

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЉУ**  
**МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА**  
**УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Београду дана 17.03.2026. г. под бројем 7/14-3/3-ДЛ именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„КОМПАРАЦИЈА ИСХОДА ХИРУРШКОГ ТРЕТМАНА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ХЕМОДИНАМСКИ ЗНАЧАЈНОМ АОРТНОМ СТЕНОЗОМ УПОТРЕБОМ БЕЗШАВНЕ БИОПРОТЕЗЕ И КОНВЕНЦИОНАЛНОГ БИОЛОШКОГ ЗАЛИСКА“**

Кандидата: др Дејан Лазовић, запосленог на клиници за кардиохирургију,  
Универзитетског клиничког центра Србије

<b>Име и презиме ментора</b>	<b>Звање</b>	<b>Научна област</b>	<b>Установа у којој је запослен</b>
др Светозар Путник	Професор	Хирургија	МФУБ
др Горица Поповић	Доцент	Епидемиологија	МФУБ

Комисија у саставу:

<b>Име и презиме члана комисије</b>	<b>Звање</b>	<b>Научна област</b>	<b>Установа у којој је запослен</b>
др Милош Велиновић	Професор	Хирургија	МФУБ
др Татјана Пекмезовић	Професор	Епидемиологија	МФУБ
др Александар Реџек	Професор	Хирургија	МФ Нови Сад

На основу анализе приложене докторске дисертације, Комисија подноси следећи:

**ИЗВЕШТАЈ**

## **А) Приказ садржаја докторске дисертације**

Докторска дисертација је написана на укупно 109 страна и садржи следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. Рад садржи 33 слике, 11 табела и 2 графикона. Дисертација укључује сажетке на српском и енглеском језику, биографију кандидата и списак коришћених скраћеница.

У уводу је дат детаљан приказ аортне стенозе као једног од најчешћих валвуларних обољења, са освртом на патофизиологију, дијагностичке методе и индикације за хируршко лечење. Посебна пажња посвећена је савременим хируршким техникама, укључујући примену безшавних биопротеза, као и класичних биолошких валвула.

Циљеви рада су усмерени на поређење исхода хируршког лечења аортне стенозе применом безшавних биопротеза и конвенционалних биолошких залистака, уз анализу хемодинамских параметара, трајања операције и постоперативног тока.

У поглављу материјал и методе описан је дизајн студије, критеријуми укључења и искључења и статистичке методе. Истраживање је спроведено у складу са етичким принципима, на основу претходне добијене дозволе етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду дана 12.01.2023. заведене под бројем 17/1-19.

Резултати су јасно приказани уз одговарајућу статистичку анализу праћења преживљавања испитаника у обе групе. Дискусија садржи поређење са литературом од момента имплантације безшавних протеза у свету закључно са завршетком новонастале докторске дисертације, а закључци произилазе из добијених резултата.

## **Б) Провера оригиналности докторске дисертације**

Провера оригиналности извршена је коришћењем програма iThenticate.

Степен подударности износи (Similarity index) 10%. Подударности се односе на цитате, библиографију и опште медицинске појмове. Рад представља оригинално дело кандидата.

## **Ц) Кратак опис постигнутих резултата**

Две групе пацијената су компарабилне на нивоу базичних карактеристика. Групе се нису разликовале у годинама ( $72.6 \pm 7.2$  vs  $72.7 \pm 7.1$ ), дистрибуцији пола (54.1% vs 56.6%), индекса телесне масе (ИТМ). Средњи преоперативни трансвалвуларни градијент је био  $52 \pm 17$  mmHg у обе групе. Безшавна група је преоперативно имала нижу средњу АВА (aortic valve area) у односу на конвенционалну валвуларну групу. Нижа АВА у Перцевал групи највероватније одликује много тежу аортну стенозу (АС)

