

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET U BEOGRADU

DEJAN M. LAZOVIĆ

**KOMPARACIJA ISHODA HIRURŠKOG
TRETMANA KOD PACIJENATA SA
HEMODINAMSKI ZNAČAJNOM AORTNOM
STENOZOM UPOTREBOM BEZŠAVNE
BIOPROTEZE I KONVENCIONALNOG
BIOLOŠKOG ZALISKA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

BEOGRAD, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINEUNIVERSITY OF BELGRADE

DEJAN M. LAZOVIĆ

**COMPARISON OF SURGICAL
OUTCOMES IN PATIENTS WITH
HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT
AORTIC STENOSIS USING A SUTURELESS
BIOPROSTHESIS AND A CONVENTIONAL
BIOLOGICAL VALVE**

DOCTORAL DISSERTATION

BELGRADE, 2026

Mentor disertacije: Prof. dr Svetozar Putnik, redovni profesor Medicinski fakultet u Beogradu, Univerzitet u Beogradu

Komentor disertacije: Doc. dr Gorica Marić, docent Medicinski fakultet u Beogradu, Univerzitet u Beogradu

Komisija:

1. Prof. dr Miloš Velinović, redovni profesor, Medicinski fakultet u Beogradu, Univerzitet u Beogradu

2. Prof. dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor, Medicinski fakultet u Beogradu, Univerzitet u Beogradu

3. Prof. dr Biljana Miličić, redovni profesor, Stomatološki fakultet u Beograd, Univerzitet u Beogradu

ZAHVALNICA

Ovom prilikom želim da izrazim iskrenu zahvalnost svima koji su svojim znanjem, podrškom i saradnjom doprineli izradi ove doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem svom mentoru, prof. dr Svetozaru Putniku, na stručnoj pomoći, korisnim savetima, strpljenju i kontinuiranoj podršci tokom svih faza izrade rada.

Zahvaljujem se i komentoru, doc. dr Gorici Marić, na značajnim sugestijama, konstruktivnim primedbama i pomoći u unapređenju kvaliteta disertacije.

Veliku zahvalnost upućujem članovima komisije: prof. dr Milošu Velinoviću, prof. dr Tatjani Pekmezović i prof. dr Biljani Miličić, na izdvojenom vremenu, stručnoj oceni i korisnim komentarima.

Posebno se zahvaljujem kolegama dr Mladenu Kočici i Doc. Dr Draganu Cvetkoviću i drugim saradnicima sa Klinike za kardiohirurgiju na pomoći u prikupljanju podataka i realizaciji istraživanja.

Zahvalnost dugujem i svim pacijentima koji su učestvovali u studiji, bez čijeg poverenja i saradnje ovaj rad ne bi bio moguć.

Na kraju, najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici na безусловnoj podršci, razumevanju i strpljenju tokom izrade ove disertacije.

SAŽETAK

UVOD: Aortna stenoza je najčešća valvularna bolest kod starijih bolesnika. Razvoj bezšavnih bioproteza, poput Perceval biološke proteze, omogućava skraćanje operativnog vremena i brži oporavak.

CILJ: Uporediti hemodinamske rezultate, postoperativne ishode i preživljavanje pacijenata sa Perceval bezšavnom protezom u odnosu na konvencionalne aortne bioproteze.

METODOLOGIJA: Studija slučaja i kontrole (case control study) obuhvatila je 233 pacijenta operisana između 2017–2021, na Klinici za kardiohirurgiju, UKCS-a uključujući 74 sa Perceval i 159 sa stent bioprotezom. Prema unapred utvrđenom protokolu, a na osnovu kriterijuma uključenja i isključenja iz studije podaci o pacijentima su prikupljeni prospektivno. Analizirani su demografski i ehokardiografski parametri, perioperativni tok, komplikacije i Kaplan–Meier preživljavanje tokom prosečnog follow-upa od 42 meseca.

REZULTATI: Grupe su bile uporedive po starosti ($72,6 \pm 7,2$ vs $72,7 \pm 7,1$). Postoperativni srednji transvalvularni gradijent bio je sličan ($11,8 \pm 3,3$ vs $12,2 \pm 3,1$ mmHg; NS). Paravalvularni leak zabeležen je u 4% Perceval i 3,1% kontrolnih bolesnika. Preživljavanje je bilo povoljnije u Perceval grupi: 91,6% vs 89,4% (12 meseci), 88,3% vs 83,7% (24 meseca) i 88,3% vs 76,8% (36 meseci). NYHA I nakon operacije prisutan je kod 68,3% prema 67,2% pacijenata.

ZAKLJUČAK: Perceval bezšavna bioproteza pokazuje odlične hemodinamske rezultate, nisku stopu komplikacija i bolje srednjoročno preživljavanje u odnosu na konvencionalne bioproteze, posebno u starijih i visokorizičnih bolesnika.

KLJUČNE REČI: aortna stenoza, Perceval bezšavna proteza, stent bioproteza, preživljavanje, AVR

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: Epidemiologija

ABSTRACT

INTRODUCTION: Aortic stenosis is the most common valvular disease in the elderly. Sutureless bioprostheses such as the Perceval valve allow shorter operative times and potentially faster recovery.

OBJECTIVES: To compare hemodynamic performance, postoperative outcomes, and survival between patients receiving a Perceval sutureless valve and those receiving conventional stented bioprostheses.

METHODS: This case-control study included 233 patients operated between 2017–2021, with 74 receiving Perceval and 159 receiving stented valves at the Clinic for Cardiac Surgery, UKCS. Demographic and echocardiographic data, complications, and survival (Kaplan–Meier) were analyzed over a mean follow-up of 42 months.

RESULTS: Groups were comparable in age (72.6 ± 7.2 vs 72.7 ± 7.1). Postoperative mean gradient was similar (11.8 ± 3.3 vs 12.2 ± 3.1 mmHg). Paravalvular leak occurred in 4% vs 3.1%. Survival favored the Perceval group: 91.6% vs 89.4% at 12 months; 88.3% vs 83.7% at 24 months; 88.3% vs 76.8% at 36 months. NYHA class I at follow-up was achieved in 68.3% vs 67.2% of patients.

CONCLUSION: The Perceval sutureless valve provides excellent hemodynamic performance, low complication rates, and superior mid-term survival compared with conventional stented valves, particularly benefiting elderly and high-risk patients.

KEYWORDS: aortic stenosis, Perceval, sutureless valve, bioprosthesis, cardiac surgery, survival, AVR

BROAD SCIENTIFIC FIELD: Medicine

SPECIFIC SCIENTIFIC FIELD: Epidemiology

SADŽAJ

1	UVOD.....	9
1.1	Anatomija aortnog zaliska	9
1.2	Stenoza aortnog zaliska.....	12
1.2.1	Epidemiologija	15
1.2.2	Etiologija i faktori rizika	15
1.2.3	Patofiziologija	16
1.2.4	Klinička slika	19
1.2.5	Fizikalni nalaz	20
1.2.6	Dijagnostika	21
1.2.7	Lečenje	24
1.3	Zamena zalistaka.....	25
1.3.1	Istorijat hirurgije aortnog zaliska	25
1.3.2	Rani pokušaji i preteče savremene hirurgije	25
1.3.3	Era otvorene hirurgije i razvoj protetskih zalistaka	26
1.3.4	Usavršavanje hirurških tehnika i materijala.....	26
1.3.5	Minimalno invazivne tehnike i kardioprotektivne inovacije	27
1.3.6	Revolucija transkateterskih (TAVI) procedura.....	27
1.3.7	Savremeni trendovi i biološka inženjerija.....	27
1.3.8	Operativne tehnike	28
1.3.8.1	Medijalna sternotomija	28
1.3.8.2	MINI sternotomija.....	29
1.4	Kardiopulmonalni bay pass- Ekstrakorporalni krvotok	45
1.4.1	Sistem za vantelesni krvotok.....	46
1.4.2	Protok krvi.....	47
1.4.3	Oksigenacija krvi	47
1.4.4	Regulacija temperature	48

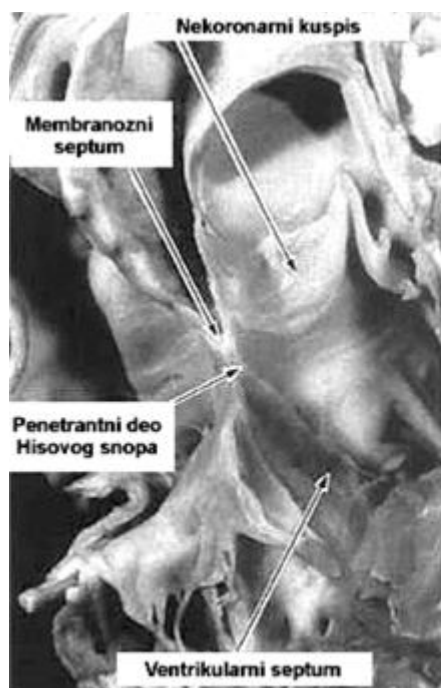
1.4.5	Komplikacije povezane sa EKK-a	48
1.4.6	"Low cardiac output syndrom" i hipoperfuzija	49
1.4.7	Plućne komplikacije	50
1.4.8	Poremećaj bubrežne funkcije	50
1.4.9	Neurološke komplikacije	51
1.5	Sistemiški inflamatorni odgovor tokom EKK-a	52
1.5.1	Aktivacija komplementa	52
1.5.2	Aktivacija leukocita i endotelnih ćelija	52
1.5.3	Oslobađanje citokina	53
1.5.4	Endotelijalni faktor rasta	54
1.5.5	Funkcija celularnog imunskog odgovora	54
1.5.6	Oksidativni stres	55
1.5.7	Koagulacioni sistem	55
1.6	Bezšavna aortna valvula – Perceval valvula	55
1.6.1	Indikacije	59
1.6.2	Hirurška tehnika	59
2	CILJEVI	63
3	MEDODOLOGIJA	64
3.1	Operativne tehnike	66
3.2	Statistička analiza	71
4	REZULTATI	72
5	DISKUSIJA	79
6	ZAKLJUČCI	92
7	REFERENCE	93

1 UVOD

1.1 Anatomija aortnog zaliska

Aortni zalistak je semilunarni zalistak, sličan po izgledu plućnoj valvuli. Slično plućnom zalisku, aortni listići nemaju jasno definisan prsten za pričvršćivanje. Aortni zalistak je povezan sa svim komorama srca i drugim srčanim zaliscima (Slika 1). Za razumevanje patologije aortnih valvula i mnogih urođenih abnormalnosti, razumevanje ovih odnosa je ključno. Aortni zalistak se uglavnom sastoji od tri semilunarna listića. Slično plućnom zalisku, kvržice su povezane međusobno duž zakrivljene linije preko ventrikulo-arterijskog spoja. Tako su pričvršćenja na svakoj kvržici za aortu i levu komoru. Iza svake kvržice, zid aorte se izbočuje prema spolja formirajući Valsalvine sinuse. Kvržice aortnog zaliska se sastaju u centru duž linija koaptacije, duž kojih je na vrhu svakog fibroznog zadebljanja poznatog kao Arantijev čvor (Slike 4-7). Periferno, površina koaptacije je tanja blizu komisura, i male perforacije se obično nalaze na ovom spoju. Tokom sistole, kvržice se podižu i udaljavaju od centra lumena aorte, dok ih tokom diastole pasivno vraćaju ka centru aorte. Kao posledica toga, tri kvržice netaknute valvularne morfologije su povezane duž površina koaptacije, sprečavajući krv iz aorte da se vrati u levo srće. U dva od tri aortna sinusa, prisutni su ostijumi koronarnih arterija, i to pruža motivaciju da se razlikuju kao desni, levi i nekoronarni sinus (1). Prateći liniju pričvršćenja svake aortne kvržice sekvencijalno se koristi za razjašnjavanje odnosa između aortnog zaliska i njegovih okolnih struktura. Sa zadnje strane vidimo da se komisura nekoronarne i leve koronarne kvržice nalazi unutar područja aortno-mitralnog kontinuiteta (zavesa). Vlaknasta, subaortna "zavesa" se nalazi ispod ove komisure. Desno od ove komisure, nekoronarna kvržica se pričvršćuje za zadnji divertikulum izlaznog trakta levog ventrikuluma. U ovom trenutku, aortni zalistak je pričvršćen za zid desnog atrijuma. Linija pričvršćenja nekoronarne kvržice od najniže tačke do komisure nekoronarne i desne koronarne kvržice prolazi direktno iznad dela atrijalnog septuma gde se nalazi atrioventrikularni čvor. Komisura između nekoronarne i desne koronarne kvržice nalazi se direktno iznad tačke na membranskom septumu kroz koji prolazi Hisov snop (Slika 1). Pričvršćenje desne koronarne kvržice, od komisure do nekoronarne, spušta se od najniže tačke preko tela centralnog vlaknastog kompartmenta do komisure do leve koronarne kvržice. Ova komisura se nalazi neposredno ispod najvišeg dela subaortnog izlaznog trakta, koji čini zid same aorte. Na ovom mestu, rez otvara prostor između zida aorte i zida trupa plućne arterije (Slika 1). U odnosu na to, linije pričvršćenja desne i leve koronarne kvržice prolaze duž mišićnog segmenta izlaznog trakta levog ventrikuluma u ovoj komisuri. U zdravom srcu, samo mali deo ovog područja je pravi izlazni septum, jer i aortni i plućni zalisci imaju svoje miokardijalne omotače. Stoga, dok su izlazni segmenti desnog i levog ventrikuluma postavljeni dijagonalno, rez ispod aortnog zaliska se ubacuje nisko u infundibularni deo desnog ventrikula. Bočni deo leve koronarne kvržice proteže se od komisure sa

desnom do baze sinusa, kao jedini segment aortnog zaliska koji nije susedni sa susednim komorama srca (2).

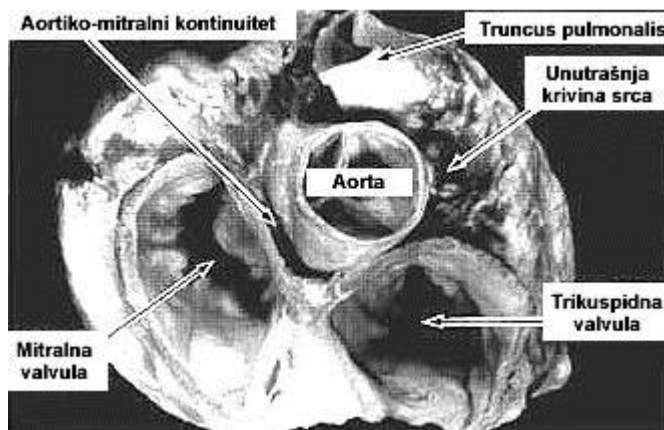


Slika1. Preparat srca sa prikazom aortnog zaliska (AoZ) iz izlaznog trakta leve komore

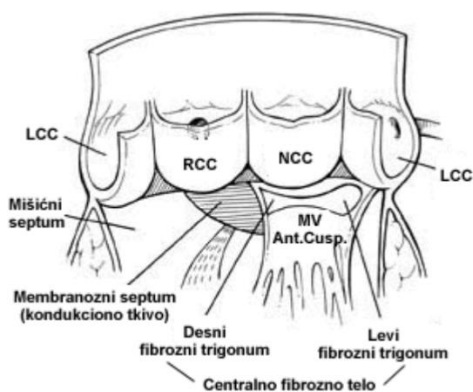
Slika2. Preparat srca sa prikazom AoZ i ventrikularnog septuma iz šupljine leve komore

Poznavanje anatomije aortnog zaliska i njegovog odnosa prema susednim strukturama može biti veoma kritično za pripremu zamene aortnog zaliska i rekonstrukciju hirurških procedura, posebno u procedurama gde se mora proširiti koren aorte. Konno-Rastan aorto-ventrikuloplastika je primer procedure u kojoj se prednji deo subaortnog područja otvara i proširuje kroz aortotomiju. Longitudinalna aortotomija na početku hirurškog reza se izvodi (3), uključuje prednju longitudinalnu aortotomiju preko komisure između desne i leve koronarne kvržice preko baze infundibuluma na prednjoj površini. Različiti stepeni pričvršćenja aortnog i plućnog zaliska takođe omogućavaju siguran rez bez uticaja na plućni zalistak (vidi Slika 2). Sa zadnje strane, rez prolazi kroz najmedijalniji deo crista supraventricularis u izlazni trakt levog ventrikuluma. Zatvaranjem ventrikularnog septalnog defekta stvorenog zakrpom, koren aorte i izlazni trakt su dovoljno široki da omoguće implantaciju veće aortne proteze. Druga zakrpa se primenjuje za zatvaranje defekta u izlaznom traktu desnog ventrikuluma (4).

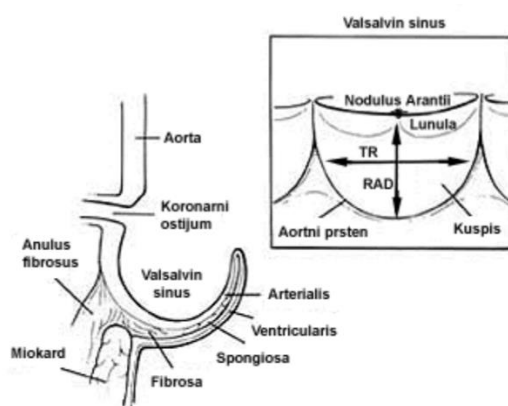
Izlazni trakt, kao i aortni anulus mogu se proširiti rezom ovog mesta duž aortno-mitralne kontinuiteta. U Manouguian metodi, kosa aortotomija se produžava posteriorno ka komisuri koja povezuje levu koronarnu i nekoronarnu kvržicu i obično u prednji-aortni listić mitralnog zaliska. Zakrpa sa zadnje strane pojačava rez. Kada se razvije zadnji divertikulum izlaznog trakta, rez neće uključivati druge komore srca, već će otvoriti krov levog atrijuma tokom povremenih događaja. U Nik-oh proceduri za proširenje korena aorte uključuje aortotomiju koja prolazi kroz sredinu nekoronarne kvržice u vlaknastu subaortnu "zavesu," i može se takođe produžiti u prednji-aortni listić mitralnog zaliska. Rez može probiti krov levog atrijuma i ponovo otvoriti ostatak srca. Bilo koji preostali defekt levog atrijuma treba idealno pažljivo zatvoriti nakon gore navedenih procedura (5). Kao što je ranije opisano, različiti stepeni pričvršćenja aortnog i plućnog zaliska jedan za drugi i odgovarajuće mišićne potpore omogućavaju da se plućni zalistak disecira i ukloni i koristi kao aortni autograft tokom Ross procedure. Ovaj hirurški pristup može se kombinovati sa rezom Konno-Rastan aorto-ventrikuloplastike za ispravljanje opstruktivnih lezija izlaznog trakta levog ventrikula kod dece; dajući održiv aortni graft sposoban za rast i bez terapije antikoagulansima (6). Ovo je takođe važno za terapiju endokarditisa aortnog zaliska, uz adekvatno poznavanje anatomije izlaznog trakta levog ventrikula. Endokarditis paravalvularni apscesi zbog centralnosti aortnog zaliska u odnosu na druge zaliske i susedne komore srca (Slika 3) mogu stvoriti fistule između aorte i bilo koje od četiri komore srca. Kao rezultat toga, pacijent može pokazivati znake srčane insuficijencije, levo-desnog šanta i/ili kompletne srčane blokade, kao i tipične septičke znakove i sistemske septičku embolizaciju (7–10).



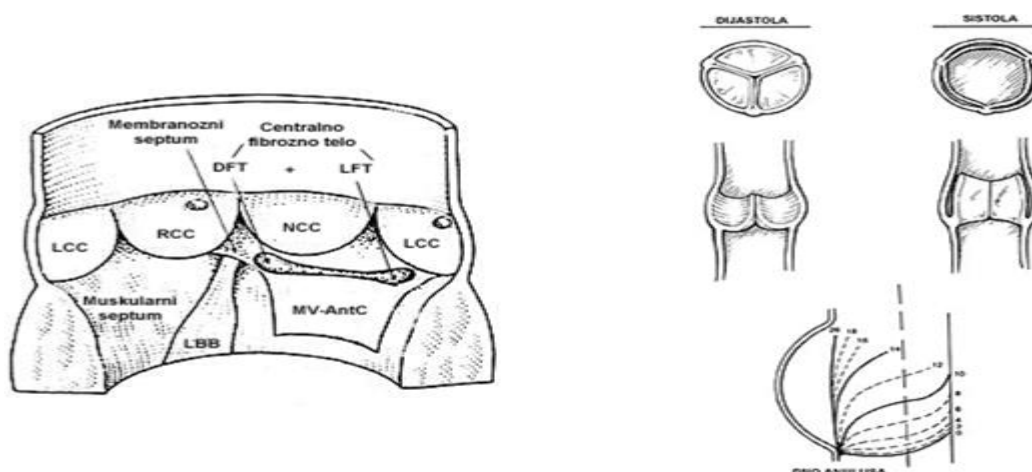
Slika 3. Poprečni presek kroz preparat srca sa centralnim položajem aortnog zaliska.



Slika 4. Šematski prizak korena aorte



Slika 5. Prikaz aornog listica, histološka građa i morfologija



Slika 6. Šematski prikaz okolnih subvalularnih struktura AoZ

Slika 7. Šematski prikaz kokretljivosti aornog zaliksa tokom faza srčanog ciklusa

1.2 Stenoza aornog zaliska

Aortna stenoza (AS) je semiopstrukcija aornog zaliska tokom sistole leve komore. Aortna stenoza može biti kongenitalna ili stečena. Stečena stenoza je reumatskog porekla ili je rezultat degenerativne kalcifikacije zaliska kod starijih osoba. U većinu slučajeva, stenoza aornog zaliska ima kongenitalnu etiologiju kada se razvija pre tridesete godine. Aortna stenoza je reumatska u starosnoj grupi između trideset i sedamdeset godina, a najčešći uzrok nakon 70 godina je degenerativna kalcifikacija aornog

zaliska. Izolovana aortna stenoza čini reumatsku etiologiju u 6%-24%, dok izolovana aortna stenoza kombinovana sa drugim srčanim manama čini reumatsku etiologiju (11). Subvalvularna aortna stenoza (SAS) je heterogena grupa opstruktivnih promena, koje se javljaju ispod nivoa aortnog zaliska i uključuju opsežnu anatomska i patofiziološka složenost. U kliničkoj praksi, ona je predstavljena mnoštvom morfoloških varijanti, u rasponu od diskretnih fibroznih membrana do tunelskih opstrukcija koje mogu biti povezane sa složenim kongenitalnim srčanim manama. SAS je drugi najčešći oblik aortne stenozе zbog aortne opstrukcije kod odojčadi i dece i manje čest uzrok LVOT opstrukcije kod odraslih u poređenju sa hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom. Ipak, SAS je često klinički relevantno stanje jer ima podmuklu progresiju, može biti povezano sa aortnom regurgitacijom i predstavlja dugoročnu reoperativnu prognozu. Etiološke implikacije SAS se najčešće prijavljuju kao kongenitalni poremećaj iako se kliničke manifestacije javljaju kasnije u detinjstvu ili adolescenciji. Patogeneza uključuje poremećaj interakcije hemodinamskih sila i aberantnih LVOT anatomska obrazaca. Prema teoriji "venturi-drag" efekta, abnormalni protok kroz LVOT rezultira lokalizovanom endokardijalnom traumom, što na kraju aktivira promene fibroze i postepeno taloženje vezivnog tkiva. Poremećaji neuralnog grebena takođe mogu igrati ulogu u embrionalnom razvoju, posebno u tunelskim varijantama. Morfologija subvalvularne opstrukcije uključuje: (1) fibroznu membranu (gotovo uvek kružnu ili polukružnu), pronađenu 2–10 mm ispod aortnog zaliska, (2) mišićnu subvalvularnu stenozu zbog zadebljanja interventrikularnog septuma i/ili nepravilnog poravnanja papilarnih mišića, (3) tunelsku stenozu gde se LVOT značajno sužava duž većeg segmenta, što čini najtežu stenozu i često zahteva složene hirurške manevre. SAS, njegove hemodinamske posledice zasnovane su na opstrukciji, dužini tunelskog segmenta (ako postoji) i anatomske organizaciji mitralnog aparata. Kao posledica povišenog sistolnog gradijenta razvijaju se hipertrofija leve komore, povećani intramuralni stres i moguća subendokardijalna ishemija. Jedna upečatljiva karakteristika SAS-a je prisustvo aortne regurgitacije. Nestabilno pumpanje kroz LVOT udara u ventralnu površinu listića aortnog zaliska, što rezultira progresivnom degradacijom, elongacijom i zadebljanjem. Aortna regurgitacija može biti blaga ili umerena, ali u nekim slučajevima može igrati ključnu ulogu u pogoršanju simptoma i povećanju potrebe za pravovremenom intervencijom. SAS često nema kliničke simptome u ranom detinjstvu. U naprednim fazama bolesti, netolerancija na vežbanje, dispneja, anginalni bol, presinkopa ili sinkopa takođe mogu nastati. Teži oblici, posebno tunelska stenoza, mogu napredovati do teške hipertrofije leve komore već u adolescenciji (9,10). SAS se dijagnostikuje multidisciplinarnim pristupom. TTE je prva tačka prepoznavanja i omogućava vizualizaciju membrane, ispitivanje gradijenta i identifikaciju istovremene aortne regurgitacije. TEE je od posebnog značaja za odrasle i pacijente sa suboptimalnim akustičnim prozorima. Dodatne tehnike kao što su CT, MRI i 3D rekonstrukcija mogu se koristiti za procenu dužine i širine tunelske opstrukcije, lokacije prstenastog vezivnog tkiva i položaja mitralnog

zaliska. Kateterizacija je za one sa neadekvatnom ECHO vizualizacijom ili pre nego što se planirane metode koriste. Upravljanje SAS-om je operabilno samo u simptomatskim slučajevima; za teške gradijente (>50 mmHg), brzu progresiju ili prisustvo umerene/teške aortne regurgitacije, operacija je jedina hirurška metoda. Hirurški zahvati uključuju resekciju fibrozne membrane, septalnu miotomiju, rekonstrukciju tunela ili kombinovane procedure. Međutim, SAS je podložan riziku od ponovne opstrukcije od 20%-30% tokom 10 godina, posebno u mlađem uzrastu i tunelskim oblicima. Ključno je imati redovno praćenje (11).

Valvularna stenoza (VS) je najčešća i predstavlja ~70% svih slučajeva aortne stenoze. Etiologija:

- degenerativne kalcifikacije usled starosti;
- bikuspidni aortni zalistak;
- post-reumatske promene.

Degenerativni tip se najčešće javlja kod starijih pacijenata i posledica je progresivne fibroze i kalcifikacije listića. Bikuspidni zalistak izaziva stenozu ranije, često u 4. ili 5. deceniji života. Post-reumatska stenoza se razvija nakon fuzije komisura i zadebljanja listića. Patofiziologija uključuje postepeno nakupljanje gradijenta pritiska, zadebljanje miokarda leve komore i smanjenje elastičnosti komore za dijasolno punjenje (12). Supravalvularna aortna stenoza (SVAS) je najređi tip aortne stenoze koji uključuje suženje uzlazne aorte iznad sinotubularnog spoja. Za razliku od valvularne i subvalvularne stenoze, SVAS je uglavnom genetski određena i prisutna kao deo Williams-Beuren sindroma zbog brisanja elastin gena (ELN). Oblici su takođe izolovani i mogu biti kongenitalni ili stečeni (nakon arteritisa, hirurških komplikacija ili endovaskularnih tehnika). Morfološki, SVAS može biti: (1) difuzna varijanta, koja zahvata veći segment uzlazne aorte i često obuhvata brahiocefalne grane; (2) prstenasta varijanta u kojoj se vidi očigledan stenotični segment neposredno iznad sinotubularnog spoja; (3) membranske varijante, najređe primećene u stvarnosti. Sa hemodinamske tačke gledišta, SVAS povećava afterload i koncentričnu hipertrofiju leve komore kao i drugi tipovi aortne stenoze. Međutim, SVAS karakteriše varijabilnost suženja — kod Williamsovog sindroma, često se javlja generalizovana arteriopatija sa suženjem drugih velikih krvnih sudova, kao što su plućna arterija, koronarni ostijum i renalne arterije.

Kliničke karakteristike SVAS-a su pod uticajem stepena suženja i pridruženih anomalija. Teži slučajevi, naročito u detinjstvu, mogu se manifestovati dispnejom, slabim rastom, povišenim arterijskim pritiskom u gornjim ekstremitetima, umorom, anginom, i mogućom iznenadnom smrću zbog miokardijalne ishemije sekundarne usled suženja ostijalnih koronarnih arterija. Za razliku od

valvularne stenoze, sistolni šum kod SVAS-a može se čuti prvenstveno na desnoj strani grudnog koša i može se širiti do karotida, međutim, obično se javlja sa karakterističnom "oštrinom" kao rezultat visokointenzivnog turbulentnog protoka. Dijagnoza SVAS-a obično počinje transtorakalnom ehokardiografijom, ali je često ograničena slabom vizualizacijom stenotičnog segmenta. Stoga je CT angiografija postala zlatni standard za detaljnu procenu anatomije uzlazne aorte, uključivanje brahiocefalnih grana i merenje širine i lokacije suženja. MRI je odličan za mlade bez zračenja. Kateterizacija je rezervisana za planiranje komplikovanih rekonstruktivnih operacija ili procenu koronarne anatomije, naročito u slučaju dijagnoze ostijalne stenoze (7,8,10).

1.2.1 Epidemiologija

Prevalencija AS-a u populaciji se smatra da iznosi 0,4%, a kod onih starijih od 65 godina samo 1,7% (12). Povećana aortna skleroza je takođe prisutna kod starijih; od onih starijih od 65 godina 25% i populacije starije od 85 godina 50%. Veruje se da je stopa progresije od aortne skleroze do AS-a 1,8–1,9% pacijenata godišnje (13). AS je najčešći uzrok hospitalizacije i hirurškog lečenja među svim bolestima srčanih zalistaka. Euro Heart Survey procenjuje da je AS odgovoran za 34% svih bolesti srčanih zalistaka, dok mitralna insuficijencija čini 25% svih bolesti srčanih zalistaka (14). Tokom narednih decenija, doprinos AS-a zdravstvenom sistemu će se povećavati sa brzim starenjem populacija razvijenog sveta (15) (tj. zemalja sa visokim prihodima). Kalcifikovani AS je odgovoran za manje od 10% svih bolesti srčanih zalistaka u zemljama gde je reumatska groznica endemska bolest, što treba napomenuti (16).

1.2.2 Etiologija i faktori rizika

Aortna stenoza je uobičajeni oblik degenerativne bolesti; drugi mogući uzroci uključuju kongenitalne valvularne bolesti, sistemske bolesti vezivnog tkiva, endokarditis i mnoge druge uslove. Bikuspidni aortni zalistak je najčešći kongenitalni defekt zalistka povezan sa aortnom stenozom (17). Dok je incidencija bikuspidnog aortnog zalistka kod dece samo 0,5–2%, on čini skoro polovinu hirurški operisanih aortnih zalistaka dijagnostikovanih sekundarno zbog AS-a (18). Osobe sa bikuspidnim aortnim zalistkom se suočavaju sa degenerativnom aortnom stenozom ranije nego one sa trikuspidnim aortnim zalistkom. Reumatska groznica je najvažnija sistemska inflamatorna bolest koja uzrokuje aortnu stenozu; međutim, kako je efikasno antibiotsko lečenje u detinjstvu dovoljno, ova uobičajena bolest je značajno smanjena u incidenciji. S druge strane, starija dob ostaje uzrok

povećane prevalencije degenerativne aortne skleroze. Očekuje se da će njena prevalencija dodatno rasti u narednim decenijama zbog starenja populacije. Trenutno, nekoliko različitih faktora rizika kao što su starija dob, muški pol, pušenje, hipertenzija, visoki nivoi Lp(a) i LDL holesterola, gojaznost, metabolički sindrom i dijabetes melitus su poznati da predisponiraju pacijente na aortnu sklerozu i AS, ali kod starijih se ovi uslovi razvijaju različitom brzinom (20-22). Genetski faktori rizika su još uvek nedovoljno proučeni, ali varijante gena koji kodiraju NOTCH1 i GATA vezujući protein (GATA5) su povezane sa bikuspidnim aornim zalistkom za sada. Takođe je prijavljeno da su varijante gena na RUNX2 i CACNA1C povezane sa AS. Pored ovih studija, varijante gena sa značajnim asocijacijama na AS uključujući VDR, APOE, APOB, IL10, ENPP1, NOTCH1 imaju ograničenja, studija ima vrlo male uzorke i potrebna su detaljnija istraživanja (13). Jedini značajan SNP pronađen tokom ove istrage, koji može biti povezan sa kalcifikacijom aortnog zalistka i kliničkim AS (23), u celom genomu, je SNP rs10455872 na LPA genskom lokusu (23). Ne samo to, već bi dalja istraživanja trebala potvrditi mehanizam koji stoji iza te asocijacije kao što je gore opisano i u prošlosti je sve pokazalo asocijaciju sa AS i PAMLD gen (24).

1.2.3 Patofiziologija

Patofiziologija degenerativnog AS-a je komplikovana i uključuje vaskularno endotelno oštećenje i disfunkciju, imunološki odgovor i miofibroblastičnu i osteoblastičnu diferencijaciju valvularnih intersticijalnih ćelija zajedno sa posljedičnom kalcifikacijom i zadebljanjem listića aortnog zalistka što rezultira opstrukcijom krvnih sudova, što na kraju uzrokuje insuficijenciju leve komore i pojavu simptoma (25). Endotelijalni integritet je ključan za homeostazu zalistka i direktno je poremećen zbog delovanja mehaničkih (oscilatornih) sila smicanja na aortni zalistak. Ishod je disfunkcija AVEC-a u korist akumulacije lipoproteina sa aktivacijom imunološkog odgovora (26). Depozicija lipida snažno pokreće razvoj hronične inflamacije, koja je primarna karakteristika najranijih stadijuma kalcifikovane bolesti aortnog zalistka (CAVD), i može se uočiti FDG-PET/CT-om mnogo pre nego što se makroskopska kalcifikacija dogodi. Nekoliko lipoproteina uključujući apoB, apoA1 i apo(a) su identifikovani u eksplantiranim ljudskim zaliscima, a disfunkcija eNOS-a i povećani nivoi NADPH oksidaze su takođe detektovani. Generisanje slobodnih kiseoničnih radikala ubrzava kalcifikaciju, ali veći oksidativni stres podstiče oksidaciju LDL-a, i naknadno formiranje ox-LDL-a i oksidovanih fosfolipida, ponovo indukujući proces kalcifikacije u vaskularnim ćelijama. Koncentracija Lp-PLA2 je visoka u stenotičnim aornim zaliscima, a lipoprotein katalizuje konverziju fosfolipida u lizofosfatidilholin, uzrokujući apoptozu AVIC-a. Ox-LDL takođe indukuje povišenu ekspresiju adhezijskih molekula ICAM-1 i VCAM-1, koji će pokrenuti infiltraciju inflamatornih

ćelija u tkivo zalistka (27). Nakupljanje lipida, uglavnom LDL i Lp(a), aktivira inflamatorni odgovor. Makrofagi, CD4+, CD8+ T limfociti i mastociti postaju aktivirani. Njihova aktivacija zbog povećane regulacije PRR-a, kao što je TLR, i NF- κ B signalne kaskade je delimično kriva. TLR2 i TLR4 su izraženi na AVIC-u, i tretirani sa proinflamatornim TLR ligandima, lipopolisaharidom, osteogeni efekti izolovanih AVIC-a su takođe opisani. Nadalje, aktivacija TLR3 na AVIC-u sa Poly(I:C) (imunostimulantom) bi bila sposobna da pojača nivoe BMP-2, TGF- β 1 i ALP, i tako poveća depoziciju kalcijuma u tkivo. Monociti i makrofagi izazivaju osteogenu diferencijaciju AVIC-a i kalcifikaciju izražavanjem TNF-a koji je stimulisan aktivacijom NF- κ B signalnog puta i sekrecijom IL-1 β i IL-6 (11). IL-6 olakšava mineralizaciju AVIC-a kroz povećanje BMP-2. Štaviše, IL-6 podstiče ekspresiju RANKL-a koji reguliše imunološku funkciju i reguliše regeneraciju i remodeliranje kostiju. RANKL stimuliše AVIC da formira ECM (28). Nedavno je primećen još jedan PRR, CLEC4E, pronađen u stenotičnom tkivu aortnog zalistka. Ovaj receptor može da se veže za fagocite, monocite i makrofage i prepoznajući kristale holesterola u ćelijama može da izazove njihovu ugradnju u tkivo, intracelularnu degradaciju i na kraju inflamaciju i eventualnu aterogenezu (29). Možda najkritičniji faktor koji doprinosi AS je fibroza. Odnosi se na patološko stanje povrede gde povređeno tkivo ima prekomerni rast, očvršćavanje i ožiljavanje. Pripisuje se prekomernom taloženju ECM faktora, posebno kolagena. Kolagen koji luče AVIC rezultira prekomernom proizvodnjom i lošim upravljanjem kolagenom. Mreža kolagena deluje kao supstrat za nukleaciju kalcijuma i fosfata, što dovodi do kalcifikacije (30). TGF- β je uključen u patofiziološke puteve koji čine AS. Aktivira formiranje i taloženje ECM-a. To je demonstrirano u stenotičnom tkivu aortnog zaliska (31). Endotelna disfunkcija i upala dovode do apoptoze i stvaranja apoptotičnih tela, što na kraju dovodi do sinteze mikrokalcifikacija, a njihovo formiranje takođe stimulišu ekstracelularne vezikule koje oslobađaju makrofagi i AVIC. Tokom prve faze gde se lipidi talože, a imuni odgovor se indukuje, što će se razviti u hroničnu fazu koja pokreće CAVD, kalcifikacija se transformiše u glavni mehanizam za ceo proces. Osnovni korak faze propagacije je pretvaranje AVIC u miofibroblastičnu i osteoblastičnu formu. Diferencijacija intersticijalnih ćelija dešava se kao odgovor na citokine koje oslobađaju inflamatorne ćelije (32).

