



UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Sergej M. Prijć

**Komparativna analiza rezultata
perkutane transluminalne balon dilatacije
i hirurške komisurotomije
kongenitalne valvularne stenoze aorte**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2015



UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Sergej M. Prijic

**Percutaneous transluminal balloon dilation
and surgical valvotomy
comparative analysis
in congenital aortic valve stenosis**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2015

PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

MENTOR:

Profesor doktor Jovan Košutić

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić"

Naučna oblast: pedijatrija (pedijatrijska kardiologija)

ČLANOVI KOMISIJE:

Docent doktor Vladislav Vukomanović - predsednik komisije

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić"

Naučna oblast: pedijatrija (pedijatrijska kardiologija)

Docent doktor Mila Stajević

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić"

Naučna oblast: hirurgija (pedijatrijska kardiohirurgija)

Profesor doktor Jasmina Knežević

Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

Klinički centar Kragujevac – Klinika za pedijatriju

Naučna oblast: pedijatrija (pedijatrijska kardiologija)

DATUM ODBRANE DOKTORSKE DISERTACIJE:

Beograd, 2015. godine

ZAHVALNICA

Za izradu doktorske disertacije dugujem zahvalnost:

Svojim učiteljima profesoru doktoru Jovanu Košutiću i docentu doktoru Vladislavu Vukomanoviću na ukazanom poverenju, nesebičnim savetima i neprocenjivom iskustvu koje sam stekao u radu sa njima; docentkinji doktorki Mili Stajević na izuzetnoj predanosti i entuzijazmu u lečenju kardiohirurških bolesnika; profesoru doktoru Predragu Miniću na vizionarskim projekcijama koje su značajno uticale na moja akademska usmerenja; saradnicima iz kardiološke službe i službe za kardiohirurgiju Instituta, sestrama Ljiljani, Anđelki, Bojani i Jeleni na suštinskoj pomoći u svakodnevnom radu; profesorki doktorki Vladislavi Nedeljković i profesoru doktoru Rudolfu Papiću na uspostavljanju čvrstih temelja pedijatrijske kardiologije u Srbiji; kolegama iz Instituta za majku i dete na ogromnoj energiji i „timskom duhu“ uložanim u svrhu poboljšanja zdravlja dece;

Prijateljima na strpljenju i razumevanju;

Ocu i majci na smernom autoritetu, istrajnoj motivaciji i, uključujući suprugine roditelje, bezrezervnoj podršci;

Bratu, koji je moj veliki oslonac;

Onima koji su moja java i moj san – Sari, Andreji i Nađi; mojim anđelima – bez kojih sve ovo ništa ne bi vredelo.

Veliko hvala!

*“Kada gledamo svijet oko nas, prirodu,
zadivljeni smo njenom ljepotom i veličinom.
Svaka stvar koju primjetimo,
ma koliko sićušna bila
predstavlja svijet za sebe
i ona kao čitava vasiona,
čija se materija i sile podvrgavaju određenim zakonima
i čije posmatranje ispunjava osećajem začuđenosti,
neodoljivo nas tjera na razmišljanje i istraživanje.”*

Nikola Tesla

Andreji u čast
Sari i Nađi u nasleđe

KRATAK REZIME

Komparativna analiza rezultata perkutane transluminalne balon dilatacije i hirurške komisurotomije kongenitalne valvularne stenozе aorte

Uvod. Kongenitalna valvularna stenozа aorte predstavlja urođeno suženje aortnog ušća, koje ima prevalenciju od 2,4-4,7 na 10.000 živorođene dece i čini 2,2-5,7% od ukupnog broja urođenih srčanih mana. U većini slučajeva ova mana je povezana sa dvolisnim aortnim zalistkom. Bolest je određena stepenom stenozе, koja u odnosu na transvalvularni gradijent pritiska može da bude blaga (<50 mm Hg), umerena (50-75 mm Hg) i teška (>75 mm Hg). Kongenitalnu valvularnu stenozu čine dva klinička oblika bolesti: klasična forma (90% bolesnika) i kritična novorođenačka stenozа aorte (10% bolesnika). Ehokardiografski pregled predstavlja metodu izbora za dijagnozu ove mane. Intervencija po tipu perkutane transluminalne balon dilatacije (BD) ili hirurške komisurotomije (HK) je indikovana kod jedne trećine bolesnika sa kongenitalnom valvularnom stenozom aorte. Ove intervencije se izvode s ciljem prevencije progresivne disfunkcije leve komore i iznenadne srčane smrti, a tretirani bolesnici imaju dugoročno preživljavanje. Prognoza bolesnika sa nekritičnom aortnom stenozom je bolja u odnosu na novorođenčad sa kritičnom formom bolesti. Do sada je učinjeno samo nekoliko studija sa ciljem poređenja rezultata BD i HK, koje su imale ili kratkoročno praćenje ili su obuhvatale bolesnike sa kritičnom aortnom stenozom. Jedina studija sa dugoročnim praćenjem bolesnika i posebnim osvrtom na nekritičnu (klasičnu) formu bolesti je pokazala mnogo bolje rezultate nakon HK.

Cilj rada. Cilj rada je bio da se analiziraju rezultati BD i HK kongenitalne valvularne stenozе aorte nakon dugoročnog praćenja, koje je obuhvatilo period do 24 godine nakon učinjenih intervencija. Glavni cilj studije je podrazumevao analizu promene gradijenta pritiska i stepena aortne regurgitacije tokom vremena, procenu ranog i kasnog preživljavanja, kao i potrebu za naknadnim intervencijama.

Materijal i metode. Studija je urađena u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije, tercijarnom centru za lečenje i ispitivanje bolesti srca i krvnih sudova. Analiziran je period od februara 1987 do jula 2013 (26,5 godina). Učinjene

su ukupno 74 intervencije (44 BD i 30 HK). Dvanaest obolelih sa kritičnom aortnom stenozom, hipoplazijom leve komore i dominantnom subvalvularnom stenozom je isključeno iz analize, a studija je obuhvatila 62 intervencije kod bolesnika sa nekritičnom (klasičnom) formom oboljenja (39 BD i 23 HK).

Rezultati. Prosečan uzrast obolelih je bio $7,0 \pm 5,3$ godina (1,3 meseci do 17 godina) u vreme BD i $2,5 \pm 4,2$ godina (1,2 meseci do 15 godina) pri HK. Iako, su bolesnici sa balon dilatacijom bili stariji, nije postojala razlika između grupa u odnosu na pol, gradijent pritiska, stepen aortne regurgitacije i morfologiju zalisaka. Uspešno je izvedeno 35/39 BD i 20/23 HK. Tri bolesnika nisu preživela rani period nakon hirurškog tretmana ($p = 0,047$). Rani i kasni rezultati učinjenih intervencija, sa izuzetkom trajanja hospitalizacije, su bili slični u obe grupe. Značajno smanjenje gradijenta pritiska i povećanje stepena aortne regurgitacije je registrovano nakon učinjenih procedura. Invazivni (peak to peak) gradijent pritiska je smanjen za $60,1 \pm 20,3\%$ nakon BD, a nakon HK nije određivan. Redukcija gradijenta pritisaka, određenog Dopplerovom ultrazvučnom metodom, je bila značajna ($p < 0,001$) i slična ($p = 0,211$) posle balon dilatacije ($38,8 \pm 7,5$ mm Hg; $46,6 \pm 5,8\%$) i nakon hirurškog tretmana ($45,6 \pm 1,3$ mm Hg; $50,1 \pm 16,6\%$). Takođe, slično ($p = 0,385$) blago ($p < 0,01$) povećanje aortne insuficijencije je registrovano u obe grupe ispitanika (0,5+ (IQR: 0-1) i 1+ (IQR: 0-1,5)). Prosečno kliničko praćenje je iznosilo $7,0 \pm 5,4$ (do 18,8) godina i $9,0 \pm 8,0$ (do 23,9) godina posle BD i HK. Ultrazvučno praćenje nakon uspešnih intervencija je iznosilo $6,6 \pm 5,3$ (do 18,7) godina posle interventnog tretmana i $9,9 \pm 6,4$ (do 22,3) godina u hirurškoj grupi. Povećanje gradijenta pritiska, tokom praćenja, je registrovano samo grupi sa interventnim kardiološkim pristupom ($p = 0,001$) i posebno je bilo izraženo pri praćenju dužem od 10 godina ($p = 0,020$). Značajno povećanje stepena aortne regurgitacije je registrovano pri praćenju bolesnika dužem od 15 godina posle BD ($p = 0,007$) i HK ($p = 0,009$). Nije registrovana razlika između grupa sa BD i HK u odnosu na dugoročnu srčanu funkciju procenjenu na osnovu ehokardiografskog pregleda (dijametar leve komore na kraju dijastole i sistole, ejekciona frakcija, frakciono skraćanje, debljina međukomorske pregrade i zadnjeg zida leve komore, veličina leve pretkomore i dijastolna funkcija leve komore), elektrokardiografije i radiografije. Tokom praćenja, veličina leve komore je u najvećoj meri bila zavisna

od stepena aortne insuficijencije, stepen hipertrofije leve komore od gradijenta pritiska, a sistolna funkcija od dužine praćenja bolesnika. Preživljavanje bez naknadne intervencije je bilo 12,0 (95% CI: 9,3–14,7) godina nakon BD i 14,5 (95% CI: 10,0–18,9) godina posle HK ($p = 0,733$), a preživljavanje bez zamene aortnog zalistka 15,2 (95% CI: 12,5–17,9) i 17,4 (95% CI: 13,1–21,7) godina ($p = 0,877$). Bolesnici sa rezidualnim gradijentom pritiska određenim ultrazvučnom Dopplerovom metodom ≤ 50 mm Hg (koji je odgovarao invazivno izmerenom peak to peak gradijentu ≤ 31 mm Hg) nakon balon dilatacije su imali duže odsustvo potrebe za reintervencijom, dok je tendencija ka kraćem odsustvu potrebe za reintervencijom registrovana kod bolesnika sa umerenom aortnom regurgitacijom posle BD. Analiza, u grupi hirurških bolesnika, je pokazala značajno duže preživljavanje bez reintervencije kod bolesnika sa odsutnom/trivijalnom aortnom regurgitacijom pre intervencije ($p = 0,036$, OR: 0,12 (95% CI: 0,02–0,87)).

Zaključak. BD i HK kod bolesnika sa nekritičnom (klasičnom) kongenitalnom valvularnom stenozom aorte, imaju uporedive neposredne i dugoročne efekte. Balon dilatacija je manje invazivna procedura, sa manje značajnim ranim komplikacijama, kraćom hospitalizacijom i odsustvom potrebe za ponavljanim torakotomijama. Međutim, dugoročni rezultati su delimično bolji posle hirurškog tretmana sa nesignifikantno boljim preživljavanjem bez naknadne intervencije tj. bez zamene aortnog zalistka. Dodatne prospektivne randomizovane studije sa posebnom analizom bolesnika sa kritičnom i nekritičnom kongenitalnom valvularnom stenozom aorte su neophodne za uspostavljanje konsenzusa u vezi sa inicijalnim tretmanom.

Ključne reči: kongenitalna valvularna stenoz aorte, balon dilatacija, hirurška komisurotomija

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: kardiologija

SHORT SUMMARY

Percutaneous transluminal balloon dilation and surgical valvotomy comparative analysis in congenital aortic valve stenosis

Background. Congenital aortic valve stenosis is narrowing and obstruction between left ventricle and aorta, which occurs due to valvular thickening and commissural splicing. The frequency of aortic stenosis is 2.4-4.7 per 10.000 live births, which includes 2.2-5.7% of the total number of congenital heart defects, with male to female ratio of 3-4:1. Bicuspid aortic valve is present in 1% of the general population, and usually is associated with this defect. Associative structural abnormalities of the heart (i.e. persistent ductus arteriosus, coarctation of the aorta, ventricular septal defect) are registered in 20% of patients. Degree of stenosis determines clinical features. Depend on the transvalvular peak to peak pressure gradient, stenosis can be mild (<50 mm Hg), moderate (50-75 mm Hg) and severe (>75 mm Hg). There are two clinical forms of the congenital valvular aortic stenosis: classical form (90% of patients) and critical neonatal disease (10% of patients). Echocardiographic examination is the most important method in diagnosis. One third of patients need intervention, either transcatheter percutaneous balloon aortic valvoplasty (BAV) or surgical aortic valvotomy (SAV). These interventions prevent progressive left ventricular dysfunction, and treated patients have long-term survival. Prognosis in patients with non-critical aortic stenosis is better than in newborns with critical aortic stenosis. There are few reports comparing BAV with SAV results, either with only a short-term follow up or without exclusion of critically ill newborns. The only long-term study on BAV and SAV comparison in patients with non-critical aortic stenosis showed much more favorable results after surgery.

Aim. The aim of the study was to review long-term results of BAV and SAV for non-critical congenital valve stenosis, after up to 24 years of follow-up. Main objectives were to analyze pressure gradient and aortic regurgitation over time, and to compare early and late survival and freedom from reinterventions.

Methods. Study was conducted at Mother and Child Health Institute of Serbia, tertiary referral centre for congenital heart disease and reflected period from February 1987 to July 2013. During the study period, 74 consecutive interventions were performed (44 BAVs and 30 SAVs). Sixty-two patients/interventions were included in the study (39 and 23 respectively).

Results. Mean age of patients was 7.0 ± 5.3 years (1.3 months to 17 years) at the time of BAV, and 2.5 ± 4.2 years (1.2 months to 15 years) at SAV. Although BAV patients were older, there was no difference between groups according to sex, valve function, morphology, early and late follow up results, with exception to hospitalization period. An optimal outcome was registered in 35/39 BAVs and 20/23 SAVs. Three patients did not survive early period after surgery ($p = 0.047$). Significant pressure gradient reduction and aortic regurgitation increment were registered after procedures. Peak to peak gradient decreased significantly after BAV ($60.1 \pm 20.3\%$, $p < 0.001$). Invasive gradient measurement after SAV was not routinely performed. Peak instantaneous gradient significant reduction ($p < 0.001$) was similar ($p = 0.211$) in BAV (38.8 ± 7.5 mm Hg, $46.6 \pm 5.8\%$) and SAV group (45.6 ± 1.3 mm Hg, $50.1 \pm 16.6\%$). In addition, similar mild aortic insufficiency increment ($p = 0.385$) was registered in both groups (0.5+ (IQR: 0–1), $p < 0.001$; and 1+ (IQR: 0–1.5), $p = 0.004$, respectively). Follow up period was 7.0 ± 5.4 (up to 18.8) years after BAV and 9.0 ± 8.0 (up to 23.9) years in the surgical group (ultrasonographic follow-up after interventional success was 6.6 ± 5.3 (up to 18.7) years and 9.9 ± 6.4 (up to 22.3) years respectively). Follow-up pressure gradient rose only in the BAV group ($p = 0.001$), and was emphasized after 10 year-follow up ($p = 0.020$). Significant aortic insufficiency progression was registered after 15 years of follow up in both groups ($p = 0.007$ and $p = 0.009$ respectively). There was no difference between BAV and SAV groups with respect to long-term echocardiographic heart function parameters. Following positive relations were showed: regurgitation grade with the left ventricular end-diastolic diameter, gradient pressure either with interventricular septum or left ventricular posterior wall diameter, and follow-up period (in the BAV group) with fractional shortening and ejection fraction. Electrocardiographic changes, radiographic cardiothoracic ratio and need for medicament treatment were similar in the BAV and SAV groups

during the follow-up. Reintervention-free survival was 12.0 (95% CI: 9.3–14.7) years after BAV and 14.5 (95% CI: 10.0–18.9) in the SAV group ($p = 0.733$), and survival without aortic valve replacement was 15.2 (95% CI: 12.5–17.9) and 17.4 (95% CI: 13.1–21.7) years respectively ($p = 0.877$). Patients with residual peak instantaneous gradient of ≤ 50 mm Hg (which correlated with peak to peak gradient of ≤ 31 mm Hg) after BAV had longer freedom from reintervention on the multivariate analysis. Additionally, trend toward significant shorter freedom from reintervention after BAV was showed in patients with moderate aortic regurgitation. Univariate analysis in the SAV group showed significantly longer reintervention free survival in patients with none/trivial aortic regurgitation before surgery ($p = 0.036$, OR: 0.12 (95% CI: 0.02–0.87)).

Conclusion. BAV and SAV in patients with congenital aortic stenosis are very comparable in both early and late follow-up results. BAV is a less invasive procedure, with less important early complications, shorter hospitalization, and avoided repeated thoracotomy. However, long-term results are slightly better after surgery with somewhat prolonged reintervention and aortic valve replacement free survival. The additional prospective randomized studies on separate analyses of patients with both critical and non-critical aortic stenosis, are required for establishing consensus about the initial treatment.

Key words: congenital aortic valve stenosis, children, balloon valvuloplasty, surgical valvulotomy

Science topic: medicine

Close science topic: cardiology

SADRŽAJ

1. Aortna stenoza (uvod)	1
1.1. Patologija i patofiziologija	3
1.2. Klinička slika	7
1.3. Dijagnoza	8
1.4. Diferencijalna dijagnoza	15
1.5. Terapijski pristup	16
2. Ciljevi istraživanja	23
3. Materijal i metode	25
4. Rezultati	32
4.1. Ispitanici	33
4.2. Funkcionalnost zaliska	36
4.3. Tehnički detalji intervencija	40
4.4. Neposredni rezultati	42
4.5. Rana restenoza posle balon dilatacije	51
4.6. Prediktori rezultata BD i HK	54
4.7. Praćenje gradijenta pritiska i aortne regurgitacije	59
4.8. Praćenje funkcije srca	69
4.9. Kliničko praćenje	79
4.10. Stanje pri zadnjem kontaktu	82
5. Diskusija	97
6. Zaključak	113
Literatura	119
Skraćenice	140
Biografija	141
Prilozi	142

Aortna stenoza (uvod)

1.

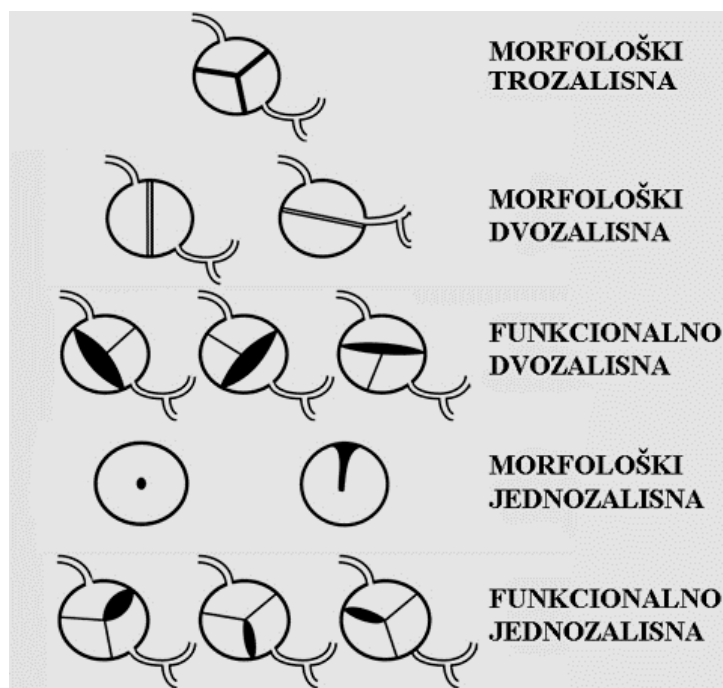
Kongenitalna valvularna stenoza aorte (KVSA) je urođena srčana mana, koja nastaje usled zadebljanja kuspisa i srastanja komisura, što uzrokuje nepotpuno otvaranje zalistaka tokom sistole i stvara otpor protoku krvi (1). Učestalost ovog oboljenja je 2,4-4,7 na 10.000 živorođene dece, što obuhvata 2,2-5,7% od ukupnog broja urođenih srčanih mana (2, 3). Zastupljenost muške dece s ovom manom je 3-4 puta veća nego zastupljenost ženske dece (4). U 75% slučajeva KVSA je povezana sa dvolisnim aortnim zaliskom, koji se nalazi kod 0,9-1,4% populacije (5, 6). Udružene strukturne anomalije srca (otvoreni arterijski kanal, koarktacija aorte, otvor međukomorske pregrade i dr.) se registruju kod 20% obolelih. Bolest je određena stepenom stenoze, koja u odnosu na transvalvularni ehokardiografski maksimalni trenutni (*peak instantaneous* - PI) tj. invazivni *peak to peak* (PtP) gradijent pritiska (PG) može da bude veoma blaga (<25 mm Hg), blaga (<50 mm

Hg), umerena (50-75 mm Hg) i teška (>75 mm Hg) (4, 7). Kongenitalnu valvularnu stenozu čine dva klinička oblika bolesti: klasična forma (90% bolesnika) i kritična novorođenačka stenoz aorte (10% bolesnika). Deca sa klasičnom formom oboljenja su obično bez tegoba, dok bolesnici sa kritičnom neonatalnom stenozom aorte ispoljavaju kliničke znakove teške srčane insuficijencije u prvim danima po rođenju, posle spontanog zatvaranja arterijskog kanala. Ehokardiografski pregled predstavlja „zlatni sandard“ u dijagnostici oboljenja i omogućava morfološku analizu aortnog zalistka, uz određivanje *peak instantaneous* gradijenta pritiska i stepena regurgitacije. Progresija oboljenja tokom vremena kod dece sa valvularnom stenozom aorte je manja nego kod odraslih (8-11) i intervencija po tipu perkutane transluminalne balon dilatacije (BD) ili hirurške komisurotomije (HK) je indikovana kod jedne trećine pedijatrijskih bolesnika (10). Cilj interventno-kardiološkog i hirurškog tretmana je prevencija iznenadne srčane smrti, progresivne disfunkcije leve komore i dugoročno preživljavanje bez potrebe za naknadnom intervencijom (1, 12).

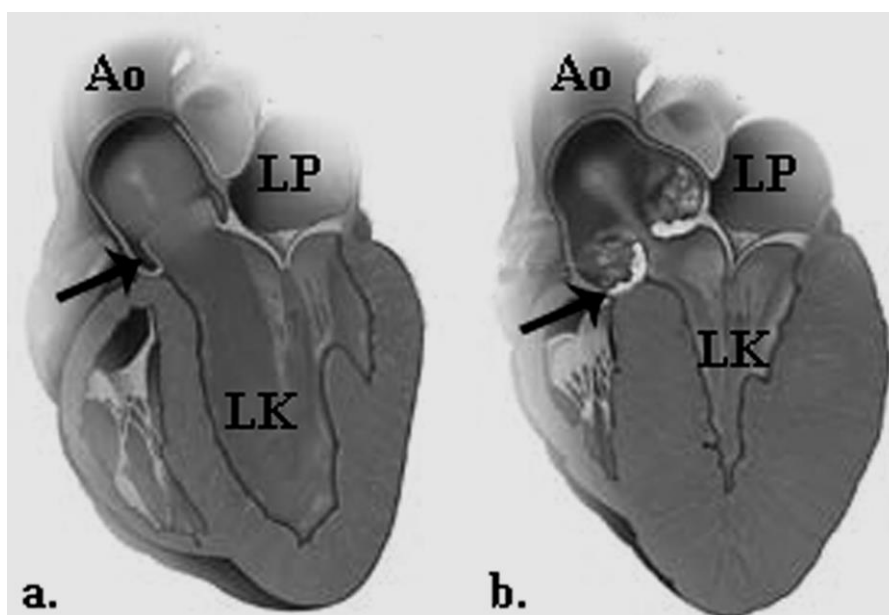
Patologija i patofiziologija 1.1.

Na osnovu morfoloških (patoanatomskih) i funkcionalnih karakteristika aortna valvula može da bude trozalisna, dvozalisna i jednozalisna (Slika 1.1.1) (13-18). Patološki supstrat kongenitalne valvularne stenoze aorte je zadebljali zalistak sa sraslim komisurama, koji je za razliku od odraslih bolesnika obično bez prisutnih kalcifikacija (19, 20).

