

SURGICAL TREATMENT OF SEVERE AORTIC STENOSIS USING A SUTURELESS BIOLOGICAL VALVE

HIRURŠKO LEČENJE TEŠKE AORTNE STENOZE UPOTREBOM BEŠAVNE BIOLOŠKE VALVULE

Marko Kaitović^{1,2}, Slobodan Mićović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”, Beograd, Srbija

Correspondence: markokaitovic1@gmail.com

Abstract

Severe aortic stenosis (AS) is the most common degenerative valvular heart disease. Given the global aging of the population, it is estimated that the prevalence of severe AS will increase by 300% by year 2050. Surgical replacement of the stenotic aortic valve is still the standard treatment protocol for patients with low and intermediate operative risk. In routine practice of surgical treatment of severe AS in people older than 65 years, biological valves (biovalves) have gradually replaced the mechanical valves. Biovalves can be stented (sutured) or sutureless. Sutured valves are implanted to the aortic annulus using a surgical thread, while sutureless valves are implanted using a pressurized balloon. Previous studies have shown that the advantages of the easier technique of implantation of sutureless valve over the stented valves are the shortening of the operative period, i.e. reduction in time of cardiac arrest and extracorporeal circulation and minimally invasive surgical approach. It must be pointed out that the price of new sutureless valves is on average 10 times more expensive than the price of the stented biovalves. Therefore, the use of these valves in healthcare systems with limited resources can be considered only in patients in whom they would prevent many potential complications during and after the aortic valve replacement. For example, the implantation of a sutureless valve allows less manipulation of the aorta, which is especially important in patients whose aortic root is calcified and worn off, and to prevent the perioperative stroke. Also, patients with a small aortic annulus have a greater benefit from the implantation of a sutureless valve due to the larger effective orifice area, which gives way to better hemodynamic characteristics. Considering that sutureless valves have only been implanted for the past ten years in Europe, numerous studies are limited to the assessment of early and midterm outcomes (on average 5 years of follow-up), such as survival, structural valvular deterioration rate, infective endocarditis rate and reoperation rate. Therefore, prospective cohort studies evaluating long-term outcomes after sutureless valve implantation are warranted.

Keywords:

aortic stenosis,
aortic valve,
surgical replacement,
biological valve

Sažetak

Teška aortna stenoza (AS) je najčešća degenerativna valvularna bolest srca. Imajući u vidu globalno starenje populacije, procenjuje se da će prevalencija teške AS do 2050. godine porasti za 300%. Hirurška zamena stenozirane aortne valvule još uvek je standardni protokol lečenja pacijenata sa niskim i umerenim operativnim rizikom. U rutinskoj praksi hirurškog lečenja teške AS kod osoba starijih od 65 godina biološke valvule (biovalvule) postepeno su zamenile mehaničke valvule. Biovalvule mogu biti šavne i bešavne. Šavne valvule se ugrađuju na anulus uz pomoć hirurškog konca, dok se bešavne valvule ugrađuju uz pomoć balona pod pritiskom. Prethodne studije su pokazale da su prednosti jednostavnije tehnike implantacije bešavne valvule nad šavnim skraćanje operativnog perioda, tj. skraćanje srčanog zastoja i ekstrakorporalne cirkulacije i minimalno invazivni hirurški pristup. Mora se istaći da je cena novih bešavnih valvula u proseku 10 puta skuplja od cene šavne. Zbog toga upotreba ovih valvula u zdravstvenim sistemima sa ograničenim resursima može biti razmatrana samo kod pacijenata kod kojih bi se prevenirale potencijalne komplikacije tokom i posle zamene aortne valvule. Na primer, ugradnja bešavne valvule omogućava manju manipulaciju aorte, što je posebno značajno kod pacijenata kod kojih je aortni koren kalcifikovan i trošan, kako bi se prevenirao nastanak perioperativnog šloga. Takođe, pacijenti sa malim aortnim anulusom imaju veći benefit od ugradnje bešavne valvule zbog veće efektivne površine otvora i posledično boljih hemodinamskih karakteristika. Imajući u vidu da se bešavane valvule ugrađuju tek prethodnih desetak godina u Evropi, mnoge studije su ograničene na procenu ranih i srednjeročnih (prosečno 5 godina praćenja) ishoda, kao što su preživljavanje, stopa nastanka strukturne valvularne deterioracije, stopa infektivnog endokarditisa i stopa reoperacija. Zbog toga su neophodne dugotrajne prospektivne kohortne studije koje će proceniti dugoročne ishode nakon ugradnje bešavne valvule.