Nakon početne progresivne faze bolesti, kalcifikacija ovog tkiva razvija se nezavisno od svog inflamatornog odgovora i podložna je nekoliko kaskada kalcifikacije (33). Postoji velika spatiotemporalna heterogenost unutar valvularnog tkiva koja je odgovorna za regionalne kalcifikacije i pokazuje koliko su plastične AVIC ćelije. Postoji varijacija u ekspresiji proteina kroz različite slojeve valvularnog tkiva (34). AVIC imaju veću sposobnost za kalcifikaciju unutar fibrozne sloja verovatno posredovanu aktivacijom signalnih puteva, npr. biosinteza kolagena, modifikacija kolagena, degradacija ECM-a, metabolizam lipida i GAG (35). AVIC takođe diferenciraju u

miofibroblaste i ćelije slične osteoblastima, a ovi različiti procesi kulminiraju u kalcifikaciji (30). Potencijalni stimulansi koji dovode do diferencijacije AVIC u miofibroblaste i formiranje ćelija sličnih osteoblastima mogu biti abnormalne biomehaničke sile, reaktivni kiseonični radikali i oksidativni stres, inflamatorni citokini i faktori rasta, kao i ćelijsko okruženje koje proizlazi iz drugih bolesti, kao što je metabolički sindrom (36). Tokom ranih faza diferencijacije AVIC u ćelije slične osteoblastima, AVIC aktiviraju makrofagi. Međutim, u svojoj propagaciji, drugi procesi proizlaze iz drugih mehanizama kao što su RANK/RANKL/OPG, Wnt-1/ β -katenin i Notch signalni putevi. Notch1 funkcionalno blokira ekspresiju BMP-2 i transkripcijsku aktivnost Runx2 i time štiti AVIC od osteoblastične diferencijacije i kalcifikacije (30). Wnt-1/ β -katenin signalni put pozitivno reguliše osteoblastičnu diferencijaciju AVIC. Signalni put se aktivira vezivanjem Wnt-a za LRP5. Formiranje kalcijuma u tkivu zaliska i naknadno očvršćavanje i rastući mehanički stres i oštećenje zaliska indukuju aktivaciju Wnt/ β -katenin signalnog puta koji promovise dalju osteoblastičnu diferencijaciju intersticijalnih ćelija kroz ENPP. ENPP1 hidrolizuje ekstracelularni ATP: generiše neorganski fosfat koji posreduje kalcifikaciju tkiva. Pored toga, smanjena koncentracija ekstracelularnog ATP-a promovise apoptozu AVIC, jer ATP deluje kao signal za preživljavanje zbog svoje povezanosti sa P2Y2 receptorima na AVIC. Smanjeno vezivanje ATP-a za P2Y2 receptor povećava nivoe IL-6, što zauzvrat promovise ekspresiju BMP-2 i indukuje povećanje kalcifikacije AVIC (37). Pored toga, fetuin-A i MGP signalizacija je uključena u patogenezu AS. MGP se aktivira putem vitamin K-zavisne karboksilacije i fosforilacije. Niske koncentracije vitamina K uzrokuju neuspešnu karboksilaciju i posledično povećanu kalcifikaciju. Pacijenti sa antagonistima vitamina K pokazuju povišene stope degenerativne bolesti aortnog zaliska; postoje dokazi koji sugerišu da su imali takav obrazac (30). Takođe treba ponuditi druge relevantne studije o aortnoj stenozu. To uključuje prisustvo ACE i himaze u kalcifikovanim zaliscima. Angiotenzin II se formira putem ACE i himaze. Lučenje himaze iz mastocita u stenotičnim zaliscima je glavni put za konverziju angiotenzina I u angiotenzin II zajedno sa ovim putem, i stoga je u skladu sa aktivnošću TNF-a i IL-6. Angiotenzin II je snažan aktivator NF- κ B signalnog puta i promovise fibrozu u ćelijama. Kako ARB imaju terapijski potencijal, ali zahtevaju mnogo više istraživanja, ovaj mehanizam je ključan (38). Statin je takođe važan pored angiotenzina i može biti koristan. Konkretno, in vitro i in vivo smanjenje proliferacije, apoptoze i kalcifikacije AVIC sa inhibicijom HMG-CoA reduktaze u životinjskim modelima. Statini su pokazali usporavanje progresije CAVD, ali nažalost, prekliničke studije su pokazale da statini ne poboljšavaju progresiju bolesti (39).

Površina aortnog otvora je 2-3cm². Zbog patološkog procesa, komisure se spajaju (fibrozni tip stenozu) ili dolazi do kalcifikacije kvržica, što se često viđa u reumatskoj etiologiji koja dovodi do razvoja otpora ulasku krvi kroz zalistak, kao i do formiranja gradijenata pritiska između leve komore

i aorte poznatih kao gradijenti pritiska. Hemodinamski, dolazi do porasta sistolnog pritiska leve komore, kompenzovanog u prvom trenutku povećanjem debljine zida i širenjem miokardnog volumena.

Pri tome se stvara koncentrična hipertrofija koja ublažava snagu sistolnog pritiska na miokard leve komore i održava normalan minutni volumen i istisnu frakciju leve komore (tzv. e젝ciona frakcija – EF) (40).

Dilatacija leve komore ne dešava se sve dok kapacitet kontraktilnih miofibrila, ili inotropno stanje, nije smanjeno. Kompenzatorna hipertrofija i povećanje mase leve komore kod aortne stenozе dovode do povećanog krajnjeg dijastolnog pritiska ili krajnjeg dijastolnog pritiska leve komore (EDP) koji se zatim prenosi na sistolni pritisak leve pretkomore. Povećan sistolni pritisak leve pretkomore ima direktan efekat na dilataciju pretkomore, a rezultujući pritisak se prenosi na plućne kapilare. Povećano opterećenje miokarda leve komore kod hronične aortne stenozе rezultira smanjenjem kontraktilnih svojstava miokarda, kao i hipertrofijom i dilatacijom leve komore. Zbog svoje hipertrofične funkcije leve komore, više ne održava srčani minutni volumen, krajnji dijastolni pritisak se povećava, srčani minutni volumen opada, e젝ciona frakcija opada, a plućni pritisak može porasti, što dovodi do plućne kongestije i plućnog edema (41-44).

1.2.4 Klinička slika

Aortna stenozа može biti asimptomatska nekoliko godina i dobro se podnosi. Simptomi bolesti se javljaju kada je suženje $1/3$ cm² normalnih otvora. Tri osnovne karakteristike bolesti:

- (1) Teška dispneja, naročito pri naporu, sekundarno zbog većeg pritiska u plućnim kapilarima;
- (2) Angina pektoris, koja se razvija nešto kasnije zbog nedovoljnog volumena O₂ u hipertrofičnoj masi miokarda i kompresije intramuralnih malih krvnih sudova tokom jake sistole. Ovo je poznato kao relativna angina pektoris.
- (3) Sinkopa, naročito pri naporu sekundarno zbog niskog udarnog volumena leve komore i pada krvnog pritiska tokom napora (vazodilatacija u mišićima) i sa srčanim aritmijama.

Pored ova tri glavna simptoma, pojava ortopneje i paroksizmalne noćne dispneje ukazuju na akutnu insuficijenciju leve strane srca. Ove karakteristike mogu se manifestovati u kasnijim fazama bolesti. Simptomi insuficijencije desne komore manifestuju se kao otečene vratne vene (naglo povećanje centralnog venskog pritiska), hepatomegalija i periferni edem zbog dugotrajne plućne hipertenzije,

trikuspidizacije i atrijalne fibrilacije su simptom bolesti. Ovo su simptomi preterminalne faze bolesti (45).

1.2.5 Fizikalni nalaz

Palpacija može pokazati sistolni drhtaj (tril). Auskultacija otkriva stvari kao što su:

- Paradoksalno cepanje drugog srčanog tona na bazi;
- Ejekcioni klik (može se čuti na vrhu i duž leve ivice sternuma odmah nakon prvog srčanog tona);
- Sistolni ejekcioni šum na bazi i duž leve ivice sternuma, sa dijamantskim oblikom na fonokardiogramu. Zrači ka vratu i dole do srednje klavikularne linije.

Procjenjuje se da približno jedna trećina pacijenata sa aornom stenozom ima dijasolni šum i izolovanu stenozu. Ovaj regurgitacioni šum nastaje zbog fiksne stenozе valvule koja se ne zatvara tokom dijasole (46). Radijalni puls ima smanjenu amplitudu (pulsus parvus et tardus) ali nije mekan na palpaciji. EKG pokazuje hipertrofiju leve komore sa povećanom amplitudom QRS kompleksa i sekundarnim promenama u T talasu i ST segmentu. Prisutan je i blok leve grane.

Radiografija: Radiografski nalazi u početku ne pokazuju povećanje srčane siluete. Post-stenotična dilatacija aorte i kalcifikacije nakon 40. godine (47,48).

Ehografija Tri značajna nalaza na ehokardiogramu: remodeliranje zida leve komore i septuma, kalcifikacija valvula i smanjenje pokreta aortnih listića. Krajnji dijasolni i sistolni volumen leve komore, ejekciona frakcija leve komore, dimenzije leve pretkomore, maksimalni i srednji gradijent preko aortne valvule i površina se mere ehokardiografski. Aortna stenozа može se definisati određenom lokacijom na površini aortne valvule kao:

- blaga, > 1,5 cm² površina,
- umerena, 1 – 1,5 cm² površina,
- teška, < 1 cm² površina.

Hirurgija je indicirana kod pacijenta sa maksimalnim gradijentom preko aortne valvule od 50 mmHg, srednjim >40 mmHg i više, i ako su asimptomatski, kao i kod simptomatske aortne stenozе. Teška aortna stenozа se takođe odnosi na brzinu protoka preko aortnog otvora koja prelazi 4 m/sec (49).

Srčana kateterizacija sa selektivnom koronarnom angiografijom i ventrikulografijom: Ovde se mogu dobiti uslovi pritisaka u krvnim sudovima ili komorama srca, sa gradijentom pritiska (gradijent) preko valvule kao i njenom površinom funkcije kao arterijske valvule i funkcijom komore merene ventrikulografijom. Koronarne krvne sudove treba proceniti selektivnom koronarnom angiografijom. Gradijent aortne valvule >50 mmHg smatra se u korist zamene aortnih valvula bez obzira na prisustvo simptoma (50). Aortna stenoza se rešava iz srca hirurškim putem, bilo mehaničkom ili biološkom zamenom valvula. Prva mehanička valvula implantirana pod ekstrakorporalnom cirkulacijom bila je od strane Harkena 1960. godine, a Starr takođe te godine; prvo u mitralnoj poziciji, zatim u aortnoj poziciji. Mehaničke valvule treba da imaju dobru hemodinamiku, budu netrombogene, dugotrajne, ne utiču na promene u krvnim komponentama, budu jednostavne za implantaciju i ne ometaju pacijenta. Prva biološka valvula napravljena je od fascije late u operacionoj sali, njena izdržljivost je bila kratka, pa je metoda brzo napuštena. Danas se biološke valvule uglavnom prave od goveđeg perikarda i svinjskih aortnih valvula (51). Mehaničke valvule su mnogo manje sklone strukturnim promenama u poređenju sa biološkim, a reoperacija kao rezultat strukturnih promena valvula je češća kod bioloških valvula. Mehaničke valvule su tipično trombogene i zavise od striktno upotrebe dikumarolskih preparata, što je povezano sa većim rizikom od krvarenja. Prostetički endokarditis se ne razlikuje. Biološke valvule (II i III generacija) imaju dobru izdržljivost u $>90\%$ slučajeva za 12-15 godina i preporučuju se za pacijente >65 godina. Biološke valvule se takođe preporučuju ženama koje žele da zatrudne i mladim ljudima koji moraju da se bave fizičkim aktivnostima i treniraju kao sportisti (52). Mortalitet pacijenata nakon zamene aortne valvule varira od 1-6% po populaciji. Ako je to izolovana zamena aorte bez ozbiljnih komplikacija i ako funkcija leve komore ostaje očuvana, mortalitet je $< 1\%$ (53). U preglednom članku objavljenom od strane torakalnih hirurga o 86.580 izvedenih procedura na aortnoj valvuli, ukupni mortalitet od 4,8% za izolovanu zamenu aortne valvule, 8% za zamenu aortne valvule i koronarnog bajpasa i 9,7% za zamenu aortne valvule i rešavanje aneurizme uzlazne aorte je prijavljen (54).

1.2.6 Dijagnostika

Većina pacijenata sa AS će pratiti osnovni srčani ritam kada se obavi fizikalni pregled i ostaće u redovnom ritmu do kasnijih faza bolesti. Stariji pacijenti sa AS su skloniji hipertenziji. Karotidni arterijski puls ima nisku amplitudu i postepeno se penje do određenog vrha (na engleskom se naziva pulsus parvus et tardus). Takozvani thrill može se palpirati preko karotidnih arterija, obično na levoj strani. Kod starijih osoba, značajna ateroskleroza arterija može sakriti ovaj ključni znak. Kod nekih pojedinaca, a talas jugularnog venskog pulsa može biti naglašen kao rezultat smanjene elastičnosti desne ventrikularne šupljine zbog ispupčenog, hipertrofiranog interventrikularnog septuma. Kasnije faze bolesti uključuju pomeranje lateralnog levog srčanog impulsa. Kada se pacijent nagne napred,

može se osetiti sistolni thrill u bazi srca prema desnoj strani sternuma. Auskultacija je osnovna komponenta svih fizičkih pregleda pacijenata sa sumnjom na AS. Jedan tipičan nalaz je sistolni šum koji počinje ubrzo nakon prvog srčanog zvuka (S1), koji eskalira intenzitet do vrhunca u sredini sistole i završava pre zatvaranja aortnog zaliska (na engleskom: crescendo-decrescendo). Zvuči niskofrekventno, grubo i oštro. Najintenzivniji je u bazi srca, obično u drugom desnom interkostalnom prostoru. Proteže se u vrat, do obe karotide, i prvenstveno na desnu stranu. Može se čuti u sedećem položaju i pojačava se u čučnju jer to povećava udarni volumen. I Valsalva manevar i stajanje smanjuju protok kroz ventrikul, što rezultira smanjenjem intenziteta šuma. Kod većine pacijenata sa ozbiljnom opstrukcijom i očuvanim udarnim volumenom šum je III/IV stepena ili više. Smatra se da se ozbiljniji AS manifestuje kao glasniji šum sa kasnijim vrhuncem. Kako se AS pogoršava i udarni volumen smanjuje, sistolni šum AS postaje tiši, ili ponekad potpuno nestaje. Što je AS ozbiljniji, to je sistola duža, a aortna komponenta drugog srčanog zvuka (S2) više ne dolazi pre plućne komponente, ili čak odmah nakon nje, stvarajući paradoksalno cepanje S2. Četvrti srčani zvuk (S4) čuje se na vrhu srca i znak je hipertrofije leve komore i povišenog krajnjeg dijastolnog pritiska. Treći srčani zvuk (S3) će se pojaviti kasnije kada je leva komora dilatirana i sistolna funkcija postane ozbiljno oslabljena. Većina slučajeva AS se vidi na ehokardiografiji kao standardna procena i praćenje pacijenata. Na osnovu ehokardiografije, pacijenti se određuju za hiruršku intervenciju. Omogućava detaljnu interpretaciju anatomije zaliska kao što su uzrok i ozbiljnost AS i stvarni prikaz otvaranja aortnog zaliska kroz trodimenzionalne metode. Takođe je neophodna za procenu hipertrofije leve komore i sistolne funkcije sa proračunom EF, dimenzijama aortnih sinusa i dijagnozom pridružene bolesti mitralnog zaliska. Ehokardiografija treba da se sprovodi u prisustvu kontrolisanog krvnog pritiska jer povećano opterećenje može dovesti do zbunjujućih efekata na protoke. Postojeće smernice za ehokardiografske procene ozbiljnosti AS uzimaju u obzir srednji pritisni gradijent, maksimalnu brzinu protoka kroz zalistak i površinu otvaranja zaliska. Dopler ehokardiografija omogućava merenje maksimalne brzine, proračun stenotične površine otvaranja koristeći kontinuitetnu jednačinu i proračun srednjeg pritisnog gradijenta koristeći modifikovanu Bernulijevu jednačinu. S obzirom na veliku varijaciju pritisnog gradijenta, površina otvaranja zaliska prihvaćena je kao pouzdaniji kriterijum za određivanje ozbiljnosti AS. Kod pacijenata sa niskim udarnim volumenom u uznapredovaloj insuficijenciji leve komore, veoma niski gradijenti mogu biti zbunjujuća okolnost. Za ove pacijente treba dati intravenske inotropne lekove ili preporučiti vežbanje pre ehokardiografije kako bi se povećao udarni volumen. Ovdese AS utvrđuje povećanjem gradijenta uz nepromenjenu površinu otvaranja zaliska. Ehokardiografija je vredna u diferencijaciji AS od slične opstrukcije protoka kroz izlazni trakt leve komore. Može se koristiti za merenje prečnika aortnog korena i proksimalnog segmenta uzlazne aorte. Blagi AS pokazuje maksimalnu brzinu od 2,0-2,9 m/s, srednji transvalvularni pritisni gradijent <20 mmHg, površinu otvaranja od 1,5-2,0 cm².

Umereni AS karakteriše maksimalna brzina između 3,0-3,9 m/s, srednji transvalvularni pritisni gradijent između 20-39 mmHg i površina otvaranja između 1,0-1,5 cm². Ozbiljni AS ukazuje na bilo koji od sledećih: maksimalna brzina od 4 m/s ili više, srednji transvalvularni pritisni gradijent ≥ 40 mmHg pod normalnim uslovima protoka, ili površina otvaranja ne veća od 1,0 cm². Ozbiljnost stenoze i njeni simptomi ne koreliraju uvek i nijedan pojedinačni parametar ne može opisati ozbiljan ili kritično značajan AS kod jednog pacijenta. Kliničko odlučivanje uključuje procenu simptoma, efekat hroničnog pritisnog opterećenja na levu komoru i hemodinamiku. AS ima četiri različite kategorije. Prva uključuje AS visokog gradijenta, sa srednjim gradijentom ≥ 40 mmHg, maksimalnom brzinom $\geq 4,0$ m/s i površinom otvaranja zaliska ≤ 1 cm². Ova klasa može biti ozbiljna aortna stenoza bez obzira na funkciju leve komore.

AS sa niskim protokom i niskim gradijentom (niska e젝ciona frakcija; srednji gradijent < 40 mmHg, površina ≤ 1 cm², EF $< 40\%$, indeks zapremine udara ≤ 35 mL/m²) je druga kategorija. Dobutamin se može primeniti u niskim dozama kod ove populacije, a zatim se sprovodi stres ehokardiografija kako bi se utvrdilo da li je AS stvarno ili pseudo ozbiljno. Treća kategorija je AS sa niskim protokom i niskim gradijentom sa očuvanom e젝cionom frakcijom (srednji gradijent < 40 mmHg, površina ≤ 1 cm², EF $\geq 50\%$, indeks zapremine udara ≤ 35 mL/m²). Obično se primećuje kod starijih pacijenata sa hipertenzijom koji imaju hipertrofičnu komoru i smanjen volumen šupljine. Za dijagnozu ove grupe pacijenata neophodna je kompjuterizovana tomografija srca (CCT). Četvrta kategorija su pacijenti sa normalnim protokom, niskim gradijentom AS i očuvanom e젝cionom frakcijom (srednji gradijent < 40 mmHg, površina ≤ 1 cm², EF $\geq 50\%$, indeks zapremine udara > 35 mL/m²). Ovi pacijenti obično imaju samo umerenu aortnu stenozu (59-61).

Aortna CCT i srčana kateterizacija su među drugim pristupima za dijagnozu AS. CCT je sve prisutnija kompjuterizovana tomografija za sumnju, dokazanu i osnovnu bolest korena aorte, posebno sa bikuspidnom aortnom valvulom. Ona pruža detaljniju anatomiju korena i uzlazne aorte, kao i obim i distribuciju kalcifikacija valvula i krvnih sudova. U kliničkom odlučivanju i planiranju operacije, ovo ima važnu relevantnost. Rutinski se izvodi pre operacije i za procenu pacijenta, isključenje porcelanske aorte, merenje dimenzija valvula i analizu aortne i periferne vaskularne anatomije. Informacije dobijene iz srčane kateterizacije su ključne za hemodinamsko praćenje koje je neophodno za upravljanje pacijentima (64). Ima posebnu prednost za tri grupe pacijenata: pacijente sa višestrukim bolestima valvula; mlade asimptomatske pacijente sa nekalcifikovanom kongenitalnom AS; sumnju na opstrukciju izlaznog trakta leve komore koja nije uzrokovana aortnom valvulom (50). U savremenoj praksi, njena upotreba je ograničena kada neinvazivna testiranja nisu zaključna ili kada su klinički i ehokardiografski nalazi kontradiktorni, i za koronarnu angiografiju u očekivanju operacije (). Ovo je uzrokovano utvrđenom korelacijom sa cerebralnim embolijama (65).

1.2.7 Lečenje

Konzervativno lečenje pacijenata sa teškom AS (površina otvora aortnog zalistka $<1 \text{ cm}^2$) se savetuje da izbegavaju svaki teži fizički napor i kompetitivne sportove čak i u asimptomatskoj fazi. Takođe, trebaju izbegavati dehidrataciju jer hipovolemija može dovesti do pada udarnog volumena (51). Farmakološka terapija je ograničena na ublažavanje simptoma i lečenje komplikacija (66).

Farmaceutski proizvodi za lečenje hipertenzije ili koronarne bolesti, kao što su beta-blokatori i inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), obično su bezbedni, posebno za asimptomatske pacijente sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore (49). Hipertenzija je jedna od modaliteta lečenja za koju često postoji neodlučnost zbog straha pacijenata da će vazodilatacija pogoršati simptome smanjenjem zapremine udara. Međutim, različiti dokazi su sugerisali da je vazodilatacija takođe povezana sa povećanjem zapremine udara, čak i u slučaju ozbiljnog AS (65). Tako, hipertenzija dodatno opterećuje levu komoru i povezana je sa nepovoljnom hipertrofijom srčane komore (67). Postoji povezanost sa starenjem pacijenata sa AS sa istovremenom koronarnom bolešću. U takvim slučajevima, AS ne bi trebalo da utiče na odluku o prepisivanju statina. Nedavna randomizovana (68) analiza nije pokazala poboljšanje u mortalitetu ili stopi progresije kod pacijenata sa izolovanom AS lečenih statinima u poređenju sa placebo. U kasnoj fazi bolesti, atrijska fibrilacija može dovesti do ozbiljnog hemodinamskog pogoršanja i značajnog hemodinamskog oštećenja. Atrijsko punjenje i pražnjenje su kritični za zapreminu udara kod pacijenata sa AS, pa je kontrola ovih faktora od vitalnog značaja (51). Kada se ova aritmija pojavi, treba razmotriti povezanu bolest mitralne valvule. Angina pectoris i značajna hipotenzija mogu biti rezultat atrijske fibrilacije (69). Leči se na uobičajen način, sa glavnim naglaskom na očuvanju normalnog sinusnog ritma. Ako postoje faktori rizika za trombogenuzu, treba dodati antikoagulanse. Kod veoma ozbiljne hipertrofije leve komore, amiodaron je najsigurniji lek. Hitna kardioverzija hemodinamski ugroženih pacijenata se izvodi (50). Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom/velikim preopterećenjem zapreminom (IV), diuretici se primenjuju za ublažavanje kongestije pre zamene valvule. Da bi se olakšala leva komora i povećao protok, može se uzeti nitroprusid. Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 takođe su poboljšali plućnu i sistemsku hemodinamiku i naknadno oba ventrikula. Takvi lekovi mogu poboljšati hemodinamski status pacijenta i stoga omogućiti sigurnije izvođenje naknadnih procedura (51,70). Kongenitalne abnormalnosti valvula su sklonije infektivnom endokarditisu nego senilne kalcifikovane valvule (71). Profilaksa kod pacijenata sa prethodnim endokarditisom je ograničena (72).

1.3 Zamena zalistaka

S obzirom da trenutno ne postoji farmakološka terapija koja bi usporila progresiju AS, zlatni standard i jedino definitivno rešenje je i dalje zamena aortnog zalistka hirurški ili perkutano (73). Hirurška zamena aortnog zalistka (engl. surgical aortic valve replacement – SAVR) je već preko 50 godina standardni tretman za tešku, simptomatsku aortnu stenozu i aortnu regurgitaciju. Vrste zalistaka koji se koriste su mehaničke, biološke ili alograftovi. Rezultati mehaničkog zalistka su dugotrajni, ali postoji rizik od zgrušavanja krvi i tromboze zalistka. Potrebno je uzimati antikoagulantnu terapiju celi život nakon ugradnje mehaničkog listića. Biološki ili bioprotetički zalistak je zapravo najčešće izgrađen od goveđeg i li svinjskog perikarda. Imaju kraće trajanje i nisu potrebni antikoagulansi. Alograft je aortni ili pulmonalni zalistak od doniranog ljudskog srca. Može se koristiti u slučajevima endokarditisa, kada je zahvaćen koren aorte. Mehanički, biološki i alograft omogućavaju gubitak simptoma i smanjenje stope mortaliteta. Pacijenti kojima se ugrađuje mehanički zalistak su obično mlađi od 65 godina jer se smatra da postoji značajan rizik od degeneracije zalistka i potrebe za ponovnim zahvatom ako se koristi biološki zalistak. Suprotno, stariji od 65 se mogu lečiti sa biološkom valvulom, sa nižim rizikom od tromboembolije i manjom potrebom za antikoagulantom terapijom bez da ikada iskuse degeneraciju zalistka tokom svog životnog veka (74, 75). Sve vrste SAVR operacija uključuju menjanje obolelog aortnog zalistka sa novim. Razlika je kako se zamena izvodi, tj. hirurškim pristupom. Tako postoji tradicionalna operacija sa otvaranjem grudnog koša, korišćenjem bypass uređaja, sa velikim rezom – medijalnom sternotomijom, ili mini AVR sa manjim rezom i manjim oštećenjem zida i okolnih struktura (74).

1.3.1 Istorijat hirurgije aortnog zaliska

Hirurgija aortnog zaliska predstavlja jedno od najznačajnijih poglavlja u razvoju kardiohirurgije. Od prvih pokušaja hirurške korekcije aortnih lezija sredinom XX veka, do današnje ere transkateterskih intervencija (TAVI), ovaj segment kardiovaskularne hirurgije doživeo je ogroman napredak zahvaljujući tehnološkim inovacijama, boljem razumevanju patofiziologije zalistaka i kontinuiranom istraživačkom radu brojnih pionira.

1.3.2 Rani pokušaji i preteče savremene hirurgije

Početak hirurgije aortnog zaliska datira iz perioda pre razvoja ekstrakorporalne cirkulacije. Tokom prve polovine XX veka, operacije na srcu smatrane su gotovo nemogućim zbog tehničkih ograničenja

i visoke smrtnosti. Prvi pokušaji hirurškog lečenja aortne stenozе izvedeni su na zatvorenom srcu. 1913. godine Theodore Tuffier izveo je prvu valvulotomiju aortnog zaliska kod pacijenta sa teškom stenozom, koristeći transluminalni pristup kroz aortu bez kardiopulmonalnog bajpasa (76).

U periodu 1940-ih i ranih 1950-ih, pojavljuju se pokušaji direktne manipulacije zaliskom pomoću digitalne dilatacije, međutim, rezultati su bili ograničeni, a mortalitet ekstremno visok. U to vreme, glavni napredak u srčanoj hirurgiji predstavljao je razvoj metode kardiopulmonalnog bajpasa i hipotermije, što je omogućilo izvođenje operacija na otvorenom srcu pod direktnim vidom.

1.3.3 Era otvorene hirurgije i razvoj protetskih zalistaka

Prava era hirurgije aortnog zaliska započinje 1960-ih godina uvođenjem kardiopulmonalnog bajpasa i kardioplegije. Prvi uspešan slučaj zamene aortnog zaliska izveden je 1960. godine kada su Harken, Starr i Edwards uveli prvu mehaničku protezu zaliska (77). Ova proteza, poznata kao Starr–Edwards kuglični zalistak, označila je revoluciju u lečenju aortnih valvularnih bolesti i postavila temelje moderne protetike. Tokom naredne decenije razvijene su brojne varijante mehaničkih zalistaka — disk, tilting disk i bikuspidni dizajni (Bjork–Shiley, Lillehei–Kaster, Medtronic–Hall). Paralelno, pojavljuju se i biološke proteze. Donald Ross i Brian Barratt-Boyes su šezdesetih godina uveli upotrebu homografa (kadaveričnih aortnih zalistaka), koji su imali bolju hemodinamiku, ali ograničen vek trajanja (78).

Sedamdesetih godina dolazi do razvoja kseonografnih bioproteza (svinjski i goveđi perikardijalni zalisci), koje su omogućile pacijentima da izbegnu antikoagulantnu terapiju. Edwards i Hancock su među prvima razvili komercijalne bioproteze koje su se široko koristile (79).

1.3.4 Usavršavanje hirurških tehnika i materijala

Osamdesete godine obeležava standardizacija tehnike implantacije aortnih zalistaka. Uvedene su metode potpunog uklanjanja kalcifikovanog zaliska, preciznog dekalsifikovanja anulusa i poboljšanja hemostaze. Razvijeni su novi materijali poput pirokarbonskih diskova koji su značajno smanjili rizik od tromboze kod mehaničkih zalistaka. Istovremeno, homograft i autograft operacije doživljavaju renesansu. Donald Ross je 1967. godine uveo Ross proceduru (autotransplantacija pulmonalnog zaliska na aortnu poziciju), koja je postala posebno popularna kod mlađih pacijenata zbog odlične dugoročne hemodinamike i odsustva potrebe za antikoagulantima (80). U ovom periodu pojavljuju

se i različite metode reparacije aortnog zaliska, posebno kod insuficijencije uzrokovane dilatacijom anulusa ili prolapsom kuspisa. Operacije poput reimplantacije i remodelovanja korena aorte (David i Yacoub tehnike) označile su značajan pomak ka očuvanju nativnog tkiva (81).

1.3.5 Minimalno invazivne tehnike i kardioprotektivne inovacije

Devedesetih godina fokus se pomera na smanjenje invazivnosti i poboljšanje postoperativnog oporavka. Razvijene su minimalno invazivne tehnike implantacije aortnog zaliska kroz ministernotomiju ili desnu torakotomiju. Napredak u kardioplegiji, perfuzionoj tehnologiji i monitoringu miokarda značajno je smanjio perioperativni rizik (82). Istovremeno, pojavljuju se prve ideje o transkateterskoj implantaciji zalistaka. Godine 2002, Alain Cribier uspešno je izveo prvu transkatetersku implantaciju aortnog zaliska (TAVI) kod pacijenta s teškom stenozom i visokim operativnim rizikom (83). Ovaj događaj označio je početak nove ere u lečenju aortne stenozе.

1.3.6 Revolucija transkateterskih (TAVI) procedura

Tokom 2010-ih, TAVI procedure su postale standardna terapijska opcija ne samo za visokorizične, već i za pacijente srednjeg i niskog rizika. Brojne studije (PARTNER, CoreValve, SURTAVI) pokazale su slične ili bolje rezultate u odnosu na klasičnu hiruršku zamenu kod selektovanih pacijenata (84,85). Savremeni TAVI sistemi koriste bioproteze izrađene od goveđeg ili svinjskog perikarda montirane na samorazvijajuće ili balonom ekspanzirajuće stentove. Tehnološki napredak omogućio je manji profil katetera, bolju pozicioniranost i nižu stopu paravalvularne regurgitacije. Danas su TAVI i SAVR (surgical aortic valve replacement) komplementarne procedure, a odluka o izboru metode donosi se multidisciplinarnim pristupom kroz tzv. Heart Team koncept (86).

1.3.7 Savremeni trendovi i biološka inženjerija

U poslednjoj deceniji, fokus istraživanja je na razvoju durabilnih bioproteza, smanjenju kalcifikacije i regenerativnoj medicini. Tkivni inženjering i decelularizovani bioprostetički zalisci nude mogućnost dugotrajnije funkcionalnosti uz očuvanu biokompatibilnost (87). Istražuju se i personalizovani 3D-printovani zalisci bazirani na pacijentovim podacima iz CT i MRI skenova, čime se postiže optimalna anatomska prilagodljivost. Takođe, razvoj antitrombotskih i antikalcifikacionih površinskih premaza smanjuje potrebu za doživotnom terapijom i produžava trajnost zalistaka (88).



Slika 8. Prikaz medijalne sternotomije (slika preuzeta iz operacione sale klinike za kardiohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije)

1.3.8 Operativne tehnike

1.3.8.1 Medijalna sternotomija

Medijalna sternotomija predstavlja standardni hirurški pristup u kardiohirurgiji, omogućavajući široku izloženost srca i velikih krvnih sudova. Od prvog opisa tehnike 1957. godine od strane Juliana i saradnika, ovaj pristup se razvio u zlatni standard za većinu kardiohirurških procedura, uključujući operacije zalistaka, koronarne revaskularizacije i intervencije na aorti (89,90).

Pacijent se postavlja u ležeći položaj sa blagom ekstenzijom vrata radi boljeg izlaganja sternuma. Nakon dezinfekcije i sterilnog pokrivanja, označava se linija incizije — obično od juguluma do processus xiphoideus. Endotrahealna intubacija i uvođenje centralnog venskog i arterijskog pristupa su obavezni pre početka incizije (91).

Kožna incizija se vodi po srednjoj liniji sternuma u dužini od 15–20 cm, u zavisnosti od tipa planirane operacije. Potkožno tkivo i površinska fascija se razdvajaju električnim nožem ili skalpelom sve do periostuma sternuma. Koagulacija manjih krvnih sudova se vrši elektrokauterom kako bi se minimizovalo krvarenje (92).

