

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Саша Д. Боровић

**ОДРЕЂИВАЊЕ ПРЕОПЕРАТИВНИХ
УЛТРАЗВУЧНИХ ПАРАМЕТАРА КАО
ПРЕДИКТОРА ЗА ИСТОВРЕМЕНУ ОПЕРАЦИЈУ
ДЕГЕНЕРАТИВНЕ СТЕНОЗЕ АОРТНОГ
ЗАЛИСКА И ДИЛАТИРАНЕ АСЦЕНДЕНТНЕ
АОРТЕ**

докторска дисертација

Београд, 2017

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Saša D. Borović

**ODREĐIVANJE PREOPERATIVNIH
ULTRAZVUČNIH PARAMETARA KAO
PREDIKTORA ZA ISTOVREMENU OPERACIJU
DEGENERATIVNE STENOZE AORTNOG ZALISKA
I DILATIRANE ASCENDENTNE AORTE**

doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Saša D. Borović

**IDENTIFICATION OF PREOPERATIVE
ECHOCARDIOGRAFIC PARAMETERS AS
PREDICTORS OF SIMULTANEOUS OPERATION
OF DEGENERATIVE STENOTIC AORTIC VALVE
AND DILATED ASCENDING AORTA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

MENTOR: prof. dr Predrag Milojević, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Siniša Pavlović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Nela Puškaš, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Milorad Borzanović, profesor Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Posvećeno Milici, Sofiji i Isidori

Određivanje preoperativnih ultrazvučnih parametara kao prediktora za istovremenu operaciju degenerativne stenozе aortnog zaliska i dilatirane ascendentne aorte

REZIME

Uvod. Promene u geometriji ventrikulo-aortnog spoja, kod pacijenata sa teškom, degenerativnom stenozom trolisnog aortnog zaliska, mogu da stvore mehanički stres zida aorte, usled izmenjenog prostornog obrasca protoka krvi. Ovaj hemoreološki efekat može da ima za posledicu stvaranje histoloških promena u zidu ascendentne aorte. Novonastale degenerativne promene mogu da oslabe zid aorte, i da učine aortu podložnu dilataciji. Hipotetično, ovaj proces remodelovanja ascendentne aorte može da se nastavi čak i nakon izolovane zamene aortnog zaliska, stvajući rizik za razvoj udaljenih komplikacija, poput aneurizme ascendentne aorte, rupture ili disekcije.

Cilj. Histopatološke promene u zidu ascendentne aorte kod pacijenata sa teškom stenozom trikuspidnog aortnog zaliska su gradirane i korelirane sa ehokardiografskim parametrima. Cilj ove studije je da poveže pragovne vrednosti ehokardiografskih parametara sa različitim strukturnim defektima zida ascendentne aorte, i da omogući alatku koja će olakšati donošenje odluke kada treba razmatrati simultanu zamenu aortnog zaliska i ascendentne aorte. Pacijenti sa dilatiranom ascendentnom aortom su upoređeni sa pacijentima sa nedilatiranom, sa namerom da se definiše indikacija za simultanu hirurgiju.

Materijal i metode. Na uzorcima uzetim od 37 pacijenata kojima je urađena hirurška zamena aortnog zaliska i kod pacijanata kontrolne grupe (30 operisanih pacijenata i 7 kontrola), izvršena je morfološka analiza. Biopsije uzete od 108 pacijenata kojima je učinjena hirurška zamena aortnog zaliska, su gradirane prema težini promena u zidu ascendentne aorte, korišćenjem Schlatmann i Becker sistema za gradaciju. Sledeći ehokardiografski parametri su izmereni preoperativno, i korelirani sa gradusom, starosnom dobi, polu i faktorima rizika: dijametar ventrikuloaortnog spoja (AA),

dijametar sinusa Valsalvae (SV), dijametar sinotubularnog spoja (STJ) i najveći dijametar vizualizovane intraperikardne ascendentne aorte (AscA). Izračunati su (i korelirani) i indeksi: sinusa Valsalve (SVI), sinotubularnog spoja (STJI), AscA/AA STJ/AA. Grupa pacijenata sa stenoziranim aortnim zaliskom i dilatiranom ascendentnom aortom (AscA dijametar ≥ 4 cm) je upoređena sa grupom pacijenata sa stenoziranim aortnim zaliskom i nedilatiranom ascendentnom aortom (AscA dijametar < 4 cm). Parametri za poređenje su bili: distribucija najtežeg histološkog gradusa (gradus 3) i vrednosti STJ i STJI.

Rezultati. Ova studija precizno, morfometrijski, identifikuje region ascendentne aorte, na koji utiče hemodinamski stres, sa matematičkom distinkcijom u odnosu na kontrolnu grupu. Analizirajući ovaj region, dokazana je postepena disrupcija elastičnih lamela, koja se, u svom obimu, statistički značajno razlikuje između tri gradusa. Promene elastičnog skeleta su potencirane starenjem i kod osoba ženskog pola. Dva ehokardiografska parametra su odlikavala graduse sa statističkom značajnošću: STJ ($F=5,417$; $p=0,006$ ($p<0,05$)) i AscA ($F=3,924$; $p=0,023$ ($p<0,05$)). Najteže morfološke promene, koje su obeležje gradusa 3, su udružene sa srednjim vrednostima STJ od $3,06\pm 0,49$ cm i srednim vrednostima AscA od $3,53\pm 0,57$ cm. Sve vrednosti ehokardiografskih parametara su bile statistički značajno veće kod muških ispitanika, izuzev indeksa AscA/AA. Dva ehokardiografska parametra ukazuju na promene povezane sa starenjem – STJ (Levene's test $F=6,270$; $p=0,014$ ($p<0,05$)) i STJI (Levene's test $F=12,093$; $p=0,001$). Korišćenjem multiplih prediktora u kontekstu regresione analize, dostignuta je statistički značajna razlika između gradusa za ehokardiografske parametre: AA, SV, STJ, AscA and SVI. Daljom analizom ROC krivulja, pokazane su pragovne vrednosti za različite graduse. Gradus 2 je identifikovan kod pacijenata sa AscA $> 3,3$ cm, dok je gradus 3 identifikovan kod pacijenata sa vrednostima: AscA $> 3,5$ cm, STJ $> 2,9$ cm i STJI > 1 . Pacijenti sa dilatiranom ascendentnom aortom su imali značajno više gradusa 3 (najizraženija disrupcija elastičnih lamela), i značajno veće vrednosti STJ i STJI (Mann – Whitney U = 177, $p < 0,001$, i Mann – Whitney U = 233, $p < 0,001$), u odnosu na pacijente kojima ascendentna aorta nije bila dilatirana.

Zaključak. Hemodinamski stres koji uzrokuje teška stenoza trikuspidnog aortnog zaliska, dovodi do disrupcije elastičnih lamela u zidu ascendentne aorte, do promene koja se može gradirati i korelisati sa ehokardiografskim parametrima korena aorte i ascendentne aorte, omogućujući korisni argument u procesu donošenja odluke kada treba simultano zameniti oboleli zalistak i ascendentnu aortu. Ova studija identifikuje pragovne ehokardiografske vrednosti gradusa 3 – gradusa sa najtežim histološkim promenama (AscA>3,5cm, STJ>2,9cm and STJI>1). Takođe, studija podržava koncept da treba razmisliti o simultanoj zameni ascendentne aorte u trenutku zamene teško stenoziranog trikuspidnog aortnog zaliska, naročito kod pacijenata sa dilatiranom ascendentnom aortom sa dijametrom ≥ 4 cm.

Ključne reči: stenoza, zamena dilatirane ascendentne aorte, zamena aortnog zaliska, remodelovanje, prediktori, simultana operacija

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: kardiohirurgija

Identification of preoperative echocardiographic parameters as predictors of simultaneous operation of degenerative stenotic aortic valve and dilated ascending aorta

SUMMARY

Introduction. The geometric changes in the ventriculoaortic junction, in patients with severe, calcific tricuspid aortic valve (TAV) stenosis, could induce aortic wall stress due to altered blood flow pattern. Consequently, this hemorrheologic effect could lead to histopathological changes in the ascending aorta wall. Degenerative wall changes could weaken aortic wall, and make it susceptible to dilation. Hypothetically, this remodeling process in ascending aorta could persist even after isolated aortic valve replacement (AVR), creating the risk for late development of aortic aneurysm, rupture and dissection.

Aim. Histopathological changes of the ascending aorta in patients with TAV stenosis were graded and correlated to echocardiographic parameters. The aim of this study was to associate threshold values of echocardiographic parameters with various structural defects of the ascending aorta, providing a tool to improve surgical decision-making process in cases when simultaneous AVR and ascending aorta replacement is considered. Patients with dilated ascending aortas were compared with nondilated, searching the indication for the simultaneous surgery.

Methods. Samples from 37 patients subjected to (AVR) and from the control group were analyzed morphologically (30 study group and 7 autopsy controls). Biopsies from 108 TAV stenosis patients subjected to AVR were graded into three grades according to severity of aortic wall changes, by applying Schlatmann and Becker grading system. Following echocardiographic parameters were obtained preoperatively and correlated to grade, age, gender and risk factors: diameters of ventriculo-aortic junction (AA), sinus Valsalva (SV) and sinotubular junction (STJ), the largest diameter of the visualized ascending aorta (AscA) as well as indexes of sinus Valsalva (SVI), sinotubular junction (STJI), AscA/AA and STJ/AA. The group of patients with TAV stenosis and dilated

ascending aorta (AscA diameter \geq 4cm) was compared to the group of patients with TAV stenosis and nondilated ascending aorta (AscA diameter $<$ 4cm). The parameters for comparison were: distribution of most severe histological grade (grade 3), STJ and STJI values.

Results. This study identified morphometrically the exact region of hemodynamic stress influence with mathematical distinction in comparison to controls. In this region, gradual elastic lamellae disruption is proved with statistically significant difference through three grades. Elastic skeleton alterations are potentiated with aging and in females. Two echocardiographic parameters portrayed grades with statistical significance: STJ (F=5.417; p=0.006 (p<0.05)) and AscA (F=3.924; p=0.023 (p<0.05)). The most difficult morphological lesions of grade 3 were associated with mean STJ values of 3.06 ± 0.49 cm and AscA= 3.53 ± 0.57 cm. All echocardiographic parameters were statistically significantly higher in males except AscA/AA. Two echocardiographic parameters indicated age-related changes – STJ (Levene's test F=6.270; p=0.014 (p<0.05)) and STJI (Levene's test F=12.093; p=0.001). By using multiple predictors in the setting of Regression analysis, statistically significant differences among grades were reached for AA, SV, STJ, AscA and SVI. With further ROC curves analysis, threshold values for different grades were recognized. Grade 2 is identified in patients with AscA>3.3cm, while grade 3 is identified in patients with values of AscA>3.5cm, STJ>2.9cm and STJI>1. Patients with dilated ascending aorta had significantly more grade 3 lesions (most severe elastic lamellae disruption) than patients with non dilated aorta (Fisher's Exact Test = 25,084, p < 0,001). Patients with dilated ascending aorta had significantly greater STJ and STJI values (Mann – Whitney U = 177, p < 0.001, and Mann – Whitney U = 233, p < 0.001 respectively).

Conclusion. Hemodynamic stress induced by the TAV stenosis leads to the ascending aorta elastic lamellae disruption that could be graded and correlated with the echocardiographic parameters of the aortic root and ascending aorta, providing a potential tool for decision-making process in cases when ascending aorta replacement is considered simultaneously with AVR. This study identifies echocardiographic threshold

values for the most severe grade 3 (AscA>3.5cm, STJ>2.9cm and STJI>1). This study is in keeping with opinions that the ascending aorta replacement should be considered in relation to the AVR, particularly in patients with dilated ascending aortas of more/equal than 4.0 cm in diameter and TAV stenosis.

Keywords: stenosis, dilated ascending aorta replacement, aortic valve replacement, remodeling, predictors, simultaneous surgery

Scientific field: medicine

Specific scientific field: cardiac surgery

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Anatomsko-funkcionalne karakteristike korena aorte	3
1.1.1. Anatomska obeležja korena aorte.....	3
1.1.2. Dinamičke karakteristike korena aorte.....	7
1.2. Histološke karakteristike zida ascendentne aorte	10
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	14
3. MATERIJAL I METODE	15
3.1. Dizajn studije	15
3.2. Ispitivana populacija	15
3.2.1. Podaci o ispitanicima.....	18
3.3. Intraoperativno uzimanje uzorka	18
3.4. Pisani pristanak pacijenata i odobrenje Etičkog komiteta	19
3.5. Ehokardiografski parametri	19
3.6. Priprema uzoraka za analizu	20
3.6.1. Priprema tkiva za svetlosnu mikroskopiju i histomorfometriju.....	20
3.6.2. Gradiranje morfoloških promena.....	21
3.6.3. Morfometrijska analiza.....	24
3.6.3.1. Merenje debljine tunike intime, tunike medije, tunike adventicije i zida aorte.....	25
3.6.3.2. Merenje elastičnih lamela i interlamelarnih vlakana.....	25
3.7. Statistička analiza	28
3.7.1. Obrazac distribucije podataka – parametri zida aorte.....	29
3.7.2. Obrazac distribucije podataka – parametri elastičnih lamela.....	29
3.7.3. Obrazac distribucije podataka – ehokardiografski parametri.....	29

4. REZULTATI	30
4.1. Remodelovanje kod degenerativne stenoze aortnog zaliska je povezano sa značajnim smanjenjem debljine zida ascendentne aorte	30
4.1.1. Obrazac remodelovanja.....	30
4.2. Morfometrijski parametri prate obrazac gradusa kod stenoze aortnog zaliska	35
4.3. Promene elastičnih lamela prate progresiju i prirodan tok stenoze aortnog zaliska	37
4.3.1. Obrazac remodelovanja - promene elastičnih lamela prate promenu gradusa.....	37
4.3.2. Obrazac remodelovanja – evolucija promena interlamelarnih vlakana prati promene gradusa.....	40
4.3.3. Uticaj starenja.....	42
4.3.4. Uticaj pola.....	45
4.4. Korelacija sa ehokardiografskim parametrima	47
4.4.1. Demografski i klinički podaci.....	47
4.4.2. Ehokardiografski parametri i gradusi.....	48
4.4.3. Uticaj starenja.....	51
4.4.4. Uticaj pola.....	53
4.5. Obeležja grupe pacijenata sa dilatiranom ascendentnom aortom	62
4.5.1. Distribuciju pola u odnosu na dijametar ascendentne aorte.....	62
4.5.2. Distribucija starosne dobi u odnosu na dijametar ascendentne aorte.....	63
4.5.3. Distribucija gradusa u odnosu na dijametar ascendentne aorte.....	65
4.5.4. Distribucija vrednosti STJ u odnosu na dijametar ascendentne aorte.....	66
4.5.5. Distribucija vrednosti STJI u odnosu na dijametar ascendentne aorte.....	68
5. DISKUSIJA	70
6. ZAKLJUČCI	89
7. LITERATURA	91

1. UVOD

Ishod evolucije strukturnih promena u zidu ascendentne aorte, kod bolesnika sa teškom degenerativnom stenozom aortnog zaliska, može da utiče na izbor hirurške strategije u lečenju ovih bolesnika. U centru ovog istraživanja je spoznaja da postoji širok spektar strukturnih promena u zidu ascendentne aorte, kod pacijenata sa teškom, degenerativnom, kalcifikovanom, stenozom trolisog aortnog zaliska. Istraživanje treba da pomogne u razrešavanju dileme: kada je je neophodno istovremeno zameniti ascendentnu aortu u trenutku zamene obolelog aortnog zaliska?

Dizajn istraživanja je deteminisan sledećim pitanjima:

- a. Da li postoje promene u strukturi zida ascendentne aorte, koje nastaju kao posledica teške stenozе trolisnog aortnog zaliska?
- b. Da li postoji progresija ovih promena u zidu aorte?
- c. Da li postoje ireverzibilne strukturne promene u zidu ascendentne aorte, kod bolesnika sa stenozom aortnog zaliska?
- d. Da li može da se korelira stepen histoloških promena u zidu ascendentne aorte sa ehokardiografskim parametrima korena aorte i ascendentne aorte, u svrhu procene težine strukturne promene zida aorte korišćenjem neinvazivne, preoperativne, dijagnostičke procedure?
- e. Da li bolesnici sa stenozom aortnog zaliska i sa dilatiranom aortom imaju opsežnije promene u zidu ascendentne aorte u odnosu na bolesnike koji nemaju dilatiranu aortu?

Hemoreološki poremećaji nastali usled stenozе aortnog zaliska, i izmenjenog obrasca toka krvi, nisu jedini faktor koji utiče na promenu strukture zida aorte. Starenje sadejstvuje sa uticajem aortne stenozе i dovodi do definitivnih promena. Shodno tome, postavlja se pitanje: da li je moguće razlučiti promene nastale usled starenja, od promena nastalih usled teške stenozе aortnog zaliska?

Takođe, predmet istraživanja je bio i uticaj pola na proces remodelovanja zida ascendentne aorte.

Uticaj mlaza krvi koji se formira na stenoziranom aortnom zalisku i intenziteta stenozе, na promene u zidu aorte nisu, do sada, eksplicitno određeni.¹ Pojedine studije su proučavale histopatološke defekte u elastičnom skeletu kod pacijenata sa disfunkcijom aortnog zaliska, uključujući manji broj parametara svojstvenih elastičnom skeletu. Roberts i saradnici, koristeći semikvantitativni metod, su zaključili da ne postoji značajan gubitak elastičnih vlakana kod pacijenata sa stenoziranim trikuspidnim aortnim zaliskom, u poređenju sa kontrolnom grupom.² Bauer i saradnici su pokazali da je debljina elastičnih lamela smanjena i rastojanje između elastičnih lamela značajno povećano kod pacijenata sa dilatacijom ascendentne aorte i stenoziranim trikuspidnim aortnim zaliskom.³ Bechtel i saradnici su objavili da pacijenti sa stenozom trikuspidnog aortnog zaliska i dilatacijom ascendentne aorte imaju ozbiljnije defekte ascendentne aorte u odnosu na pacijente sa bikuspidnom valvulom i istim stepenom dilatacije.⁴

Ni jedna od navedenih studija nije istraživala promene u zidu ascendentne aorte isključivo kod pacijenata sa stenozom trikuspidnog aortnog zaliska, i nisu korelisali nalaze dobijene histološkim ispitivanjem sa više ehokardiografskih parametara.

Ovo istraživanje je fokusirano na uticaj teške stenozе trikuspidnog aortnog zaliska na zid ascendentne aorte.

Metod koji je, u ovom istraživanju, izabran za procenu promena u zidu ascendentne aorte je analiza parametara elastičnog skeleta. Osnovni postulat u vaskularnoj morfologiji je da starenje i hemodinamski stres (povećan protok ili pritisak unutar krvnog suda) dovode do vaskularnog remodelovanja, sa prevashodnim uticajem na elastični skelet i glatke mišićne ćelije arterija.^{3,4,5,6,7,8} Istraživanje promena elastičnog skeleta je reproducibilan i pouzdan indikator promena u sloju *tunica media* arterija.² Prikazano istraživanje uključuje široki

spektar parametara: interne elastične membrane, elastičnih lamela i interlamelarnih vlakana.

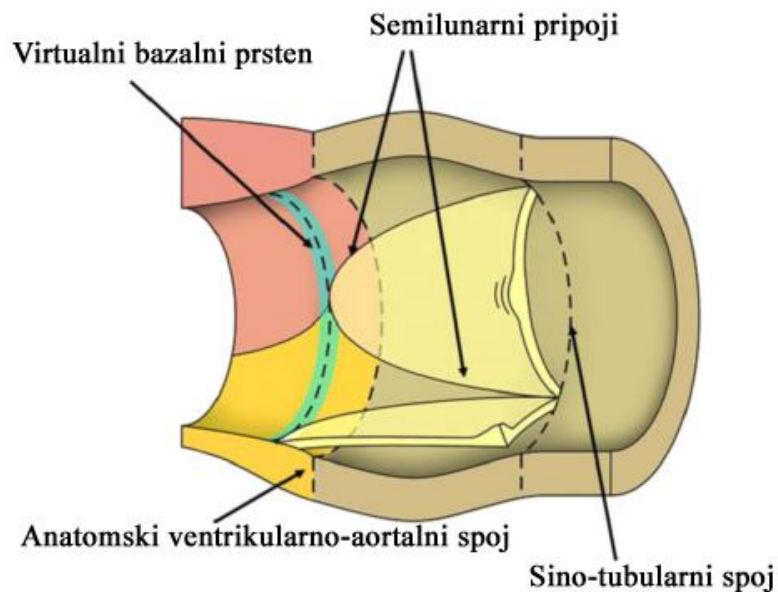
Istraživanje je imalo poseban osvrt na bolesnike sa teškom stenozom aortnog zaliska i dilatiranom ascendentnom aortom. Upoređena su obeležja histoloških promena u zidu ascendentne aorte kod bolesnika čiji je dijametar aorte ≥ 4 cm, u odnosu na bolesnike sa ascendentnom aortom dijametra < 4 cm. Takođe, upoređene su ehokardiografske vrednosti izmerene u nivou korena aorte kod bolesnika sa dilatiranim aortom i upoređene sa vrednostima izmerenim kod bolesnika koji nisu imali dilatiranu aortu.

1.1. Anatomsko-funkcionalne karakteristike korena aorte

Koren aorte je prirodana spona između izlaznog trakta leve komore i ascendentne aorte. Promene u anatomskim i funkcionalnim svojstvima korena aorte determinišu promene u strukturi ascendentne aorte.

1.1.1. Anatomska obeležja korena aorte

Svojim centralnim, delimično intrakardijalnim položajem, koren aorte korespondira sa svim značajnim strukturama srca. Obezbeđuje potporu velumima aortnog zaliska, i čini most između izlaznog trakta leve komore i ascendentne aorte. Elementi korena aorte su: ventrikularno-aortni spoj, listići aortnog zaliska, sinusi *Valsalvae* aorte i sino-tubularni spoj (šema 1). Koren aorte počinje od baze pripoja listića unutar leve komore i pruža se do sino-tubularnog spoja.⁹



Šema 1. Šematski prikaz korena aorte

Anatomski ventrikularno-aortni spoj je diskretan, cirkularni segment korena aorte. Ova forma u obliku prstena nalazi se na mestu gde se potporne mišićne i fibrozne strukture leve komore nastavljaju u fibroelastični zid valvularnih sinusa aorte. Linija pripoja listića aortnog zaliska preseca ventrikularno-aortni prsten. Ova linija, semilunarnog izgleda, pruža se unutar korena aorte od baza pripoja listića, u nivou leve komore, do komisura listića u nivou sino-tubularnog spoja.

Koren aorte ima cilindrični oblik. Zidove korena aorte grade aortni valvularni sinusi (*Valsalvae*) zajedno sa fibroznim trouglovima između sinusa, kao i manji grebenovi mišića leve komore koji ulaze u sastav proksimalnog dela zida korena. Komponentne korena aorte su elastične i komplijantne kod osoba mlađe starosne dobi, ali se elastičnost smanjuje starenjem usled degeneracije elastičnih vlakana i razvojem fibroznog tkiva.

Hemodinamski spoj između izlaznog trakta leve komore i aorte je u nivou semilunarne linije pripoja veluma aortnog zaliska. Za razliku od anatomskog ventrikularno-aortnog spoja ova struktura se naziva *hemodinamski ventrikularno-aortni spoj*. Strukture koje se

nalaze distalno od ovog spoja izložene su arterijskom pritisku, dok su proksimalno postavljene strukture izložene pritisku u levoj komori srca.

Sinusi korena aorte su u funkcionalnom smislu identični. Međutim, njihova anatomska struktura je različita. Levi i desni koronarni sinus aorte sadrže ostijume koronarnih arterija. Ovi sinusi su u većoj meri izgrađeni od zida aorte. Semilunarna linija pripoja listića seče anatomski ventrikulo-aortni spoj, te su u bazu levog i desnog koronarnog sinusa inkorporirani grebenovi mišića leve komore. Treći sinus je nekoronarni jer ne daje ishodište koronarnoj arteriji. Baza ovog sinusa nije izgrađena od grebenova mišića leve komore. Nekoronarni sinus ima fibrozni zid, a njegova baza, ispod nivoa anatomske ventrikularno-aortnog spoja, pripada aorto-mitralnom kontinuitetu i fibroznom segmentu izlaznog trakta leve komore.

Linija koju obrazuje semilunarni pripoj listića aortnog zaliska deli koren aorte na supralvalvularni i subvalvularni deo. Supralvalvularni deo – aortni sinusi, ima pre svega aortnu strukturu, uz minimalne segmente izlaznog trakta leve komore u svojoj bazi. Subvalvularni deo daje potporu korenu aorte, i dominantno je mišićne građe, i završava se distalno u obliku fibroznih trouglova tankog zida do nivoa sino-tubularnog spoja.

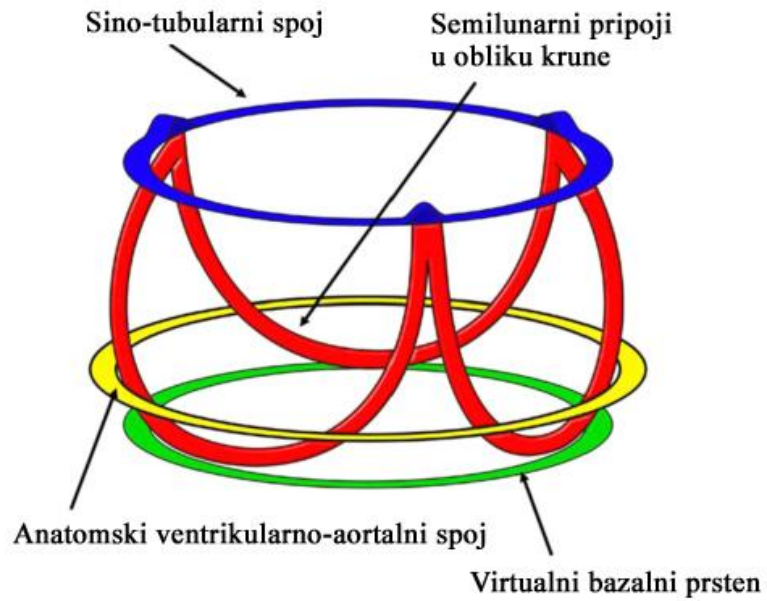
Sino-tubularni spoj je distalna granica korena aorte. U nivou sino-tubularnog spoja, listići aortnog zaliska se spajaju i obrazuju komisure. Ukoliko, u ovom delu korena aorte, nastane značajno povećanje dijametra (dilatacija), dolazi do manifestacije insuficijencije aortnog zaliska. Drugim rečima, u anatomske i funkcionalne smislu, sino-tubularni spoj je sastavni deo valvularnog kompleksa.

Listići aortnog zaliska imaju polumesečasti oblik, što ima za posledicu da im je dužina baze približno 1,5 puta veća od dužine slobodne ivice. Listići aortnog zaliska su izgrađeni od kolagena, elastina i glikoazaminoglikana. Spoljašnji slojevi listića su u kontinuitetu sa endotelom aorte i endotelom izlaznog trakta leve komore. Sa komorske strane, listići aortnog zaliska sadrže vlakna bogata elastinom koja su postavljena u radijalnom pravcu,

orjentisana pod pravim uglom na slobodnu ivicu listića. Elastin je mehanički vezan za kolagen. Elastin u listićima održava specifičnu konfiguraciju kolagenih vlakana i omogućuje vraćanje vlakana u početno stanje nakon prestanka delovanja eksternih sila protoka krvi. Sa aortne strane, listići sadrže sloj bogat kolagenom – *korugovana fibroza*. Ova vlakna su postavljena cirkularno i kad su relaksirana zauzimaju talasast oblik. Srednji sloj – *spongioza* je uglavnom sastavljen iz rastresitog vezivnog tkiva ili mukopolisaharida. Slojevi aortnih listića daju neophodna biomehanička svojstva za funkciju zaliska. Na arterioza (fibroza) strani listića, koja je okrenuta lumenu aorte, prisutne su endotelne ćelije. Endotelne ćelije se grupišu u pravcu stresa. Dok su u arterijama endotelne ćelije grupisane u pravcu toka krvi (jer je to glavni stres), endotelne ćelije aortnih listića su cirkumferentno postavljene, odnosno, postavljene su pod pravim uglom na tok krvi. Mehanički stres na novou aortnog zaliska ima cirkumferetni pravac, i deluje pod pravim uglom na tok krvi.