Ključne reči:

aortna stenoza,
aortna valvula,
hirurška zamena,
biološka valvula

Uvod

Teška aortna stenoza (AS) je najčešća degenerativna valvularna bolest srca (1). Prospektivna kohortna studija u trajanju od 25 godina praćenja zabeležila je da je stopa incidencije klinički manifestne AS 2,48 na 1.000 osoba po godini praćenja, a stopa incidencije umereno teške do teške AS 4,05 na 1.000 osoba po godini praćenja (2). Procenjuje se da je kod osoba preko 75 godina prevalencija AS 12,4%, dok je prevalencija teške aortne stenoze 3,4% (3).

Imajući u vidu globalno starenje populacije, procenjuje se da će prevalencija teške AS do 2050. godine porasti za 300% (4,5). Teška AS povećava otpor protoku krvi iz leve komore u aortu, što prouzrokuje povećanje pritiska u levoj komori, sa posledičnom koncentričnom hipertrofijom srčanog mišića zida leve komore. Ovaj proces je obično praćen i manje ili više izraženom miokardnom fibrozom. Poznato je da stepen miokardne fibroze predstavlja prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta (6-10). Sa pojavom angine, dispneje i sinkope kod teške AS značajno se skraćuje očekivani životni vek pacijenta. Kada se uzme u obzir vrsta simptoma, očekivani životni vek pacijenata sa hirurški nelečenom teškom AS je od 2 do 5 godina (2, 11).

Uprkos visokoj prevalenciji i očekivano visokom mortalitetu, ne postoji farmakološka terapija koja bi prevenirala ili lečila ovo oboljenje. Hirurška zamena stenozirane aortne valvule još uvek predstavlja standardni protokol lečenja pacijenata sa niskim i umerenim operativnim rizikom. Pacijenti sa visokim operativnim rizikom

kandidati su za minimalno invazivno lečenje transkateterskom ugradnjom obolele valvule (engl. *transcatheter valve implantation* - TAVI) (12,13).

Indikacije za hirurško lečenje teške AS se uglavnom postavljaju na osnovu gore navedenog trijasa simptoma (angina, sinkopa, dispneja) i ehokardiografskog nalaza stenoziranog aortnog zaliska (površina aortnog zaliska manja od 1 cm², brzina protoka krvi preko aortnog zaliska veća od 4 m/s i srednji gradijent pritiska preko 40 mm Hg). Hiruršku zamenu aortnog zaliska treba izvršiti još dok je funkcija srčanog mišića očuvana jer takvi pacijenti imaju najveći benefit nakon hirurškog zahvata (14).

Zamena aortnog zaliska zbog teške AS dovodi do smanjivanja pritiska u levoj komori, što posledično vodi do tzv. reverznog remodelinga (engl. *reverse remodeling*). Ovaj proces podrazumeva smanjivanje koncentrične hipertrofije, a samim tim i ukupne mase miokarda. Regresija mase miokarda ima povoljan uticaj na oporavak srčanog mišića. Ovaj proces se dešava u prva 4 meseca nakon hirurške zamene valvule, a traje i do 5 godina nakon intervencije (9).