Otpor protoku krvi nastaje usled srastanja aortnih kuspisa i nepotpunog otvaranja tokom sistole (Slika 1.1.2). Kao posledica suženja aortnog ušća, raste sistolni pritisak u levoj komori (LK) i pojavljuje se razlika pritiska između leve komore i aorte (tzv. gradijent pritiska), sa ciljem da se obezbedi zadovoljavajući srčani izbačaj i perfuzioni pritisak. Povećano opterećenje srca uzrokuje hipertrofiju miokarda, koja predstavlja kompenzatorni mehanizam sa ciljem održavanja normalne sistolne funkcije (ejekcione frakcije (EF) i frakcionog skraćanja (FS)) (21). Minutni volumen zavisi od površine otvora aortnog ušća u mirovanju je uglavnom normalan, a u naporu smanjen. Kompenzatorna hipertrofija miokarda LK je praćena ishemijom i razvojem fibroze, a navedene promene uzrokuju smanjenje komplijanse i povećanje pritiska na kraju dijastole (Slika 1.1.3) (1).

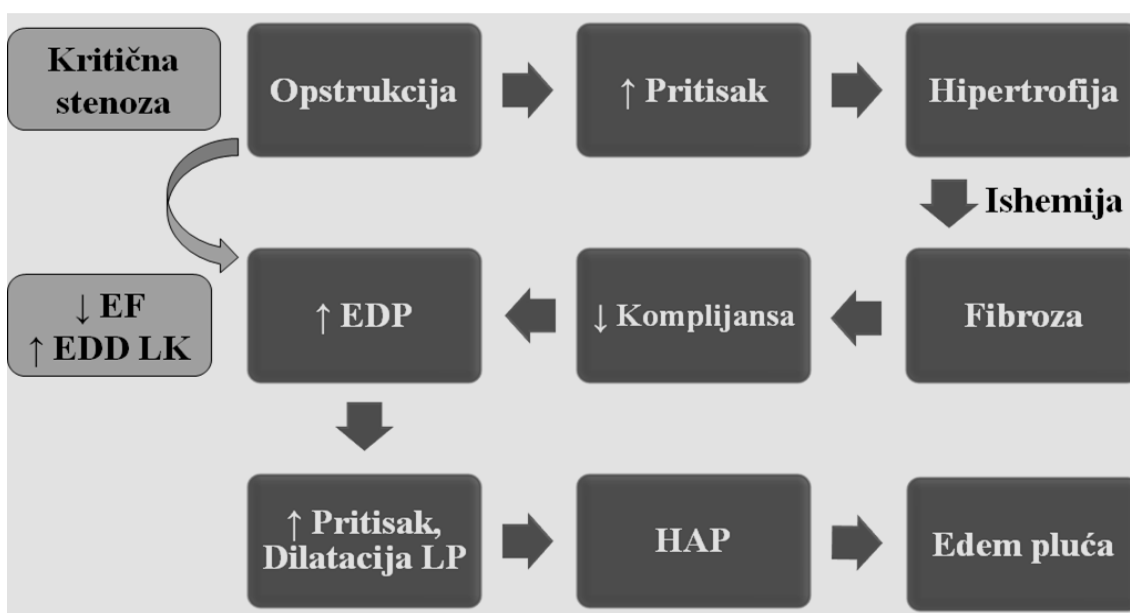


Slika 1.1.1. Patološko anatomske varijacije aortnog zalistka (preuzeto i modifikovano iz: Maskatia S.A. i sar; Catheter Cardiovasc Interv 2013; str. 91).



Slika 1.1.2. a. Normalne srčane strukture. b. Hipertrofija miokarda leve komore usled valvularne stenoze aorte (preuzeto i modifikovano iz: Mayo Clinic (2014); Aortic valve narrowing; <http://healthletter.mayoclinic.com/content/preview.cfm/n/391/t/Aortic%20valve%20narrowing/>). Strelice prikazuju aortni zalistak; LK – leva komora; LP – leva pretkomora; Ao – aorta.

Kod bolesnika sa perzistentnom stenozom aortnog zalistka, postepeno dolazi do porasta pritiska i dilatacije leve pretkomore (LP) (22). Pritisak se dalje prenosi na plućne vene i kapilare, što prouzrokuje plućnu hipertenziju. S druge strane, kod dece koja imaju dugotrajnu nelečenu stenozu, javlja se kongestivna srčana slabost sa oslabljenom sistolnom funkcijom i dilatacijom leve komore, što može da uzrokuje redukciju minutnog volumena. Pritisak na kraju dijastole dodatno raste, sa sledstvenim retrogradnim porastom pritiska u plućima, pojavom kongestije i plućnog edema (1).



Slika 1.1.3. Patofiziologija aortne stenozе (preuzeto iz: Prijić S. i sar; Problemi u pedijatriji 2011; str. 421). EDP – pritisak na kraju dijastole; LP – leva pretkomora, HAP – plućna hipertenzija; EF – ejectiona frakcija; EDD – dijametar na kraju dijastole.

Kod novorođenčadi, koja imaju kritičnu stenozu aorte, sistolno opterećenje leve komore je značajno povećano. Porast dijametra i pritiska leve komore na kraju dijastole i klinički znaci kongestivne srčane insuficijencije nastaju u prvim danima po rođenju, nakon zatvaranja arterijskog kanala (23, 24). Povišeni pritisak u LK se retrogradno prenosi na levu pretkomoru, plućne vene i kapilare što prouzrokuje plućnu hipertenziju i edem pluća (Slika 1.1.3). Uporedo sa plućnom hipertenzijom,

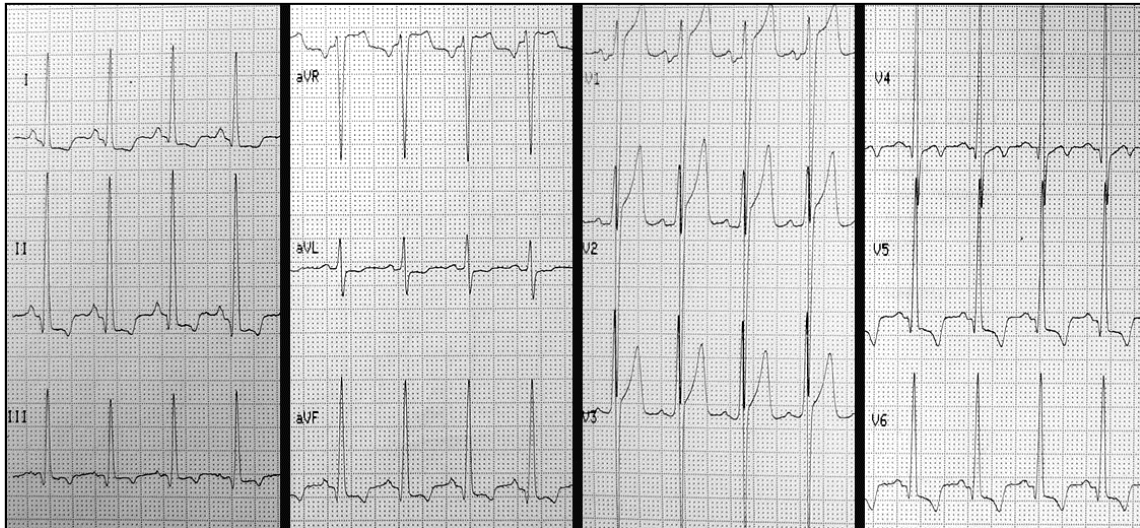
prisutna je i sistemska hipoperfuzija sa smanjenim protokom u koronarnim krvnim sudovima, čime se dodatno kompromituje rad leve komore (25). Kod ovih bolesnika, razlika između pritisaka u levoj komori i aorti nije značajna, što znači da gradijent pritiska ne predstavlja parametar za procenu težine kritične KVSA. Takođe, težina oboljenja zavisi i od stepena razvijenosti leve komore, s obzirom da je kod bolesnika sa značajnom hipoplazijom leve komore prisutan trajni gubitak funkcije bez obzira na primenjeni tretman (26).

Deca sa klasičnom formom KVSA su obično nemaju tegobe, imaju dobar rast i razvoj i samo povremeno su prisutni simptomi u vidu malaksalosti, zamaranja, bola u grudima, vrtoglavice, nesvestice i gubitka svesti pri naporu (1). Znaci srčane slabosti su retki i obično se javljaju ili u prvih 6 meseci ili posle 20 godina života. Takođe, retka je pojava iznenadne srčane smrti pri naporu i bakterijskog endokarditisa kod bolesnika sa KVSA (10).

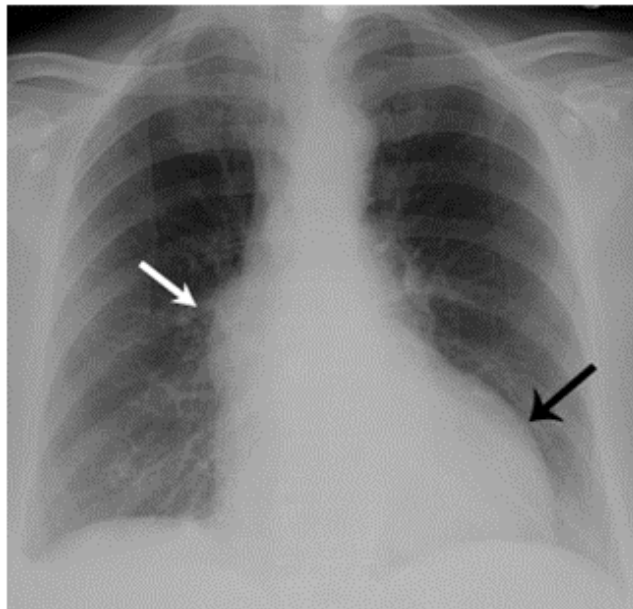
Za razliku od klasične forme bolesti, kod bolesnika sa kritičnom neonatalnom stenozom aorte, u prvim danima po rođenju posle spontanog zatvaranja arterijskog kanala, prisutni su simptomi i znakovi teške srčane insuficijencije (24). Novorođenče ima kliničke manifestacije, koje podsećaju na neonatalnu sepsu (tahikardija, hipotenzija, cijanoza, marmorizacija kože, otežano i ubrzano disanje, oligurija, oslabljeni srčani tonovi i minimalan sistolni šum) (1).

Dijagnoza kongenitalne valvularne stenozе aorte se zasniva na parametarima kliničkog pregleda, elektrokardiograma (EKG-a), radiografije srca i pluća, ultrazvučnog pregleda, ergospirometrije, magnetne rezonancije, kompjuterizovane tomografije i kateterizacije srca (1). Bolesnike sa KVSA treba kontrolisati najmanje jednom godišnje.

Klinički pregled. Deca sa klasičnim oblikom KVSA su dobro razvijena i uhranjena. Udar srčanog vrha je palpatorno jak, širok i pomeren laterokaudalno u odnosu na normalan položaj (peti međurebarni prostor u medioklavikularnoj liniji). Sistolni tril se palpira u jugulumu, a kod bolesnika sa teškom stenozom i u drugom međurebarnom prostoru desno od grudne kosti (20). Puls radijalne i femoralne arterije je usporen i ima smanjenu amplitudu (pulsus tardus et parvus), pulsni pritisak je manji od uobičajenog, iako arterijska tenzija može da bude normalna. Auskultatornim pregledom se registruju: ejekcioni klik otvaranja aortnog zaliska, naknadni sistolni ejekcioni šum (kreščendo-dekreščendo tipa) na bazi desno (sa širenjem prema vratu) i paradoksalno udvojen drugi ton u ekspirijumu usled kasnog zatvaranja aortnog zaliska (27, 28).



Slika 1.3.1. EKG kod deteta sa stenozom aorte. Regstruju se povećane amplitude QRS kompleksa ($RV_6 + SV_1 = 6,2 \text{ mV}$), negativni T talasi (i ST depresija) u levim prekordijalnim (V4-V6), inferiornim (II, III, aVF) i lateralnim odvodima (I, aVL).



Slika 1.3.2. Radiografija srca i pluća. Srčana senka je uvećana usled uvećanja leve komore (crna strelica). Bela strelica pokazuje izolovanu poststenotičnu dilataciju acentne aorte (preuzeto iz: [Learning.Radiology.com; Aortic stenosis; http://www.learningradiology.com/archives04/COW%20118-Aortic%20Stenosis/ascorrect.htm](http://www.learningradiology.com/archives04/COW%20118-Aortic%20Stenosis/ascorrect.htm)).

Elektrokardiogram. Promene u elektrokardiogramu su u korelaciji sa težinom oboljenja (29). Kod bolesnika sa PG <25 mm Hg nalaz je bez patoloških

elemenata. Kod obolelih sa većim stepenom stenozе, prisutni su znaci hipertrofije leve komore: leva devijacija osovine, povećane amplitude QRS kompleksа, znakovi naprezanja miokarda sa negativnim T talasima i depresijom ST segmenta u levim prekordijalnim i inferiornim odvodima (Slika 1.3.1).

Radiografski pregled. Radiografski se obično registruje normalna veličina srca, mada je ponekad prisutno uvećanje srčane senke usled uvećanja LK (pomeranje srčanog vrha prema dole i lateralno u odnosu na normalnu poziciju). Može se registrovati i poststenotična dilatacija aorte (Slika 1.3.2).

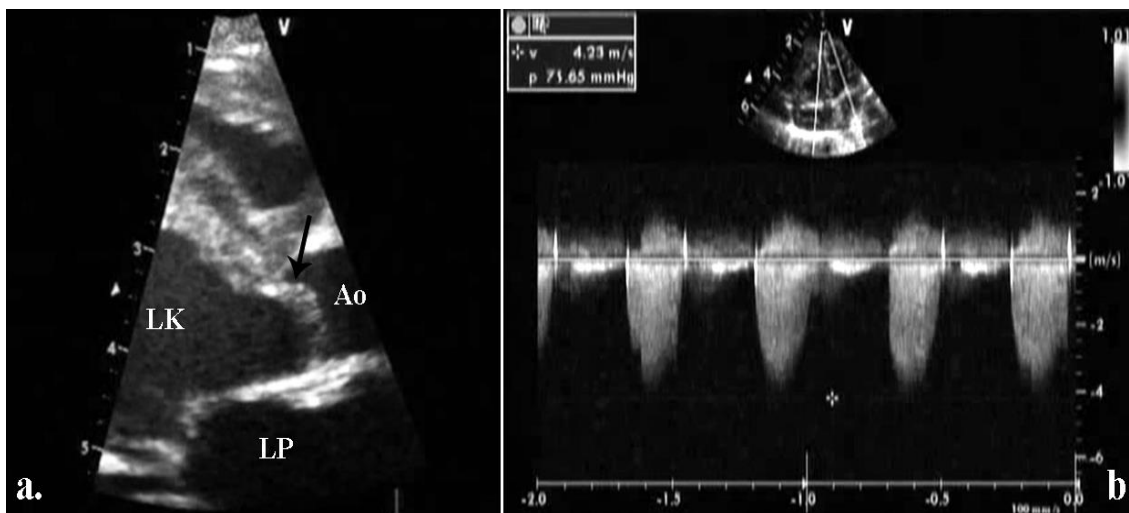
Ehokardiografija. Ehokardiografski pregled predstavlja najznačajniju metodu u dijagnostici i proceni kompleksne funkcionalnosti valvularne stenozе aortnog ušća, čija je uloga dodatno poboljšana primenom trodimenzionalnih tehnika pregleda (30-33).

Anatomija i pokretljivost aortnog zaliska se procenjuju trodimenzionalnom (3D), dvodimenzionalnom (2D) i jednodimenzionalnom (M-mod) tehnikom (Slika 1.3.3.a). Aortni kuspisi (jednolisni, dvolisni ili trolisni) su zadebljali i slabo pokretni, a u sistoli prave kupolaste pokrete.

*Stepen aortne stenozе se zasniva na primeni kontinuiranog (CW) Dopplera u apikalnom petošupljinskom preseku (alternativno u preseku tri šupljine ili suprasternalnom preseku) i merenju srednjeg tj. maksimalnog trenutnog (*peak instantaneous*) transvalvularnog gradijenta pritiska na osnovu brzine protoka u predelu aortnog ušća (Slika 1.3.3.b). Vrednost maksimalnog gradijenta pritiska izmerena Doppler metodom u apikalnom petošupljinskom preseku se razlikuje od vrednosti dobijene invazivnim merenjem i prosečno je za oko 20% veća. Pri analizi stepena aortne stenozе, pomoćnu ulogu ima kolor Doppler metoda sa ciljem da se dodatno definiše tačno mesto suženja. Stepен stenozе se može odrediti na osnovu dužine vremena akceleracije, kao i na osnovu odnosa vremena akceleracije i ejectionog vremena (34). Površina aortne valvule (ušća) se određuje na osnovu direktne planimetrije ili pomoću jednačine kontinuiteta:*

$$\text{Površina AoVV} = \text{LVOT}^2 \times (\text{VTI}_{\text{LVOT}} / \text{VTI}_{\text{VVAo}}) \times 0,785$$

(AoVV – aortna valvula, LVOT – izlazni trakt LK, VTI – vremenski integral brzina)



Slika 1.3.3. Ehokardiografski nalaz kod deteta sa aortnom stenozom (preuzeto iz: Prijić S. i sar; Problemi u pedijatriji 2011; str. 423). a. Pregled u 2D modu sa zadebljalom i kupolastom aortnom valvulom (strelica). b. Primena kontinuiranog Dopplera radi određivanja stepena stenozе merenjem najveće brzine protoka (4,2 m/s) tj. maksimalnog transvalvularnog gradijenta pritiska (72 mm Hg). LP – leva pretkomora; LK – leva komora; Ao – aorta.

Indirektni parametri značajnosti aortne stenozе su veličina, kontraktilnost i hipertrofija zidova leve komore, koji se procenjuju M-mod tehnikom. Veličina leve komore se određuje na kraju dijastole i sistole, kontraktilnost se procenjuje na osnovu vrednosti ejectione frakcije i frakcije skraćenja, a stepen hipertrofije na osnovu određivanja mase leve komore i dijametara međukomorske pregrade (IVS) i zadnjeg zida (ZZ) leve komore. Takođe, od značaja je procena dijastolne funkcije LK (pulsnim i tkivnim Dopplerom), prisustva poststenotične dilatacije, kao i udruženih strukturnih oboljenja srca na osnovu primene tehnika standardnog ehokardiografskog pregleda.

Aortna regurgitacija (AR) se registruje kod pojedinih bolesnika sa nativnom aortnom stenozom. Međutim, pojava AR je znatno češća nakon primenjenog interventno-kardiološkog i hirurškog tretmana. Određivanje stepena težine AR je jedan od najznačajnijih elemenata ehokardiografskog pregleda (35). AR se definiše pomoću kvantitativnih i kvalitativnih ehokardiografskih tehnika, od kojih ključnu ulogu ima Dopplerova metoda (kolor, pulsna i kontinuirana) u cilju procene

relativne značajnosti regurgitacijskog mlaza, odnosno retrogradnog protoka u nishodnoj grudnoj ili abdominalnoj aorti (36-45). AR može da bude: odsutna (0), blaga (1+), umerena (2+) i teška (3+) (Tabela 1.3.1) (30, 35, 46, 47).

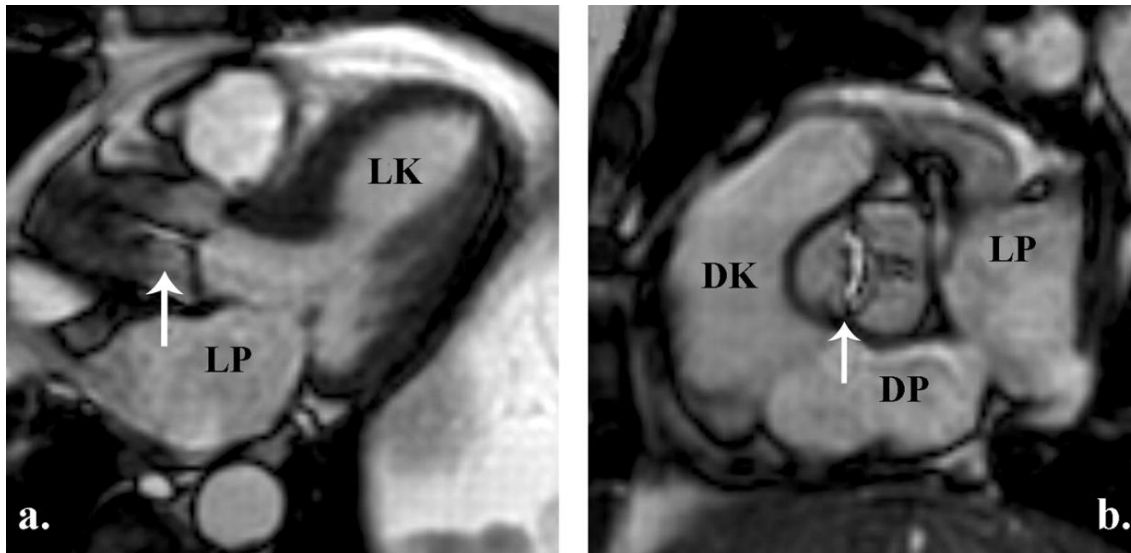
Tabela 1.3.1. *Određivanje stepena aortne regurgitacije na osnovu parametara ehokardiografskog pregleda.*

Karakteristika AR	Blaga AR (1+)	Umerena AR (2+)	Teška AR (3+)
Dužina mlaza AR	Do proksimalnog kraja PMK	Do distalnog kraja PMK	Do sredine/kraja LK
Odnos širine mlaza AR i prečnika LVOT-a	<25%	25-65%	≥65%
Vena kontrakta	<3 mm	3-6 mm	>6 mm
EROA	<0,2 cm ²	0,2-0,4 cm ²	≥0,4 cm ²
Volumen regurgitacije	<30%	30-50%	≥50%
PHT	>500 ms	500-200 ms	<200 ms
RP na kraju dijastole u luku / grudnoj aorti	NE <20 cm/s	DA 20-40 cm/s	DA >40 cm/s
Pandijastolni RP u trbušnoj aorti	NE	NE/DA	DA
Dilatacija leve komore	NE	Blaga dilatacija	Umerena do teška dilatacija

AR – aortna regurgitacija; PMK – prednji mitralni kuspis; LVOT – izlazni trakt leve komore (left ventricular outflow tract); EROA – efektivna površina područja regurgitacije (effective regurgitant orifice area); PHT – poluvreme pritiska (pressure half time), RP – retrogradni protok. Napomena: kolor Doppler se primenjuje sa Nyquist limitom od 50-60 cm/s.

Ergospirometrija. Funkcionalni status bolesnika sa KVSA, procena indikacija za intervenciju i poboljšanja nakon učinjenog tretmana se zasnivaju na testu opterećenja tj. ergospirometriji (48). Kod obolelih sa značajnom KVSA prisutni su parametri koji ukazuju na oslabljenu funkcionalnost srca pri fizičkom opterećenju: smanjena tolerancija napora, bol u grudima, gubitak svesti, neadekvatno povećanje sistolnog pritiska, poremećaji ritma, promene u ST segmenta i T talasu, produžen QT interval i smanjena maksimalna potrošnja kiseonika (20, 49-51).

Kateterizacija srca. Transvalvularni *peak to peak* PG se određuje kateterizacijom srca direktno, manometrijskim putem, merenjem pritiska u levoj komori i aorti. Vrednost invazivnog PtP gradijenta pritiska se razlikuje od gradijenta dobijenog Doppler metodom (20). Aplikacijom kontrasta u predelu ascendentne aorte prikazuju se aortna valvula, aortna regurgitacija i mlaz nebojane krvi, koja pod pritiskom izlazi iz leve komore. Aplikacijom kontrasta u LK prikazuje se mesto opstrukcije i moguće je odrediti dijametar aortnog ušća. Kateterizacijom srca je moguće odrediti vrednost udarnog volumena LK i površinu ušća aorte.