Koliko god da deluje jednostavno, definisanje anulusa aortnog zaliska je izazov, kako za anatome, tako i za hirurge. Etimološki, *annulus* je mali prsten. Ako se iz srca ukloni koren aorte, može se navući na prst kao prsten. Kardiohirurzi anulus prepoznaju kao strukturu na zidu aorte koja ostaje nakon isecanja listića. Međutim, ovoj formi ne odgovara naziv prsten, jer linija pripoja listića ocrta oblik krune i pruža se čitavom dužinom korena aorte.

Anulusom se može nazvati i virtuelni bazalni prsten koji nastaje spajanjem najnižih tačaka semilunarnih pripoja listića. Dijametar ovog anulusa se meri ehokardiografskim pregledom i tokom intraoperativnog određivanja veličine veštačke valvule koja se implantira (šema 2).



Šema 2. Odnosi različitih nivoa unutar korena aorte

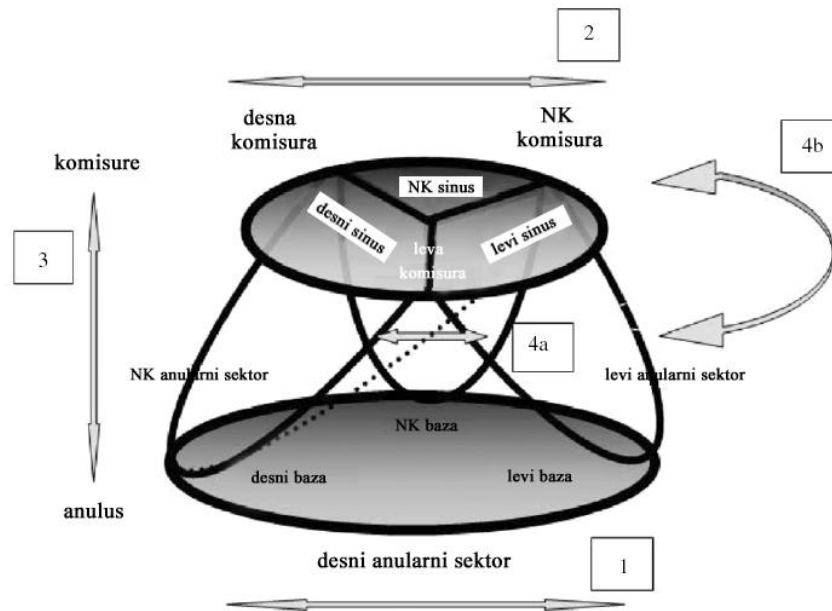
Elementi korena aorte se razlikuju u dijimetru kako kod zdravih osoba, tako i u sklopu oboljenja. Dijametar koren aorte je najveći u nivou sredine aortnih sinusa i veći je u odnosu na dijametar sino-tubularnog spoja i dijametar u nivou baze pripoја listića. Diametar u nivou baze pripoја listića može da bude do 25% veći od dijametra u nivou sino-tubularnog spoja.

Obzirom na ove dileme, najbolje je koncept anulusa „rastaviti“ od koncepta korena aorte. Koren aorte ima cilindričnu formu sa listićima koji su pripoјeni u obliku krune u korenu, a ne u cirkularnom obliku.

1.1.2. Dinamičke karakteristike korena aorte

Dinamička svojstva korena aorte (i njegovih delova) ispoljavaju se kretanjem u prostoru i promenom oblika i/ili veličine, zavisno od sekvence srčanog ciklusa.¹⁰ Kompleksne dinamičke promene u korenu aorte, i njihov uticaj na funkciju listića aortnog zaliska, potvrđuju postulat da je srce strukturno-funkcionalni kontinuum. Izgleda da dinamičnost korena aorte postoji radi poboljšanja transvalvularne hemodinamike i redukcije stresa na listiće aortnog zaliska, čime se postiže optimalno opterećenje listića tokom dijastole i minimalizuje transvalvularna turbulencija tokom sistole srčanog ciklusa.¹¹

Tokom srčanog ciklusa dolazi do četiri oblika deformacije: cirkumferentna deformacija u nivou komisura (aproksimativno u nivou sino-tubularnog spoja), cirkumferentna deformacija u nivou baze korena (ventrikularno-aortni spoj), deformacija korena aorte duž njegove uzdužne osovine, i torziona deformacija korena aorte. Ovi modaliteti deformacija variraju u intenzitetu i formi u različitim regionima korena aorte (desni, levi i non-koronarni region i listići zaliska) i tokom različitih faza srčanog ciklusa (izovolumetrična kontrakcija, ejekcija, izovolumetrična relaksacija i dijastola) (šema 3).



Šema 3. Četiri oblika deformacije korena aorte i anatomija baze korena (anulus) i komisura. Aortni anulus fibrozna struktura oblika male krune sa funkcijom potpore aortnim listićima. Najniže tačke krune (baze pripoja listića) se nalaze u nivou ventrikularno-aortalnog spoja. Postoje četiri modaliteta deformacije korena aorte: (1) cirkumferentna deformacija u nivou baze korena, (2) cirkumferentna deformacija u nivou komisura (aproksimacija nivoa sino-tubularnog spoja), (3) longitudinalna deformacija i (4a i 4b) deformacija korena aorte duž njegove duge osovine („shear strain“) i torziona deformacija korena aorte.

Preuzeto i adaptirano iz: Cheng A, Dagum P, D. Miller C. Aortic root dynamics and surgery: from craft to science. Phil. Trans. R. Soc. B 2007; 362, 1407–1419.

Za vreme sistole, koren aorte se spušta prema izlaznom traktu leve komore. Prisustvo miokardnog tkiva u subaortnom segmentu utiče na kretanje korena aorte jer čini funkcionalni kontinuitet sa mišićnim tkivom izlaznog trakta leve komore. Fibrozni trouglovi i subaortne zavese doprinose dinamičkoj prirodi izlaznog trakta leve komore. Ove fibrozne strukture ne mogu da menjaju veličinu, ali mogu da menjaju oblik kretanjem pozadi i napred tokom sistole i dijastole. Poremećaj ove funkcije ima značajnu ulogu u nastanku i progresiji fiksne i dinamičke subaortne opstrukcije.

Intenzitet i vremenska sekvenca širenja ventrikularno-aortnog spoja se razlikuje od istih događanja u nivou sino-tubularnog spoja, što dovodi do značajnih promena oblika „krunastog“ pripoja listića aortnog zaliska. Ovi pokreti imaju važnu ulogu u postizanju optimalnog otvaranja i zatvaranja valvule, jer smanjujući stres kojem su listići izložine.

Listići aortnog zaliska mogu da menjaju veličinu i oblik, više u radijalnom nego u cirkumferentnom smeru, zahvaljujući svojim elastičnim svojstvima. Prisustvo α -glatkomišićnog aktina u listićima zaliska sugerše njihov kontraktilni kapacitet. Dokazana je bogata inervacija listića i prisustvo nervnih završetaka koji sadrže aktivne neurotransmitere i neuropeptide.¹² Tkivo listića se kontrahuje pod uticajem farmakoloških agenasa zavisno od doze.¹³ Ova dinamička osobina listića ima važnu ulogu u hemodinamici korena aorte.

Širenje korena aorte u nivou sino-tubularnog spoja dovodi do udaljavanja vrhova komisura i pokretanja slobodnih ivica listića. Ovi pokreti dovode do otvaranja zaliska u trouglasti orificijum bez fleksionog deformiteta tkiva listića. Sličan mehanizam uzrokuje parcijalno zatvaranje valvule u kasnoj fazi sistole.

Sinusi *Valsalve* i sino-tubularnog spoj kreiraju vortekse koji pomažu zatvaranje valvule i održavanje koronarnog protoka, naročito tokom sistole.¹⁴

1.2. Histološke karakteristike zida ascendentne aorte

Arterije elastičnog tipa se nazivaju i sprovodne (konduktivne) arterije. Histološka organizacija medije, sa brojnim elastičnim laminama, omogućava da se ove arterije u toku sistole šire, da bi se u toku diastole pasivno sužavale. Debljina zida elastičnih arterija obično iznosi 1/10 njihovog dijametra, odnosno relativno je mala u poređenju s dijametrom ovih arterija.¹⁵

Sva tri strukturna sloja elastičnih arterija su izuzetno dobro razvijena. Za razliku od mišićnih arterija, u kojima su odgovarajući strukturni činioci pretežno longitudinalno ili cirkularno raspoređeni, kod elastičnih arterija gradivni elementi imaju pretežno spiralan tok.

Tunica intima je debljine oko 100 μm i sadrži tipično građen endotel, tanku bazalnu membranu i voluminozni sloj subendotelnog vezivnog tkiva, s mrežom pretežno longitudinalno orijentisanih kolagenih vlakana, retkim makrofagima i longitudinalno usmerenim glatkim mišićnim ćelijama, koje su smeštene bliže unutrašnjoj elastičnoj membrani. Ove glatke mišićne ćelije su sintetskog fenotipa i u fiziološkim uslovima učestvuju u produkciji ekstracelularnog matriksa, te se u literaturi nazivaju i miointimalne ćelije.¹⁶ Kod mlađih osoba debljina tunike intime iznosi 1/6 ukupne debljine zida. Međutim, starenjem debljina intime se značajno uvećava usled formiranja neointimalne hiperplazije.

Tunica media čini najveći deo zida arterije i debljine je oko 500 μm . Središnji sloj se sastoji od 40 do 70 koncentrično raspoređenih elastičnih lamela (lamina) između kojih se nalaze spiralno orijentisani nizovi glatkih mišićnih ćelija. Elastične lamele su debljine 2-5 μm , međusobno su razdvojene interlaminarnim prostorima širine 5-15 μm i imaju poseban morfološki aspekt. One se sastoje od amorfne materijala, postavljenog centralno, i fino formiranih elastičnih vlakana, periferno raspoređenih.¹⁷ Ove lamele nisu kontinuiranog izgleda, već sadrže brojne fenestre premošćene mrežom iregularno raspoređenih elastičnih vlakana.

Kod arterija elastičnog tipa brojne elastične lamele su ujednačene morfologije i među njima se unutrašnja i spoljašnja elastična membrana mogu izdvojiti samo po položaju.

U interlaminarnim prostorima nalaze se vaskularne glatke mišićne ćelije kontraktilnog i sintetskog fenotipa okružene bazalnom laminom. Između dve elastične lamine nalazi se jedan do šest slojeva glatkih mišićnih ćelija. Broj glatkih mišićnih ćelija po jedinici

površine manji je u elastičnim arterijama nego u arterijama mišićnog tipa, a mišićna vlakna su kratka i povezuju se formirajući anastomozirajuće trake spiralnog toka.¹⁸ U sastavu medije velikih krvnih sudova, kao što su aorta i plućna arterija, u neposrednoj blizini srca, pored glatkih mišićnih ćelija nalaze se i kardiomiociti. Glatke mišićne ćelije medije svojim stalnim tonusom podržavaju pasivnu dilataciju i kontrakciju elastičnih arterija.

Prostor između vaskularnih mišićnih ćelija prožet je razvijenim mukopolisahardinim matriksom, kao i mrežom kolagenih i retikularnih vlakana i brojnim radijalno orijentisanim interlaminarnim elastičnim vlaknima koja povezuju susedne lamine.

U sastavu ekstracelularnog matriksa krvnih sudova dominiraju vezikan, veliki proteoglikan iz grupe hondroitin sulfata, potom dekorin i biglikan, mali molekuli iz klase dermatan sulfata, kao i lumikan, proteoglikan iz reda keratan sulfata. U sastavu bazalne lamine glatkih mišićnih ćelija prevlađuje perlekan, proteoglikan iz grupe heparan sulfata, kao i glikoproteini laminin i fibronektin. Kolageni matriks krvnih sudova čine kolagen I i kolagen III, koji u vidu fibrila obmotavaju glatke mišićne ćelije medije, kao i kolagen IV, zastupljen u bazalnoj lamini miocita.¹⁵ Proteoglikani formiraju fini bazofilni ili metahromatski matriks u koji su integrisana kolagena vlakna i na taj način ove komponente obezbeđuju strukturnu koheziju medije.

Interlaminarna elastična vlakna su vertikalno ili koso raspoređena između elastičnih lamina i povezuju ih u kontinuiranu strukturu u vidu mreže ili saća, koja je od esencijalne važnosti za stabilnost medijalnog omotača velikih elastičnih krvnih sudova kao što je aorta. Ovo je potvrđeno i istraživanjima na eksperimentalnim životinjama s deficijencijom bakra. Te studije su pokazale da promene u sastavu elastičnih vlakana izazvane deficitom bakra dovode do poremećaja strukturne stabilnosti zida aorte.

Danas je poznat i precizan ultrastrukturni mehanizam posredstvom koga ovaj potporni sistem održava integritet čitave medije arterija. Elastična vlakna dospevaju do gustih tela glatkih mišićnih ćelija i povezuju se s njima, što obezbeđuje takav stepen uzajamne

povezanosti strukturnih komponenti medije da hiperekstenzija zida krvnog suda u eksperimentalnim uslovima dovodi do rupture dela ćelije, ali ne i do razdvajanja samog spoja.

Tunica adventitia elastičnih arterija je tanak sloj rastresitog vezivnog tkiva. Ona se pretežno sastoji od spiralno ili longitudinalno orijentisanih kolagenih i elastičnih vlakana s prisutnim limfnim sudovima i nervima. Povremeno se mogu naći i glatke mišićne, kao i ganglijske ćelije. Pored toga, u svim arterijama promera većeg od 350 μm , odnosno s više od 29 lamela u mediji i debljinom zida od najmanje 0,5 mm, u sastavu spoljašnjeg omotača nalaze se i krvni sudovi koji ishranjuju zid arterija (*vasa vasorum*) i koji penetriraju i u spoljašnje slojeve medije. Nutritivne potrebe manjih arterijskih sudova obezbeđuju se procesom difuzije iz krvi koja protiče kroz arteriju, a 29. lamelarni sloj predstavlja topografski limit do kojeg je moguće odvijanje procesa difuzije. Sve preostale lamele, odnosno njima pridruženi slojevi glatkih mišića, ishranjuju se zahvaljujući prisustvu *vasa vasorum*. Pri tome, lamele, odnosno lamelarne jedinice definišu se kao fibromuskularni slojevi koji se sastoje od elastičnih lamina i susednih glatkih mišićnih ćelija, kao i komponenti ekstracelularnog matriksa.

Vasa vasorum su krvni sudovi tipa arteriola, venula i kapilara. Arteriole se sastoje od jednog reda endotelnih ćelija okruženih s nekoliko redova radijalno orijentisanih glatkih mišićnih ćelija. Prisustvo glatkih mišićnih ćelija ukazuje na to da ovi krvni sudovi ne odgovaraju pasivno na promenu tenzije zida velikih krvnih sudova, već da konačni odgovor adventicijalnih krvnih sudova predstavlja rezultantu delovanja vazoaktivnih supstanci na *vasa vasorum* i na zid velikog krvnog suda. Istraživanja na eksperimentalnim životinjama pokazuju da se dijametar ovih krvnih sudova kreće između 160 i 170 μm . Poznato je da smanjeni protok krvi kroz *vasa vasorum* dovodi do hipoksije zida krvnih sudova što je važan element u patogenezi nekih kardiovaskularnih oboljenja. Eksperimentalnim istraživanjima pokazano je da uklanjanje adventicijalnih krvnih sudova i prekid protoka kroz *vasa vasorum* uzrokuju nekrozu središnjeg omotača (*tunica media*), pospešuju razvoj ateroma i povećavaju sklonost krvnih sudova ka aterosklerozi.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je da se utvrdi da li postoje evolutivne histološke, strukturne, promene zida ascendentne aorte, u slučaju teške stenozе trolisnog aortnog zaliska, kao i da li ove promene mogu da dosegnu ireverzibilni oblik i da li može da se uspostavi korelacija promena različitog intenziteta sa vrednostima ultrazvučnih parametara, izmerenim u nivou korena aorte i ascendentne aorte. U okviru ovog cilja postavljeni su posebni ciljevi istraživanja:

1. Upoređivanje ultrazvučnih parametara dobijenih u nivou korena aorte i ascendentne aorte sa različitim histološkim gradusima, kod bolesnika sa teškom degenerativnom stenozom trolisnog aortnog zaliska.
2. Određivanje ultrazvučnih vrednosti koje mogu da budu prediktori, indikatori, težine histoloških promena u zidu ascendentne aorte kod bolesnika sa teškom degenerativnom stenozom trolisnog aortnog zaliska.
3. Formulisanje preporuke, korišćenjem rezultata dobijenih korelisanjem histoloških gradusa i ultrazvučnih parametara, kada je opravdano da se sa zamenom teško stenoziranog trolisnog aortnog zaliska uradi, simultano, i zamena dilatirane ascendentne aorte.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Dizajn studije

Studija je osmišljena kao prospektivna, opservaciona, deskriptivna i po tipu studije slučajeva i kontrole. Istraživanje je vršeno u tri centra. Intraoperativno uzimanje uzoraka (segmenata) zida ascendentne aorte, učinjeno je u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Uzorci zida ascendentne aorte, uzeti su tokom autopsija koje su rađene na Institutu za patologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Morfološka i morfometrijska analiza uzetog materijala je obavljena u Institutu za histologiju i embriologiju „Aleksandar Đ. Kostić“, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Postavljene su sledeće radne hipoteze:

1. Postoje specifične histološke promene u zidu ascendentne aorte kod bolesnika sa teškom stenozom trolisnog aortnog zaliska, i promene su progresivnog karaktera.
2. Postoji korelacija između ehokardiografskih merenja korena aorte i ascendentne aorte i histoloških promena kod bolesnika sa teškom stenozom trolisnog aortnog zaliska.
3. Postoje posebna histološka i ehokardiografska obeležja kod bolesnika sa teškom stenozom trolisnog aortnog zaliska i dilatiranom ascendentnom aortom.

3.2. Ispitivana populacija

U svrhu uspostavljanja histoloških kriterijuma za gradiranje promena u zidu ascendentne aorte urađena je histološka i morfometrijska analiza segmenata zida ascendentne aorte kod 30 pacijenata, radne grupe, koji su operisani zbog teške, simptomatske, stenozе trolisnog aortnog zaliska, u periodu od avgusta 2005. do aprila 2009. godine. Tokom operacije uzet je uzorak – segment zida ascendentne aorte. U ispitivanoj grupi je bilo 14 (46,7%)

pacijenata muškog pola i 16 (53,3%) ženskog pola. Srednja starosna dob kod pacijenata je $64,1 \pm 7,8$ godina. Srednja starosna dob kod pacijenata muškog pola je bila $64,4 \pm 8,2$ godina, a kod pacijenata ženskog pola $63,3 \pm 7,7$ godina. Nije bilo statistički značajne razlike u starosnoj dobi pacijenata muškog i ženskog pola u grupi sa stenozom aorte (t test = 0,212; p = 0,833).

Dijametar ascendentne aorte je bio < 5 cm kod svih pacijenata, sa srednjom vrednošću $3,49 \pm 0,63$ cm. Najmanji dijametar je bio 2,6 cm, a najveći dijametar 4,7 cm.

Iz radne grupe su isključeni pacijenti:

- (1) sa umerenom i teškom insuficijencijom aortnog zaliska,
- (2) pacijenti sa stenozom aortnog zaliska i akutnom ili hroničnom disekcijom aorte,
- (3) pacijenti koji su ranije operisali srce,
- (4) pacijenti koji su imali stenozu aortnog zaliska udruženu sa oboljenjem vezivnog tkiva, bikuspidnom ili kongenitalnom malformacijom aortnog zaliska.

Kontrolna grupu, koja je takođe formirana radi uspostavljanja kriterijuma za gradiranje promena u zidu ascendentne aorte, sačinjavali su sačinjavali su uzorci aorte pacijenata, dobijeni u toku kliničko-patoloških autopsija na Institutu za patologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Ovi pacijenti su imali smrtni ishod zbog bolesti koje nisu kardiovaskularne etiologije. Uzeti su uzorci zida ascendentne aorte, tokom autopsija, u periodu od aprila 2009. do maja 2009. godine. U kontrolnoj grupi je bilo 7 pacijenata, 3 (42,9%) muškog pola i 4 (57,1%) ženskog pola. Srednja starosna dob kod pacijenata kontrolne grupe je bila $68,9 \pm 14,2$ godina. Nije bilo statistički značajne razlike u starosnoj dobi pacijenata radne i kontrolne grupe (t test = 1,229, p = 0,227). Struktura grupa u odnosu na pol nije bila statistički značajno različita (t test = 0,033, p = 0,855).

Iz kontrolne grupe su isključeni pacijenti:

- (1) sa umerenom i teškom insuficijencijom aortnog zaliska,
- (2) pacijenti sa stenozom aortnog zaliska i akutnom ili hroničnom disekcijom aorte,
- (3) pacijenti koji su ranije operisali srce,
- (4) pacijenti koji su imali stenozu aortnog zaliska udruženu sa oboljenjem vezivnog tkiva, bikuspidnom ili kongenitalnom malformacijom aortnog zaliska.

Nakon uspostavljanja histoloških kriterijuma za gradiranje promena u zidu ascendentne aorte, formirana je grupa od 108 pacijenata, kod kojih su poređeni histološki gradusi sa ehokardiografskim parametrima. Kod ovih pacijenata je urađena zamena teško stenoziranog, trolisnog, aortnog zaliska. Kardiohirurška intervencija je učinjena u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ (od avgusta 2005. do aprila 2012. godine). Tokom operacije je uzet uzorak – segment zida ascendentne aorte. U grupi je bilo 56 (51,9%) pacijenata muškog pola i 52 (48,1%) ženskog pola. Srednja starosna dob pacijenata je bila $67,56 \pm 8,23$ godina. Srednja starosna dob pacijenata muškog pola je bila $67,23 \pm 8,49$ godina (medijana 68,5 (60 – 74)), dok je kod pacijenata ženskog pola bila $67,92 \pm 8,01$ godina (medijana 70 (59,75 – 74)). Ne postoji statistički značajna razlika u srednjoj vrednosti starosne dobi između pacijenata različitog pola, u ispitivanoj grupi sa stenozom aortnog zaliska (Mann-Whitney U test: 1403,500; $p = 0,747 (> 0,05)$).

Dijametar ascendentne aorte u grupi od 108 ispitivanih bolesnika je bio < 5 cm, sa srednjom vrednošću od $3,33 \pm 0,57$ cm. Najmanji dijametar je bio 2,2 cm, a maksimalan 4,7 cm.

Iz ove radne grupe su isključeni pacijenti:

- (1) sa umerenom i teškom insuficijencijom aortnog zaliska,
- (2) pacijenti sa stenozom aortnog zaliska i akutnom ili hroničnom disekcijom aorte,
- (3) pacijenti koji su ranije operisali srce,
- (4) pacijenti koji su imali stenozu aortnog zaliska udruženu sa oboljenjem vezivnog tkiva, bikuspidnom ili kongenitalnom malformacijom aortnog zaliska.

3.2.1. Podaci o ispitanicima

Od svih uključenih ispitanika anamnezom i uvidom u medicinsku dokumentaciju prospektivno su prikupljeni sledeći podaci i uneti u jedinstvenu elektronsku bazu podataka:

- demografske karakteristike: pol, starost, telesna težina i visina, telesna površina i
- anamnestički podaci: arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, koronarna bolest, hronična renalna insuficijencija, hronična respiratorna insuficijencija

3.3. Intraoperativno uzimanje uzorka

Dijagnoza teške stenozе trikuspidnog aortnog zaliska je postavljena preoperativno transtorakalnim ehokardiografskim pregledom. Ehokardiografska evaluacija težine aortne stenozе je kombinovala procenu aree zaliska sa vrednostima koji zavise od protoka krvi (kao što su srednji gradijent pritiska i maksimalna brzina protoka). Na osnovu usvojenih kriterijuma, bolesnik je imao tešku stenozu aortnog zaliska ukoliko je area zaliska bila $< 1\text{cm}^2$, indeksirana area zaliska $< 0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ telesne površine, srednji gradijent $> 40\text{ mmHg}$, maksimalna brzina mlaza $> 4\text{ m/s}$ i količnik brzine $< 0,25$.¹⁹

Urađena je transverzalna aortotomija, približno 1 cm distalno od ishodišta desne koronarne arterije, neposredno nakon sinotubularnog spoja. Uzorci zida aorte su uzeti od distalne „usne“ incizije, na konveksitetu ascendentne aorte, 2 do 4 cm distalno od anulusa aortnog zaliska.³ Ekscidirani su uzorci zida aorte minimalne dimenzije 1 mm x 9 mm i maksimalne dimenzije 3 mm x 12 mm. Odmah po uzimanju, uzorci su fiksirani u 4%tnom neutralno puferovanom formaldehidu, imerzionom procedurom, i kasnije procesuirani za morfološku i morfometrijsku analizu.

Za vreme autopsija, uzorci zida ascendentne aorte, za kontrolnu grupu, uzeti su iz približno istog regiona. Za kontrolnu grupu su birani uzorci iz regiona uzimanja, sa hiperplazijom

intime i aterosklerotskim lezijama tipa I, II ili III, što znači da je time izbegnut uticaj ateroskleroze na stanje elastičnog skeleta.

3.4. Pisani pristanak pacijenata i odobrenje Etičkog komiteta

Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, kao i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Svi pacijenti iz studije su dali svoj pisani pristanak za učešće u studiji.

3.5. Ehokardiografski parametri

Ehokardiografski parametri korena aorte i ascendentne aorte su izmereni preoperativno, iz parasternalnog, longitudinalnog preseka, standardnom 2D procedurom. Mereni su dijametri na nivou ventrikulo-aortnog spoja - koji se kolokvijalno naziva aortni anulus (AA), sinusa Valsalvae (SV), sinotubularnog spoja (STJ) i najveći dijametar vizualizovane ascendentne aorte (AscA). Indeks sino-tubularnog spoja (pSTJ) je dobijen iz količnika izmerenog i predviđenog dijametra sino-tubularnog spoja. Indeks sinusa Valsalvae (SVI) je dobijen iz količnika izmerenog i predviđenog dijametra sinusa Valsalvae (šema 4).

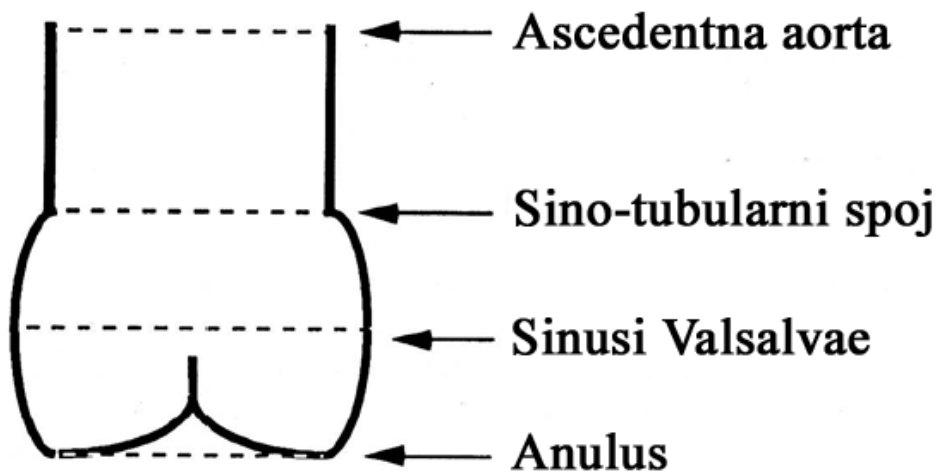
Predviđeni dijametar u nivou sino-tubularnog spoja (pSTJ) je izračunat na osnovu formule koja pri kalkulaciji uzima u obzir starosnu dob i telesnu površinu bolesnika.

$$pSTJ(\text{cm}) = 1,69 + 0,62 \times BSA (\text{m}^2), \text{ gde je BSA telesna površina.}^{20}$$

Predviđeni dijametar u nivou sinusa Valsalvae (pSV) je izračunat na osnovu formule koja pri kalkulaciji uzima u obzir starosnu dob i telesnu površinu bolesnika.

$$pSV(\text{cm}) = 1,92 + 0,74 \times BSA (\text{m}^2), \text{ gde je BSA telesna površina.}^{20}$$

Vrednosti dobijene ehokardiografskim pregledom poslužile su za određivanje korelacije sa histološkim nalazima.