Sternum se deli po srednjoj liniji pomoću električne ili mehaničke oscilatorne testere. Rez se vodi pažljivo kako bi se izbeglo oštećenje posterioarne pleure ili velikih krvnih sudova. Nakon kompletne sternotomije, grudi se otvaraju pomoću sternalnog retraktora koji omogućava širok pristup medijastinumu (93,94).

Nakon otvaranja sternuma, perikard se identifikuje i otvara uzduž srednje linije, od dijafragmalne do aortne refleksije. Perikardijalne ivice se fiksiraju šavovima i podižu kako bi se obezbedila optimalna ekspozicija srca. U ovoj fazi omogućava se pristup svim srčanim šupljinama, koronarnim arterijama, aorti i plućnim arterijama (95).

Tokom procedure, posebna pažnja se posvećuje hemostazi sternalnih i interkostalnih krvnih sudova. Obično se koristi vosak za kost (bone wax) radi kontrole krvarenja iz koštanih kanala sternuma. U slučaju oštećenja pleure, uvodi se dren u pleuralnu šupljinu. Anteriorne torakalne arterije, naročito a. thoracica interna, identifikuju se i po potrebi skeletizuju ili ligiraju (96).

Nakon završetka kardiohirurške intervencije i adekvatne hemostaze, postavljaju se mediastinalni i pleuralni drenovi. Sternum se zatvara obično pomoću čeličnih žica (najčešće 5–8 komada), koje se uvode transverzalno ili u obliku osmice (figure-of-eight). Cilj je stabilna rekonstrukcija sternuma bez pomeranja prilikom respiratornih pokreta (97). U poslednje vreme, kod pacijenata sa povećanim rizikom za dehiscenciju (gojazni, dijabetičari, reoperacije), koriste se alternativni sistemi zatvaranja poput sternalnih ploča ili cerklaza sa titanskim trakama koje pružaju veću stabilnost (98,99).

Nakon zatvaranja sternuma i kože, pacijent se transportuje u jedinicu intenzivne nege. Posebna pažnja se posvećuje respiratornoj funkciji i prevenciji infekcije sternuma. Rana se redovno kontroliše, a drenaža se uklanja nakon prestanka značajne sekrecije. Kod pacijenata sa rizikom od infekcije preporučuje se profilaktička primena antibiotika u skladu sa protokolima (100).

Najčešće komplikacije uključuju krvarenje, infekciju sternuma (mediastinitis), dehiscenciju i nestabilnost grudnog koša. Učestalost ozbiljnih komplikacija je manja od 1%, ali značajno povećava morbiditet i mortalitet. Prevencija se zasniva na pažljivoj tehnici, adekvatnoj hemostazi i stabilnoj rekonstrukciji sternuma (101).

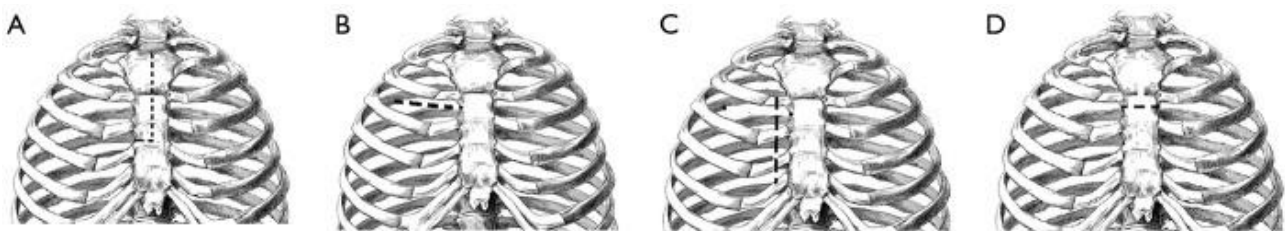
1.3.8.2 MINI sternotomija

Bolesnik je postavljen u položaj supinacije na operativnom stolu sa obe ruke pripojene uz telo i intubiran jednolumenskim endotrahealnim tubusom. Stanje bolesnika kontinuirano je praćeno

standardnim monitoringom, uključujući Swan-Ganz-ov kateter, a postavlja se i transezofagealna ehokardiografska (TEE) sonda. Incizija dužine 7-8 cm učini se od sternalnog ugla do visine III ili IV interkostalnog prostora (slika 9 i 10). Meka tkiva se disekuju termokauterom, a kožni režanj izdigne da bi se omogućio pristup sternalnom rezu. Sternum se otvara od jugularne incizure do nivoa IV interkostalnog prostora sternotomom. Sternotomija se izvrši uz mere predostrožnosti da se ne bi oštetila arteria thoracica interna (102). U slučaju planiranja hirurgije aortnog zaliska, vršena je sternotomija u desnu stranu tkz. „J“ sternotomija, a u slučaju mitralne valvule u levu stranu. Mali dvodelni retraktor se plasira u rez i otvara postepeno. Timično tkivo se preseca po sredini i ligira. Prednja strana perikarda otvara se malo udesno i fiksira za zid grudnog koša podržnim šavovima da bi se omogućila adekvatna ekspozicija. To omogućava podizanje srca napred i daje dobru ekspoziciju aorte i desne pretkomore. U cilju prevencije vazdušne embolizacije, operativno polje se „natapa“ ugljen dioksidom (CO₂) (4-6 L/min) koji istiskuje vazduh iz srčanih struktura (rastvorljivost CO₂ u krvi je oko 25 puta veća u odnosu na vazduh, tako da se mehurići CO₂ koji ostanu zarobljeni unutar srčanih struktura u potpunosti apsorbuju smanjujući verovatnoću pojave neuroloških komplikacija) (103). Kanile za CPB se stavljaju direktno u ascendentnu aortu i desnu pretkomoru, odnosno u donju šuplju venu. Dalji tok operacije je identičan onom kod medijalne sternotomije. Određena razlika postoji u slučaju pristupa mitralnoj valvuli. Mitralnoj valvuli se pristupa transseptalnom incizijom, koja se protezala do krova leve pretkomore. Desna pretkomorska incizija počinje u visini aurikule i proteže se kranijalno do krova leve pretkomore i kaudalno do donje šuplje vene. Septum se otvara kroz fosu ovalis i incizija se proširi gore do krova leve pretkomore. Pledžet šavovi se plasiraju kroz gornji deo septuma i zategnu levo (104).

Decenijama je glavni hirurški pristup zameni aortnih zalistaka i svih drugih operacija na srcu predstavljala klasična medijalna sternotomija (potpuna sternotomija, 12cm veličina incizije) koja omogućava direktan pristup i potpunu vizualizaciju svih anatomskih struktura srca. Aortotomija se izvodi poprečnom incizijom oko 5–10 mm iznad ušća desne koronarne arterije, i prema potrebi, može se proširiti prema ne koronarnom (stražnjem) Valsalvinu sinus. Nakon procene morfologije aortnog zalistka pristupa se njegovoj eksciziji te pažljivom uklanjanju nakupina kalcijuma iz aortnog prstena kako bi se time izbegla povreda sprovodnog sistema srca (Hisov snop) i atrioventrikularnog bloka (105). Osim toga potpuno uklanjanje kalcijuma iz aortnog prstena omogućuje pravilnu implantaciju aortne proteze. Aortni zalistak zamenjen hirurškim putem može biti biološki (na metalnom prstenu ili bez njega odnosno stent ili stentless zalistak) ili mehanički sa tim da je mehanički zalistak dugotrajniji, dok je biološki podložan degeneraciji (trajanje obrnuto proporcionalno životnoj dobi pacijenta) i mora se nakon desetak godina zameniti drugim biološkim ili mehaničkim zalistkom (106). Prema preporukama Evropskog i Američkoga kardiološkog društva, mehanička je valvula bolji izbor

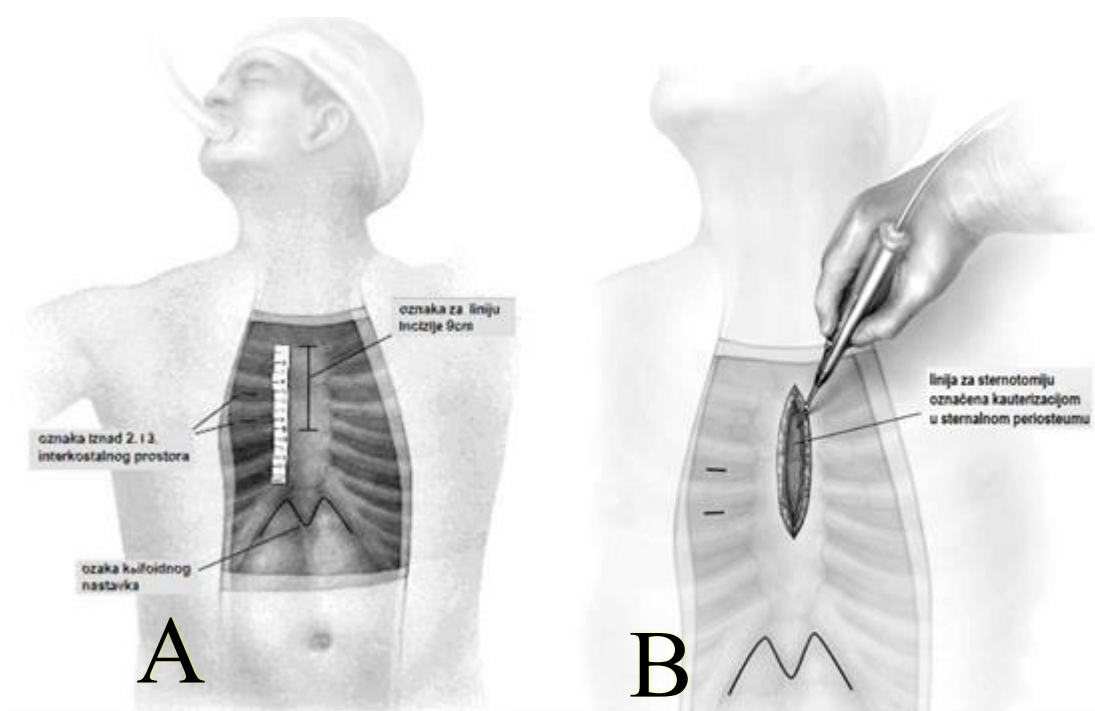
kod mlađih od 60, dok je biološka valvula bolji izbor u starijih od 65 godina. U nedavnom prikazu 141,905 pacijenata koji su bili podvrgnuti prvoj AVR operaciji u razdoblju od 2002 do 2010 godine ustanovljeno je kako velika većina njih bila u grupi malog rizika (80% pacijenti s malim rizikom, 13.9% intermedijarni rizični pacijenti, 6.2 % visoko rizični pacijenti). Po svemu sudeći ta vrsta pacijenata još uvijek čini većinu pacijenata koja se podvrgava AVR tretmanu dok terapijski pristupi usmereni ka rizičnijoj skupini pacijenata čine manju grupu (!07). Nasuprot klasičnoj medijalnoj sternotomiji postupak minimalno invazivne zamene aortnog zalistka (MIAVR, engl. Minimally invasive aortic valve replacement) manje je invazivan i zahteva malu incizija grudnog koša. Njenom primenom smanjuje se postoperativni mortalitet i morbiditet, vreme postoperativnog boravka u bolnici, intenzitet postoperativnog bola, količina potrebne transfuzije krvi i derivata, kao i vreme ventilacije, i poboljšava estetski dojam operativnog zahvata (107-110). Najčešći oblici MIAVR postupka su ministernotomija (MS) i desna anteriorna minitorakotomija (RT).

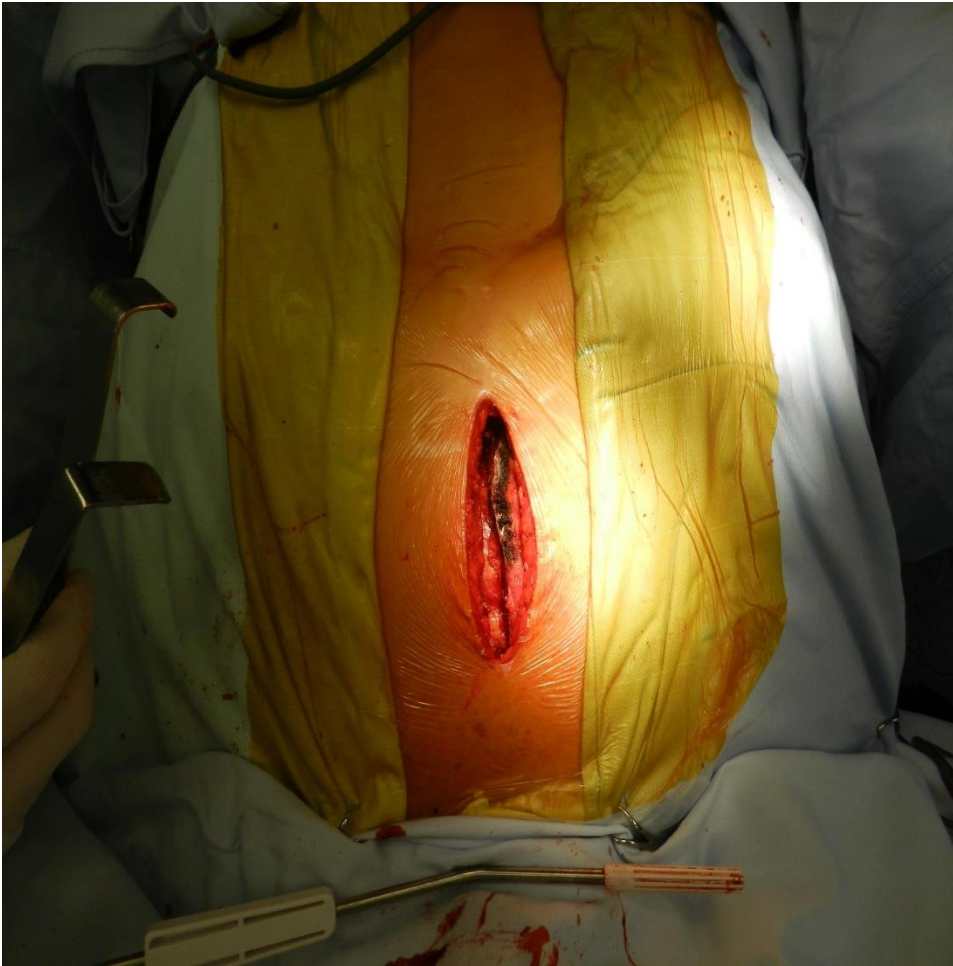


Slika 9. Minimalno invazivni pristupi. (A) ministernotomija; (B) desna anteriona; (C) desni parasternalni pristup (D) transverzna sternotomija. Minimalno invazivna incizija prikazana je isprekidanom linijom. Modifikono prema: Glauber M, Ferrarini M, Miceli A. Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015; 4(1):26-32. (88)

MS sternotomija sprovodi se putem 6 – 10 cm duge vertikalne središnje incizije kože putem delimične J-sternotomije u trećem ili četvrtom interkostalnom prostoru ili tzv. V - sternotomije na nivou drugog do trećeg interkostalnog prostora (101). Nasuprot tome desna anteriorna minitorakotomija počinje kroz 5 - 7 cm dugu inciziju kože na nivou drugog interkostalnog područja bez resekcije rebra (103). Tokom zadnjih 19 godina uočljiv je postepeni porast minimalno invazivnog AVR- a u skorije vreme postao je i jedan od najčešće korištenih operativnih pristupa u kardiohirurgiji. Nakon inicijalnih objava od strane Cosgrove i Sabika iz 1966 godine (desna parasternalna incizija), Cohn-a i saradnika iz 1996 (desna parasternalni incizija i ministernotomija), zatim Bennetti i saradnika iz 1997 godine pristup putem gornje hemisternotomije postao je najzastupljeniji modalitet minimalno invazivnog AVR (112,113). Minimalno invazivni pristup putem gornje hemisternotomije omogućava pristup srcu kroz malu inciziju veličine 6 – 9 cm uz manju disekciju tkiva i bez potpune separacije sternuma.

Ona u većini slučajeva omogućava vizualizaciju uzlazne aorte i aortnog korena kao i direktnu kanulaciju desnog atrijuma i/ili vent ili retrogradnu kanulaciju koronarnog sinusa za kardioplegiju. Pacijenti sa širokim anteriorno-posteriornim dijametrom grudnog koša, skoliozom ili značajnim deformitetom npr. pectus excavatum, kao i pacijenti koji imaju kontraindikacije za transezofagealnu ehokardiografiju (TEE, engl. Transesophageal echocardiography) imaju relativne kontraindikacije za gornju hemisternotomiju zbog poteškoća u ekspoziciji uzlazne aorte i aortnog zalistka ili nemogućnosti kontrole distenzije/deareacije leve komore zbog nedostatne vizualizacije (112). Brojna tehnološka unapređenja učinila su minimalno invazivni AVR putem gornje hemisternotomije izvodljivijim, sigurnijim i bržim. Vakuumom potpomognuto kardiopulmonarno premoštenje (CPB - engl. Vacuum-assisted cardiopulmonary bypass), manje i fleksibilnije kanule, napredak u TEE tehnologiji kao i primjena ugljen dioksida u operativnom polju kao i bolje razumijevanje protekcije miokarda stvorili su uslove u kojima minimalno invazivni AVR nije rezerviran samo za visoko opremljene akademske centre već predstavlja lako mogući terapijski modalitet u svim medicinskim ustanovama (113). Shematski prikaz minimalno invazivne AVR metodom gornje sternotomije koji se rutinski radi u Brigham and Women's Hospital, Boston, USA, prikazan je na Slikama 10 i 11.

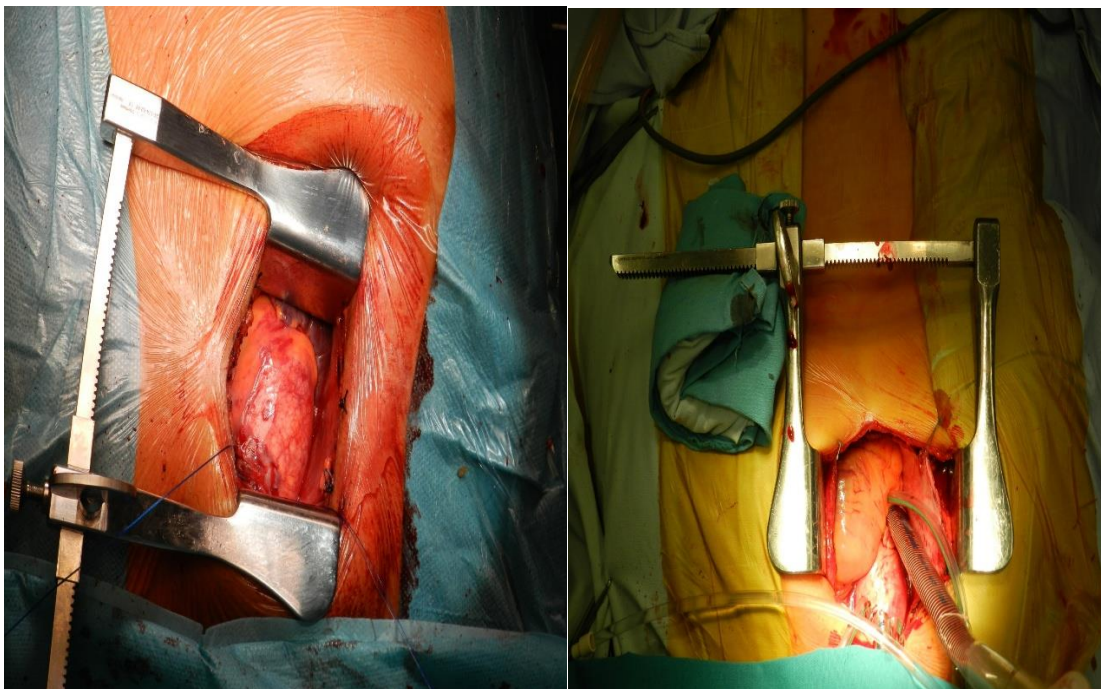
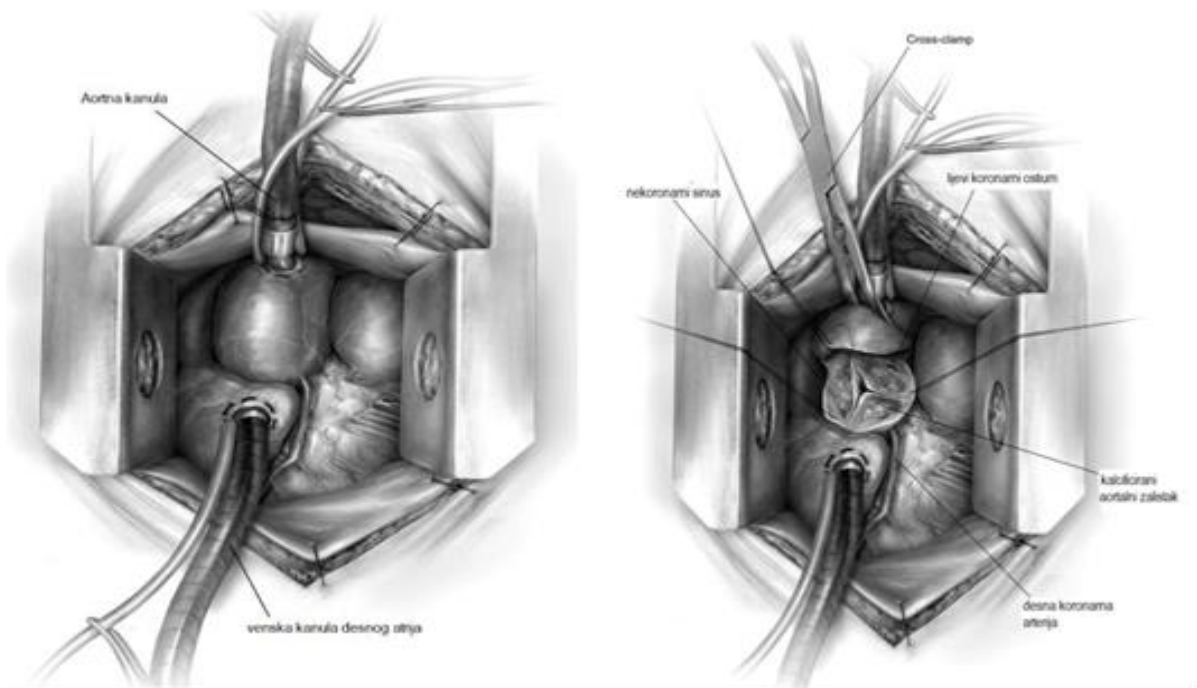




Slika 10a, 10b i 11. Sternotomija do nivoa 4. međurebrenog prostora. Modifikovano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335.

Pacijent je za operaciju pripremljen na standardan način kao za svaku drugu rutinsku kardiohiruršku proceduru a postupak anestezije je nepromjenjen. TEE je gotovo standardizovan jer on ne samo da pomaže proceni funkcije aortnog zalistka i miokarda pre i nakon operacije već takođe pomaže i u postavljanju perkutane femoralne kanule, kateterizacije transjugularnog retrogradnog koronarnog sinusa (kad je to potrebno) kao i u evakuaciji vazduha (engl. deairing) iz srca. Područje incizije na koži –obično 8 - 10 cm kao i drugi važni pokazatelji kao što su drugi i treći međurebreni prostor i ksifoidni nastavak označe se markerom.

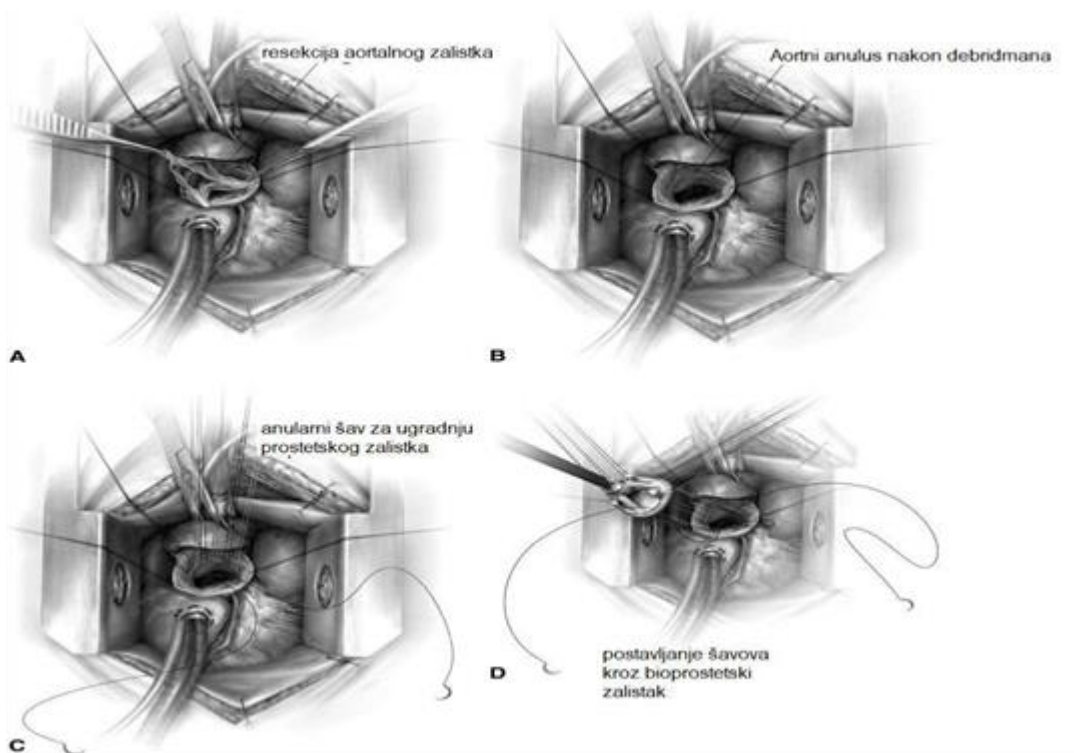
Slika 12. Perikardni šavovi pričvršćeni za kožu, sistemska heparinizacija pacijenta, postavljanje šavova za kanulaciju u distalnu uzlaznu aortu i desnu pretkomoru. Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)

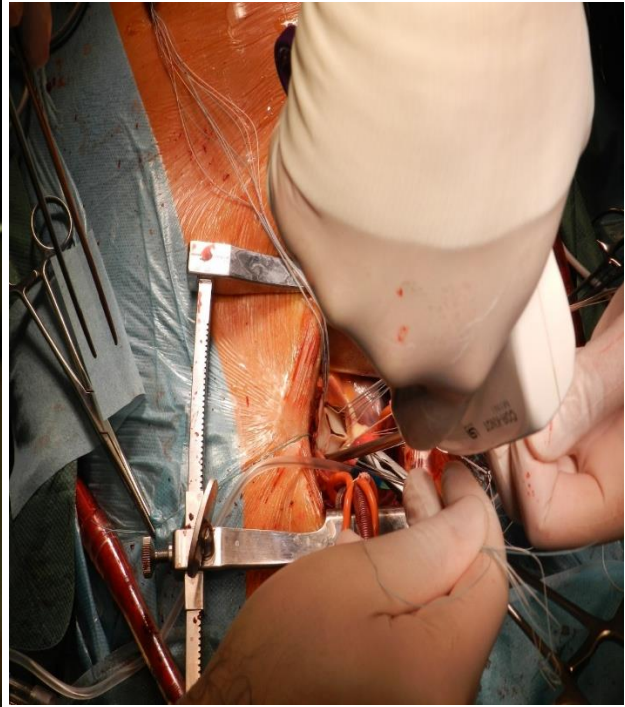


Slika 13. Položen je retractor i perikard otvoren po središnjoj liniji. Položeni perikardijalni rubni šavovi nakon čega je uklonjen retractor. Modifikovano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335.

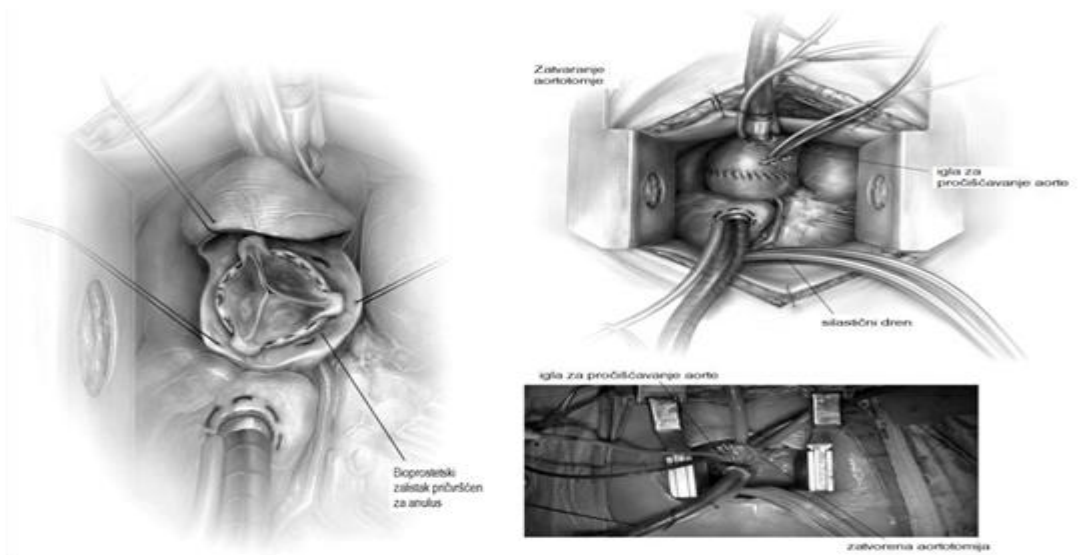
Kanulacija završena korištenjem aortne perfuzije i venske kanile desne pretkomore. Kada desna aurikula i atrijum nije dovoljno pregledan postavlja se perkutana femoralna kanula. Tokom tog postupka koristi se TEE. Pacijent je priključen na CBP (engl. cardiopulmonary bypass).

Modifikovano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335.

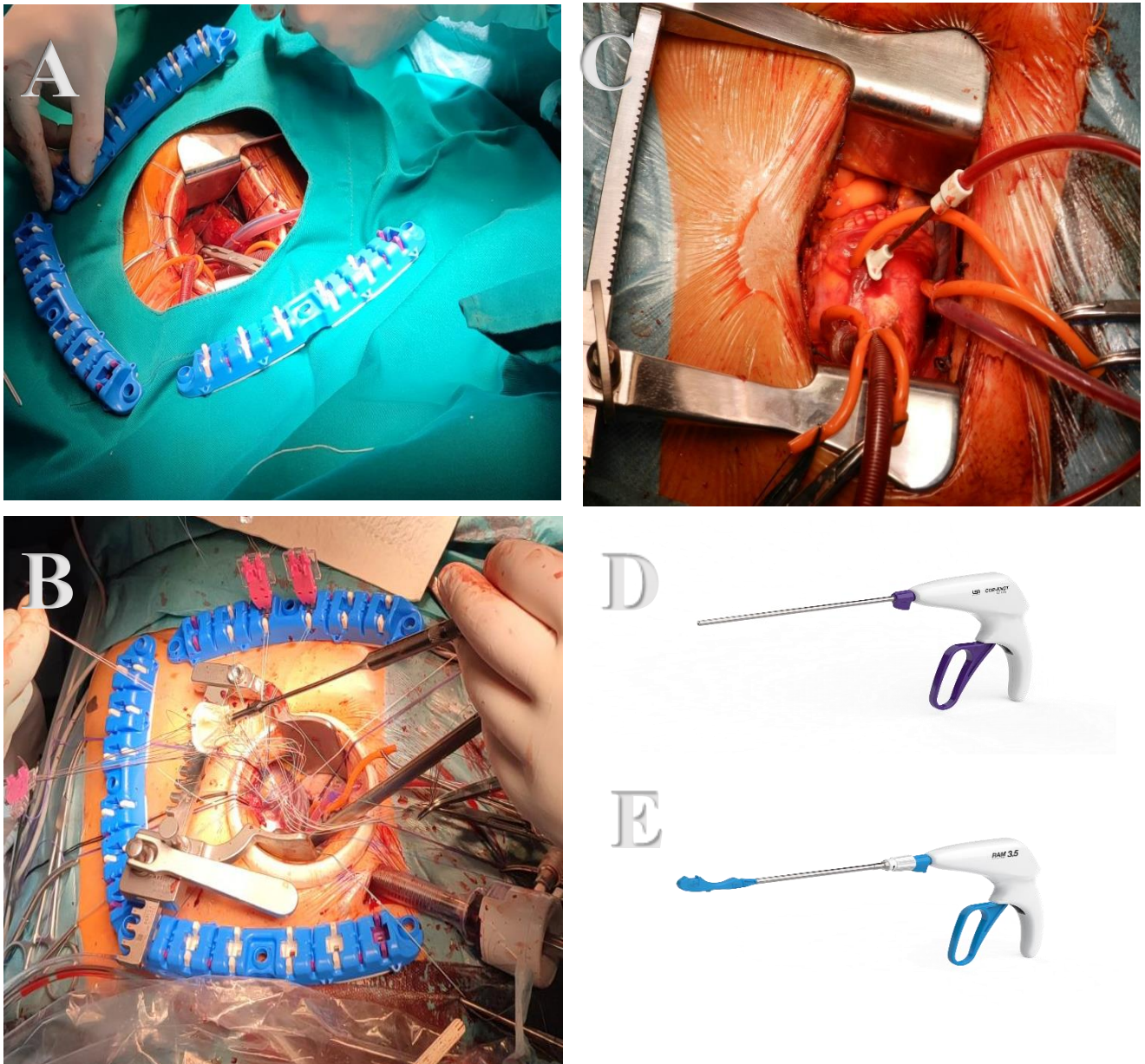




Slika 14,15 Uklanjanje aornog zalistka, debridman anulusa i ugradnja odgovarajućeg biološkog zalistka. Modifikovanono prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92)



Slika 16. Bioprotetski aortni zalistak pričvršćen šavovima, zalistak dobro smešten u anulusu, a koronarne arterije jasno vidljive iznad zalistka. Nakon polaganja odgovarajućeg iglenog (needle) drena u uzlaznu aortu pacijent se postavlja u tzv. Trendelenburg položaj a aortna „cross-clamp“ skida. Modifikovano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.2010;15(4): 321-335. (92)



Slika 17. Prikaz implantacije aortne valvule kroz desnu prednju anterolateralno torakotomiju potpomognut divace-om RAM i CorNot (RAM® DEVICE je automatizovani instrument sa dve zakrivljene igle koji omogućava postavljanje horizontalnog „mattress“ šava kroz prsten srčane valvule jednom stiskom. Dostupan je u varijantama sa razmakom između šavova od 3,5 mm i 5,0 mm, zavisno od potrebe. Namenjen je za minimally invasive / endoskopske operacije zamene valvula — olakšava rad u ograničenom hirurškom polju i omogućava precizno, ergonomično postavljanje šavova.

Zašto se koristi u kardiohirurgiji (valvularne operacije)

Kod minimalno-invazivnih pristupa (mini-torakotomija, endoskopska AVR/MVR) prostor za rad je veoma ograničen; RAM® omogućava da se šavovi postavbe brzo i pouzdano bez „otvorenih igala“

koje mogu otežati manipulaciju. Pokazalo se da upotreba RAM®-a u takvim procedurama (razne studije i serije operacija) daje dobre kliničke rezultate, sa niskom stopom komplikacija i bez povećanja paravalvularnih curenja.

RAM® se najčešće koristi u kombinaciji sa drugim specijalizovanim instrumentima za valvularne operacije iz iste porodice:

SEW-EASY® DEVICE — za polaganje šavova kroz prsten (sewing cuff) protetičke valvule.

COR-KNOT® DEVICE — za brzo i sigurno fiksiranje šavova (čvorovanje / pričvršćivanje), često zamena za ručno vezivanje čvorova.

U kojim situacijama je RAM® najkorisniji

Minimalno-invazivne zamene valvula (aortalne, ponekad i mitralne) — naročito kada je pristup ograničen i standardni alati za šivanje/vezivanje nisu praktični.

Operacije gde je važno smanjiti trauma, vreme operacije i poboljšati ergonomiju za hirurga. Klinike koje žele da ponude moderne mikrohrurške pristupe valvularnim operacijama uz visoki stepen sigurnosti i ponovljivosti.