у презентацији и значајно већи afterload. ЛВФ и градијенти су компарабилни, указујући да разлика није услед ниских output стања. Најчешћа величина Перцевал залистка је била средња (21–23 mm, 27.0%) и велика (23–25 mm, 40.5%), са средњим ануларном дијаметром од  $22.1 \pm 1.7$  mm. Стентована група је укључивала ширу дистрибуцију величина, са највећим уделом оних од 21 mm (39.6%) и 23 mm (22.0%) валвула, и средњим ануларним дијаметром од  $23.4 \pm 1.6$  mm. Није постојала значајна разлика између ануларних дијаметара при мерењу преоперативним ЦТ-ом између група. Контролни (follow-up) подаци су попуњени за све пацијенте Перцевал групе током 58 месеци, без губитака. Група са стентованом биопротезом је имала податке до 36 месеци услед административних ограничења, без исцрпљености са стране пацијената. Тако, никакви follow - up подаци нису изгубљени ни у једној групи, и импутационе технике нису биле потребне. Каплан–Меиер процене одражавају лонгитудиналне податке за сваку групу. Током 36-омесечног пратећег периода, нису постојале разлике између група према NYHA функционалној класи или хемодинамици протетичне валвуле. Већина преживелих пацијената из обе групе су били NYHA класа I или II, без значајних међугрупних разлика. Ехокардиографија је показала ниске трансвалвуларне градијенте у обе групе (средњи градијент:  $9 \pm 2$  mmHg у безшавној групи vs  $10 \pm 2.2$  mmHg у стентованој групи). Према ехокардиографском праћењу (иЕОА), аутори студије нису нашли случајеве умереног или тешког непоклапања пацијент-протеза ни у једној групи испитаника. Инциденција касних компликација је генерално ниска. Ниједан централни неуролошки догађај се није десио ни у једној групи током праћења. Није било случајева ендокардитиса у Перцевал групи и три случаја (1.9%) у стентованој групи. Једина значајна разлика је била већа учесталост касних тромбоцитопенија у Перцевал групи (20.3% vs 10.7%,  $p < 0.05$ ), иако се ово није пренело на различите клиничке исходе (5.9% vs. 6.3%). Поређење преживљавања између безшавне и стентоване групе је извршено до 36 месеци, за које су били доступни комплетирани контролни подаци за обе групе. Kaplan–Meier survival analysis показује тренд према бољем mid-term преживљавању у безшавној групи. На 36 месеци постоперативно, преживљавање је било 88.3% у Перцевал групи и 76.8% у стентованој групи (log-rank  $p = 0.048$ ). Стопа преживљавања у Перцевал групи је остала 88.3% и до 58 месеци постоперативно, док подаци праћења нису били доступни за стентовану групу после 36 месеци.

Резултати показују да безшавне биопротезе омогућавају краће време аортног клампинга и екстракорпоралне циркулације, као и повољније ране постоперативне резултате.

Обе методе дају добре клиничке исходе, али безшавне протезе имају одређене предности код пацијената високог ризика.

#### **Д) Упоредна анализа са литературом**

Клиничко искуство са Персевал залиском достигло је више од 15 година откако су имплантације „први пут код човека“ извршене 2007. године. Залистак је до сада имплантиран код више од 50.000 пацијената широм света. Резултати пилот испитивања Персевала (први туп код човеку, n=30) показали су - након петогодишњег интервала праћења - једну благу ПВЛ, али ниједан случај померања, структурног пропадања залистка, хемоллизе или тромбозе протезе.

Пацијенти високог ризика, посебно они који су подвргнути дуготрајним операцијама имају доста предности имплантацијом Перцевал протезе, као и у случају поновних операција где би било скраћено време имплантације избегавањем стављања шавова да би се осигурала биопротеза унутар аортног анулуса. Shrestha и сар. такође су потврдили сигурност и ефикасност аортног бешавног залиска код пацијената којима је урађена комбинована кардиохируршка процедура као терапијска опција. Ово је важно јер је удео пацијената за комбиновану коронарну и АВР (aortic valve replacement) процедуру порастао са 5% на 25% у току последњих 20 година. Ефективна површина отвора протезе је већа за било коју величину Перцевал залиска јер нема прстен за сидрење протезе (конвенционалне протезе). Ово је нарочито корисно за пацијенте са малим кореном аорте, где је ризик од неусклађености протеза висок. Перцевал протезе су такође корисне у минимално инвазивној технологији АВР јер је технички тешко ставити У-шавове у таквим случајевима због ограничења радног простора. Бешавни залиски отклањају ову техничку потешкоћу.

Комбиноване и сложене процедуре могу се повезати са продуженим временом КПБ-а, што може довести до повећања морбидитета, поготово код старијих и ризичнијих болесника (пацијената са високим EuroScore-ом). Употреба Перцевал протезе за комбиноване случајеве може смањити трајање хируршке процедуре. Истовремена замена митралног и аортног залиска у почетку се сматрала апсолутном контраиндикацијом за употребу Перцеваловог система због забринутости око потенцијалне интеракције Перцевал валвуле са митралном протезом на нивоу аорто-митралне завесе. Међутим, бројни случајеви показали су изводљивост и сигурност АВР-а без шавова у овој поставци. У највећој серији комбинованих

процедура (тј., АВР и коронарна хирургија и / или трикуспидном анулопластиком и/или заменом узлазне аорте ) објављеном до сада, Shrestha и сар. средње време ЦПБ (cardiopulmonary bypass) и аортне клеме износило је  $79 \pm 32$  и  $51 \pm 23$  минута.

Трајност Перцевал валвуле је, такође, у почетку била проблематична. Енглбергер је представио студију праћења бешавних биопротеза (праћење од 5 година) и сугерисао да се не имплантирају ове протезе код свих пацијената са индикацијама за биолошким АВР-ом.

Тренутно је мало података о употреби Перцевал протезе код пацијената са бикуспидном аортном валвулом. У почетку је конгенитални бикуспидни залистак сматран апсолутном контраиндикацијом за употребу бешавног залиска, због чињенице да је аортни анулус код ових пацијената округли, а не елипсоидан. Међутим, Nguyen и сар. изнели су резултате о имплантацији Перцевал протезе код 25 узастопних болесника са бикуспидним залисцима (чак и тип 0). Нису забележени ПВЛ (paravalvular leaks) на трансезофагеалној ехокардиографији и није забележена миграција или емболизација након операције. У студији спроведеној у Србији само два пацијента су имала бикуспидни аортни залистак (тип 1).