Slika 1.3.4. Aortna stenozna prikazana magnetnom rezonancijom (preuzeto i modifikovano iz: [imgkid.com; Images for Aortic Valve Stenosis; http://imgkid.com/aortic-valve-stenosis.shtml](http://imgkid.com/Images%20for%20Aortic%20Valve%20Stenosis.html)). Strelice prikazuju ubrzani protok krvi i zadebljali aortni zalistak. a. Prikaz tri šupljine; b. Bazalni presek. LK – leva komora, LP – leva pretkomora, DK – desna komora, DP – desna pretkomora.

Magnetna rezonancija i kompjuterizovana tomografija. Magnetna rezonancija i kompjuterizovana tomografija predstavljaju nove neinvazivne dijagnostičke metode kojima se, pre i posle učinjene intervencije, mogu proceniti anatomske i funkcionalne parametre od značaja kod bolesnika sa KVSA: morfološke karakteristike aortnog zaliska, srčanog mišića i ushodne aorte, srčana funkcija, gradijent pritiska na aortnom ušću i stepen aortne regurgitacije (Slika 1.3.4) (52-58). Predikcija invazivnog PtP-PG je značajno bolja na osnovu pregleda magnetnom rezonancijom nego pomoću ultrazvučnog pregleda (59, 60). Naime, vrednosti PG dobijene pregledom magnetnom rezonancijom su manje za 20-30% u odnosu na vrednosti PG dobijene Dopplerovom metodom.

Diferencijalna dijagnoza **1.4.**

U grupi urođenih strukturnih oboljenja srca, kod kojih je neophodna intervencija u prvih godinu dana po rođenju, kongenitalna valvularna aortna stenoza predstavlja jednu od mana kod kojih se dijagnoza, u izvesnom stepenu, postavlja kasno (pored tetralogije Fallot, koarktacije aorte i stenoze zalistka plućne arterije) (61). Naime, više od jedne četvrtine bolesnika sa stenozom aorte, kod kojih je indikovana intervencija u prvih 12 meseci po rođenju, napušta porodilište bez postavljene dijagnoze.

U diferencijalnoj dijagnozi kod bolesnika sa klasičnim oblikom kongenitalne valvularne stenoze aorte je potrebno razmatrati subvalvularnu i supravvalvularnu aortnu stenozu, koarktaciju aorte i hipertrofičnu kardiomiopatiju (hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju tj. idiopatsku hipertrofičnu subaortnu stenozu).

Za razliku od bolesnika sa klasičnim oblikom bolesti, oboleli od kritične neonatalne stenoze imaju po pravilu ispoljenu srčanu insuficijenciju sa kliničkom slikom, koja može diferencijalno dijagnostički odgovarati sepsi novorođenčeta.

Kongenitalna valvularna stenoza aorte predstavlja stanje koje zahteva doživotni nadzor, a perkutana transluminalna balon dilatacija (valvuloplastika) i hirurška komisurotomija (valvulotomija) su inicijalne palijativne metode u tretmanu pedijatrijskih bolesnika (1, 24, 62). Cilj ovih intervencija je prevencija progresivne disfunkcije leve komore i potencijalnih komplikacija. Kod odraslih bolesnika sa stenozom aorte i kalcifikovanim zaliscima, BD nema dobre rezultate kao kod dece (63). Profilaksa bakterijskog endokarditisa je indikovana kod bolesnika sa oštećenom aortnom valvulom (64, 65).

Težina oboljenja. Procena težine bolesti i indikacija za intervenciju zavisi od transvalvularnog gradijenta pritiska, koji se može odrediti neinvazivnom i invazivnom dijagnostičkom metodom (66-69). Na osnovu PtP-PG aortna stenoza se može podeliti na blagu (PtP-PG <25 mm Hg i PtP-PG 25-50 mm Hg), umerenu (PtP-PG 50-75 mm Hg) i tešku (PtP-PG >75 mm Hg). Dodatni parametri pomoću kojih se procenjuje značaj oboljenja su: postojanje kliničkih simptoma, ehokardiografske

(sistolna disfunkcija, hipertrofija miokarda LK, fibroza/fibroelastoza) i elektrokardiografske promene (teške ventrikularne aritmije, znaci HLK, poremećaj repolarizacije). Kod novorođenčadi sa kritičnom stenozom aorte i duktus zavisnom sistemskom cirkulacijom, PG nije objektivan parametar za procenu stepena oboljenja, s obzirom da je usled oslabljene srčane funkcije gradijent pritiska značajno smanjen.

Indikacije za intervenciju. Jedna trećina pedijatrijskih bolesnika sa KVSA ima potrebu za interventno-kardiološkim ili hirurškim tretmanom, a indikacije su određene sledećim parametrima (20, 27, 47, 70, 71):

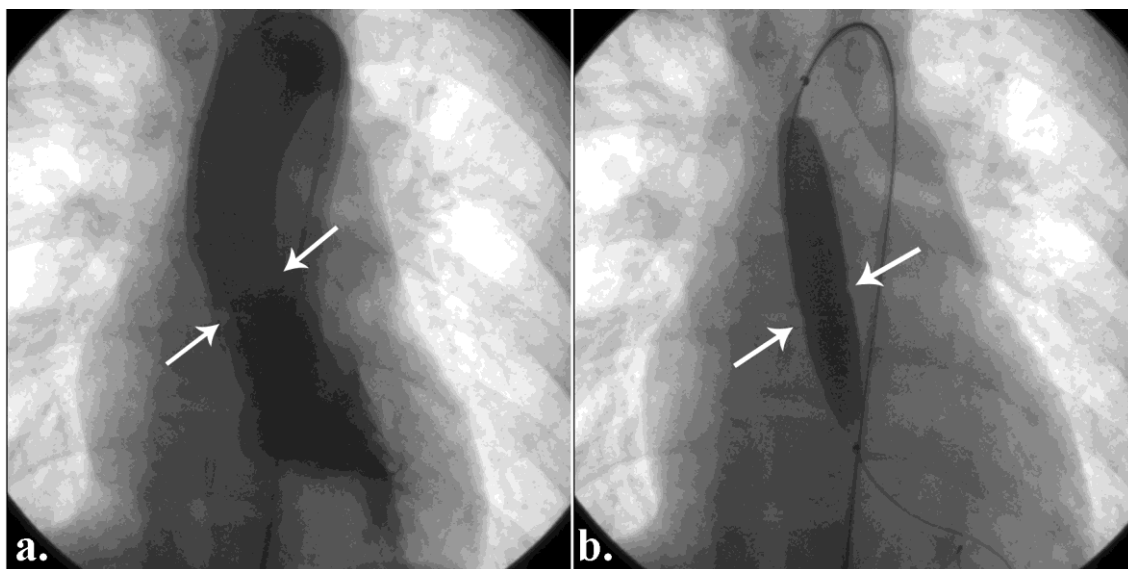
- Doppler PI-PG ≥ 70 mm Hg (PtP-PG ≥ 50 mm Hg), uz očuvanu funkciju leve komore;
- Doppler PI-PG ≥ 60 mm Hg (PtP-PG ≥ 40 mm Hg), uz ehokardiografski registrovanu hipertrofiju leve komore, fibroelastozu i sistolnu disfunkciju (EF $< 50\%$), elektrokardiografske promene ST segmenta i T talasa, poremećaj ritma ili prisustvo simptoma (gubitak svesti, nesvestice, vrtoglavice, bol u grudima);
- Teška disfunkcija leve komore sa smanjenom ejakcionom frakcijom (bez obzira na PG između LK i aorte) tj. postojanje kliničkih znakova srčane insuficijencije usled kritične aortne stenozе.

Tehničke karakteristike BD i HK. Vremenom je tehnički pristup pri BD i HK modifikovan savremenim razvojem pedijatrijske interventne kardiologije i kardiohirurgije. Hirurška komisurotomija se izvodi u uslovima vantelesnog krvotoka i podrazumeva razdvajanje nožem slepljenih komisura do 1 mm udaljenosti od aortnog zida (72). Operacija je tokom 30 godina pre početka primene BD bila metod izbora, međutim u poslednje vreme veliki broj centara favorizuje interventno-kardiološki pristup. Balon dilatacija se izvodi retrogradnim putem nakon punkcije femoralne arterije, pod radiografskom kontrolom u savremeno opremljenim laboratorijama za kateterizaciju srca (Slike 1.4.1, 1.4.2 i 1.4.3) (73). Alternativno se ova intervencija primenjuje punkcijom karotidne arterije ili anterogradno punkcijom femoralne vene. Veličina balona, kojim se počinje dilatacija je u izvesnom stepenu manja od veličine aortnog ušća, a po potrebi se primenjuju i serijske dilatacije sa većim balonima, maksimalnog

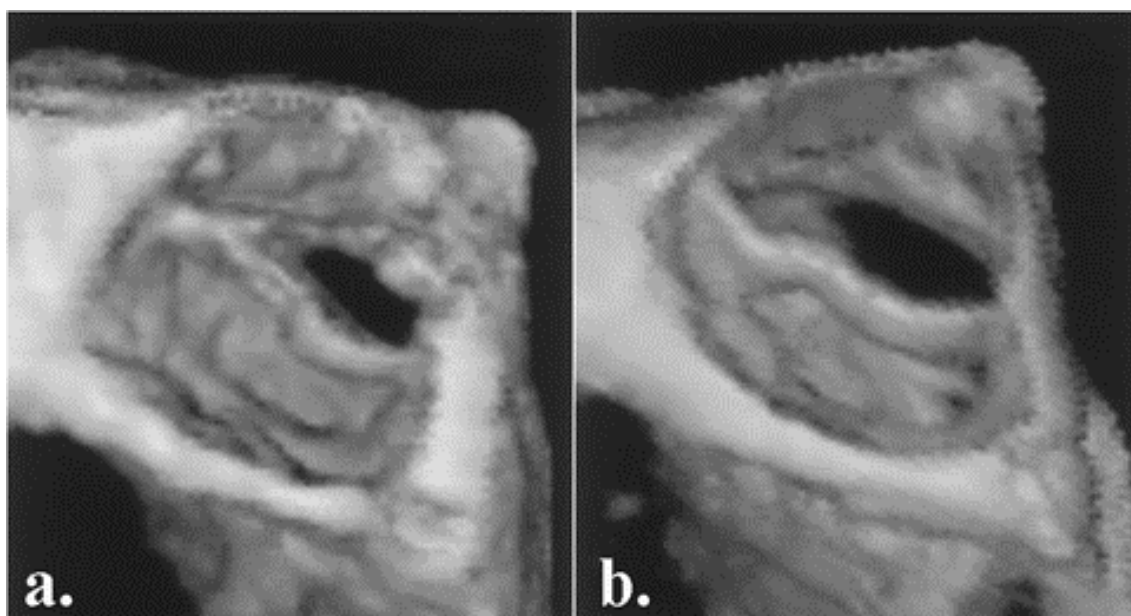
promera koji u proseku odgovara 90-100% promera ušća aorte (14, 74-77). Prva balon dilatacija KVSA urađena je 1983 godine, a u Srbiji ova intervencija je prvi put urađena u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta 1992. godine (78). Inflacija balona se izvodi na ekcentričnom otvoru aortnog ušća, koje je određeno različitim stepenom zadebljanja zalisaka i srastanja komisura (20). Najslabije mesto na obodu otvora (zalistak ili komisura) se cepa u toku balon dilatacije. Pomeranje balona napred-nazad preko valvule u toku inflacije doprinosi oštećenju zalistka, a primenom novih metoda (brzi ventrikularni *pacemaker* i adenozin), koje prolazno smanjuju udarni volumen, značajno je smanjen stepen nastanka aortne insuficijencije nakon BD (28). Takođe, razvojem niskoprofilnih balona smanjen je rizik od oštećenja femoralne arterije.



Slika 1.4.1. Laboratorija za kateterizaciju srca u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije.



Slika 1.4.2. Prikaz intervencije kod bolesnika uzrasta 15 godina (preuzeto iz: Prijić S. i sar; Problemi u pedijatriji 2011; str. 426). a. Angiografski prikaz leve komore i aorte. b. Balon dilatacija. Strelice pokazuju mesto suženja.



Slika 1.4.3. Prikaz aortnog zalistka u sistoli pomoću trodimenzionalne ehokardiografije pre (a) i posle (b) balon valvuloplastike (preuzeto iz: Acar P. i sar; Circulation 1999; str. 2598-9).

Uporedna analiza rezultata BD i HK. U ovom trenutku su retke dobro dizajnirane kliničke studije koje omogućavaju validno poređenje interventno-

kardiološkog i hirurškog pristupa kod dece sa KVSA (79). Naime, postojeće analize su retrospektivne, sa kratkoročnim praćenjem (FU), odnose se na nedovoljan broj bolesnika, grupe različitog uzrasta i demografskih karakteristika, kao i na korišćenje različitih operativnih tehnika, tako da zaključci nisu potpuno utemeljeni i još uvek ne postoji konsenzus u pogledu inicijalnog tretmana (80). Prognoza bolesnika sa klasičnim oblikom oboljenja je značajno bolja u odnosu na novorođenčad sa teškom aortnom stenozom, što zahteva nezavisnu analizu bolesnika sa nekritičnom i kritičnom KVSA. Najznačajniji parametri uporedne analize su: proceduralne komplikacije, smanjenje PG, novonastala AR i preživljavanje uz odsustvo potrebe za naknadnom intervencijom (1). Podaci iz literature su nekonzistentni, s obzirom da pojedine studije ukazuju na slične rezultate ova dva različita pristupa, dok druge daju prednost hirurškom tretmanu (28, 81-84). Teoretske prednosti hirurškog tretmana su duže iskustvo i mogućnost obrade zalistka pod kontrolom oka. Prednosti BD podrazumevaju manju invazivnost i rizik za komorbiditet, kraću hospitalizaciju, izbegavanje ponavljanih torakotomija i kariopulmonalnog bajpasa.

Neposredni rezultati BD i HK. Suboptimalan rezultat intervencije je definisan rezidualnim PtP gradijentom >50 mm Hg (Doppler PI-PG >60 mm Hg), relativnim smanjenjem PG $<40-50\%$, prisustvom proceduralno uslovljenog mortaliteta i značajnog stepena novonastale aortne insuficijencije (70, 76). Kao uspeh kod bolesnika sa teškom disfunkcijom leve komore se smatra poboljšanje komorske funkcije bez obzira na PG posle intervencije. Teška AR ($>2+$) je prisutna kod malog broja dece posle učinjene BD (70, 85), a podaci koji ukazuju da odnos prečnika balona i anulusa određuje stepen AR su kontradiktorni (47, 71, 76). Međutim, dvolisni aortni zalistak predstavlja faktor od kojeg zavisi razvoj aortne insuficijencije posle balon dilatacije (47). Kod novorođenčadi sa kritičnom stenozom aorte, HK je povezana sa većim rezidualnim PG, a BD sa većim stepenom novonastale aortne regurgitacije (82).

Dugoročni rezultati BD i HK. Bolesnici nakon HK i BD imaju dugoročno preživljavanje, uz napomenu da je nakon određenog vremena u većini slučajeva potrebna ponovna intervencija (77). Evaluacija progresije AR i PG nakon učinjenih intervencija predstavlja najznačajniji aspekt dugoročnog nadzora bolesnika, s

obzirom da su indikacije za reintervenciju, pre svega, određene stepenom aortne stenoze i insuficijencije. Međutim, indikacije za ponovnu intervenciju se zasnivaju i na prisustvu kliničkih simptoma, dilatacije leve komore i oslabljene kontraktilnosti. Nakon BD, preživljavanje uz odsustvo potrebe za naknadnom intervencijom se registruje kod 54-74% bolesnika tokom 10 godina, tj. kod 46-48% bolesnika u periodu od 14,4 godina (47, 70, 74, 79). Poslednjih godina je prisutan značajan napredak u hirurškim tehnikama, tako da skorašnji rezultati ukazuju da 56-90% bolesnika ne zahteva reintervenciju tokom 10 godina, tj. 60% bolesnika u periodu od 15 godina nakon HK (86-90).

Zamena aortnog zalistka. U proseku oko petnaest godina posle BD ili HK, kod bolesnika sa predominantnom AR, indikovana je zamena aortnog zaliska (ZAZ), koja podrazumeva ugradnju mehaničkog ili biološkog zaliska, tj. operaciju po Rossu (zamena aortnog korena pulmonalnim autograftom i rekonstrukcija plućne arterije pomoću homografta uz reinserciju koronarnih arterija) (1). Implantirana mehanička/prostetička (St. Jude) valvula ima dugo trajanje, međutim i sklonost ka formiranju tromba na površini zalistka što zahteva primenu antikoagulantne terapije (72). Ova činjenica je posebno bitna sa aspekta potencijalnog krvavljenja, kao i sa aspekta teratogenog uticaja varfarina kod osoba ženskog pola koje planiraju trudnoću. Prednost ugrađivanja biološke valvule (homograft valvule) je u tome što nije povezana sa trombozom i ne zahteva primenu antikoagulantnih lekova. Međutim, biološki zalisci imaju tendenciju ka bržoj degeneraciji i kalcifikaciji, što uzrokuje kraći vek trajanja u odnosu na mehaničke valvule. S obzirom da se ovi zalisci ugrađuju deci, bitan nedostatak ove vrste valvula je što ne rastu. Alternativa ugradnji mehaničke/biološke valvule je operacija po Rossu. Mogućnost da pulmonalni autograft (ugrađen na poziciji aortne valvule) raste tokom detinjstva i adolescencije, dugačak vek trajanja homografta koji se implantira na mestu plućne arterije, nizak rizik od endokarditisa i tromboembolije predstavljaju prednosti Rossove operacije, koje omogućavaju dobre udaljene rezultate (91-93). Kasna dilatacija aortnog korena se registruje kod velikog broja bolesnika (10-30%) i može da bude uspešno tretirana zamenom korena aorte bez reintervencije na samom zalistku (94-97), dok je potreba za zamenom pulmonalnog alografta prisutna kod 4% bolesnika tokom 15

godina posle operacije (98). Kod bolesnika sa izrazitim suženjem aortnog anulusa (stenozu u obliku „tunela“) primenjuje se Ross-Konno operacija (proširena zamena aortnog korena) (99). Kod pojedinih bolesnika sa značajnom AR, kao posledicom balon dilatacije, umesto ZAZ je moguće uraditi hiruršku valvuloplastiku aortnog zalistka (100).

U poslednje vreme kod odraslih bolesnika, sa teškom simptomatskom visokorizičnom aortnom stenozom, se transkateterskim putem ugrađuju valvule ušivene unutar metalnih stentova (101-110). U fazi ispitivanja na životinjskim modelima su „in vitro“ dobijeni zalisci iz arterijskih endotelih ćelija, koji predstavljaju moguću opciju za dugoročno preživljavanje bolesnika bez dodatnih komplikacija.

Ciljevi istraživanja

2.

Cilj naučnog istraživanja je da se testira radna hipoteza kojom se pretpostavlja da perkutana transluminalna balon valvuloplastika predstavlja uspješnu palijativnu metodu za rešavanje kongenitalne valvularne stenoze aorte kod dece, čiji su rani i kasni rezultati uporedivi i ravnopravni sa rezultatima hirurškog tretmana ove mane. U studiji je prikazan pregled desetšestogodišnjeg iskustva (od 1987 do 2013 godine) u izvođenju balon dilatacije i hirurške komisurotomije u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije, tercijarnom zdravstvenom centru za ispitivanje i lečenje bolesti srca i krvnih sudova. Vremenom je tehnički pristup pretrpeo modifikacije prateći savremene trendove razvoja pedijatrijske interventne kardiologije i kardiohirurgije. Maksimalno praćenje bolesnika je bilo 24 godine.

Analiza tretmana dece sa kongenitalnom valvularnom stenozom aorte je imala sledeće ciljeve:

1. Definicija početnih parametara koji su predstavljali indikaciju za BD tj. HK;
2. Analiza dodatnih strukturnih oboljenja srca;
3. Prikaz neposrednog ishoda, komplikacija i stepena novonastale aortne regurgitacije nakon učinjenih intervencija;
4. Procena progresije stepena aortne stenozе i insuficijencije tokom vremena nakon učinjenih intervencija;
5. Određivanje preživljavanja i odsustva potrebe za naknadnim intervencijama tokom vremena;
6. Poređenje ranog i kasnog ishoda nakon učinjene perkutane transluminalne balon valvuloplastike i hirurške komisurotomije.

Ispitivanje je takođe obuhvatilo poređenje dobijenih rezultata sa rezultatima BD i HK dostupnim iz naučne literature, radi bolje procene neposrednih i udaljenih efekata, a samim tim i realne procene u izboru inicijalne metode lečenja kod dece sa kongenitalnom valvularnom stenozom aorte.

TIP STUDIJE

U pitanju je kohortna studija, sa retrospektivno–prospektivnom evaluacijom početnih parametara, ranih i kasnih rezultata učinjenih intervencija.

MESTO I PERIOD ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je obavljeno u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije «Dr Vukan Čupić», tercijarnom pedijatrijskom centru sa odeljenjem za ispitivanje i lečenje bolesti srca i krvnih sudova, a obuhvatilo je dvadesetšestogodišnji period od 1987 do 2013 godine. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

ISPITANICI

Prema publikovanim podacima u vezi sa rezultatima balon dilatacije i hirurške komisurotomije, pretpostavljenoj kliničkoj značajnosti potencijalne

razlike i projektovanoj stopi „gubitka“ podataka kod 20% bolesnika, za dvosmerno testiranje hipoteze (sa $\alpha=0,05$ i $\beta=0,2$) minimalna veličina uzorka je 40 ispitanika (po 20 ispitanika u svakoj grupi). Metoda kojom je određena veličina ispitivanih grupa je zasnovana na preporukama Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (111), kao i na osnovu kompjuterskog programa «MedCalc statistical software».

U periodu od 1987. do 2013. godine u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije su urađene ukupno 74 intervencije kod bolesnika sa KVSA, 44 balon dilatacije i 30 hirurških komisurotomija. U periodu od 1987. do 1992. godine, svi bolesnici su tretirani hirurškim putem. Primena balon dilatacije je započeta 1992. godine i od tada su bolesnici tretirani i hirurškom i interventno-kardiološkom metodom. Bolesnici sa dodatnim urođenim srčanim manama (sa izuzetkom dominantne subvalvularne stenoze aorte), kao i bolesnici sa prethodnim intervencijama na aortnom zalistku nisu isključeni iz analize. Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: prisustvo kritične/teške aortne stenoze tj. granično male leve komore kod bolesnika uzrasta manjeg od mesec dana i elementi dominantne subvalvularne stenoze aorte bez obzira na uzrast bolesnika. Na osnovu kriterijuma za isključivanje, 12 bolesnika nije uključeno u analizu: 5 novorođenčadi sa BD, 6 sa HK i jedan bolesnik sa dominantnom subvalvularnom stenozom. Studija je obuhvatila 62 intervencije, 39 balon dilatacija i 23 hirurške komisurotomije.

INSTRUMENTI MERENJA

Analiza uspešnosti učinjenih intervencija je postignuta na osnovu evaluacije ranog i kasnog ishoda. Ishod intervencija je procenjivan na osnovu ključnih parametra u praćenju bolesnika: komplikacija vezanih za samu proceduru, rezidualnog gradijenta pritisaka, novonastale aortne regurgitacije, smrtnosti i potrebe za naknadnom dilatacijom/operacijom. Studija je obuhvatila retrospektivnu analizu medicinske dokumentacije, koja se odnosila na anamnestičke i kliničke podatke, ultrazvučne nalaze i referate sa učinjenih

kateterizacija, kao i prospektivnu analizu kliničkih, manometrijskih i ehokardiografskih parametara od značaja za procenu ishoda BD i HK.

Anamneza i klinička slika. Analiza anamnestičkih podataka je podrazumevala praćenje toka, simptoma i znakova bolesti, uzrast pri postavljanju dijagnoze i analizu stanja bolesnika nakon učinjenih intervencija. Klinički nalazi su procenjivani na osnovu opšteg aspekta bolesnika, palpacije perifernih pulseva i auskultacije srca.