Šema 4. Nivoi ehokardiografskog merenja

3.6. Priprema uzoraka za analizu

3.6.1. Priprema tkiva za svetlosnu mikroskopiju i histomorfometriju

Uzeto tkivo je pripremljeno za morfološku i morfometrijsku analizu procedurom koja je prethodno opisana u studijama objavljenim od strane naše grupe.^{7,21}

Svi uzorci radne i kontrolnih grupa tretirani su pod istim uslovima. Najpre su uzorci fiksirani u 4%-tnom neutralno pufersanom formaldehidu u toku 24 časa. Primenjena je imerziona fiksacija. Potom je izvršena dehidracija tkiva rastućim gradijentom koncentracija alkohola, prosvetljavanje u ksilolu i kalupljenje u Paraplastu, aparatom za kalupljenje (Tissue Tech II Tissue Embedding Center). Parafinski kalupi tkiva sečeni su mikrotomom (Leica Reinhart Austria). Od svakog kalupa izdvojeno je po 10 serijskih isečaka debljine 5 μm i to po sledećem pravilu: najpre je isečeno 5 do 7 isečaka na uzajamnom rastojanju od 50 μm , potom redom 20 isečaka namenjenih za imunohistohemiju, bez odbacivanja, a potom još 5 isečaka na uzajamnom rastojanju od 50 μm . Ovom metodom omogućena je analiza više isečaka iz različitih delova uzorka kako bi

se dobili reprezentativni morfometrijski rezultati, a pri tome je obezbeđeno dovoljno tkiva i za eventualnu kasniju imunohistohemijsku analizu. Svi serijski iseći pažljivo su obeleženi rednim brojevima. Svaki pacijent dobio je svoju šifru, a pri morfometrijskoj analizi histolog nije imao uvida u kliničke podatke.

Ovi iseći bojeni su sledećim histohemijskim metodama: Van Giesonovom metodom za bojenje kolagenih vlakana i specifičnim tehnikama za bojenje elastičnih vlakana (Weigert van Giesonovom metodom i Voerhoff van Giesonovom metodom, kao i bojenjem elastičnih vlakana kiselim orceinom i aldehyd fuksinom).

Od 30 serijskih isečaka za morfometrijsku analizu odabrana su 3 isečaka uz poštovanje sledećih pravila: idealni poprečni presek (kosi i uzdužni preseki nisu korišćeni u analizi), rastojanje između isečaka najmanje 100 μm i nedostatak artefakata: raslojavanja tkiva i defekti u bojenju.

3.6.2. Gradiranje morfoloških promena

Gradiranje morfoloških promena u zidu ascendentne aorte je uspostavljeno da bi se testirala hipoteza da stenoza aortnog zaliska uzrokuje progresivne histopatološke promene i da evolucija gradusa prati prirodni tok ovih promena. Svi uzorci su gradirani prema pravilima koja su opisali Schlatmann i Becker za gradiranje promena u zidu aorte tokom starenja i Niwa za gradiranje kod kongenitalne stenozе aorte.^{22,23} Korišćenjem obe analize potvrdili smo statistički značajnu razliku između gradusa. Međutim, odlučili smo da nastavimo korišćenje Schlatmann i Becker sistema gradacije, obzirom da su kriterijumi za gradaciju precizniji, te je reproducibilnost rezultata veća korišćenjem ovog sistema.

Elastična fragmentacija koja dominira u raznim gradusima je definisana kao fokalna fragmentacija elastičnih lamela medije aorte.

Gradusi su ustanovljeni iz najtežih promena, korišćenjem uveličanja x200 na Olympus BX41 mikroskopu.

Gradus 1

Preseci imaju manje od 5 fokusa fragmentacije elastičnih lamela u 1 mikroskopskom polju. Fokus fragmentacije elastičnih lamela obuhvata 2-4 susedne elastične lamele. Orijentacija slojeva glatkih mišića medije je očuvana. Interupcija samo jednog elastičnog vlakna nije interpretirana kao fragmentacija (Slike 1 A – B i 2 A-B).

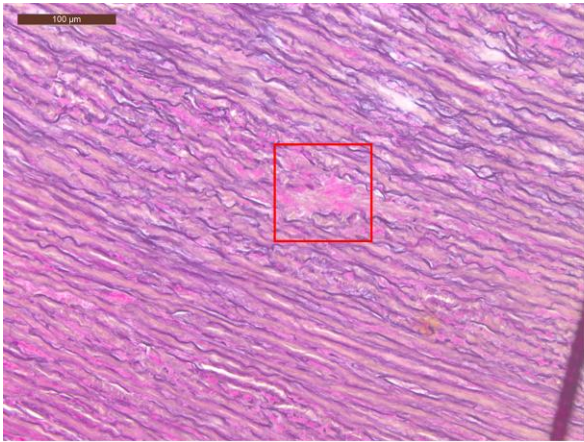
Gradus 2

Preseci imaju 5 ili više fokusa fragmentacija elastičnih lamela u 1 mikroskopskom polju i fokusi konfluiraju ili su rasuti u mediji aorte. Svaki fokus obuhvata 2 do 4 susedne elastične lamele. Orijentacija slojeva glatkih mišića medije je očuvana (Slike 1 C-D i 2C-D).

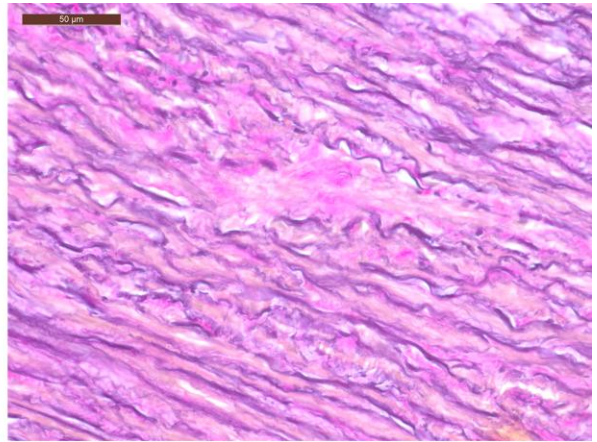
Gradus 3

Preseci se karakterišu prisustvom fokusa sa fragmentacijom u 5 ili više susednih elastičnih lamela, bez obzira na broj fokusa po mikroskopskom polju, sa dezorganizacijom slojeva glatkih mišića (Slike 1 E-F i 2 E-F).

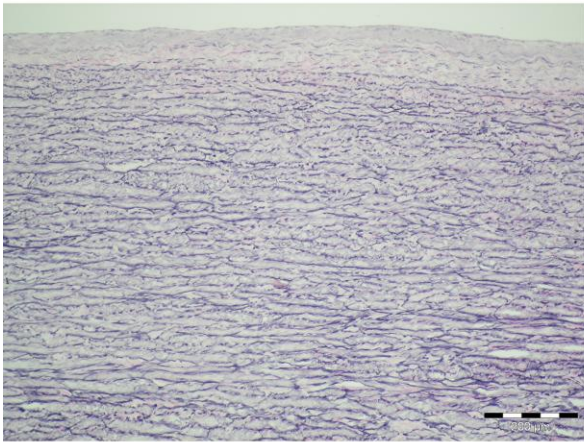
Patolog koji je izvršio analizu uzoraka nije imao na raspolaganju podatke pacijenata. Uzorci su dva puta ispitivani da bi se dobili konačni rezultati, prema preporuci iz sličnih, ranijih, studija.²



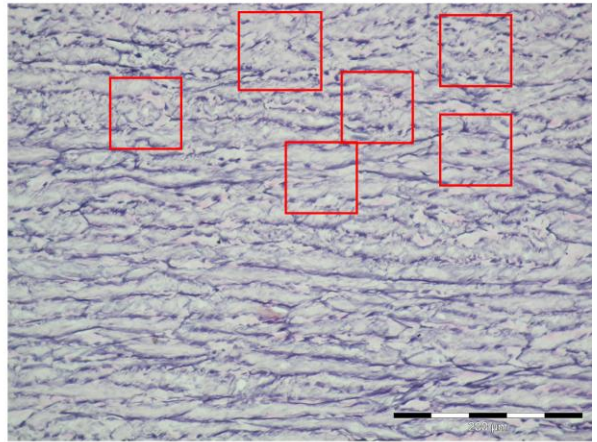
A



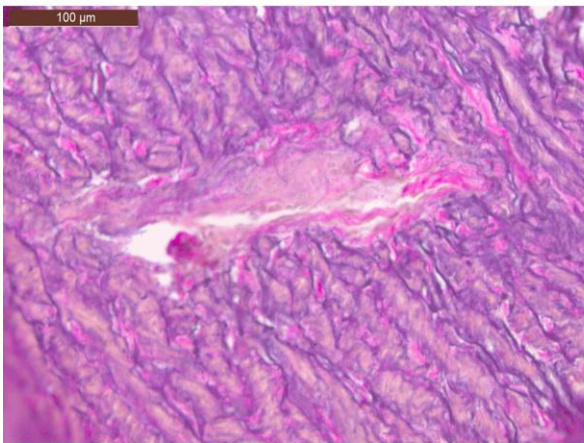
B



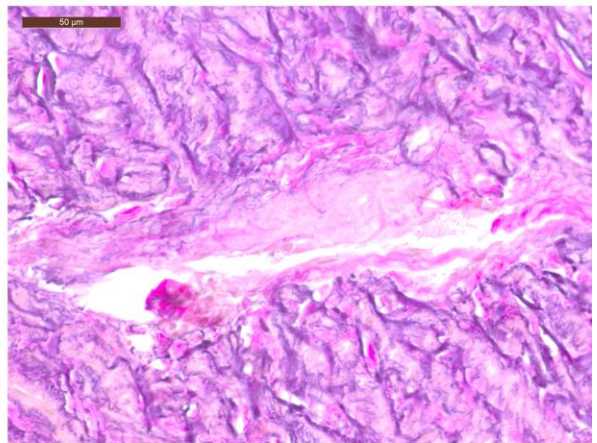
C



D



E



F

Slika 1. Ascendentna aorta pacijenata sa degenerativnom stenozom trikuspidnog aortnog zaliska – A) and E) (Weigert van Gieson bojenje za elastična vlakna, originalno uveličanje x200, bar=100 µm); B) and F) (Weigert van Gieson bojenje za elastična vlakna, originalno uveličanje x400, bar=50µm); C) (PTAH bojenje, originalno uveličanje x100, bar=200 µm); D) (PTAH bojenje, originalno uveličanje x200, bar=200 µm): A) – B) gradus 1; jedan fokus fragmentacije elastičnih lamela na 1 mikroskopskom polju mikroskopa Leica DM2000 LED, uveličanje x200; fokus fragmentacije elastičnih lamela obuhvata 2 do 4 susedne elastične lamele; orijentacija glatkih mišićnih ćelija je očuvana; C) - D) gradus 2; šest fokusa fragmentacije elastičnih lamela na jednom mikroskopskom polju mikroskopa Leica DM2000 LED, uveličanje x200; konfluentna ili difuzno raspoređena pojedinačna polja u strukturi medije aorte; orijentacija glatkih mišićnih ćelija je očuvana; E) - F) prisustvo fokusa elastične fragmentacije u 5 ili više elastičnih lamela sa oštećenjem glatkih mišićnih ćelija.

(Borovic S et al., Natural history of aortic wall changes in adults with degenerative tricuspid aortic valve stenosis: morphometric proofs and implications for echocardiography. Vojnosanitetski pregled, 2017; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170317082B>)

3.6.3. Morfometrijska analiza

Merena su dva seta morfometrijskih parametara.

Da bi se dokazalo prisustvo „jet“ lezije (lezija koja nastaje usled delovanja mlaza krvi) i potvrdio obrazac remodelovanja, mereni su sledeći parametri: debljina tunike intime, najveća debljina tunike intime, debljina tunike medije, debljina tunike adventicije i debljina zida aorte.

Da bi se potvrdila morfometrijska razlika između gradusa, mereni su sledeći parametri elastičnog skeleta: maksimalna debljina unutrašnje (interne) elastične lamine (IEL), broj fenestracija interne elastične lamine na 50 µm, veličina fenestracija interne elastične lamine, broj elastičnih lamela na 50 µm, maksimalna debljina elastičnih lamela, broj

fenestracija elastičnih lamela na 50 μm , veličina fenestracija elastičnih lamela, broj interlamelarnih elastičnih vlakana na 50 μm dužine interlamelarne jedinice, maksimalna debljina interlamelarnih vlakana, broj fenestracija po interlamelarnom vlaknu i veličina fenestracije interlamelarnih vlakana.

Za morfometrijsku analizu je korišćen optički mikroskop Olympus BX41, sa Olympus C5060-ADU kamerom, i Olympus DP-soft Image Analyzer programom i Leica DM2000 LED mikroskop sa DFC295 digitalnom kamerom i LAS V4.4 programom.

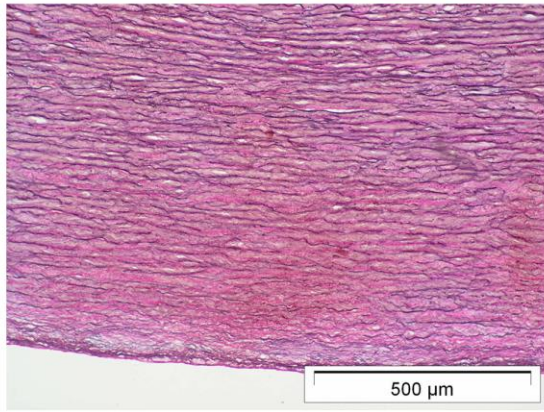
3.6.3.1. Merenje debljine tunike intime, tunike medije, tunike adventicije i zida aorte

Merenje debljine tunike intime, tunike medije, tunike adventicije i zida aorte, je opisano u ranijoj publikaciji.^{7,11} Količnik intima-medija je računat radi korelacije sa ehokardiografskim parametrima.

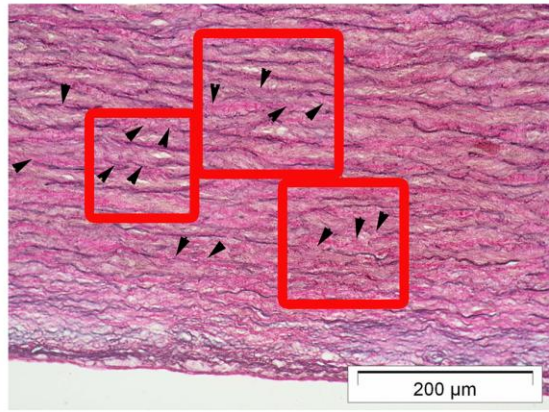
3.6.3.2. Merenje elastičnih lamela i interlamelarnih vlakana

Korišćen je metod sistematičnog uzorkovanja polja.^{7,21} Ram sa trideset i pet 50 μm x 50 μm polja je postavljen u svako mikroskopsko polje. Za svakog pacijenta, mereni su morfometrijski parametri elastičnih lamela i interlamelarnih vlakana u 10 mikroskopskih polja, što je ukupno tri stotine i pedeset 50 μm x 50 μm polja po preseku. Debljina elastičnih lamela je merena u osovini koja je pod pravim uglom u odnosu na elastične lamele. Svaka lamela je merena u 3 do 6 različitih pozicija, a uzeta je, isključivo, maksimalna debljina za dalju statističku analizu. Koristili smo samo idealne preseke sa perfektnim konturama elastične lamele. Polja sa reduplikacijom membrane su isključena iz analize. Potom, meren je broj fenestracija na 50 μm i njihova veličina. Veličina fenestracija je merena kao najkraća distanca između dva fragmenta lamele. Veliki defekti gradusa 3 nisu smatrani fenestracijom, niti su mereni. Ovi defekti su korišćeni samo u svrhu gradiranja, dok su definisane fenestracije u prezerviranim lamelama uključene u morfometrijsku analizu (slika 1 i 2).

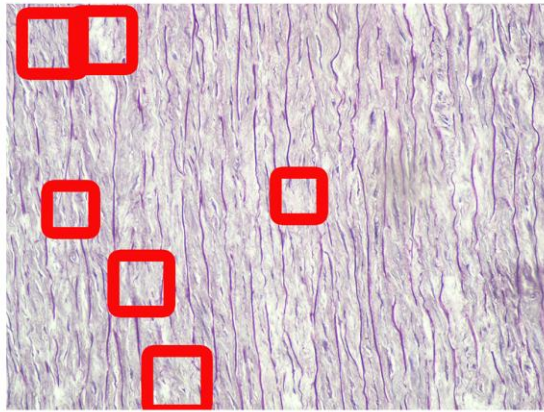
Potom, merena je maksimalna debljina interlamelarnih vlakana, kao i broj fenestracija i njihova veličina.



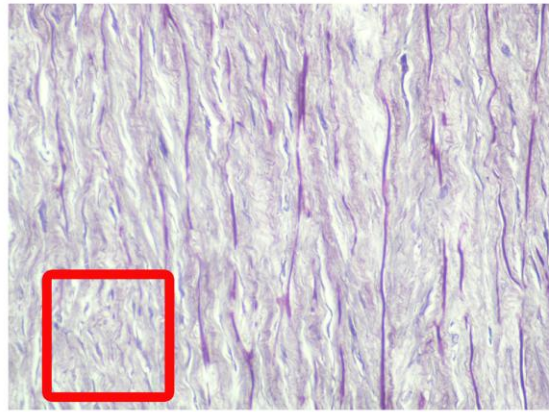
A



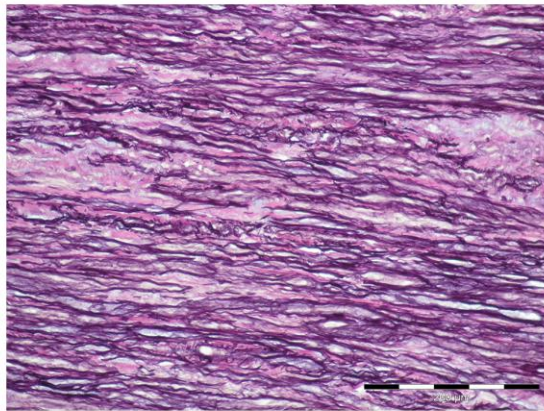
B



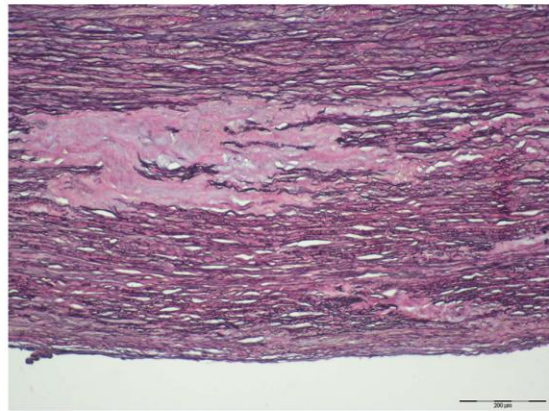
C



D



E



F

Slika 2. Ascendentna aorta pacijenata sa degenerativnom stenozom trikuspidnog aortnog zaliska – A) and E) (Weigert van Gieson bojenje za elastična vlakna, originalno uveličanje x100, bar=500 µm); B) and F) (Weigert van Gieson bojenje, originalno uveličanje x200, bar=200 µm); C) (PTAH bojenje, originalno uveličanje x200, bar=200 µm); D) (PTAH bojenje, originalno uveličanje, x400): A) – B) gradus 1; tri fokusa fragmentacije elastičnih lamela na 1 mikroskopskom polju mikroskopa Olympus BX41, originalno uveličanje x200; fokus fragmentacije elastičnih lamela obuhvata 2 do 4 susedne elastične lamele; orijentacija glatkih mišićnih ćelija je očuvana; C) gradus 2; osam fokusa fragmentacije elastičnih lamella na 1 mikroskopskom polju mikroskopa Olympus BX41, originalno uveličanje x200; konfluentna ili difuzno raspoređena pojedinačna polja u strukturi medije aorte; orijentacija glatkih mišićnih ćelija je očuvana; D) - F) prisustvo fokusa fragmentacije elastičnih lamella zahvata 10 ili više susednih elastičnih lamela. Nasuprot kontrolnim aortama, aorte pacijenata sa aortnom stenozom imaju tanko subendotelno vezivno tkivo sa brojnim elastičnim vlaknima. Ovi uzorci nemaju aterosklerozu ili se mogu uočiti aterosklerotske promene niskog gradusa (tip I – III aterosklerotskih lezija).

Parametri elastičnih lamela i interlameralnih vlakana su mereni na uveličanju x400, Olympus BX41 mikroskopa.

3.7. Statistička analiza

Deskriptivna statistika je obuhvatila srednje vrednosti i medijanu, standardu devijaciju (SD) i standardnu grešku (SE) i interval poverenja 95% (95% C.I.).

Testovi su urađeni u SPSS, verziji 10.0 za Windows. Korišćeni su sledeći testovi: One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test, Chi-square test, Mood's median test, ANOVA, Mann-Whitney test, Kruskal Wallis test, Post Hoc Multiple Comparisons LSD test, Bonferroni Multiple Comparison test i post hoc Tukey HSD test, Pearson korelacija, Spearman's Rho i Fisher's Exact Test. Vrednosti $p < 0.05$ su smatrane statistički značajnim.

3.7.1. Obrazac distribucije podataka – parametri zida aorte

Obrazac distribucije parametara je analiziran pomoću One-Sample Kolmogorov-Smirnov testa. Vrednosti tunike medije, tunike adventicije i debljine zida su raspoređene prema normalnoj distribuciji i analizirane parametarskim testovima. Vrednosti debljine tunike intime, maksimalne debljine tunike intime i količnik intima-medija nisu raspoređene prema normalnoj distribuciji. Vrednosti ovih parametara su transformisane i \ln vrednosti debljine tunike intime, maksimalne debljine tunike intime i količnika intima-medija su analizirane za normalnost njihove distribucije. Transformisane vrednosti debljine tunike intime i maksimalne debljine tunike intime su imale normalnu distribuciju, te su analizirane pomoću parametarskih testova i prikazani rezultati se odnose na te vrednosti. Količnik intima-medija nije imao normalnu distribuciju, te su ove vrednosti analizirane neparametarskim testovima.

3.7.2. Obrazac distribucije podataka – parametri elastičnih lamela

Obrazac distribucije parametara je analiziran pomoću One-Sample Kolmogorov-Smirnov testa. Vrednosti parametara elastične lamele ne ispunjavaju kriterijume za normalnu distribuciju, te su za njihovu analizu korišćeni neparametarski testovi.

Kada su vrednosti grupisane u grupe prema starosnoj dobi (< 65 godina i ≥ 65 godina), potvrđena je normalna distribucija za broj elastičnih lamela i za debljinu elastičnih lamela i interlamelarnih vlakana. Ovi podaci su analizirani pomoću ANOVA testa (tabela 4).

Kada su podaci grupisani prema polu, potvrđena je normalna distribucija za broj elastičnih lamela i za debljinu elastičnih lamela i interlamelarnih vlakana. Ovi podaci su analizirani pomoću ANOVA testa (tabela 6).

3.7.3. Obrazac distribucije podataka – ehokardiografski parametri

Vrednosti ehokardiografskih parametara pokazuju normalnu distribuciju, što je pokazano One-Sample Kolmogorov-Smirnov testom, te su analizirane parametarskim testovima.

4. REZULTATI

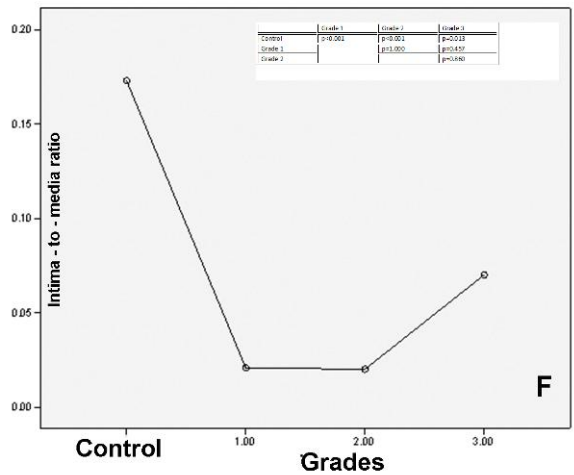
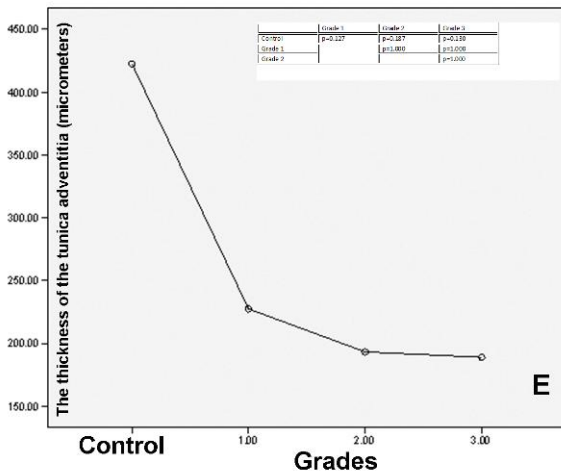
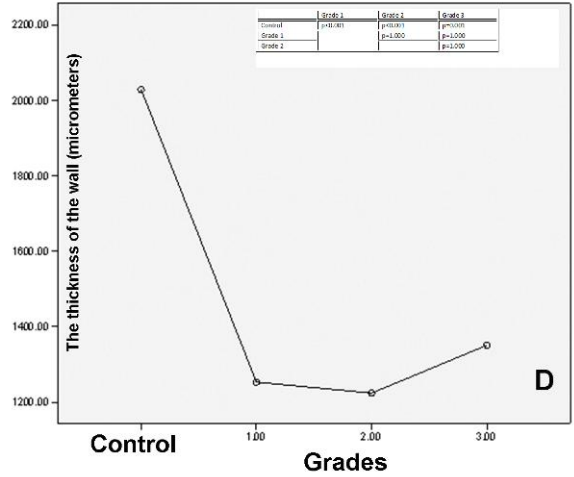
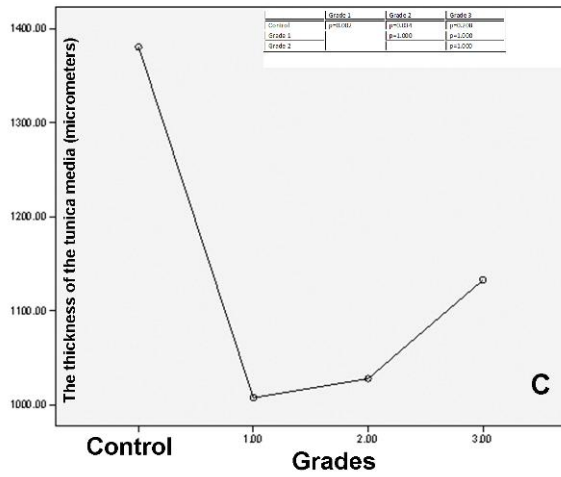
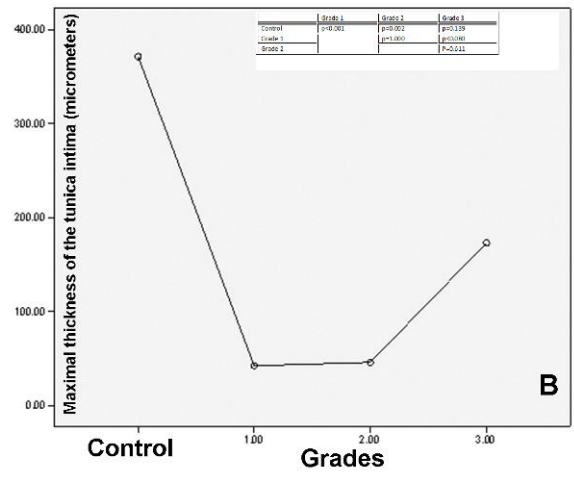
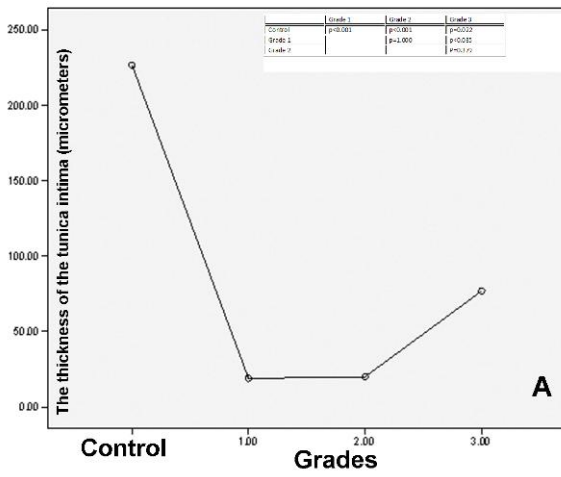
4.1. Remodelovanje kod degenerativne stenozе aortnog zaliska je povezano sa značajnim smanjenjem debljine zida ascendentne aorte

4.1.1. Obrazac remodelovanja

Morfometrijske analize su dokazale da je značajno smanjenje debljine zida ascendentne aorte i svih njegovih slojeva obrazac remodelovanja kod degenerativne stenozе aortnog zaliska (slika 2, grafikon 1 i tabela 1). Debljina svih parametara, izuzev debljine tunike adventicije, je statistički značajno manja nego u kontrolnoj grupi (uzevši u obzir starosnu dob i stepen ateroskleroze), što je potvrđeno ANOVA ili Mann-Whitney testovima (grafikon 1 i tabela 1).