Kardiohirurški postupak zamene stenozirane aortne valvule

Srcu se može pristupiti nakon presecanja čitave grudne kosti (potpuna sternotomija), samo gornjeg dela sternuma (gornja sternotomija ili mini-sternotomija) pneumatskom testerom ili kroz drugi ili treći međurebarni prostor (prednja desna torakotomija). U zavisnosti od

komorbiditeta pacijenta, indeksa telesne mase, srčanih parametara na preoperativnoj dijagnostici, pridruženih kardiohirurških procedura (plastika mitralne valvule, zamena mitralne valvule, revaskularizacija miokarda pored zamenjene aortne valvule), kardiohirurg se odlučuje za jedan od navedenih pristupa srcu. Nakon odabranog pristupa, otvara se srčana kesa (perikard) i pristupa se srcu. Nakon toga se kanuliraju aorta i desna pretkomora kako bi se organizam pacijenta postavio na ekstrakorporalnu cirkulaciju.

Upotreba ekstrakorporalne cirkulacije (EKC) glavna je specifičnost kardiohirurških u odnosu na druge hirurške procedure (**slika 1**). Ovom prilikom se takođe vrši potpuna heparinizacija organizma (kako bi se potpuno eliminisala koagulacija krvi), što je ključno za korišćenje EKC-a. Iako izuzetno složena, uprošćeno rečeno, EKC se zasniva na usmeravanju celokupne venske krvi iz organizma pacijenta u EKC mašinu, gde se prikuplja i oksigeniše i kao takva se vraća uz pomoć pumpe u aortu (kod sternotomije) ili femoralnu ili aksilarnu arteriju (ako se radi o perifernom EKC-u koji se koristi uglavnom kod torakotomije).

Na taj način je funkcija srca i pluća preuzeta od strane EKC-a tako da je srce moguće isključiti iz cirkulacije. Nakon klemovanja aorte, srce se zaustavlja pomoću kardioplegičnog rastvora (visoka koncentracija kalijuma) koji direktno ulazi u koronarne krvne sudove i zaustavlja srce u diastoli. To omogućava hirurgu da na mirnom i praznom srcu otvori ascendentnu aortu i pristupi obolelom aortnom zalisku.

Stenozirani aortni zalistak odlikuju rigidni, gotovo nepomični kalcifikovani aortni listići, kao i aortni anulus.



Slika 1. Mašina za ekstrakorporalnu cirkulaciju

Pristupa se eksciziji listića standardnim hirurškim nožem ili makazama, dok se dekalifikacija aortnog anulusa najčešće vrši pomoću raznih vrsta pinceta. Na ovako pripremljeno tkivo vrši se ugradnja biološke valvule.

Nakon ugradnje se pristupa zatvaranju aorte, deareaciji srca (izbacivanje vazduha iz srčanih šupljina), a zatim se uklanja aortna klem koja dozvoljava ulazak oksigenisane krvi u srčane šupljine i koronarne krvne sudove. To dovodi do spontane srčane radnje ili je ona dirigovana od strane privremenog pejsmejкера koji se postavlja na pretkomoru, odnosno srčane komore. Ovo vreme srčanog aresta, od stavljanja do puštanja klemme (engl. *aortic cross-clamp*) računa se kao vreme potrebno za zamenu aortnog zaliska. Kada se srčani mišić oporavi od aresta (što se vidi po hemodinamskim parametrima invazivnog monitoringa) celokupna krv se postepeno prebacuje iz EKC-a u organizam do njenog potpunog zaustavljanja. Ovo vreme trajanja EKC-a se naziva vreme tokom kardiopulmonalne bajpas procedure (engl. *cardiopulmonary bypass time*).

Sledi lagana infuzija protamina radi neutralizacije heparina, što omogućava vraćanje mogućnosti koagulacije kod pacijenta. Po uspostavljanju hemostaze i dreniranja grudnog koša (medijastinuma i/ili pleuralnih prostora) obavlja se zatvaranje operativne rane. U slučaju potpune ili mini-sternotomije, presečeni delovi grudne kosti se približavaju i fiksiraju žičanim šavovima. Zatim se ušivaju pektoralne fascije obe strane, potkožno tkivo i koža. Da bi se uspešno obavila hirurška zamena aortnog zaliska, u timu je neophodno prisustvo 3 kardiohirurga, anesteziologa, anestezičara, 2 perfuzera i 2 instrumentarke.