CorKnot Solution (LSI Solutions)

Ovo je automatizovani sistem za vezivanje čvorova (skočni titanijski klip) koji potpuno zamenjuje ručno vezivanje.

Koristi se za:

✓ Fiksaciju annularnih šavova

– brz, siguran i čvrst čvor

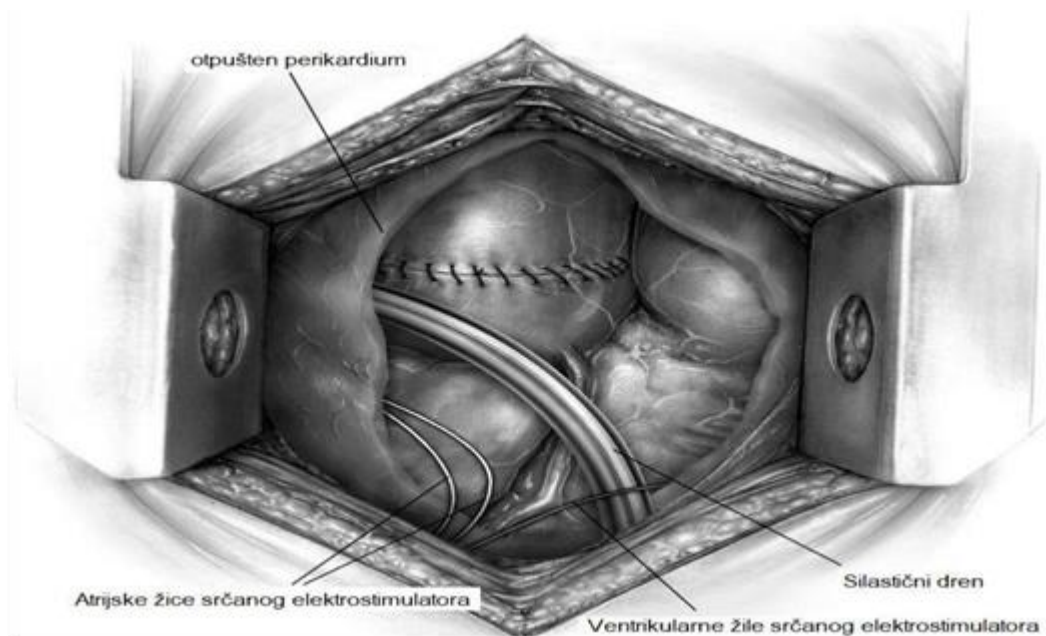
– ne moraš da radiš sliding knot u dubokom polju

✓ Idealno za minimalno invazivnu hirurgiju

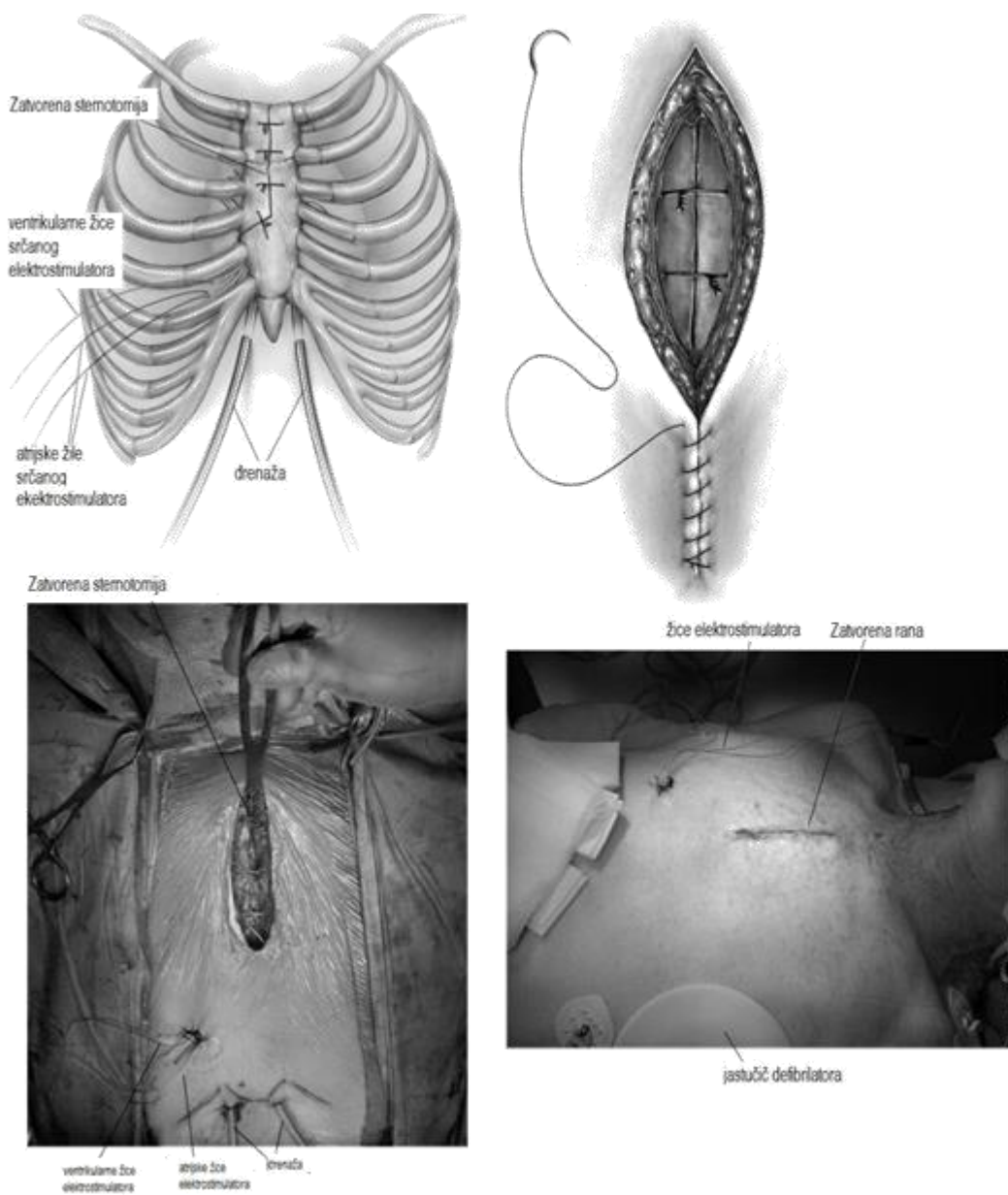
– pogotovo kroz mini torakotomiju, gde je ručno vezivanje gotovo nemoguće

– štedi vreme (korisno u MIAVR gde svaki minut klempe znači puno)

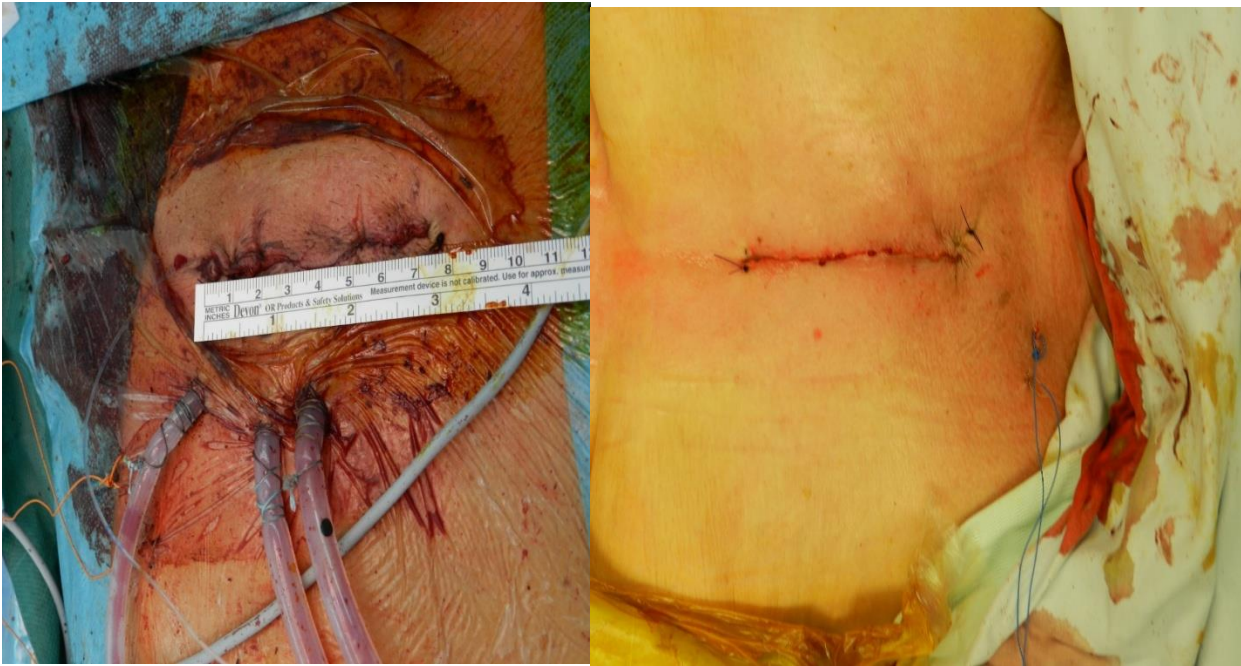
Prednosti CorKnot sistema: brže i dosledno vezivanje, manji rizik od lošeg zatezanja, eliminacija “air knots” precizno pozicioniranje pledžeta, odličan u teškim anatomijama (dubok sinus, mali anul us, kalcifikovana aorta)



Slika 18. Otvoren perikard, pregled operativnog područja na krvarenje. Modifikovano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92) 35

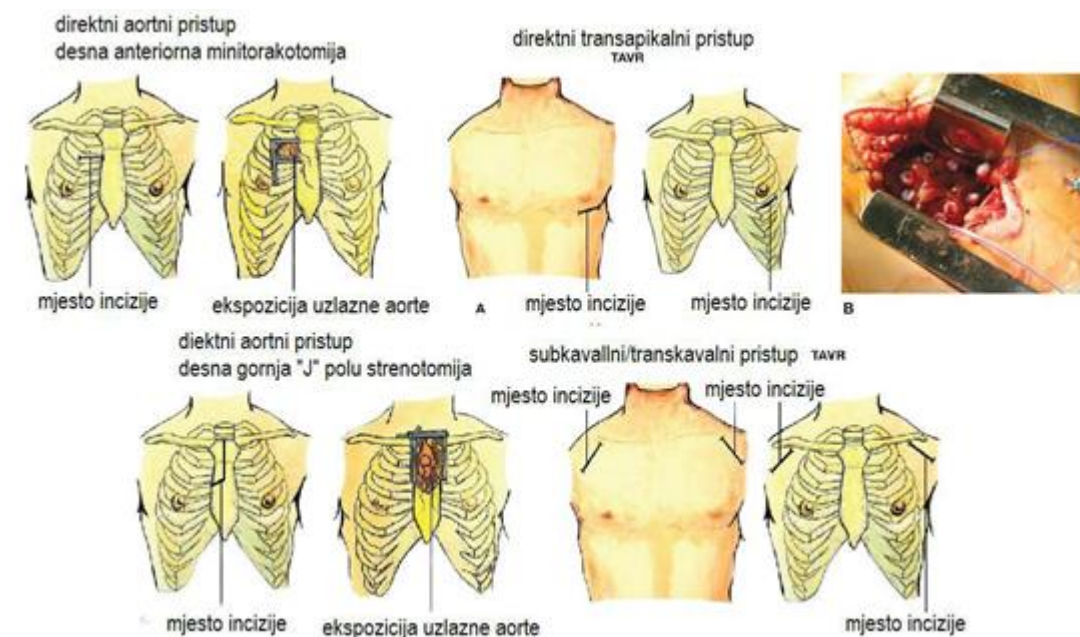


Slika 19,20,21,22. Zatvorena sternotomija, zatvoreno peristernalno tkivo, zašivena koža grudnog koša. Modificirano prema: Shekar PS. Minimal Access Aortic Valve Surgery Through an Upper Hemisternotomy Approach. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010; 15(4): 321-335. (92) 36



Slika 23. Ušivena kožna incizija nakon desne anterolateralne torakotomije

Prema Society of Thoracic Surgeon (STS) baze podataka minimalno invazivni pristup se definiše kao „bilo koju proceduru koja ne zahteva potpunu sternalotomiju i potporu putem kardiopulmonarnog premošćavanja (CPB. engl. Cardiopulmonary Bypass). Jedina procedura koja u potpunosti udovoljava toj definiciji je postupak transkateterske ugradnje aortnog zalistka (TAVR) tj. transkateterske implantacije aortnog zalistka (TAVI, engl. transcatheter aortic valve implantation) uveden za zamenu aortnih zalistaka kod bolesnika visoke životne dobi koji često imaju i niz komorbiditeta koji predstavljaju kontraindiciraju za klasični hirurški zahvat (93). U prethodnom razdoblju TAVR je postao prihvatljiva opcija za tretman visoko rizičnih pacijenata a operativni ishodi kao i 1 godišnje, dvogodišnje preživljenje pacijenata bez značajnih aortnih insuficijencija su slični onima nakon standardnog hirurškog AVR pristupa (94 - 96). Pristupi za TAVI mogu biti: transfemoralni (najčešće upotrebljavani), transkavalni, transapikalni (kod pacijenata bez prikladnih ileofemoralnih krvnih sudova) i transaortni (kad ileofemoralni ili transkavalni pristup nije moguć) (slika 1.26) (97).



Slika 24. Prikaz direktnog aortnog, transapikalnog i transkavalnog TAVR. Modifikovano prema: Ramlawi B, Anaya-Ayala JE, Reardon MJ. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR): access planning and strategies. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2012; 8(2):22-5. (97)

Perkutana aortna balonska valvuloplastika (engl. percutaneous balloon valvuloplasty – BAV) je postupak kojim se jedan ili više velikih balona perkutano umeće unutar stenoziranog aortnog zalistka da bi se smanjio stepen opstrukcije. Preferira se kod mnoge dece i mladih odraslih osoba sa kongenitalnom, ne-kalcifikovanom AS. Obično se ne koristi kao definitivna terapija kod odraslih sa teškom kalcifikovanom AS jer postoji visoki rizik ponovne stenozе i komplikacija tokom procedure (cerebrovaskularni insult...). Ponekad se koristi palijativno kao „most do operacije“ kod pacijenata sa teškom disfunkcijom leve komore ili onih koji su u previsokom perioperativnom riziku da bi podneli operaciju. Izvodi se rutinski kao deo transkateterske zamene aortnog zalistka (114). Transkateterska zamena aortnog zalistka (engl. transcatheter aortic valve replacement – TAVI) je minimalno invazivna tehnika koja uključuje perkutanu inserciju specifično dizajniranog bioprostetičkog zalistka u suženi otvor stenoziranog zalistka koji je prvo proširen balonskom valvuloplastikom. Izvodi se najčešće transfemoralno, ali moguće je i preko apeksa leve komore, arterije subklavije i karotidne arterije (115,116). Metoda je u široj kliničkoj primjeni zadnjih desetak godina, a od prvog TAVI zahvata na bolesniku prošlo je dvadeset godina (Alain Cribier, Rouen, France).

Kod simptomatske aortne stenozе se preporučuje rana intervencija. Jedini izuzeci su oni za koje postoji mala šansa za popravak kvalitete života, preživljenja ili ako postoji povezanost sa konkomitantnim stanjima sa očekivanim životnim vekom manjim od godine dana. Intervencija se preporučuje kod simptomatskih bolesnika sa high-gradient aortnom stenozom bez obzira na

ejekcijsku funkciju leve komore. Odluka o lečenju low-gradient aortne stenozе je zahtevnija. Low-flow, low-gradient aortne stenozе i sačuvana ejakcijska frakcija i njihov ishod nakon SAVR-a i TAVI-ja su i dalje predmet kontroverzi. Intervencija bi se trebala razmatrati samo u onih sa simptomima i značajnom opstrukcijom zalistaka. Normal-flow, low-gradient aortne stenozе i sačuvana ejakcijska frakcija su slične srednje teškoj aortnoj stenozі te se kod njih preporučuje redovne kliničke kontrole i ehokardiografski nadzor (117).

Asimptomatski pacijenti sa teškom AS generalno imaju prihvatljivu prognozu bez zamene zalistaka sa stopom iznenadne smrti manjom od 1% godišnje (10). Intervencija se preporučuje kod onih sa teškom aortnom stenozom i oslabljenom funkcijom leve komore kao i kod onih koji su asimptomatski tokom normalnih aktivnosti, ali razviju simptome tokom testiranja nakon opterećenja. Tretiranje asimptomatske teške aortne stenozе je inače predmet brojnih debata i zahteva pažljivu procenu koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno. Generalno je preporučen watchful waiting i praćenje serijskim ehokardiografijama sa obaveznom intervencijom kada simptomi nastupe (118). Prediktori za razvoj simptoma uključuju kliničke karakteristike, ehokardiografske parametre, LVEF, stepen hemodinamske progresije, rast srednjeg gradijenta >20 mmHg nakon testa opterećenja, tešku hipertrofiju leve komore, udarni volumen, volumen levog atrijuma, ukupno longitudinalno naprezanje i abnormalne vrednosti biomarkera (natriuretski peptidi, troponin) (116).

Kako je većina pacijenata sa AS deo starije populacije, posebna pažnja se mora posvetiti adekvatnosti hepaticke, renalne i pulmonalne funkcije pre nego se preporuči operativni zahvat zamene zalistka (9). Kod ljudi mlađih od 70 godina sa minimalnim brojem komorbiditeta, operativni rizik mortaliteta je manji od 1% u mnogim centrima. Istraživanja pokazuju da se mortalitet kod pacijenata dobi 65> u 30 dana nakon operacije smanjio, pogotovo kod pacijenata dobi 85>. Stoga se odmakla životna dob ne bi trebala smatrati apsolutnom kontraindikacijom za operaciju (119). Perioperativni mortalitet zavisi mnogo od pacijentovog perioperativnog, kliničkog i hemodinamskog stanja. Odluke o daljem lečenju za pacijente niskog operativnog rizika bi trebale biti donešene od strane multidisciplinarnog tima (91).

Kao pomoć pri odabiru ispravne procedure za bolesnike sa AS, koristi se EuroSCORE II (engl. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). To je globalno korišteni model za predviđanje operativnog mortaliteta. Za izračunavanje rizika ulaze starost, pol, NYHA klasifikacija, LVEF, CCS stepen angine, postojanje plućne hipertenzije, nedavnog infarkta miokarda, periferna vaskularna bolest, dijabetes, hronične plućne bolesti, otežana pokretljivost, renalna disfunkcija, prethodne srčane operacije, aktivni endokarditis, kritičnog preoperativnog stanja, hitnost i složenost procedure (120).

Korištenje SAVR-a i TAVI-ja kao komplementarnih opcija liječenja je dozvolilo značajan porast pacijenata podvrgnutih kirurškoj ili transkateterskoj intervenciji u prošlom desetljeću. TAVI je superiorniji konzervativnoj terapiji visokorizičnih pacijenata i nije inferiorniji SAVR-u visokorizičnih pacijenata i onih sa srednjim rizikom, 5 godina nakon zahvata. Zadnja istraživanja pokazuju da TAVI nije inferioran SAVR-u kod niskorizičnih pacijenata 2 godine nakon zahvata (121).

Stopa vaskularnih komplikacija, implantacije pacemakera i paravalvularne regurgitacije je viša kod TAVI-ja nego kod SAVR-a dok su teško krvarenje, akutna ozljeda bubrega, endokarditis i novonastala atrijska fibrilacija češća nakon SAVR-a (122). Većina pacijenata koja se podvrgne TAVI-ju ima brzi oporavak, kraći period hospitalizacije i brzo se vraćaju svojim svakodnevnim aktivnostima. Unatoč koristima, postoji velika varijacija u dostupnosti ovim procedurama širem svijeta (123).

Glavna diskusija pri odabiru intervencije bi trebao biti omjer između očekivanog životnog vijeka i trajnosti novog, prostetičkog zaliska. Očekivani životni vijek varira ovisno o dobi, spolu i prisutnim komorbiditetima. Puno su češće ponovljene intervencije nakon TAVI-ja nego nakon SAVR-a pri kontroli 5 godina nakon zahvata dok se stope degeneracije zalistka ne razlikuju značajno. Dugotrajnost novog zalistka bi trebala biti glavna stavka promišljanja kod pacijenata dobi <75, koji imaju niži intraoperativni rizik i stoga se njima u većini slučajeva preporučuje SAVR. Suprotno, kod pacijenata dobi >75 koji su inoperabilni ili imaju visoki intraoperativni rizik, dugotrajnost nije prioritet pa se preferira TAVI. Unatoč svim preporukama, svakako se odluke vrše individualno, prema specifičnim karakteristikama svakog pacijenta (123).

1.4 Kardiopulmonalni bay pass- Ekstrakorporalni krvotok

Od kraja 19. veka, kada su objavljene prve studije o ekstrakorporalnoj oksigenaciji i cirkulaciji krvi (do kliničke primene), prošlo je prvih 50 godina. Džon Gibbons se smatra zaslužnim za najznačajnije doprinose komercijalizaciji kardiopulmonalnog bajpasa (CPB) u rutinsku kliničku upotrebu. Tokom više od 20 godina eksperimentisanja na psima, razvio je mehanički sistem koji može na kratko vreme zameniti celo srce i pluća. Ovo je koristio 1953. godine kada je izveo prvu operaciju na otvorenom srcu kako bi uspešno zatvorio defekt ventrikularnog septuma (124).

1.4.1 Sistem za vantelesni krvotok

Koncept ekstrakorporalne cirkulacije je da samo krv omogućava hirurгу da mirno operiše u kliničkom okruženju dok se automatski obezbeđuje protok vazduha i krvi do svakog organa. Čovek sa kardiomiocitnim srcem ispušta vensku krv koja se sistemski vraća u srce kako bi stigla tamo. Odatle se venska krv oslobađa ugljen-dioksida, oksigeniše i pod pritiskom pumpa nazad u aortu ili jednu od velikih arterija pacijenta. Sterilne cevi, sudovi, oksigenatori, izmenjivači toplote i senzori, pripremljeni u fabrici, su plastični i metalni (bioinertni) i koriste se za jednokratnu upotrebu, i uključeni su u kardiopulmonalni bajpas (125). Sva tkiva i hirurški instrumenti sa kojima dolazi u kontakt ostaju sterilni, dok se ostatak, uključujući komponente koje su postavljene unutar mašine za srce-pluća, pridodaju pored operacionog stola perfuzionisti. Ostatak sistema se snabdeva (priming) sterilnim rastvorom. Delovi cevi se uklapaju između rotirajućih valjaka, koji ih pritiskom spolja primoravaju da krv prolazi kroz njih. Kiseonik se uvodi u jednu od komora sistema, u kojoj se isušena venska krv oksigeniše tokom kontakta sa kiseonikom, a ugljen-dioksid isparava kroz otvore komore (oksigenerator). Iz oksigenatora, krv se usisava u cevi koje stiskaju rotirajući valjci (valjkasta pumpa), čiji rad dodatno povećava pritisak kretanja krvi. Kako protok prolazi kroz izmenjivač toplote, krv će se hladiti ili zagrevati prema potrebi na osnovu stanja procesa. Sakupljači krvi, elektronski senzori pulsa za očitavanje pritiska i protoka, parcijalni gasni pritisak, temperatura i filteri za zadržavanje gasnih mehurića i malih ugrušaka su svi delovi. Dakle, pravac protoka krvi je: iz desnog atrijuma do dvostepene venske kanile (delimični CPB) ili iz gornje i donje šuplje vene do dve odvojene venske kanile (ukupni CPB) - rezervoar venske krvi - oksigenator - valjkasta pumpa - arterijska kanula - aorta ili jedna od velikih arterija pacijenta. To znači da krv izbegava srce i pluća pacijenta i vraća se, oksigenisana, u arterijski sistem pacijenta. Sistem heparinizacije započet kako bi se izbegla koagulacija krvi unutar ekstrakorporalnog sistema prethodi postavljanju venskih i arterijskih kanila u odgovarajuće krvne sudove pacijenta. Kardiopulmonalni bajpas se stoga izvodi sa razređenom krvlju pacijenta (126,127).

1.4.2 Protok krvi

Protok krvi pri CPB je obično između 2 i 2,5 L/min/m² površine tela. Ovo odgovara potrebama tela koje leži u normotermiji. Hlađenje pacijenta smanjuje potrebe tkiva za kiseonikom, a zatim se protok krvi proporcionalno smanjuje, i obrnuto. Pravilan protok krvi održava srednji arterijski pritisak pacijenta između 50 i 70 mm Hg, što se prati invazivnim arterijskim nadzorom na kontinuiranoj osnovi. Vazodilatacija i zadržavanje krvi u venskom sistemu paralizom kapilara i venula ometaju protok krvi i tretiraju se, privremeno, farmakološkim sredstvima, a spoljašnji gubici krvi se nadoknađuju aspiracijom krvi sa hirurškog polja u venski rezervoar i, kada je potrebno, transfuzijama krvi. Procena protoka krvi i arterijskog pritiska se vrši kontinuirano; periodične provere ukazuju na adekvatnost perfuzije tkiva, u rasponu od deset do petnaest minuta, na osnovu sastava krvi u pogledu kiselo-bazne ravnoteže, hemoglobina i serumskih elektrolita (128-130).

1.4.3 Oksigenacija krvi

Oksigenacija u krvi se vrši korišćenjem mešavine kiseonika 21-50% sa azotom u oksigenatoru. Postoje dva jednostavna puta oksigenacije. U membranskom oksigenatoru, krv i gas su potpuno odvojeni plastičnim membranama za one površine koje su suprotne površini membrane. Razlike u parcijalnom pritisku ugljen-dioksida i kiseonika na dve strane membrane stvaraju difuziju gasa. Dakle, krv se oksigeniše do željenog nivoa parcijalnog pritiska 26,7 KPa, a ugljen-dioksid se oslobađa do nivoa parcijalnog pritiska vazduha. U drugom tipu (bubler) oksigenatora, krv se oksigeniše na kontaktnoj površini gasnim mehurićima. Međutim, jasno je da će se ovde odvijati ista razmena gasova, samo što će se eritrociti oštetiti silama površinskog napona koje deluju na kontaktnoj površini (131). Kontinuirana kontrola oksigenacije se vrši putem senzora prisutnih u sistemu i redovnim proverama uzoraka krvi koji su prošli fazu oksigenacije.

1.4.4 Regulacija temperature

Hipotermija tokom CPB je nameran proces, što znači da smanjuje potrebu za kiseonikom iz tkiva, što zauzvrat sprečava mogućnost oštećenja tkiva putem hipoksije povezane sa hipotermijom. Moguće su tri stepena hipotermije: blaga (32-34°C), umerena (28-30°C), zatim duboka (ispod 20°C). Brzina i nivo hlađenja tela se prate merenjem temperature jednjaka i rektuma konstantnom brzinom. Duboko hlađenje tako da je temperatura ispod 20°C tokom operacija sa naglim prekidom protoka krvi (i posledično protoka krvi u mozgu) je potrebno za hirurške procedure. Potrebno je za procedure na aortnom luku i neke procedure u dečjoj kardiohirurgiji. Pacijentu se navodno dozvoljava 20 do 30 minuta cirkulatornog zastoja tokom kojih se smatra da su sigurni. Zagrevanje se vrši u ekstrakorporalnom sistemu putem izmenjivača toplote; temperature tople vode nisu više od 10 stepeni iznad onih krvi koju tečnost prima, maksimalna dozvoljena temperatura krvi je 39°C, a velike temperaturne razlike mogu izazvati gasne mehuriće i vazdušne embolije (132). Tokom ekstrakorporalne cirkulacije, potrebno je održavati volumen cirkulišućeg hemoglobina iznad 70 g/L, korigovati osmolaritet, kontrolisati diurezu uz pomoć diuretika i kontinuirano regulisati metaboličke poremećaje lekovima (133).

1.4.5 Komplikacije povezane sa EKK-a

Pored toga, uprkos velikom napretku u tehnikama perfuzije i tehnikama zaštite miokarda u srčanoj hirurgiji za ECC, upotreba ekstrakorporalne cirkulacije ostaje odlučujući faktor u morbiditetu operisanih pacijenata. Proširenje područja indikacija u smislu problematičnog područja znači da kardiohirurzi mogu rešavati komplikacije koje nastaju postoperativno kod pacijenata sa brojnim komorbiditetima i u poodmakloj dobi.

1.4.6 "Low cardiac output syndrom" i hipoperfuzija

"Sindrom niskog srčanog izlaza" i hipoperfuziona disfunkcija leve komore koja je teška i duboka je nezavisni faktor rizika koji značajno utiče na ishod hirurških zahvata (134). Ekstrakorporalna cirkulacija i indukcija kardioplegičkog srčanog zastoja tokom operacije koronarnih arterija kod ovih pacijenata mogu predstavljati još jedan nezavisni faktor rizika. Eksperimentalne studije su pokazale da se ove kardiodepresivne akcije oslobađaju tokom reperfuzije, što rezultira proinflamatornim citokinima (135). Zaustavljanje srca kada se srce operiše na mirnom srcu, jer nativna cirkulacija ne funkcioniše na mirnom srcu, dovodi do ishemije. U ishemiji se vazodilatatori poput kalijuma, vodonika, laktata, piruvata i adenzina formiraju iz anaerobnog metabolizma. Ovi agensi izazivaju vazodilataciju arteriola tokom ishemijskog perioda. Kada se obavi bajpas i obnovi srčani protok, dolazi do hiperperfuzije kroz dilatirani vaskularni krevet srca, povećavajući volumen cirkulišuće krvi. Istovremeno, dolazi do poremećaja u mehanizmima autoregulacije. Međutim, sav protok, uključujući i intersticijum iz kapilara, održava se pasivno putem bilo kojeg gradijenta pritiska. To rezultira oštećenjem kapilarne stijenke, povećanom permeabilnošću, kao i transudacijom tečnosti u intersticijum, što se manifestuje kao oticanje samog srčanog mišića. Tokom ishemijskog perioda, miokardne ćelije postaju povređene i reaguju anaerobnim metabolizmom. U ovom stanju, nakon reperfuzije i hiperoksije, ćelija se sada suočava sa prekomernom količinom kiseonika koju ne može iskoristiti. Lipidni metabolizam je tada poremećen, uglavnom u ćelijskim membranama. Na ovaj način se formiraju proizvodi koji dovode do slobodnih radikala. Oni se sastoje od atoma i molekula koji imaju jedan ili više nesparenih elektrona u spoljašnjoj orbiti. Konkretno, to su: superoksidni radikal, peroksidni anjon, vodonik-peroksid, hidroksilni radikal, lipidni radikal, peroksi radikal. Taj nesporeni elektron ih čini reaktivnim i tako izaziva oštećenje homeostatskih mehanizama i same ćelije putem lipidne peroksidacije, što potencijalno rezultira oštećenjem ishemijskog tkiva tokom reperfuzije. Lokalno hlađenje srčanog mišića i zaštita miokarda kardioplegičkim rastvorom je neophodno kako bi se izbegla ishemija tokom srčanog zastoja i njegovog rezultirajućeg reperfuzionog sindroma (136). Međutim, geometrija pogođene leve komore je promenjena, a koronarne arterije kod ovih najtežih pacijenata mogu pokazati izražene (teško začepljene) pa čak i teške stenotične promene (137), što potencijalno rezultira asimetričnom isporukom kardioplegičkog rastvora sa suboptimalnom zaštitom prethodno kompromitovanog miokarda.

1.4.7 Plućne komplikacije

Pacijenti sa ECC u neposrednom postoperativnom toku pokazuju stepen smanjenja funkcije pluća zbog plućnih komplikacija. Iako većina pacijenata pati od toga u subkliničkoj fazi, oko 10 procenata pacijenata koji se podvrgavaju operaciji pokazuje klinički primetnu respiratornu insuficijenciju. Sveobuhvatni pregled hirurških koronarnih pacijenata pokazao je da se ARDS razvio u oko 2% slučajeva u neposrednom postoperativnom toku (135), kako je navedeno u literaturi. Postoperativna plućna insuficijencija-klasični znaci: smanjena saturacija kiseonika u arterijskoj krvi, smanjena statička i dinamička usklađenost, povećan otpor plućnih krvnih sudova. Promene u permeabilnosti na nivou plućne kapilarne mreže odgovorne su za hipoksemiju i smanjenu usklađenost, jer voda i plazma proteini infiltriraju plućni intersticijum i alveolarni prostor. Rezultirajuća inaktivacija surfaktanta stvara lokalizovane atelektatične lokacije sa pojačanim intrapulmonalnim šantom krvi. Slični mehanizmi koji dovode do respiratorne insuficijencije nakon srčane hirurgije i ECC deluju kao osnovna ARDS patologija. Proinflamatorne kaskade (komplementarni sistem, citokini), a posebno one koje uključuju faktor nekroze tumora-alfa, IL-6, IL-8 i elastazu, promovišu oštećenje permeabilnosti plućnih kapilara. Za slučajeve u kojima nema direktnog izlaganja pacijenta ECC-u, postoji mnogo mehanizama za razvoj postoperativnih plućnih komplikacija sekundarnih hirurškom zahvatu koji su mogući zbog direktnih efekata hirurške traume, uključujući otvaranje sternuma, otvaranje pleuralnih prostora i lokalno hlađenje srca ledom. Ali ECC je faktor rizika povezan sa plućnim komplikacijama. Postoperativne komplikacije mogu biti uzrokovane kontaktom krvi sa stranom površinom, hipotermijom, a posebno ishemijom i reperfuzijom srca i pluća. Trenutno se samo pretpostavlja da OPCABG hirurgija može rezultirati manjim obimom plućnih komplikacija (138-140).

1.4.8 Poremećaj bubrežne funkcije

Ekstrakorporalna cirkulacija izaziva prolazni poremećaj bubrežne funkcije. Kod pacijenata sa preoperativno normalnom bubrežnom funkcijom većina pacijenata razvija ovo na klinički nepoznat način, dok manje od 1% pacijenata razvija klinički evidentnu bubrežnu insuficijenciju (136). Da bi došlo do razvoja akutne bubrežne insuficijencije u uslovima hirurškog ECC-a, mogući etiološki faktori mogu biti: nepulsatilni protok tokom ECC-a, oslobađanje inflamatornih medijatora (uključujući endotelin, elastazu i slobodne radikale), hipotermija, bubrežna hipoperfuzija i oslobađanje hemoglobina iz povređenih eritrocita. Vreme koje je pacijent proveo na mašini za ekstrakorporalnu cirkulaciju direktno korelira sa učestalošću bubrežne slabosti kod pacijenata koji se

podvrgavaju operaciji (137). Oštećenje bubrežne funkcije je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta nakon ekstrakorporalne cirkulacije kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom nakon postoperativne intraoperativne nege. Bubrežna insuficijencija kod pacijenata sa preoperativno registrovanom manjom bubrežnom insuficijencijom uzrokuje 4 puta povećan rizik od razvoja bubrežne slabosti koja zahteva dijalizu u postoperativnom toku u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Stopa smrtnosti kod pacijenata koji su razvili postoperativnu bubrežnu insuficijenciju koja zahteva dijalizu opisana je od 7% do 38% (135).

1.4.9 Neurološke komplikacije

Rizik od moždanog udara u slučajevima nakon konvencionalne kardijalne hirurģije je otprilike 1% kod pacijenata koji su operisani u šestoj deceniji života. On se udvostručuje sa svakom narednom decenijom života hirurģskih pacijenata. Faktori rizika za razvoj neuroloških komplikacija uključuju: prethodni cerebrovaskularni incident; smanjenje funkcije leve komore; nestabilna angina; hitna operacija (77,78). Lečenje ove komplikacije rezultira relativno produženim hospitalizacijama i visokom stopom smrtnosti. Trajanje boravka u jedinici intenzivne nege produžava se sa prosečnih 2-3 dana na 25 dana i do 20% smrtnosti. Neurološke komplikacije uzrokuju 18-25% svih fatalnih postoperativnih smrti (konvencionalna kardijalna hirurģija). Ključni mehanizmi neuroloških događaja uzrokovanih kardijalnom hirurģijom sa kardiopulmonalnim bajpasom uključuju epizode mikroembolizacije iz uzlazne aorte. Bowles i kolege, koji su ispitali učestalost mikroembolijskih događaja, utvrdili su da se oni najčešće javljaju tokom manipulacije uzlaznom aortom, posebno tokom kanulacije i na početku ekstrakorporalne cirkulacije pre nego što se aorta stegne (141). Drugi potencijalni uzroci cerebralnog oštećenja nakon konvencionalne bajpas hirurģije uključuju nizak srednji pritisak ne-pulsatilnog protoka, povećanu ekstracelularnu tečnost u intrakranijalnom prostoru i mikroskopske vazdušne mehuriće.

