razlike između dvije skupine podataka (koncentracije trombocita pri prijemu i koncentracije trombocita nakon zahvata) što bi značilo da postoji statistički značajna razlika između dvije skupine podataka ( $p= 4.34225E-14$ ), odnosno da postoji statistički značajna razlika između koncentracije trombocita pri prijemu i koncentracije trombocita nakon zahvata, u vidu pada vrijednosti iste. S obzirom da se ne može pretpostaviti da su podaci normalno distribuirani izveo se neparametarski test (Wilcoxon signed rank test) te je nul hipoteza i tad bila odbačena.

Isti je test (T-test) uz interval pouzdanosti 95% korišten i za usporedbu podataka vrijednosti hemoglobina uzetih pri prijemu i nakon zahvata. Na temelju testa moguće je odbaciti nultu hipotezu kojom se pretpostavlja da nema razlike između dvije skupine podataka (koncentracije hemoglobina pri prijemu i koncentracije hemoglobina nakon zahvata) što bi značilo da postoji statistički značajna razlika između dvije skupine podataka ( $p= 3.22442E-09$ ), odnosno da postoji statistički značajna razlika između koncentracije hemoglobina pri prijemu i koncentracije hemoglobina nakon zahvata, u vidu pada vrijednosti iste, uz pretpostavku da su podatci normalno distribuirani.

Odabir uređaja za zatvaranje perkutanog vaskularnog pristupa pokazao se bitnim vezano za ishod i trajanje hospitalizacije bolesnika. U najvećem je broju za provođenje procedure korišten Proglide uređaj (cca 49%). U slučaju korištenja Proglide uređaja najveći udio bolesnika bio je hospitaliziran 3 do 4 dana, a u samo 3 slučaja hospitalizacija je trajala dulje od 13 dana. Manta uređaj je korišten kod 14 bolesnika u 2022. godini te pritom niti jedna hospitalizacija nije trajala dulje od 10 dana, opet s najvećom incidencijom hospitalizacije između 3 i 4 dana. Treći je slučaj bila kombinirana upotreba Proglide+AngioSeal koja je rezultirala najvećim brojem bolesnika hospitaliziranim između 3 i 4 dana, a samo je jedan slučaj zahtijevao hospitalizaciju dulju od 10 dana.

Trajanje hospitalizacije dovelo se u posljedičnu vezu i s kliničkom indikacijom za transfuziju. Klinička indikacija za transfuziju krvi bilježena je u svih bolesnika te je statistički obrađena kao nominalna varijabla. Pokazalo se da je broj bolesnika koji su imali kliničku indikaciju za transfuzijom 6, dok onih koji nisu imali kliničku indikaciju za istom većinski (83 pacijenta). Hospitalizacija je kod bolesnika koji su imali kliničku indikaciju za transfuzijom većinom trajala između 3 i 4 dana, a hospitalizacija dulja od 10 dana nije zabilježena. Suprotno tome, kod bolesnika koji nisu imali kliničku indikaciju za transfuzijom duljina hospitalizacije je varirala između 2 i 15 dana, sa najvećom incidencijom trajanja između 2 i 3 dana (47 bolesnika od ukupnih 83).

Osim primljene transfuzije, na duljinu trajanja hospitalizacije promatrao se utjecaj krvarenja nastalog zbog korištenja sustava za zatvaranje, klasificiranog prema BARC kriterijima za krvarenja. BARC 4 kategorija je isključena iz istraživanja zbog povezanosti sa CABG zahvatom. Najviše je pacijenata bilo u skupini BARC 1 (79 pacijenata) te je njihova hospitalizacija trajala uglavnom između 3 i 4 dana. BARC 2 zabilježen je kod 9 pacijenata. Trajanje njihove



hospitalizacije iznosi uglavnom između 3 i 4 dana. Kod 6 pacijenata zabilježen je BARC 3, od čega je većina bila hospitalizirana 3 ili 4 dana, bez ijednog slučaja u trajanju dulje od 10 dana. Samo su 3 pacijenta klasificirana kao BARC 5 te je njihova hospitalizacija trajala između 9 i 10 dana. Iako je uzorak većih BARC stupnjeva mali, može se zamijetiti korelacija trajanja hospitalizacije sa BARC stupnjem u vidu proporcionalnog rasta.