Ovi rezultati potvrđuju da „jet“ krvi izaziva promene u zidu ascendentne aorte, koje su specifične i morfološki i matematički. Šta više, ovakvi rezultati dokazuju da su uzorci uzeti iz reprezentativne zone zida ascendentne aorte, što je izuzetno važno obzirom da je geometrija stenoziranog orificijuma aorte kompleksna, uticaj stenozе na usmeravanje mlaza nepredvidljiv, i da je cirkumferencija ventrikularno-aortnog spoja neravnomerno zahvaćena. Potvrda ovog zaključka se može naći u radu Girdauskasa i saradnika. Autori su pokazali, korišćenjem magnetne rezonance, da je segment aorte koji je u direktnom kontaktu sa sistolnim transvalvularnim tokom krvi lociran na velikoj krivini ascendentne aorte kod gotovo svih ispitivanih pacijenata, i da sistolni transvalvularni „jet“ udara u desni-lateralni segment tubularnog dela ascendentne aorte ¹⁰.

Primenom Post Hoc Bonferroni Multiple Comparison testa ili Kruskal Wallis testa, potvrđena je razlika između kontrolne grupe i grupe sa stenozom aortnog zaliska (grafikon 1 i tabela 2).



Grafikon 1. Višestruka poređenja morfometrijskih parametara zida aorte između kontrolne grupe i grupe aortne stenozе i gradusa aortne stenozе (Post Hoc Bonferroni Multiple Comparison Analysis): **A)** debljina tunike intime – statistički značajna razlika između kontrolne grupe i grupe aortne stenozе; statistički značajna razlike između gradusa 1 i 3; **B)** maksimalna debljina tunike intime – statistički značajna razlika između kontrolne grupe i gradusa aortne stenozе 1 i 2; **C)** debljina tunike medije – statistički značajne razlike između kontrolne grupe i gradusa 1 i 2; **D)** debljina zida – statistički značajna razlika između kontrolne grupe i grupe aortne stenozе; **E)** debljina tunike adventicije – nema statistički značajne razlike; **F)** odnos intime i medije – statistički značajna razlika između kontrolne grupe i grupe aortne stenozе.

(Borovic S et al., Natural history of aortic wall changes in adults with degenerative tricuspid aortic valve stenosis: morphometric proofs and implications for echocardiography. Vojnosanitetski pregled, 2017; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170317082B>)

Grades= gradusi

Control= kontrolna grupa

The thickness of the tunica intima (micrometers)=debljina tunike intime

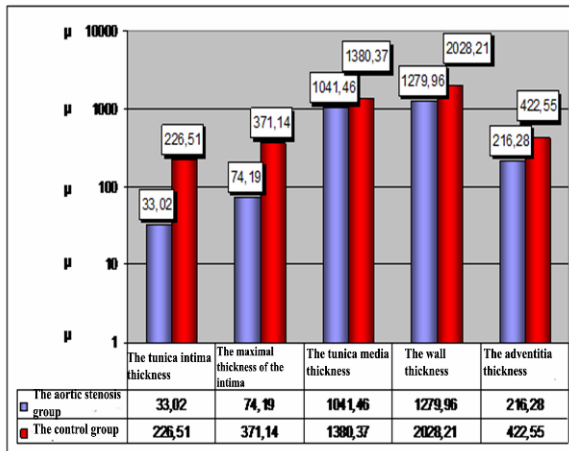
Maximal thickness of the tunica intima (micrometers)=maksimalna debljina tunike intime (mikrometri)

The thickness of the tunica media (micrometers)=debljina tunike medije (mikrometri)

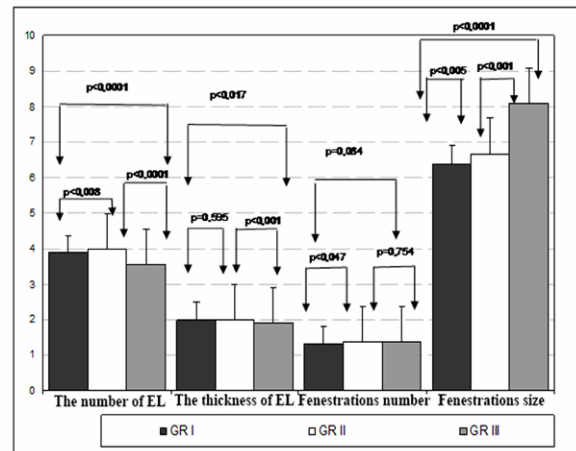
The thickness of the wall (micrometers)=debljina zida (mikrometri)

The thickness of the tunica adventitia (micrometers)=debljina tunike adventicije (mikrometri)

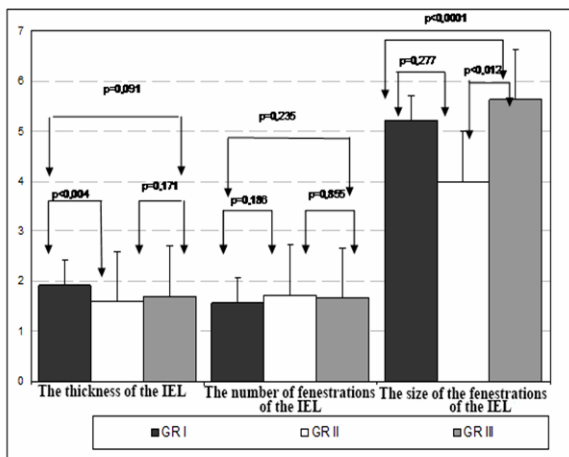
Intima-to-media ratio=odnos debljina tunike intime i tunike medije



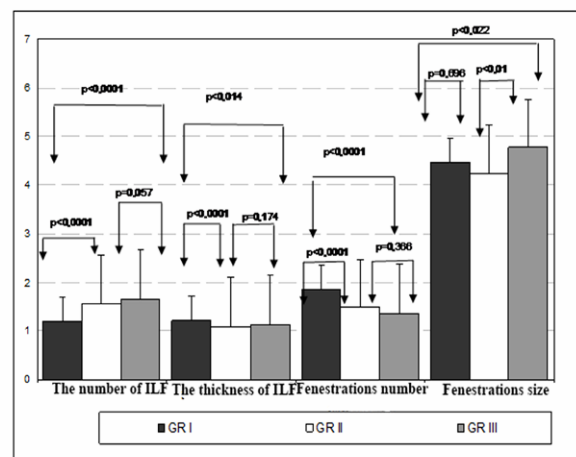
A



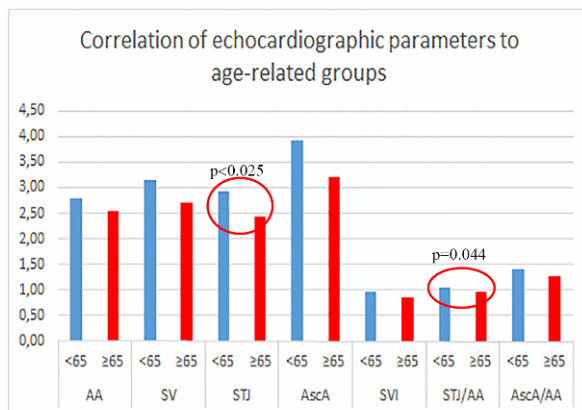
B



C



D



E

Grafikon 2. **A)** poređenje morfometrijskih parametara zida aorte i slojeva zida aorte između grupe aortne stenozе i kontrolne grupe – značajno smanjenje debljine zida i svih slojeva zida aorte; **B)** poređenje različitih gradusa: morfometrijski parametri elastičnih lamela – statistički značajno smanjenje debljine i broja elastičnih lamela između gradusa GR1 i GR3 i statistički značajno povećanje veličine fenestracija elastičnih lamela (GR1 vs. GR2, GR1 vs. GR2, GR2 vs. GR3) i broja fenestracija elastičnih lamela između gradusa (GR1 vs. GR2); **C)** poređenje različitih gradusa: morfometrijski parametri unutrašnje elastične membrane (IEL) – statistički značajno smanjenje debljine IEL (GR 1 vs. GR2) i statistički značajno povećanje veličine fenestracija IEL (GR1 vs. GR 3; GR2 vs. GR3); **D)** poređenje različitih gradusa: morfometrijski parametri interlamelarnih vlakana – statistički značajno smanjenje debljine interlamelarnih vlakana (GR1 vs. GR2; GR1 vs. GR3) i broja fenestracija interlamelarnih vlakana (GR1 vs. GR2; GR1 vs. GR3) i statistički značajno povećanje broja interlamelarnih vlakana (GR1 vs. GR2; GR1 vs. GR3) i veličine fenestracija interlamelarnih vlakana (GR1 vs. GR3; GR2 vs. GR3); **E)** rezultati preliminarnog poređenja ehokardiografskih parametara i definisanih gradusa - dijametar sinotubularnog spoja (STJ) i STJ/AA indeks koreliraju statistički značajno sa starosnim grupama

GR 1=gradus 1; GR 2=gradus 2; GR 3=gradus 3

AA – dijametri u nivou ventrikulo-aortnog spoja, SV – dijametri sinusa Valsalva, STJ – dijametri na nivou sinotubularnog spoja, AscA – najveći dijametar vizualizovane ascendentne aorte, SVI – sinus Valsalva indeks

(Borovic S et al., Natural history of aortic wall changes in adults with degenerative tricuspid aortic valve stenosis: morphometric proofs and implications for echocardiography. Vojnosanitetski pregled, 2017; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170317082B>)⁶⁰

The aortic stenosis group=grupa aortne stenozе; the control group=kontrolna grupa; the number of EL=broj elastičnih lamela (EL); the thickness of EL=debljina EL; fenestrations number=broj fenestracija; fenestrations size=veličina fenestracija; IEL=unutrašnja elastična lamina (lamela, membrana); ILF=interlamelarna vlakna

4.2. Morfometrijski parametri prate obrazac gradusa kod stenozе aortnog zaliska

Morfometrijski parametri su bili značajno statistički različiti između gradusa u grupi sa stenozom aortnog zaliska, što je potvrđeno ANOVA ili Mann-Whitney testovima (grafikon 1 i tabela 1). Uočeno je postepeno povećanje debljine zida ascendentne aorte, i njegovih slojeva, od gradusa 1 do gradusa 3, udruženo sa postepenim propadanjem elastičnog skeleta što je dokazano u daljim analizama. Međutim, Post Hoc Bonferroni test za multipla poređenja nije potvrdio razliku između gradusa po svim parametrima (grafikon 1), tako da su za dalju analizu korišćeni testovi linearne korelacije.

Dopunska testiranja korišćenjem korelacionih testova (Pearson Correlation Coefficient ili Spearman's Rho) potvrdila su trend dobijen ANOVA ili Mann-Whitney testovima. Sledeći parametri koreliraju pozitivno i statistički značajno sa gradusima: debljina tunike intime ($p < 0,001$), maksimalna debljina tunike intime ($p < 0,001$), debljina zida aorte ($p = 0,023$), debljina tunike adventicije ($p = 0,029$) kao i količnik intima-medija ($p < 0,001$). Debljina tunike medije ne korelira signifikantno sa gradusima ($p = 0,382$).

Tabela 1. Remodelovanje zida aorte u degenerativnoj stenozu aorte

Parametar		$\bar{X} \pm SD$	95% C.I.	MIN.	MAX.
Debljina tunike intime (μm)	Kontrolna grupa	226.51±127.18	108.88 – 344.13	55.31	479.05
	Aortna stenozna	33.02±41.06	16.08 - 49.97	3.89	169.18
	ANOVA=17.451, p<0.001**				
	GR 1	14.09±9.97	6.96 - 21.22	3.89	35.31
	GR 2	20.97±9.00	14.53 - 27.40	9.09	35.81
	GR 3	95.01±60.39	20.03 - 169.99	37.49	169.18
Maksimalna debljina tunike intime (μm)	Kontrolna grupa	371.14±191.54	193.99 – 548.28	82.35	618.86
	Aortna stenozna	74.19±90.60	36.80 - 111.59	8.77	329.43
	ANOVA=11.686, p<0.001**				
	GR 1	30.84±29.82	9.50 - 52.17	8.77	103.53
	GR 2	47.58±17.27	35.22 - 59.93	29.67	75.43
	GR 3	214.14±124.98	58.97 - 369.32	68.40	329.43
Debljina tunike medije (μm)	Kontrolna grupa	1380.37±201.34	1194.17 – 1566.58	1069.13	1628.03
	Aortna stenozna	1041.46±199.08	959.28 - 1123.64	593.04	1382.86
	ANOVA=5.757, p=0.003**				
	GR 1	975.45±241.08	803.00 - 1147.91	593.04	1245.25
	GR 2	1106.76±148.77	1000.33 - 1213.18	939.07	1382.86
	GR 3	1042.87±188.88	808.34 - 1277.40	728.88	1211.31
Debljina zida (μm)	Kontrolna grupa	2028.21±307.63	1743.70 – 2312.72	1658.59	2534.36
	Aortna stenozna	1279.96±264.50	1168.28 - 1391.65	666.1	1862.40
	ANOVA=13.697, p<0.001**				
	GR 1	1122.77±325.31	872.72 - 1372.82	666.51	1670.16
	GR 2	1349.11±117.59	1264.99 - 1433.23	1208.75	1529.03
	GR 3	1424.63±256.50	1106.14 - 1743.11	1193.96	1862.40
Debljina tunike adventicije (μm)	Kontrolna grupa	422.55±187.75	70.96 - 248.91	266.39	753.13
	Aortna stenozna	216.28±163.69	147.16 - 285.40	61.25	812.84
	ANOVA=2.822, p=0.057				
	GR 1	130.94±103.64	51.27 - 210.60	61.25	390.84
	GR 2	242.02±64.85	195.63 - 288.41	180.09	349.74
	GR 3	318.43±303.38	58.27 - 695.13	61.98	812.84
Odnos intima-medija	Kontrolna grupa	0.173±0.104	0.077 – 0.269	0.040	0.370
	Aortna stenozna	0.032±0.036	0.018 – 0.047	0.010	0.150
	Mann-Whitney test=11.000, p<0.001**‡				
	GR 1	0.021±0.012	0.014 – 0.028	0.010	0.040
	GR 2	0.020±0.007	0.011 – 0.029	0.010	0.030
	GR 3	0.070±0.059	0.034 – 0.092	0.010	0.037

Morfometrijski parametri remodelovanja – statistički značajno smanjenje debljine tunike intime, maksimalne debljine tunike intime, debljine tunike medije i odnosa intima-medija pri poređenju između kontrolne grupe i grupe aortne stenozе. Prilikom analize gradusa aortne stenozе, uočava se značajno povećanje istih parametara (GR 1=gradus 1; GR 2=gradus 2; GR 3=gradus 3).

**p vrednosti su statistički značajne

||ANOVA test je primenjen na $\ln(\text{debljina tunike intime})$ ili $\ln(\text{maksimalna debljina tunike intime})$

‡primenjeni neparametarski testovi

4.3. Promene elastičnih lamela prate progresiju i prirodan tok stenozе aortnog zaliska

Svrha analize elastičnih lamela je da dokaže da postoji značajna razlika u parametrima elastičnog skeleta između različitih gradusa, te da, posledično, gradusi prate progresiju degenerativnih promena u zidu ascendentne aorte koje nastaju zbog stenozе aortnog zaliska. Štaviše, cilj morfometrije elastičnih lamela je da dokaže da su dostignuti gradusi dovoljno specifični i patognomonični da ukažu na realne histopatološke promene koje su uzrokovane stenozom aortnog zaliska, a ne starenjem. Konačno, morfometrija elastičnih lamela treba da otkrije ireverzibilne promene u zidu ascendentne aorte. Važno je, u tom smislu, uspostaviti razliku između svakog gradusa i kontrolne grupe.

4.3.1. Obrazac remodelovanja - promene elastičnih lamela prate promenu gradusa

Prvo su poređeni parametri elastičnih lamela i njihove razlike između grupe stenozе aortnog zaliska i kontrolne grupe. Korišćenjem Mood's median testa i neparametarskog Z testa kao Post Hoc testa, pokazano je da je remodelovanje elastičnih lamela u stenozu aortnog zaliska povezano sa augmentacijom elastičnih lamela u poređenju sa kontrolnom grupom (tabela 2). Elastične lamele su bile značajno veće debljine i brojnije, dok je veličina njihovih fenestracija smanjena. Očigledno je da stenozа aortnog zaliska izaziva „upgrading“ elastičnih lamela, i postoji statistički značajna razlika u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,001$).

Drugo, proučavane su promene elastičnih lamela kod različitih gradusa u grupi sa stenozom aortnog zaliska. Dokazana je značajna degradacija elastičnih lamela kod različitih gradusa u grupi sa stenozom aortnog zaliska, što je potvrđeno Mood's median testom ($p < 0,001$) i neparametarskim Z testom kao Post Hoc testom. Broj elastičnih lamela i njihova debljina je značajno smanjena, dok je broj fenestracija elastičnih lamela i njihova veličina značajno povećana (tabela 2 and grafikon 2B).

Pravilnost ponašanja obrasca promena je, takođe, uočena i kod analize parametara unutrašnje elastične lamele (grafikon 2C).

Tabela 2. Morfometrijski parametri elastičnih lamela – poređenje između kontrolne grupe i gradusa aortne stenozе

Parametri	Grupe/gradusi	N	\bar{X}	SD	95% C.I.	p
Broj elastičnih lamela	Kontrolna grupa	504	3.33	0.96	3.25 - 3.42	p<0.001**
	GR 1	1311	4.46	1.56	4.37 - 4.54	
	GR 2	1831	3.54	1.31	3.48 - 3.59	
	GR 3	453	3.27	1.18	3.16 - 3.37	
Debljina elastičnih lamela (µm)	Kontrolna grupa	305	1.56	0.52	1.50 - 1.62	p<0.001**
	GR 1	973	2.20	0.65	2.16 - 2.24	
	GR 2	1400	1.84	0.61	1.81 - 1.87	
	GR 3	306	1.85	0.62	1.79 - 1.92	
Broj fenestracija elastičnih lamela	Kontrolna grupa	432	1.20	0.79	1.13 - 1.28	p<0.001**
	GR 1	1195	1.32	0.87	1.27 - 1.37	
	GR 2	1392	1.35	0.94	1.31 - 1.40	
	GR 3	326	1.46	0.90	1.37 - 1.55	
Veličina fenestracija elastičnih lamela (µm)	Kontrolna grupa	526	10.5 9	6.83	10.01 - 11.18	p<0.001**
	GR 1	1352	6.33	4.22	6.11 - 6.56	
	GR 2	1699	7.17	4.73	6.98 - 7.37	
	GR 3	433	7.68	5.28	7.23 - 8.13	

Statistički značajno povećanje debljine elastičnih lamela između kontrolne grupe i grupe aortne stenozе; statistički značajna razlika između gradusa u debljini elastičnih lamela; veličina fenestracija opada značajno između kontrolne grupe i grupe aortne stenozе; veličina fenestracija elastičnih lamela raste značajno između gradusa; broj elastičnih lamela raste značajno između grupe aortne stenozе i kontrolne grupe; postoji značajno opadanje broja elastičnih lamela između gradusa; broj fenestracija elastičnih lamela raste značajno između kontrolne grupe i gradusa 3.

**p vrednosti su statistički značajne

4.3.2. Obrazac remodelovanja – evolucija promena interlamelarnih vlakana prati promene gradusa

Primećena je reorganizacija interlamelarnih vlakana poređenjem grupe sa stenozom aortnog zaliska sa kontrolnom grupom. Broj i veličina interlamelarnih vlakana bili su značajno veći u kontrolnoj grupi, u poređenju sa grupom sa stenozom aortnog zaliska (tabela 3). Debljina interlamelarnih vlakana je značajno manja u kontrolnoj grupi u odnosu na grupu sa stenozom aortnog zaliska, dok se broj fenestracija interlamelarnih vlakana nije razlikovao između kontrolne grupe i grupe sa stenozom aortnog zaliska (tabela 3).

U grupi sa stenozom aortnog zaliska, broj interlamelarnih vlakana i njihova debljina je značajno rasla između gradusa, kao i njihova veličina. Broj fenestracija interlamelarnih vlakana se smanjivao u rastućim gradusima (tabela 3 and grafikon 2D).

Tabela 3. Morfometrijski parametri interlamelarnih vlakana

Parametar	Gradus	N	\bar{X}	SD	95% C.I.	p
Broj interlamelarnih vlakana	Kontrolna grupa	252	1.58	0.68	1.50 - 1.67	p<0.004**
	GR 1	479	1.20	0.84	1.14 - 1.27	
	GR 2	725	1.56	0.77	1.49 - 1.64	
	GR 3	236	1.66	0.82	1.60 - 1.73	
Debljina interlamelarnih vlakana (μm)	Kontrolna grupa	361	0.85	0.33	0.82 - 0.89	p<0.001**
	GR 1	501	1.21	0.53	1.17 - 1.25	
	GR 2	790	1.09	0.40	1.06 - 1.12	
	GR 3	189	1.13	0.46	1.10 - 1.17	
Broj fenestracija interlamelarnih vlakana	Kontrolna grupa	61	1.45	0.78	1.25 - 1.65	p=0.122
	GR 1	235	1.85	1.05	1.73 - 1.97	
	GR 2	309	1.48	0.86	1.36 - 1.59	
	GR 3	77	1.37	0.68	1.28 - 1.45	
Veličina fenestracija interlamelarnih vlakana (μm)	Kontrolna grupa	88	5.29	2.76	4.70 - 5.87	p<0.002**
	GR 1	341	4.46	2.42	4.25 - 4.68	
	GR 2	451	4.23	1.93	4.00 - 4.45	
	GR 3	128	4.77	2.52	4.49 - 5.05	

Poređenje između kontrolne grupe i gradusa aortne stenozе – statistički značajan porast debljine interlamelarnih vlakana između kontrolne grupe i grupe aorne stenozе; debljina interlamelarnih vlakana opada statistički značajno između gradusa GR1 i GR3; veličina fenestracija opada značajno između kontrolne grupe i grupe aortne stenozе; veličina fenestracija interlamelarnih vlakana raste značajno između gradusa GR1 i GR3; broj interlamelarnih vlakana ne menja se značajno pri primeni testova multiple komparacije.

**p vrednosti su statistički značajne

4.3.3. Uticaj starenja

Od 30 pacijenata u grupi sa stenozom aortnog zaliska, 13 (43,3%) je bilo mlađe od 65 godina, dok je 17 (56,7%) bilo starije od 65 godina. Nije bilo statistički značajne razlike u broju pacijenata između definisanih starosnih grupa (mlađih i starijih od 65 godina) ($\chi^2=0,533$, $p=0,465$). U grupi pacijenata mlađih od 65 godina, najbrojniji su bili pacijenti sa gradusom 1, dok su u grupi pacijenata starijih od 65 godina, najbrojniji bili pacijenti sa gradusom 3. Razlika je bila statistički značajna ($\chi^2=6,309$, $p<0,043$). Dalja analiza je pokazala da starenje utiče na sve parametre elastičnog skeleta sa statističkom značajnošću, osim na broj fenestracija elastičnih lamela što je dokazano ANOVA ili Z testom (tabela 4).

Parametri	Starosne grupe	\bar{X}	SD	95% C.I.	p
Broj elastičnih lamela	<65	4.05	1.33	3.99 - 4.10	<0.001†***
	≥65	3.58	1.54	3.52 - 3.65	
Debljina elastičnih lamella (μm)	<65	2.03	0.68	2.00 - 2.06	<0.001†***
	≥65	1.88	0.58	1.84 - 1.91	
Broj fenestracija elastičnih lamela	<65	1.37	0.94	1.32 - 1.42	0.999
	≥65	1.34	0.88	1.30 - 1.38	
Veličina fenestracija elastičnih lamella (μm)	<65	6.07	3.88	5.90 - 6.24	<0.001**
	≥65	7.79	5.16	7.57 - 8.01	
Broj interlamelarnih vlakana	<65	1.37	0.89	1.31 - 1.43	0.010**
	≥65	1.51	0.79	1.46 - 1.56	
Debljina interlamelarnih vlakana (μm)	<65	1.18	0.48	1.14 - 1.21	0.010†***
	≥65	1.12	0.47	1.10 - 1.15	
Broj fenestracija interlamelarnih vlakana	<65	1.69	0.98	1.59 - 1.79	0.009**
	≥65	1.49	0.84	1.40 - 1.58	
Veličina fenestracija interlamelarnih vlakana (μm)	<65	4.07	2.09	3.91 - 4.24	<0.001**
	≥65	4.99	2.52	4.77 - 5.22	

Tabela 4. Uticaj starenja na morfometrijske parametre elastičnih lamela

Starenje utiče značajno na sve morfometrijske parametre elastičnih lamella osim broja fenestracija elastičnih lamela

†ANOVA

** p vrednosti su statistički značajne

Promene su bile izraženije u unutrašnjoj mediji, i izgleda da postoji progresija promena od unutra put spolja u aortnoj mediji (slike 2B i 2C).

Sledeće pitanje je bilo da li se može razlučiti efekat starenja od efekta stenozе aortnog zaliska, ili su opisani gradusi pogrešno shvaćene promene izazvane starenjem? ANOVA ili Kruskal Wallis testovi su korišćeni da testiraju razlike između kontrolne grupe i grupe za stenozom aortnog zaliska kod pacijenata mlađih od 65 godina i kod pacijenata starijih od 65 godina. Potvrđeno je da postoji statistički značajna razlika (tabela 5). Dakle, ustanovljene razlike su posledica stenozе aortnog zaliska, potencirane su sa starenjem, ali ne zavise isključivo od starenja. Broj fenestracija elastičnih lamela se menja intenzivno sa starenjem. Veličina fenestracija elastičnih lamela ima još veću alteraciju kod pacijenata mlađih od 65 godina. Za izvesne parametre (broj

interlamelarnih vlakana i broj fenestracija interlamelarnih vlakana) je dokazano da nemaju značaj u analizi zavisnoj od starosne dobi (tabela 5).