Morfologija aortnog zalistka. Morfologija, anatomija i pokretljivost aortne valvule je procenjivana ehokardiografskim pregledom u 2D i M-modu u parasternalnoj kratkoj i dugoj osi. Kod bolesnika sa učinjenom kateterizacijom srca dijametar aortnog ušća je određen pomoću cineangiografije korišćenjem veličine katetera u svrhu korektne magnifikacije.

Gradijent pritiska. Step en aortne stenoze i gradijent pritisaka između leve komore i aorte je određivan ehokardiografski u apikalnom petošupljinskom preseku (alternativno u preseku tri šupljine ili suprasternalnom preseku) merenjem najveće brzine protoka pomoću kontinuiranog (CW) Dopplera. Merenje je učinjeno pre intervencije, unutar nekoliko dana nakon tretmana i tokom dugoročnog praćenja. Kod bolesnika kojima je urađena kateterizacija srca, manometrijskim putem je meren invazivni *peak to peak* PG između leve komore i aorte pre i posle intervencije. Blaga aortna stenoza je definisana sa PG <50 mm Hg, umerena sa PG 50-75 mm Hg, a teško suženje sa PG >75 mm Hg.

Aortna regurgitacija. Step en AR je određen na osnovu kvalitativnih i kvantitativnih ehokardiografskih tehnika, od kojih je ključnu ulogu imala Dopplerova metoda. AR je prvenstveno određivana na osnovu procene relativne dužine i širine regurgitacijskog mlaza, retrogradnog protoka u abdominalnoj aorti i veličine leve komore. Ultrazvučno ispitivanje je sprovedeno od strane iskusnog osoblja pomoću lokalnih standarda, koji su u saglasnosti sa standardima Američke asocijacije za ehokardiografiju (35). Aortna insuficijencija je semikvantifikovana od 0 do 3+ (0: odsustvo, 1+: blaga, 2+: umerena i 3+: teška AR).

Funkcionalna analiza srca. Analiza funkcije leve komore i eventualnih dodatnih strukturnih oboljenja je učinjena metodama koje predviđa standardni ehokardiografski pregled. Dijastolna funkcija leve komore, nakon uspešnih

intervencija, je određena pulsnom Dopplerovom metodom. Dijametri leve komore na kraju dijastole (EDD) i sistole (ESD), zadebljanje međukomorske pregrade i zadnjeg zida leve komore, veličina leve pretkomore i aorte su određivani M-mod (i 2D) ehokardiografijom. Apsolutne vrednosti (mm) parametara od značaja za funkciju leve komore (EDD, ESD, IVS, ZZ, LP i aorta) su analizirane kod bolesnika sa uspešnim intervencijama (35 BD i 20 HK). Poređenje apsolutnih dijametara je bilo moguće sa aspekta validnosti rezultata, s obzirom da se uzrast bolesnika pri poslednjem kontaktu nije razlikovao u grupama sa BD i HK. Dodatno su određene standardizovane vrednosti (z-skorovi) parametara funkcije leve komore (112), uz prethodno izračunavanje telesne površine (TP) (m²) prema Mostellerovoj formuli, određivanjem korena iz vrednosti $[(TM_{kg} \times TV_{cm})/3600]$ (113). Kod 5/55 bolesnika, tokom ehokardiografskog praćenja, TP je određena na osnovu TM prema formuli koju su dali Livingston i Lee (114). Telesna masa (TM) i telesna visina (TV) su određene na osnovu lokalnog standarda i korišćenjem vaga i stadiometara. Kod 4/55 bolesnika sa TP >2 m², pri računanju z-skorova je uzeta u obzir TP od 2 m², s obzirom da je to bila maksimalna telesna površina na nomogramima parametara srčane funkcije koje su predstavili Pettersen i sar (112).

Dodatna klinička procena. Kompletna klinička evaluacija je dopunjena elektrokardiografskom i radiografskom analizom, kao i procenom potrebe za konzervativnom terapijom.

INDIKACIJE ZA INTERVENCIJU

Bolesnici koji su podvrgnuti intervenciji po tipu balon dilatacije ili hirurške komisurotomije su imali indikacije koje su u saglasnosti sa trenutno važećim indikacijama, a određene su sledećim parametrima (27, 47, 70, 71): (1) Doppler PG ≥ 70 mm Hg ili *PtP-PG* ≥ 50 mm Hg, uz očuvanu funkciju leve komore; (2) Doppler PG ≥ 60 mm Hg ili *peak to peak* PG ≥ 40 mm Hg, uz hipertrofiju leve komore, fibroelastozu, oslabljenu kontraktilnost ili poremećaj repolarizacije registrovan na EKG-u. Bolesnici u prvom mesecu po rođenju sa kritičnom stenozom aorte, teškom sistolnom disfunkcijom leve komore i klinički ispoljenom srčanom insuficijencijom,

kod kojih je intervencija učinjena bez obzira na značaj gradijenta pritiska između LK i aorte, nisu uključena u analizu.

TEHNIČKI PRISTUP PRI INTERVENCIJAMA

Balon dilatacija je kod svih bolesnika urađena retrogradnim putem, pomoću punkcije femoralne arterije i uz radiografsku kontrolu u kateterizacionoj laboratoriji. Početna dilatacija je učinjena balonima veličine manje od veličine aortnog ušća, a kod bolesnika sa nedovoljnom redukcijom PG i odsustvom značajne regurgitacije su primenjene i serijske dilatacije sa većim balonima. Prosečan odnos balon/anulus je bio $0,9 \pm 0,1$. Tri balon dilatacije su učinjene uz uporednu dilataciju koarktacije aorte. Kod tri bolesnika, primenjen je ubrzani *pacemaker* ritam, sa ciljem da se smanji rizik od nastanka značajne aortne insuficijencije nakon balon dilatacije. Takođe, primena balona niskog profila od 2001. godine je imala za cilj smanjenje komplikacija po tipu oštećenja femoralnih arterija.

Hirurška komisurotomija je primenjivana kroz medijalnu sternotomiju, u uslovima hipotermije i vantelesnog krvotoka. Kardio-pulmonalni bajpas (CPB), prosečnog trajanja 66 ± 24 minuta je uspostavljen pomoću kanulacije ascedentne aorte i desne pretkomore uz levi atrijalni *vent.* Prosečno *cross-clamp* vreme je bilo 35 ± 24 minuta. Procedure su učinjene u hipotermiji sa prosečnom rektalnom temperaturom od $28,4 \pm 2,1$ °C. Kardioplegija je dobijena pomoću hladnih kristaloida. Pristup aortnom zalistku je omogućen „*hockey stick*“ aortotomijom, nakon čega je obrada ivica aortnog zalistka (komisurotomija i „*shaving*“) učinjena pod kontrolom oka. Dobijena veličina aortnog ušća je izmerena Hegar dilatatorom, čija je veličina u odnosu na veličinu aortnog zalistka bila $1,0 \pm 0,1$. Kod četiri bolesnika, učinjene su dodatne intervencije (2 ligature arterijskog kanala, 1 zatvaranje defekta međukomorske pregrade, 1 korekcija parcijalnog anomalnog utoka plućnih vena i 1 resekcija subaortne stenoze).

Procedure su učinjene nakon informisanog pristanka roditelja. Vremenom je tehnički pristup modifikovan, praćenjem razvoja pedijatrijske interventne kardiologije i kardiohirurgije (81, 82).

KRITERIJUMI ZA USPEH INTERVENCIJE

Neposredni uspeh balon dilatacije i hirurške komisurotomije je definisan relativnim smanjenjem PG za $\geq 40\%$, maksimalnim rezidualnim „peak to peak“ gradijentom pritiska ≤ 50 mm Hg tj. maksimalnim rezidualnim Doppler gradijentom pritiska ≤ 60 mm Hg, odsustvom teške novonastale aortne insuficijencije i proceduralnog mortaliteta (70, 76, 115).

DUGOROČNO PRAĆENJE BOLESNIKA

Parametri dugoročnog praćenja su analizirani u šestomesečnim i jednogodišnjim intervalima. Analizirani su parametri pri poslednjem kontrolnom pregledu ili pri poslednjoj evaluaciji pre krajnjeg događaja. Krajnji događaj je definisan smrtnim ishodom vezanim za proceduru tj. aortnu stenozu ili učinjenom reintervencijom na aortnom zalistku. Kod jednog bolesnika nakon HK, krajnji događaj je definisan srčanim zastojem sa posledničnim teškim neurološkim deficitom, koji je bio povezan sa osnovnim oboljenjem.

Tokom udaljenog praćenja bolesnika, učinjena je evaluacija progresije stepena stenozе i aortne insuficijencije, kao ključnih parametara za procenu potrebe za naknadnim intervencijama. Takođe učinjena je dodatna funkcionalna analiza srčanog mišića, koja se odnosila na dijametar leve komore na kraju dijastole i sistole, ejakcionu frakciju, frakciju skraćenja, debljinu interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore, dijastolnu funkciju i veličinu leve pretkomore. Analizirani su radiografski i elektrokardiografski snimci, kao i terapijski pristup tokom udaljenog praćenja. Ključni aspekt pri dugoročnom praćenju se odnosio na preživljavanje bez naknadnih intervencija koje su podrazumevale ponovnu balon dilataciju, hiruršku valvulotomiju ili zamenu aortnog zalistka implantacijom mehaničke ili biološke valvule tj. operacijom po Ross-u (zamena aortnog korena pulmonalnim autograftom i rekonstrukcija plućne aratrije pomoću homografa uz reinserciju koronarnih arterija).

STATISTIČKA ANALIZA

Podaci su predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija (SD) tj. kao medijana i međučetrtnski rang (IQR). Poređenje između grupa je ostvareno pomoću t-testa, analize varijanse (ANOVA), Mann-Whitney, Hi-kvadrat, Wicoxon i Fisher testa. Određivanje bivarijantne korelacije je izvedeno Pearsonovim i Spearmanovim testom. Regresiona analiza i analiza varijanse za zavisne varijable u odnosu na jedan ili više nezavisnih faktora i varijabli su učinjene univarijantnom procedurom generalnog linearnog modela. Prosečno preživljavanje bez naknadne intervencije i zamene aortnog zalistka (sa 95% intervalom poverenja – CI) je određeno Kaplan-Meier metodom. Poređenje između modela vreme-krajnji događaj je urađeno Log-rank testom, a predikcija (*odds ratio* – OR) u odnosu na zadata varijablu pomoću Cox regresione metode. Statistička analiza je učinjena pomoću programa SPSS 18,0. Razlika između grupa je smatrana značajnom ako je nivo značajnosti (p) bio <0,05.

Rezultati

4.

U dvadesetšestogodišnjem periodu (1987-2013 godine) u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije su urađene 74 intervencije kod bolesnika sa stenozom aorte (44 balon dilatacije i 30 hirurških komisurotomija). Studija je obuhvatila ukupno 62 intervencije - 39 BD (kod 34 bolesnika) i 23 HK (kod 23 bolesnika). Na osnovu prethodnih kriterijuma, iz studije je isključeno ukupno 11 bolesnika neonatalnog uzrasta sa kritičnom stenozom aorte, teškom srčanom insuficijencijom i granično malom levom komorom (5 sa balon dilatacijom i 6 sa hirurškom komisurotomijom), kao i jedan bolesnik sa dominantnom subvalvularnom stenozom aorte kome je učinjena intervencija po tipu HK.

Od svih intervencija, jedna trećina (21/62) je urađena u prvoj godini života. Intervencije u prvih 12 meseci su bile češće u grupi sa HK (15/23) u odnosu na bolesnike sa BD (6/39) ($p = 0,000$). Za razliku od HK, većina BD je urađena u uzrastu starijem od 12 meseci. Bolesnici kojima je urađena BD su bili stariji (Mann-Whitney, $p = 0,000$) i sa većom telesnom masom (Mann-Whitney, $p = 0,001$) u

odnosu na grupu sa HK (Tabela 4.1.1). Odnos polova ($p = 0,378$) nije bio različit između dve grupe ispitanika. Odnos zastupljenosti bolesnika muškog i ženskog pola u objedinjenoj grupi ispitanika je bio 3:1, sa nešto većom zastupljenošću muškog pola u grupi sa BD (4:1) u odnosu na grupu sa HK (2:1).

Tabela 4.1.1. Karakteristike bolesnika kojima je učinjena BD tj. HK.

	BD (n = 39)	HK (n = 23)
Uzrast (godine)	7,04 ± 5,34	2,52 ± 4,15
	6,87 (IQR: 2,01-10,87)	0,54 (IQR: 0,19-1,62)
<12 meseci	6 (15,4%)	15 (65,2%)
>12 meseci	33 (84,6%)	8 (34,8%)
Telesna masa (kg)*	27,64 ± 20,98	12,17 ± 14,44
	20,0 (IQR: 12,0-38,5)	5,75 (IQR: 4,40-15,75)
Dečaci/Devojčice	31/8	16/7

* Telesna masa nije bila izmerena kod 9/23 bolesnika sa HK.

Tabela 4.1.2. Prethodne intervencije kod bolesnika kojima je učinjena BD tj. HK.

Prethodne intervencije	BD (n = 39)	HK (n = 23)
Nativna KVSA	31	21
BD KVSA	4	2*
HK KVSA	2	0
BD i HK KVSA	2	0
Co Ao (BD i/ili operacija)	3	0
Subvalvularna AS (operacija)	1	0

* Dodatnih 5 bolesnika je imalo neuspešan pokušaj BD; Co Ao: koarktacija aorte; AS: aortna stenoza.

Prikaz prethodnih intervencija i udruženih anomalija kardiovaskularnog sistema je predstavljen u Tabelama 4.1.2 i 4.1.3. Većina bolesnika je imala nativnu KVSA (31/39 u grupi sa BD; 21/23 u grupi sa HK). Od dodatnih anomalija

najznačajnija je bila udruženost sa mitralnom insuficijencijom/stenozom, otvorenim arterijskim kanalom i koarktacijom aorte.

U svakoj grupi, kod jednog bolesnika postavljena je dijagnoza *Turnerovog* sindroma, a u grupi sa BD kod jednog bolesnika dijagnostikovano je *Marphanov* sindrom. Većina bolesnika je imala hipertrofiju leve komore i prateću fibroelastozu. Oslabljena kontraktilnost leve komore je registrovana kod 2 bolesnika iz grupe sa BD i kod 8 bolesnika u grupi sa HK. Po tri ispitanika iz obe grupe su imala povišen pritisak u plućnoj arteriji.

Tabela 4.1.3. Udružene anomalije kod bolesnika kojima je učinjena BD tj. HK.

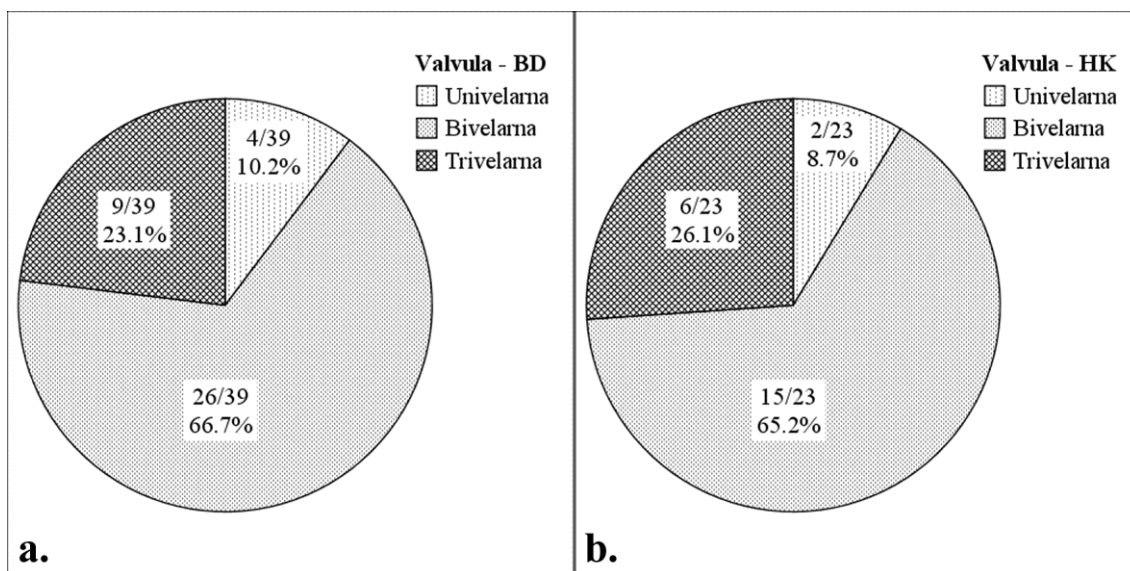
Udružene anomalije	BD (n = 39)	HK (n = 23)
Izolovana KVSA	23	10
Insuficijencija/stenoza MZ	7	6
DAP	5	4
Koarktacija aorte	5	1
Subvalvularna stenoza aorte	2	1
Single koronarna anatomija	0	4
Drugo	1*	3**

* Bolesnik sa supraavulvularnom stenozom aorte; ** Po jedan bolesnik sa hipoplazijom plućne arterije, međukomorskim defektom i parcijalnim anomalnim ulivom plućnih vena; MZ: mitralni zalistak. Napomena: jedan bolesnik sa BD je imao cističnu nekrozu medije ascendentne aorte sa poststenotičnom dilatacijom od 7 cm.

U odnosu na morfologiju aortnog zalistka ($p = 0,954$), ehokardiografski gradijent pritiska pre intervencije ($p = 0,237$), kao i stepen aortne regurgitacije ($p = 0,107$) nije registrovana statistički značajna razlika između grupa sa BD i HK.

MORFOLOGIJA AORTNOG ZALISTKA

Kod svih bolesnika registrovano je prisustvo displazičnog aortnog zalistka sa smanjenom sistolnom separacijom. U objedinjenoj grupi 41/62 (66,1%) bolesnika je imalo morfološki bivelarni zalistak, trivelarni 15/62 (24,2%), a univelarni 6/62 (9,7%). Sličan raspored učestalosti je bio registrovan i u pojedinačnim grupama bolesnika, bez statistički značajne razlike ($p = 0,954$) (Dijagram 4.2.1).



Dijagram 4.2.1. Raspored učestalosti morfološki jednozalisne, dvozalisne i trozalisne aortne valvule u grupi bolesnika sa BD (a) i HK (b).

GRADIJENT PRITISKA

U odnosu na ehokardiografski maksimalni gradijent pritiska pre intervencije nije registrovana statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika ($p = 0,237$) (Tabela 4.2.1). Pre balon dilatacije učinjeno je direktno invazivno merenje pritiska, koje je pokazalo prosečan pritisak u levoj komori od $163,65 \pm 29,82$ mm Hg, prosečan pritisak u aorti $97,27 \pm 18,53$ mm Hg, kao i prosečan *peak to peak* PG $66,38 \pm 28,54$ mm Hg (merenje nije izvršeno kod dva bolesnika iz tehničkih razloga). Za razliku od bolesnika sa BD, u grupi sa HK nije rađeno rutinsko invazivno merenje pritiska pre intervencije. Indikacije za BD su definisane prethodno opisanim parametrima (27, 70, 71). Pre balon dilatacije, dva bolesnika su imala Doppler gradijent pritiska <60 mm Hg uz invazivni PtP-PG iznad 40 mm Hg. Takođe, dva bolesnika su imala PtP-PG <40 mm Hg (33 mm Hg) uz Doppler PI-PG na aortnom ušću >60 mm Hg (bolesnik uzrasta 3 meseca sa znacima kongestivne srčane insuficijencije i bolesnik uzrasta 13 godina sa pridruženom koarktacijom aorte kome je uporedo učinjena i BD u predelu istmusa aorte). Pre učinjene HK svi bolesnici su imali Doppler PG ≥ 60 mm Hg.

Tabela 4.2.1. Vrednosti gradijenta pritiska pre učinjenih intervencija.

	BD (n = 39)	HK (n = 23)	p
PI-PG (mm Hg)	81,46 ± 18,41	87,60 ± 19,21	0,237
PI-PG <60 mm Hg	2/39	0/20	0,271
PI-PG = 60-90 mm Hg	28/39	12/20	
PI-PG >90 mm Hg	9/39	8/20	
PtP-PG (mm Hg)	66,38 ± 28,54	-	-
PtP-PG <50 mm Hg	12/37	-	-
PtP-PG = 50-75 mm Hg	15/37	-	
PtP-PG >75 mm Hg	10/37	-	

S obzirom da vrednosti PG merene ehokardiografskom metodom imaju veće vrednosti u odnosu na manometrijski PG dobijen u toku kateterizacije (u našoj studiji za 17,2%), blaga aortna stenozna se može definisati sa vrednostima PI-PG <60 mm Hg (*peak to peak* PG <50 mm Hg), umerena sa PI-PG 60-90 mm Hg (*peak to peak* PG 50-75 mm Hg), a teška sa PI-PG >90 mm Hg (*peak to peak* PG >75 mm Hg). Prema navedenom kriterijumu, većina bolesnika u obe grupe je imala umerenu ili tešku aortnu stenozu (Tabela 4.2.1).

AORTNA REGURGITACIJA

U odnosu stepen aortne regurgitacije, nije registrovana statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika ($p = 0,107$) (Tabela 4.2.2). Većina bolesnika nije imala aortnu regurgitaciju. U grupi sa balon dilatacijom broj bolesnika koji su imali aortnu regurgitaciju je bio delimično veći nego u grupi sa HK. U odnosu na stepen aortne regurgitacije (0, 1+, 2+, 3+), nije registrovana razlika u distribuciji učestalosti između ispitivanih grupa. Naime, nijedan bolesnik u obe grupe nije imao umerenu (2+) ili tešku (3+) aortnu insuficijenciju. Odsustvo (0) ili trag (0,5+) aortne insuficijencije su registrovani kod 76% bolesnika pre balon dilatacije i 89% obolelih pre hirurškog tretmana.

Tabela 4.2.2. *Stepen aortne insuficijencije pre učinjenih intervencija.*

	BD (n = 39)	HK (n = 23)	p*
AR	0+ (IQR: 0-0,75)	0+ (IQR: 0-0)	0,107
NE AR	22/37	15/18	0,069
DA AR	15/37	3/18	
Ne/trag AR (od 0 do 0,5+)	28/37 (76%)	16/18 (89%)	0,219
Blaga AR (od 1 do 1,5+)	9/37 (24%)	2/18 (11%)	
Umerena AR (od 2 do 2,5+)	0/37 (0%)	0/18 (0%)	

* Mann-Whitney / Fisher test.

Tehnički detalji intervencija 4.3.

U grupi bolesnika sa BD, 3/39 intervencija je učinjeno sa uporednom balon dilatacijom koarktacije aorte. Tri BD su učinjene uz upotrebu ubrzanog *pacemaker* ritma. Od ukupno 23 hirurške komisurotomije, 4 su urađene uz dodatnu operaciju (2 ligature arterijskog kanala, 1 fermentura međukomorskog defekta, 1 korekcija parcijalnog anomalnog ulivanja plućnih vena i 1 resekcija subvalvularne aortne membrane). Sedam hirurških intervencija je učinjeno uz prethodnu primenu kardi toničke terapije (enoksimon ili dobutamin). U toku hirurške komisurotomije, prosečna dužina trajanja kardio-pulmonalnog bajpasa je bila $66,38 \pm 24,11$ minuta ($n = 13$), a prosečna dužina klemovanja $34,79 \pm 23,80$ minuta ($n = 14$). Prosečna temperatura pri izvođenju hirurških intervencija je bila $28,38 \pm 2,13$ °C ($n = 16$).

S obzirom da su u grupi sa BD bili stariji bolesnici, dijametar aortnog ušća i veličina upotrebljenih balona su bili veći u odnosu promer aorte i veličinu Hegara u

grupi sa HK (Tabela 4.3.1). Kod bolesnika sa hirurškim tretmanom, veličina efektivnog otvora aortnog ušća (izračunata direktno ili pomoću Hegara) je iznosila $6,00 \pm 1,74$ mm. Odnos balona i Hegara prema dijametru aortnog zalistka se razlikovao između dve grupe ispitanika ($p = 0,000$) (Tabela 4.3.1).