1.5 Sistemiški inflamatorni odgovor tokom EKK-a

Sindrom je prvi put prijavljen 1981. godine kada su Kirklin, njegovi saradnici i drugi nazvali ga post-perfuzionim sindromom i zaključili da je SIRS izazvan srčanom hirurgijom urađenom korišćenjem ekstrakorporalne cirkulacije. Hirurška trauma, ishemija/reperfuzija, endotoksemija i aktivacija ćelija kroz kontakt ćelijskih komponenti sa stranom površinom ekstrakorporalnog cirkulacionog sistema su neki od patofizioloških puteva koji pokreću sistemski inflamatorni odgovor (142). Primarne kliničke manifestacije sistemskog inflamatornog odgovora nakon svih kardijalnih operacija izvedenih sa ekstrakorporalnom cirkulacijom uključuju groznicu, poremećaj periferne vaskularne otpornosti i hipotenziju. Povišeni inflamatorni markeri sa njihovim odgovorom na inflamaciju i bolest mogu se zabeležiti u postoperativnom periodu prema C-reaktivnom proteinu, lipopolisaharid-vezujućem proteinu i prokalcitoninu (143-145).

1.5.1 Aktivacija komplementa

Komplementni sistem je kaskadni sistem koji se može aktivirati na klasičan ili alternativan način. Anafilatoksin C3a i C5a čine proizvode komplementne kaskade. Oni su snažni aktivatori leukocita i trombocita, povećavaju propustljivost kapilara, izazivaju vazodilataciju i proizvode histamin, slobodne radikale i lizozomske enzime. Takođe, terminalni komplementni kompleks C5b-9 aktivira leukocite i endotelne ćelije. Prethodne studije na pacijentima koji su primali kardiopulmonalni bajpas pokazale su pozitivnu korelaciju između postoperativno povišenih nivoa C3a i rizika od postoperativnih komplikacija, posebno produžene mehaničke ventilacije (140). Kontakt između krvi i strane površine kardiopulmonalnog bajpas sistema je uobičajen mehanizam aktivacije komplementa. Ekstrakorporalna cirkulacija ostaje primarni stimulan za aktivaciju komplementnog sistema.

1.5.2 Aktivacija leukocita i endotelnih ćelija

Aktivacija leukocita i endotelnih ćelija je takođe istaknuti aspekt patofiziološkog procesa aktivacije inflamatornog odgovora koji će na kraju rezultirati oštećenjem organa i organskih sistema. Aktivirani leukociti će se vezati za adhezijske molekule na mononuklearnim ćelijama u ovom procesu. Aktivirani leukociti zatim migriraju iz zida krvnog suda u parenhim ciljnog organa nakon vezivanja. Oni oslobađaju proteaze, slobodne radikale i leukotriene koji uništavaju parenhim organa. Nakon ekstrakorporalne cirkulacije, aktivacija leukocita i ekspresija adhezijskih molekula je

potvrđena u mnogim studijama (146). Eksperimentalni podaci na životinjama pokazali su da interakcija leukocita i endotela posreduje značajnu ulogu u perioperativnoj ishemijsko-reperfuzionoj povredi pluća i miokarda (147,148). Veruje se da je aktivacija leukocita stimulirana ekstrakorporalnom cirkulacijom; međutim, pretpostavljeni osnovni mehanizam je hirurška trauma. Endotelna ekspresija adhezijskih molekula je centralni aspekt sistemskog inflamatornog odgovora, zajedno sa aktivacijom leukocita. Cirkulišući rastvorljivi adhezijski molekuli su kvantifikovani nakon kardijalne hirurgije sa ili bez kardiopulmonalnog bajpasa. Nalazi su bili nedosledni kao ishod. Dok su Boldt i drugi pokazali smanjenu ekspresiju rastvorljivih endotelnih leukocitnih adhezijskih molekula (ELAM-1), ICAM-1 i vaskularnih adhezijskih molekula (VCAM-1) kod dece koja su prošla kardiopulmonalni bajpas, dok kod odraslih nisu otkrivene promene, dok drugi autori izveštavaju o značajnom povećanju ICAM-1 24 sata nakon kardiopulmonalnog bajpasa kod odraslih pacijenata (148). E-selektin, P-selektin i ICAM-1 su među rastvorljivim adhezijskim molekulima koji su procenjeni nakon obe hirurške procedure. U randomizovanoj populacijskoj studiji iz Matate, E-selektin se značajno povećao 8 sati nakon operacije pod kardiopulmonalnim bajpasom.

1.5.3 Oslobađanje citokina

Citokini su peptidi ili glikoproteini. Oni olakšavaju povratne puteve između različitih populacija leukocita i između leukocita i parenhimskih ćelija. Citokini su važni regulatori nespecifičnih i antigen-specifičnih imunih odgovora. Tumor nekrozni faktor (TNF) je proinflamatorni citokin koji izražavaju neutrofili, monociti i endotelne ćelije. TNF izaziva aktivaciju leukocita i posreduje ekspresiju gena adhezijskih molekula u endotelnim ćelijama. Dakle, pretpostavlja se da je TNF od primarne važnosti u lokalnim i sistemskim inflamatornim odgovorima. Takođe utiče na hemostatske mehanizme. Tumor nekrozni faktor izaziva hiperdinamički cirkulatorni odgovor, izražava se kao tahikardija i smanjena periferna vaskularna otpornost i može imati negativan inotropni efekat. Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji za kardiopulmonalni bajpas, objavljeni rezultati studija pokazuju povećanje nivoa TNF i nivoa TNF receptora. Pošto je oslobađanje TNF posledica povrede zbog ishemijsko-reperfuzione povrede, a ne ekstrakorporalne cirkulacije (149). Interleukin (IL)-6 poseduje proinflamatorne i antiinflamatorne aktivnosti. IL-6 stimuliše oslobađanje kortizola kroz aktivaciju hipotalamičko-hipofizne ose. Suprotno tome, sprečava sintezu dodatnih proinflamatornih citokina kao što su TNF i IL-1. Svaka objavljena studija izveštava o perioperativnom i postoperativnom oslobađanju IL-6. Rezultati ove studije otkrili su oslobađanje IL-6 ne samo zbog ekstrakorporalne cirkulacije i ishemijskih reperfusionih lezija, već i u vezi sa operativnom traumom. Zbog svoje hemotaktičke aktivnosti, interleukin (IL)-8 promovise nakupljanje

neutrofila prema mestu inflamatornog odgovora. IL-8 indukuje aktivaciju leukocita i endotelnih ćelija. Visoki nivoi IL-8 su prijavljeni u miokardu pacijenata koji su operisani nakon ECC (89). Kawamura je pokazao korelaciju između vremena ishemije, stepena oštećenja miokarda i nivoa IL-8 kod pacijenata operisanih uz pomoć ECC još 1993. godine (90). Wan opisuje pacijente koji su operisani u uslovima ECC i pokazuju značajnu mobilizaciju IL-8, a njihov nivo IL-8 odgovara koncentraciji troponina I u postoperativnom periodu. Na osnovu ovih informacija, zaključujemo da IL-8 ispoljava aktivnost sličnu TNF-u, a njegova koncentracija je direktno pogođena stepenom oštećenja miokarda tokom operacije. IL-10 (interleukin)-10 je antiinflamatorni citokin. On inhibira generisanje proinflamatornih citokina. Yang je u objavljenoj studiji pokazao da endogeno oslobođen IL-10 ograničava reperfuziono oštećenje miokarda (150,151). U istraživanju o oslobađanju ovog citokina kod pacijenata lečenih na dva načina, Wan i Diegeler su pokazali značajno povećane nivoe IL-10 kod pacijenata lečenih ECC. Ovo bi moglo potvrditi očekivanje da ishemijska reperfuziona trauma podstiče proizvodnju ovog citokina. Potrebne su dodatne, obimne eksperimentalne studije kako bi se definitivno utvrdio zaštitni efekat IL-10 u smanjenju oštećenja izazvanog inflamatornim odgovorom.

1.5.4 Endotelijalni faktor rasta

Endotelijalni faktor rasta (EGF) je proteinski kompleks koji stimuliše angioneogenezu i neovaskularizaciju, inhibira intimalnu hiperplaziju i pokazuje kardioprotektivna svojstva. Hipoksija i vaskularna trauma stimulišu oslobađanje EGF. Objavljena studija ukazuje na uvećanje vrednosti EGF u serumu bolesnika operisanih uz upotrebu EKK. Pretpostavlja se da je oslobađanje EGF značajno za endotelijalizaciju graftova (152).

1.5.5 Funkcija celularnog imunskog odgovora

Postoje jasni dokazi da su i ćelijski i humoralni imunski odgovor oštećeni kod bolesnika operisanih uz upotrebu ekstrakorporalne cirkulacije. Pa je tako Nguyen pokazao da je odnos CD8+ supresornih T ćelija i CD4+ helper T ćelija pomeren u pravcu CD8+ limfocita. Pored toga, aktivnost citotoksičnih T limfocita i killer ćelija ostaje oštećena do trećeg postoperativnog dana (153). Druge studije su pokazale da kontakt krvi sa organizmu stranom površinom ekstrakorporalnog krvotoka prouzrokuje ovakav oblik poremećaja ćelijski posredovanog imunog odgovora. Diegeler je ispitivao podvrste T limfocita kod bolesnika operisanih konvencionalnom, OPCABG i MIDCAB metodom.

Pronašao je da se četiri sata nakon operacije broj CD4+ hepler T ćelija smanjio u sve tri grupe, kao i da je došlo do redukcije odnosa CD4+/CD8+ (93) . Nije registrovana značajna razlika između tri grupe ispitanika. Ovakvi rezultati se mogu objasniti pretpostavkom da je hirurška trauma glavni uzrok poremećaja imunske regulacije.

1.5.6 Oksidativni stres

Aktivirani leukociti, kao i ishemično tkivo oštećeno tokom reperfuzije mogu osloboditi slobodne kiseonične radikale. Slobodni kiseonični radikali remete funkciju antiproteaza i, stoga, remete proces inhibicije elastaze. Dokazano je da se slobodni radikali produkuju i oslobađaju tokom kardiohirurških procedura sa ekstrakorporalnim krvotokom (151) .

Nakon ekstrakorporalnog krvotoka dolazi do značajnog porasta hidroperoksidaza i nitrotirozina. Wildhirt i sar. su istraživali nivo malondialdehida koji se može pronaći u plazmi i miokardnom tkivu posle kardiohirurgije. Nakon klasičnih operacija nivo malondialdehida bio je značajno viši nego preoperativno. Gore navedene studije nisu, ipak, jasno pokazale da li su EKK ili ishemijsko reperfuziona oštećenja, ili oba faktora u kombinaciji odgovorni za nastanak oksidativnog stresa nakon konvencionalne kardiohirurgije.

1.5.7 Koagulacioni sistem

Kontakt krvi sa organizmu stranom površinom sistema za EKK direktno aktivira trombocite i faktor XII koagulacionog sistema. Aktivirani trombociti oslobađaju tromboksan A2 koji prouzrokuje zatim njihovu agregaciju. Faktor XIIa i XIIb aktiviraju koagulacioni sistem i sistem komplementa, ali i leukocite i endotelne ćelije. Međutim, sa druge strane, izlaganje organizma bolesnika ekstrakorporalnoj cirkulaciji vodi i povećanoj fibrinolizi. Procesi koagulacije i fibrinolize su u bliskoj i uzajamnoj interrekciji sa inflamatornom kaskadom. Kombinacijom efekata ovih procesa dolazi do lezije kapilara i posledične ekstravazacije tečnosti (154).

1.6 Bezšavna aortna valvula – Perceval valvula

Teška stenoza aortnog zaliska je uobičajena srčana bolest među starijom populacijom. Zbog sve starijeg uzrasta stanovništva u zapadnom svetu došlo je do povećanja prevalencije pacijenata sa

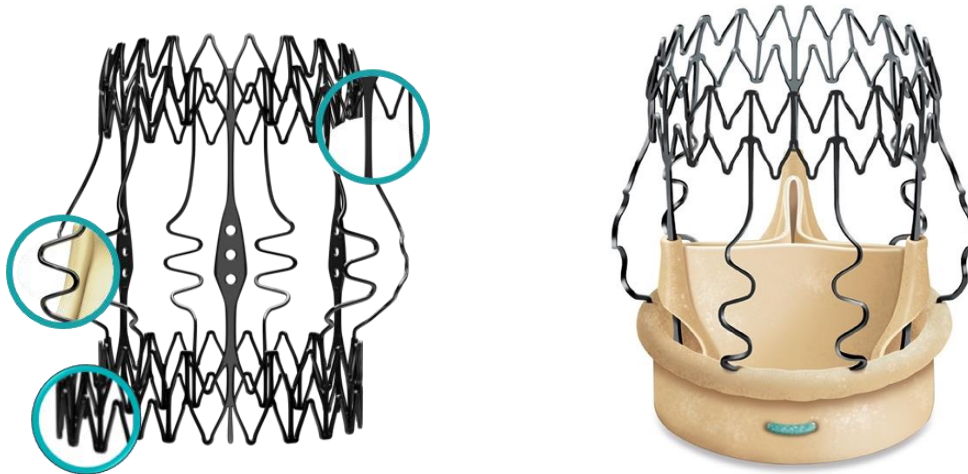
valvularnom srčanom bolešću koji ispunjavaju uslove za hiruršku zamenu zaliska (engl. aortic valve replacement - AVR) (1). AVR je metoda izbora za lečenje stenozе aortnog zaliska kada postoji teška aortna stenozа ($AVA \leq 1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) i simptomatska ili asimptomatska stenozа sa disfunkcijom leve komore, ili u kombinaciji sa drugim kardiohirurškim zahvatom kada je to potrebno. Međutim, smatra se da čak 25% pacijenata upućenih na hirurški zahvat AVR ima previsok rizik za operaciju (155). Poslednjih nekoliko godina bešavne bioproteze aortnog zaliska razvijene su za olakšavanje hirurškog postupka AVR-a, smanjenje trajanja klemovanja aorte i vremena kardiopulmonalnog bajpasa (engl. cardiopulmonary bypass - CPB) kao i smanjenje smrtnosti i morbiditeta. Jedan od njih je i Perceval (Corcym, Italy) bešavni biološki zalistak koji se koristi u kliničkoj praksi već više od 10 godina. Implantiran je u više od 22.000 pacijenata širom sveta. Implantacija bioproteze Perceval je alternativa uobičajenom AVR za rizične pacijente sa aortnom valvularnom bolešću (156).

Perceval bešavna valvula je biološka proteza kreirana da zameni oboleli, nativni, aortni zalistak ili nefunkcionalni veštački aortni zalistak, hirurškim putem. Ovu biološku protezu čine 3 dvoslojna listića izrađena od goveđeg perikarda i samoekspandirajući stent na koji su listići postavljeni, a koji je izrađen od nitinola, legure nikla i titanijuma (Slika 1a).

Stent se sastoji od dva prstena (proksimalnog-ulaznog i distalnog-izlaznog) i devet oslonaca koji ih povezuju (6 odgovaraju Valsalvinim sinusima, a preostala 3 komisurama).

Na proksimalnom prstenu nalaze se "suknja" stenta i ušice koje pomažu preciznom pozicioniranju valvule u toku implantacije.

Sve ove strukture zajedno daju potporu valvuli i zadržavaju je na implantiranom mestu te na taj način isključuju potrebu za dodatnim šavovima što je jedan od osnovnih benefita korišćenja ove bioproteze. Poslednje, ali ne manje važno vezano za izradu ove valvule treba istaći da je stent prekriven tankim slojem Carbofilma™ koji povećava biokompatibilnost ove proteze kroz redukciju zapaljenske reakcije tkiva i podsticanje procesa endotelizacije (Slika 1b).



Slika25a. Izgled Perceval zaliska sa žičanim stentom-tačke oslonca na ascendentnu aortu i koren aorte , Preuzeto -<https://corcym.com/devices/aortic/US/perceval>



Slika25b. Izgled Perceval zaliska sa žičanim stentom. Preuzeto - <https://www.mddionline.com/cardiovascular/livanova-launches-perceval-plus-valve-in-europe>

Perceval biološka valvula proizvodi se u 4 veličine:

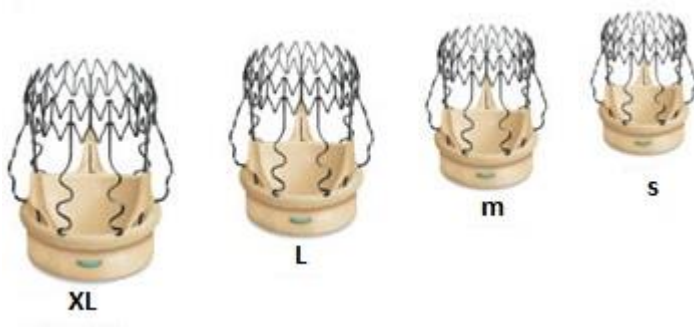
S (small) - mala, za dijаметar aortnog anulusa pacijenta u opsegu 19-21mm

M (medium) - srednja, za dijаметar aortnog anulusa pacijenta u opsegu 21-23mm

L (large) - velika, za dijаметar aortnog anulusa pacijenta u opsegu 23-25mm i

XL (extra large) - veoma velika, za dijаметar aortnog anulusa pacijenta u opsegu 25-27mm

Njihove visine su redom: 31mm, 33mm, 33,5mm i 37,5mm (Slika 2, Tabela1).



Slika26. Dostupne veličine Perceval proteza. Preuzeto - <https://sale.techve.top/products.aspx?cname=perceval+sutureless+valve&cid=212&url=https://nmc.c.ac.in/bucc.php>

Veličina	Dijametar anulusa (mm)	Dijametar ST spojnice (mm)
S	19-21	$\leq 24.7-27.3$
M	21-23	$\leq 27.3-29.9$
L	23-25	$\leq 29.9-32.5$
XL	25-27	$< 32.5-35.1$

Tabela1. Dimenzijama anulusa i sino-tubularne (ST) spojnice aorte u odnosu na veličinu proteze

1.6.1 Indikacije

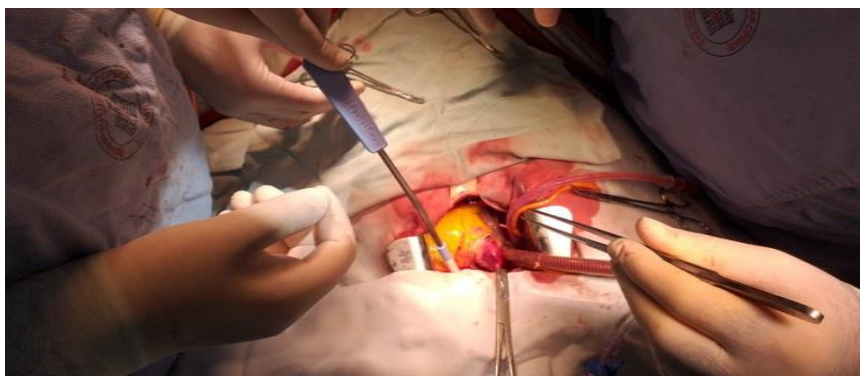
Upotreba Perceval biovalvule indikovana je kod adultnih pacijenata starijih od 65 godina sa potvrđenom bolešću nativnog aortnog zaliska (stenoza/insuficijencija) ili sa ranije implantiranom aortnom protezom koja ima neadekvatnu funkciju te kao takva zahteva zamenu (157).

Kontraindikacije za primenu proteze su: od ranije poznata preosetljivost na legure nikla ili kobalta, proširen aortni koren - odnos sinotubularne juncije i dijametra aortnog anulusa veći od 1.3 (utvrđeno preoperativnim UZ pregledom), aneurizmatско proširenje ili disekcija ascendentne aorte. *Takođe* upotreba Perceval biološke valvule ne preporučuje se kod pacijenata sa dijametrom aortnog anulusa < 19mm ili > 25mm, sa urođenom bikuspidnom aortnom valvulom i asimetrijom Valsalvinih sinusa, kod kojih postoji povećani rizik od nastanka ubrzane kalcifikacije biovalvule usled poremećaja metabolizma kalcijuma, hronične bubrežne insuficijencije ili upotrebe hronične medikamentozne terapije preparatima koji sadrže kalcijum.

1.6.2 Hirurška tehnika

Hirurška incizija podrazumeva klasičnu medijalnu sternotomiju ili neku od minimalno invazivnih metoda - gornju ministernotomiju ili desnu minitorakotomiju.

Kanulacija se vrši u nivou distalnog dela ascendentne aorte ili proksimalnog dela aortnog luka jer implantacija Perceval bioproteze, sa ciljem obezbeđivanja dovoljnog prostora za njenu komfornu implantaciju, zahteva nešto distalniju aortotomiju nego što je uobičajeno.



Slika27. Pristup aortnoj valvuli kroz desnu prednje-lateralnu torakotomiju (Slika iz operacione sale Klinike za Kardiohirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije)

Poprečna aortotomija se takođe učini distalnije nego uobičajeno jer bi, u slučaju proksimalnije učinjene aortotomije, izlazni deo stenta bioproteze, mogao da ometa njeno kasnije zatvaranje.

Nakon učinjene aortotomije, kako bi se omogućila bolja vizualizacija i lakše pozicioniranje bioproteze, mogu se postaviti tri podržna šava (Slika27).

Sledeći, veoma važan korak koji doprinosi pravilnom, ujednačenom širenju (ekspanziji) svih delova stenta, jeste ekscizija listića nativne valvule i dekalifikacija.

Pri vršenju ovog postupka treba voditi računa o izbegavanju nastanka anularnih defekata, naročito u nivou komisure levog i nekoronarnog kuspisa, koji bi korišćenje Perceval valvule učinili nemogućim (158).

Perceval valvula ima dijametar koji postaje jedinstven tek onog momenta kada se adaptira prema veličini aortnog anulusa pacijenta. Iz tog razloga merači Perceval biovalvule imaju dva kraja – intra i supraanularni.

Prava veličina bioproteze jeste ona čiji merač svojom intraanularnom providnom “glavom“ lako prolazi kroz aortni anulus ka levoj komori, dok bela, supraanularna “glava“ ostaje iznad aortnog anulusa (Slika4).



Slika 28. Merači za određivanje veličine Perceval proteze Preuzeto - [https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770\(18\)30277-5/abstract](https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770(18)30277-5/abstract)

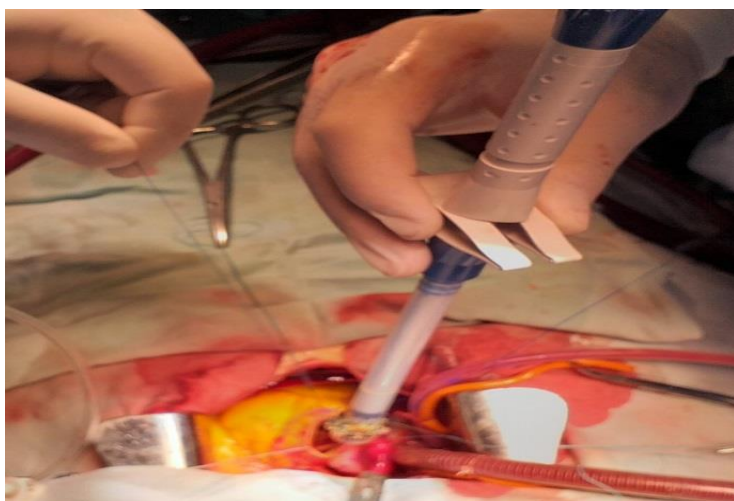
Nakon što je utvrđena potrebna veličina Perceval valvule kutija iste se otvara i, vodeći računa o očuvanju sterilnosti, priprema za upotrebu. To podrazumeva da proksimalni i distalni prsten

biovalvule bivaju kolabirani nakon čega se u tom obliku ona čuva u toplom fiziološkom rastvoru sve do implantacije.

Postavljanje tri vodeća šava važno je za pravilno pozicioniranje biovalvule. Mesto postavljanja svakog od njih jeste središnja tačka između dve komisure, na jednakoj međusobnoj udaljenosti, u najnižu tačku - nadir sinusa valvule.

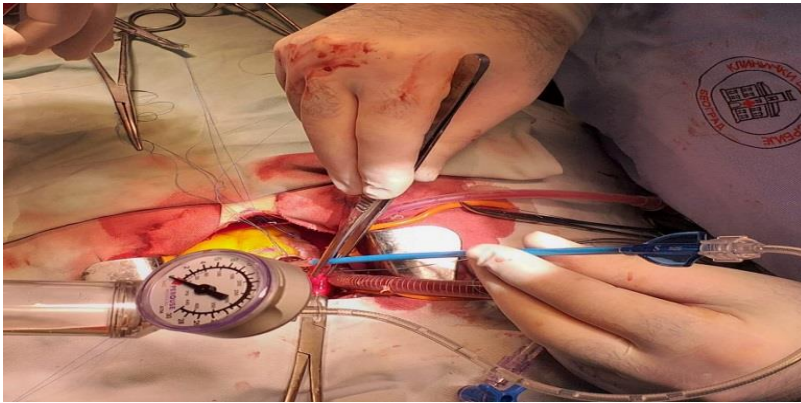
Po postavljanju vodećih šavova, držač na kojem se nalazi biovalvula se spušta u aortni anulus. Zatim sledi oslobađanje ulaznog i izlaznog dela bioproteze. (slika 29)

Sa ciljem potvrde prave veličine, tačnog pozicioniranja i potpune ekspanzije neophodno je proveriti sledeće: da li koaptaciona linija kuspisa formira “znak Mercedesa”, ravan koaptacije kuspisa, anulus, LVOT, međusobnu paralelnost oslonaca stenta (159).



Slika 29. Spuštanje Perceval valvule sa kolapserom u adekvatnu intraanularnu poziciju (Slika iz operacione sale Klinike za Kardiohirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije)

Balon dilatacija obezbeđuje bolju adaptaciju i optimalno zaptivanje valvule na nativni aortni anulus.



Slika 30. Naduvavanje balona i fiksiranje konačnog položaja Perceval zaliska (Slika iz operacione sale Klinike za Kardiohirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije).

Balon se naduva na 4 atmosfere, drži u poziciji 30 sekundi, a paralelno se obezbeđuje kontinuirani mlaz toplog fiziološkog rastvora (37 °C) u aortni koren kako bi se dodatno osiguralo optimalno zaptivanje valvule i njeno učvršćivanje za anulus. (Slika30).

Učini se šav aortotomije i, pre konačnog vezivanja čvora šava, deaeracija čime se prevenira potencijalna vazдушna embolija. Nakon toga se aorta konačno može zatvoriti, a aortna klema u potpunosti ukloniti (160).

2 CILJEVI

1. Uporediti preživljavanje bolesnika između dve grupe pacijenata kod koji je učinjena zamena aortne vulavule bezšavnom protezom i konvencionalnom bioprotezom;
2. Pokazati da postoji smanjeno operativno vreme i vreme intrahospitalnog boravka bolesnika kod kojih je implantirana bezšavna proteza u odnosu na drugu (kontrolnu) grupu pacijenata;
3. Utvrditi odnos perioperativnih i kasnih postoperativnih komplikacija kod obe grupe pacijenata

3 MEDODOLOGIJA

Ovo je studija kontrola i slučajeva (eng. Case-control study) zasnovana na prospektivno održavanom registru unutar ustanove, sa standardizovanim prikupljanjem podataka i protokolima praćenja. Iako je analiza sprovedena retrospektivno, svi klinički, operativni, i kontrolni podaci su prikupljeni u realnom vremenu kao deo rutinske prakse ustanove koristeći standardizovane protokole. Ovaj pristup se poklapa sa preporukama za opservaciona istraživanja opisanim u izjavi STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Između jula 2017. i marta 2021., 512 pacijenata koji su podvrgnuti hirurškom AVR (aortic valve replacement) koristeći bioprotetske valvule u našoj ustanovi su bili uključeni. Posle primene studijskih inkluzivnih i ekskluzivnih kriterijuma, 233 uzastopna pacijenta su identifikovani za analizu, uključujući 74 koji su dobili Perceval bezšavnu valvulu (bezšavna grupa) i 159 koji su dobili konvencionalnu stentovanu biološku valvulu (stentovana grupa). Studija nije uključila randomizaciju ili sklonost ka poklapanja. Izbor da se implantira bezšavna valvula je vodjena radije prema anatomskoj izvodljivosti i dostupnosti proteza nego prema nasumičnim raspodelom. Pacijenti su bili selektovani za bezšavnu implantaciju aortne valvule na osnovu, kako protokola ustanove, tako i anatomske podobnosti za Perceval protezu. Kriterijum pogodnosti je uključivao dijametar aortnog anulusa između 19 do 27 mm (mereno pri intraoperativnom određivanju veličine ili preoperativnog imidzinga), morfologiju trikuspidalne valvule u većini slučajeva, odsutnosti ekstenzivne kalcifikacije anulusa ili korena, neproširene ascendentne aorte (<40 mm), o neznčajne sinotubularne juncije (STJ) diskrepance (STJ/annulus odnos $\leq 1.3-1.5$). Krajnje odluke su donete intraoperativno, zasnovano na hirurškoj proceni i dostupnosti bezšavne proteze. Pacijenti koji nisu odgovarali ovim anatomske preduslovima ili su zahtevali kompleksne procedure na aortnom luku, tretirani su konvencionalnim šavnim bioprotezama. Ova studija je odobrena od strane Etičkih Komiteta UC Kliničkog Centra Srbije (protocol code:111/8, date of approval: 6 April 2021) i Medicinskog Fakulteta, Univerziteta u

Beogradu (protocol code: 17/I-19, date of approval: 12 January 12 2023). Pisani informisani pristanak je dobijen od svih pacijenata.

Kriterijumi uključivanja:

- indikacije za elektivnu AVR sa bioprotezom (totalnom sternotomijom, mini-sternotomijom, ili desnom prednjom mini-torakotomijom);
- Starost >65 godina;
- Teška AS prema New York Heart Association (NYHA) class \geq II simptomi;

- Kritična aortna stenoza na preoperativnoj ehokardiografiji: aortic valve area ≤ 1.0 cm² (ili indexed area < 0.6 cm² /m²), mean gradient > 40 mmHg, peak velocity > 4 m/s, or Doppler velocity index < 0.25 ;
- Odnos dijametara sinotubularna junkcija : anulus ≤ 1.3 ;
- Dimenzije aortnog luka pogodne za Perceval zalistak (anulus 19–27 mm);
- Potpisan informisan pristanak.

Kriterijumi isključivanja:

- Hitan slučaj
- Konkomitantne procedure osim CABG (npr. druge valvularne ili operacije ascendentne aorte);
- Prisustvo aneurizme ascendentne aorte ili disekcija;
- Kongenitalne unikuspidne ili bikuspidne aortne valvule (Sievers type 0);
- Odnos dijametara sinotubularna junkcija : anulus > 1.3 ;
- Veličina aortnog anulusa < 19 mm or > 27 mm;
- Istorija ST-elevacione miokardne infarkcije (STEMI), non-ST elevacione miokardne infarkcije (NSTEMI) ili šlog u poslednjih 30 dana ;
- Aktivan endokarditis, miokarditis, ili sepsa;
- Kardiogeni šok koji zahteva mehaničku potporu;
- Poznate alergije na nikl ili legure nikl-titanium; nemogućnost dobijanja informativnog pristanka.

Bazične preoperativne karakteristike [Tabela 5] su zabeležene, uključujući klinički profil pacijenata i standardne laboratorijske vrednosti. U konvencionalnoj stentovanoj grupi, sledeće biološke valvule su korišćene: Trifecta (Abbott—formerly St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA), Epic Max (Abbott, St. Paul, MN, USA), Crown PRT (LivaNova—formerly Sorin Group, Milan, Italy), Hancock II (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Informacije o tipu tkiva (goveđi / svinjski) i od proizvođača navedena EOA za svaku veličinu su prikupljene. [Supplementary Materials: Tabela S1]. Svi pacijenti su podvrgnuti preoperativnoj transtorakalnoj ehokardiografiji (TTE) i shodno tome intraoperativnoj transezofagealnoj ehokardiografiji (TEE). Kod pacijenata koji su podvrgnuti minimalno invazivnim pristupima (39 pacijenata gornjoj ministernotomiji i 6 desnoj prednjoj mini-torakotomiji), preoperativni multi-detektor kompjuterizovanin tomografski (MDCT) skener je sproveden kako bi se odredila anatomska pogodnost (pozicija aortnog korena, udaljenost od sternuma, i aortna angulacija).

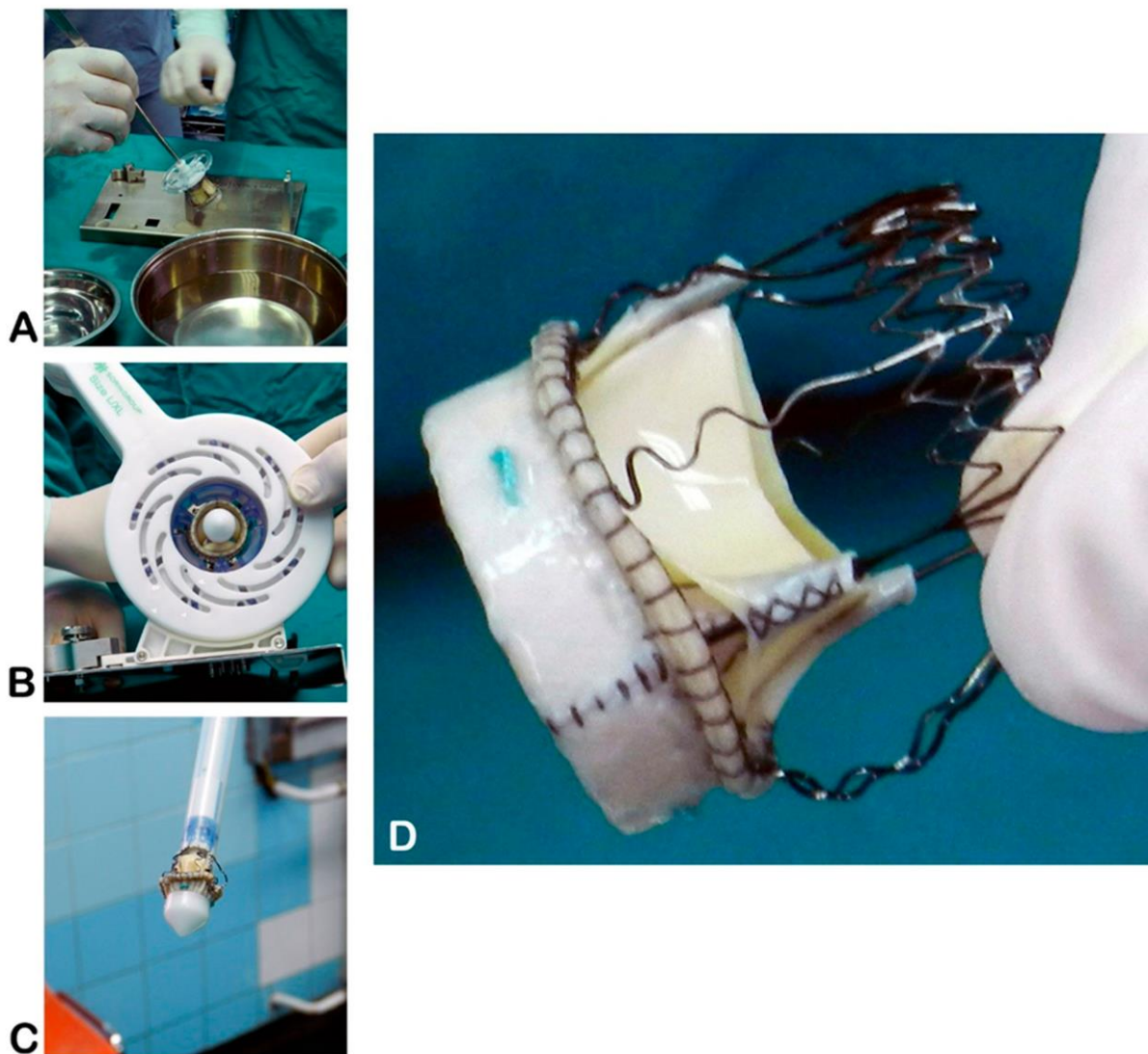
Tabela 1. Preoperativne karakteristike pacijenata

3.1 Operativne tehnike

Sve operacije su izvedene u opštoj anesteziji sa standardnim monitoringom. U 188 slučajeva (80.4%) je izvedena totalna srednja sternotomija, dok je u ostalim pacijentima primenjena gornja ministernotomija ili desna prednja mini-torakotomija, kako je određeno putem MDCT skrininga. Standardni kardiopulmonalni bajpas (CPB) je omogućen centralnom aortičnom i desnom atrijalnim (ili femoralnom) kanulacijom, dok je miokardni zastoj postignut korišćenjem hladnih kristaloida St. Thomas Cardioplegia. Transverzna aortotomija je izvedena približno 5 mm iznad sinotubularne juncije (blizu Rindfleisch grebena.) kako bi se odstranio nativni aortni zalistak i temeljno očistio anulus. Tri vodeća 4-0 polipropilenska šava su postavljena na najnižoj tački aortnih sinusa- tkz. nadiri aortnog korena (udaljenih 120 stepeni) radi pomoći postavljanja proteze.