Pacijent se prevodi iz operacione sale u jedinicu intenzivne nege, gde je pod stalnim nadzorom intenziviste i/ili anesteziologa i medicinske sestre, gde se nastavlja praćenje pomoću kontinuiranog invazivnog monitoringa. Boravak nakon ovakve procedure u jedinici intenzivnog lečenja traje u proseku 24 - 48 sati (15).

Vrste proteza

Prve veštačke proteze bile su mehanički zalisci. Razvoj mehaničkih zalistaka prošao je kroz više generacija koje su se unapređivale zbog poboljšavanja hemodinamskih karakteristika same valvule, tj. protoka krvi preko valvule. One su danas napravljene od visokosofisticiranog materijala, tzv. pirolitik-karbonske i poseduju izuzetne hemodinamske karakteristike u smislu velike efektivne površine otvora koji dozvoljava veći protok krvi i manje gradijente preko valvule nakon ugradnje, kao i pravljenje manje turbulentnih krvnih struja u odnosu na prethodne generacije. Njihova prednost jeste dugotrajnost, dok je glavna mana potreba za doživotnom primenom antikoagulantne terapije (16). U suprotnom, odsustvo primene antikoagulantne terapije dovodi do tromboze zaliska i fatalnih komplikacija.

U rutinskoj praksi hirurškog lečenja teške AS kod osoba starijih od 65 godina biološke valvule postepeno su zamenile mehaničke valvule pre više decenija. Biološke

proteze ili biovalvule napravljene su od goveđeg ili svinjskog perikarda. Njihova prednost u odnosu na mehaničke valvule je ta što nije neophodna upotreba doživotne antiagulantne terapije, koja nakon dugogodišnje primene može imati neželjene efekte kao što su masivna krvarenja (intrakranijalno, gastrointestinalni trakt) i tromboembolijske komplikacije (npr. tranzitorni ishemijski atak, šlog, infarkt miokarda i plućna embolija). Nažalost, biološki zalisci, kao i nativni zalisci, podložni su degenerativnom procesu, tj. propadanju, pa je njihova trajnost ograničena. Brže propadanje biološkog zaliska se beleži kod osoba mlađe životne dobi usled većeg obima aktivnosti i višeg nivoa metabolizma kalcijuma (17, 18). Iz ovog razloga se biološke proteze implantiraju kod pacijenata starosti preko 65 godina, kod kojih je i duža funkcionalnost valvule. Ova uzrasna grupa je ujedno i najveća grupa obolelih od AS.

Vrste biovalvula

Biovalvule (engl. *bioprosthesis*) su napravljene predominantno od biološkog tkiva, tj. listići se izrađuju od svinjskog ili goveđeg perikarda. Listići, koji omogućavaju zatvaranje i otvaranje valvule, nalaze se u metalnom kavezu koji se pričvršćuje za aortni anulus, a ujedno služi kao nosač listićima. Metalni kavez nije u direktnom kontaktu sa krvnom strujom, pa zato nije neophodna upotreba antiagulantne terapije, iako biovalvule nisu u potpunosti napravljene od biološkog materijala.

Biovalvule mogu biti šavne i bešavne. Šavna biološka valvula (tzv. konvencionalni stentirani zalistak) ima šiveći prsten koji se uz pomoć šavova pozicionira i pričvršćuje na prethodno očišćeni aortni anulus. S ovim valvulama postoji višedecenijsko iskustvo i praćenje pacijenata, tako da postoje relevantni dugogodišnji rezultati i procena kliničkih ishoda.

Tehnološki napredak doveo je do poboljšanja kako šavnih, tako i do pojave bešavnih biovalvula (slika 2). Bešavne valvule se koriste poslednjih 12 godina u razvijenim zemljama Evrope (19). U Srbiji je prva implantacija bešavne valvule izvedena 2016. godine, dok je njihova upotreba u rutinskoj praksi započela 2 godine kasnije.