Tabela 4.3.1. *Dijametar aortnog ušća, veličina balona i Hegara pri učinjenim intervencijama.*

	BD (n = 39)	HK (n = 23)
Aortni zalistak (mm)	$15,95 \pm 5,33$	$9,40 \pm 2,52$
Balon tj. Hegar (mm)	$14,05 \pm 4,96$	$9,63 \pm 2,58$
Balon (Hegar) : Zalistak	$0,9 \pm 0,1^*$	$1,0 \pm 0,1^{**}$

* $n = 20$, ** $n = 18$.

KOMPLIKACIJE

Kod 3/23 (11%) bolesnika sa HK, uzrasta do 10 meseci, zabeležen je rani smrtni ishod (2/7 pre i 1/16 posle 1992. godine). Kod dva bolesnika, sa trikuspidnom i unikuspidnom aortnom valvulom, smrtni ishod je usledio zbog sindroma slabog srčanog izbačaja, neposredno postoperativno i dvadesetog dana posle operacije. Kod trećeg bolesnika, sa trikuspidnom valvulom, uzrok smrtnog ishoda drugog dana posle operacije nije dokumentovan. Nisu registrovani smrtni ishodi neposredno nakon BD ($p = 0,047$).

Kod 5 bolesnika sa BD i kod 7 bolesnika sa HK registrovane su neposredne komplikacije u toku intervencija (Tabela 4.4.1). U ranom postinterventnom periodu komplikacije su registrovane kod 2 pacijenta sa BD i 3 sa HK. U grupi sa BD jedan bolesnik je imao prolazne tegobe po tipu otežanog disanja nejasne etiologije, a drugi hematuriju. U grupi sa HK jedan bolesnik je, nakon veoma dobrog

postoperativnog toka, imao iznenadni srčani zastoј dan nakon operacije sa posleđičnim značajnim neurološkim deficitom i ovaj ishod je definisao krajnji događaj. Drugi bolesnik u grupi sa HK je imao supraventrikularnu tahikardiju (>230/min) i krvavljenje koje je zahtevalo ponovnu sternotomiju i reviziju mesta aortotomije uz naknadnu prolaznu ventrikularnu fibrilaciju. Kod trećeg bolesnika sa HK zabeležena je prolazna tahikardija sa srčanom frekvencijom od 200/min.

Tabela 4.4.1. *Komplikacije u toku intervencija.*

Komplikacije	BD	HK
Ventrikularna fibrilacija	2	5
VT/VES	2	0
BLG	1	0
SSSI	0	2

VT: ventrikularna tahikardija; VES: ventrikularne ekstrasistole; BLG: blok leve grane; SSSI: sindrom smanjenog srčanog izbačaja.

Krvavljenje i tromboza femoralne arterije kod bolesnika sa BD

U objedinjenoj grupi bolesnika sa BD, 5/29 (17,2%) je imalo značajno krvavljenje koje je zahtevalo primenu transfuzije koncentrovanih eritrocita. Svi bolesnici sa obilnim krvavljenjem su lečeni pre 2001. godine ($p = 0,004$).

Tromboza femoralne arterije je registrovana kod 39,4% bolesnika, koji su tretirani heparinom i u 62% slučajeva streptokinazom (Tabela 4.4.2). Registrovana je znatno veća učestalost pojave tromboze kod bolesnika koji su lečeni pre 2001. godine ($p = 0,000$), što je u skladu sa tehničkim dostignućima, početkom primene niskoprofilnih balona i minijaturizacijom opreme koja je potrebna za izvođenje intervencija. Kod jednog bolesnika registrovana je udružena tromboza ilijačne arterije, a takođe kod jednog bolesnika je učinjena hirurška intervencija s obzirom na odsutnu reakciju na primenjenu terapiju. Tri bolesnika su imala oslabljen puls femoralne arterije pri otpustu iz bolnice, koji se u dva slučaja naknadno postepeno normalizovao.

Tabela 4.4.2. Učestalost tromboze femoralne arterije kod bolesnika sa BD.

	Tromboza	Heparin	Streptokinaza	Oslabljen puls*
Ukupno	13/33 (39,4%)	13/13	8/13	3/13
≤2000	11/15 (73,3%)	11/11	8/11	3/11
≥2001	2/18 (11,1%)	2/2	0/2	0/2
p	0,000	0,000	0,000	0,037

* Oslabljen puls femoralne arterije pri otpustu iz bolnice.

USPEŠNOST INTERVENICIJA

Na osnovu prethodno ustanovljenih kriterijuma, uspešno je izvedeno 35/39 (90%) BD i 20/23 HK (89%) (Fisher, $p = 1,000$). Naime, kod 4/39 (10%) bolesnika kojima je urađena BD nije postignuto relativno smanjenje PG za $\geq 40\%$ ili je rezidualni PtP-PG bio veći od 50 mm Hg tj. maksimalni rezidualni Doppler gradijenta pritisaka veći od 60 mm Hg. Bolesnici sa neuspešnom BD su imali rezidualni PI-PG 78-100 mm Hg. Nijedan bolesnik kome je urađena balon dilatacija nije imao neposrednu posledičnu AR veću od 2+. Kod svih 20/23 preživelih bolesnika nakon hirurške komisurotomije, maksimalni rezidualni Doppler gradijent pritisaka je bio ≤ 60 mm Hg, nijedan bolesnik nije imao tešku AR, dok je kod jednog bolesnika zabeležena umerena do teška AR (2,5+) nakon operacije.

REDUKCIJA GRADIJENTA PRITISKA (PRI USPEŠNIM INTERVENICIJAMA)

Grupa sa balon dilatacijom (n = 35)

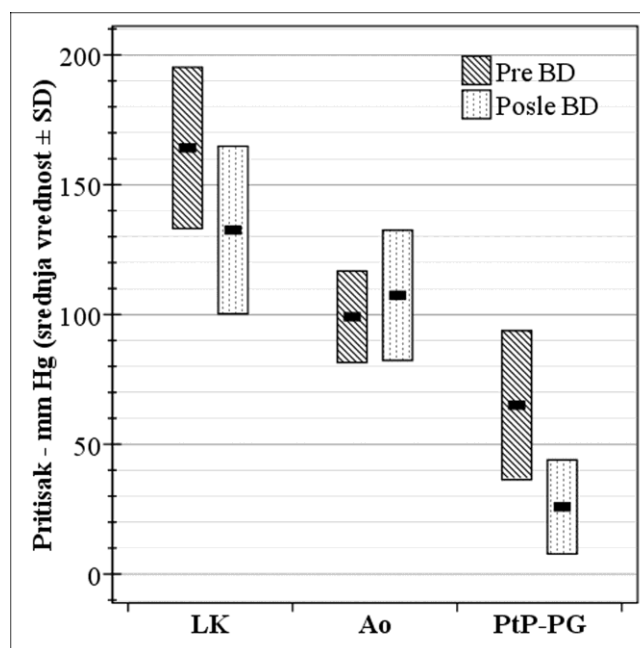
Redukcija *peak to peak* PG. Invazivno izmereni pritisak za vreme kateterizacije, kod bolesnika sa uspešnom BD, prosečno je iznosio 164 mm Hg u LK, 99 mm Hg u aorti, uz PtP-PG od 65 mm Hg. Neposredno posle valvuloplastike, učinjeno je kontrolno invazivno merenje i registrovana je jasna korelacija pritisaka pre i posle intervencije ($p = 0,000$), uz smanjenje pritiska u LK, povećanje pritiska u aorti i uz značajnu redukciju gradijenta ($p = 0,000$) (Tabela 4.4.3, Dijagram 4.4.1).

Korelacija pritiska ukazuje da vrednosti posle intervencije zavise od inicijalnih vrednosti, uz prosečno proporcionalno smanjenje gradijenta pritiska za 60%. Pre BD, *peak to peak* PG <50 mm Hg je imalo 11/33 (33,3%), PG 50-75 mm Hg 15/33 (45,5%) i PG >75 mm Hg 7/33 (21,2%) bolesnika sa uspešnim intervencijama. Nakon učinjene intervencije PG <30 mm Hg je imalo 20/31 (64,5%), PG 30-40 mm Hg 6/31 (19,4%), a PG >40 mm Hg 5/31 (16,1%) obolelih.

Tabela 4.4.3. Rezultati invazivnog merenja pritiska pre i posle uspešnih BD.

	Pre BD (mm Hg)	Posle BD (mm Hg)	Smanjenje (mm Hg)	Smanjenje (%)	p*	p**
LK	164,2 ± 31,1 (n = 33)	132,6 ± 32,3 (n = 31)	29,3 ± 26,5 (n = 30)	17,6 ± 4,9 (n = 30)	0,000	0,000
Aorta	99,1 ± 17,6 (n = 33)	107,4 ± 25,1 (n = 32)	-9,3 ± 20,2 (n = 31)	-9,9 ± 20,9 (n = 31)	0,000	0,016
PtP-PG	65,1 ± 28,7 (n = 33)	25,9 ± 18,1 (n = 31)	38,2 ± 19,6 (n = 30)	60,1 ± 20,3 (n = 30)	0,000	0,000

* korelacija (t-test); ** razlika (t-test).



Dijagram 4.4.1. Invazivno izmereni pritisci u levoj komori (LK), aorti (Ao) i manometrijski *peak to peak* gradijent pritiska (PtP-PG) pre i posle uspešnih BD.

Redukcija Doppler PG. Uporedo sa invazivnim merenjem učinjena je i ehokardiografska procena. Analizirani su parametri pre intervencije i unutar nekoliko (1-3) dana nakon učinjene BD. Početni Doppler PG (81 mm Hg) je značajno smanjen ($p = 0,000$), proporcionalno ($p = 0,011$) za svakog bolesnika. Prosečno smanjenje Doppler PG je iznosilo 47% (Tabela 4.4.4).

Grupa sa hirurškom komisurotomijom (n = 20)

Pre učinjene HK svi bolesnici su imali PI-PG ≥ 60 mm Hg, prosečno 87 mm Hg. Rezidualni Doppler PG (42 mm Hg) je bio značajno manji u odnosu na početne vrednosti ($p = 0,000$) (Tabela 4.4.4). Smanjenje stepena stenozе je u proseku iznosilo 50%, međutim nije registrovana korelacija (proporcionalnost) u stepenu oslobađanja od suženja aorte ($p = 0,643$), što znači da rezidualni gradijent nije bio u zavisnosti od početnog PG.

Poređenje grupa sa BD i HK

Poređenjem grupa sa BD i HK, nije registrovana značajna razlika u stepenu početnog suženja aortnog zalistka ($p = 0,261$). Takođe, stepen rezidualne stenozе je bio sličan u obe grupe ($p = 0,851$), uz približno jednako apsolutno i relativno smanjene PI-PG nakon učinjenih intervencija (Tabela 4.4.4). U odnosu na grupe značajnosti PI-PG, nije registrovana razlika u distribuciji između grupa sa BD i HK pre i posle učinjenih intervencija (Tabela 4.4.5).

Tabela 4.4.4. Doppler PI-PG pre i posle uspešnih intervencija.

	PG pre (mm Hg)	PG posle (mm Hg)	Smanjenje (mm Hg)	Smanjenje (%)	p*	p**
BD, n = 35	81,0 ± 18,8	42,2 ± 12,0	38,8 ± 7,5	46,6 ± 5,8	0,011	0,000
HK, n = 19	87,2 ± 19,7	41,6 ± 10,7	45,6 ± 1,3	50,1 ± 16,6	0,643	0,000
ANOVA	0,261	0,851	0,211	0,442	-	-

* korelacija (t-test); ** razlika (t-test).

Tabela 4.4.5. Prikaz distribucije bolesnika u odnosu na grupe značajnosti ehokardiografskog gradijenta pritiska pre i posle uspešno učinjenih intervencija.

	Pre intervencije (PI-PG, n)		Posle intervencije (PI-PG, n)	
BD	<60 mm Hg	2/35	<40 mm Hg	12/35
	60-90 mm Hg	25/35	40-50 mm Hg	17/35
	>90 mm Hg	8/35	>50 mm Hg	6/35
HK	<60 mm Hg	0/19	<40 mm Hg	7/19
	60-90 mm Hg	12/19	40-50 mm Hg	9/19
	>90 mm Hg	7/19	>50 mm Hg	3/19
Hi-kvadrat	-	0,354	-	0,980

NOVONASTALA AORTNA INSUFICIJENCIJA (PRI USPEŠNIM INTERVENCIJAMA)

Grupa sa balon dilatacijom (n = 35)

U grupi sa BD medijana AR je iznosila 0+, a odsustvo/trag AR je imalo $\frac{3}{4}$ bolesnika pre intervencije (Tabele 4.4.6 i 4.4.7). Nakon BD prosečno povećanje stepena AR je iznosilo 0,5+. Povećanje nivoa aortne insuficijencije (od 0,5+ do 2+) je zabeleženo kod 59% pacijenata (Tabela 4.4.8), a prosečan stepen AR posle BD je iznosio 1+. Upporedni test ekvivalentnih parova (Wilcoxon test) ukazuje da je izvođenje BD povezano sa novonastalom AR ($p = 0,000$). Nakon BD blagu (od 1+ do 1,5+) aortnu insuficijenciju je imalo 53% bolesnika, dok je umerena (2+) AR registrovana kod 18% pacijenata, od kojih je kod tri pacijenta dokazan rascep kuspisa, koji je nastao kao posledica perforacije žicom tj. usled inflacije balona.

Tabela 4.4.6. Stepen aortne regurgitacije pre i posle uspešnih intervencija.

	AR pre	AR posle	Povećanje AR	Wilcoxon
BD n = 34	0+ (0-1)	1+ (0,375-1,5)	0,5+ (0-1)	0,000
HK n = 17	0+ (0-0)	1+ (0-2)	1+ (0-1,5)	0,004
Mann-Whitney	0,093	0,836	0,385	-

Napomena: vrednosti u zagradama predstavljaju međčetvrtinski rang.

Tabela 4.4.7. Prikaz distribucije grupa značajnosti aortne regurgitacije pre i posle uspešno učinjenih intervencija.

	AR	Pre	Posle
BD	Ne/trag (0-0,5+)	25/34 (74%)	10/34 (29%)
	Blaga (1-1,5+)	9/34 (26%)	18/34 (53%)
	Umerena (2-2,5+)	0/34 (0%)	6/34 (18%)
HK	Ne/trag (0-0,5+)	15/17 (88%)	6/17 (35%)
	Blaga (1-1,5+)	2/17 (12%)	6/17 (35%)
	Umerena (2-2,5+)	0/17 (0%)	5/17 (30%)
Hi-kvadrat	-	0,297	0,449
BD	Odsustvo AR	19/34 (56%)	8/34 (24%)
	Prisustvo AR	15/34 (44%)	26/34 (76%)
HK	Odsustvo AR	14/17 (82%)	6/17 (35%)
	Prisustvo AR	3/17 (18%)	11/17 (65%)
Fisher	-	0,057	0,286

Tabela 4.4.8. Prikaz distribucije povećanja stepena AR nakon učinjenih intervencija.

	-0,5+	0+	0,5+	1+	1,5+	2+
BD	1/34	13/34	7/34	6/34	4/34	3/34
HK	1/17	6/17	0/17	3/17	4/17	3/17
Hi-kvadrat	0,355					

Grupa sa hirurškom komisurotomijom (n = 20)

Prosečan stepen AR u grupi sa HK je bio 0+, a većina bolesnika (88%) je imala odsustvo/trag regurgitacije pre intervencije (Tabele 4.4.6 i 4.4.7). Komisurotomija je bila povezana sa povećanjem stepena AR za 1+, a kod 59% bolesnika je registrovano povećanje stepena AR u odnosu na period pre intervencije (Tabela 4.4.8). Prosečna AR posle HK je iznosila 1+. Test ekvivalentnih parova (Wilcoxon test) je pokazao povezanost HK sa novonastalom AR ($p = 0,004$). Nakon operacije blagu AR (od 1+ do 1,5+) je imalo 35% bolesnika, dok je umerena

AR bila prisutna kod 29,4% pacijenata (uz napomenu da je kod jednog bolesnika registrovana AR 2,5+).

Poređenje grupa sa BD i HK

Uporedna analiza u grupama sa BD i HK (Tabele 4.4.6 i 4.4.7), ukazuje da nije postojala značajna razlika u stepenu AR pre intervencije u odnosu na izmerenu vrednost ($p = 0,093$) i u odnosu na distribuciju prema grupama značajnosti ($p = 0,297$). Takođe, sličan stepen insuficijencije je registrovan posle učinjenog tretmana ($p = 0,836$ i $p = 0,449$). Povećanje aortne regurgitacije, u vezi sa intervencijom, nije bio drugačije između ispitivanih grupa ($p = 0,385$ i $p = 0,355$) (Tabele 4.4.6 i 4.4.8).

MEHANIČKA VENTILACIJA

Kod bolesnika nakon uspešnih BD mehanička ventilacija nije primenjivana. Nakon uspešne hirurške komisurotomije, primenjivana je mehanička ventilacija kod svih bolesnika u trajanju od $1,76 \pm 1,27$ dana (od 0,3 do 4 dana).

TRAJANJE HOSPITALIZACIJE

Pri uspešnim BD, prosečno trajanje hospitalizacije je bilo 3 dana (IQR: 3-7 dana), a pri hiruršim komisurotomijama hospitalizacija je trajala 18 dana (IQR: 15-23 dana). Trajanje hospitalizacije kod bolesnika sa BD je bilo značajno kraće ($p = 0,000$).

KONZERVATIVNA TERAPIJA

Nakon uspešno učinjenih intervencija, kod pojedinih bolesnika je savetovana terapija pri otpustu iz bolnice. Konzervativni tretman je podrazumevao primenu lekova iz različitih grupa: beta blokatori (propranolol, karvedilol), kardiotonici (digoksin), diuretici (furosemid, spironolakton) i ACE inhibitori (kaptopril). Primena konzervativnog tretmana pri otpustu je analizirana kod

25/35 bolesnika nakon BD i kod 17/20 obolelih posle HK. Nije registrovana razlika u potrebi za primenom terapije ($p = 0,102$), međutim broj lekova iz različitih grupa je bio veći u grupi bolesnika sa HK ($p = 0,030$) (Tabela 4.4.9).

Tabela 4.4.9. *Primena terapije kod bolesnika sa uspešnom balon dilatacijom i hirurškom komisurotomijom pri otpustu iz bolnice.*

Terapija	NE	DA	
BD	11	14	
HK	3	14	
Hi-kvadrat	0,102		
Broj lekova	0	1	2-4
BD	11	8	6
HK	3	3	11
Hi-kvadrat	0,030		

Rana restenoza posle BD **4.5.**

U ovom poglavlju je analiziran odnos *peak to peak* PG i *peak instantaneous* PG u objedinjenoj grupi bolesnika sa BD (n = 39), pre i posle učinjenih intervencija. Nedostajali su podaci za PtP-PG kod 2 bolesnika pre uspešne BD i za 6 bolesnika posle intervencije (4 sa uspešnim i 2 sa neuspešnim ishodom). Pre balon dilatacije, vrednosti 37 parova podataka ehokardiografskog i invazivnog PG (Tabela 4.5.1, Dijagram 4.5.1) pokazuju jasnu korelaciju (p = 0,003), koja sugerise da vrednosti PG zavise od metode merenja:

$$\text{(Pre BD) PtP-PG (mm Hg) = 0,812 x PI-PG + 1,24 (R}^2\text{ = 0,228, p = 0,003)}$$

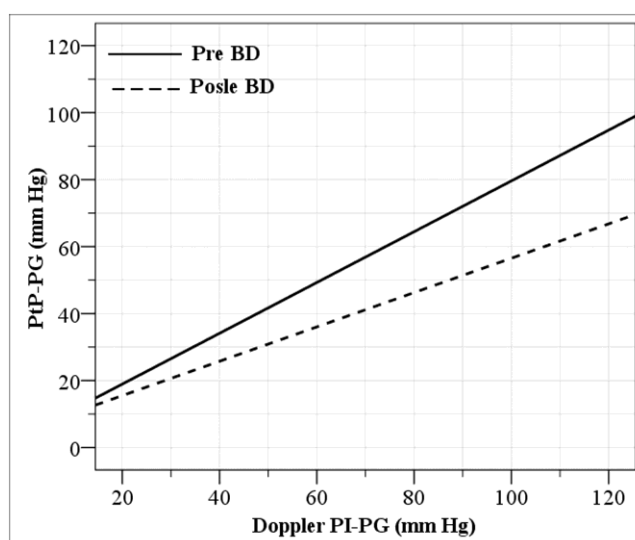
Takođe, analiza 33 para podataka posle balon dilatacije (Tabela 4.5.1, Dijagram 4.5.1) ukazuje na značajnu ali nešto slabiju korelaciju (p = 0,015) između gradijenta pritiska dobijenog invazivnom i neinvazivnom metodom:

$$\text{(Posle BD) PtP-PG (mm Hg) = 0,536 x PI-PG + 3,92 (R}^2\text{ = 0,175, p = 0,015)}$$

Tabela 4.5.1. *Gradijenti pritiska pre i posle BD.*

	PI-PG (mm Hg)	PtP-PG (mm Hg)	Razlika (mm Hg)	Razlika (%)	p*	p**
Pre BD n = 37	80,22 ± 16,78	66,38 ± 28,54	13,84 ± 2,28	17,15 ± 29,20	0,003	0,002
Posle BD n = 33	42,42 ± 13,90	26,67 ± 17,81	15,76 ± 17,41	37,28 ± 37,28	0,015	0,000

* korelacija (t-test);** razlika (t-test).



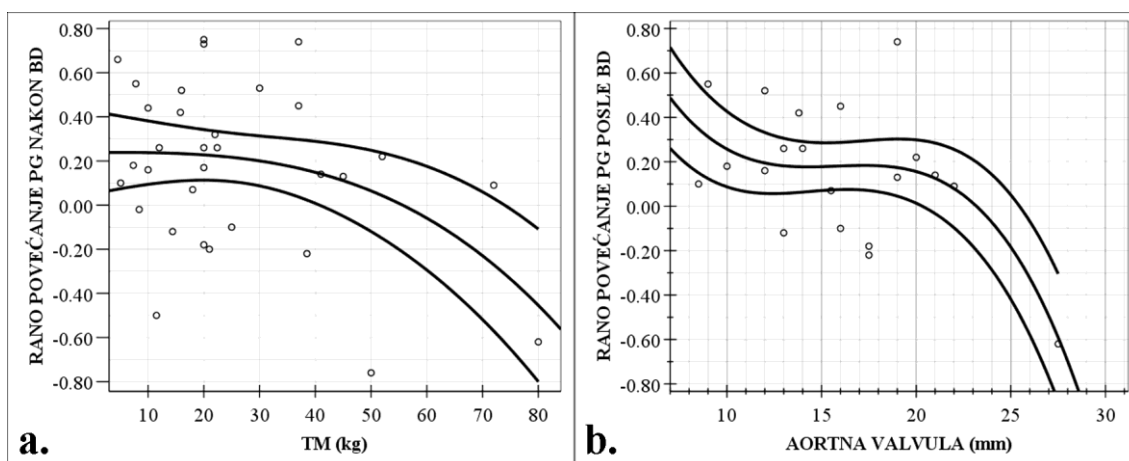
Dijagram 4.5.1. *Korelacija invazivnog (PtP) i ehokardiografskog (PI) PG.*

Na dijagramu 4.5.1 se vidi da bolesnici sa određenom vrednosti PtP-PG imaju veće vrednosti ehokardiografski izmerenog gradijenta pritiska posle BD nego pre BD. Takođe, relativna razlika PG-a pre BD (17%) je značajno manja od relativne razlike PG-a posle balon dilatacije (37%) (t-test, p = 0,001). Prosečna razlika relativnih razlika (dodatno rano povećanje) PG, kod 32 bolesnika sa upoređenim podacima, je bila 17,06% ± 37,85%. Dodatno rano povećanje PI-PG nakon BD za 17-20% (rana restenoza) je zavisilo od pojedinih parametara vezanih za BD (Tabela 4.5.2). Kod bolesnika sa TM manjom od 20-30 kg (21 kg prema Pearsonu) i sa promerom aortnog zalistka manjim od 11-13 mm (14 mm prema Pearsonu), beleži se dodatno rano povećanje PG za >20% (ukupna relativna razlika >37%) (Dijagram 4.5.2).