Tabela 5. Morfometrijski parametri i razlike između kontrolne grupe i grupe aortne stenoze u starosnim grupama (<65 i ≥65 godina)

Grupa aortne stenoze vs. kontrolna grupa	GR 1 vs. kontrola		GR 2 vs. kontrola		GR 3 vs. kontrola	
	<65	≥65	<65	≥65	<65	≥65
Broj elastičnih lamela	<0.001**	<0.001**	0.078	<0.001**	<0.001**	<0.001**
Debljina elastičnih lamela (µm)	<0.001**	<0.001**	0.753	<0.001**	<0.001**	0.017**
Broj fenestracija elastičnih lamela	0.861	0.015**	1.000	0.006**	0.469	0.922
Veličina fenestracija elastičnih lamela (µm)	<0.001**	0.932	<0.001**	0.863	<0.001**	0.646
Broj interlamelarnih vlakana	0.090	1.000	0.414	0.998	1.000	0.923
Debljina interlamelarnih vlakana (µm)	<0.001**	0.011**	<0.001**	0.233	<0.001**	0.017**
Broj fenestracija interlamelarnih vlakana	0.818	0.272	0.916	0.546	1.000	1.000
Veličina fenestracija elastičnih lamela (µm)	0.066	0.006**	0.622	0.991	0.003**	0.001**

Starenje potencira efekat aortne stenoze na elastične lamele, ali morfometrijski parametri elastičnih lamela ne zavise u potpunosti od starenja. Broj fenestracija elastičnih lamela menja se sa starenjem. Veličina fenestracija elastičnih lamela raste značajno kod pacijenata mlađih od 65 godina. Broj interlamelarnih vlakana i broj fenestracija interlamelarnih vlakana ne menjaju se značajno.

**p vrednosti su statistički značajne

4.3.4. Uticaj pola

Većina pacijenata muškog pola (42,9%) je imalo gradus 3, dok je većina pacijenata ženskog pola (56,3%) imalo gradus 1. Nije postojala statistički značajna razlika u broju pacijenata muškog i ženskog pola sa različitim gradusima ($\chi^2=2,162$, $p=0,339$).

Međutim, kad je upotrebljena multifaktorijalna analiza i faktor pola je testiran simultano sa faktorom grupa, pokazano je da su pacijentkinje ženskog pola podložnije defektima elastičnih lamela, obzirom da njihovi parametri elastičnog skeleta ukazuju na istanjivanje i statistički značajno smanjenje broja elastičnih lamela i povećanje veličine fenestracija, što je potvrđeno ANOVA testom ili Kruskal Wallis testom sa Post Hoc Multiple Comparison LSD Testom (tabela 6).

Tabela 6. Morfometrijski parametri kontrolne grupe i grupe aortne stenozе – uticaj pola

Parametar		Grupa aortne stenozе		Kontrolna grupa		p	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	Pol	Grupe i pol††
Broj elastičnih lamela	M	4.26	1.44	3.24	0.89	0.003†***	0.001**
	Ž	3.11	0.99	3.33	0.89		
Debljina elastičnih lamela	M	2.02	0.63	1.30	0.51	0.273†	0.056
	Ž	1.94	0.62	1.57	0.41		
Broj fenestracija elastičnih lamela	M	1.93	1.10	1.24	0.54	0.325	<0.001**
	Ž	1.33	0.55	1.58	0.81		
Veličina fenestracija elastičnih lamela	M	5.11	3.57	11.85	8.47	0.669	0.005**
	Ž	6.95	4.75	9.36	5.86		
Broj interlamelarnih vlakana	M	1.52	0.80	1.43	0.60	0.707	0.578
	Ž	1.40	0.81	1.45	0.68		
Debljina interlamelarnih vlakana	M	1.11	0.38	0.90	0.32	0.143	0.085
	Ž	1.33	0.58	0.88	0.38		
Broj fenestracija interlamelarnih vlakana	M	1.47	0.79	1.67	1.06	0.983	0.021**
	Ž	1.79	1.03	1.35	0.58		
Veličina fenestracija interlamelarnih vlakana	M	4.56	2.55	5.42	2.13	0.843	0.414
	Ž	4.94	2.39	5.18	2.42		

Statistički značajno smanjenje broja elastičnih lamela i povećanje veličine fenestracija elastičnih lamela kod osoba ženskog pola sa aornom stenozom. Broj fenestracija je manji.

†ANOVA test, ††Post Hoc Multiple Comparisons LSD, Kruskal Wallis test

** p vrednosti su statistički značajne

4.4. Korelacija sa ehokardiografskim parametrima

4.4.1. Demografski i klinički podaci

Podaci su sistematizovani u tabeli 7.

Tabela 7. Demografski i klinički podaci

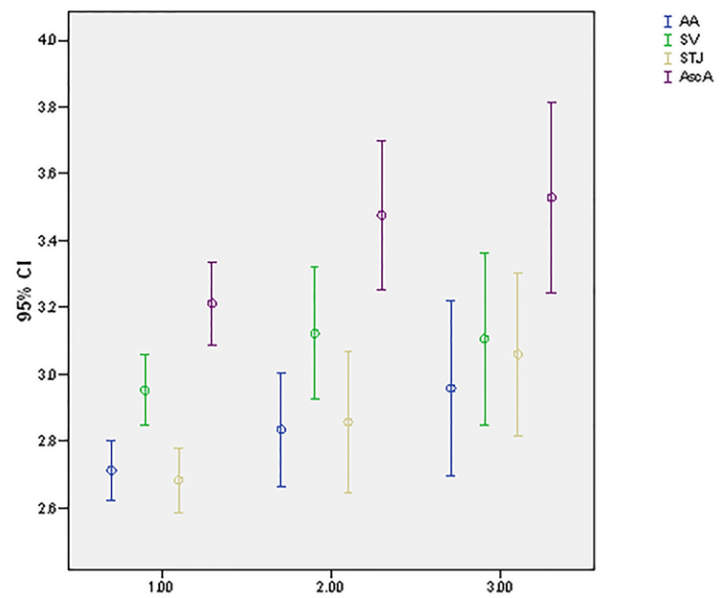
Osnovne karakteristike pacijenata		
Broj pacijenata (n)	108	
Starost (godine) ($\bar{X} \pm SD$)	67.56 \pm 8.23	
Muškarci (godine) (medijana (25 th – 75 th percentil))	68.5 (60 – 74)	
Žene (godine) (medijana (25 th – 75 th percentil))	70 (59.75 – 74)	
Parametar	Broj pacijenata (n)	Procenat (%)
Arterijska hipertenzija (HTA)	80	74.1
Diabetes mellitus (DM)	26	24.1
Koronarna bolest (CAD)	35	32.4
Hronična bubrežna insuficijencija	18	16.7
Hronična respiratorna insuficijencija	11	10.2
Gradusi		
Gradus 1	63	58.3
Gradus 2	27	25
Gradus 3	18	16.7
Pol		
Muškarci (ukupno)	56	51.9
Gradus 1	29	51.79
Gradus 2	13	23.21
Gradus 3	14	25
Žene (ukupno)	52	48.1
Gradus 1	34	65.38
Gradus 2	14	26.92
Gradus 3	4	7.69

4.4.2. Ehokardiografski parametri i gradusi

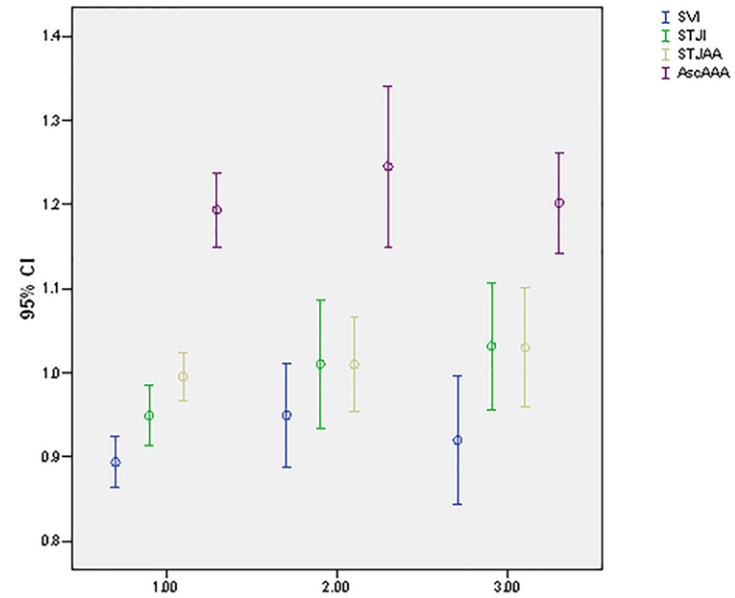
Izmerene vrednosti ehokardiografskih parametara su date u tabeli 8. Sa porastom gradusa i težine histopatološkog defekta, vrednosti ehokardiografskih parametara rastu (tabela 8 i grafikon 3). Korišćenjem ANOVA testa, potvrđena je statistički značajna razlika između različitih gradusa i ehokardiografskih parametara: STJ ($F=5,417$; $p=0.006$ ($p<0,05$)) i AscA ($F=3,924$; $p=0,023$ ($p<0,05$)) (tabela 8 i grafikon 3). Korišćenjem Bonferroni Post Hoc Analize, potvrđena je statistički značajna razlika između gradusa za STJ, ali ne za AscA.

Tabela 8. Ehokardiografski parametri za različite morfološke graduse

Parametar	Gradus	N	\bar{X}	SD	SE	95 C.I.		MIN.	MAX.	p
AA	1.00	63	2.7122	0.35304	0.04448	2.6233	2.8011	2.00	3.50	0.062
	2.00	27	2.8344	0.42827	0.08242	2.6650	3.0039	2.20	4.20	
	3.00	18	2.9578	0.52635	0.12406	2.6960	3.2195	1.97	4.10	
	Total	108	2.7837	0.41178	0.03962	2.7052	2.8623	1.97	4.20	
SV	1.00	63	2.9519	0.42024	0.05294	2.8461	3.0577	2.00	3.90	0.190
	2.00	27	3.1219	0.49951	0.09613	2.9243	3.3195	2.10	4.40	
	3.00	18	3.1067	0.51923	0.12238	2.8485	3.3649	2.40	4.50	
	Total	108	3.0202	0.46087	0.04435	2.9323	3.1081	2.00	4.50	
STJ	1.00	63	2.6830	0.38806	0.04889	2.5853	2.7807	2.00	3.60	0.006*
	2.00	27	2.8570	0.53146	0.10228	2.6468	3.0673	2.00	3.80	
	3.00	18	3.0594	0.49402	0.11644	2.8138	3.3051	2.40	4.20	
	Total	108	2.7893	0.46341	0.04459	2.7009	2.8777	2.00	4.20	
AscA	1.00	63	3.2124	0.49394	0.06223	3.0880	3.3368	2.20	4.60	0.023*
	2.00	27	3.4767	0.56276	0.10830	3.2540	3.6993	2.60	4.70	
	3.00	18	3.5289	0.57376	0.13524	3.2436	3.8142	2.67	4.70	
	Total	108	3.3312	0.53931	0.05190	3.2283	3.4341	2.20	4.70	
SVI	1.00	63	0.8935	0.12078	0.01522	0.8631	0.9239	0.63	1.22	0.199
	2.00	27	0.9493	0.15402	0.02964	0.8883	1.0102	0.64	1.28	
	3.00	18	0.9194	0.15345	0.03617	0.8431	0.9958	0.71	1.34	
	Total	108	0.9118	0.13609	0.01309	0.8858	0.9377	0.63	1.34	
STJI	1.00	63	0.9489	0.14145	0.01782	0.9133	0.9845	0.68	1.44	0.073
	2.00	27	1.0100	0.19365	0.03727	0.9334	1.0866	0.71	1.37	
	3.00	18	1.0317	0.15143	0.03569	0.9564	1.1070	0.84	1.44	
	Total	108	0.9780	0.15997	0.01539	0.9474	1.0085	0.68	1.44	
STJ/AA	1.00	63	0.9954	0.11409	0.01437	0.9667	1.0241	0.79	1.40	0.585
	2.00	27	1.0096	0.14103	0.02714	0.9538	1.0654	0.75	1.32	
	3.00	18	1.0294	0.14210	0.03349	0.9588	1.1001	0.76	1.39	
	Total	108	1.0046	0.12547	0.01207	0.9807	1.0286	0.75	1.40	
AscA/AA	1.00	63	1.1933	0.17621	0.02220	1.1490	1.2377	0.79	1.65	0.486
	2.00	27	1.2448	0.24061	0.04631	1.1496	1.3400	0.87	2.00	
	3.00	18	1.2017	0.12045	0.02839	1.1418	1.2616	0.94	1.45	
	Total	108	1.2076	0.18665	0.01796	1.1720	1.2432	0.79	2.00	



A



B

Grafikon 3. Vrednosti ehokardiografskih parametara u različitim gradusima

Dopunsko testiranje testom korelacije (Spearman Correlation Coefficient) potvrdilo je ANOVA rezultate. Statistički značajna i pozitivna korelacija je uspostavljena između gradusa i parametara STJ i AscA. Testiranje je, takođe, pokazalo značajnu pozitivnu povezanost parametra STJI i definisanih gradusa (tabela 9).

Tabela 9. Korelacija gradusa i ehokardiografskih parametara (Spearman Correlation Coefficient)

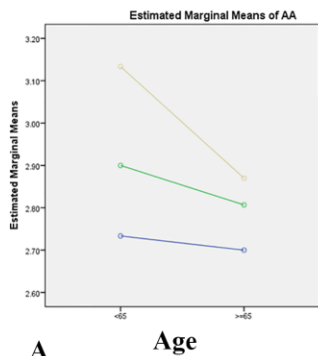
	AA	SV	STJ	AscA	SVI	STJI	STJAA	AscAA
Gradus	0.189	0.132	0.268**	0.250**	0.095	0.203*	0.085	0.076
*p<0.05; **p<0.01								

4.4.3. Uticaj starenja

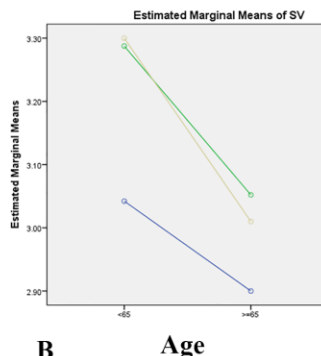
Dva ehokardiografska parametra su identifikovala promene povezane sa starosnim grupama – STJ (F=6,270; p=0,014 (p<0,05)) i STJI (F=12,093; p=0,001) što je potvrđeno Levenovim testom.

Dodatno testiranje Pearson Korelacijom je potvrdilo statistički značajnu i negativnu korelaciju parametra AscA sa uzrastom pacijenata (Pearson Correlation=-0,207; p=0,032 (p<0,05)).

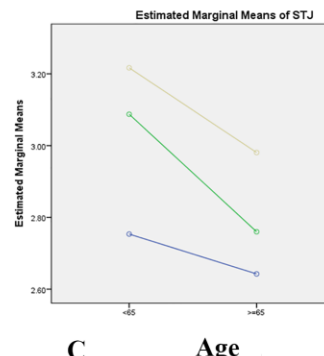
Starost pacijenata se nije značajno razlikovala po gradusima što je potvrđeno ANOVA testom i post hoc Tukey HSD analizom (F=0,398; p=0,673 (p>0,05)). Takođe, analizom distribucije gradusa u starosnim grupama < 65 godina and ≥ 65 godina, primenom Pearson Chi-square testa, nije potvrđena statistički značajna razlika (Pearson Chi-square=0,405; p=0,817 (p>0,05)). Dvofaktorskom ANOVA analizom kojom je testiran simultani uticaj starosti i gradusa na različite ehokardiografske parametre nije utvrđena statistički značajna razlika (grafikon 4).



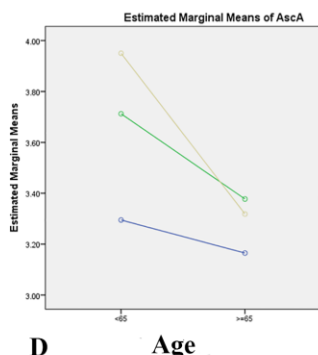
A Age
 age - F (1, 102) = 3.381, $p < 0.05$ (=0.038)
 grade - F (1, 102) = 1.854, $p > 0.05$ (=0.176)
 grade*age - F (2, 102) = 0.503, $p > 0.05$ (=0.606)



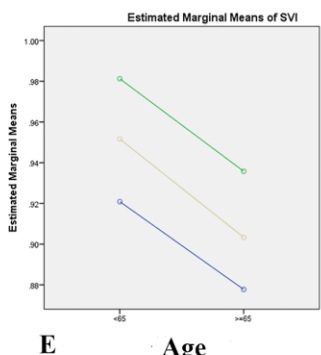
B Age
 age - F (1, 102) = 4.347, $p < 0.05$ (=0.04)
 grade - F (2, 102) = 2.088, $p > 0.05$ (=0.129)
 grade*age - F (2, 102) = 0.206, $p > 0.05$ (=0.815)



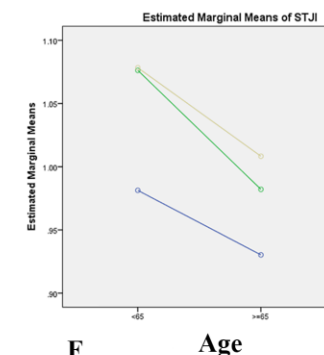
C Age
 age - F (1, 102) = 4.716, $p < 0.05$ (=0.032)
 grade - F (2, 102) = 6.056, $p < 0.05$ (=0.003)
 grade*age - F (2, 102) = 0.526, $p > 0.05$ (=0.593)



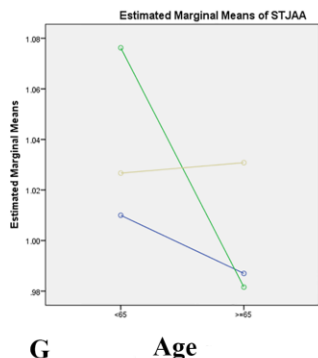
D Age
 age - F (1, 102) = 9.335, $p < 0.01$ (=0.003)
 grade - F (2, 102) = 5.685, $p < 0.01$ (=0.005)
 grade*age - F (2, 102) = 1.602, $p > 0.05$ (=0.206)



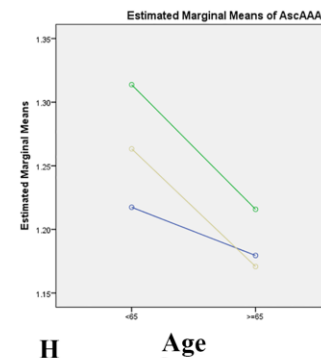
E Age
 age - F (1, 102) = 2.057, $p > 0.05$ (=0.155)
 grade - F (2, 102) = 1.601, $p > 0.05$ (=0.207)
 grade*age - F (2, 102) = 0.002, $p > 0.05$ (=0.998)



F Age
 age - F (1, 102) = 3.812, $p > 0.05$ (=0.054)
 grade - F (2, 102) = 3.017, $p > 0.05$ (=0.053)
 grade*age - F (2, 102) = 0.157, $p > 0.05$ (=0.855)



G Age
 age - F (1, 102) = 1.646, $p > 0.05$ (=0.202)
 grade - F (2, 102) = 0.678, $p > 0.05$ (=0.510)
 grade*age - F (2, 102) = 0.896, $p > 0.05$ (=0.411)



H Age
 age - F (1, 102) = 3.005, $p > 0.05$ (=0.086)
 grade - F (2, 102) = 1.022, $p > 0.05$ (=0.364)
 grade*age - F (2, 102) = 0.278, $p > 0.05$ (=0.758)

Grafikon 4. Uticaj starenja i gradusa na ehokardiografske parametre

Postoji porast vrednosti ehokardiografskih parametara sa gradusom i opadanje sa starenjem. Nisu utvrđene statistički značajne razlike dvofaktorskom analizom i ispitivanjem istovremenog dejstva ova dva faktora.

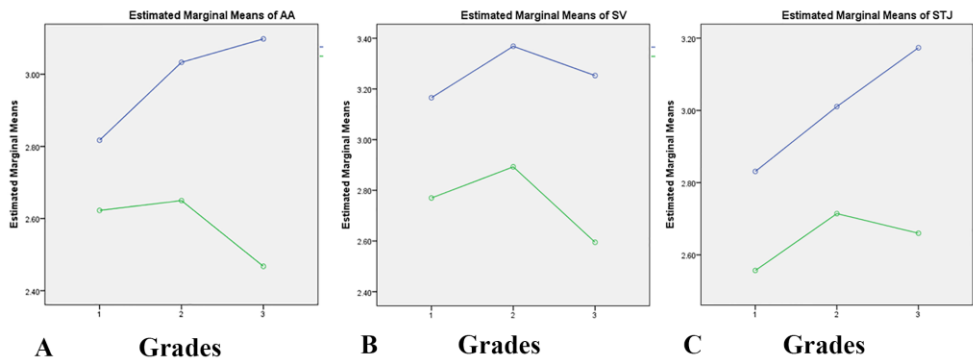
(plavo - GR1; zeleno – GR2; bež – GR3)

Age=starosna dob

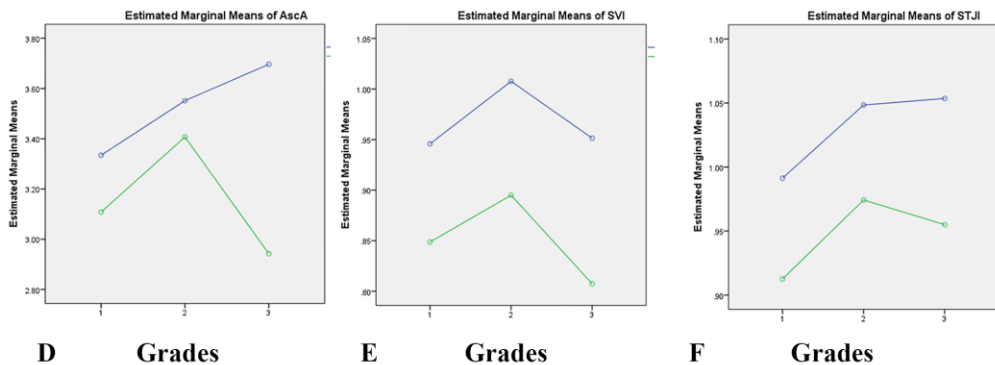
Grade=gradus

4.4.4. Uticaj pola

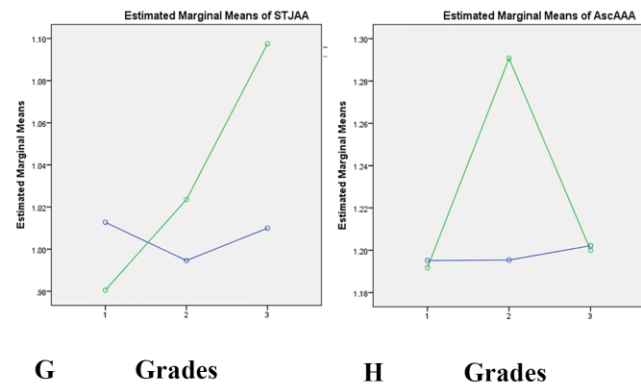
Distribucija gradusa nije se značajno razlikovala među polovima, što je potvrđeno Pearson Chi-Square testom (5,849; $p=0,054$ ($p>0,05$)). Svi ehokardiografski parametri izuzev indeksa STJ/AA i ASCA/AA su bili statistički značajno veći kod muškaraca nego kod žena, ali simultani efekti gradusa i pola na ehokardiografske parametre nisu bili statistički značajni što je potvrđeno dvofaktorskom ANOVA analizom (grafikon 5).



A **B** **C**
 gender – F (1, 102) = 19.385, p<0.001 gender – F (1, 102) = 26.771, p<0.001 gender – F (1, 102) = 12.321, p<0.01
 grade – F (2, 102) = 1.014, p>0.05 (=0.366) grade – F (2, 102) = 1.818, p>0.05 (=0.168) grade – F (2, 102) = 2.404, p>0.05 (=0.095)
 gender*grade – F (2, 102) = 1.984, p>0.05 (=0.143) gender*grade – F (2, 102) = 0.564, p>0.05 (=0.570) gender*grade – F (2, 102) = 0.420, p>0.05 (=0.658)



D **E** **F**
 gender – F (1, 102) = 9.209, p<0.01 gender – F (1, 102) = 14.719, p<0.001 gender – F (1, 102) = 4.952, p<0.05 (=0.028)
 grade – F (2, 102) = 2.446, p>0.05 (=0.092) grade – F (2, 102) = 2.126, p>0.05 (=0.125) grade – F (2, 102) = 1.658, p>0.05 (=0.196)
 gender*grade – F (2, 102) = 0.420, p>0.05 (=0.191) gender*grade – F (2, 102) = 0.189, p>0.05 (=0.828) gender*grade – F (2, 102) = 0.028, p>0.05 (=0.973)



G **H**
 gender – F (1, 102) = 0.837, p>0.05 (=0.362) gender – F (1, 102) = 0.426, p>0.05 (=0.515)
 grade – F (2, 102) = 1.069, p>0.05 (=0.347) grade – F (2, 102) = 0.662, p>0.05 (=0.518)
 gender*grade – F (2, 102) = 1.435, p>0.05 (=0.243) gender*grade – F (2, 102) = 0.679, p>0.05 (=0.509)

Grafikon 5. Uticaj pola i gradusa na ehokardiografske parametre (gender=pol, grade=gradus)

Multifaktorijalna analiza

Nije utvrđena statistički značajna razlika pri testiranju ehokardiografskih parametara na prisustvo ili odsustvo arterijske hipertenzije, dijabetesa i ateroskleroze, kao pojedinačnih faktora (tabele 10, 11 i 12) (Levenov test).

Korišćenje regresione analize upotrebom multiplih prediktora: starosna dob, pol, prisustvo arterijske hipertenzije, dijabetesa, ateroskleroze, sa promenom gradusa je pokazalo statistički značajne razlike među ehokardiografskim parametrima (tabela 13).

Na osnovu regresione analize, konstruisane su ROC krivulje radi testiranja senzitivnosti i specifičnosti različitih ehokardiografskih parametara za različite graduse (grafikon 6).

Na osnovu analize ROC krivulja, detektovane su sledeće pragovne vrednosti, koje identifikuju specifične graduse (tabela 14). Gradus 3 identifikuje vrednosti AscA veće od 3,5cm, STJ veće od 2,9cm i STJI veće od 1.