Nadalje, uspoređivana je statistički izračunata srednja vrijednost koncentracije hemoglobina pri prijemu, nakon zahvata i pri otpustu, kao i srednja vrijednost minimalnog broja trombocita tijekom hospitalizacijskog boravka sa uređajima korištenim za zatvaranje perkutanog vaskularnog pristupa (Tablica 6.) Broj opservacija kod Proglide uređaja bio je najveći (44) pri čemu je izračunata srednja vrijednost hemoglobina nakon zahvata 115.55g/l. Kada se to dovodi u vezu sa BARC-om, preciznije analizirajući dobivene rezultate ovisnosti srednje vrijednosti hemoglobina u odnosu na BARC kod korištenja Proglide uređaja vidljivo je da je u najvećem broju slučajeva srednja vrijednost hemoglobina nakon zahvata popraćena s BARC 1. Pretpostavlja se na temelju dobivenih grafički prikazanih rezultata da će pri vrijednostima hemoglobina manjim od srednje vrijednosti (115.55) BARC biti 2 ili 3. Manta uređaj je korišten kod ukupno 14 bolesnika te pri korištenju navedenog uređaja srednja vrijednost hemoglobina nakon zahvata iznosi 117g/l. Uz takvu srednju vrijednost hemoglobina zabilježen je korelirajući BARC 1, dok se pretpostavlja da će za sve vrijednosti manje od srednje vrijednosti hemoglobina, u slučaju korištenja Manta VCD-a BARC biti 2 ili 5. Naposljetku, kombinacija Proglide+AngioSeal rađena je kod 31 pacijenta te je za njih izračunata srednja vrijednost hemoglobina nakon zahvata 118.32g/l i za tu vrijednost zabilježen BARC 1. Za sve vrijednosti manje od dobivene srednje vrijednosti hemoglobina nakon zahvata pretpostavlja se da će BARC iznositi 3.

Na isti se način kao hemoglobin, trombociti dovode u korelaciju s BARC i korištenim uređajem. Naime, iz Tablice 6. se može iščitati dobivena srednja vrijednost minimalnog broja trombocita tijekom hospitalizacijskog boravka posebno izračunata za svaki VCD. U slučaju Proglidea (za 44 pacijenta), srednja vrijednost minimalnog broja trombocita iznosi 135.52. Statistički je izračunato i grafički prikazano da je kod pacijenata s takvom srednjom vrijednosti trombocita zabilježen BARC 1. Svi pacijenti koji će imati manji broj trombocita od srednje vrijednosti trebali bi imati kako se pretpostavlja BARC 2 ili 3. U slučaju Mante i 14 pacijenata koji su rađeni tim VCD-om, srednja vrijednost minimalnog broja trombocita iznosi 161.71 te se, suprotno Proglideu, dovodi u svezu s BARC 2. Kod svih pacijenata s vrijednostima nižim od dobivene pretpostavljeno se očekuje BARC 5. Posljednji korišteni uređaj bila je kombinacija Proglidea+AngioSeal, rađen u 31 slučaju, sa dobivenom srednjom vrijednosti minimalnog broja trombocita 154.77. Ta se vrijednost povezala s BARC 1, a sve vrijednosti manje od te, pretpostavlja se da će spadati u BARC 2 ili 3.