Tabela 4.5.2. Značaj parametara vezanih za BD na pojavu neposredne restenoze.

	Dodatno rano povećanje PI-PG (%)	p
Pol	Muški (n = 24): 23,58% ± 32,69% Ženski (n = 8): -2,87% ± 47,26%	0,087*
TM (kg)	$Y = -0,72X + 35,27$ Pearson, $r = -0,354$	0,047
Dijametar zalistka (mm)	$Y = -2,95X + 61,93$ Pearson, $r = -0,454$	0,044
AR posle BD	NE (n = 8): 43,63% ± 43,10% DA (n = 23): 7,70% ± 32,85%	0,020*
	0-0,5+ (n = 9): 37,4% ± 44,4% 1-2+ (n = 22): 8,6% ± 33,3%	0,057*
	0-0,5+ (n = 9): 37,4% ± 44,4% 1-1,5+ (n = 17): 7,4% ± 37,0% 2+ (n = 5): 12,8% ± 18,1%	0,161*

* ANOVA.



Dijagram 4.5.2. Dodatno rano povećanje ehokardiografski izmerenog PG nakon BD u odnosu na TM i promer aortne valvule. Linije predstavljaju srednju vrednost sa 95% intervalom poverenja.

Prediktori rezultata BD i HK 4.6.

U ovom poglavlju su analizirani faktori koji su uticali na neposredni rezidualni ehokardiografski gradijent pritiska (PI-PG) i novonastalu aortnu regurgitaciju u objedinjenim grupama kod bolesnika sa BD (n = 39) i HK (n = 23).

FAKTORI KOJI UTIČU NA NEPOSREDNI PI-PG

Uticaj na apsolutni neposredni PI-PG. Pojedini parametri vezani za intervenciju su imali neposredni uticaj na rezidualni ehokardiografski gradijent pritiska posle BD i HK (Tabela 4.6.1). Neposredni rezidualni PI-PG posle BD je bio određen polom (dečaci: $49,00 \pm 17,12$ mm Hg, devojčice: $33,13 \pm 7,53$ mm Hg), uz napomenu da je i relativna (procentualna) redukcija PI-PG bila značajno manja kod dečaka ($37,6\% \pm 21,0\%$) nego kod devojčica ($60,7\% \pm 9,7\%$) ($p = 0,005$). Rezidualni PI-PG posle BD je bio u delimičnoj zavisnosti i od morfologije aortne valvule. Naime, rezidualni PI-PG kod bolesnika sa unikuspidnom valvulom ($61,25 \pm 28,34$ mm Hg) je bio značajno veći u odnosu na one sa bikuspidnim ($41,96 \pm 15,21$ mm Hg, $p = 0,033$), i nedovoljno značajno veći u odnosu na bolesnike sa trikuspidnim zalistkom ($49,00 \pm 11,74$ mm Hg, $p = 0,214$). Međutim, relativna (procentualna) redukcija PI-PG nije bila povezana sa morfologijom zalistka. Rezidualni PI-PG posle BD je bio u pozitivnoj korelaciji sa PI-PG pre intervencije (p

= 0,037, $R^2 = 0,115$) i PtP-PG pre intervencije ($p = 0,003$, $R^2 = 0,228$) (Tabela 4.6.1). Odnos veličine balona i aortne valvule je bio u statistički bliskoj negativnoj korelaciji sa rezidualnim PI-PG ($p = 0,082$, $R^2 = 0,168$), ali i u značajnoj negativnoj korelaciji sa relativnom (procentualnom) redukcijom PI-PG ($p = 0,045$). Povezanost između rezidualnog PI-PG i PtP gradijenta nakon BD je bila značajna ($p = 0,015$) i zasnovana je na jednačini koja je opisana u prethodnom poglavlju. Tako je na primer PtP-PG od 31 mm Hg odgovarao PI-PG od 50 mm Hg. Step en AR posle BD (definisano kao odsustvo/trag, blaga i umerena AR) je bio u vezi sa rezidualnim PI-PG. Značajna razlika u PI-PG je registrovana kod bolesnika sa odsustvom/tragom AR (54 mm Hg) u odnosu na obolele sa blagom AR (41 mm Hg, $p = 0,022$) i umerenom rezidualnom AR (38 mm Hg, $p = 0,034$). Statistički bliska pozitivna korelacija je registrovana između PI-PG i stepena rane restenoze ($p = 0,096$, $R^2 = 0,089$). U grupi sa HK nije registrovana korelacija rezidualnog PI-PG sa navedenim parametrima.

Tabela 4.6.1. Značajnost uticaja parametara na rezidualni apsolutni PI-PG.

	BD (n)	BD (p)*	HK (n)	HK (p)*
Uzrast (godine)	38	(-) 0,636	19	(-) 0,791
TM (kg)	38	(-) 0,414	13	(+) 0,998
Pol (muški/ženski) ^{n/o}	38	0,016	19	0,930
Valvula (uni/bi/tri) ^{n/o}	38	0,079	19	0,507
Aortna vavula (mm)	22	(-) 0,251	19	(-) 0,692
Balon (Hegar)/zalistak	19	(-) 0,082	17	(-) 0,145
PI-PG pre	38	(+) 0,037	19	(+) 0,643
PtP-PG pre	36	(+) 0,003	-	-
AR pre (0/1+) ^{n/o}	36	0,135	17	0,263
PtP-PG posle	33	(+) 0,015	-	-
AR posle (0/1+/2+) ^{n/o}	36	0,036	17	0,440
Rana restenoza (%)	32	(+) 0,096	-	-

* Pearsonov test za kontinuirane varijable (Spearmanov test za uzrast) (+: pozitivna korelacija, -: negativna korelacija); ANOVA za nominalne/ordinalne (n/o) varijable.

Tabela 4.6.2. Analiza (p) parametara u grupama rezidualnog PI-PG ((B) blaga (<40 mm Hg); (U) umerena (40-50 mm Hg); (T) teška (>50 mm Hg) rezidualna stenoza).

	BD svi	B:U PG	B:T PG	U:T PG	HK svi	B:U PG	B:T PG	U:T PG
Uzrast (godine) ^{n/o}	0,571	0,859	0,394	0,319	0,493	0,874	0,360	0,229
TM (kg)	0,671	0,626	0,689	0,384	0,654	0,630	0,602	0,379
Pol (muški/ženski) ^{n/o}	0,061	-	-	-	0,661	-	-	-
Valvula (uni/bi/tri) ^{n/o}	0,184	-	-	-	0,252	-	-	-
Aortna vavula (mm)	0,157	0,476	0,135	0,059	0,586	0,999	0,352	0,336
Balon (Hegar)/zalistak	0,170	0,119	0,111	0,492	0,100	0,134	0,039	0,266
PI-PG pre	0,107	0,515	0,040	0,103	0,667	0,520	0,410	0,711
PtP-PG pre	0,002	0,085	0,001	0,015	-	-	-	-
AR pre (0-1,5+) ^{n/o}	0,099	0,449	0,031	0,107	0,045	0,031	0,167	1,000
PtP-PG posle	0,021	0,051	0,009	0,176	-	-	-	-
AR posle (0-2,5+) ^{n/o}	0,045	0,733	0,015	0,044	0,326	0,181	0,895	0,278
Rana restenoza (%)	0,152	0,652	0,060	0,097	-	-	-	-

ANOVA za kontinuirane varijable; Hi kvadrat/Kruskal-Wallis/Mann-Whitney test za nominalne ili ordinalne (n/o) varijable.

Tabela 4.6.3. Analiza parametara intervencije u odnosu na grupe rezidualnog PI-PG.

BD	PG <40 mm Hg	PG 40-50 mm Hg	PG >50 mm Hg
Pol (muški/ženski)	7/5	14/3	9/0
Valvula (uni/bi/tri)	0/11/1	2/10/5	2/4/3
Balon/zalistak	0,95 ± 0,07	0,89 ± 0,09	0,85 ± 0,02
PI-PG pre (mm Hg)	75,25 ± 15,61	79,71 ± 17,36	92,11 ± 21,72
PtP-PG pre (mm Hg)	48,27 ± 11,08	65,29 ± 19,88	92,38 ± 42,51
PtP-PG posle (mm Hg)	16,9 ± 11,1	29,5 ± 15,7	41,0 ± 26,4
AR posle (0-2+) ^{n/o}	1,0 (1,0-1,875)	1,0 (0,25-1,5)	0,0 (0,0-0,875)
Rana restenoza (%)	8 ± 36	14 ± 41	46 ± 18
HK	PG <40 mm Hg	PG 40-50 mm Hg	PG >50 mm Hg
AR pre (0-1,5+)	0,25 (0,0-1,125)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)

Napomena: vrednosti u zagradama predstavljaju međučetvrtinski rang.

Povezanost grupa PI-PG sa parametarima intervencije. Učinjena je dodatna analiza parametara vezanih za intervenciju u odnosu na grupe rezidualnog PI-PG nakon BD i HK (<40 mm Hg; 40-50 mm Hg; >50 mm Hg) (Tabele 4.6.2 i 4.6.3). Kod bolesnika sa BD registrovana je značajna razlika inicijalnih PI-PG i PtP-PG, kao i stepena AR posle intervencije u grupama rezidualnog PI-PG. Razlika u distribuciji pola i vrednosti stepena rane restenoze između grupa PI-PG je bila bliska značajnoj, dok razlika u morfologiji valvule i odnosu balon/zalistak nije registrovana kod bolesnika sa BD. U grupi sa HK, u odnosu na grupe rezidualnog PI-PG, registrovana je razlika u inicijalnoj AR.

Analizom Pearsonove linearne korelacije, u grupi sa BD, dobija se da su rezidualni PI-PG <40 mm Hg i PI-PG 40-50 mm Hg povezani sa odnosom balon/zalistak >0,93% tj. >0,75%, PI-PG-om pre intervencije <62 tj. <95 mm Hg, PtP-PG-om pre intervencije <47 tj. <84 mm Hg i stepenom rane restenoze <-9% tj. <8%. Dodatno, bolesnici sa rezidualnim PI-PG <40 mm Hg, 40-50 mm Hg i >50 mm Hg su imali PtP-PG (95% CI) 9,9 - 23,4 mm Hg, 21,1 - 37,9 mm Hg i 8,3 - 73,7 mm Hg respektivno.

FAKTORI KOJI UTIČU NA NEPOSREDNU AR

Povezanost grupa neposredne AR (odsustvo/trag (0-0,5+); blaga (1-1,5+) i umerena (2-2,5+)) i pojedinačnih parametara u vezi sa intervencijom je prikazana u Tabelama 4.6.4 i 4.6.5. U grupi sa BD, veličina odnosa balon/anulus ($p = 0,035$) se razlikovala u odnosu na stepen novonastale AR. Naime, bolesnici sa odsustvom AR posle intervencije su imali relativnu veličinu balona od 0,8, oboleli sa blagom regurgitacijom odnos 0,9, a oni sa teškim stepenom insuficijencije odnos 1,0. Vrednosti PtP-PG pre intervencije su bile delimično ($p = 0,092$), a vrednosti AR pre BD značajno drugačije ($p = 0,009$) između grupa novonastale AR. Bolesnici sa odsustvom/tragom AR posle BD su uglavnom imali odsustvo AR pre intervencije (0+) i tešku inicijalnu stenozu sa invazivnim PG 81 mm Hg. Posle HK, bolesnici sa umerenom AR su bili mlađi u odnosu na one sa odsustvom/tragom AR ($p = 0,018$) i blagom AR ($p = 0,082$). Takođe, u grupi sa HK, promer aortnog zalistka je bio manji

(8 mm) kod bolesnika sa umerenom neposrednom regurgitacijom, u odnosu na obolele sa blagom AR (11 mm) posle hirurške komisurotomije ($p = 0,04$).

Tabela 4.6.4. Analiza (p) pojedinačnih parametara u grupama neposredne AR (0 = odsustvo/trag (0-0,5+); 1 = blaga (1-1,5+); 2 = umerena (2-2,5+)) posle BD i HK.

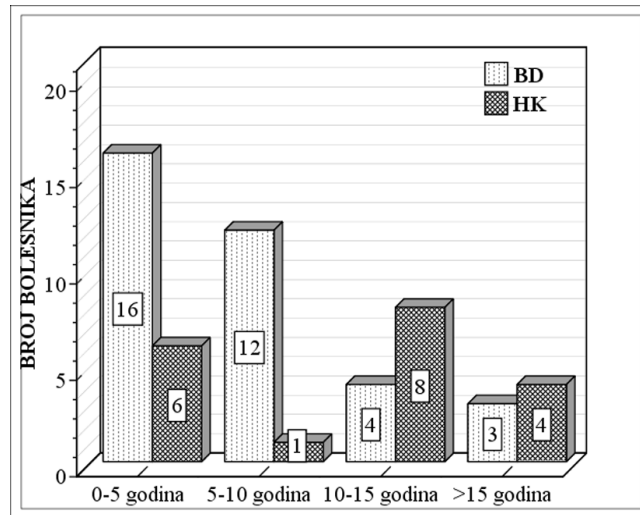
	n	BD svi	0:1 AR	0:2 AR	1:2 AR	n	HK svi	0:1 AR	0:2 AR	1:2 AR
Uzrast (godine) ^{n/o}	37	0,58	0,72	0,22	0,55	17	0,06	0,52	0,02	0,08
TM (kg)	37	0,40	0,99	0,22	0,20	12	0,33	0,54	0,58	0,15
Pol (muški/ženski) ^{n/o}	37	0,68	-	-	-	17	0,34	-	-	-
Valvula (uni/bi/tri) ^{n/o}	37	0,15	-	-	-	17	0,37	-	-	-
Aortna vavula (mm)	23	0,27	0,13	0,18	0,78	17	0,11	0,27	0,25	0,04
Balon (Hegar)/zalistak	20	0,04	-	-	-	16	0,29	0,15	0,24	0,78
PI-PG pre	37	0,91	0,72	0,95	0,73	17	0,29	0,22	0,15	0,75
PtP-PG pre	35	0,09	0,05	0,09	0,67	-	-	-	-	-
AR pre (0-1,5+) ^{n/o}	37	0,01	0,00	0,03	0,65	17	0,29	0,32	0,10	0,56
PtP-PG posle	32	0,45	0,92	0,26	0,25	-	-	-	-	-
Rana restenoza (%)	31	0,16	0,06	0,25	0,78	-	-	-	-	-
PI-PG posle	36	0,04	0,02	0,03	0,65	17	0,44	0,28	0,94	0,27

ANOVA za kontinuirane varijable; Hi kvadrat / Kruskal-Wallis / Mann-Whitney test za nominalne/ordinalne (n/o) varijable).

Tabela 4.6.5. Srednje vrednosti parametara u grupama AR posle BD i HK.

BD	AR 0-0,5+	AR 1-1,5+	AR 2-2,5+
Balon/zalistak	0,81 ± 0,08	0,91 ± 0,07	1,0
PtP-PG pre (mm Hg)	80,77 ± 40,20	60,35 ± 16,62	54,80 ± 14,64
AR pre (0-1,5+)	0,0 (IQR: 0,0-0,0)	0,5 (IQR: 0,0-1,0)	0,25 (IQR: 0,0-1,0)
Rana restenoza (%)	37 ± 44	7 ± 37	13 ± 18
PI-PG posle (mm Hg)	54,42 ± 21,73	40,78 ± 11,52	37,50 ± 6,89
HK	AR 0-0,5+	AR 1-1,5+	AR 2-2,5+
Uzrast (godine)	1,0 (IQR: 0,4-3,1)	3,8 (IQR: 0,2-10,0)	0,2 (IQR: 0,1-0,4)
Ao valvula (mm)	9,58 ± 1,86	11,18 ± 3,56	7,84 ± 0,57

Kod bolesnika sa uspešno izvedenom BD (n = 35) i HK (n = 20), analiziran je poslednji učinjeni ultrazvučni pregled ili pregled učinjen pre krajnjeg događaja tj. naknadne intervencije (operacija ili balon dilatacija aortnog ušća). Najznačajniji parametri ehokardiografskog praćenja su podrazumevali procenu gradijenta pritiska na aortnom ušću i stepen aortne insuficijencije. Prosečan uzrast bolesnika pri ehokardiografskoj kontroli PG i AR nakon uspešne BD je bio $13,7 \pm 7,7$ godina, a prosečno praćenje je iznosilo $6,6 \pm 5,3$ godina (od 0 do 18,7 godina). Bolesnici nakon uspešne HK pri ultrazvučnoj evaluaciji su bili uzrasta $12,3 \pm 6,3$ godina (p = 0,501), a praćenje je bilo u proseku $9,9 \pm 6,4$ godina (od 0 do 22,3 godina) (p = 0,049). Jedan bolesnik je izgubljen iz praćenja nakon HK (neposredno posle hirurškog tretmana). Evaluacija broja bolesnika, u odnosu na različitu dužinu ehokardiografskog praćenja je prikazana na Dijagramu 4.7.1.



Dijagram 4.7.1. Broj bolesnika sa uspešno izvedenom BD i HK prema grupama dužine praćenja PG i AR (u grupi sa praćenjem 0-5 godina nedostajali su podaci za AR kod 1 bolesnika sa BD i 2 bolesnika sa HK).

GRADIJENT PRITISKA

Grupa sa balon dilatacijom (n = 35)

Apsolutne vrednosti PG. U grupi bolesnika sa BD, PG u toku praćenja (56 mm Hg) je bio značajno veći u odnosu na vrednost izmerenu nakon učinjene intervencije (42 mm Hg) ($p = 0,001$) (Tabela 4.7.1, Dijagram 4.7.2). Međutim, gradijent pritiska tokom praćenja je i dalje bio značajno manji u odnosu na PG pre BD (81 mm Hg) ($p = 0,000$). Vrednost FU-PG <60 mm Hg je registrovana kod 25/35 bolesnika. Kod obolelih koji su praćeni manje od 10 godina većina je imala PG <60 mm Hg ($n = 22/28$), dok je u grupi bolesnika praćenih duže od 10 godina bila većina bolesnika sa PG >60 mm Hg ($n = 4/7$) (Fisher, $p = 0,155$).

Registrovana je linerana korelacija izmerenih vrednosti gradijenta pritiska nakon balon dilatacije i PG tokom praćenja bolesnika ($p = 0,000$), što ukazuje da gradijent pritisaka pri praćenju zavisi od vrednosti PG nakon BD (Tabela 4.7.1). Međutim, u grupi sa praćenjem dužim od 10 godina ne postoji korelacija navedenih gradijenata ($p = 0,598$).

Povećanje PG u funkciji vremena. Analizom linearne korelacije porasta PG nakon balon dilatacije i godina praćenja dobija se statistički jasna pozitivna povezanost ($p = 0,042$, $r = 0,346$) (Dijagram 4.7.3). Porast gradijenta pritiska iznosi oko 1,5 mm Hg na svakih 12 meseci posle učinjene balon dilatacije. Koeficijent determinacije (R^2) ukazuje da je 12% porasta gradijenta u funkciji vremena. Stepenn povećanja gradijenta pritiska je različiti između FU grupa (Dijagram 4.7.4). Naime, pri praćenju 10-15 godina, povećanje PG (34 mm Hg) je značajnije u odnosu na period 0-5 godina praćenja (8 mm Hg) (ANOVA, $p = 0,024$). Razlika je vrlo bliska značajnoj u odnosu na FU period 5-10 godina (12 mm Hg) ($p = 0,056$), dok nije značajna u odnosu na FU period >15 godina (23 mm Hg) ($p = 0,478$). Poređenje između grupa sa praćenjem manjim i većim od 10 godina, pokazuje statistički značajnu razliku u povećanju PG (9 mm Hg i 30 mm Hg, $p = 0,020$).

Grupa sa hirurškom komisurotomijom (n = 20)

Apsolutne vrednosti PG. U grupi bolesnika sa HK tokom vremena ne dolazi do povećanja PG. Naime, u prosečnom periodu praćenja od 9,9 godina, nije registrovana statistički značajna razlika gradijenata ($p = 0,280$). Gradijent pritiska je posle intervencije imao vrednost 42 mm Hg i povećan je na vrednost od 47 mm Hg tokom praćenja (Tabela 4.7.1, Dijagram 4.7.2). FU-PG je, kao i PG nakon intervencije, bio značajno manji od PG pre HK (87 mm Hg) ($p = 0,000$). Tokom praćenja, približno $\frac{3}{4}$ bolesnika (14/19) je imalo PG <60 mm Hg, i to 5/7 u grupi sa praćenjem manjim od 10 godina i 9/12 bolesnika praćenih duže od 10 godina ($p = 1,000$ – Fisher).

Dodatnom analizom, nije registrovana korelacija izmerenih vrednosti PG nakon učinjene HK i tokom kontrolnih pregleda ($p = 0,177$).

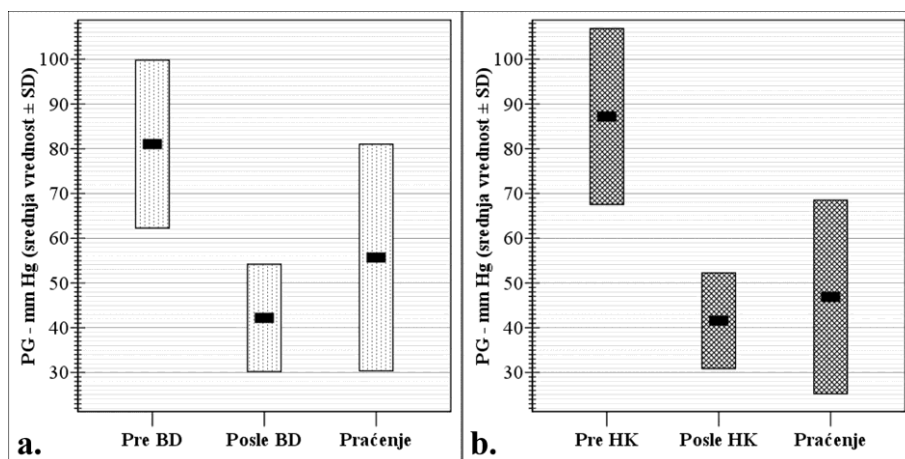
Povećanje PG u funkciji vremena. Povećanje gradijenta pritiska u udaljenom periodu nakon intervencije nije pokazalo linearnu povezanost sa godinama praćenja ($p = 0,859$, $r = -0,044$) (Dijagram 4.7.3). Naime, PG se nije značajno menjao tokom vremena, bez obzira na prolongirani FU (do 22,3 godina). Poređenje jednofaktorskom analizom varijanse nije pokazalo razliku u povećanju gradijenta pritiska između četiri grupe praćenja ispitanika nakon hirurške

komisurotomije ($p = 0,634$) (Dijagram 4.7.4). Takođe, nije postojala razlika u povećanju gradijenta pritiska između grupa sa praćenjem <10 godina i >10 godina ($p = 0,882$).

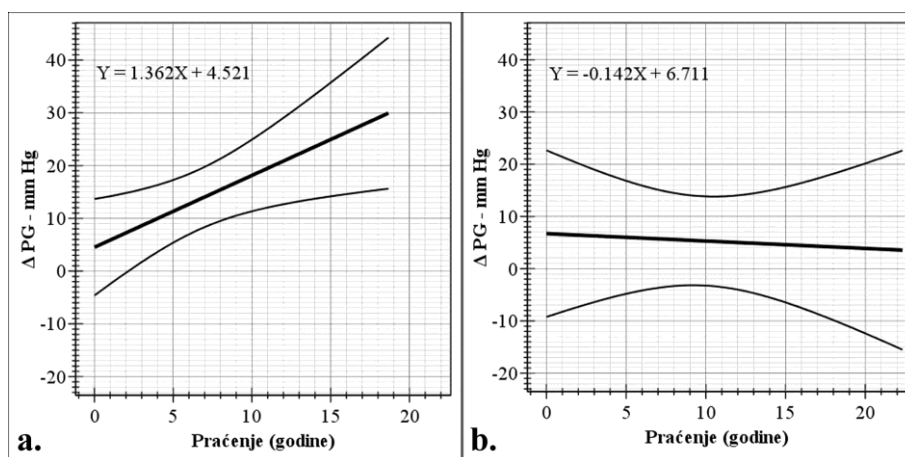
Tabela 4.7.1. Ehokardiografski izmereni gradijent pritiska posle intervencija i u toku praćenja (FU).