ПАРТНЕР студија показала је значајно већу учесталост ПВЛ-а након ТАВИ-ја него после хируршког АВР-а и после две године од уградње. ПВЛ је идентификован као независни предиктор касне смртности након ТАВИ. Д'Онофрио је показао да је инциденција ПВЛ (барем блага) много већа код транспикалног ТАВИ-а у поређењу са групом бешавних протеза ( $44,7\%$  vs  $15,8\%$ ,  $p = 0,001$ ) (168). За разлику од ТАВИ-а, технички је могуће извршити репозиционирање и заменити протезу без шава интраоперативно ако је резултат незадовољавајући. ПВЛ може бити резултат неадекватног димензионирања или неадекватне декалцификације анулуса. Недавни докази из ТАВИ испитивања показали су значајну повезаност између ПВЛ и лошијих резултата. Доказан ПВЛ био је значајан предиктор једногодишње смртности. За разлику од ТАВИ-а слично конвенционалном АВР-у, Перцевал укључује ексцизију калцификованог нативног залиска и постављање протезе под директном визуализацијом мирног срца, што може умањити ризик од погрешног постављања и ПВЛ-а. Чак и у случајевима који захтевају поновно увођење Перцевал пацијената у салу, та процедура је била једноставна и уклоњен је Перцевал залистак без техничких проблема. Пажљив избор пацијента и ехокардиографска процена су од пресудног значаја у избору одговарајуће величине. Исправна величина протезе је критична да се

минимизира ПВЛ и то треба извести уз помоћ ТЕЕ и интраоперативног мерења. Упоредивани су периоперативни и рани постоперативни резултати са осталим објављеним радовима који користе безшавне протезе. Аутори описују да је у њиховој студији замењено 2,9% протеза због тешког ПВЛ. Ова стопа је била 1,9%, 2,2%, 1,8%, 1,4% и 0,9% код Kochera, Мартенса, Мицели, Shrestha и сар., Лаборде, Folliguet и сар. говоре о 4,6% протеза за тешким ПВЛ. Комплетан срчани блок који захтева стални пејсмејкер је позната компликација АВР-а. Ова учесталост је била 4,5% у истраживању у оквиру ове докторске дисертације, што се прилично подудара са Сантарпином и сар. и Фламенг и сар. али нешто више од Гилманова и сарадника (2,3%). Аутори наводе да је рани 30-дневни морталитет био 5,9% у спроведеном истраживању што је нешто више у поређењу са другим наведеним студијама. У студији Фламенга и сар. 9,4% пацијената преминуло је након 6-12 месеци операције. Имплантација трајног пејсмејкера била је помало забрињавајућа са употребом Перцевал-а. У већини светске литературе наводе се стопе имплантације трајног пејсмејкера између 3% и 8%. Глаубер и сарадници објављују охрабрујуће податке након проспективне студије од 3,3%. У овој студији код 3 (4,5%) пацијента је имплантиран трајни пејсмејкер. Мецо и сарадници на основи мета-анализе износе проценат од чак 7,9%. Међутим, неке студије говоре о доста вишим стопама од чак 23%. То је забрињавајуће, с обзиром на значајан морбидитет повезан с трајним пејсмејкерима. Радови су открили да су старост, присутност преоперативних поремећаја ритма, дебљина мембранског септума, присутност бикуспидног аортног залиска и комбиноване процедуре на митралном или трикуспидном залиску, предиктори постоперативне уградње трајног пејсмејкера. Кључни резултати везани за постоперативне компликације и рани морталитет у једној од последњих мета-анализа која је поредила конвенционалне и бешавне валвуле, а чији су аутори Colarossi и сарадници подударају се са студијом др Лазовића.

Резултати су у складу са савременим студијама које указују на предности безшавних биопротеза у одређеним клиничким ситуацијама.

## **Е) Објављени радови**

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

## **Ф) Етичке дозволе**

Истраживање др Дејана Лазовића је одобрено од стране надлежних етичких комисија (Етичка комисија Медицинског факултета Универзитета у Београду дана 12.01.2023. бр. 17/1-19 и етичког комитета Универзитетског клиничког центра Србије дана 06.04.2021. бр.111/8)

## **Г) Закључак**

Докторска дисертација др Дејана Лазовића представља значајан научни допринос у области кардиохирургије, развој и имплементацију безшавних залиска као и развој минимално инвазивне хирургије аортног залиска.

Комисија предлаже прихватање дисертације и одобрење јавне одбране.

У Београду, \_\_\_\_\_

Чланови комисије:

Ментор:

проф. др Милош Велиновић

проф. др Светозар Путник

проф. др Татјана Пекмезовић

доц. др Горица Поповић

проф. др Александар Реџек