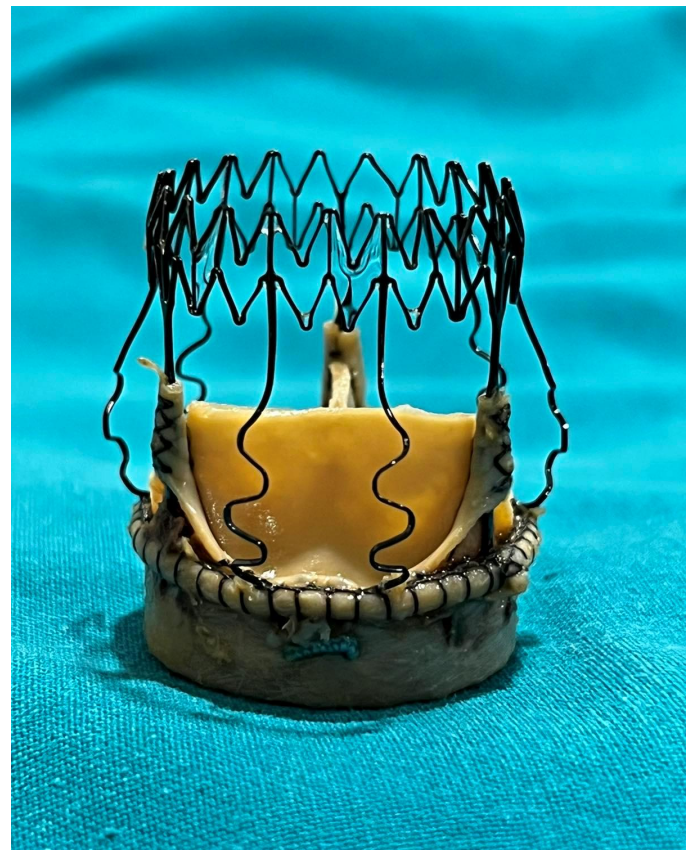
Ono što karakteriše bešavne valvule jeste činjenica da za njihovu implantaciju nije potrebna upotreba šavova. Bešavna bioproteza se pozicionira na prethodno očišćeni aortni anulus, u privremeno kolapsiranom stanju, da bi se uz pomoć balona, naduvanog na 4 atmosfere, razvila i pričvrstila na anulus. S obzirom na to da je izgrađena od goveđeg perikarda koji se nalazi u nitinolnom kavezu, neophodno je da valvula ostane čvrsto priljubljena ne samo za anulus već i za početni deo aorte, kako bi se omogućilo njeno normalno funkcionisanje. Iz toga proizilazi i glavna kontraindikacija za ugradnju ovog tipa bešavne valvule, a to je da odnos sinotubularne spojnice i aortnog anulusa (prelaz između korena aorte i ascendentne aorte) ne sme biti veći od 1,3 na preoperativnoj ehokardiografiji ili skenerskoj aortografiji. Još jedna kontraindikacija za ugradnju bešavne valvule jeste i postojanje alergije na nitinol, metal od kojeg je valvula napravljena.

Karakteristike ugradnje bešavne biovalvule

Prethodne studije su pokazale da su prednosti jednostavnije tehnike implantacije bešavne valvule skraćanje operativnog perioda, tj. skraćanje vremena srčanog zastoja i ekstrakorporalne cirkulacije (20) i olakšan minimalno invazivni hirurški pristup (21). Ove prednosti mogu poboljšati perioperativni morbiditet i mortalitet. Ove proteze su, zbog samog dizajna, i manje opstruktivne, tako da omogućavaju bolje hemodinamske karakteristike protoka krvi preko valvule nakon njene ugradnje. Ovo su potkrepile i prethodne naučne studije (22). Naime, posle ugrađene bešavne valvule ehokardiografski se verifikuje velika efektivna površina otvora i niski gradijenti pritiska preko valvule koji se održavaju i nakon 2 godine praćenja, što je pozitivno uticalo na regresiju mase miokarda.