Zadnja promatrana korelacija bila je između BARC-a i uređaja korištenog za zatvaranje perkutanog vaskularnog pristupa. Od ukupno 44 bolesnika kod kojih je korišten Proglide, u njih 34 zabilježen je BARC 1, 5 ih ima BARC 2, kod 4 je zabilježen BARC 3, a samo 1 ima BARC 5. Manta, korištena kod 14 pacijenata, također ima najviše zabilježenih BARC 1 i to u 11 slučajeva, samo 1 pacijent ima BARC 2, BARC 3 nema niti jedan, a njih 2 imaju BARC 5. Kombinacija Proglide+AngioSeal od 31 ukupno rađenog slučaja bilježi 26 pacijenata s BARC 1, 3 pacijenta s BARC 2, 2 pacijenta s BARC 3 te niti jednog s BARC 5. Može se primijetiti da u pri korištenju sva tri VCD-a imamo najvišu incidenciju BARC 1, a najmanju BARC 5 što potvrđuje već poznatu činjenicu o manjoj invazivnosti i komplikacijama pri transkateterskoj implantaciji aortalne valvule u odnosu na klasičan kirurški zahvat. Također, kombinacija Proglide+AngioSeal čini se prema rezultatima najpovoljnija u aspektu krvarenja kao

komplikacija, no zbog relativno malog uzorka ne možemo ove rezultate smatrati dovoljno relevantnima da bismo presudili o kvaliteti pojedinog sustava.

## **10. OGRANIČENJA STUDIJE**

Najbitnije ograničenje studije je retrospektivno prikupljanje podataka u vremenskom razdoblju 2022. godine. Studija je provedena u jednoj bolničkoj zdravstvenoj ustanovi uz relativno mali uzorak bolesnika (89). Sama punkcija vaskularnog pristupa bila je pod kontrolom UTZ-a, a više operatera s različitim iskustvom vodilo je zahvate. Vrijednosti broja trombocita i hemoglobina praćene su tijekom hospitalizacije zbog čega bolesnici imaju različiti vremenski period praćenja. Također, u obzir nisu uzete popratne komplikacije i drugi čimbenici koji bi mogli dodatno, pored TAVI-ja utjecati na same vrijednosti laboratorijskih nalaza, a i na samu hospitalizaciju.

## **11. ZAKLJUČAK**

Analizom rezultata dobivena je statistički značajna razlika između vrijednosti broja trombocita pri prijemu pacijenata i nakon TAVI zahvata. Ista značajna razlika uočila se i u promjenama vrijednosti hemoglobina prije i nakon same TAVI procedure. Promatrajući srednje vrijednosti hemoglobina prije i nakon zahvata može se uočiti da je najznačajnija promjena u vidu pada vrijednosti hemoglobina vidljiva pri korištenju Proglide uređaja (srednja vrijednost hemoglobina prije zahvata-125.07, a nakon zahvata 115.55; razlika 9,52.- Tablica 6.). Također, srednja vrijednost minimalnog broja trombocita tijekom hospitalizacije najmanja

je kod Proglidea. Proglide je za srednju vrijednost hemoglobina nakon zahvata i srednju vrijednost minimalnog broja trombocita imao odgovarajući BARC 1 koji podrazumijeva neznajno krvarenje zbog kojeg bolesnik ne traži pomoć medicinskog djelatnika u vidu dodatnih dijagnostičkih mjera, hospitalizacije ili terapije, može uključiti privremeni prekid terapije bez prethodne konzultacije s liječnikom. Manta uređaj koji je imao manju razliku, tj. manji pad srednje vrijednosti hemoglobina nakon zahvata i nešto veće srednje vrijednosti minimalnog broja trombocita korelira s BARC 1 za hemoglobin, no s druge strane s BARC 2 za vrijednosti trombocita koje je za jedan stupanj teže od BARC 1 primijećenog kod Proglidea unatoč višim minimalnim vrijednostima trombocita. Kombinacija Proglide+AngioSeal jedina se ne povezuje s BARC 5 kao najtežim ishodom što ju čini najpovoljnijom u aspektu krvarenja kao komplikacija, no zbog relativno malog uzorka ne možemo ove rezultate smatrati dovoljno relevantnima da bismo presudili o kvaliteti pojedinog sustava.