Tabela 10. Uticaj prisustva arterijske hiperetenzije na vrednosti ehokardiografskih parametara

Parametri	HTA	N	\bar{X}	SD	SE	p
AA	1	80	2.7984	0.3946	0.0441	0.460
	0	28	2.7418	0.4624	0.0873	
SV	1	80	3.0188	0.4454	0.0498	0.419
	0	28	3.0243	0.5111	0.0965	
STJ	1	80	2.8013	0.4763	0.0532	0.422
	0	28	2.7550	0.4306	0.0813	
AscA	1	80	3.3588	0.5438	0.0608	0.975
	0	28	3.2525	0.5278	0.0997	
SVI	1	80	0.9160	0.1339	0.0149	0.764
	0	28	0.8996	0.1437	0.0271	
STJI	1	80	0.9849	0.1673	0.0187	0.188
	0	28	0.9582	0.1374	0.0259	
STJAA	1	80	1.0008	0.1279	0.0143	0.429
	0	28	1.0157	0.1195	0.0225	
AscAAA	1	80	1.2108	0.1925	0.0215	0.985
	0	28	1.1986	0.1715	0.0324	

Levenov test

HTA=arterijska hipertenzija

1=oboleli od HTA; 0=bez oboljenja

Tabela 11. Uticaj prisustva *diabetes mellitusa* na vrednosti ehokardiografskih parametara

Parametri	DM	N	\bar{X}	SD	SE	p
AA	1	26	2.7885	0.4982	0.0977	0.294
	0	82	2.7822	0.3838	0.0423	
SV	1	26	3.0615	0.4526	0.0887	0.573
	0	82	3.0071	0.46543	0.0514	
STJ	1	26	2.8308	0.45936	0.0900	0.608
	0	82	2.7761	0.46672	0.0515	
AscA	1	26	3.2346	0.53884	0.1056	0.814
	0	82	3.3618	0.5391	0.0595	
SVI	1	26	0.9242	0.1249	0.0245	0.196
	0	82	0.9078	0.1399	0.0154	
STJI	1	26	0.9912	0.1605	0.0314	0.457
	0	82	0.9738	0.1605	0.0177	
STJAA	1	26	1.0185	0.1381	0.0270	0.478
	0	82	1.0002	0.1217	0.0134	
AscAAA	1	26	1.1781	0.2067	0.0405	0.301
	0	82	1.2170	0.1801	0.0199	

Levenov test

DM=*diabetes mellitus*

1=oboleli od DM; 0=bez oboljenja

Tabela 12. Uticaj prisustva ateroskleroze na vrednosti ehokardiografskih parametara

Parametri	Ateroskleroza	N	\bar{X}	SD	SE	p
AA	1	23	2.9000	0.5265	0.1098	0.072
	0	80	2.7405	0.3681	0.0411	
SV	1	23	3.1304	0.5595	0.1166	0.263
	0	80	2.9872	0.4295	0.0480	
STJ	1	23	2.8783	0.5838	0.1217	0.051
	0	80	2.7592	0.4213	0.0471	
AscA	1	23	3.4826	0.5820	0.1213	0.647
	0	80	3.2896	0.5329	0.0595	
SVI	1	23	0.9509	0.1608	0.0335	0.371
	0	80	0.9008	0.1285	0.0143	
STJI	1	23	1.0026	0.1835	0.0382	0.494
	0	80	0.9700	0.1537	0.0171	
STJAA	1	23	0.9887	0.1372	0.0286	0.564
	0	80	1.0119	0.1238	0.0138	
AscAAA	1	23	1.2117	0.1642	0.0342	0.992
	0	80	1.2109	0.1940	0.0217	

Levenov test

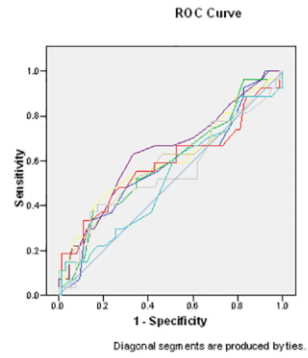
1=prisutna ateroskleroza; 0=bez oboljenja

Tabela 13. Predikcija uticaja multiplih varijabli i gradusa na ehokardiografske parametre

Prediktori	Zavisna varijabla											
	AA			SV			STJ			AscA		
	B	95% C.I.		B	95% C.I.		B	95% C.I.		B	95% C.I.	
HTA	0.089	-0.078	0.256	0.030	-0.151	0.211	0.079	-0.105	0.263	0.162	-0.058	0.382
DM	-0.051	-0.226	0.124	-0.009	-0.198	0.181	0.017	-0.176	0.210	-0.186	-0.416	0.045
Ateroskleroza	0.092	-0.042	0.226	0.028	-0.117	0.173	0.030	-0.117	0.178	0.070	-0.106	0.246
Gradus	0.080	-0.018	0.178	0.036	-0.070	0.142	0.148	0.039	0.256	0.134	0.005	0.263
Pol	-0.289	-0.440	-0.139	-0.428	-0.591	-0.265	-0.298	-0.464	-0.132	-0.265	-0.463	-0.067
Starost	-0.003	-0.012	0.006	-0.006	-0.016	0.003	-0.009	-0.019	0.001	-0.013	-0.025	-0.002
F	4.249			5.705			5.107			3.995		
p	0.001**			<0.001**			<0.001**			0.001**		
Prediktori	Zavisna varijabla											
	SVI			STJI			STJ/AA			AscA/AA		
	B	95% C.I.		B	95% C.I.		B	95% C.I.		B	95% C.I.	
HTA	0.024	-0.032	0.024	0.035	-0.033	0.102	-0.016	-0.071	0.040	0.162	-0.058	0.382
DM	-0.002	-0.061	-0.002	0.005	-0.066	0.076	0.028	-0.030	0.086	-0.186	-0.416	0.045
Ateroskleroza	0.013	0.032	0.013	0.008	-0.046	0.061	-0.030	-0.074	0.015	0.070	-0.106	0.246
Gradus	0.007	-0.026	0.007	0.036	-0.004	0.075	0.019	-0.014	0.051	0.134	0.005	0.263
Pol	-0.100	-0.151	-0.100	-0.075	-0.135	-0.014	0.000	-0.050	0.050	-0.265	-0.463	-0.067
Starost	-0.001	-0.004	-0.001	-0.003	-0.007	0.000	0.002	-0.005	0.001	-0.013	-0.025	-0.002
F	3.268			2.701			1.055			0.800		
p	0.006**			0.018**			0.395			0.572		

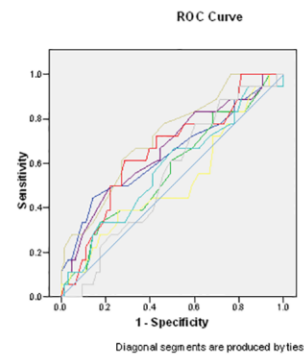
HTA=arterijska hipertenzija; DM=diabetes mellitus

**p statistički značajne razlike



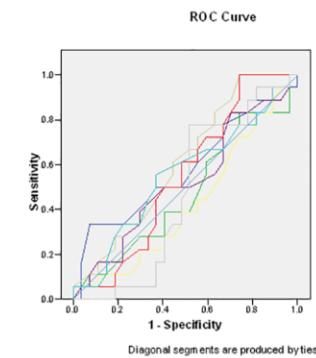
Source of the Curve

- AA
- SV
- STJ
- AscA
- SVI
- STJI
- STJAA
- AscAAA
- Reference Line



Source of the Curve

- AA
- SV
- STJ
- AscA
- SVI
- STJI
- STJAA
- AscAAA
- Reference Line



Source of the Curve

- AA
- SV
- STJ
- AscA
- SVI
- STJI
- STJAA
- AscAAA
- Reference Line

A

B

C

Grafikon 6. ROC krivulje: gradus 1 (A), gradus 2 (B) i gradus 3 (C)

Tabela 14. Pragovne vrednosti ehokardiografskih parametrov specifične za graduse

Varijabla Klasifikaciona varijabla	Kriterijum (vrednosti cm/neimenovani broj)	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
AscA Gradus 2 vs. 1	>3.3 *	62.96	42.4 - 80.6	66.67	53.7 - 78.0	1.89	1.3 - 2.6	0.56	0.3 - 1.0
AscA Gradus 3 vs. 1	>3.5 *	50.00	26.0 - 74.0	77.78	65.5 - 87.3	2.25	1.4 - 3.6	0.64	0.3 - 1.2
STJ Gradus 3 vs. 1	>2.9 *	61.11	35.7 - 82.7	73.02	60.3 - 83.4	2.26	1.5 - 3.4	0.53	0.3 - 1.1
STJI Gradus 3 vs. 1	>1 *	61.11	35.7 - 82.7	71.43	58.7 - 82.1	2.14	1.4 - 3.2	0.54	0.3 - 1.1

4.5. Obeležja grupe pacijenata sa dilatiranom ascendentnom aortom

4.5.1. Distribuciju pola u odnosu na dijаметar ascendentne aorte

Tabela 15. Distribucija pola u odnosu na dijаметar ascendentne aorte

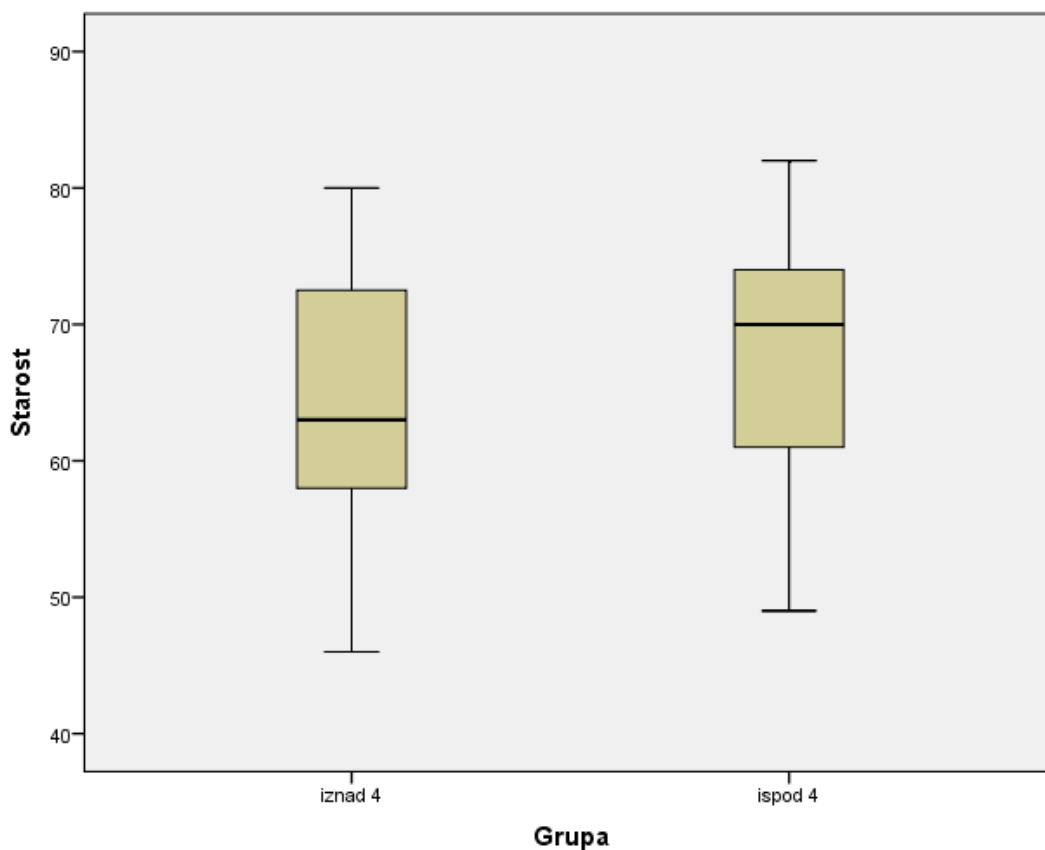
Pol	Grupa		Ukupno	
		≥ 4 cm		< 4 cm
Muški	N	12	44	56
	%	80,0%	47,3%	51,9%
Ženski	N	3	49	52
	%	20,0%	52,7%	48,1%
Ukupno	N	15	93	108
	%	100%	100%	100%

Korišćenjem χ^2 testa, uočeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji pola u odnosu na dijаметar ascendentne aorte ($\chi^2 = 5,528$; $df = 1$; $p < 0,05$). U grupi sa dilatiranom aortom je značajno više pacijenata muškog pola, u odnosu na grupu pacijenata sa dijametrom ascendentne aorte < 4 cm (tabela 15).

4.5.2. Distribucija starosne dobi u odnosu na dijametar ascendentne aorte

Tabela16. Distribucija starosne dobi u odnosu na dijametar ascendentne aorte

Starosna dob	Grupa (podela prema dijametru)	Starost (godine)		SE
		\bar{X}		
Starosna dob	≥ 4 cm	\bar{X}	64.60	2.476
		Medijana	63.00	
		SD	9.90	
	< 4 cm	\bar{X}	68.04	0.824
		Medijana	70.00	
		SD	7.945	



Grafikon 7. Grafički prikaz distribucije starosne dobi

Uprkos tome što je medijana starosne dobi bila veća u grupi < 4 cm (70 (60,5 – 74)) nego u grupi ≥ 4 cm (63 (57-73)), statistički značajna razlika između grupa nije pokazana (Mann – Whitney U = 556,5, $p > 0,05$).

Ove dve grupe pacijenata se ne razlikuju po starosnoj dobi (tabela 16 i grafikon 7).

4.5.3. Distribucija gradusa u odnosu na dijametar ascendentne aorte

Tabela 17. Distribucija gradusa u odnosu na dijametar ascendentne aorte

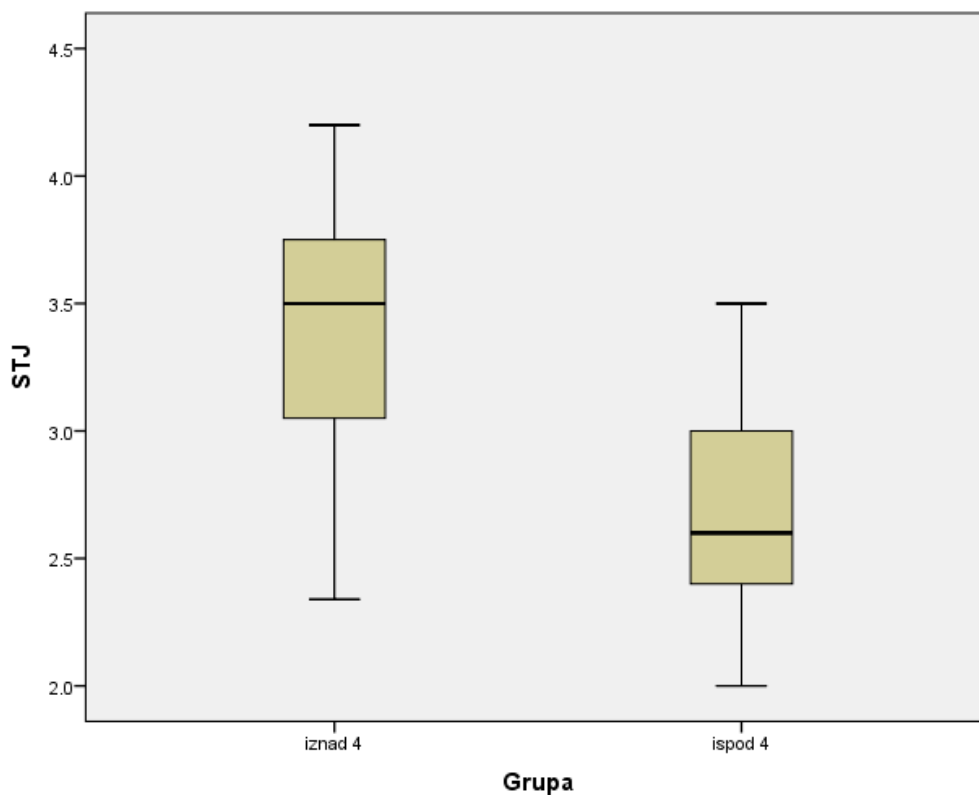
Gradus	Grupa			Ukupno
		≥ 4 cm	< 4 cm	
1	N	1	62	63
	%	6,7%	66,7%	58,3%
2	N	5	22	27
	%	33,3%	23,7%	25,0%
3	N	9	9	18
	%	60,0%	9,7%	16,7%
Ukupno	N	15	93	108
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Distribucija gradusa u odnosu na dijametar ascendentne aorte pokazuje postojanje visoko statistički značajne razlike (Fisher's Exact Test = 25,084, $p < 0,001$) (tabela 17).

4.5.4. Distribucija vrednosti STJ u odnosu na dijametar ascendentne aorte

Tabela 18. Distribucija vrednosti STJ u odnosu na dijametar ascendentne aorte

Grupa	STJ (cm)		SE
≥ 4 cm	\bar{X}	3.403	0.1233
	Medijana	3.500	
	SD	0.4776	
< 4 cm	\bar{X}	2.690	0.0393
	Medijana	2.600	
	SD	0.3792	



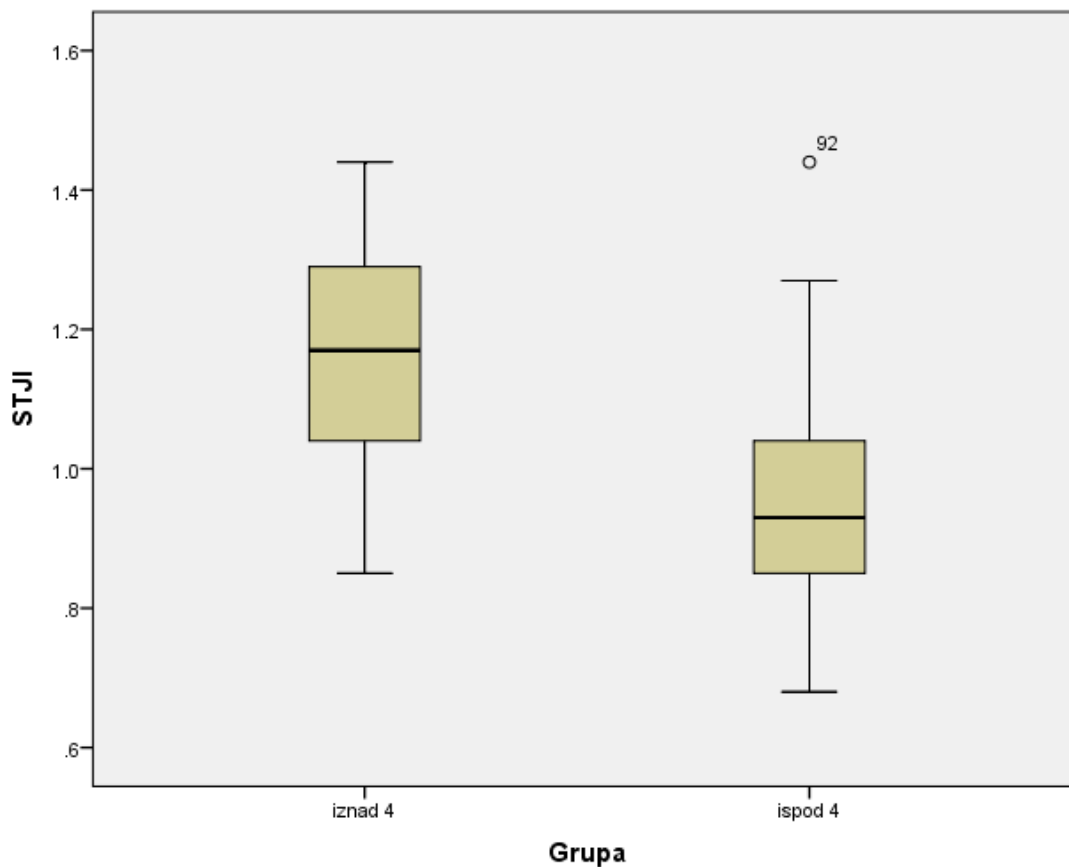
Grafikon 8. Grafički prikaz distribucije vrednosti STJ u odnosu na dijametar ascendentne aorte

Poredeći ispitanike prema STJ parametru uočeno je postojanje visoko statistički značajne razlike (Mann – Whitney U = 177, $p < 0,001$) između grupe pacijenata sa dijametrom ascendentne aorte < 4 cm (2,6 (2,4 – 3)) i grupe pacijenata sa dijametrom ascendentne aorte ≥ 4 cm (3,5 (3 – 3,8)). Kao što se može videti medijana vrednosti STJ kod pacijenata iz grupe ≥ 4 cm daleko je veća nego kod grupe pacijenata sa < 4 cm (3,5 vs. 2,6) (Tabela 18 i grafikon 8).

4.5.5. Distribucija vrednosti STJI u odnosu na dijametar ascendentne aorte

Tabela 19. Distribucija vrednosti STJI u odnosu na dijametar ascendentne aorte

Grupa	STJI		SE
≥ 4 cm	\bar{X}	1.161	0.0433
	Medijana	1.170	
	SD	0.1675	
< 4 cm	\bar{X}	0.948	0.0144
	Medijana	0.930	
	SD	0.1385	



Grafikon 9. Grafički prikaz distribucije vrednosti STJI u odnosu na dijametar ascendentne aorte

Poredeći ispitanike prema STJI parametru uočeno je postojanje visoko statistički značajne razlike (Mann – Whitney U = 233, $p < 0,001$) između grupe pacijenata sa dijametrom ascendentne aorte < 4 cm (0,93 (0,85 – 1,045)) i grupe pacijenata sa dijametrom ascendentne aorte ≥ 4 cm (1,17 (0,99 – 1,3)). Kao što se može videti medijana vrednosti STJI kod pacijenata iz grupe ≥ 4 cm veća je nego kod grupe pacijenata sa < 4 cm (1,17 vs. 0,93) (Tabela 19 i grafikon 9).

5. DISKUSIJA

Evolucija promena u zidu ascendentne aorte, nakon zamene aortnog zaliska, može dovesti do dve potencijalno letalne komplikacije: disekcije aorte i nediskeantne aneurizme ascendentne aorte.

Disekcija aorte tip I nastaje u 0,6% slučajeva nakon zamene aortnog zaliska. Šta više, 13% pacijenata sa akutnom disekcijom aorte tip I je imalo prethodno urađenu zamenu aortnog zaliska. Prijavljena je stopa letalnog ishoda od 50% kod ovih disekcija, koje nastaju 1 mesec do 16 godina nakon zamene aortnog zaliska.²⁵

Procenjuje se da je prevalenca dilatacije ascendentne aorte kod oboljenja aortnog zaliska oko 60%.²⁶

Nema eksplicitnih preporuka za resekciju ascendentne aorte kod bolesnika sa oboljenjem aortnog zaliska, verovatno zbog toga što postoji mali broj studija koje analiziraju evoluciju promena u zidu aorte kod pacijenata koji boluju od teške stenozе trolisnog aortnog zaliska. Većina ovih studija uzima u obzir širok spektar oboljenja aortnog zaliska. Ovo istraživanje je fokusirano na uticaj stenozе trikuspidnog aortnog zaliska na zid aorte.

Na definisanje „normalnog“ dijametra aorte utiču brojni faktori kao što su: starosna dob, pol i telesna površina, mesto merenja dimenzija aorte, metoda merenja, i potencijal i vrsta korišćene dijagnostičke procedure. Hannuksela i saradnici su primetili da se dijametar aorte povećava dinamikom od 0,12 do 0,29 mm/godini na svakom nivou merenja kompjuterizovanom tomografijom (CT), kod 41 muškarca i 36 žena, starosti od 18 do 82 godine. Izmereni dijametar kod muškaraca je bio veći nego kod žena, ali se razlika smanjivala sa godinama. Indeks telesne mase je takođe uticao na dijametar aorte za 0,27 mm (0,14 do 0,44 mm) po jedinici telesne mase. Dijametar aorte se postepeno smanjivao distalno od nivoa sinusa Valsalvae.²⁷ Hager i saradnici su ispitali 46 muškaraca i 24 žene, koji nisu imali kardiovaskularno oboljenje (starosna dob od 1 do 89 godina, sa srednjom

vrednošću od 50,2 godine) korišćenjem spiralnog CT-a. Vrednosti nisu korelirane sa težinom, visinom i telesnom površinom, ali je uočeno povećanje dijametra aorte sa starošću i dijametar je bio veći kod muškaraca.²⁸

Lin i saradnici su na grupi od 103 ispitanika (43% žena, starosne dobi od 51 ± 14 godine) normotenzivnih, bez gojaznosti, bez strukturnih oboljenja srca i aorte, i bez poremećaja ritma srčanog rada, uradili MDCT (multidetektorska kompjuterizovana tomografija) ispitivanje, da bi izmerili dimenzije aorte. Ova studija je uspostavila referentne vrednosti dimenzija torakalne aorte, merenjem MDCT-om, koje su specifične za pol i starosnu dob, i određenu fazu srčanog ciklusa (trenutak merenja je usklađen sa EKG-om), kod zdravih, adultnih, ispitanika. Preporuka autora je da MDCT merenje dimenzija torakalne aorte treba da bude vođeno EKG-om, i tehnički izvedeno u formi dvostruko kose, kratkoosovinske slike. Srednje vrednosti izmerenog dijametra ascendentne aorte (na kraju sistole, mereno u kratkoj osovini) su bile: kod muškaraca $3,0 (\pm 0,3)$ cm, a kod žena $2,9 (\pm 0,4)$ cm. Srednje vrednosti izmerene kod različitih starosnih grupa ispitanika su bile: < 40 godina ($2,6 \pm 0,3$ cm), 40 – 65 godina ($2,8 \pm 0,3$ cm), > 65 godina ($3,1 \pm 0,4$ cm).²⁹

NORRE (Normal Reference Ranges for Echocardiography) studija je predložila opsege referentnih vrednosti dimenzija proksimalne aorte, merenih transtorakalnom ehokardiografijom, koje su zasnovane na velikoj populaciji zdravih ispitanika (704), koji su poreklom iz država Evrope. Prikazane su normalne, referentne, vrednosti, spram odabrane metode merenja, trenutka merenja u odnosu na srčani ciklus, i anatomskog nivoa merenja. Treba uzeti u obzir pol, uzrast i telesnu konstituciju, kao bitne determinante dimenzija aorte. Srednje vrednosti izmerenog dijametra ascendentne aorte (u sredini sistole) kod različitih starosnih grupa ispitanika su bile: < 40 godina ($28,5 \pm 3,1$ mm), 40 – 59 godina ($30,4 \pm 3,4$ mm), ≥ 60 godina ($32,7 \pm 4,5$ mm).³⁰

ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) u svojim preporukama za postavljanje dijagnoze i lečenje pacijenata sa oboljenjem torakalne aorte, savetuje da se prijavljuje vrednost eksternog dijametra aorte, pri korišćenju CT ili

MR. Ovo je bitno jer dimenzije lumena ne moraju verodostojno da reprezentuju vrednost eksternog dijametra aorte, u slučaju prisustva intralumenskog tromba, inflamacije zida aorte ili disekcije aorte. CT tehnologija novijeg datuma ispituje veličinu krvnog suda na osnovu centralnog protoka, eliminišući, na taj način, greške tangencionog merenja, i omogućuje realno merenje dijametra u kratkoj osovini. Suprotno od tomografskih metoda, ultrazvučno merenje treba da prijavljuje vrednosti unutrašnjeg dijametra. U slučaju ascendentne aorte, gde je prisustvo muralnog tromba retko, diskrepanca između unutrašnjeg i spoljašnjeg dijametra je manja, nego kod desendentne i abdominalne aorte, gde su muralni trombi česti.³¹

Definitivna potvrda, ili isključenje, oboljenja torakalne aorte, ili prisustvo anatomskih varijacija, zahteva primenu preciznog „imidžinga“. Izbor imidžing studije zavisi od karakteristika pacijenta (npr. hemodinamska nestabilnost, funkcija bubrega, alergija na kontrast), i od opremljenosti medicinskih institucija.

Tabele i definicije služe zarad definisanja prisustva aneurizme/dilatacije torakalne aorte, i pomažu u određivanju praga kada je indikovana intervencija kod ovih pacijenata.