	FU	PG posle int. (mm Hg)	FU-PG (mm Hg)	Povećanje PG (mm Hg)	p*	p**
BD n = 35	0-22 g	42,20 ± 12,00	55,69 ± 25,33	13,49 ± 20,87	0,000	0,001
	0-5 g	44,94 ± 11,84	52,88 ± 23,69	7,94 ± 15,36	0,000	0,057
	5-10 g	36,75 ± 7,42	48,25 ± 16,94	11,50 ± 13,65	0,032	0,014
	10-15 g	49,25 ± 15,13	83,50 ± 40,44	34,25 ± 33,66	0,403	0,135
	>15 g	40,00 ± 20,00	63,33 ± 25,17	23,33 ± 40,42	0,593	0,423
	0-10 g	41,43 ± 10,84	50,89 ± 20,84	9,46 ± 14,50	0,000	0,002
>10 g	45,29 ± 16,50	74,86 ± 33,84	29,57 ± 33,84	0,598	0,060	
HK n = 19	0-22 g	41,58 ± 10,69	46,89 ± 21,63	5,32 ± 20,79	0,177	0,280
	0-5 g	41,17 ± 5,49	48,50 ± 17,70	7,33 ± 17,01	0,595	0,339
	5-10 g	30,00 ± 0,00	30,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	-	-
	10-15g	42,00 ± 15,25	52,38 ± 26,60	10,38 ± 23,12	0,207	0,245
	>15 g	44,25 ± 6,19	37,75 ± 18,52	-6,50 ± 24,37	0,072	0,631
	0-10 g	39,57 ± 6,55	45,86 ± 17,60	6,29 ± 15,78	0,311	0,332
>10 g	42,75 ± 12,64	47,50 ± 24,40	4,75 ± 23,90	0,346	0,505	
ANOVA BD/HK	0-22 g	0,851	0,206	0,175	-	-
	0-5 g	0,467	0,687	0,937	-	-
	5-10 g	0,401	0,323	0,435	-	-
	10-15g	0,454	0,137	0,175	-	-
	>15 g	0,698	0,179	0,274	-	-
	0-10 g	0,669	0,561	0,613	-	-
>10 g	0,710	0,056	0,078	-	-	

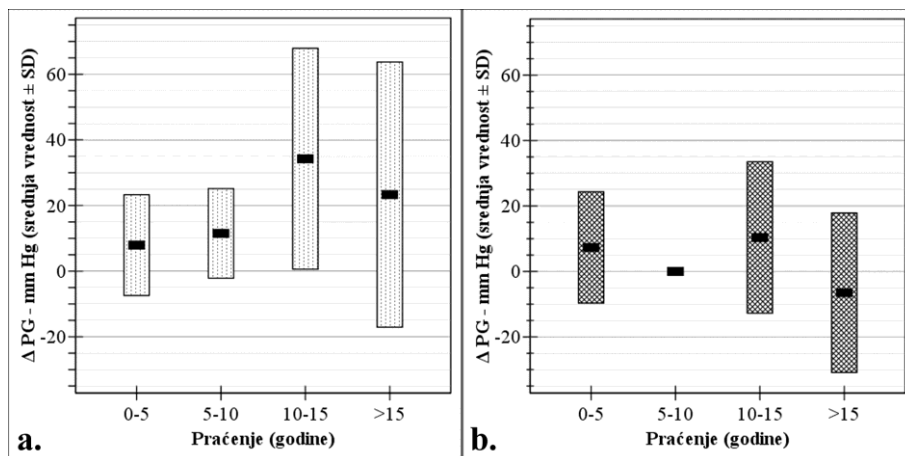
* korelacija (Perason); ** razlika (t-test); g: godine.



Dijagram 4.7.2. Prikaz gradijenta pritiska u grupama sa BD (a) i HK (b), pre intervencije, neposredno posle i nakon prosečnog praćenja od 6,6 tj. 9,9 godina.



Dijagram 4.7.3. Promena gradijenta pritiska (ΔPG) posle BD (a) i HK (b).



Dijagram 4.7.4. Prikaz promene gradijenta pritiska (ΔPG) u grupama praćenja.

Poređenje grupa sa BD i HK

Kada se uporede dobijene vrednosti FU-PG (Tabela 4.7.1) nakon BD (n=35) i HK (n=19), ne registruje se razlika u stepenu aortne stenozе tokom praćenja (p = 0,206), kao niti razlika kada se praćenje analizira posebno tokom prvih 10 godina nakon intervencije i posle tog perioda.

U grupi bolesnika koji su praćeni manje od 10 godina PG <60 mm Hg je imalo 22/28 bolesnika sa BD i 5/7 nakon HK (Fisher, p = 0,648). Kod bolesnika praćenih duže od 10 godina PG <60 mm Hg je registrovan kod 3/7 obolela posle BD i 9/12 i nakon HK (Fisher, p = 0,182).

Takođe, stepen povećanja gradijenta pritiska na kontrolnim pregledima nije bio značajno drugačiji u grupama sa BD i HK (p = 0,175).

AORTNA INSUFICIJENCIJA

Grupa sa balon dilatacijom (n = 35)

Apsolutne vrednosti AR. Stepен aortne regurgitacije pri poslednjem kontaktu (1,5+), u poređenju sa stepenom insuficijencije neposredno po učinjenoj intervenciji (1,0+) je bio značajno veći (p = 0,000) (Tabela 4.7.2, Dijagram 4.7.5). Takođe, značajna razlika je registrovana i između FU-AR i stepena regurgitacije pre balon dilatacije (0+) (p = 0,000). Prisustvo umerene/teške AR (≥2+) je imalo 13/34 bolesnika nakon balon dilatacije, 10/27 sa praćenjem <10 godina i 3/7 sa praćenjem >10 godina (Fisher, p = 1,000). Značajnu AR ≥2,5+, u grupi bolesnika sa balon dilatacijom koji su praćeni manje od 10 godina, je imalo 8/27 bolesnika, dok u grupi sa praćenjem >10 godina nisu registrovani bolesnici sa AR ≥2,5+ (0/7) (Fisher, p = 0,160).

Povećanje AR u funkciji vremena. Kada se porede (*Mann-Whitney test*) grupe različite dužine FU (Dijagram 4.7.6), registruje se razlika u povećanju stepena AR u grupi sa praćenjem >15 godina (2,0+ (IQR: 1,5-2,0)) u odnosu na ostale grupe praćenja (<5 godina, 5-10 godina, 10-15 godina, objedinjeno <15 godina):

-
- <5 godina: povećanje AR za 0,0+ (IQR: 0,0-0,5), p = 0,006
 - 5-10 godina: povećanje AR za 0,5+ (IQR: 0,5-0,875), p = 0,027
 - 10-15 godina: povećanje AR za 0,25+ (IQR: 0,0-0,5), p = 0,029
 - <15 godina (objedinjeno): povećanje AR za 0,5+ (IQR: 0,0-0,5), p = 0,007

Grupa sa hirurškom komisurotomijom (n = 20)

Apsolutne vrednosti AR. U grupi bolesnika sa HK, stepen aortne insuficijencije tokom praćenja (1,5+) je bio značajno veći (p = 0,008) od stepena AR neposredno po učinjenoj intervenciji (1,0+) (Tabela 4.7.2, Dijagram 4.7.5). Značajna razlika je bila prisutna i između stepena FU-AR i stepena insuficijencije pre HK (0+) (p = 0,001). Prisustvo umerene i teške AR ($\geq 2+$) je imalo 7/17 bolesnika nakon HK, 1/5 sa praćenjem <10 godina i 6/12 sa praćenjem >10 godina godina (Fisher, p = 0,338). Bolesnici sa AR $\geq 2,5+$, tokom praćenja <10 godina, nisu registrovani (0/5), dok je u grupi sa praćenjem >10 godina bilo 4/12 obolelih. (Fisher, p = 0,261).

Povećanje AR u funkciji vremena. Test (*Mann-Whitney*), kojim se porede grupe bolesnika sa različitom dužinom praćenja nakon HK (Dijagram 4.7.6), pokazuje značajnu razliku u povećanju stepena AR u grupi sa praćenjem >15 godina (1,25+ (IQR: 0,625-1,875) u odnosu na ostale grupe praćenja:

- <5 godina: povećanje AR za 0,25+ (IQR: 0,0-0,5), p = 0,037
- 5-10 godina: povećanje AR za 0,0+ (IQR: 0,0-0,0), p = 0,157
- 10-15 godina: povećanje AR za 0,25+ (IQR: 0,0-0,5), p = 0,023
- <15 godina (objedinjeno): povećanje AR za 0,0+ (IQR: 0,0-0,5), p = 0,009

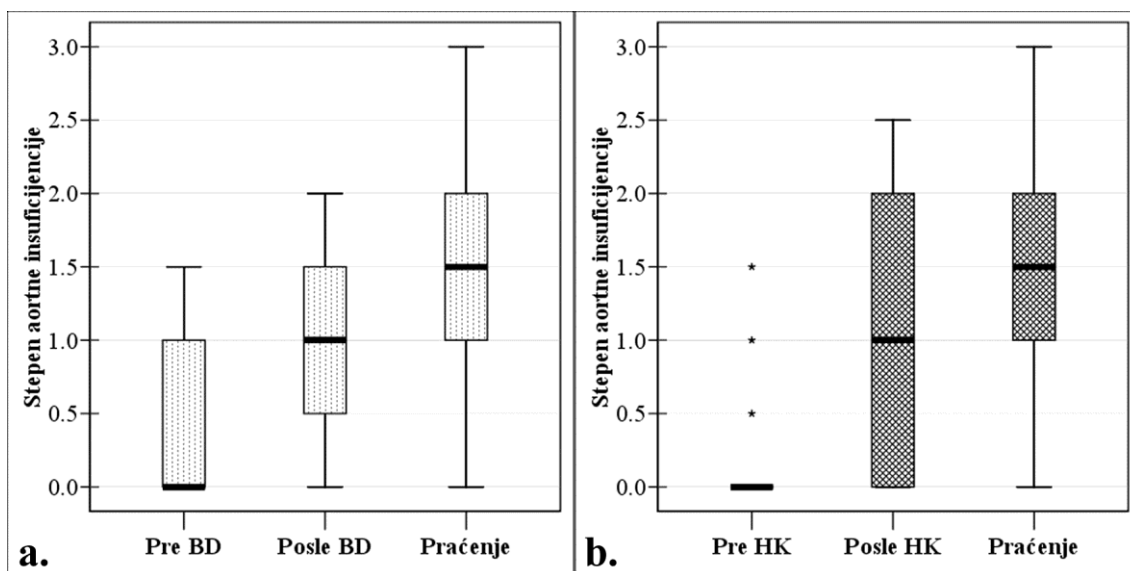
Poređenje grupa sa BD i HK

Nije registrovana razlika u stepenu FU-AR nakon BD i HK (p = 0,887). Takođe, nije registrovana razlika u značajnosti aortne insuficijencije u grupama bolesnika sa različitom dužinom FU (Tabela 4.7.2). Dodatno, povećanje AR, tokom praćenja, je bilo slično u obe grupe i prosečno je iznosilo 0,5+ (p = 0,769).

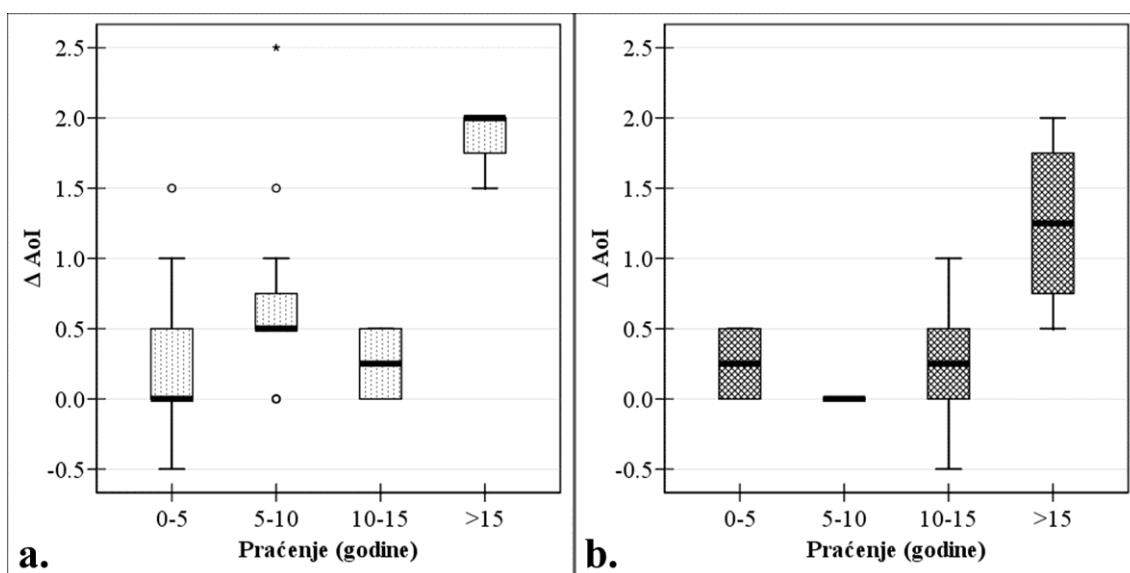
Tabela 4.7.2. Ehokardiografski određena AR posle intervencija i u toku praćenja.

	FU	AR posle intervencije	FU-AR	Povećanje AR tokom FU	W
BD n = 34	0-22 g	1,0 (0,375-1,5)	1,5 (1,0-2,125)	0,5 (0,0-0,625)	0,000
	0-5 g	1,0 (1,0-1,5)	1,0 (1,0-2,0)	0,0 (0,0-0,5)	0,054
	5-10 g	1,0 (0,625-2,0)	1,75 (1,125-2,5)	0,5 (0,5-0,875)	0,004
	10-15g	1,25 (0,25-1,5)	1,5 (0,375-1,875)	0,25 (0,0-0,5)	0,157
	>15 g	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (1,5-2,0)	2,0 (1,5-2,0)	0,102
	0-10 g	1,0 (1,0-1,5)	1,5 (1,0-2,5)	0,5 (0,0-0,5)	0,001
	>10 g	0,0 (0,0-1,5)	1,5 (1,5-2,0)	0,5 (0,0-2,0)	0,041
	0-15 g	1,0 (1,0-1,5)	1,5 (1,0-2,5)	0,5 (0,0-0,5)	0,000
>15 g	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (1,5-2,0)	2,0 (1,5-2,0)	0,102	
HK n = 17	0-22 g	1,0 (0,0-2,0)	1,5 (1,0-2,25)	0,5 (0,0-0,75)	0,008
	0-5 g	0,5 (0,0-1,0)	0,75 (0,0-1,5)	0,25 (0,0-0,5)	0,157
	5-10 g	2,0	2,0	0,0	-
	10-15g	1,5 (1,0-2,0)	1,5 (1,0-2,875)	0,25 (0,0-0,5)	0,157
	>15 g	0,0 (0,0-1,5)	1,75 (1,125-2,375)	1,25 (0,625-1,875)	0,068
	0-10 g	1,0 (0,0-1,5)	1,5 (0,0-1,75)	0,0 (0,0-0,5)	0,157
	>10 g	1,25 (0,0-2,0)	1,75 (1,0-2,5)	0,5 (0,0-1,0)	0,019
	0-15 g	1,0 (0,5-2,0)	0,0 (0,0-1,5)	0,0 (0,0-0,5)	0,058
>15 g	0,0 (0,0-1,5)	1,75 (1,125-2,375)	1,25 (0,625-1,875)	0,068	
M-W BD/HK	0-22 g	0,836	0,887	0,769	-
	0-5 g	0,128	0,411	0,826	-
	5-10 g	0,264	0,891	0,144	
	10-15g	0,336	0,605	1,000	
	>15 g	0,386	0,853	0,195	
	0-10 g	0,396	0,327	0,358	-
	>10 g	0,184	0,730	0,460	
	0-15 g	0,593	0,783	0,339	-
>15 g	0,386	0,853	0,195		

W: Wilcoxon test; M-W: Mann-Whitney test; g: godine; vrednosti u zagradama predstavljaju međčetvrtinski rang.



Dijagram 4.7.5. Prikaz AR u grupama sa BD (a) i HK (b). Dijagrami predstavljaju medijanu i IQR, a zvezdice/kružići vrednosti izvan 1,5 dužine dijagrama.



Dijagram 4.7.6. Prikaz povećanja stepena aortne insuficijencije (ΔAoI) tokom praćenja bolesnika nakon BD (a) i HK (b). Dijagrami predstavljaju medijanu i IQR, a zvezdice/kružići vrednosti izvan 1,5 dužine dijagrama.

Umerena/teška AR ($\geq 2+$). Tokom FU, prisustvo AR $\geq 2+$ je imalo 13/34 (38%) bolesnika nakon BD i 7/17 (41%) posle HK (Hi kvadrat, $p = 0,839$). U grupi sa praćenjem <10 godina, 10/27 (37%) bolesnika nakon BD i 1/5 (20%) posle HK je imalo AR $\geq 2+$ (Fisher, $p = 0,637$). Bolesnici praćeni >10 godina, takođe su imali

sličnu učestalost umerene/teške AR (3/7 (43%) nakon BD i 6/12 (50%) posle HK) (Fisher, $p = 1,000$).

Značajna AR $\geq 2,5+$. Tokom praćenja nije registrovana razlika učestalosti AR $\geq 2,5+$ između grupa sa BD (8/34) i HK (4/17) (Fisher, $p = 1,000$). U grupi bolesnika koji su praćeni manje od 10 godina, 8/27 nakon BD i 0/5 posle HK je imalo značajnu AR $\geq 2,5+$ (Fisher, $p = 0,296$). Kod bolesnika praćenih duže od 10 godina AR $\geq 2,5+$ je imalo 0/7 bolesnika nakon BD i 4/12 kojima je urađena HK (Fisher, $p = 0,245$).

Pri ehokardiografskom praćenju, nakon uspješno učinjene BD (n = 35) i HK (n = 20), analizirani su veličina leve komore na kraju dijastole i sistole, stepen hipertrofije miokarda (dijametri međukomorske pregrade i zadnjeg zida LK), sistolna i dijastolna funkcija. Takođe je učinjena i procena veličine leve pretkomore i aortnog ušća tokom praćenja bolesnika, sa određivanjem njihovog međusobnog odnosa. Ehokardiografski parametri su dobijeni pri poslednjem učinjenom ultrazvučnom pregledu ili pregledu koji je učinjen pre naknadne intervencije (operacija ili balon dilatacija aortnog ušća) tj. krajnjeg događaja.

VELIČINA LEVE KOMORE

Prosečno praćenje bolesnika pri ehokardiografskoj proceni veličine LK nakon BD (n = 30/35) je iznosilo $6,9 \pm 5,3$ godina (od 0,1 do 18,7 godina). Oboleli nakon uspješne HK (n = 17/20) su imali prosečno praćenje $10,9 \pm 5,7$ godina (od 0,2 do 22,3 godina) pri ultrazvučnoj evaluaciji LK. Uzrast bolesnika (BD: do 35,5 godina, HK: do 23,8 godina) se nije razlikovao pri ehokardiografskoj proceni EDD-LK i ESD-LK (Tabela 4.8.1).

Tabela 4.8.1. Karakteristike bolesnika pri ehokardiografskoj analizi veličine LK.

	Praćenje (godine)	Uzrast (godine)
BD (30/35)	6,9 ± 5,3	14,0 ± 7,9
HK (17/20)	10,9 ± 5,7	13,5 ± 5,0
ANOVA	0,019	0,821

Tabela 4.8.2. Poređenje između grupa sa BD i HK u odnosu na dijemetre LK.

	EDD (mm)	EDD (z-skor)	ESD (mm)	ESD (z-skor)
BD (30/35)	45,90 ± 6,64	0,200 ± 1,170	27,03 ± 5,28	-0,293 ± 1,341
HK (17/20)	47,65 ± 7,28	0,722 ± 1,700	27,82 ± 4,56	0,082 ± 1,856
ANOVA	0,407	0,220	0,607	0,428

Grupa sa balon dilatacijom

U grupi bolesnika sa BD prosečan EDD-LK je iznosio 46 mm (z-skor 0,200). Indeksirani (z-skor) dijametra leve komore na kraju dijastole veći od 1,5 je imalo 5/30 bolesnika. ESD-LK, tokom praćenja, je imao vrednost 27 mm (z-skor -0,293) (Tabela 4.8.2).

Grupa sa hirurškom komisurotomijom

Kod obolelih sa učinjenom HK prosečan EDD-LK je iznosio 48 mm (z-skor 0,722). Dijametar leve komore na kraju dijastole, indeksiran prema telsnoj površini (z-skor), veći od 1,5 je imalo 3/17 bolesnika. Vrednost ESD-LK je bila 28 mm (z-skor 0,082) (Tabela 4.8.2).

Poređenje grupa sa BD i HK

Analiza varijanse (ANOVA) u grupama sa BD i HK, pokazuje da ne postoji značajna razlika između apsolutnih (i indeksiranih) vrednosti dijametra leve komore na kraju dijastole i na kraju sistole (Tabela 4.8.2). U odnosu na pojavu

relativne dilatacije leve komore (EDD z-skor >1,5), takođe nije registrovana razilka između grupa sa BD (5/30) i HK (3/17) (Fisher, p = 1,000)

SISTOLNA FUNKCIJA LEVE KOMORE

Prosečno praćenje i uzrast bolesnika pri ultrazvučnoj proceni sistolne funkcije leve komore (ejekcione frakcije i frakcije skraćenja) je bilo identično dužini praćenja veličine LK (Tabela 4.8.1).

Tabela 4.8.3. Poređenje između grupa sa BD i HK u odnosu na sistolnu funkciju LK.

	EF	FS
BD (30/35)	71,87% ± 8,17%	41,47% ± 7,55%
HK (17/20)	71,41% ± 9,61%	40,59% ± 6,84%
ANOVA	0,864	0,694

Grupa sa balon dilatacijom

Svi bolesnici sa BD, tokom praćenja, su imali očuvanu sistolnu funkciju, sa prosečnom ejakcionom frakcijom leve komore 72% (od 58% do 92%), i frakcijom skraćenja koja je imala vrednost 41% (od 30% do 65%).

Grupa sa hirurškom komisurotomijom

U grupi sa HK, sistolna funkcija LK je takođe bila očuvana kod svih bolesnika tokom praćenja. Prosečna EF u ovoj grupi je bila 71% (od 50% do 91%), a FS 41% (od 27% do 55%).

Poređenje grupa sa BD i HK

Poređenjem grupa sa BD i HK nije registrovana značajna razlika između vrednosti ejakcione frakcije (p = 0,864) i frakcije skraćenja (0,694) (Tabela 4.8.3).

HIPERTROFIJA LEVE KOMORE

Ehokardiografska procena debljine međukomorske pregrade i zadnjeg zida leve komore na kraju dijastole je učinjena prosečno 6,6 godina (od 0,5 do 18,7 godina) posle balon dilatacije i 9,3 godina (od 0,2 do 20,7 godina) nakon hirurške komisurotomije. Između grupa nije registrovana razlika u dužini praćenja i uzrastu bolesnika (Tabela 4.8.4).

Tabela 4.8.4. Karakteristike bolesnika pri ehokardiografskoj analizi stepena hipertrofije leve komore.

	Praćenje (godine)	Uzrast (godine)
BD (29/35)	6,6 ± 5,4	13,2 ± 8,3
HK (16/20)	9,3 ± 5,9	12,0 ± 5,4
ANOVA	0,129	0,607

Tabela 4.8.5. Poređenje između grupa sa BD i HK u odnosu na dijometre zidova leve komore.