Međutim, nedostaci nakon ugradnje bešavne valvule u odnosu na konvencionalni šavni zalistak jesu češća pojava *de novo* srčanog bloka, kao i potreba za ugradnjom stalnog srčanog vodiča (pejsmejker) (23). On nastaje najverovatnije prilikom razvijanja same bešavne valvule usled primene pritiska na sprovodni sistem srca (koji se nalazi neposredno ispod komisure desnog i nekoronarnog kuspisa u membranoznom interventrikularnom septumu).

Moguć je nastanak i postoperativne transvalvularne i paravalvularne aortne insuficijencije. Razlog transvalvularne insuficijencije leži u neodgovarajućem izboru veličine same bešavne valvule, kada se zbog loše procene ugradi veća valvula, koja se ne može u potpunosti razviti u aortnom anulusu. Tada listići valvule prolabiraju i prave centralnu insuficijenciju. To se dešava zato što kod bešavne valvule ne postoji fiksna veličina obima već se prečnik



Slika 2. Bešavna valvula (Perceval)

valvule menja u zavisnosti od veličine anulusa čak do 2 mm zato što se nalazi u nitinolnom kavezu, pa se on razvija do granica anulusa.

Iako je paravalvularna insuficijencija (engl. *paravalvular leakage*) retka pojava, njene razloge je potrebno detaljno navesti. Neki od razloga su, na primer, odnos sinotubularne spojnice i aortnog anulusa veći od 1,3 koji nije dijagnostikovao preoperativno ili neadekvatno očišćen aortni anulus - kada zaostali delovi kalcifikovanog anulusa ili aorte remete geometriju nitinolnog kaveza neposredno postoperativno ili tokom praćenja pacijenta, kada dolazi do uvećavanja kalcijumskih depozita na aortnom anulusu. Takođe, paravalvularna insuficijencija se može češće javiti u prisustvu bikuspidnog aortnog zaliska usled neadekvatne hirurške tehnike ugradnje i iskustva hirurga (22).

Kontrola aortne valvule u smislu funkcionisanja listića i detekcije insuficijencije se obavezno vrši u operacionoj sali transezofagusnom ultrazvučnom dijagnostikom nakon uspostavljanja normalne srčane aktivnosti. U slučaju dijagnoze teške valvularne insuficijencije potrebno je uraditi njenu repoziciju. To, nažalost, zahteva ponovni (tj. drugi) srčani arest hipertrofičnog srca tokom operacije, što nekada predstavlja veliki problem za oporavak takvog srčanog tkiva. Iz tog razloga treba prevenirati sve potencijalne navedene faktore da ne bi došlo do insuficijencije bešavnog zaliska nakon ugradnje. Primećeno je da bešavna valvula češće daje trombocitopeniju, koja se najčešće beleži trećeg postoperativnog dana, ali ona se ona spontano povlači (24, 25).

Mora se istaći da je cena novih bešavnih valvula u proseku 10 puta skuplja od cene šavne. Zbog toga upotreba ovih valvula u zdravstvenim sistemima sa ograničenim resursima može biti opravdana samo kod pacijenata kod kojih bi prevenirali mnoge potencijalne komplikacije tokom i posle zamene aortne valvule. Na primer, ugradnja bešavne valvule omogućava manju manipulaciju aorte, što je neophodno kod pacijenata kod kojih je ona kalcifikovana i trošna, kako bi se prevenirao nastanak perioperativnog šloga. Takođe, pacijenti sa malim aortnim anulusom imaju veći benefit od ugradnje bešavne valvule zbog veće površine otvora, što omogućava bolje hemodinamske karakteristike postoperativno. Na kraju, idealni pacijent za ugradnju bešavne valvule jeste i visokorizična osoba kojoj je, pored zamene aortnog zaliska, potrebno uraditi u istom aktu dodatno i još neku drugu kardiohiruršku intervenciju, pa bi se ugradnjom bešavne proteze skratilo ukupno operativno vreme.