Aneurizma je lokalizovana dilatacija aorte, sa dijametrom najmanje za 50% većim u odnosu na očekivani dijametar aorte.³¹

Dijagnoza dilatacije se postavlja kada je dijametar aorte veći od standardnog (očekivanog) dijametra, ili kada je segment aorte veći u odnosu na susedni segment (ili segmente) koji su normalne veličine. Dilatirana aorta se, takođe, može definisati vrednostima dijametra koje su 2SD (standardne devijacije) iznad srednjih vrednosti izmerenih u grupi normalnih ispitanika.^{31,32}

Na osnovu ranije objavljenih radova, u prezentovanom istraživanju se ascendentna aorta dijametra ≥ 4 cm smatra dilatiranom.²⁴

Na osnovu preporuka za lečenje oboljenja zalistaka srca (verzija iz 2012. godine), Evropsko udruženje kardiologa i Evropsko udruženje kardiorakalnih hirurga, je postavilo indikacije za hirurgiju izmenjenog korena aorte (bez obzira na težinu aortne regurgitacije)³³:

1. Hirurško lečenje je indikovano kod pacijenata koji imaju izmenjen koren aorte sa maksimalnim dijametrom ascendentne aorte od ≥ 50 mm, kod pacijenata koji imaju Marfan sindrom. (Klasa preporuke: I, nivo dokaza: C)
2. Hirurško lečenje treba razmotriti kod pacijenata koji imaju imenjen koren aorte sa maksimalnim dijametrom ascendentne aorte:
 - ≥ 45 mm kod pacijenata sa Marfan sindroma i faktorima rizika
 - ≥ 50 mm kod pacijenata sa bikuspidnom valvulom i faktorima rizika
 - ≥ 55 mm kod ostalih pacijenata. (Klasa preporuke: IIa, nivo dokaza: C)

Svrishodnost hirurškog lečenja pacijenata sa dilatacijom korena aorte i ascendentne aorte je najbolje pokazana u sličaju postojanja Marfan sindroma. U graničnim slučajevima, treba uzeti u obzir ličnu i porodičnu anamnezu, starosnu dob i pretpostavljeni rizik od procedure. Kod pacijenata koji imaju Marfan sindrom, treba uraditi operaciju kod manjeg stepena dilatacije (≥ 50 mm). U prethodnim preporukama hirurško lečenje je savetovano kad je dijametar aorte > 45 mm. Neophodnost ovog agresivnog pristupa nije opravdana kliničkim dokazima kod svih pacijenata. Kako god, u prisustvu faktora rizika (disekcija aorte u porodici, progresivna dilatacija aorte dinamikom od > 2 mm/godini pri ponovljenim ispitivanjima istim dijagnostičkim procedurama i potvrđeno drugim dijagnostičkim procedurama; teška regurgitacija aortnog zaliska; želja za trudnoćom), hirurško lečenje treba uzeti u obzir kad je dijametar korena aorte ≥ 45 mm.³⁴ Kada je dijametar aorte 40–45 mm, dinamika povećanja dijametra i pozitivna porodična anamneza za disekciju aorte su važni faktori koji treba da podstaknu savete protiv ostajanja u drugom stanju.³⁵ Pacijente koji imaju marfanoidne manifestacije usled oboljenja vezivnog tkiva, bez kompletnih kriterijuma za Marfan sindrom, treba tretirati kao Marfan pacijente. Kod osoba sa bikuspidnim aortnim zaliskom, odluku za hirurško lečenje u slučaju dijametra aorte ≥ 50

mm treba zasnovati na starosnoj dobi, telesnoj konstituciji, komorbiditetima, vrsti hirurgije i prisustvu udruženih faktora rizika (porodična istorija, sistemska hipertenzija, koarktacija aorte, povećanje dijametra aorte od >2 mm/godini pri ponovljenim ispitivanjima istovetnom dijagnostičkom procedurom, potvrđenom drugom dijagnostičkom procedureom). U ostalim okolnostima, dilatacija korena aorte ≥ 55 mm ukazuje da treba hirurški lečiti pacijenta, bez obzira na stepen regurgitacija aortnog zaliska.³⁶

Kod pacijenata koji imaju indikaciju za hirurgiju aortnog zaliska, mogu se uzeti manje pragovne vrednosti (> 45 mm) za konkomitantnu hirurgiju aorte, zavisno od starosne dobi, telesne površine, etiologije oboljenja zaliska, prisustva bikuspidnog aortnog zaliska i intraoperativnog izgleda i debljine ascendentne aorte.³⁷

Mogu se, za hirurško lečenje, koristiti niži pragovi dijametra aorte kod pacijenata sa malim rizikom za operaciju, ukoliko je izvesno rekonstruktivno lečenje zaliska, u centrima sa velikim iskustvom sa rekonstrukcijom zalistaka. Izbor hirurške procedure zavisi od iskustva hirurškog tima, prisustva aneurizme korena aorte, karakteristike listića, očekivanog životnog veka, i želje pacijenta spram antikoagulacije.

Donošenje odluke o operisanju konkomitantne aneurizme/dilatacije ascendentne aorte ima isti pristup i kod stenozе i kod regurgitacije aortnog zaliska.

Prema ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) preporukama za lečene pacijenata sa oboljenjem zalistaka srca (verzija iz 2006. godine), kod pacijenata sa teškom stenozom aortnog zaliska, sa ili bez simptoma, koji su kandidati za hiruršku revaskularizaciju, treba istovremeno uraditi i zamenu aortnog zaliska. Slično tome, kod pacijenata kod kojih se operiše mitralni zalistak ili koren aorte, treba uraditi zamenu stenoziranog aortnog zaliska kao segment jedinstvene hirurške procedure.³⁸

Dilatirana ascendentna aorta je jedna od najčešćih posledica izolovane regurgitacije aortnog zaliska. Kod ovih pacijenata, regurgitacija zaliska može da bude manje značajna u

donošenju odluke od primarnog oboljenja aorte, kao što je Marfan sindrom, disekcija ili hronična dilatacija korena aorte koja je povezana sa hipertenzijom ili bikuspidnim aortnim zaliskom. Ukoliko je kod ovih pacijenata regurgitacija aortnog zaliska blaga, ili je leva komora samo blago dilatirana, fokus lečenja treba usmeriti na bolest korena aorte. Međutim, kod mnogih pacijenata, regurgitacija aortnog zaliska može da bude teška i udružena sa značajnom dilatacijom leve komore ili sistolnom disfunkcijom, te u takvim okolnostima odluka o medikamentnom lečenju i vremenu operacije mora uzeti u obzir oba patološka stanja. Opšte uzev, zamena aortnog zaliska i rekonstrukcija korena aorte su indikovani kod pacijenata sa oboljenjem korena aorte ili proksimalne aorte i regurgitacijom aortnog zaliska bilo koje težine, kad je dilatacija aorte ili korena aorte preko 5,0 cm, ustanovljeno ehokardiografskim ispitivanjem.³⁹ S druge strane, postoje preporuke za hirurško lečenje kod manje dilatacije (4,5 cm) ili ukoliko je dinamika rasta dijametra 0,5 cm po godini, ili veća, u hirurškim centrima sa dostignutom rutinom i kvalitetom u rekonstrukciji korena aorte i ascendentne aorte.⁴⁰

Poznato je da brojni pacijenti sa bikuspidnim aortnim zaliscima imaju poremećaj vaskularnog vezivnog tkiva, uključujući i gubitak elastičnog tkiva, što može da dovede do dilatacije korena aorte ili ascendentne aorte čak i u odsustvu hemodinamski značajne stenoze ili regurgitacije aortnog zaliska.⁴¹ Dilatacija korena aorte ili ascendentne aorte može da progredira vremenom kod bikuspidnih valvula.⁴² Ovi pacijenti imaju rizik za disekciju aorte, koji je povezan sa intenzitetom dilatacije. Preporuke pacijentima za bavljenje atletikom, koji imaju bikuspidni aortni zalistak i udruženu dilataciju korena aorte ili ascendentne aorte, koje potiču sa 6. Bethesda konferencije, zasnovane su na ograničenom izvoru podataka, ali uz spoznaju da disekcija aorte može da nastane kod nekih pacijenata sa dijametrima korena aorte i ascendentne aorte koji su manji od 50 mm.⁴³ Terapija beta blokatorima može da bude efikasna u usporavanju progresije dilatacije aorte, ali su raspoloživi podaci dobijeni od pacijenata sa Marfan sindromom, a ne od pacijenata sa bikuspidnim aortnim zaliskom.⁴⁴

Ehokardiografija je primarni modalitet vizulizacije za identifikaciju pacijenata sa uvećanim korenom aorte i ascendentnom aortom. U većini slučajeva ehokardiografija, transtorakalna i transezofagealna, obezbeđuje sve neophodne informacije za planiranje lečenja. Preciznija kvantifikacija dijametra korena aorte i ascendentne aorte, kao i puna vizuelna analiza uvećanja ovih struktura, može se dobiti korišćenjem magnetne rezonance ili kompjuterizovanom tomografijom. Ove dijagnostičke procedure, takođe, omogućuju preciznu analizu veličine i kontura luka aorte, descendentne grudne aorte i abdominalnog segmenta aorte. Kada su nalazi transtorakalne ehokardiografije korena aorte i ascendentne aorte u saglasju sa nalazima dobijenim magnetnom rezonancom ili kompjuterizovanom tomografijom, tada se ehokardiohrafija može koristiti za periodično praćenje. Dimenzije korena aorte i ascendentne aorte ispoljavaju značajnu varijabilnost u populaciji zdravih osoba. Napravljene su regresione formule i nomogrami dimenzija aorte kod adolescenata i adulta, koji uzimaju u obzir starosnu dob i telesnu površinu.⁴⁵ Uspostavljen je gornji limit od 2.1 cm/m^2 u nivou aortnih sinusa. Dilatacijom se smatra povećanje dijametra iznad očekivanog za starosnu dob i telesnu površinu, a aneurizmom je definisano povećanje od preko 50% u odnosu na normalni dijametar.⁴⁶

Hirurška rekonstrukcija korena aorte ili zamena ascendentne aorte se preporučuje pacijentima sa postepenim povećanjem korena aorte ili ascendentne aorte. U slučaju preporuke elektivne operacije, moraju se uzeti u obzir brojni faktori kao što su starosna dob pacijenta, veličina ascendentne aorte i korena aorte, struktura i funkcionisanje aortnog zaliska i iskustvo hirurškog tima. Prezervacija aortnog zaliska je moguća kod većine pacijenata sa dilatiranim korenom aorte ili dilatiranom ascendentnom aortom, koji nemaju značajnu regurgitaciju ili kalcifikaciju aortnog zaliska. Pacijentima sa bikuspidnim aortnim zalistkom se preporučuje elektivna rekonstrukcija korena aorte ili zamena ascendentne aorte, ukoliko je dijametar ovih struktura veći od 5,0 cm. Ove hirurške procedure treba da uradi tim sa velikim iskustvom. Drugi su preporučili hirurgiju kod vrednosti dijametra $\geq 2,5 \text{ cm/m}^2$.⁴⁷ Ukoliko se kod pacijenta koji imaju bikuspidni aortni zalistak i udruženu dilataciju korena aorte planira operacija aortnog zaliska zbog njegove stenoze ili

regurgitacije, preporučuje se rekonstrukcija korena aorte ili zamena ascendentne aorte ukoliko je dijametar ovih struktura veći od 4,5 cm.⁴⁸

ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) preporuke za lečenje pacijenata sa oboljenjem zalistaka srca (verzija iz 2012. godine)⁴⁹:

1. Hirurška intervencija rekonstrukcije korena aorte ili zamene ascendentne aorte je indikovana kod pacijenata sa bikuspidnim aortnim zaliskom, ukoliko je dijametar u nivou aortnih sinusa ili ascendentne aorte veći od 5,5 cm (105–107). (Klasa preporuke: I, nivo dokaza: B)
2. Hirurška intervencija rekonstrukcije korena aorte ili zamene ascendentne aorte je prihvatljiva kod pacijenata sa bikuspidnim aortnim zaliskom, ukoliko je dijametar u nivou aortnih sinusa ili ascendentne aorte veći od 5,0 cm i prisutni su faktori rizika za disekciju aorte (pozitivna porodična anamneza za disekciju aorte i dinamika povećanja dijametara od ≥ 0.5 cm/godini). (Klasa preporuke: IIa, nivo dokaza: C)
3. Zamena ascendentne aorte je prihvatljiva kod pacijenata sa bikuspidnim aortnim zalistkom kod kojih je indikovana zamena aortnog zaliska zbog njegove teške stenoze ili insuficijencije, ukoliko je dijametar ascendentne aorte veći od 4,5 cm. (Klasa preporuke: IIa, nivo dokaza: C)

ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) u svojim preporukama za lečenje asimptomatskih pacijenata sa aneurizmom ascendentne aorte navodi:

1. Kod pacijenata kod kojih je dinamika rasta veća od 0.5 cm/godini, kod aorte čiji je dijametar manji od 5.5 cm, treba razmatrati operaciju. (Klasa preporuke: I, nivo dokaza: C)
2. Kod pacijenata kod kojih se planira hirurgija aortnog zaliska, i imaju dijametar korena aorte, ili ascendentne aorte, veći od 4,5 cm, treba razmotriti konkomitatnu zamenu korena aorte i ascendentne aorte. (Klasa preporuke: I, nivo dokaza: C).

Dijametar aorte je glavni kriterijum za preporučivanje elektivne operacije kod pacijenata sa asimptomatskom aneurizmom torakalne i torakoabdominalne aorte. Ova preporuka podrazumeva da je operativni rizik nizak (manji od 5%). Aortni dijametar koji je pod pravim uglom u odnosu na osovinu toka krvi, izmeren CT-om, trenutno je najčeće korišćena mera određivanja veličine uvećane aorte.

Rezultati prethodnih studija podržavaju jedan od dva oprečna stava: jedna grupa pruža dokaze o zameni aortnog zaliska bez simultane zamene ascendentne aorte, dok je druga grupa zagovornik teze da je neophodna zamena ascendentne aorte u vreme zamene aortnog zaliska. Gaudino i saradnici su objavili rezultate studije praćenja pacijenata kod kojih je urađena zamena aortnog zaliska, i pokazali su da postoji umerena dilatacija ascendentne aorte sa dinamikom širenja od $0,3 \pm 0,2$ mm/godini, nakon 10 godina od operacije.⁴⁶ Slično ovim autorima, Yasuda i saradnici su prijavili srednju dinamiku ekspanzije dijametra ascendentne aorte od $0,08$ mm/m²/godini u seriji od 14 pacijenata koje su pratili 9,7 godina nakon operacije.⁵⁰ Andrus i saradnici su prezentovali rezultate opsežne studije koja je obuhvatila 107 pacijenata sa dijametrom aorte ≥ 3.5 cm. Nisu pronašli dokaz dilatacije aorte u prve 3 godine nakon izolovane zamene aortnog zaliska.⁵¹ Botzenhardt i saradnici su opisali redukciju u dijametru aorte kod 10 pacijenata sa preoperativnim dijametrom ≥ 4

cm, 4,8 godina nakon izolovane hirurgije aortnog zaliska.⁵² Gaudino sa saradnicima i Yasuda sa saradnicima su pretpostavili da se korekcijom stenozе aortnog zaliska, kod ovih pacijenata stabilizuje hemodinamika i prevenira napredovanje promena u zidu aorte. Andrus i saradnici su zaključili da je kod pacijenata sa stenozom aortnog zaliska i blagom do umerenom dilatacijom ascendentne aorte (3.5 cm do 4.9 cm), izolovana zamena aortnog zaliska verovatno razumna odluka.

Girdauskas i saradnici su ispitali 325 pacijenta (60 % muškog pola; srednje starosne dobi od $59,5 \pm 10$ godina) sa stenozom aortnog zaliska i udruženom dilatacijom ascendentne aorte (40 do 50 mm), kojima je zamenjen aortni zalistak. Kod 153 pacijenta (47%) nađena je stenozа bikuspidnog aortnog zaliska, a kod preostala 172 pacijenta (53%) stenozа trikuspidnog aortnog zaliska. Praćenje pacijenta je iznosilo 3566 pacijent-godina, i u potpunosti je učinjeno za sve ispitanike. Neželjeni aortni događaji su definisani kao potreba za naknadnom hirurgijom proksimalne aorte, ili pojava disekcije/rupture aorte ili iznenadne smrti, tokom perioda praćenja. Hirurgiju proksimalne aorte je imalo 5 pacijenata (3%) iz grupe bikuspidnih valvula, i 9 pacijenata (5%) u grupi trikuspidnih aortnih valvula, tokom perioda praćenja. Disekcija aorte je dijagnostikovana kod 3 pacijenta iz trikuspidne grupe, i ni kod jednog pacijenta iz bikuspidne grupe. Sloboda od neželjenih događaja tokom 15 godina je bila $93 \pm 3\%$ u bikuspidnoj grupi, nasuprot $82 \pm 6\%$ u trikuspidnoj grupi ($P = .2$). Pacijenti sa stenozom bikuspidnog i trikuspidnog aortnog zaliska, sa udruženom blagom do umerenom dilatacijom ascendentne aorte, su izloženi malom riziku za pojavu neželjenih aortnih događaja, tokom 15 godina nakon izolovane zamene aortnog zaliska. Na osnovu ovih nalaza, može se primeniti konzervativni pristup tretmana ascendentne aorte kod pacijenata kojima treba zameniti stenozirani aortni zalistak. Ipak, ovaj zaključak ne treba generalizovati na pacijente sa insuficijentnom bikuspidnom aortnom valvulom, ili kada su prisutni drugi faktori rizika za dilataciju aorte. Autori studije preporučuju minuciozno praćenje pacijenata sa dilatiranom ascendentnom aortom, koji su imali izolovanu zamenu stenoziranog aortnog zaliska.⁵³

Nasuprot ovim studijama, Matsuyama i saradnici su zaključili da je klinički tok pacijenata sa dilatiranom ascendentnom aortom nepredvidljiv i da se nepoželjni događaji mogu desiti i kod pacijenata sa dijametrom aorte $< 5\text{cm}$. Srednji period praćenja je bio $8,1 \pm 3,5$ godina (raspon od 2,3 do 13 godina). Kod 5 bolesnika su zabeležene komplikacije na nivou aorte (1 disekcija aorte, 2 rupture aorte i 2 reoperacije). Ove komplikacije su se dogodile kod bolesnika sa preoperativnim dijametrom aorte od 4,7 - 5,0 cm. Autori su, takođe, zaključili da su pacijenti sa stenozom trikuspidnog aortnog zaliska i blago dilatiranom aortom, takođe izloženi riziku za kasnije komplikacije sa aortom. Shodno tome, autori savetuju preventivnu hirurgiju aorte i aortnog zaliska, čak i kod pacijenata sa blago dilatiranom ascendentnom aortom dijametrom od 4 cm do 5 cm, izuzev kod pacijenata sa visokim operativnim rizikom.⁵⁴ Ergin i saradnici preporučuju liberalniju odluku za simultanu zamenu aortnog zaliska i ascendentne aorte, jer takva strategija značajno poboljšava postoperativnu prognozu u poređenju sa pacijentima sa izolovanom zamenom aortnog zaliska i dilatiranom aortom.⁴⁰

Kodolitsch i saradnici su objavili studiju koja analizira 33 pacijenta sa disekcijom aorte, koja je nastala nakon izolovane operacije aortnog zaliska. Srednja vrednost preoperativnog dijametrom aorte je iznosila 43 ± 10 mm. Multivarijantna analiza je isključila dijametrom aorte kao nezavisni prediktor za disekciju, nakon zamene aortnog zaliska. Dakle, kod pacijenata sa umerenom dilatacijom u vreme zamene aortnog zaliska, dodatni faktori imaju ulogu nastanka kasnije disekcije aorte. Multivarijantna analiza je identifikovala fragilnost zida aorte, aortnu regurgitaciju i istanjenje zida aorte, kao nezavisne prediktore disekcije. Analiza ovih nezavisnih varijabli u vreme zamene aortnog zaliska, omogućuje predikciju rizika nastanka kasnije disekcije aorte.

Pacijentima sa dijametrom aorte ≥ 43 mm u trenutku zamene aortnog zaliska, treba uraditi intraoperativnu procenu faktora rizika za pojavu kasnije disekcije aorte. Fragilnost zida aorte u kombinaciji sa istanjenjem zida aorte ili sa aortnom regurgitacijom, nosi 64% ili 79% verovatnoće za nastanak kasnije disekcije aorte, sa porastom verovatnoće na 96% ukoliko su istovremeno prisutna sva tri prediktora. Dakle, svaki pacijent sa dijametrom

aorte ≥ 43 mm i prisutna najmanje 2 prediktora kasnije disekcije, imao bi korist od profilaktične hirurgije aorte. Udruženo prisustvo ovih prediktora identifikuje oboljenje celog korena aorte, pre nego izolovano oboljenje samog aortnog zaliska. Shodno tome, autori predlažu da hirurški tretman obuhvati ceo koren aorte.²⁵

Gaudino i saradnici su objavili studiju koja je imala za cilj da opiše evoluciju dijametra aorte kod pacijenata sa umerenom poststenotičnom dilatacijom ascendentne aorte (50 do 59 mm) kod kojih je rađena izolovana zamena aortnog zaliska. Svi operisani pacijenti (njih 93) je praćeno u periodu od $14,7 \pm 4,8$ godina nakon operacije, korišćenjem ehokardiografske ili tomografske dijagnostičke procedure. Tokom perioda praćenja, preminulo je 16 pacijenata, a kod dva je urađena reoperacija zbog disfunkcije proteze. Ni jedan pacijent nije imao akutni aortni događaj (ruptura, disekcija, pseudoaneurizma), i ni jedan pacijent nije reoperisan zbog aorte. Nije došlo do značajnog povećanja dimenzija aorte: srednji dijametar aorte je na kraju praćenja bio 57 ± 11 mm, i 56 ± 02 mm preoperativno ($p = NS$). Srednja dinamika ekspanzije ascendentne aorte je $0,3 \pm 0,2$ mm/godini. Autori kontempliraju da je pristup pacijentu sa umerenom poststenotičkom dilatacijom kontroverzan. Kod pacijenata sa oboljenjem vezivnog tkiva, ili bikuspidnim aortnim zaliskom, intrinzična bolest medije krvnih sudova uslovljava zamenu ascendentne aorte. Međutim, kada je dilatacija aorte posledica modifikovanog protoka krvi kroz stenozirani aortni zalistak, a histologija zida krvnog suda je normalna, pretpostavlja se da sama zamena aortnog zaliska može da zaustavi proces dilatacije; u ovim slučajevima je diskutabilno dodavanje zamene aorte proceduri zamene aortnog zaliska. U odsustvu poremećaja vezivnog tkiva, izolovana zamena aortnog zaliska je dovoljna da prevenira ekspanziju aorte, kod pacijenata sa umerenom poststenotičkom dilatacijom ascendentne aorte. Zamenu ascendentne aorte, u ovim okolnostima, treba razmotriti jedino kod izuzetno mladih pacijenata, sa očekivanim dugotrajnim životnim vekom.²⁶

Kretanje korena aorte tokom srčanog ciklusa je dobro poznat fenomen. Izmerena je amplituda pokreta korena aorte od 0 do 22 mm kod pacijenata sa strukturnim oboljenjem srca, kod kojih je aortna regurgitacija prediktor većih vrednosti, dok je hipokinezija i

hipertrofija leve komore udružena sa manjim vrednostima. Beller i saradnici su pokazali na modelu korena aorte, luka aorte i supraaortnih grana, da kretanje korena aorte značajno povećava mehanički stres na zid aorte, i da je moguće odrediti mesto i orijentaciju rascepa u disekciji aorte. Autori su takođe pokazali da veća amplituda pokreta korena aorte izaziva veći mehanički longitudinalni stres na zid ascendentne aorte.

Nađeno je da je longitudinalni stres kritično povećan u ascendentnoj aorti iznad sinotubularnog spoja. Ovo objašnjava najčešću lokalizaciju cirkumferentnog rascepa intime i disekcije aorte. Izgleda da je proksimalno kretanje korena aorte podjednako uticajan faktor rizika za disekciju aorte kao i hipertenzija.

Beller i saradnici su proučavali intenzitet kretanja korena aorte pre i nakon zamene aortnog zaliska. U slučajevima kad je indikacija za operaciju bila insuficijencija aortnog zaliska, kretanje korena aorte je značajno redukovano nakon zamene zaliska. Suprotno ovom nalazu, ustanovljeno je povećanje srednjih vrednosti veličine ekscurzije korena aorte nakon zamene zaliska kod pacijenata sa inicijalnom stenozom aortnog zaliska. Obzirom da je prethodno pokazano da veća amplituda kretanja korena aorte uzrokuje veći longitudinalni stres na zid ascendentne aorte, autori sugerišu da remodelovanje korena aorte nakon zamene stenoziranog aortnog zaliska može da dovede do povećanja mehaničkog stresa zida aorte. Ovaj povećani longitudinalni stres može imati dramatične posledice na istanjeni i fragilni zid aorte.

Uspostavljanje kompetentnosti aortnog zaliska (mehaničkom ili biološkom protezom) dovodi do smanjenja amplitude kretanja korena aorte, kod pacijenata koji su prethodno imali aortnu regurgitaciju. Suprotno ovoj postoperativnoj hronologiji, nakon operacije aortne stenozе, dolazi do povećane amplitude kretanja korena aorte, što, teoretski, može da kreira opasnost od disekcije aorte usled mehaničkog stresa. U svakom slučaju, autori predlažu da se mehaničke implikacije kretanja korena aorte moraju uzeti u obzir kao faktor rizika za disekciju aorte, i da amplitudu kretanja treba pratiti u postoperativnom periodu.⁵⁶

Roberts i saradnici su analizirali histološku strukturu zida aorte, kod pacijenata kojima je zamenjen oboleli aortni zalistak i zamenjena dilatirana aorta. Marker intenziteta histoloških promena u zidu ascendentne aorte je bio stepen gubitka elastičnih vlakana u mediji aorte. Stepenn gubitka elastičnih vlakana u mediji aorte je ispitivan analizom preparata bojjenih Movat tehnikom. Nalaz je gradiran na sledeći način: gradus 0 i 1 reprezentuju odsustvo ili minimalnu fragmentaciju elastičnih vlakana; gradus 4 predstavlja kompletan gubitak elastičnih vlakana u pojedinim delovima medije, u punoj debljini sloja; gradusi 2 i 3 su intermedijerni nalazi. Formirali su dve grupe pacijenata: grupu sa insuficijencijom aortnog zaliska i grupu sa stenozom aortnog zaliska. Rezultati studije su pokazali važnost vrste disfunkcije zaliska (stenoza ili insuficijencija) kao prediktora gubitka elastičnih vlakana u mediji aorte, kod bolesnika sa aneurizmom ascendentne aorte i oboljenjem aortnog zaliska. Pacijenti sa aortnom insuficijencijom kongenitalno izmenjenog zaliska, imali su veći stepen destrukcije elastičnih vlakana u mediji aorte. Iako su ispitivani pacijenti uglavnom imali kongenitalnu malformaciju aortnog zaliska (unikuspidna i bikuspidna valvula) ova studija naglašava važnost prisustva izmenjene histološke strukture zida ascendentne aorte, kod bolesnika sa udruženim oboljenjem aortnog zaliska.²

Bauer i saradnici su objavili studiju morfometrijske analize medije aorte kod bolesnika kojima je urađena zamena bikuspidnog ili trikuspidnog aortnog zaliska. Histološko ispitivanje je obuhvatilo merenje: ukupne debljine medije aorte, debljine elastičnih lamela medije aorte i distance između elastičnih lamela. Studija je pokazala da postoji razlika u histološkim nalazima zida ascendentne aorte, između grupa pacijenata sa bikuspidnim i trikuspidnim aortnim zaliskom. Iako nije bilo razlike u ukupnoj debljini medije aorte, pacijenti sa bikuspidnim zaliskom su imali tanje elastične lamele medije aorte, i veću distancu između elastičnih lamela, u odnosu na pacijente sa trikuspidnim zaliskom. Drugi, značajan nalaz studije je da je povećanje distance između elastičnih lamela u korelaciji sa povećanjem dijametra ascendentne aorte, u obe grupe – i kod pacijenata sa bikuspidnim, i kod pacijenata sa trikuspidnim zaliskom.³

Uprkos novim dijagnostičkim metodama i savršenijim hirurškim tehnikama, 20% bolesnika sa akutnom disekcijom ascendentne aorte umre pre dolaska u bolnicu, 30% umre u bolnici i 20% umre tokom 10 godina nakon otpuštanja iz bolnice.^{57,58} Stopa mortaliteta kod zamene korena aorte i ascendentne aorte je u velikim objavljenim serijama ispod 8%, uprkos relativno velikom procentu bolesnika sa akutnom disekcijom aorte tip A.^{59,60,61,62}

Mortalitet kod bolesnika mlađih od 60 godina i urađenom elektivnom Bentall operacijom iznosio je 0,8%.⁵⁹ Zamena proksimalne aorte ne povećava rizik operacije zamene obolelog aortnog zaliska. Ovaj zaključak podržava preporuku postavljanja nižeg praga za zamenu korena aorte i ascendentne aorte kod bolesnika kojima se operiše oboleli aortni zalistak. Ova strategija ne samo da isključuje mogućnost druge operacije aorte, već se može primeniti bez povećanja rizika aortne valvularne hirurgije.⁶⁰

Prikazane kontroverze ostavljaju veliki prostor za dalja istraživanja i u histološkom i u hirurškom domenu, kao i za studije koje koreliraju oba aspekta - što čini ovo istraživanje.

Koje je odgovore ponudio ovaj rad na pitanja koja su inicirala istraživanje i koji su zaključci izvedeni?