Adekvatna veličina Perceval zalistka je određena koristeći merače od strane proizvođača, proteza je kolabirana i postavljena na holder [Slika 31].

Slika 31. Sterilna preparacija Perceval bezšavne valvule na pomoćnom stolu.



(A) – Raspakovanje valvule;

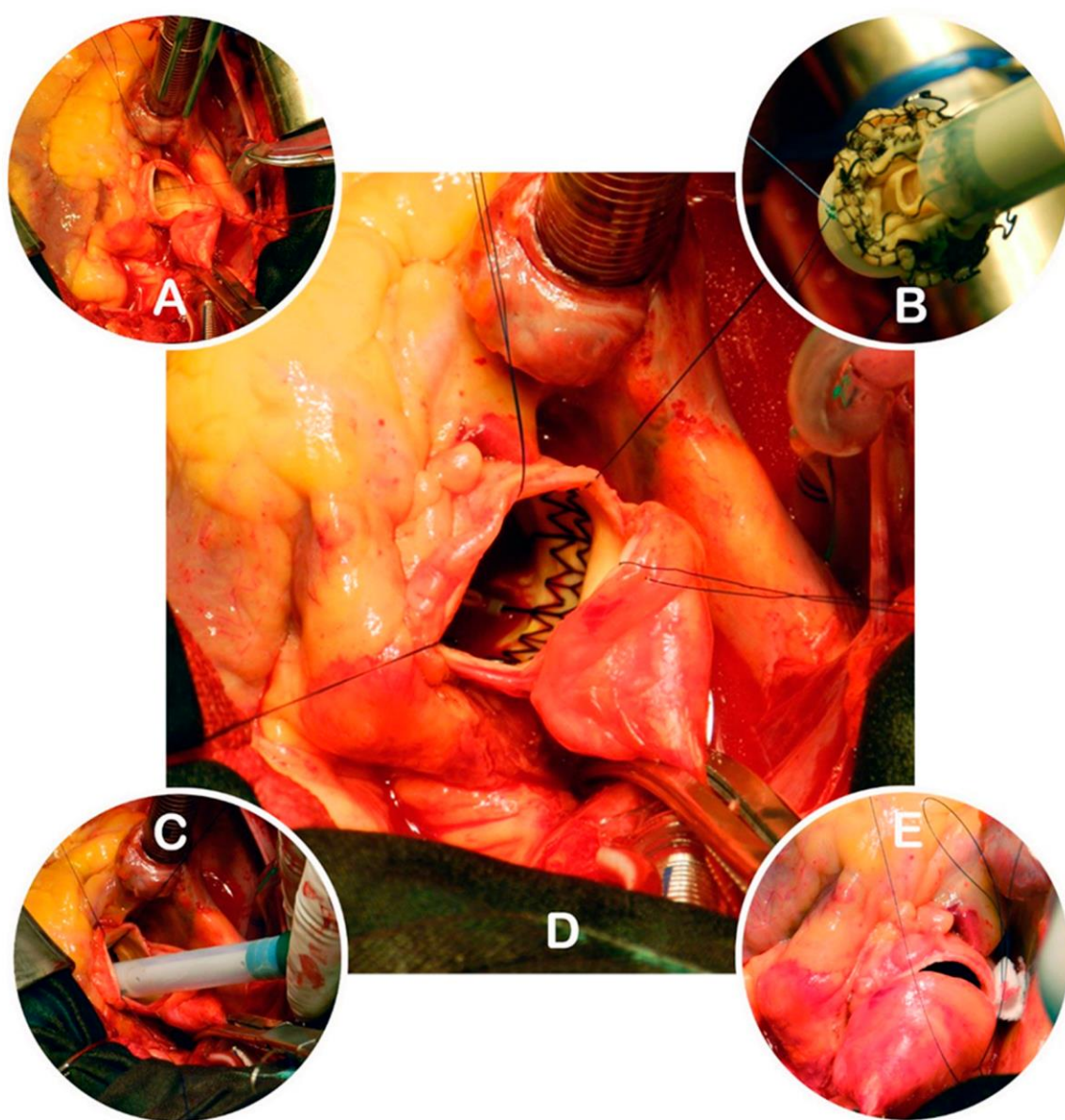
(B)-kolabiranje proteze na holder;

(C) -postavljanje kolabirane proteze na holder, spremna za implantaciju;

(D)-glavne karakteristike Perceval uređaja

(Izvor: Klinika za kardiohirurgiju, Univerzitetski Klinički Centar Srbije, 11000 Beograd, Srbija)

Bezšavna valvula je postavljena koristeći tri vodeća konca koja su provučena kroz anularne omče proteze kako bi se pozicionirala u anulus. Prilivni i odlivni ramovi stenta su pušteni (Inflow i outflow okviri stenta), dozvoljavajući valvuli da se proširi i ostane u mestu bez neželjene migracije proksimalno i distalno. Adekvatno pozicioniranje i postavljanje su vizuelno potvrđeni, i zalisci su osigurani. Post-implantaciono modelovanje je izvedeno naduvavanjem balona unutar zalistka na 4 atmosfere tokom 2 ciklusa od 30 sekundi svaki, sa toplim fiziološkim rastvorom sipanim u aortni koren tokom naduvavanja. Vodeći konci su uklonjeni, aortotomija je zatvorena po standardnom načinu [Slika 32, 33]. Posle skidanja sa CPB, TEE je ponovljen kako bi se potvrdila tačna pozicija proteze i proverilo postojanje paravalvularnog curenja.



Slika 32. Ključni postupci implantacije Perceval valvule.

(A) – Aortotomija, ekscizija nativnog zalistka I postavljanje vodećih konaca;

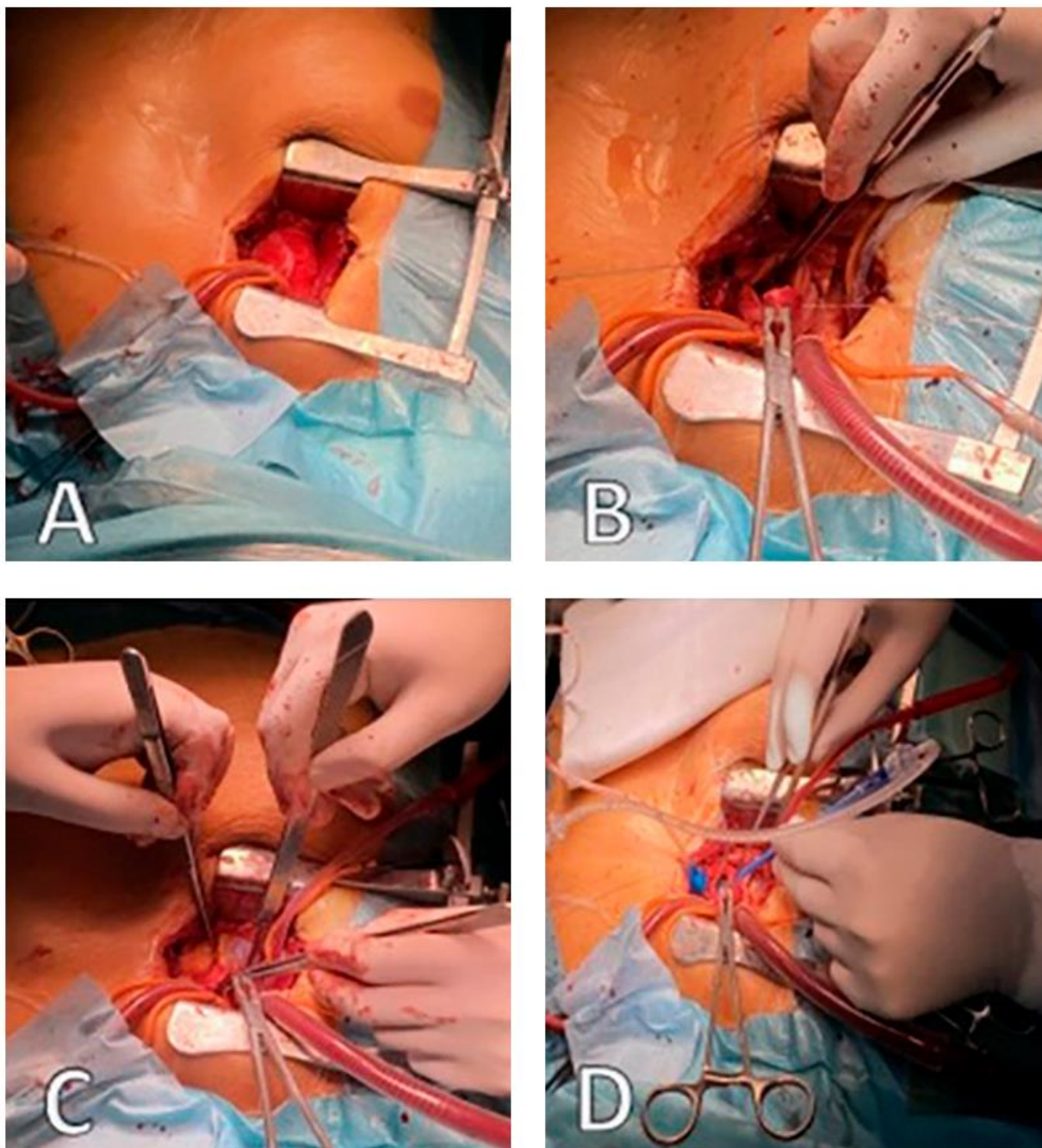
(B) – povezivanje vodećih šavova sa kolabiranim protezom;

(C) - pozicioniranje proteze u anulus;

(D) – proširena Perceval valvula in situ;

(E) – zatvaranje aortotomije (*Izvor: Klinika za kardiohirurgiju, Univerzitetski Klinički Centar Srbije*).

Minimalno invazivna zamena aortnog zalistka (MI-AVR) sa Perceval protezom [Slika 3], u izabranim slučajevima, je uglavnom izvedena putem gornje mini-sternotomije ili desne prednje torakotomije (5-7 cm rez) [14,17,18].



Slika 33. Pregled operativnog polja tokom MI-AVR.

(A) – centralna kanulacija ascedentne aorte;

(B) – kanulacija gornje šuplje vene;

(C) – konvencionalna transverzalna aortotomija;

(D) – balonska dilatacija Perceval zalistka

(Izvor: Klinika z akardiohirurgiju, Univerzitetski Klinički Centar Srbije).

Postoperativno vođenje je izvedeno prema standardnim protokolima. Pacijenti su praćeni u jedinici intenzivne nege I na hirurškom odeljenju. Klinički I ehokardiografski kontrolni pregledi su zakazani prilikom otpusta I 1, 3, 12, 24, 36, 48, I 58 meseci posle operacije. Na svakom kontrolnom pregledu, odradjen je TTE kako bi se procenila funkcija protetične valvule (peak I mean gradijenti), I kako bi se otkrile komplikacije kao što su paravalvularno curenje, migracija valvule, strukturna degeneracija, ili tromboza. Svi pacijenti u Perceval grupi su završili sve kontrolne preglede tokom 58 meseci. Ipak, podaci do 36 meseci su bili dostupni za stentovanu grupu usled administrativnih I logističkih faktora. Nijedan pacijent nije izgubljen u praćenju u Perceval kohorti. Srednje kontrolno praćenje iznosilo je 42 meseca (36-58 meseci).

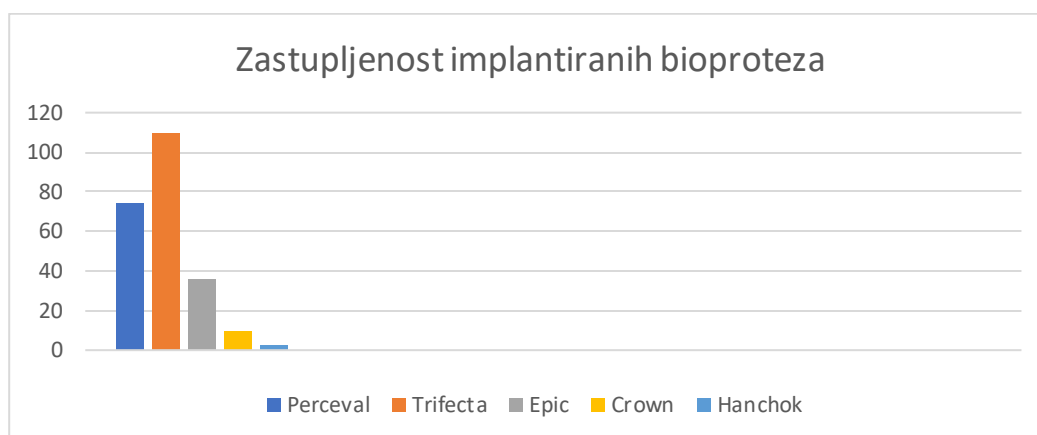
3.2 Statistička analiza

Podaci su analizovani koristeći SPSS Statistics v22.0 (IBM Corp.). Kontinuirane varijable su prezentovane kao mean standardna devijacija, i kategoričke varijable kao apsolutni brojevi i procenti. Poređenje grupa je izvedeno koristeći Student's t-test za normalno distribuirane kontinuirane varijable i Mann–Whitney U test ili Kruskal–Wallis test za ne-parametričke varijable. Preživljavanje je analizirano koristeći Kaplan–Meier method i poređenje između grupa koristeći log-rank test. A Cox proportional hazards regression model je korišćen da se proceni efekat kovarijateta na preživljavanju. Multivariate analysis je korišćena za otkrivanje nezavisnih prediktora preživljavanja u obe grupe.

4 REZULTATI

Dve grupe su poklopljene na nivou bazičnih karakteristika [Tabela 5]. Grupe su bile slične u godinama (72.6 ± 7.2 vs. 72.7 ± 7.1 years, p NS), distribuciji pola (54.1% vs. 56.6% male, p NS), i BMI. Srednji preoperativni transvalvularni gradijent je bio 52 ± 17 mmHg u obe grupe. Perceval

grupa je preoperativno imala nižu srednju AVA (aortic valve area) u odnosu na stantovanu valvularnu grupu. Niža AVA u Perceval grupi najverovatnije odlikuje mnogo težu AS u prezentaciji i značajno veći afterload. LVEF i gradijenti su komparabilni, ukazujući da razlika nije usled niskih output stanja. Najčešća veličina Perceval zalistka je bila srednja (21–23 mm, 27.0%) i velika (23–25 mm, 40.5%), sa srednjom anularnom dijametrom od 22.1 ± 1.7 mm. Upredno, stentovana grupa je uključivala širu distribuciju veličina, sa najvećim udelom onih od 21 mm (39.6%) i 23 mm (22.0%) valvula, i srednjim anularnim dijametrom od 23.4 ± 1.6 mm [Supplementary Materials—Tabela S1]. Nije postojala značajna razlika između anularnih dijametara pri merenju preoperativnim CT-om između grupa.



Grafikon 1. Prikaz zastupljenosti implantiranih bioloških zalistaka (Perceval- bezšavni zalistak, ostale grupe šavnih zalistaka- Trifecta, Epic, Crown, Hanchok)

Tabela 5. Preoperativne karakteristike pacijenata

Karakteristika	Bezšavna (N = 74)	Sa stentom (N = 159)	p-vrednost
Starost (godine)	72.61 ± 7.21	72.67 ± 7.19	NS
Ženski pol, n (%)	34 (45.9%)	69 (43.4%)	NS
Muški pol, n (%)	40 (54.1%)	90 (56.6%)	NS
Težina (kg)	77.92 ± 14.80	75.88 ± 14.20	NS
Visina (cm)	165.60 ± 14.50	168.87 ± 15.53	NS
BMI (kg/m ²)	27.96 ± 4.75	26.54 ± 3.91	<0.05
BSA (m ²)	1.90 ± 0.23	1.90 ± 0.21	NS
Vrsta operacije: AVR (izolovana)	61 (82%)	127 (80%)	NS

Karakteristika	Bezšavna (N = 74)	Sa stentom (N = 159)	p-vrednost
Vrsta operacije: AVR + CABG	13 (18%)	32 (20%)	NS
Maksimalni transvalvularni gradijent (mmHg)	76 ± 26	74 ± 23	NS
Srednji transvalvularni gradijent (mmHg)	45 ± 16	43 ± 15	NS
Površina aortnog ušća (cm ²)	0.61 ± 0.15	0.90 ± 0.24	<0.05
Bikuspidni aortni zalistak, n (%)	4 (5.4%)	7 (4.4%)	NS
NYHA klasa II	47 (63.5%)	70 (44.0%)	<0.05
NYHA klasa III	27 (36.5%)	89 (56.0%)	<0.05
Koronarna bolest arterija, n (%)	13 (18%)	32 (20%)	NS
Hipertenzija, n (%)	63 (85%)	132 (83%)	NS
Dijabetes melitus, n (%)	14 (19%)	27 (17%)	NS
Hronična plućna bolest, n (%)	9 (12%)	20 (12.5%)	NS
Bubrežna bolest, n (%)	10 (14%)	20 (12.5%)	NS
Oštećenje bubrežne funkcije, n (%)	8 (11%)	15 (9%)	NS
Periferna vaskularna bolest, n (%)	5 (7%)	10 (6%)	NS
Dislipidemija, n (%)	39 (53%)	102 (64%)	NS
Aktuelni/prethodni pušači, n (%)	50 (67.6%)	103 (64.8%)	NS
LVEF ≤ 30%	3 (4%)	9 (6%)	NS
LVEF 30–50%	16 (22%)	47 (30%)	NS
LVEF ≥ 50%	55 (74%)	103 (64%)	NS
EuroSCORE II	1.07 ± 0.84	1.26 ± 1.04	NS
STS skor	1.10 ± 0.74	1.21 ± 0.64	NS

Napomena:

NS = nije statistički značajno;

BSA = površina tela;

NYHA = Njujorška klasifikacija srčane insuficijencije;

AVR = zamena aortnog zaliska;

CABG = aortokoronarni bajpas;

LVEF = e젝ciona frakcija leve komore;

EuroSCORE II = Evropski sistem za procenu rizika kardiohirurških operacija;

STS skor = skor Društva torakalnih hirurga.

Prevalenca najčešćih komorbiditetnih stanja je komparabilna između grupa, osim hipertenzije i dislipidemije, koje su bile češće u Perceval grupi (94% vs. 76% za hipertenziju i 66% vs. 40% za dislipidemiju ; oba $p < 0.05$). Intraoperativni i rani postoperativni ishodi su prikazani u Tabeli 6. Za pacijente koji su podvrgnuti kombinovanoj AVR+CABG, CPB vreme je bilo duže u bezšavnoj grupi (120.3 ± 38.2 min) u poređenju sa stentovanom grupom (101.4 ± 36.5 min, $p < 0.05$). Ipak, u izolovanim AVR procedurama, CPB vreme je slično u obe grupe. ACC vreme za kombinovane procedure je bilo značajno kraće u Perceval grupi (92.1 ± 29.3 min vs. 104.5 ± 29.6 min, $p < 0.05$). U izolovanim AVR procedurama, ACC vreme je komparabilno između grupa. Hirurški pristup (totalna sternotomija vs mini-sternotomija) nisu značajno uticale na CPB ili ACC vremena u obe grupe. Nijedano proširenje aortnog korena nije izvedeno ni u jednoj grupi. Ehokardiografski i CT imidzing za određivanje dimenzija anulusa, predviđena index EOA (iEOA) kalkulacija, i adekvatno valvularno merenje veličine je najverovatnije eliminisalo potrebu. Kalcijumski skorovi aortne valvule nisu rutinski kvantifikovani. Značajne intergrupne razlike nisu primećene u postoperativnim komplikacijama [Tabela 6]. Značajno, učestalost šloga (0% u obe grupe) i implantacije trajnog pejsmejkerja (5.4% vs. 3.1%, p NS) su bile niske i slične. Rani postoperativni gubitak krvi, ICU boravak, i totalna hospitalizacija su takodje komparabilni. Tridesetodnevna (hospitalna) stopa mortaliteta je bila 5.9% (4 pacijenta) u bezšavnoj grupi i 6.3% (10 pacijenata) u stentovanoj grupi (p NS).

Tabela 6a. Intraoperativni parametri i rani hospitalni (30-dnevni) ishodi.

Karakteristika	Bezšavna (N = 74)	Sa stentom (N = 159)	p-vrednost
Vreme na ekstrakorporalnoj cirkulaciji (min)			
AVR (izolovana)	83.8 ± 20.6 (n = 61)	82.7 ± 21.8 (n = 127)	NS
AVR + CABG	120.3 ± 38.2 (n = 13)	101.4 ± 38.0 (n = 32)	<0.05
Potpuna sternotomija	96.4 ± 44.5 (n = 55)	97.6 ± 42.6 (n = 137)	NS
Gornja mini-sternotomija	85.4 ± 21.4 (n = 13)	89.2 ± 43.6 (n = 22)	NS
Desna anterolateralna torakotomija	94.0 ± 9.2 (n = 6)	n (0)	—
Vreme kleme aorte (min)			
AVR (izolovana)	54.5 ± 14.6 (n = 61)	56.8 ± 11.6 (n = 127)	NS
AVR + CABG	81.1 ± 29.3 (n = 13)	104.5 ± 29.6 (n = 32)	<0.05
Potpuna sternotomija	65.8 ± 27.6 (n = 51)	67.1 ± 25.3 (n = 137)	NS
Gornja mini-sternotomija	55.5 ± 27.0 (n = 17)	55.5 ± 13.7 (n = 22)	NS
Desna anterolateralna torakotomija	64.7 ± 5.9 (n = 6)	n (0)	—
Distalne anastomoze (CABG)			
1 graft	5 (6.8%)	11 (6.9%)	NS
2 grafta	3 (4.1%)	6 (3.8%)	NS
3 grafta	6 (8.1%)	15 (9.4%)	NS

Napomena:

NS = nije statistički značajno;

AVR = zamena aortnog zaliska;

CABG = aortokoronarni bajpas;

CPB = ekstrakorporalna cirkulacija;

ACC = vreme kleme aorte.

Kontrolni (follow-up) podaci su popunjeni za sve pacijente Perceval grupe tokom 58 meseci, bez gubitaka. Grupa sa stentovanom bioprotezom je imala podatke do 36 meseci usled administrativnih ograničenja, bez iscrpljenosti sa strane pacijenata. Tako, nikakvi follow - up podaci nisu izgubljeni ni u jednoj grupi, i imputacione tehnike nisu bile potrebne. Kaplan–Meier procene odražavaju longitudinalne podatke za svaku grupu. Klinički i ehokardiografski follow-up podaci su prezentovani u Tabeli 7. Tokom 36-omesečnog pratećeg perioda, nisu postojale razlike između grupa prema NYHA funkcionalnoj klasi ili hemodinamici protetične valvule. Većina preživelih pacijenata iz obe grupe su bili NYHA klasa I ili II, bez značajnih međugrupnih razlika (p NS). Ehokardiografija je pokazala niske transvalvularne gradijente u obe grupe (mean gradient: 9 ± 2 mmHg u bezšavnoj grupi vs. 10 ± 2.2 mmHg u stentovanoj grupi, p NS). Prema ehokardiografskom praćenju (iEOA), nismo našli slučajeve umerenog ili teskog nepoklapanja pacijent-proteza (patient.prosthesis mismatch, PPM) ni u jednoj grupi. Incidenca kasnih komplikacija je generalno niska. Nijedan šlog se nije desio ni u jednoj grupi tokom praćenja. Nije bilo slučajeva endokarditisa u Perceval grupi i tri slučaja (1.9%) u stentovanoj grupi (p NS). Jedina značajna razlika je bila veća učestalost kasnih trombocitopenija u Perceval grupi (20.3% vs. 10.7%, $p < 0.05$), iako se ovo nije prenelo na različite kliničke ishode (5.9% vs. 6.3%).

Tabela 6b. Postoperativne komplikacije tokom ranog hospitalnog (30-dnevni) perioda

Komplikacije	Bezšavna (N = 74)	Sa stentom (N = 159)	p-vrednost
Paravalvularno curenje (značajno)	3 (4,0%)	2 (1,3%)	NS
Neurološka disfunkcija	2 (2,7%)	4 (2,5%)	NS
Trombocitopenija	9 (12,0%)	11 (6,9%)	NS
Reoperacija zbog krvarenja	6 (8,0%)	8 (5,0%)	NS
Potreban trajni pejsmejker	3 (4,0%)	3 (1,9%)	NS
Dnevna količina dreniranog sadržaja u grudima (mL)	754 ± 493	714 ± 497	NS
Boravak u jedinici intenzivne nege (dani)	$2,4 \pm 1,9$	$2,1 \pm 1,4$	NS
Ukupan bolnički boravak (dani)	$7,4 \pm 3,9$	$7,2 \pm 3,7$	NS
Smrtnost u roku od 30 dana (%)	4 (5,3%)	6 (3,8%)	NS

Napomena:

NS – nije statistički značajno (engl. *Not Significant*).

ICU – jedinica intenzivne nege (*Intensive Care Unit*).

Poređenje preživljavanja između bezšavne i stentovane grupe je izvršeno do 36 meseci, za koje su bili dostupni kompletirani kontrolni podaci za obe grupe. Kaplan–Meier survival analysis pokazuje trend prema boljem mid-term preživljavanju u bezšavnoj grupi. Na 36 meseci postoperativno, preživljavanje je bilo 88.3% u Perceval grupi i 76.8% u stentovanoj grupi (log-rank $p = 0.048$; Tabela 4 I Slika 4). Stopa preživljavanja u Perceval grupi je ostala 88.3% i do 58 meseci postoperativno, dok podaci praćenja nisu bili dostupni za stentovanu grupu posle 36 meseci.

Tabela 7. Kasni postoperativni i srednjoročni (36 meseci) ishodi praćenja

Karakteristika	Bezšavna (N = 174)	Sa stentom (N = 159)	p-vrednost
Moždani udar, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS
Endokarditis, n (%)	1 (0,7%)	3 (1,9%)	NS
Neurološki događaj, n (%)	3 (1,7%)	3 (1,8%)	NS
Trombocitopenija, n (%)	15 (8,6%)	6 (10,7%)	<0,05
Paravalvularno curenje (trivialno), n (%)	4 (2,3%)	5 (3,1%)	NS
Maksimalni transvalvularni gradijent (postoperativno, mmHg)	24,5 ± 4,8	25,1 ± 7,1	NS
Srednji transvalvularni gradijent (postoperativno, mmHg)	11,8 ± 3,3	12,2 ± 3,1	NS
Maksimalni transvalvularni gradijent (kontrola, mmHg)	25,8 ± 4,2	26,1 ± 5,3	NS
Srednji transvalvularni gradijent (kontrola, mmHg)	12,5 ± 2,8	13,1 ± 3,0	NS
NYHA klasa I (najbolja)	28 (68,3%)	24 (67,2%)	NS
NYHA klasa II	13 (31,7%)	12 (32,8%)	NS

Napomena:

NS – nije statistički značajno (engl. *Not Significant*).

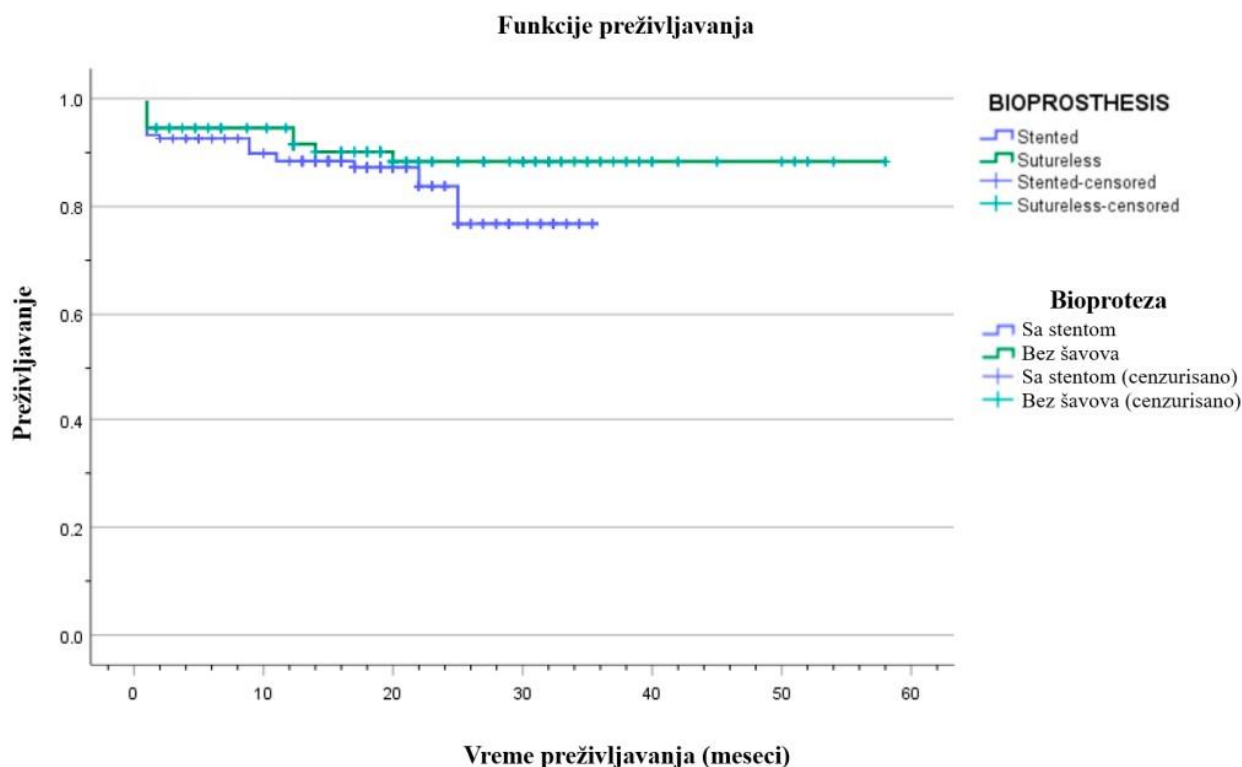
Tabela 8. Preživljavanje 36 meseci nakon AVR(Zamena aortne valvule)

Meseci nakon AVR	Ukupno preživljavanje (%)	Grupa sa stentiranom valvulom (%)	Grupa bez stenta (%)
1	94,0	93,7	94,6
3	93,5	93,1	94,1
12	90,1	89,4	91,6
24	85,0	83,7	88,3
36	80,2	76,8	88,3
48	—	—	88,3
58	—	—	88,3

Legenda:

„—“ označava da nema pacijenata pod rizikom (nema podataka) u grupi sa stentiranom valvulom posle 36 meseci.

Grafikon 2. Postoperativno preživljavanje tokom follow-up.



Analiza uzroka mortaliteta tokom vremena pokazuju jasne trendove objašnjavajući razlike u krivi preživljavanja između grupa. U prvih 6 meseci, smrtni slučajevi su uglavnom usled srčanih komplikacija kao low output sindrom, aritmije, ili perioperativni miokardne infarkcije. Posle, od 6 do 24 meseca, smrtni slučajevi u stentovanoj grupi značajno su povećani usled nesrčanih problema kao maligniteta, krhote, i sepse, ukazujući na komorbiditete nego na probleme proteze. Obrnuto, Perceval grupa je imala manje smrtnih slučajeva tokom ovog perioda, najverovatnije usled manje invazivne bezšavne tehnike i kraćeg proceduralnog vremena uopšte kod preživelih, poboljšavajući oporavak kod visokorizičnih pacijenata.

5 DISKUSIJA

Bezšavna zamena aortnog zalistka (SU-AVR) nudi potencijalne prednosti za visokorizične hirurške pacijente, posebno kod onih sa očekivanim produženim operativnim vremenima. Perceval zalistak pojednostavljuje postavljanje i može smanjiti vreme cross - kleme tokom kompleksnih procedura kao što su AVR sa CABG. Shrestha et al. naglašavaju da je potreba za koronarnom revaskularizacijom kod AS pacijenata u povećanju sa 5% na 25% tokom zadnjih 20 godina, naglašavajući značajnost efikasne AVR tehnike, nalazeći SU-AVR bezbednom i efektivnom u kombinovanim srčanim procedurama [205]. Perceval bezšavna valvula može da pojednostavi procedure i smanji operativna vremena, ali ove beneficije zavise od iskustva operatora i upoznatost sa uređajem. Kriva učenja je ključna za shvatanje potencijala Perceval valvule, posebno u postizanju kraćeg ACC i CPB vremena. Inicijalno, nedostatak poznavanja određivanja veličine valvule, tehnika postavljanja, i osobina uređaja mogu da produže operacije i povećaju varijabilnost. Studije pokazuju da, kako timovi dobijaju iskustvo, ACC i CPB trajanja se konstantno smanjuju, poboljšavajući efikasnost, posebno kod minimalno invazivnih i kombinovanih procedura. Prepoznavanje i računanje kriva učenja je esencijalno pri interpretaciji podataka ranih ishoda i evaluaciji performansi između centara [206,208,209].

Kliničko iskustvo sa Perceval zaliskom dostiglo je više od 15 godina otkako su implantacije „prvi kod čoveka“ izvršene 2007. godine (188). Zalistak je sada implantiran kod više od 50.000 pacijenata širom sveta. Rezultati pilot ispitivanja Percevala (prvi u čoveku, n=30) pokazali su - nakon petogodišnjeg intervala praćenja - jednu blagu PVL, ali nijedan slučaj pomeranja, strukturnog propadanja ventila, hemolize ili tromboze ventila (189).

Pacijenti visokog rizika, posebno oni koji su podvrgnuti dugotrajnim operacijama imaju dosta prednosti implantacijom Perceval proteze, kao i u slučaju ponovnih operacija gde bi bilo skraćeno vreme implantacije izbegavanjem stavljanja šavova da bi se osigurala bioproteza unutar aortnog anulusa. Shrestha i sar. takođe su potvrdili sigurnost i efikasnost aortnog bešavnog zaliska kod pacijenata kojima je urađena kombinovana kardiohirurška procedura kao terapijska opcija. Ovo je važno jer je udeo pacijenata za kombinovanu koronarnu i AVR proceduru porastao sa 5% na 25% u toku poslednjih 20 godina (161). Efektivna površina otvora proteze je veća za bilo koju veličinu Perceval zaliska jer nema prsten za sidrenje proteze (konvencionalne proteze). Ovo je naročito korisno za pacijente sa malim korenom aorte, gde je rizik od neusklađenosti proteza visok (162). Perceval proteze su takođe korisne u minimalno invazivnoj tehnologiji AVR jer je tehnički teško

staviti U-šavove u takvim slučajevima zbog ograničenja radnog prostora. Bešavni zalisci otklanjaju ovu tehničku poteškoću.