U slučaju korištenja Mante, duljina hospitalizacije pokazala se najkraćom, a u Proglidea najdužom, no zbog razlika u broju ispitanika taj podatak također ne možemo smatrati dovoljno relevantnim za presudu o kvaliteti pojedinog sustava.

Klinička indikacija za transfuzijom pokazala se kao čimbenik koji utječe na duljinu hospitalizacije u vidu njezina produljenja (prosječna hospitalizacija bolesnika s kliničkom indikacijom za transfuzijom trajala je 3-4 dana, a bolesnika bez iste 2-3 dana), no broj bolesnika s kliničkom indikacijom za transfuzijom u odnosu na one bez iste bio je znatno manji što utječe na signifikantnost dobivenih rezultata.

Duljina hospitalizacije ovisi i o BARC stupnju krvarenja što dokazuju i rezultati ove studije u kojima BARC 5 kao najteži stupanj krvarenja korelira s najduljom hospitalizacijom (prosječno 10 dana, dok niži BARC stupnjevi zahtijevaju hospitalizaciju oko 3 dana).

Naša studija promatra brojne čimbenike koji utječu uz trombocite na sam ishod TAVI zahvata i duljinu hospitalizacije, a glavna varijabla - broj trombocita dokazano se mijenja u descendentnom smislu kao posljedica TAVI zahvata. Kako bi se smanjio neizbježni pad ove varijable potrebne su dodatna istraživanja koja bi sažela sve podatke dobivene opservirajući sve moguće faktore koji utječu na promjene u vrijednosti broja trombocita. Otkrivši sve čimbenike i na koji način se na njih može utjecati poboljšao bi se ishod zahvata, a samim time smanjio broj komplikacija i duljina hospitalizacije.

## 12. SAŽETAK

Transkateterska implantacija aortnog zalistka indicirana je u bolesnika s teškom, simptomatskom aortnom stenozom, ugroženog životnog ishoda koji zbog visokog rizika nisu pogodni kandidati za klasičnu, kiruršku zamjenu zalistka. Trombocitopenija nakon TAVI-ja česta je pojava, no mehanizmi odgovorni za nastanak iste slabo su poznati i objašnjeni. Retrospektivno istraživanje provedeno je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Rijeka u 2022. godini. Promatrano je 89 bolesnika podvrgnutih TAVI proceduri s postignutom hemostazom femoralnog vaskularnog pristupa perkutanim sustavima za zatvaranje Perclose ProGlide™ Suture-mediated Closure System, Manta Vascular Closure Device (VCD) te kombinacijom Perclose ProGlide™ Suture-mediated Closure System i Angio-Seal. Analizom rezultata dobivena je statistički značajna razlika između vrijednosti broja trombocita pri prijemu i nakon TAVI zahvata, kao i u vrijednostima hemoglobina prije i nakon same procedure. Promatrajući srednje vrijednosti hemoglobina prije i nakon zahvata može se uočiti da je promjena u vidu pada vrijednosti hemoglobina najznačajnija pri korištenju Proglide uređaja, kod kojeg je srednja vrijednost minimalnog broja trombocita tijekom hospitalizacije najmanja. Manta uređaj je imao manju razliku, tj. manji pad srednje vrijednosti hemoglobina nakon zahvata i nešto veće srednje vrijednosti minimalnog broja trombocita te korelira s BARC 1 za hemoglobin, no s druge strane s BARC 2 za vrijednosti trombocita koje je za jedan stupanj teže od BARC 1 primijećenog kod Proglidea unatoč višim minimalnim vrijednostima trombocita. U slučaju korištenja Mante, duljina hospitalizacije pokazala se najkraćom, a u Proglidea najdužom, no zbog razlika u broju ispitanika taj podatak ne možemo smatrati relevantnim dovoljno za presudu o kvaliteti pojedinog sustava. Glavna varijabla - broj trombocita dokazano se mijenja u descendentnom smislu kao posljedica TAVI zahvata.