Ishodi nakon ugradnje biovalvula

Imajući u vidu da se bešavane valvule ugrađuju tek prethodnih desetak godina u Evropi, mnoge studije su ograničene na procenu ranih i srednjeročnih (prosečno 5 godina praćenja) ishoda, kao što su preživljavanje (engl. *all-cause mortality*, *cardiac mortality*), stopa nastanka strukturne valvularne deterioracije, stopa infektivnog endokarditisa i stopa reoperacija. Zbog toga su neophodne dugotrajne prospektivne kohortne studije koje će proceniti

dugoročne ishode nakon ugradnje bešavne valvule (26). Brojne studije su poredile preživljavanje pacijenata nakon ugradnje bešavne i šavne valvule i nisu našle razlike u višegodišnjem preživljavanju. U prethodnim studijama, ishodi koji su procenjivani nakon ugradnje šavnih, odnosno bešavnih biovalvula uključivali su intrahospitalni mortalitet, stopu paravalvularne insuficijencije, stopu ugradnje pejsmejкера, postoperativnog šloga i infarkta miokarda (22, 27, 28).

U metaanalizi sedam opservacionih studija, koje su obuhvatile 3.196 pacijenata, zabeležen je 30-dnevni mortalitet nakon ugradnje *Perceval* valvule od 2,5%, dok je 5-godišnje preživljavanje iznosilo 79,5%. Takođe, 7,9% pacijenata je zahtevalo trajnu implantaciju pejsmejкера, 1,6% pacijenata je imalo tešku paravalvularnu insuficijenciju, 1,5% je imalo strukturno propadanje valvule, 4,4% pacijenata je doživelo moždani udar, a 1,6% endokarditis. Hemodinamski parametri nakon ugradnje *Perceval* valvule su bili prihvatljivi sa srednjim gradijentom pritiska (od 9 - 13,6 mm Hg) i efektivnom površinom otvora od 1,5 do 1,8 cm² za sve veličine valvule (29).

Zaključak

Novouvedene bešavne biovalvule su za sada pokazale komparabilne karakteristike u odnosu na šavne biovalvule u smislu stope preživljavanja, infarkta miokarda, cerebrovaskularnih događaja, infektivnih endokarditisa i paravalvularne aortne insuficijencije, strukturne valvularne deterioracije i stope reoperacija tokom srednjeročnog praćenja. Pa ipak, navedene ishode treba kontinuirano pratiti u narednim dugogodišnjim prospektivnim kohortnim studijama.

Jednostavnija tehnika implantacije bešavne valvule čini atraktivnijim za hirurga u odnosu na šavne valvule jer zahteva manje operativno vreme. Međutim, raspoloživost samih bešavnih valvula može biti ograničena zbog više struko više cene u odnosu na šavne valvule.

Literatura

1. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 2020; 141(21):1670-80.
2. Owens DS, Bartz TM, Buzkova P, Massera D, Biggs ML, Carlson SD, et al. Cumulative burden of clinically significant aortic stenosis in community-dwelling older adults. *Heart*. 2021; 107(18):1493-502.
3. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(11):1002-12.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38(36):2739-91.
5. Kronenberg F. Aortic valve stenosis: the long and winding road. *Eur Heart J*. 2021; 42(22):2212-4.
6. Hwang IC, Cho GY, Choi HM, Yoon YE, Park JJ, Park JB, et al. Derivation and validation of a mortality risk prediction model using global longitudinal strain in patients with acute heart

- failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020; 21(12):1412-20.
7. Everett RJ, Treibel TA, Fukui M, Lee H, Rigolli M, Singh A, et al. Extracellular Myocardial Volume in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(3):304-16.
8. Kwak S, Everett RJ, Treibel TA, Yang S, Hwang D, Ko T, et al. Markers of Myocardial Damage Predict Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(6):545-58.
9. Güçlü A, Knaapen P, Harms HJ, Vonk AB, Stooker W, Groepenhoff H, et al. Myocardial efficiency is an important determinant of functional improvement after aortic valve replacement in aortic valve stenosis patients: a combined PET and CMR study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(8):882-9.
10. Park SJ, Cho SW, Kim SM, Ahn J, Carriere K, Jeong DS, et al. Assessment of Myocardial Fibrosis Using Multimodality Imaging in Severe Aortic Stenosis: Comparison With Histologic Fibrosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12(1):10919.
11. Carabello BA. How does the heart respond to aortic stenosis: let me count the ways. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(6):858-60.
12. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021; 143(5):e35-71.
13. Howard C, Jullian L, Joshi M, Noshirwani A, Bashir M, Harky A. TAVI and the future of aortic valve replacement. *J Card Surg*. 2019; 34(12):1577-90.
14. Gèneux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(21):2717-46.
15. Cohn LH. *Cardiac Surgery in the Adult*. 4th ed. McGraw Hill Professional. 2012.
16. Puskas JD, Gerdisch M, Nichols D, Fermin L, Rhenman B, Kapoor D, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(24):2717-26.
17. Hodgson DMD, Elkhateeb O, Gainer R, Hirsch G, Koilpillai C, Aliter H. Structural valve deterioration of bioprosthesis in the aortic position: A single-center experience. *J Card Surg*. 2022; 37(12):4285-92.
18. Tnay TD, Shell D, Lui A. Review of bioprosthetic structural valve deterioration: Patient or valve?. *J Card Surg*. 2022; 37(12):5243-53.
19. 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)†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 49(3):978-86.
20. Santarpino G, Pfeiffer S, Concistré G, Grossmann I, Hinzmann M, Fischlein T. The Perceval S aortic valve has the potential of shortening surgical time: does it also result in improved outcome? *Ann Thorac Surg*. 2013; 96(1):77-81.
21. Solinas M, Bianchi G, Chiaramonti F, Margaryan R, Kallushi E, Gasbarri T, et al. Right anterior mini-thoracotomy and sutureless valves: the perfect marriage. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020; 9(4):305-13.
22. Dokollari A, Ramlawi B, Torregrossa G, Sá MP, Sicouri S, Prifti E, et al. Benefits and Pitfalls of the Perceval Sutureless Bioprosthesis. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 8:789392.
23. Pollari F, Berretta P, Albertini A, Carrel T, Teoh K, Meuris B, et al. Pacemaker after Sutureless and Rapid-Deployment Prostheses: A Progress Report from the SURD-IR. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2023; 71(07):557-65.
24. Haeussler A, Ntinopoulos V, Rings L, Papadopoulos N, Hoti G, Fleckenstein P, et al. Thrombocytopenia after Implantation of the Perceval, Intuity, and Sapien Aortic Valve Prostheses. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2023; 71(7):550-6.
25. Formica F, Guarracino F. Commentary: Perceval S bioprosthesis valve and platelets: The thrombocytopenia is behind the corner and the mystery continues. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 160(1):69-70.
26. Lorusso R, Folliguet T, Shrestha M, Meuris B, Kappetein AP, Roselli E, et al. Sutureless versus Stented Bioprostheses for Aortic Valve Replacement: The Randomized PERSIST-AVR Study Design. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 68(2):114-23.
27. Mujtaba SS, Ledingham SM, Shah AR, Pillay T, Schueler S, Clark S. Aortic Valve Replacement with a Conventional Stented Bioprosthesis versus Sutureless Bioprosthesis: a Study of 763 Patients. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018; 33(2):122-8.
28. 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; 7(4):e006091.
29. Jolliffe J, Moten S, Tripathy A, Skillington P, Tatoulis J, Muneretto C, et al. Perceval valve intermediate outcomes: a systematic review and meta-analysis at 5-year follow-up. *J Cardiothorac Surg*. 2023; 18(1):129.