Kombinovane i složene procedure mogu se povezati sa produženim vremenom KPB-a, što može dovesti do povećanja morbiditeta, pogotovo kod starijih i rizičnijih bolesnika (pacijenata sa visokim EuroScore-om). Upotreba Perceval proteze za kombinovane slučajeve može smanjiti trajanje hirurške procedure. Istovremena zamena mitralnog i aortnog zaliska u početku se smatrala apsolutnom kontraindikacijom za upotrebu Percevalovog sistema zbog zabrinutosti oko potencijalne interakcije Perceval valvule sa mitralnom protezom na nivou aorto-mitralne zavese. Međutim, brojni slučajevi pokazali su izvodljivost i sigurnost AVR-a bez šavova u ovoj postavci (163). U najvećoj seriji kombinovanih procedura (tj., AVR i koronarna hirurgija i / ili trikuspidnom anuloplastikom i/ili zamenom uzlazne aorte) objavljenom do sada, Shrestha i sar. srednje vreme CPB i aortne kleme iznosilo je 79 ± 32 i 51 ± 23 minuta. (164)

Trajnost Perceval valvule je, takođe, u početku bila problematična. Englberger je predstavio studiju praćenja bešavnih bioproteza (praćenje od 5 godina) i sugerisao da se ne implantiraju ove proteze kod svih pacijenata sa indikacijama za biološkim AVR-om (165).

Trenutno je malo podataka o upotrebi Perceval proteze kod pacijenata sa bikuspidnom aortnom valvulom. U početku je kongenitalni bikuspidni zalistak smatran apsolutnom kontraindikacijom za upotrebu bešavnog zaliska, zbog činjenice da je aortni anulus kod ovih pacijenata okrugli, a ne elipsoidan. Međutim, Nguyen i sar. izneli su rezultate o implantaciji Perceval proteze kod 25 uzastopnih bolesnika sa bikuspidnim zaliscima (166). Nisu zabeleženi PVL (paravalvular leaks) na transezofagealnoj ehokardiografiji i nije zabeležena migracija ili embolizacija nakon operacije. U studiji sprovedenoj u Srbiji samo dva pacijenta su imala bikuspidni aortni zalistak (tip 1).

PARTNER studija pokazala je značajno veću učestalost PVL-a nakon TAVI-ja nego posle hirurškog AVR-a i posle dve godine od ugradnje (167). PVL je identifikovan kao nezavisni prediktor kasne smrtnosti nakon TAVI. D'Onofrio je pokazao da je incidencija PVL (barem blaga) mnogo veća kod transapikalnog TAVI-a u poređenju sa grupom bešavnih proteza (44,7% vs. 15,8%, $P = 0,001$) (168). Za razliku od TAVI-a, tehnički je moguće izvršiti repozicioniranje i zameniti protezu bez šava intraoperativno ako je rezultat nezadovoljavajući. PVL može biti rezultat neadekvatnog dimenzioniranja ili neadekvatne dekalifikacije anulusa (169). Nedavni dokazi iz TAVI ispitivanja pokazali su značajnu povezanost između PVL i lošijih rezultata. Dokazan PVL bio je značajan prediktor jednogodišnje smrtnosti. Za razliku od TAVI-a slično konvencionalnom AVR-u, Perceval uključuje eksciziju kalcifikovanog nativnog zaliska i postavljanje proteze pod direktnom

vizualizacijom mirnog srca, što može umanjiti rizik od pogrešnog postavljanja i PVL-a (170). Čak i u slučajevima koji zahtevaju ponovno uvođenje Perceval pacijenata u salu, ta procedura je bila jednostavna i uklonjen je Perceval zalistak bez tehničkih problema (171). Pažljiv izbor pacijenta i ehokardiografska procena su od presudnog značaja u izboru odgovarajuće veličine. Ispravna veličina proteze je kritična da se minimizira PVL i to treba izvesti uz pomoć TEE i intraoperativnog merenja. Uporedili smo naše perioperativne i rane postoperativne rezultate sa ostalim objavljenim radovima koji koriste bešavne proteze. Zamenili smo 2,9% proteza zbog teškog PVL. Ova stopa je bila 1,9%, 2,2%, 1,8%, 1,4% i 0,9% kod Kochera, Martensa, Miceli, Shrestha i sar., Laborde, u radovima redom (168-172). Folliguet i sar. govori o 4,6% proteza za teškim PVL. Kompletan srčani blok koji zahteva stalni pejsmejker je poznata komplikacija AVR-a (173). Ova učestalost je bila 4,5% u našoj studiji što se prilično podudara sa Santarpinom i sar. i Flameng i sar. ali nešto više od Gilmanova i saradnika (2,3%)(174-176). Rani 30-dnevni mortalitet bio je 5,9% u našem istraživanju, što je nešto više u poređenju sa drugim navedenim studijama. U studiji Flamenga i sar. 9,4% pacijenata preminulo je nakon 6-12 meseci operacije. Implantacija trajnog pejsmejкера bila je pomalo zabrinjavajuća sa upotrebom Perceval-a (177). U većini svetske literature navode se stope implantacije trajnog pejsmejкера između 3% i 8%. Glauber i saradnici objavljuju ohrabrujuće podatke nakon prospektivne studije od 3,3% (178). U našoj studiji (Tabela 9) kod 3 (4,5%) pacijenta je implantiran trajni pejsmejker. Meco i saradnici na osnovi meta-analize iznose procenat od čak 7,9% (179). Međutim, neke studije govore o dosta višim stopama od čak 23% (180,181). To je zabrinjavajuće, s obzirom na značajan morbiditet povezan s trajnim pejsmejkerima. Radovi su otkrili da su starost, prisutnost preoperativnih poremećaja ritma, debljina membranskog septuma, prisutnost bikuspidnog aortnog zaliska i kombinovane procedure na mitralnom ili trikuspidnom zalisku, prediktori postoperativne ugradnje trajnog pejsmejкера (182-186). Ključni rezultati vezani za postoperativne komplikacije i rani mortalitet u jednoj od poslednjih meta-analiza koja je poredila konvencionalne i bešavne valvule, a čiji su autori Colarossi i saradnici prikazani su u tabeli 10 (187).

Karakteristika	Perceval N=(74) Srednja vrednost ± SD ili n (%)
Godine starosti	72.61±7.2
Ženski pol	34 (45.9)
Indeks telesne mase – BMI (kg/m ²)	26.6±4.67
Pridružene bolesti	
Ishemijska bolest srca	16 (21.6)
Hipertenzija	70 (94)
Dijabetes	33 (44)
Dislipidemija	49 (66)
Pušenje	50 (67.6)
Ehokardiografske karakteristike	
Preoperativni maksimalni transvalvularni gradijent (mmHg)	76±26
Preoperativni srednji transvalvularni gradijent (mmHg)	52±17
Površina aortne valvule, AoV area (cm ²)	0.61±0.15
Bikuspidna aortna valvula	2 (2.7)
Ejekciona frakcija leve komore < 30%	3 (4)
Ejekciona frakcija leve komore 30 - 50%	16 (22)
Ejekciona frakcija leve komore > 50%	55 (74)
EuroSCORE-II	1.95±0.84
Operativne karakteristike	

Izolovana zamena aortnog zaliska (AVR)	61 (82)
Kombinovana procedura (AVR+CABG)	13 (18)
Vreme EKK (AVR)(min) (n=61)	83.8±20.6
Vreme klemovanja aorte (AVR)(min) (n=61)	54.5±14.6
Postoperativne komplikacije	
Paravalvularni leak	3 (4.0)
Neurološka disfunkcija	2 (2.7)
Trombocitopenija	9 (12.2)
Revizija postoperativnog krvarenja	4 (5.4)
Stalni pejsmejker	4 (5.4)
Boravak u intenzivnoj nezi (dani)	2.4±1.9
Boravak u bolnici (dani):	7.55±3.6

Tabela 9. Karakteristike bolesnika kod kojih je implantirana Perceval biovalvula u periodu od jula 2017. do marta 2021.godine na Klinici za kardiohirurgiju UKCS,

izvor: Lazovic D et al. Perceval Sutureless Bioprosthesis for Degenerative Aortic Valve Stenosis: Initial Experience With 67 Patients. Heart Surg Forum. 2021 Dec 28;24(6):E1065-E1069.

Postoperativna komplikacija	Broj bolesnika (n)	Broj studija (n)	95% Interval poverenja	Odds ratio	P vrednost
Paravalvularni leak	1764	9	0.74 - 2.37	1.33	0.3
Neurološka disfunkcija (TIA, ishemijski i hemoragijski šlog)	4636	14	0.61 - 1.39	0.92	0.7
Hemoragija koja zahteva naknadnu transfuziju	2120	8	0.51 - 1.00	0.71	0.05
Revizija postoperativnog krvarenja	4593	13	0.56 - 1.06	0.77	0.11
Rana smrtnost	4047	17	0.37 - 1.01	0.61	0.06

Tabela 10. Ključni rezultati meta analize Colarossi-ja i saradnika, izvor:

Colarossi G et al. Conventional Prostheses versus Sutureless Perceval for Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2023 Jun 20;29(3):107-124.

Studija Perceval Sutureless Implant Versus Standard je jedna od najvećih savremenih studija u području kardiohirurgije i implantacije bioloških proteza (www.ClinicalTrials.gov, Identifikator: NCT02673697). Ova prospektivna randomizovana studija, koja je započeta 2016. godine, upoređuje Perceval protezu sa drugim stent biološkim zaliscima. Njegova primarna prednost u odnosu na druge je smanjenje velikih nepoželjnih cerebrovaskularnih i srčanih događaja (infarkta miokarda, moždanog udara i ponovne intervencije zalistaka) u periodu od godinu dana nakon operativnog lečenja. Sekundarni krajnji ciljevi uključuju trajanje operacije, dužinu boravka u bolnici, kvalitet života nakon mesec i godinu dana od operacije. Studija je dizajnirana na modelu neinferiornosti i ima ciljani broj od 1.234 pacijenata.

Uporedni prikaz najnovijih studija koje se tiču implantacije bioloških proteza sa njihovim glavnim zaključcima dat je u Tabeli 11.

Autor (godina)	Čas opis	Tip studije	Vrsta zaliska	Broj pacijenata	Godine	Ženski Pol (%)	Indeks Telesne mase	Koro narna bolest (%)	Euro SCO RE (%)	Glavne poruke
Fischlein et al. (2022)	Front Cardio- vasc Med	Rando- mizovana kontrolisan a studija	Perceval Konve nciona lni	71 82	74.7 74.7	45 43		39.4 35.4	2.5 2.1	Godinu dana nakon AVR bezšavna i konvencional na valvula pokazale su komparabilne hemodinams ke performanse
Fischlein et al. (2021)	J Thorac Cardio- vasc Surg	Rando- mizovana kontrolisan a studija	Perceval Konve nciona lni	407 412	75.4 75	50 45	28.4 28.3	40.5 35.7		Vreme trajanja kardiopulmo nalnog bajpasa i klemovanja aorte je kraće pri korišćenju bešavnih valvula; Smrtnost, glavni cerebralni i kardiovaskul arni događaji su komparabilni kod oba tipa valvula; Učestalost postoperativn e ugradnje

										trajnog pejsmejкера je veća kod bešavnih valvula
Gotzmann et al. (2020)	Thoracic Cardiovascular Surgery	Prospektivna kohortna studija	Perceval Konvencionalni	21 54	75.5 72.9	38 28	28.1 28.9	57.1 81.5	8.05 9.95	Vreme trajanja kardiopulmonalnog bajpasa i klemovanja aorte pri implantaciji bešavnih valvula u poređenju sa konvencionalnim je kraće, ali je ukupna dužina trajanja operacije slična; Hemodinamske performanse, smrtnost, učestalost ugradnje trajnog pejsmejкера

										je slična u obe grupe
Lam et al. (2019)	Eur J Cardiothorac Surg	Retro-spektivna kohortna studija	Perceval Konvencionalni	132 855	75.0 72.2	46 37			8.9 6.8	Upotreba bešavnih valvula pokazala je veću učestalost novonastalog LBBB i ugradnje stalnog pejsmejkera nakon operacije u poređenju sa konvencionalnim valvulama
Mujtaba et al. (2018)	Baz J Cardiovasc Surg	Retro-spektivna kohortna studija	Perceval Konvencionalni	92 47 426 198	74.3 71.74	53 32	29.9 28.7		3.3 2.4	Vreme trajanja kardiopulmonalnog bajpasa i klemovanja aorte je bilo kraće u grupi u kojoj su implantirane bešavne valvule; osim toga, stopa

										reoperacija bila je manja u ovoj grupi
Minami et al. (2017)	Surging Today	Retro-spektivna kohortna studija	Perceval Konvencionalni	52 52	79.1 78.5	60 60			12.8 9.7	U grupi sa implantiranim bešavnom valvulom zapaženo je kraće vreme trajanja kardiopulmonalnog bajpasa, klemovanja aorte, kao i kraće vreme boravka u jedinici intenzivne nege

Tabela 11. Uporedni prikaz najnovijih studija koje se tiču implantacije bioloških proteza

Eliminisanjem šivenja prstena I dozvoljavanjem supra-anularnog pozicioniranja, Perceval bešavna valvula nudi veći EOA za datu veličinu anulusa nego konvencionalna šiveća bioproteza [Supplementary Materials: Tabela S1]. Ova prednost je posebno značajna za pacijente sa malim aortnim korenima, koji se susreću sa povećanim rizikom od PPM [210,211]. Kao rezultat, uprkos manjem anulusu u Perceval grupi, postoperativni gradijenti su bili niski i komparabilni sa stentovanom grupom. Nijedan pacijent nije zahtevao proceduru proširenja aortnog anulusa, najverovatnije usled određivanja veličine valvule i preoperativnog imidzinga koji su obezbedili anularnu kompatibilnost. Obzirom na mali uzorak i pažljivo biranje pacijenata, ovi rezultati ne moraju neophodno oslikavati širu AVR populaciju, gde je uvećanje anulusa češće potrebno zbog preveniranja PPM. U pacijenata sa graničnim anulusnim dimenzijama, preemtivno anularno uvećanje treba biti razmotreno. Tehnika uvećanja posteriornog aortnog korena opisana od strane Yang et al. nudi

reproducibilni pristup kako bi se izbeglo nepoklapanje [212,213]. SU-AVR je takođe benefitarna za minimalno invazivne hirurške intervencije, gde ograničen prostor komplikuje šivenje. Bezšavna proteza može biti postavljena lakše kroz mali rez, potencijalno proširujući primenu manje invazivnih pristupa [206,214-217]. Koristeći Perceval valvulu u minimalno invazivnim slučajevima (gornja mini-sternotomija ili prednja torakotomija) je bila moguća bez prolongacije ACC I CPB vremena naših kohortnih. Drugo bitno razmatranje je operativno vreme tokom kombinovanih I kompleksnih procedura. Produžena ACC I CPB vremena su poznata da povećavaju morbiditet, posebno u starijih pacijenata I onih sa mnoštvom komorbiditeta (oslikavajući se u visokom EuroSCORE-II I STS rizik profila) [218]. Koristeći bezšavnu valvulu u tako kombinovanim I kompleksnim procedurama može smanjiti ACC I CPB vremena [219,220]. Operativna vremena (ACC I CPB) u izolovanim AVR su bila komparabilna izmedju bezšavne I stentovane grupe. Ipak, u kombinovanih AVR+CABG, bezšavna grupa je imala značajno smanjeno ACC vreme I značajno produženo CPB vreme. Prvo može reflektovati ranu krivu učenja, a kasno reflektuje veći proceduralnu kompleksnost u ovim specifičnim slučajevima, uključujući višesudovno graftingovanje ili anatomske izazove, kao I faze postavljanja I skidanja (sa CPB) koje se dešavaju van faze klemovanja. U najvećoj prijavljenoj seriji kombinovanih procedura do danas, Shrestha et al. su dokumentovali srednja ACC I CPB vremena 51 ± 23 min i 79 ± 32 , koristeći Perceval zalistak [221], potvrđujući da bezšavna AVR je blisko povezana sa iskustvom operatora I krive učenja u ustanovi. Potencijalni nedostatak Perceval proteza je njihova dugoročna izdržljivost. Englberger et al. prijavljuju petogodišnje ishode koristeći ranije generacije bezšavnih valvula, sugerirajući da ove proteze nisu pogodne za sve pacijente koji su kandidati za bioprotezne AVR [222]. Dalja istraživanja I obimniji follow-up periodi su potrebni za određivanje istrajnosti I performasi Percevala tokom vremena.

Rezultati hemodinamskih performansi bili su dobri, sa godišnjim jednocifrenim srednjim gradijentima u rasponu od $7,6 \pm 3,6$ do $9,9 \pm 4,6$ mmHg (srednji gradijent) tokom pet godina (189). Jedan od centara iz pilot studije (Leven) koristio je Persevalov ventil svakodnevno i do 2017. godine lečio je dodatnih 438 pacijenata Persevalom. Njihovi dugoročni rezultati praćenja objavljeni su na sastanku Američkog udruženja za torakalnu hirurgiju (AATS) 2019. godine (190). Ovih 468 pacijenata (prosečna starost 79 godina) sada je praćeno do jedanaest godina (prosečno praćenje 3,5 godine). Ukupno, dvogodišnja smrtnost je bila 14,8% (191), što je povoljno u poređenju sa ishodima iz drugih studija kod sličnih starijih pacijenata. Prosečni gradijent je bio 13 ± 6 mmHg na poslednjem dostupnom eho praćenju kod svih pacijenata. Tokom produženog praćenja, četiri zaliska su eksplantirana zbog endokarditisa i bio je jedan slučaj strukturne degeneracije zaliska (na 7 godina) (191,192). Kompletni rezultati će uskoro biti objavljeni (u fazi revizije). Blago povišena stopa implantacije pejsmejкера od 7,9% (192) smanjena je na 4,7% u konsekvantnoj kohorti od 190

pacijenata iz istog centra nakon primene nove strategije veličine. Ovi podaci su nedavno objavljeni na sastanku Američkog udruženja za srce (AHA) 2019. godine (193-195).

Ograničen podaci o korišćenju bezšavne valvule kod pacijenata sa bikuspidnom aortnom valvulom su dostupni. Inicijalno, bikuspidna anatomija (posebno Sievers tip 0) je smatrana kao kontraindikacija za SU-AVR zbog eliptičnog anularnog oblika. Ipak, naknadnim referisanjem se opisuju uspešne perkutane implantacije kod pacijenata sa bikuspidnom AS bez povećanja stopa komplikacija. Nguyen et al. prikazuju 25 bikuspidnih pacijenata bez intra- i post-operativnim paravalvularnim curenjem, migracijom valvule, ili embolizacijom. Pacijenti sa Sievers tip 0 bikuspidne aortne valvule su isključeni. Selektovani Sievers tip I pacijenti su smatrani pogodnim ako raphe nije kalcifikovana i anularna geometrija omogućava adekvatno Perceval smeštanje. Dva pacijenta (2.7%) su imala bikuspidni aortni zalistak (Sievers tip I) u našoj kohort studiji, oboje sa primljenim Perceval zalistkom bez problema vezanih za uređaj [198,199].

Kondukcione smetnje ostaju relevantne posle imlancije Perceval valve, primarno zbog radijalnog stresa izazvanog samoproširujućim nitinol stentom na kondukcijskom sistemu. Rane serije unutar pojedinačnog centra prijavljuju kompletan atrioventrikularni blok zahtevajući trajni PM u oko 9- 10% pacijenata, sa već postojećim blokom desne gradne (RBBB) i precenjivanje veličine valvule kao jako prediktivne za potrebu pejsmejкера [200]. Meta-analize ispitivanja u više centara sa 9492 pacijenta su pokazale da je generalna stopa implantacije trajnog PM 7% (95% CI 6–9%), sa trendom snižavanju tokom vremena kako se iskustvo povećavalo [201]. U novijim kohort studijama, tehnička poboljšanja, pogotovo izbegavajući oversizing i omogućavajući precizno anularno postavljanje, su smanjile stopu PM sa 11% na 6% [202]. Faktori rizika kao što su starije doba, pveć postojeće konduktivne smetnje, zadebljan septum, bikuspidni aortni zalistak, i konkomitantne mitralne ili trikuspidne valvularne procedure su identifikovane u nekim studijama kao prediktori za korišćenje PM posle AVR [203-205]. Stopa implantacije trajnog PM u našoj studiji je 5.4%, koja je u domenu prijavljenih u literaturi za bezšavnu valvulu.

U sveobuhvatnoj srednjeročnojevaluaciji uključujući 468 pacijenta koji su primili Perceval zalistak, posmatrana stopa tridesetodnevnog mortaliteta je bila 3.2%, povećavajući se na 8.8% tokom jedne godine. Napomenski, nijedna od reoperacija nije pripisana paravalvularnom curenju (PVL) ili strukturalnoj deterioraciji valvule [206]. Sistemski prikaz koji obuhvata 2505 pacijenata prijavljuje tridesetodnevnu stopu mortaliteta od 0% do 4.9%, sa srednjim do ozbiljnim PVL primećenim u 8.6% slučajeva i stopom reoperacija do 4.8% [207]. Velika meta-analiza od 3196 pacijenata tokom 5 godina je pokazala smanjenu udruženost tridesetodnevnog mortaliteta od 2.5% , sa teškom PVL i

strukturnom deteorijacijom valvule da su zahtevale reoperaciju i bile su retke od 1.6% do 1.5% retrospektivno [208]. Dodatno, Japanska post-marketinška posmatrčka studija od 204 visokorizičnih pacijenata su prijavila ekstremno niski tridesetodnevni mortalitet od 0.5% do 4.4% tokom jedne godine, bez slučajeva blagog do teškog PVL koji zahtevaju reoperaciju [214-216]. Ovi nalazi zajedno indikuju da je rani mortalitet posle korišćenja Perceval zalistka od 1% do 4%, sa tendencijom opadanja tokom vremena, sa jednogodišnjim mortalitetom ispod 9%, i da teško PVL koje zahteva reoperaciju ostaje nestalno, dešavajući se u manje od 2% u obimnim kohort studijama. Naša studija prikazuje hospitalnu i stopu tridesetodnevnog mortaliteta od 5.9% i jednogodišnji mortalitet 8.4%. Incidenca značajnog PVL koje zahteva reoperaciju u našoj seriji je bila 4.0%, što je blago povićana nego ona objavljvana u većini istraživanja bezšavnih valvula [206,217-221].

Ova studija ima par ogranićenja usled njenog retrospektivnog dizajna i svedenosti na pojedinaćnu ustanovu, kao i odsustva randomizacije i skora sklonosti, koji onemogućuju širu generalizaciju i uspostavljanje kauzalnosti. Dok komparativna analiza između bezšavnih i šavnih grupa nudi vredne informacije, korišćenje nepodudarnih kohorta uvodi potencijal za selekcionu pristrasnost koja se tiće bazićnih faktora rizika i hirurških indikacija. Nijedne preoperativne varijabile nisu znaćajno povezane sa mortalitetom u jednovarijantnoj analizi, i nizak broj događaja ne bi dozvolio statistićki validni multivarijantno modelovanje. Iako bazićne demografije, EuroSCORE-II, i STS score [Tabela 5] dozvoljavaju razumnu komparabilnost, ostale nejasnoće ne mogu biti iskljućene i mogu delimićno doprineti posmatranim razlikama u preživljavanju. Veće prospektivne ili randomizirane studije su potrebne za identifikaciju nezavisnih prediktora u dugoroćnom preživljavanju. Tehnike kao bodovanje sklonosti (propensity scoring) mogu poboljšati komparabilnost, ali relativno mali uzorak, posebno u bezšavnoj grupi, ogranićava statistićku moć i povećava rizik od overfitting. Znaćajna jaćina ove studije je visoki kvalitet i trajanje ehokaridografskog kontrolnih pregleda, sa podacima serijskog imidzinga odraćenim na 1, 3, 12, 24, 36, i 58 meseci postoperativno. Ovaj nivo longitudinalnih procena nije ćest u retrospektivnim valvularnim studijama izvedenim u jednom centru, dajući uvid u srednjoroćne (mid-term) performanse i istrajnost bezšavnih valvula u realnom svetu hirurške prakse. Konzistentnost imidzing protokola i follow-up intervala pojaćava internu validnost, pružajući ćvrste podatke za dopunjavanje nalaza iz većih, višestanovnih studija. Buduća istraživanja mogu nadograditi ove nalaze inkorporacijom podudarnih kohort dizajna ili doprineti podacima višestanovnim registrima za poboljšanje statistićke strogosti i eksterne generalizovanosti.

6 ZAKLJUČAK

- Ova studija kontrole i slučajeva pojedinačnog centra (Klinike za kardiohirurgiju, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije) potvrđuje da su obe, konvencionalna i minimalno invazivna AVR sa Perceval bezšavnom valvulom, bezbedne i efikasne, sa zadovoljavajućim srednjeročnim ishodima.
- Operativna vremena i trendovi u preživljavanju su povoljniji u Perceval grupi, posebno posle 6 meseci.
- Rezultati takođe reflektuju uticaj krive učenja u ustanovi, naglašavajući značaj iskustva u optimizovanju ishoda. Iako veličina studije i dizajn limitiraju generalizovanost, produženi ehokardiografski follow-up omogućava značajni uvid u performanse valvule.
- Buduća istraživanja treba da imaju za cilj poboljšanje komparabilnosti putem poklapanih kohorti ili višeustanovnu saradnju zarad ojačavanja kliničke značajnost i proširivanja primena.

7 REFERENCE

1. Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41st ed. Elsevier; 2016.
2. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 7th ed. Elsevier; 2019.
3. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
4. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valve complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1(1):74–81.
5. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart*. 2000;84(6):670–673.
6. Lansakara M, Unai S. An overview of aortic valve anatomy: the current understanding.
7. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023 Dec;39(Suppl 2):246–252. doi:10.1007/s12055-023-01645-x.
8. Jahanyar J, et al. Functional and pathomorphological anatomy of the aortic valve and root (review) — implications for valve repair/sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. 2023.
9. Katsi V, et al. The aortic valve: anatomy and structure and the role of valve vasculature (review). *Acta Anat*. 2021.
10. Becker AE. Surgical and pathological anatomy of the aortic valve and root. *J Heart Valve Dis*. 1996;5(Suppl 3):S249–S257.
11. Sauren A. Aortic valve histology and its relation with mechanics. *J Biomech*. 1980;13(11):913–921.
12. Tuffier T. Traitement chirurgical de la sténose aortique. *Bull Mem Soc Chir Paris*. 1913;39:1310–1314.
13. Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: Clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg*. 1961;154(5):726–740.
14. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet*. 1962;2:487.

15. Hancock WD, Shumway NE. Tissue heart valves: Current status and future prospects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971;62(1):1–11.
16. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 1967;2(7523):956–958.
17. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(4):617–622.
18. Cosgrove DM, Sabik JF. Minimally invasive approach for aortic valve operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(2):596–597.
19. Cribier A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis. *Circulation.* 2002;106:3006–3008.
20. Smith CR, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187–2198.
21. Reardon MJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1321–1331.
22. Baumgartner H, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43:561–632.
23. Dohmen PM, et al. Decellularized heart valve scaffolds for tissue engineering. *Expert Rev Med Devices.* 2011;8(5):607–616.
24. Weber B, Dijkman PE, et al. Off-the-shelf human decellularized tissue-engineered heart valves in a non-human primate model. *Sci Transl Med.* 2013;5(153):153ra132.
25. Julian OC, Lopez-Belio M, Dye WS, Grove WJ. The median sternal incision in intracardiac surgery with extracorporeal circulation. *Surgery.* 1957;42(4):753–761.
26. Loop FD. Median sternotomy: Its role in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(5):886–897.
27. Kouchoukos NT, et al. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery.* 5th ed. Elsevier; 2023.
28. Boonstra PW, Grandjean JG, Mariani MA. Chest wall reentry after median sternotomy. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):56–59.

29. Lamelas J. Surgical techniques for full and partial sternotomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(1):21–29.
30. El Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: Classification and management. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(3):1030–1036.
31. Khoynezhad A, et al. Techniques in median sternotomy. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;14(3):170–178.
32. Zehr KJ, et al. Use of bone wax in cardiac surgery: A review. *J Card Surg.* 1997;12(6):424–430.
33. Losanoff JE, et al. Techniques for sternal closure. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(2):740–745.
34. Raman J, et al. Sternal closure with titanium plates: a paradigm shift. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(4):486–491.
35. Casha AR, et al. Sternal closure with rigid plate fixation improves bone healing and prevents dehiscence. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(3):360–366.
36. Schimmer C, et al. Prevention of sternal wound infections: A systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(6):931–939.
37. Lazar HL, et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: current recommendations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(2):573–578.
38. Loop FD, et al. Sternal wound complications after isolated coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1990;49(2):179–186.
39. Ramakrishna H. Extracorporeal circulation — from cardiopulmonary bypass to extracorporeal membrane oxygenation and mechanical cardiac assist device therapy: a constant evolution. *Ann Card Anaesth.* 2015;18(2):133-137. 154460
40. Pintar T, Collard CD. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol Clin North Am.* 2003;21(3):453-464.
41. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(2):232-244.

42. Rubens FD, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2004;19(6):323-331.
43. Squicciarro E, Stasi A, Lorusso R, Paparella D. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2022;46(4):568-577.
44. Landis RC, et al. Consensus Statement: Defining Minimal Criteria for Reporting the Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass. *Heart Surg Forum*. 2010;13(2):E161-E165.
45. Evora PRB, et al. Key Points for Curbing Cardiopulmonary Bypass-Associated Systemic Inflammatory Response. *Acta Cir Bras*. 2016;31(12):817-826.
46. Özer M, Yaldir O, Şengel A, et al. Effects of Cardiopulmonary Bypass on Systemic Inflammatory Response and Organ Dysfunction in Patients With Low Left Ventricular Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Surgery. *GKDA Derg*. 2024;30(4):132-138.
47. Bhirowo YP, Raksawardana YK, Setianto BY, et al. Hemolysis and cardiopulmonary bypass: meta-analysis and systematic review of contributing factors. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18(1):291.
48. Vermeulen Windsant ICV, et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with plasma-free hemoglobin, acute kidney injury, and intestinal tissue damage. *Front Physiol*. 2014;5:340.
49. Martin R, Engelman R, et al. Hemolysis during cardiopulmonary bypass: effects of the priming solution. *Perfusion*. 1989;4(4):249-255.
50. Windsant ICV, et al. Time to reconsider the role of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):567-569.
51. Vercaemst L, Khan JH, et al. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol*. 2008;40(4):257-263.
52. Ricci Z, et al. Hemolysis during pediatric cardiac surgery: an old issue with new interest. *JC Pediatr Matern*. 2018;1(4):399–404.

53. Zangrillo A, Garozzo FA, Biondi-Zoccai G, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass improves short-term outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(5):1162-1169.
54. Koivisto SP, et al. Miniaturized vs conventional cardiopulmonary bypass: meta-analysis of randomized trials. *Perfusion.* 2010;25(4):283-292.
55. Prabhu NK, Andersen ND, Turek JW. When short-circuiting is a good thing — miniaturized extracorporeal circulation may reduce adverse effects associated with traditional bypass. *JTCVS Open.* 2021;8:444-445.
56. Carrel T, et al. Reduced invasiveness of cardiopulmonary bypass: minimized circuits and simplified low-volume cardioplegia. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(7):290.
57. Olson T, Anders M, Burgman C, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults and children: a review of literature, published guidelines and pediatric single-center program building experience. *Front Med.* 2022;9:935424.
58. Bachmann KF, Berger D, Moller PW. Interactions between extracorporeal support and the cardiopulmonary system. *Front Physiol.* 2023;14:1231016.
59. Song X, Wang H, Kashani KB, Wang C. Extracorporeal Membrane Oxygenation using a Modified Cardiopulmonary Bypass System. *J Transl Int Med.* 2022;10(2):175-177.
60. Vallabhajosyula S, Patlolla SH, Sandhyavenu H, et al. Periprocedural cardiopulmonary bypass or venoarterial extracorporeal membrane oxygenation during transcatheter aortic valve replacement: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14):
61. Bezuska L, O'Doherty JP, Ali B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in paediatric cardiac surgery: 5-year single centre experience. *J Cardiothorac Surg.* 2023;18:314.
62. Cheng T, Barve R, Cheng YWM, Ravendren A, Ahmed A, Toh S, et al. Conventional versus miniaturized cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *JTCVS Open.* 2021;8:418-441.
63. Kayumov M, Habimana R, Kim D, et al. Extracorporeal circulation models in small animals: beyond the limits of preclinical research. *Acute Crit Care.* 2023;38(1):1-7.

64. Ramakrishna H (duplicate of 1). Let's pick other: Filho L, et al. Trends in ECC vs CPB. *Front Med.* 2024;11:1394051.
65. Reeb J, Olland A, Renaud S, Massard G. Vascular access for extracorporeal life support: tips and tricks. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 3):S353-S363.]
66. Zangrillo A, Garozzo FA, Biondi-Zoccai G, et al. Robotic lung volume reduction surgery with ECMO. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(2):e351-e354.
67. Anastasiadis K, et al. Use of minimal extracorporeal circulation improves outcome after heart surgery; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2013;164(2):158-169.
68. Karamlou T, Hickey E, Silliman CC, Shen I, Ungerleider RM. Reducing risk in infant cardiopulmonary bypass: use of a miniaturized circuit and a crystalloid prime improves cardiopulmonary function and increases cerebral blood flow. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2005:3-11.
69. Bennett MJ, Rajakaruna C, Bazerbashi S, Webb G, Gomez-Cano M, Lloyd C. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass (and renal outcome) using two systems of extracorporeal circulation: a retrospective review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(6):760-764.
70. Yuruk K, Bezemer R, Euser M, Milstein DM, de Geus HH, Scholten EW, de Mol BA, Ince C. Effects of conventional extracorporeal circulation versus miniaturized extracorporeal circulation on microcirculation during coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(3):364-370.
71. Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(6):2326-2332.
72. Remadi JP, Marticho P, Benamar A, et al. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with a mini-extracorporeal circulation system (Jostra) vs standard CPB. *Am Heart J.* 2006;151(1):198.
73. Basciani R, Kröninger F, Gygax E, Jenni H, Reineke D, Stucki M, et al. Cerebral microembolization during aortic valve replacement using minimally invasive or

conventional extracorporeal circulation: a randomized trial. *Artif Organs*. 2016;40(12):E280-E291. d

74. Apostolakis EE, Koletsis EN, Baikoussis NG, Siminelakis SN, Papadopoulos GS. Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:1. d1
75. Bennett MJ, Weatherall M, Webb G, Dudnikov SF, Lloyd CT. Impact of haemodilution and bypass pump flow on cerebral oxygen desaturation during CPB – comparison of two extracorporeal systems. *Perfusion*. 2015;30(5):389-394.
76. El-Essawi A, Hajek T, Skorpil J, Böning A, Sabol F, Hausmann H, et al. A prospective randomized multicentre clinical comparison of a minimized perfusion circuit versus conventional cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(1):91-97.
77. Harling L, Punjabi PP, Athanasiou T. Miniaturised extracorporeal circulation vs off-pump coronary artery bypass grafting: what the evidence shows. *Perfusion*. 2011;26(Suppl 1):40-47.
78. Ramakrishna H (duplicate). Need different: Review in thoracic surgery. *Use turn0search12: J Thorac Dis* 2023;15(9):5239-5247.
79. Sian K, Li S, Selvakumar D, Mejia R. Early results of the Sorin(R) Perceval S sutureless valve: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2017;9(3):711-724.
80. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43
81. Santarpino G, Pfeiffer S, Fischlein T. Sutureless aortic valve replacement to prevent patient-prosthesis mismatch in the era of valve-in-valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(1): 279-80.
82. Phan K, Tsai YC, Niranjana N, Bouchard D, Carrel TP, Dapunt OE et al. Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015 Mar;4(2):100-11.