## 13. SUMMARY

Transcatheter implantation of the aortic valve is indicated in patients with severe, symptomatic aortic stenosis, with an endangered life outcome who, due to the high risk, are not suitable candidates for classic, surgical valve replacement. Thrombocytopenia after TAVI is a common occurrence, but the underlying mechanisms are poorly known and explained. A retrospective study was conducted at the Department of Cardiovascular Diseases, Clinical Hospital Center Rijeka in 2022. 89 patients underwent a TAVI procedure with achieved hemostasis of the femoral vascular access with percutaneous closure systems Perclose ProGlide™ Suture-mediated Closure System, Manta Vascular Closure Device (VCD) and a combination Perclose ProGlide™ Suture-mediated Closure System+Angio-Seal. Analyzing the results, a statistically significant difference was obtained between the values of the platelet count at admission and after the TAVI procedure, as well as in the hemoglobin values before and after the procedure. Observing the mean values of hemoglobin before and after the procedure, we see that the change in the form of a drop is most significant when using the Proglide device, where the mean value of the minimum number of platelets during hospitalization is the lowest. Manta had a smaller drop in the mean value of hemoglobin after the procedure and a slightly higher mean value of the minimum number of platelets. It correlates with BARC 1 for hemoglobin, but with BARC 2 for platelet values, which is one degree more severe than the observed BARC 1 with Proglide despite higher minimum platelet values. In the case of Manta, hospitalization was the shortest, and in Proglide the longest, but due to the differences in the number of respondents, we cannot consider this information relevant enough to judge the quality of an individual system. The main variable - the number of platelets has been proven to change in a descending sense as a result of the TAVI procedure.

## 14. LITERATURA

1. Bulum Joško, Ostojčić Z., Strozzi M., Šafradin I., Ivančan V., Šeparović-Hanževački J., Rešković-Lukšić V., Biočina B., Miličić D. Transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI) u liječenju bolesnika s teškom aortalnom stenozom: prikaz metode i rezultata u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, *Liječnički vjesnik, Vol.139 No.3-4,2017.*
2. Zaputović L. Dijagnostika i liječenje bolesnika s aortalnom stenozom (Management of aortic stenosis), Split 2008., 953-96411-9-5
3. Howard C., Jullian L., Joshi M., Noshirwani A., Bashir M., Harky A. TAVI and the future of aortic valve replacement, 2019 Dec;34(12):1577-1590.  
doi: 10.1111/jocs.14226
4. Clayton B., Morgan-Hughes G., Roobottom C. Transcatheter aortic valve insertion (TAVI) : a review, 2014 Jan;87(1033):20130595.doi: 10.1259/bjr.20130595.
5. TAVI (Transcatheter aortic valve implantation). British heart foundation, Last updated March 2023. (Citirano 3.6.2023.) Dostupno na:  
<https://www.bhf.org.uk/information-support/treatments/tavi>



6. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR), Mayo clinic, Oct.13, 2021. (citirano 04.06.2023.). Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/transcatheter-aortic-valve-replacement/about/pac-20384698>
7. Saleem T., Baril D. Vascular Access Closure Devices. [StatPearls Publishing](#); 2023 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470233/>
8. Phan T., Lyon S. Vascular Closure Devices. Inside Radiology, 2017. Dostupno na: <https://www.insideradiology.com.au/vascular-closure-devices/#:~:text=What%20are%20vascular%20closure%20devices,an%20artery%20arter%20an%20angiogram.>
9. Kmiec L., Zerdzitzki M., Schmid C., Debl K., Sossalla S., Hilker M., Holzamer A. Evaluation of the MANTA Vascular Closure Device in Transfemoral TAVI. 2023 Mar;71(2):84-93. doi: 10.1055/s-0041-1730972.
10. Teleflex.com (Internet) 2023 Teleflex Incorporated. (citirano 05.06.2023.). Dostupno na: <https://www.teleflex.com/usa/en/product-areas/interventional/vascular-access-closure/manta-vascular-closure-device/#>
11. Cardiovascular.abbott (Internet) Illinois: Abbott, 2022. (Citirano 05.06.2023.). Dostupno na: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/peripheral->