Da li postoje bilo kakve promene u strukturi zida ascendentne aorte koje mogu biti posledica teške stenozе trolisnog aortnog zaliska i njenog hemoreološkog uticaja? Istraživanje je matematički dokazalo da postoji značajno smanjenje debljine zida ascendentne aorte i svih njegovih tunika, kod pacijenata sa stenozom aortnog zaliska. Potvrda ovog nalaza, odnosno reprezentativnosti mesta uzimanja uzorka zida ascendentne aorte, se može naći u radu Girdauskasa i saradnika. Autori su pokazali, korišćenjem magnetne rezonance, da je segment aorte koji je u direktnom kontaktu sa sistolnim transvalvularnim mlazom krvi lociran na velikoj krivini ascendentne aorte kod gotovo svih ispitivanih pacijenata, i da sistolni transvalvularni „jet“ udara u desni-lateralni segment tubularnog dela ascendentne aorte.

Slične histološke promene su opisane ispitivanjem na modelu naglašenih hemodinamskih sila i njihovog uticaja na zid arterija.⁶³

Da li postoji postepena progresija promena u zidu aorte koje su uzrokovane stenozom aortnog zaliska, i da li možemo da ustanovimo sistem gradiranja ovih promena, ili se mogu primeniti postojeći sistemi? Rezultati ove studije jasno determinišu tri histopatološka gradusa sa matematičkom distinkcijom u odnosu na kontrolnu grupu, i između samih gradusa. Sistem za gradiranje po Schlatmannu and Beckeru je primenjiv. Šta više, naša pretpostavka je da ova tri gradusa prate prirodnu evoluciju stenozе aortnog zaliska, i njenog hemodinamskog uticaja na zid aorte. Elastične lamele i interlamelarna vlakna postaju tanja i fragmentisana. Broj lamela se statistički značajno smanjuje sa porastom gradusa, dok se broj interlamelarnih vlakana značajno povećava. Postoji obrazac u prostornoj distribuciji ovih promena u zidu aorte, pošto prvo zahvate unutrašnju mediju. Ovi rezultati su u saglasju sa predhodnim, sličnim, studijama.^{64,65,21}

Da li se mogu identifikovati ireverzibilne promene u zidu ascendentne aorte, kod pacijenata sa teškom stenozom trolisnog aortnog zaliska, ali bez dilatacije aorte? Smatramo da se destruktivne promene u brojnim elastičnim lamelama i dezorganizacija glatkih mišića u gradusu 3, reprezent ireverzibilnih promena.

Da li se mogu razlučiti promene nastale usled starenja, od promena koje su uzrokovane stenozom aortnog zaliska? Ova dilema je vrlo složena. Morfološke i morfometrijske karakteristike elastičnog skeleta se menjaju tokom starenja, što čini arterije sklonim različitim uticajima, uključujući i hemodinamske. Čak je i „perfektna“ unutrašnja torakalna arterija sklona promenama elastičnog skeleta uzrokovanim starenjem.²¹ Nakashima i saradnici su pokazali da se broj fenestracija elastičnih lamela povećava sa starenjem, kao i broj interlamelarnih elastičnih vlakana, njihova ramifikacija i broj njihovih fenestracija.⁶⁴

Svi parametri analizirani u studiji se menjaju statistički značajno sa starenjem. Bilo je od izuzetnog značaja da se dokaže da uočeni gradusi nisu jednostavno efekat starenja.

Dokazali smo da opisane promene postoje u obe grupe pacijenata, mlađih i starijih od 65 godina, naglašene su starenjem, ali nisu isključivo efekat starenja. Propadanje elastičnog skeleta tokom starenja, može se kod pacijenata sa stenozom aortnog zaliska objasniti sinergističkim efektom starenja i stenozom zaliska, na zid aorte, kao i dužim postojanjem stenozе aortnog zaliska kod pacijenata u grupi preko 65 godina.

Dokazano je da je ženski pol povezan sa opsežnijim promenama u grupi sa stenozom aortnog zaliska, u odnosu na kontrolnu grupu. Izgleda da ženski pol i stenoza aortnog zaliska sadejstvuju u istom smeru histopatoloških promena elastičnih lamela i da je aorta pacijenata ženskog pola osetljivija na različite hemodinamske uticaje, kao što je ranije dokazano na modelu aneurizme abdominalne aorte.⁸ Suprotno od ove opservacije, ženski pol kod bikuspidnih aortopatija ima protektivni efekat.⁶⁶

Konačno, da li mogu da se koreliraju histopatološki gradusi sa ehokardiografskim parametrima? Bolest aortnog zaliska je povezana sa dilatacijom ascendentne aorte zbog „hemodinamskog opterećenja uzrokovanog snažnim mlazom“.^{67,68} Konteplativno, veličina dilatacije je povezana sa stepenom turbulencije uzrokovane stenozom zaliska i sa težinom stenozе.¹⁶ Međutim, Linhartova i saradnici su zaključili da ne postoji samostalna povezanost između težine stenozе aortnog zaliska i dijametra aorte, ukazujući da drugi faktori osim same stenozе aortnog zaliska mogu da utiču na ehokardiografske parametre aorte. Naznačili su da geometrija orificijuma aorte, njegov uticaj na distribuciju obrazaca protoka, i histopatološke promene u zidu aorte zahtevaju dalja istraživanja.¹

Korišćenjem multiplih prediktora u okviru regresione analize, pokazane su statistički značajne razlike između gradusa za ultrazvučne parametre AA, SV, STJ, AscA i SVI. Daljom analizom ROC krivulja, uočene su pragovne vrednosti za različite graduse. Gradus 2 je identifikovan kod pacijenata sa AscA > 3,3 cm, dok je gradus 3 identifikovan kod pacijenata sa AscA > 3,5 cm, STJ > 2,9 cm i STJI > 1.

Vrednost dijametra ascendentne aorte ≥ 4 cm je korišćena kao pragovna za definiciju dilatacije ascendentne aorte. U literaturi ne postoji univerzalna, opšteprihvaćena, pragovna mera za dilataciju ascendentne aorte, kod pacijenata svih starosnih grupa i pola. Girdeuskas i saradnici navode u svojim studijama da se ascendentna aorta ≥ 4 cm ili > 22 mm/m² može smatrati dilatiranom.^{24,53} Bauer i saradnici su na osnovu dijametra ascendentne aorte svrstali pacijente u tri podgrupe: (1) pacijenti bez dilatacije ascendentne aorte (dijametar < 38 mm), (2) pacijenti sa umerenom dilatacijom ascendentne aorte (dijametar između 39 i 49 mm), i (3) pacijenti sa teškom dilatacijom ascendentne aorte (dijametar ≥ 50 mm).³ Crawford i saradnici smatraju da se aorta može smatrati dilatiranom ukoliko je dimenzija u nivou sino-tubularnog spoja $> 3,8$ cm.³² Namera da se u prezentovano istraživanje uvede pragovna vrednost od 4 cm, proističe i iz svakodnevne prakse, osećaja, kardiohirurga da ova vrednost zavređuje posebnu pažnju u planiranju hirurške strategije.

Analiziranjem tabele 17 može se zaključiti da u grupi pacijenata sa dilatiranom ascendentnom aortom (dijametar aorte ≥ 4 cm) najveći procenat pacijenata (60%) pripada gradusu 3, a najmanje pacijenata pripada gradusu 1 (6,7%). Sa druge strane, u grupi bolesnika koji imaju izmereni dijametar ascendentne aorte < 4 cm, najmanje pacijenata pripada gradusu 3 (9,7%), a najviše pacijenata pripada gradusu 1 (66,7%). U grupi pacijenata sa dilatiranom ascendentnom aortom (dijametar ≥ 4 cm) dominira gradus 3, koji ima obeležja najintenzivnijih i, verovatno, ireverzibilnih promena. Takođe, na osnovu tabela 18 i 19, uočava se obrazac remodelovanja korena aorte i ascendentne aorte kod pacijenata sa dilatiranom aortom. Vrednosti STJ i STJI su statistički značajno veće u grupi pacijenata sa dilatiranom aortom, u odnosu na pacijente kojima ascendentna aorta nije dilatirana. Može se zaključiti da kod bolesnika sa stenozom trolisnog aortnog zaliska, sa napredovanjem destrukcije elastičnog skelta, dolazi do remodelovanja korena aorte i ascendentne aorte, odnosno, do dilatacija ovih struktura.

Mnogi autori su došli do zaključka da „veličina nije dovoljna“.^{67,68} Ove studije sugerišu da su neophodni drugi parametri za procenu težine histopatoloških defekata u zidu aorte kod pacijenata sa teškom stenozom aortnog zaliska.

Naše istraživanje i njegovi rezultati koreliraju sa studijom Rabkina, Juea i Tsanga.^{69,70} Oni su dokazali ehokardiografski da je, nakon korekcije spram telesne površine, debljina zida u nivou sinusa Valsalvae dobar indikator stresa koji amortizuje zid aorte kod degenerativnih promena aortnog zaliska, čak i u onim slučajevima kad aorta nije dilatirana.

Ovo istraživanje predstavlja simbiozu bazičnih studija i kliničke ekspresije bolesti. Definisana je histološki surogat marker koji ukazuje na tešku, kompleksnu, i verovatno ireverzibilnu promenu u zidu ascendentne aorte. Klinički ekvivalent ovih degenerativnih procesa je promena u dimenziji, odnosno, dilatacija ascendentne aorte. Ako pretpostavimo da je zid ireverzibilno oštećen, logično je da se očekuje progresija dilatacije aorte, i nastanak potencijalno letalnih komplikacija – ruptura aneurizme aorte i/ili akutne disekcije aorte. Radi prevencije ovih događaja, preventivna resekcija, i zamena, dilatirane aorte (u trenutku zamene stenoziranog aortnog zaliska), potpuno je opravdana.

Segment slagalice koji nedostaje, a istovremeno otvara perspektive ovog istraživanja, je odgovor na pitanje: šta se dešava sa aortama teško izmenjenog zida (gradusa 3), dilatiranim, ako se ne zamene? Vizualizacija ovih aorti (nekom od imidžing metoda), u periodu udaljenog praćenja, može da da odgovor na ovo pitanje.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata istraživanja mogu se formulisati zaključci koji se tiču morfoloških karakteristika zida ascendentne aorte kod bolesnika sa degenerativnom stenozom aortnog zaliska, zaključci koji se odnose na korelaciju ehokardiografskih vrednosti dobijenih merenjem korena aorte i ascendentne aorte sa gradacijom histoloških promena u ascendentnoj aorti, kao i zaključci koji se odnose na pacijente sa dilatiranom ascendentnom aortom.

1. Istraživanje je matematički dokazalo da postoji značajno smanjenje debljine zida ascendentne aorte i svih njegovih tunika, kod pacijenata sa stenozom aortnog zaliska.
2. Morfološkom i morfometrijskom analizom histoloških parametara dokazano je postojanje tri različita gradusa degenerativnih promena u zidu ascendentne aorte kod bolesnika sa degenerativnom stenozom aortnog zaliska. Može se zaključiti da postoji postepena progresija promena u zidu aorte, koje su uzrokovane stenozom aortnog zaliska.
3. Propadanje elastičnog skeleta tokom starenja, može se kod pacijenata sa stenozom aortnog zaliska objasniti sinergističkim efektom starenja i stenozom zaliska.
4. Korišćenjem multiplih prediktora u okviru regresione analize, pokazane su statistički značajne razlike između gradusa za ultrazvučne parametre AA, SV, STJ, AscA i SVI. Daljom analizom ROC krivulja, uočene su pragovne vrednosti za različite graduse. Gradus 2 je identifikovan kod pacijenata sa AscA > 3,3 cm, dok je gradus 3 identifikovan kod pacijenata sa AscA > 3,5 cm, STJ > 2,9 cm i STJI > 1.
5. U grupi pacijenata sa dilatiranom ascendentnom aortom (dijametar \geq 4 cm) dominira gradus 3, koji ima obeležja najintenzivnijih i, verovatno, ireverzibilnih promena.
6. Vrednosti STJ i STJI su statistički značajno veće u grupi pacijenata sa dilatiranom aortom, u odnosu na pacijente kojima ascendentna aorta nije dilatirana.

7. Može se zaključiti da kod bolesnika sa stenozom trolisnog aortnog zaliska, sa napredovanjem destrukcije elastičnog skeleta, dolazi do remodelovanja korena aorte i ascendentne aorte, odnosno, do dilatacija ovih struktura.
8. U svetlu gore navedenih zaključaka, ovo istraživanje preporučuje simultanu zamenu ascendentne aorte i stenoziranog trolisnog aortnog zaliska, kod bolesnika kojima je preoperativna dimenzija ascendentne aorte ≥ 4 cm.

7. LITERATURA

1. Linhartová K, Beránek V, Šefrna F, Hanisová I, Sterbáková G, Pesková M. Aortic stenosis severity is not a risk factor for poststenotic dilatation of the ascending aorta. *Circ. J* 2007; 71, 84-88.
2. Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, Filardo G, Hebel RF Jr, Henry AC, Matter GJ, Hamman BL. Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm. *Circulation* 2011; 123: 896-903.
3. Bauer M, Pasic M, Meyer R, Goetze N, Bauer U, Siniawski H, Hetzer R. Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:58-62
4. Bechtel JFM, Noack F, Sayk F, Erasmi AW, Bartels C, Sievers HH. Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. *J Heart Valve Dis* 2003; 12: 54-61.
5. Nakashima Y, Shiokawa Y, Sueishi K. Alterations of elastic architecture in human aortic dissecting aneurysm. *Laboratory Investigation* 1990; 62: 751-759.
6. Agozzino L, Santè P, Ferraraccio F, Accardo M, De Feo M, De Santo LS, Nappi G, Agozzino M, Esposito S. Ascending aorta dilatation in aortic valve disease: morphological analysis of medial changes. *Heart Vessel* 2006; 21: 213 – 220.
7. Labudović Borović M, Borović S, Marinković-Erić J, Todorović V, Puškaš N, Kočica M, Radak Đ, Lačković V. A comprehensive morphometric analysis of the internal thoracic artery with emphasis on age, gender and left-to-right specific differences. *Histol Histopathol* 2013; 28: 1299-1314.
8. Labudović Borović M, Borović S, Radak Đ, Marinković-Erić J., Maravić-Stojković V, Vučević D, Stojšić Z, Milićević Ž, Čolić M. Morphometric Model of Abdominal Aortic Aneurysms and the Significance of the Structural Changes in the Aortic Wall for Rupture Risk Assessment, In: Fischhof D and Hatig F, editors. *Aortic Aneurysms: Risk factors, Diagnosis, Surgery and Repair*. Hauppauge, New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2013; 81-117.

9. Anderson H.R. ANATOMY: Clinical anatomy of the aortic root. *Heart* 2000;84:670-673.
10. Yacoub MH, Kilner PJ, Birks EJ, Misfeld M. The aortic outflow and root: a tale of dynamism and crosstalk. *Ann Thorac Surg* 1999;68:(3 Suppl)S37-43.
11. Cheng A, Dagum P, D. Miller C. Aortic root dynamics and surgery: from craft to science. *Phil. Trans. R. Soc. B* (2007)362, 1407-1419.
12. Maron K, Yacoub MH, Polak JM, et al. Innervation of human atrioventricular and arterial valves. *Circulation* 1996;94:368-75.
13. Chester AH, Misfeldt M, Yacoub MH. Receptor mediated contraction of aortic valve leaflets. *J Heart Valve Dis* 2000;9:250-255.
14. Bellhouse BJ, Bellhouse FH. Fluid mechanics of the aortic root with application to coronary flow. *Nature* 1968;219:1059-61.
15. Fawcett D. Blood and lymph vascular systems. In: *A Textbook of Histology*, Fawcett D, ed. Philadelphia, WB Saunders Company, Philadelphia,1986, pp. 367-406.
16. Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. *Functional Histology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London Melburn and New York, 1987.
17. Rhodin JAG. Cardiovascular system. In: *Histology. A Text and atlas*. New York Oxford University Press, London Toronto 1974, pp. 332-70.
18. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. *Histology. A Text and Atlas*. Williams and Wilkins, Baltimore 1995; pp. 302-30.
19. Nishimura RA, 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
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH and Members of the Chamber Quantification Writing Group. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the

- European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.
21. Labudović Borović M, Borović S, Perić M, Vuković P, Marinković J, Todorović V, Radak Đ, Lačković V. The internal thoracic artery as a transitional type of artery: a morphological and morphometric study. *Histol Histopathol* 2010; 25: 561-576.
 22. Schlatmann TJM, Becker AE. Histological changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977; 39: 13-20.
 23. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, Miner PD. Structural Abnormalities of Great Arterial Walls in Congenital Heart Disease: Light and Electron Microscopic Analyses. *Circulation* 2001;103: 393-400.
 24. Girdauskas E, et al. Functional aortic root parameters and expression of aortopathy in bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1786-96.
 25. Kodolitsch Y, et al. Predictors of proximal aortic dissection at the time of aortic valve Replacement. *Circulation*. 1999;100[suppl II]:287–294.
 26. Gaudino M, Anselmi A, Morelli M, Pragliola C, Tsiopoulos V, Glieca F, Possati G. Aortic expansion rate in patients with dilated post-stenotic ascending aorta submitted only to aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 581-584.
 27. Hannuksela M, Lundqvist S, Carlberg B. Thoracic aorta: dilated or not? *Scand Cardiovasc J*. 2006;40:175– 8.
 28. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:1060–6.
 29. Lin F, et al. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: age- and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2008; 2, 298–308.
 30. Saura D, et al. Two-dimensional transthoracic echocardiographic normal reference ranges for proximal aorta dimensions: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;18(2):167-179.

31. Hiratzka LF, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010; 121(13):e266-369.
32. Crawford MH, Roldan CA. Prevalence of aortic root dilatation and small aortic roots in valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2001; 87(11):1311-3.
33. Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012; 33(19):2451-96.
34. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965–76.
35. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder B. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;26:914–20.
36. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169–77.
37. Borger MA, Preston M, Ivanov J, Fedak PW, Davierwala P, Armstrong S et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:677–83.
38. Bonow RO, et al. ACC/AHA 2006 guidelines 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 (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006; 114(5):e84-231.

39. Lindsay J Jr., Beall AC Jr., DeBakey ME. Diagnosis and treatment of diseases of the aorta. In: Schlant R, Alexander RW, editors. Hurst's The Heart. 9th edition. New York, NY: McGraw Hill, 1998:2461– 82.
40. Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, Lansman SL, McCullough JN, Galla JD, Griep RB. Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how? *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1834 -1839
41. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:470–522.
42. Ferencik M, Pape LA. Changes in size of ascending aorta and aortic valve function with time in patients with congenitally bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2003;92:43– 6.
43. Bonow RO, Cheitlin M, Crawford M, Douglas PS. 36th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 3: Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;14:1334–40.
44. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335– 41.
45. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Twodimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64:507–12.
46. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms:Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991;13:452– 8.
47. McDonald ML, Smedira NG, Blackstone EH, Grimm RA, Lytle BW, Cosgrove DM. Reduced survival in women after valve surgery for aortic regurgitation: effect of aortic enlargement and late aortic rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1205–12.

48. Borger MA, Preston M, Ivanov J, et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:677– 83.
49. Nishimura RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(23):2440-92.
50. Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M, Tsujita-Kuroda Y, Bando K, Kobayashi J, Yamagishi M, Kitakaze M, Kitamura S, Miyatake K. Failure to prevent progressive dilatation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparisons with tricuspid valve. *Circulation* 2003; 108: II291-II294.
51. Andrus BW, O'Rourke DJ, Dacey LJ, Palac RT. Stability of ascending aortic dilatation following aortic valve replacement. *Circulation* 2003; 108: II295-299.
52. Botzenhardt F, Hoffmann E, Kemkes BM, Gansera B. Determinants of ascending aortic dimensions after aortic valve replacement with a stented bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2007; 16: 19-26.
53. Girdauskas E, et al. Long-term prognosis of ascending aortic aneurysm after aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:276-82.
54. Matsuyama K, Usui A, Akita T, Yoshikawa M, Murayama M, Yano T, Takenaka H, Katou W, Toyama M, Okada M, Sawaki M, Ueda Y. Natural history of a dilated ascending aorta after aortic valve replacement. *Circ J*;69: 392-396.
55. Beller JC, et al. Aortic root motion remodeling after aortic valve replacement – implications for late aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7: 407–411.
56. Beller JC, et al. Role of Aortic Root Motion in the Pathogenesis of Aortic Dissection. *Circulation*. 2004;109:763-769.
57. Christian Olsson, MD; Stefan Thelin, MD, PhD; Elisabeth Ståhle, MD, PhD; Anders Ekbom, MD, PhD; Fredrik Granath, PhD. Thoracic Aortic Aneurysm and

- Dissection: Increasing Prevalence and Improved Outcomes Reported in a Nationwide Population-Based Study of More Than 14 000 Cases From 1987 to 2002. *Circulation*. 2006;114:2611-2618.
58. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, Evangelista A, Fattori R, Suzuki T, Oh JK, Moore AG, Malouf JF, Pape LA, Gaca C, Sechtem U, Lenferink S, Deutsch HJ, Diedrichs H, Marcos y Robles J, Llovet A, Gilon D, Das SK, Armstrong WF, Deeb GM, Eagle KA. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000; 283: 897-903.
 59. Ergin MA, et al. Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how? *Ann Thorac Surg* 1999;67:1834-1839.
 60. Stalder M, et al. Aortic Root Replacement Does Not Affect Outcome and Quality of Life. *Ann Thorac Surg* 2007;84:775-781.
 61. Sioris T, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM. Clinical outcomes after separate and composite replacement of the aortic valve and ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:260–5.
 62. Brandt M, Abdelkerim S, Clemm S, Böning A, Cremer J. Composite valve graft versus separate aortic valve and ascending aortic replacement. *Cardiology* 2004;102:156–9.
 63. Masuda H, Zhuang YJ, Singh TM, Kawamura K, Murakami M, Zarins CK, Glagov S. Adaptive Remodeling of Internal Elastic Lamina and Endothelial Lining During Flow-Induced Arterial Enlargement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 2298 – 2307.
 64. Nakashima Y, Shiokawa Y, Sueishi K. Alterations of elastic architecture in human aortic dissecting aneurysm. *Laboratory Investigation* 1990; 62, 751-759.
 65. Agozzino L, Ferraraccio F, Esposito S, Trocciola A, Parente A, Della Corte A, De Feo M, Cotrufo M. Medial degeneration does not involve uniformly the whole ascending aorta: morphological, biochemical and clinical correlations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 675-682.

66. Della Corte A, Bancone C, Dialetto G, Covino FE, Manduca S, D'Oria V, Petrone G, De Feo M, Nappi G. Towards an individualized approach to bicuspid aortopathy: different valve types have unique determinants of aortic dilatation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45: e118-124.
67. Robiscek F. Editorial: Bicuspid versus tricuspid aortic valves. *J Heart Valve Dis* 2003;12: 52-53.
68. Glower DD. Indications for ascending aortic replacement. Size alone is not enough. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 585-586.
69. Rabkin SW, Jue J, Tsang MY. Aortic valve sclerosis is associated with an echocardiographically determined thinner aortic wall. *J Heart Valve Dis* 2006;15: 158-164.
70. Borovic S et al., Natural history of aortic wall changes in adults with degenerative tricuspid aortic valve stenosis: morphometric proofs and implications for echocardiography. *Vojnosanitetski preglod*, 2017; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170317082B>.

SPISAK SKRAĆENICA

AA – aortni anulus

ACCF – fondacija američkog udruženja kardiologa

ACC – američko udruženje kardiologa

AHA – američko udruženje za srce

AscA – ascendentna aorta

AscA/AA – indeks ascendentna aorta/aortni anulus

CT – kompjuterizovana tomografija

EKG - elektrokardiogram

MDCT – multidetektorska kompjuterizovana tomografija

MR – magnetna rezonanca

pSTJ – očekivani dijametar u nivou sino-tubularnog spoja

pSV - očekivani dijametar u nivou sinusa Valsalve

STJ – sino tubularni spoj (junkcija)

STJ/AA – indeks sino-tubularni spoj/aortni anulus

STJ/pSTJ – indeks dobijen iz količnika vrednosti STJ i pSTJ

SV – sinus Valsalvae

SVI – indeks u nivou sinusa Valsalvae (dobijen iz količnika vrednosti SV i pSV)

BIOGRAFIJA AUTORA

Saša Borović je rođen 02.09.1967.godine u Beogradu.

Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, 1994.godine.

Magistarsku tezu „Korelacije između ehokardiografskih parametara i histoloških promena u zidu ascendentne aorte kod bolesnika sa degenerativnom stenozom aortne valvule”, je odbranio 2009.godine.

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu donelo je 2012. godine odluku da mu se odobrava izrada doktorske disertacije: „Određivanje preoperativnih ultrazvučnih parametara kao prediktora za istovremenu operaciju degenerativne stenozе aortnog zaliska i dilatirane ascendentne aorte“.

Specijalistički ispit iz opšte hirurgije položio je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2000.godine.

Užu specijalizaciju iz kardiohirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu stekao je 2011.godine. Rad uže specijalizacije nosi naziv: „Lečenje duboke sternalne infekcije transpozicijom omentalnog režnja”.

Na osnovu odluke Izbornog veća Medicinskog fakulteta br. 522/2 od 15.10.2014. godine, izabran je u zvanje kliničkog asistenta za užu Naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom (opšta hirurgija – kariohirurgija), na period od tri godine počev od 16.10.2014. god.

Usavršavao se u oblasti adultne kardiohirurgije, a posebno u oblasti hirurškog lečenja terminalne srčane slabosti, u Poljskoj, Italiji i Sjedinjenim Američkim Državama.

Postao je laureat ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) fellowship grant-a “Branislav Radovancevic”, 2009.godine. Prvi je dobitnik ovog granta.

Imao je jednogodišnje usavršavanje na poziciji Research Fellow in Transplant Research, Cardiac Transplantation/Mechanical Circulatory Support, Houston, Texas, tokom 2009/10.godine.

Bio je program direktor i glavni organizator “Četvrtog međunarodnog foruma o srčanoj slabosti – Branislav Radovančević”, 2011.godine, koji je održan u Beogradu organizaciji Instituta za kardiovaskularne bolesti “Dedinje”, Texas Heart Institute i Univerzitetskog kliničkog centra –Ljubljana.

Rešenjem Ministarstva zdravlja Republike Srbije imenovan je 2012.godine u Republičku stručnu komisiju za transplantaciju srca.

Rešenjem Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje postaje 2013.godine član Stručnog tima za unapređenje transplantacije organa.

Zahvalnicu za izvanredan doprinos unapređenju znanja najboljih studenata Medicinskog fakulteta dobija 2012.godine. Zahvalnicu dodeljuje Studentski parlament Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Imenovan je 2011.godine da koordiniše realizaciju Medical Student Advancement Program između Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Serbian-American Chamber of Commerce Houston. Jedan je od osnivača i počasni je član alumnija ovog programa.

Osnivač je i prvi predsednik Srpskog udruženja za lečenje rana (2006.godine).

Član je sledećih udruženja: Srpskog lekarskog društva, Udruženja kardiorakalnih hirurga Srbije, Udruženja kardiovaskularnih hirurga Srbije, Srpskog udruženja za lečenje rana, European Wound Management Association, International Society for Heart and Lung Transplantation.

Od 1996.godine radi na Klinici za kardiohirurgiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“.

Stanovnik je Beograda i otac dve kćerke.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Saša Borović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Određivanje preoperativnih ultrazvučnih parametara kao prediktora za istovremenu operaciju degenerativne stenozе aortnog zaliska i dilatirane ascendentne aorte“

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 14.07.2017.god.

S. Borović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Saša Borović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Određivanje preoperativnih ultrazvučnih parametara kao prediktora za istovremenu operaciju degenerativne stenozne aortne i dilatirane ascendentne aorte“

Mentor prof. dr Predrag Milojević

Potpisani Saša Borović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 14.07.2017.god.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

„Određivanje preoperativnih ultrazvučnih parametara kao prediktora za istovremenu operaciju degenerativne stenozе aortnog zaliska i dilatirane ascendentne aorte“

koja je moje autorsko delo.

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

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

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 14.07.2017.god.



P. Borović