83. Shrestha M, Folliguet T, Meuris B, Dibie A, Bara C, Herregods MC, et al. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. *J Heart Valve Dis.* 2009;18:698-702.
84. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, et al. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:940–7.
85. Kocher AA, Laufer G, Haverich A, *et al.* One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1105.
86. Englberger L, Carrel TP, Doss M, Sadowski J, Bartus K, Eckstein FF, et al. Clinical performance of a sutureless aortic bioprosthesis: five-year results of the 3f Enable long-term follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(4):1681-7.
87. Nguyen A, Fortin W, Mazine A, Bouchard D, Carrier M, El Hamamsy I, Lamarche Y, Demers P. Sutureless aortic valve replacement in patients who have bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Oct;150(4):851-7.
88. Sedaghat A, Al-Rashid F, Sinning JM, Wendt D, Thielmann M, Grube E et al. Outcome in TAVI patients with symptomatic aortic stenosis not fulfilling PARTNER study inclusion criteria. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 Nov 15;86(6):1097-104.
89. D'Onofrio A, Messina A, Lorusso R, et al. Sutureless aortic valve replacement as an alternative treatment for patients belonging to the gray zone between transcatheter aortic valve implantation and conventional surgery: a propensity-matched, multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1010-6.
90. Gilmanov D, Miceli A, Ferrarini M, Farneti P, Murzi M, Solinas M, et al. Aortic valve replacement through right anterior minithoracotomy: can sutureless technology improve clinical outcomes? *Ann Thorac Surg.* 2014;98(5):1585-92
91. Laborde JC, Brecker SJ, Roy D, Jahangiri M. Complications at the Time of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2012; 8(2): 38-41
92. Concistrè G1, Santarpino G, Pfeiffer S, et al. Two alternative sutureless strategies for aortic valve replacement: a two-center experience. *Innovations (Phila)* 2013; 8: 253-7.

93. Kocher AA, Laufer G, Haverich A, Shrestha M, Walther T, Misfeld M; et al. One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis with a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. *J Thorac Cardiovasc Surg.*2013;145(1):110-5.
94. Martens S, Sadowski J, Eckstein FS, Bartus K, Kapelak B, Sievers HH, et al. Clinical experience with the ATS 3f Enable® Sutureless Bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(3):749-55.
95. Miceli A, Gilmanov D, Murzi M, Marchi F, Ferrarini M, Cerillo AG et al. Minimally invasive aortic valve replacement with a sutureless valve through a right anterior mini-thoracotomy versus transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;49(3):960-5.
96. Shrestha M, Maeding I, Höffler K, Koigeldiyev N, Marsch G, Siemeni T, et al. Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: are sutureless valves the future? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(5):778-82.
97. Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M et al. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial) Cavalier Trial Investigators. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;49(3):978-86.
98. Santarpino G, Pfeiffer S, Concistrè G, Fischlein T. A supra-annular malposition of the Perceval S sutureless aortic valve: the ‘ χ -movement’ removal technique and subsequent reimplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;(15):280-1.
99. Flameng W, Herregods MC, Hermans H, Van der Mieren G, Vercalsteren M, Poortmans G, et al. Effect of sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis on intraoperative and early postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(6):1453-7.
100. Lazovic D, Kocica M, Vucicevic F, Kocica M, Grujic M, Terzic D, et al. Perceval Sutureless Bioprosthesis for Degenerative Aortic Valve Stenosis: Initial Experience With 67 Patients. *Heart Surg Forum.* 2021;24(6):1065-9.

101. Glauber M, Di Bacco L, Cuenca J, et al. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement with Sutureless Valves: Results From an International Prospective Registry. *Innovations*. 2020;15(2):120-130.
102. Meco M, Montisci A, Miceli A, Panisi P, Donatelli F, Cirri S, et al. Sutureless Perceval Aortic Valve Versus Conventional Stented Bioprostheses: Meta-Analysis of Postoperative and Midterm Results in Isolated Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc*. 2018 Feb 16;7(4):e006091.
103. Powell R, Pelletier MP, Chu MWA, Bouchard D, Melvin KN, Adams C. The perceval sutureless aortic valve: review of outcomes, complications, and future direction. *Innovations (Phila)*. 2017;12(3):155-173.
104. Colarossi G, Migliorini F, Becker M, Arias JP, Autschbach R, Moza A, et al. Conventional Prostheses versus Sutureless Perceval for Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2023 Jun 20;29(3):107-124.
105. Szeceł D, Eurlings R, Rega F, Verbrugghe P, Meuris B. Perceval sutureless aortic valve implantation: midterm outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(4):1331–1337
106. Lamberigts M, Szeceł D, Rega F, Verbrugghe P, Dubois C, Meuris B. Sutureless aortic valves in isolated and combined procedures: thirteen years of experience in 784 patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 2022.
107. Sá MP, Jabagi H, Dokollari A, Awad AK, Van den Eynde J, Malin JH, et al. Early and late outcomes of surgical aortic valve replacement with sutureless and rapid-deployment valves versus transcatheter aortic valve implantation: Meta-analysis with reconstructed time-to-event data of matched studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(6):1886–1896
108. Li HY, Tsai FC, Lu CH, Chou AH, Huang HC, Gersak B. Sutureless valve in bicuspid aortic stenosis: modified technique and midterm outcome. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2022.
109. Coti I, Werner P, Kaider A, Mach M, Kocher A, Laufer G, et al. Rapid-deployment aortic valve replacement for patients with bicuspid aortic valve: a single-centre experience. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2022;62(4)

110. Zubarevich A, Rad AA, Amanov L, Szczechowicz M, Osswald A, Torabi S, et al. Sutureless aortic valve replacement in pure aortic regurgitation: expanding the indications. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):198.
111. Concistrè G, Bianchi G, Margaryan R, Zancanaro E, Chiaramonti F, Kallushi E, et al. Ten-year experience with sutureless Perceval bioprosthesis: single-centre analysis in 1157 implants. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2023;24(8):506–13
112. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ. Aortic valve replacement. U: Merendino KA: Prosthetic valve for cardiac surgery. Springfield, Thomas 1961,508.
113. David TE: Surgery of the aortic valve. *Curr Probl Surg* 1999;36:426.
114. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:885.
115. Roberts WC, Ko JM, Filardo G, Henry AC, Hebler RF, Cheung EH-K, et al. Valve Structure and Survival in Sexagenarians Having Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis (\pm Aortic Regurgitation) With Versus Without
116. Coronary Artery Bypass Grafting at a Single US Medical Center (1993 to 2005). *Am J Cardiol.* 2007;100(8):1286–92.
117. Larsson SC, Wolk A, Hakansson N, Back M. Overall and abdominal obesity and incident aortic valve stenosis: Two prospective cohort studies. *Eur Heart J.* 2017;38(28):2192–7.
118. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2006;113(17):2113–9.
119. Faggiano P, Antonini-canterin F, Baldessin F, Lorusso R, Aloia AD, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006;10207:1–5.
120. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith A V, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013 Feb;368(6):503–12.

121. Thériault S, Gaudreault N, Lamontagne M, Rosa M, Boulanger M-C, MessikaZeitoun D, et al. A transcriptome-wide association study identifies PALMD as a susceptibility gene for calcific aortic valve stenosis. *Nat Commun*. 2018 Mar;9(1):988.
122. Clément M, Basatemur G, Masters L, Baker L, Bruneval P, Iwawaki T, et al. Necrotic Cell Sensor Clec4e Promotes a Proatherogenic Macrophage Phenotype Through Activation of the Unfolded Protein Response. *Circulation*. 2016 Oct;134(14):1039–51.
123. Schlotter F, Halu A, Goto S, Blaser MC, Body SC, Lee LH, et al. Spatiotemporal Multi-Omics Mapping Generates a Molecular Atlas of the Aortic Valve and Reveals Networks Driving Disease. *Circulation*. 2018 Jul;138(4):377–93.
124. Galeone A, Brunetti G, Oranger A, Greco G, Di Benedetto A, Mori G, et al. Aortic valvular interstitial cells apoptosis and calcification are mediated by TNF-related apoptosis-inducing ligand. *Int J Cardiol*. 2013 Nov;169(4):296–304.
125. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, Niepmann ST, Zietzer A, Adam M, et al. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Apr;40(4):885–900.
126. Šikić J, Gulin D, Pašalić A. Stenoza aortalne valvule. *Medicus*. 2016;25(2):181–5.
127. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016 Mar;2:16006.
128. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 PART A):2852–61.
129. Carabello, B.A.; Paulus, W.J. Aortic stenosis. *Lancet* **2009**, *373*, 956-966.
130. Nishimura, R.A.; Otto, C.M.; Bonow, R.O.; Carabello, B.A.; Erwin, J.P., 3rd; Guyton, R.A.; O'Gara, P.T.; Ruiz, C.E.; Skubas, N.J.; Sorajja, P.; et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2014**, *63*, e57-185, doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
131. Khot, U.N.; Novaro, G.M.; Popović, Z.B.; Mills, R.M.; Thomas, J.D.; Tuzcu, E.M.; Hammer, D.; Nissen, S.E.; Francis, G.S. Nitroprusside in critically ill patients with left

- ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med* **2003**, *348*, 1756-1763, doi:10.1056/NEJMoa022021.
132. Vahanian, A.; Alfieri, O.; Andreotti, F.; Antunes, M.J.; Barón-Esquivias, G.; Baumgartner, H.; Borger, M.A.; Carrel, T.P.; De Bonis, M.; Evangelista, A.; et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* **2012**, *42*, S1-44, doi:10.1093/ejcts/ezs455.
133. Vahanian, A.; Beyersdorf, F.; Praz, F.; Milojevic, M.; Baldus, S.; Bauersachs, J.; Capodanno, D.; Conradi, L.; De Bonis, M.; De Paulis, R.; et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* **2022**, *43*, 561-632, doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
134. Edwards, W.S.; Smith, L. Aortic valve replacement with a subcoronary ball valve. *Surg Forum* **1958**, *9*, 309-313.
135. Berretta, P.; Andreas, M.; Meuris, B.; Langenaeken, T.; Solinas, M.; Concistrè, G.; Kappert, U.; Arzt, S.; Santarpino, G.; Nicoletti, A.; et al. Sutureless and rapid deployment versus sutured aortic valve replacement: a propensity-matched comparison from the Sutureless and Rapid Deployment International Registry. *Eur J Cardiothorac Surg* **2022**, *62*, doi:10.1093/ejcts/ezac378.
136. Sá, M.P.; Jabagi, H.; Dokollari, A.; Awad, A.K.; Van den Eynde, J.; Malin, J.H.; Sicouri, S.; Torregrossa, G.; Ruhparwar, A.; Weymann, A.; et al. Early and late outcomes of surgical aortic valve replacement with sutureless and rapid-deployment valves versus transcatheter aortic valve implantation: Meta-analysis with reconstructed time-to-event data of matched studies. *Catheter Cardiovasc Interv* **2022**, *99*, 1886-1896, doi:10.1002/ccd.30162.
137. Iung, B.; Vahanian, A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* **2011**, *8*, 162-172, doi:10.1038/nrcardio.2010.202.
138. Fialka, N.M.; El-Andari, R.; Wang, S.; Dokollari, A.; Kent, W.D.T.; Fatehi Hassanabad, A. The Perceval Sutureless Bioprosthetic Aortic Valve: Evolution of Surgical Valve Technology. *Innovations (Phila)* **2024**, *19*, 125-135, doi:10.1177/15569845241231989.

139. Vasanathan, V.; Kent, W.; Gregory, A.; Maitland, A.; Cutrara, C.; Bouchard, D.; Asch, F.; Adams, C. Perceval Valve Implantation: Technical Details and Echocardiographic Assessment. *Ann Thorac Surg* **2019**, *107*, e223-e225, doi:10.1016/j.athoracsur.2018.08.091.
140. Ensminger, S.; Fujita, B.; Bauer, T.; Möllmann, H.; Beckmann, A.; Bekeredjian, R.; Bleiziffer, S.; Landwehr, S.; Hamm, C.W.; Mohr, F.W.; et al. Rapid Deployment Versus Conventional Bioprosthetic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* **2018**, *71*, 1417-1428, doi:10.1016/j.jacc.2018.01.065.
141. Powell, R.; Pelletier, M.P.; Chu, M.W.A.; Bouchard, D.; Melvin, K.N.; Adams, C. The Perceval Sutureless Aortic Valve: Review of Outcomes, Complications, and Future Direction. *Innovations (Phila)* **2017**, *12*, 155-173, doi:10.1097/imi.0000000000000372.
142. Murzi, M.; Cerillo, A.G.; Gilmanov, D.; Concistrè, G.; Farneti, P.; Glauber, M.; Solinas, M. Exploring the learning curve for minimally invasive sutureless aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **2016**, *152*, 1537-1546.e1531, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.04.094>.
143. Phan, K.; Tsai, Y.C.; Niranjana, N.; Bouchard, D.; Carrel, T.P.; Dapunt, O.E.; Eichstaedt, H.C.; Fischlein, T.; Gersak, B.; Glauber, M.; et al. Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* **2015**, *4*, 100-111, doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2014.06.01.
144. Schizas, N.; Samiotis, I.; Nazou, G.; Iliopoulos, D.C.; Anagnostopoulos, I.; Kousta, M.; Papaioannou, N.; Argiriou, M.; Dedeilias, P. Perceval-S over time. Clinical outcomes after ten years of usage. *Journal of Cardiothoracic Surgery* **2024**, *19*, 192, doi:10.1186/s13019-024-02617-x.
145. Sangani, N.K.; Suri, R.M. Sutureless Aortic Valve Implantation. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* **2013**, *18*, 288-304, doi:10.1053/j.optechstcvs.2013.12.003.
146. Glauber, M.; Miceli, A.; di Bacco, L. Sutureless and rapid deployment valves: implantation technique from A to Z-the Perceval valve. *Ann Cardiothorac Surg* **2020**, *9*, 330-340, doi:10.21037/acs-2020-surd-23.
147. von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

- statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* **2008**, *61*, 344-349, doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
148. Shrestha, M.; Folliguet, T.; Meuris, B.; Dibie, A.; Bara, C.; Herregods, M.C.; Khaladj, N.; Hagl, C.; Flameng, W.; Laborde, F.; et al. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. *J Heart Valve Dis* **2009**, *18*, 698-702.
149. Di Eusanio, M.; Phan, K.; Berretta, P.; Carrel, T.P.; Andreas, M.; Santarpino, G.; Di Bartolomeo, R.; Folliguet, T.; Meuris, B.; Mignosa, C.; et al. Sutureless and Rapid-Deployment Aortic Valve Replacement International Registry (SURD-IR): early results from 3343 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* **2018**, *54*, 768-773, doi:10.1093/ejcts/ezy132.
150. Mikus, E.; Calvi, S.; Tavazzi, L.; Brega, C.; Tripodi, A.; Pin, M.; Manfrini, M.; Zucchetta, F.; Tenti, E.; Albertini, A. Pacemaker need after sutureless aortic valve replacement: the role of the learning curve. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* **2021**, *22*, 133-138, doi:10.2459/jcm.0000000000001095.
151. Shrestha, M.; Maeding, I.; Höffler, K.; Koigeldiyev, N.; Marsch, G.; Siemeni, T.; Fleissner, F.; Haverich, A. Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: are sutureless valves the future? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **2013**, *17*, 778-782; discussion 782, doi:10.1093/icvts/ivt291.
152. Nguyen, A.; Fortin, W.; Mazine, A.; Bouchard, D.; Carrier, M.; El Hamamsy, I.; Lamarche, Y.; Demers, P. Sutureless aortic valve replacement in patients who have bicuspid aortic valve. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **2015**, *150*, 851-857
153. Shrestha M, M.I.H.K.; et al. AVR in geriatric patients with small aortic roots. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **2013**, *17*, 778-782.
154. Lloyd D, Luc JGY, Indja BE, et al. Transcatheter, sutureless and conventional aortic-valve replacement: a network meta-analysis of 16,432 patients. *J Thorac Dis* 2019;11:188-99.
155. Powell R, Pelletier MP, Chu MWA, et al. The Perceval Sutureless Aortic Valve: Review of Outcomes, Complications, and Future Direction. *Innovations (Phila)* 2017;12:155-73.
156. Chauvette V, Mazine A, Bouchard D. Ten-year experience with the Perceval S sutureless prosthesis: lessons learned and future perspectives. *J Vis Surg* 2018;4:87.

157. Shrestha M, Folliguet T, Meuris B, et al. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. *J Heart Valve Dis* 2009;18:698-702.
158. Meuris B, Flameng WJ, Laborde F, et al. Five-year results of the pilot trial of a sutureless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:84-8.
159. Meuris B, Szeceł D, Eurlings R, et al. Sutureless AVR Experience in a Single Center: 11 Years of Use in 468 Patients. 2019. Accessed 14 November 2019. Available online: https://www.aats.org/aatsimis/AATSWeb/Association/Meetings/Annual_Meeting/99th_Annual_Meeting/AATS_99th_Annual_Meeting_Abstracts/2019-a-832-AATS.ASPX
160. Meuris B, Michiel M, Verstraete L, et al. Oversizing in Sutureless Aortic Heart Valves Leads to Higher Gradients and Increased Pacemaker Rates. 2019. Accessed 26 November 2019. *Circulation* 2019;140:A12791.
161. Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, et al. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:234-41.
162. Concistre G, Chiamonti F, Bianchi G, et al. Aortic Valve Replacement With Perceval Bioprosthesis: Single-Center Experience With 617 Implants. *Ann Thorac Surg* 2018;105:40-6.
163. Fischlein T, Meuris B, Hakim-Meibodi K, et al. The sutureless aortic valve at 1 year: A large multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1617-26.
164. Yang, B.; Ghita, C.; Makkinejad, A.; Green, C.; Wu, X. Early outcomes of the Y-incision technique to enlarge the aortic annulus 3 to 4 valve sizes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **2024**, *167*, 1196-1205.e1192, doi:10.1016/j.jtcvs.2022.07.006.
165. Wang, G.-X.; Zhang, S.; Xu, F. The Y-incision with a new roof technique to enlarge the aortic root. *JTCVS Techniques* **2025**, *31*, 34-38,
166. Berretta, P.; Andreas, M.; Carrel, T.P.; Solinas, M.; Teoh, K.; Fischlein, T.; Santarpino, G.; Folliguet, T.; Villa, E.; Meuris, B.; et al. Minimally invasive aortic valve replacement with sutureless and rapid deployment valves: a report from an international registry (Sutureless and Rapid Deployment International Registry)†. *Eur J Cardiothorac Surg* **2019**, *56*, 793-799, doi:10.1093/ejcts/ezz055.

167. Berretta P, A.M.C.T.P.; et al. Minimally invasive AVR with sutureless valves. *Eur J Cardiothorac Surg* **2019**, *56*, 793-799.
168. Gilmanov, D.; Miceli, A.; Ferrarini, M.; Farneti, P.; Murzi, M.; Solinas, M.; Glauber, M. Aortic valve replacement through right anterior minithoracotomy: can sutureless technology improve clinical outcomes? *Ann Thorac Surg* **2014**, *98*, 1585-1592, doi:10.1016/j.athoracsur.2014.05.092.
169. Glauber, M.; Di Bacco, L.; Cuenca, J.; Di Bartolomeo, R.; Baghai, M.; Zakova, D.; Fischlein, T.; Troise, G.; Viganò, G.; Solinas, M. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement with Sutureless Valves: Results From an International Prospective Registry. *Innovations (Phila)* **2020**, *15*, 120-130, doi:10.1177/1556984519892585.
170. Glauber M, D.B.L.C.J.; et al. Minimally invasive AVR with sutureless valves. *Innovations (Phila)* **2020**, *15*, 120-130.
171. Miceli, A.; Gilmanov, D.; Murzi, M.; Marchi, F.; Ferrarini, M.; Cerillo, A.G.; Quaini, E.; Solinas, M.; Berti, S.; Glauber, M. Minimally invasive aortic valve replacement with a sutureless valve through a right anterior mini-thoracotomy versus transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* **2016**, *49*, 960-965, doi:10.1093/ejcts/ezv210.
172. Miceli A, G.D.M.M.; et al. Minimally invasive AVR with a sutureless valve vs. TAVI. *Eur J Cardiothorac Surg* **2016**, *49*, 960-965.
173. Shrestha, M.; Folliguet, T.A.; Pfeiffer, S.; Meuris, B.; Carrel, T.; Bechtel, M.; Flameng, W.J.; Fischlein, T.; Laborde, F.; Haverich, A. Aortic valve replacement and concomitant procedures with the Perceval valve: results of European trials. *Ann Thorac Surg* **2014**, *98*, 1294-1300, doi:10.1016/j.athoracsur.2014.05.033.
174. Müller, H.; Szalkiewicz, P.; Benedikt, P.; Ratschiller, T.; Schachner, B.; Schröckenstein, S.; Zierer, A. Single-center real-world data and technical considerations from 100 consecutive patients treated with the Perceval aortic bioprosthesis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* **2024**, *Volume 11 - 2024*, doi:10.3389/fcvm.2024.1417617.
175. Lamberigts, M.; Szeceł, D.; Rega, F.; Verbrughe, P.; Dubois, C.; Meuris, B. Sutureless aortic valves in isolated and combined procedures: Thirteen years of experience in 784

- patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **2024**, *167*, 1724-1732.e1721, doi:10.1016/j.jtcvs.2022.09.053.
176. Englberger, L.; Carrel, T.P.; Doss, M.; Sadowski, J.; Bartus, K.; Eckstein, F.F.; Asch, F.M.; Martens, S. Clinical performance of a sutureless aortic bioprosthesis: five-year results of the 3f Enable long-term follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2014**, *148*, 1681-1687, doi:10.1016/j.jtcvs.2014.03.054.
177. Nguyen, A.; Fortin, W.; Mazine, A.; Bouchard, D.; Demers, P. SUTURELESS AORTIC VALVE REPLACEMENT USING THE PERCEVAL S PROSTHESIS: SHOULD BICUSPID DISEASE BE A CONTRAINDICATION? *Canadian Journal of Cardiology* **2014**, *30*, S238, doi:10.1016/j.cjca.2014.07.405.
178. Sievers Hh, S.C. A classification system for bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2007**, *133*, 1226-1233.
179. Verlinden, J.; Bové, T.; de Kerchove, L.; Baert, J.; Radermecker, M.; Durieux, R.; Gutermann, H.; Van Kerrebroeck, C.; Szeceł, D.; Meuris, B. Early Conduction Disorders After Aortic Valve Replacement With the Sutureless Perceval Prosthesis. *Ann Thorac Surg* **2022**, *113*, 1911-1917, doi:10.1016/j.athoracsur.2021.08.020.
180. Moscarelli, M.; Santarpino, G.; Athanasiou, T.; Mastroberto, P.; Fattouch, K.; Nasso, G.; Speziale, G. A pooled analysis of pacemaker implantation after Perceval sutureless aortic valve replacement. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* **2021**, *33*, 501-509, doi:10.1093/icvts/ivab137.
181. Fischlein, T.; Folliguet, T.; Meuris, B.; Shrestha, M.L.; Roselli, E.E.; McGlothlin, A.; Kappert, U.; Pfeiffer, S.; Corbi, P.; Lorusso, R. Sutureless versus conventional bioprostheses for aortic valve replacement in severe symptomatic aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2021**, *161*, 920-932, doi:10.1016/j.jtcvs.2020.11.162.
182. Lorusso, R.; Folliguet, T.; Shrestha, M.; Meuris, B.; Kappetein, A.P.; Roselli, E.; Klersy, C.; Nozza, M.; Verhees, L.; Larracas, C.; et al. Sutureless versus Stented Bioprostheses for Aortic Valve Replacement: The Randomized PERSIST-AVR Study Design. *Thorac Cardiovasc Surg* **2020**, *68*, 114-123, doi:10.1055/s-0038-1675847.

183. Szeceł, D.; Eurlings, R.; Rega, F.; Verbrugghe, P.; Meuris, B. Perceval Sutureless Aortic Valve Implantation: Midterm Outcomes. *Ann Thorac Surg* **2021**, *111*, 1331-1337, doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.064.
184. Sievers, H.H.; Schmidtke, C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2007**, *133*, 1226-1233, doi:10.1016/j.jtcvs.2007.01.039.
185. Sian, K.; Li, S.; Selvakumar, D.; Mejia, R. Early results of the Sorin(®) Perceval S sutureless valve: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* **2017**, *9*, 711-724, doi:10.21037/jtd.. 2017.03.24.
186. Jolliffe, J.; Moten, S.; Tripathy, A.; Skillington, P.; Tatoulis, J.; Muneretto, C.; Di Bacco, L.; Galvao, H.B.F.; Goldblatt, J. Perceval valve intermediate outcomes: a systematic review and meta-analysis at 5-year follow-up. *Journal of Cardiothoracic Surgery* **2023**, *18*, 129, doi:10.1186/s13019-023-02273-7.
187. Niinami, H.; Sawa, Y.; Shimokawa, T.; Domoto, S.; Nakamura, Y.; Sakaguchi, T.; Ito, T.; Toda, K.; Amano, A.; Gersak, B. 1-year outcomes of patients implanted with the Perceval sutureless valve: the Japanese post-marketing surveillance study. *Heart and Vessels* **2023**, *38*, 949-956, doi:10.1007/s00380-023-02240-1.
188. Song X, Wang H, Kashani KB, Wang C. Extracorporeal Membrane Oxygenation using a Modified Cardiopulmonary Bypass System. *J Transl Int Med*. 2022;10(2):175-177.
189. Vallabhajosyula S, Patlolla SH, Sandhyavenu H, et al. Periprocedural cardiopulmonary bypass or venoarterial extracorporeal membrane oxygenation during transcatheter aortic valve replacement: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):
190. Bezuska L, O'Doherty JP, Ali B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in paediatric cardiac surgery: 5-year single centre experience. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18:314.
191. Cheng T, Barve R, Cheng YWM, Ravendren A, Ahmed A, Toh S, et al. Conventional versus miniaturized cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *JTCVS Open*. 2021;8:418-441.
192. Kayumov M, Habimana R, Kim D, et al. Extracorporeal circulation models in small animals: beyond the limits of preclinical research. *Acute Crit Care*. 2023;38(1):1-7.

193. Ramakrishna H (duplicate of 1). Let's pick another: Filho L, et al. Trends in ECC vs CPB. *Front Med.* 2024;11:1394051.
194. Reeb J, Olland A, Renaud S, Massard G. Vascular access for extracorporeal life support: tips and tricks. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 3):S353-S363.]
195. Zangrillo A, Garozzo FA, Biondi-Zoccai G, et al. Robotic lung volume reduction surgery with ECMO. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(2):e351-e354.
196. Anastasiadis K, et al. Use of minimal extracorporeal circulation improves outcome after heart surgery; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2013;164(2):158-169.
197. Karamlou T, Hickey E, Silliman CC, Shen I, Ungerleider RM. Reducing risk in infant cardiopulmonary bypass: use of a miniaturized circuit and a crystalloid prime improves cardiopulmonary function and increases cerebral blood flow. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2005:3-11.
198. Flameng W, Herregods MC, Hermans H, Van der Mieren G, Vercauteren M, Poortmans G, et al. Effect of sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis on intraoperative and early postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(6):1453-7.
199. Lazovic D, Kocica M, Vucicevic F, Kocica M, Grujic M, Terzic D, et al. Perceval Sutureless Bioprosthesis for Degenerative Aortic Valve Stenosis: Initial Experience With 67 Patients. *Heart Surg Forum.* 2021;24(6):1065-9.
200. Glauber M, Di Bacco L, Cuenca J, et al. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement with Sutureless Valves: Results From an International Prospective Registry. *Innovations.* 2020;15(2):120-130.
201. Meco M, Montisci A, Miceli A, Panisi P, Donatelli F, Cirri S, et al. Sutureless Perceval Aortic Valve Versus Conventional Stented Bioprostheses: Meta-Analysis of Postoperative and Midterm Results in Isolated Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc.* 2018 Feb 16;7(4):e006091.
202. Powell R, Pelletier MP, Chu MWA, Bouchard D, Melvin KN, Adams C. The perceval sutureless aortic valve: review of outcomes, complications, and future direction. *Innovations (Phila).* 2017;12(3):155-173.

203. Colarossi G, Migliorini F, Becker M, Arias JP, Autschbach R, Moza A, et al. Conventional Prostheses versus Sutureless Perceval for Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2023 Jun 20;29(3):107-124.
204. Szeceł D, Eurlings R, Rega F, Verbrugghe P, Meuris B. Perceval sutureless aortic valve implantation: midterm outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(4):1331–1337
205. Lamberigts M, Szeceł D, Rega F, Verbrugghe P, Dubois C, Meuris B. Sutureless aortic valves in isolated and combined procedures: thirteen years of experience in 784 patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 2022.
206. Sá MP, Jabagi H, Dokollari A, Awad AK, Van den Eynde J, Malin JH, et al. Early and late outcomes of surgical aortic valve replacement with sutureless and rapid-deployment valves versus transcatheter aortic valve implantation: Meta-analysis with reconstructed time-to-event data of matched studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(6):1886–1896
207. Li HY, Tsai FC, Lu CH, Chou AH, Huang HC, Gersak B. Sutureless valve in bicuspid aortic stenosis: modified technique and midterm outcome. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2022.
208. Coti I, Werner P, Kaider A, Mach M, Kocher A, Laufer G, et al. Rapid-deployment aortic valve replacement for patients with bicuspid aortic valve: a single-centre experience. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2022;62(4)
209. Zubarevich A, Rad AA, Amanov L, Szczechowicz M, Osswald A, Torabi S, et al. Sutureless aortic valve replacement in pure aortic regurgitation: expanding the indications. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):198.
210. Lloyd D, Luc JGY, Indja BE, et al. Transcatheter, sutureless and conventional aortic-valve replacement: a network meta-analysis of 16,432 patients. *J Thorac Dis* 2019;11:188-99.
211. Powell R, Pelletier MP, Chu MWA, et al. The Perceval Sutureless Aortic Valve: Review of Outcomes, Complications, and Future Direction. *Innovations (Phila)* 2017;12:155-73.
212. Chauvette V, Mazine A, Bouchard D. Ten-year experience with the Perceval S sutureless prosthesis: lessons learned and future perspectives. *J Vis Surg* 2018;4:87.
213. Shrestha M, Folliguet T, Meuris B, et al. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. *J Heart Valve Dis* 2009;18:698-702.

214. Meuris B, Flameng WJ, Laborde F, et al. Five-year results of the pilot trial of a sutureless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:84-8.
215. Meuris B, Szeceł D, Eurlings R, et al. Sutureless AVR Experience in a Single Center: 11 Years of Use in 468 Patients. 2019. Accessed 14 November 2019. Available online: https://www.aats.org/aatsimis/AATSWeb/Association/Meetings/Annual_Meeting/99th_Annual_Meeting/AATS_99th_Annual_Meeting_Abstracts/2019-a-832-AATS.ASPX
216. Meuris B, Michiel M, Verstraete L, et al. Oversizing in Sutureless Aortic Heart Valves Leads to Higher Gradients and Increased Pacemaker Rates. 2019. Accessed 26 November 2019. *Circulation* 2019;140:A12791.
217. Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, et al. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:234-41.
218. Concistre G, Chiaramonti F, Bianchi G, et al. Aortic Valve Replacement With Perceval Bioprosthesis: Single-Center Experience With 617 Implants. *Ann Thorac Surg* 2018;105:40-6.
219. Fischlein T, Meuris B, Hakim-Meibodi K, et al. The sutureless aortic valve at 1 year: A large multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1617-26.
220. Yang, B.; Ghita, C.; Makkinejad, A.; Green, C.; Wu, X. Early outcomes of the Y-incision technique to enlarge the aortic annulus 3 to 4 valve sizes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **2024**, *167*, 1196-1205.e1192, doi:10.1016/j.jtcvs.2022.07.006.
221. Wang, G.-X.; Zhang, S.; Xu, F. The Y-incision with a new roof technique to enlarge the aortic root. *JTCVS Techniques* **2025**, *31*, 34-38,

OBJAVLJENI RADOVI

1. Lazović DM, Karadžić M, Vučićević F, Marić G, Grujić M, Đurošević I, et al. Comparison of surgical treatment outcomes in patients with symptomatic severe aortic valve stenosis using the Perceval sutureless bioprosthesis versus a conventional biological valve. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025;12(8):308. doi:10.3390/jcdd12080308. M22 IF 2.5
2. Lazović D. Zamena aortne valvule Perceval bioprotezom. *Medicinski podmladak.* 2025;79(2). doi:10.5937/mp79-37785. M53

BIOGRAFIJA AUTORA:

Ass dr Dejan Lazović rođen je u Beogradu 1986 godine, gde je diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2011. godine sa prosečnom ocenom 9.78. Nakon završetka opšteg lekarskog staža i rada u kliničkoj praksi zaposlen je od 2014. godine u Univerzitetском Kliničkom centru Srbije (UKCS), Klinika za kardiohirurgiju UKCS-a.

Specijalističke akademske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu završio 2014. godine. Tema završnog akademskog specijalističkog rada je “Hirurški aspekti mehaničke potpore cirkulacije“, mentor: prof. dr Svetozar Putnik.

Master studije iz oblasti “Menadžmet poslovnih performansi” na Univerzitetu u Beogradu sa završnim radom na temu „Definisanje kvaliteta usluge zdravstvene nege“ odbranio 2014. godine, mentor prof. dr Ivana Mijatović.

Doktorske akademske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisao 2020. godine.

Godine 2014. upisuje specijalizaciju iz kardiohirurgije, koju uspešno završava 2020. godine sa odličnim uspehom. Svoje stručno usavršavanje nastavlja kroz uzu specijalizaciju iz transplantologije i transfuziologije, koju završava 2022. godine.

Zaposlen je na Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetског kliničkog centra Srbije, jednoj od vodećih ustanova u regionu za lečenje kompleksnih kardiovaskularnih bolesti. U svom svakodnevnom kliničkom radu fokusiran je na hirurgiju srčanih zalistaka, koronarnu hirurgiju, transplantaciju srca, kao i perioperativno vođenje pacijenata sa kompleksnim komorbiditetima.

Poseban segment njegovog profesionalnog interesovanja jeste minimalno invazivna hirurgija aortnog zaliska (MICS-AVR). U okviru ove oblasti, ass dr Lazović je jedan od lekara koji su uveli i razvijali tehnike zamene aortnog zaliska kroz minimalno invazivne pristupe, poput gornje ministernotomije i desne anterolateralne minitorakotomije. Ove metode značajno doprinose smanjenju operativnog stresa, bržem oporavku i kraćoj hospitalizaciji kod odabranih pacijenata. Ass dr Lazović je učestvovao u više edukativnih programa i stručnih obuka u zemlji i inostranstvu, sa ciljem unapređenja znanja i veština iz oblasti modernih kardiohirurških tehnika. Boravio je u više navrata na klinici za kardiohirurgiju u Bonu kod prof. Bachthiari-a (Nemačka), kao i kod prof. Salvatore-a u Vicenci (Italija). Takođe je autor i koautor stručnih radova, aktivan učesnik nacionalnih i međunarodnih kongresa, a učestvuje i u edukaciji mlađih kolega kroz mentorski rad i saradnju sa Medicinskim fakultetom.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Дејан Лазовић

Број индекса 5048/2020

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Компарација исхода хируршког третмана код пацијената са хемодинамски значајном аортном стенозом употребом безшавне биопротезе и конвенционалног биолошког записка“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, _____

образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _____ Дејан Лазовић _____

Број индекса _____ 5048/2020 _____

Студијски програм _____ Епидемиологија _____

Наслов рада _____ „Компарација исхода хируршког третмана код пацијената са хемодинамски значајном аортном стенозом употребом безшавне биопротезе и конвенционалног биолошког записка“ _____

Ментор _____ Проф. Др Светозар Путник _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, _____

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Компарација исхода хируршког третмана код пацијената са хемодинамски значајном аортном стенозом употребом безшавне биопротезе и конвенционалног биолошког записка“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA) (Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, _____