[intervention/vessel-closure/perclose-proglide-suture-mediated-closure-system/overview.html](#)

12. Fan J., Lane W., Lawrence M., Mixon T. Adjunctive use of Angio-Seal closure device following transcatheter aortic valve implantation via percutaneous transfemoral approach with incomplete hemostasis after modified Perclose ProGlide perclosure technique 2019 Jan; 32(1): 34–36.

Published online 2019 Jan 11. doi: 10.1080/08998280.2018.1524102

13. Rahman F., Resar J. TAVI Beyond 3 Years: Durability and Predictors for Survival. 2021 Sep-Oct;16(5):417-425. doi: 10.1177/15569845211017558.

14. TAVI (Transcatheter aortic valve implantation). University of Ottawa, Heart Institute.

(Citirano 04.06.2023.) Dostupno na: <https://www.ottawaheart.ca/test-procedure/tavi-transcatheter-aortic-valve-implantation>

15. Smock K., Perkins S. Thrombocytopenia: an update 2014 Jun;36(3):269-78.doi: 10.1111/ijlh.12214

16. Greenberg E., Kaled E. Thrombocytopenia 2013 Dec;25(4):427-34, v.doi: 10.1016/j.ccell.2013.08.003.

17. Mitrosz M., Chlabicz M., Hapaniuk K., Kaminski K., Sobkowicz B., Piszcz J., Dobrzycki S., Musial W., Hirnle T., Tycinska A. Thrombocytopenia associated with TAVI-The summary of possible causes. 2017 Sep;62(2):378-382. doi: 10.1016/j.advms.2017.04.003.
18. Corcione N., Romano S., Morello A., Ferraro P., Cimmino M., Albanese M., Tufano M., Capasso D., Buonpane S., Giordano S., Pepe M., Biondi-Zoccai G., Romano M., Giordano A. Thrombocytopenia Complicating Transcatheter Aortic Valve Implantation: Differences Between Two New-Generation Devices. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 14, 1104–1113 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10117-9>
19. Mehran R., Rao S., Bhatt D., Gibson M., Caixeta A., Eikelboom J., Kaul S., Wiviott S., Menon V., Nikolsky E., Serebruany V., Valgimigli M., Vranckx P., Taggart D., Sabik J., Cutlip D., Krucoff M., Ohman M., Steg P., White H. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. 14 Jun 2011 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449> *Circulation.* 2011;123:2736–2747

## 15. ŽIVOTOPIS

Sara Milić rođena je u Rijeci 04.03.1999. Završila je Osnovnu školu Nikola Tesla i Gimnaziju Andrije Mohorovičića u Rijeci. 2017. godine upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.

Aktivno se služi engleskim, francuskim te talijanski jezikom. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja pohađala je Glazbenu školu Ivana Matetića Ronjgova u Rijeci gdje se usavršavala u sviranju klavira, kao i satove gitare, engleskog i francuskog jezika. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja bavila se plesom.

Za vrijeme fakultetskog obrazovanja Sara je demonstrator na Zavodu za Anatomiju tijekom pet akademskih godina. Dobitnica je Dekanove nagrade kao najbolja studentica Integriranog preddiplomskog i diplomskog sveučilišnog studija Medicina. Aktivno i pasivno sudjelovala je na nekoliko kongresa. Tijekom studija bila je članica studentske udruge CroMSIC. Volontirala je tri godine na Objedinjenom hitnom bolničkom prijemu KBC-a Rijeka te jednu godinu na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Rijeka. Provela je 4 mjeseca u Francuskoj, u Parizu u privatnoj bolnici na Odjelu za Kardiologiju gdje je usvojila brojna nova znanja i vještine.