	IVS (mm)	IVS (z-skor)	ZZ (mm)	ZZ (z-skor)
BD (26/35)	10,33 ± 2,27	1,817 ± 0,709	10,01 ± 2,68	2,239 ± 1,031
HK (15/20)	10,27 ± 2,58	1,824 ± 0,979	9,50 ± 2,73	2,026 ± 1,085
ANOVA	0,934	0,979	0,562	0,537

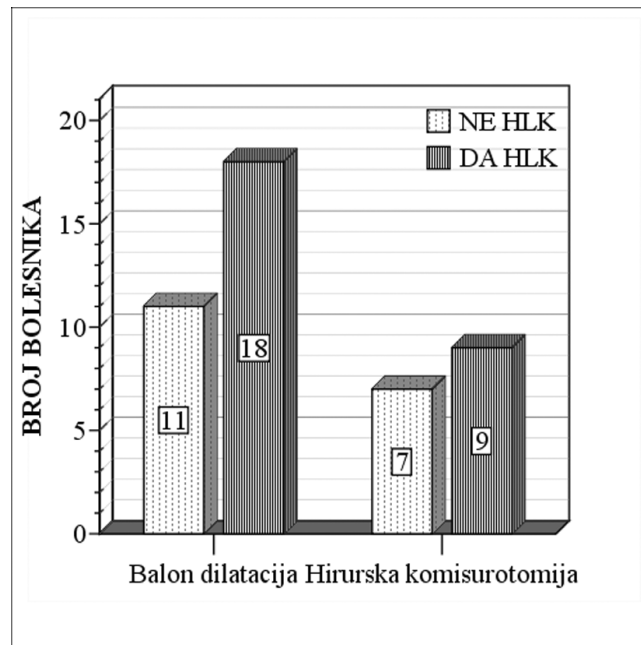
IVS: međukomorska pregrada; ZZ: zadnji zid.

Grupa sa balon dilatacijom

U grupi bolesnika sa BD prosečna debljina IVS-a na kraju dijastole je bila 10 mm (z-skor 1,8). Prosečan dijametar zadnjeg zida leve komore je takođe bio 10 mm (z-skor 2,2). Hipertrofiju leve komore, definisanu sa vrednošću z-skora međukomorske pregrade ili zadnjeg zida leve komore većom od 2, je imalo 18/29 (62%) bolesnika (Dijagram 4.8.1).

Grupa sa hirurškom komisurotomijom

Posle učinjene hirurške komisurotomije, tokom praćenja, prosečan promer međukomorske pregrade je iznosio 10 mm (z-skor 1,8), a dijastolni dijametar zadnjeg zida leve komore je bio 9,5 mm (z-skor 2,0). Zadebljanje međukomorske pregrade ili zadnjeg zida LK (z-skor >2) je imalo 9/16 (56%) bolesnika (Dijagram 4.8.1).



Dijagram 4.8.1. Distribucija bolesnika sa prisustvom/odsustvom hipertrofije leve komore (HLK).

Poređenje grupa sa BD i HK

Poređenjem grupa sa balon dilatacijom i hirurškom komisurotomijom, nije registrovana značajna razlika između apsolutnih (i indeksiranih) vrednosti dijastalnog dijametara međukomorske pregrade i zadnjeg zida leve komore (Tabela 4.8.5). U odnosu na prisustvo/odsustvo hipertrofije leve komore, takođe nije registrovana razlika u distribuciji bolesnika između grupa sa balon dilatacijom i hirurškom komisurotomijom (Dijagram 4.8.1) (Hi kvadrat, 0,703).

VELIČINA LEVE PRETKOMORE I AORTE

Ehokardiografska analiza veličine leve pretkomore i aorte je učinjena prosečno 7,5 godina (od 0,5 do 18,7 godina) posle balon dilatacije i 11,1 godina (od 1,3 do 20,7 godina) nakon hirurške komisurotomije. Pored pojedinačne analize dijametra LP i aortnog ušća, učinjena je i evaluacija njihovog međusobnog odnosa. Između grupa sa BD i HK, analizom varijanse, nije registrovana razlika u uzrastu bolesnika pri proceni LP i aortnog ušća (Tabela 4.8.6).

Tabela 4.8.6. Karakteristike bolesnika pri ehokardiografskoj analizi LP i aorte.

	Praćenje (godine)	Uzrast (godine)
BD (27/35)	7,5 ± 5,2	14,1 ± 8,1
HK (16/20)	11,1 ± 5,2	13,9 ± 4,0
ANOVA	0,031	0,910

Tabela 4.8.7. Poređenje između grupa sa BD i HK u odnosu na dijemetre LP i aorte.

	LP (mm)	LP (z-skor)	Aorta (mm)	Aorta (z-skor)	LP:Ao
BD 27/35	30,52 ± 7,23 N = 23/35	1,378 ± 1,345 N = 23/35	21,76 ± 6,70 N = 25/35	1,897 ± 1,741 N = 25/35	1,45 ± 0,29 N = 22/35
HK 16/20	29,87 ± 7,14 N = 15/20	1,112 ± 1,774 N = 15/20	22,56 ± 4,91 N = 16/20	2,266 ± 1,599 N = 16/20	1,34 ± 0,32 N = 15/20
p*	0,785	0,612	0,682	0,499	0,293

* ANOVA. Napomena: formule za izračunavanje z-skorova su podrazumevale sistolne dijemetre LP i aorte (kod pojedinih bolesnika merenje je učinjeno u dijastoli).

Grupa sa balon dilatacijom

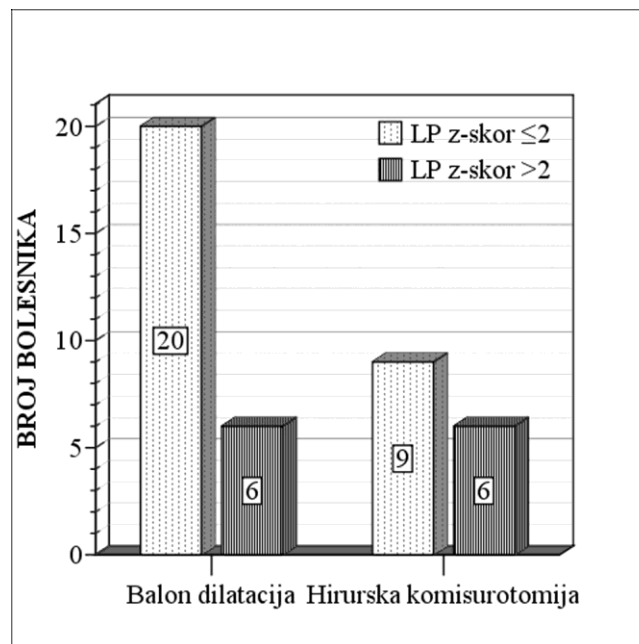
Kod bolesnika sa BD prosečan promer leve pretkomore je bio 31 mm (z-skor 1,4). Dijametar aortnog zalistka je imao vrednost 22 mm (z-skor 1,9) (Tabela 4.8.7). Prosečan odnos između veličine leve pretkomore i aortnog zalistka je bio 1,45. Dilatacija leve pretkomore (z-skor >2) u grupi bolesnika sa BD, je bila prisutna kod 6/26 (23%) bolesnika (Dijagram 4.8.2).

Grupa sa hirurškom komisurotomijom

Tokom praćenja, nakon učinjene hirurške komisurotomije, prosečan promer leve pretkomore je iznosio 30 mm (z-skor 1,1), a dijametar aortnog zalitka 23 mm (z-skor 2,3) (Tabela 4.8.7). Prosečan odnos između dijametra leve pretkomore i aortne valvule je bio 1,34. Dilataciju leve pretkomore (z-skor >2) je imalo 6/15 (40%) bolesnika u grupi sa hirurškom komisurotomijom. (Dijagram 4.8.2).

Poređenje grupa sa BD i HK

Između grupa sa balon dilatacijom i hirurškom komisurotomijom nije registrovana značajna razlika između apsolutnih (i indeksiranih) vrednosti dijametra leve pretkomore i aorte, kao i u njihovom međusobnom odnosu (Tabela 4.8.7). U odnosu na dilataciju leve pretkomore (z-skor >2), takođe nije registrovana razlika učestalosti između grupa sa BD i HK (Dijagram 4.8.2) (Hi kvadrat, 0,251)



Dijagram 4.8.2. Dilatacija leve pretkomore (z-skor veći od 2) u grupama sa BD i HK.

UTICAJ DUŽINE PRAĆENJA, PG I AR NA FUNKCIJU LEVE KOMORE

Analiza uticaja dužine FU, gradijenta pritiska, prisustva umereno značajne regurgitacije (AR $\geq 2+$) i uzrasta bolesnika na funkciju leve komore je učinjena univarijantnom analizom generalnog linearnog modela. U ovoj analizi zavisna varijabla su bili z-skorovi (apsolutne vrednosti za EF i FS), faktor je bio prisustvo/odsustvo umereno značajne AR ($\geq 2+$), a kovarijanse dužina praćenja, PG i uzrast (Tabela 4.8.8). Generalni linearni model je upotrebljen sa ciljem da se otkloni uticaj uzrasta bolesnika i međusobno preklapanje uticaja ostalih faktora.

Tabela 4.8.8. Uticaj (*p*) nezavisnih varijabli na funkciju leve komore (generalni linearni model).

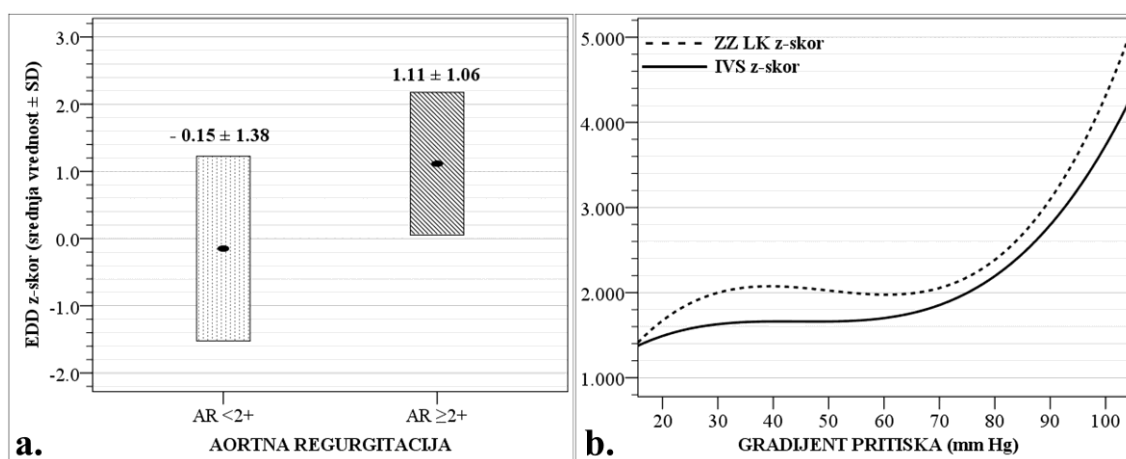
		EDD 30+17	ESD 30+17	EF 30+17	FS 30+17	IVS 26+15	ZZ 26+15	LP 23+15
FU (godine)	SVI	0,070	0,950	0,307	0,337	-0,187	-0,228	0,433
	BD	0,250	-0,253	0,052	0,049	0,945	0,929	0,911
	HK	0,114	0,115	-0,263	-0,174	-0,082	-0,325	0,086
FU-PG (mm Hg)	SVI	0,502	-0,604	0,140	0,084	0,002	0,059	0,646
	BD	-0,641	-0,174	0,234	0,148	0,334	0,448	0,687
	HK	0,428	0,637	0,372	0,364	0,001	0,099	0,741
FU-AR <2+ / $\geq 2+$	SVI	0,003	0,638	0,178	0,143	0,108	0,043	0,156
	BD	0,001	0,187	0,884	0,646	0,112	0,080	0,114
	HK	0,433	0,288	0,054	0,043	0,451	0,455	0,711
Uzrast (godine)	SVI	-0,000	-0,118	-0,272	-0,293	-0,991	0,355	0,517
	BD	-0,006	-0,834	-0,019	-0,024	-0,807	-0,687	-0,921
	HK	-0,004	-0,016	0,118	0,087	-0,840	-0,803	-0,122

Napomena: predznak (-) označava negativnu korelaciju. FU-AR <2+: n = 31/51 (BD: 21/34, HK: 10/17); FU-AR $\geq 2+$: n = 20/51 (BD: 13/34, HK: 7/17).

Veličina leve komore na kraju dijastole. Registrovana je delimična povezanost povećanja indeksirane veličine leve komore sa dužinom praćenja ($p = 0,070$). Bolesnici sa AR $\geq 2+$ su imali značajno veći promer LK na kraju dijastole (z-

skor $1,114 \pm 1,062$) u odnosu na bolesnike sa AR <2+ (z-skor $-0,148 \pm 1,375$) (ANOVA, $p = 0,001$) (Dijagram 4.8.4.a). PG nije uticao na dijаметar LK.

Kontraktilnost LK. Vreme nakon intervencije je uticalo na povećanje ejekcione frakcije ($p = 0,052$) i frakcije skraćjenja ($p = 0,049$) u grupi bolesnika sa BD, dok je u grupi sa HK kontraktilnost leve komore vremenom bila nepromenjena. Gradijent pritiska i značajna AR nisu uticali na promenu EF i FS.



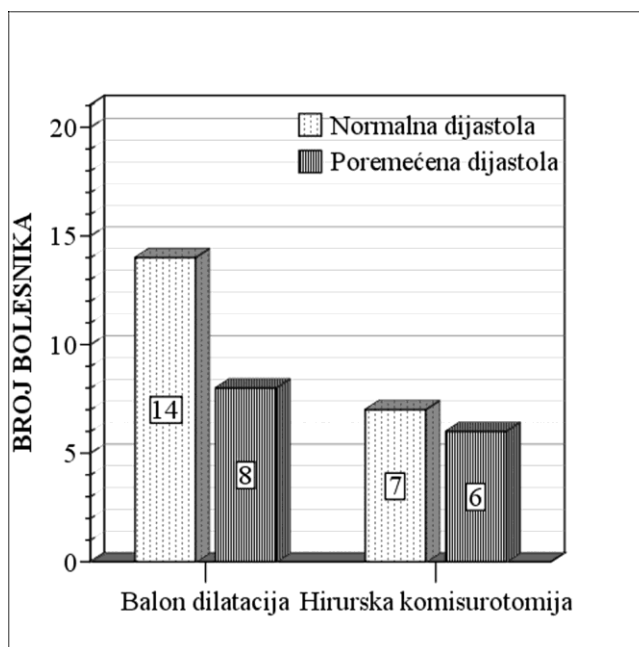
Dijagram 4.8.4. a. Odnos prisustva umereno značajne AR i EDD leve komore u objedinjenoj grupi bolesnika (BD + HK); **b.** Odnos gradijenta pritiska i zadebljanja zidova (IVS i ZZ) leve komore u objedinjenoj grupi bolesnika (BD + HK).

Hipertrofija LK. Debljina IVS-a i ZZ-LK na kraju dijastole nije bila zavisna od dužine praćenja. Međutim, PG je bio u korelaciji sa povećanjem debljine zidova LK ($p = 0,002$ i $p = 0,059$), sa značajnijom povezanosti u grupi sa HK. Analiza uticaja PG na stepen zadebljanja miokarda leve komore pokazuje da su vrednosti 70-75 mm Hg povezane sa indeksiranim vrednostima IVS-a i ZZ-LK većim od 2 (Dijagram 4.8.4.b). Prisustvo AR ≥2+ nije uticalo na povećanje debljine IVS-a ($p = 0,108$), ali je imalo povezanost sa hipertrofijom ZZ-LK ($p = 0,043$). Bolesnici sa AR ≥2+ su imali veći promer zadnjeg zida (z-skor $2,478 \pm 1,214$) u odnosu sa na obbolele sa nesignifikatnom AR <2+ (z-skor $1,912 \pm 0,831$) (ANOVA, $p = 0,084$).

Veličina leve pretkomore. Dijametar LP nije bio povezan sa dužinom praćenja, gradijentom pritiska, kao niti prisustvom umerene AR ≥2+.

DIJASTOLNA DISFUNKCIJA

Analiza dijastolne funkcije LK je učinjena kod 22/35 bolesnika posle BD u proseku $6,6 \pm 5,1$ godina (od 1,0 do 18,1 godina) nakon intervencije. U grupi sa HK dijastolna funkcija je procenjena kod 13/20 obolelih nakon FU od $10,3 \pm 5,9$ godina (od 1,3 do 20,7 godina). Dužina FU između grupa sa BD i HK nije bila različita ($p = 0,057$).



Dijagram 4.8.3. Distribucija dijastolne disfunkcije kod bolesnika sa BD i HK.

U grupi bolesnikasa balon dilatacijom poremećenu dijastolnu funkcije je imalo 8/22 (36%) bolesnika, a u grupi sa HK 6/13 (46%) obolelih (Dijagram 4.8.3). Između navedenih grupa nije registrovana značajna razlika u učestalosti dijastolne disfunkcije (Hi kvadrat, $p = 0,568$).

RADIOGRAFSKO PRAĆENJE

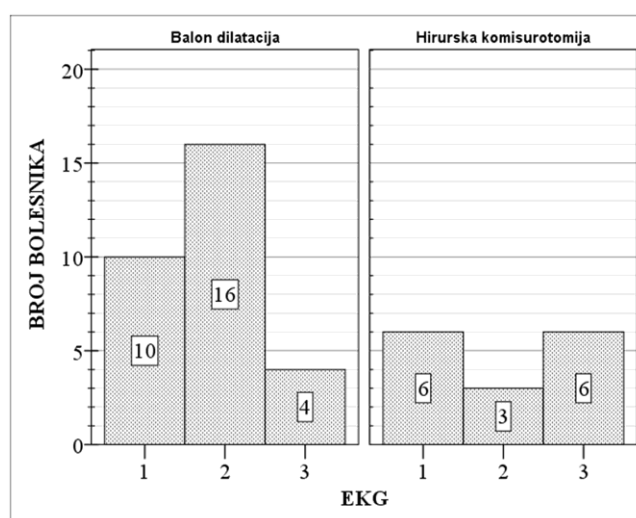
Analiza uvećanja leve komore je učinjena i pomoću radiografije srca, pri čemu je normalan nalaz podrazumevao kardio-torakalni indeks manji od 0,6, uz eventualno prisustvo naglašenog luka leve komore. Radiografija je učinjena kod 18/35 bolesnika prosečno $3,5 \pm 2,8$ godina (od 0,4 do 9,3 godina) nakon BD. U grupi sa HK radiografska procena je učinjena kod 14/20 bolesnika nakon dužeg intervala praćenja ($p = 0,020$), koji je iznosio $7,2 \pm 5,5$ godina (od 0,2 do 15,2 godina). U grupi bolesnika sa balon dilatacijom uvećanu srčanu senku na radiografiji grudnog koša je imalo 8/18 (44%) bolesnika, a u grupi sa HK 9/14 (64%) obolelih. Između navedenih grupa nije registrovana značajna razlika distribucije bolesnika u odnosu na uvećanje srčane senke (Hi kvadrat, $p = 0,265$).

ELEKTROKARDIOGRAFSKO PRAĆENJE

Elektrokardiografska analiza se odnosila na procenu prisustva voltažnih parametara hipertrofije leve komore i elemenata za poremećaj u repolarizaciji. EKG je analiziran kod 30/35 bolesnika posle BD, prosečno $5,9 \pm 5,4$ (od 0,1 do 18,7) godina nakon intervencije. U grupi sa HK elektrokardiografska procena je učinjena kod 15/20 bolesnika nakon praćenja od $11,4 \pm 5,8$ godina (od 0,2 do 20,7 godina). Analiza operisanih bolesnika je učinjena nakon dužeg praćenja ($p = 0,003$).

Razlika u distribuciji prisustva elektrokardiografskih parametara hipertrofije leve komore bez i sa poremećajem repolarizacije je bila bliska statistički značajnoj (Hi kvadrat, $p = 0,051$) (Dijagram 4.9.1). U grupi bolesnika sa balon dilatacijom elemente hipertrofije leve komore na EKG-u je imalo 16/30 (53%) bolesnika, a u grupi sa HK 3/15 (20%) obolelih. Za razliku od toga, poremećaj repolarizacije je registrovan kod 4/30 (13%) bolesnika posle BD i 6/15 (40%) nakon HK.

Pored analize elemenata HLK, analizirano je i prisustvo poremećaja ritma. U grupi bolesnika sa balon dilatacijom zabeležene su ventrikularne ekstrasistole kod 3/30 (10%) bolesnika, dok kod svih 15 bolesnika sa HK aritmija nije registrovana.



Dijagram 4.9.1. Distribucija različitih EKG nalaza tokom praćenja (1: normalan nalaz, 2: znaci hipertrofije LK, 3: elementi HLK uz poremećaj u repolarizaciji).

PRIMENJENA TERAPIJA

Približno polovina bolesnika je dobijala konzervativnu terapiju posle učinjenih intervencija. Primenjeni tretman je podrazumevao primenu lekova iz različitih grupa:

- beta blokatori (propranolol, atenolol, karvedilol)
- kardiotonici (digoksin)
- diuretici (furosemid, spironolakton)
- ACE inhibitori (kaptopril, enalapril, ramipril)
- blokatori receptora za angiotenzin (valsartan)
- antagonisti kalcijuma (amlodipin, verapamil)

Primena konzervativnog tretmana je analizirana kod 31/35 bolesnika u periodu $6,9 \pm 5,6$ (od 0,1 do 18,7) godina nakon BD i kod 17/20 obolelih u periodu $11,7 \pm 7,0$ godina (od 0,2 do 23,9) godina posle HK ($p = 0,012$). U toku praćenja, nije registrovana razlika u potrebi za primenom terapije ($p = 0,930$) (Tabela 4.9.1). Takođe, broj lekova (iz različitih grupa) koji je primenjen kod obolelih tokom praćenja, nije bio različit ($p = 0,939$).

Tabela 4.9.1. Primena terapije kod bolesnika sa BD i HK tokom praćenja.

Terapija	NE	DA		
BD	15	16		
HK	8	9		
Hi-kvadrat	0,930			
Broj lekova	0	1	2	3
BD	15	6	9	1
HK	8	4	4	1
Hi-kvadrat	0,939			

Stanje pri zadnjem kontaktu 4.10.

DUŽINA PRAĆENJA

Dužina praćenja svih bolesnika nakon balon dilatacije (n = 39) je iznosila 7,0 godina, a nakon HK (n = 23) 9,0 godina. Prosečno praćenje bolesnika nakon uspešno izvedenih intervencija je bilo 7,3 i 10,3 godina. Iako su kontrolni pregledi nakon HK urađeni nakon dužeg perioda praćenja, nije registrovana statistički značajna razlika u dužini praćenja, niti u uzrastu bolesnika pri poslednjem kontaktu (Tabela 4.10.1).

Tabela 4.10.1. Dužina praćenja i uzrast bolesnika nakon učinjenih intervencija.

	SVI BOLESNICI BD: n = 39; HK: n = 23		USPEH INTERVENCIJE BD: n = 35; HK: n = 20	
	FU (god)	Uzrast (god)	FU (god)	Uzrast (god)
BD	7,0 ± 5,4 (0,0-18,8)	14,0 ± 7,9	7,3 ± 5,3 (0,0-18,8)	14,4 ± 7,8
HK	9,0 ± 8,0 (0,0-23,9)	11,5 ± 7,9	10,3 ± 7,7 (0,0-23,9)	13,1 ± 7,1
ANOVA	0,242	0,233	0,095	0,548

DODATNE UDRUŽENE ANOMALIJE I INTERVENCIJE

Pored udruženih anomalija i intervencija pri izvođenju balon dilatacije i hirurške komisurotomije (Tabela 4.1.2 i 4.1.3), tokom praćenja registrovana su i nova dodatna stanja i intervencije (nepovezani sa oboljenjem aortnog zalistka), sa podjednakom zastupljenošću u objedinjenim grupama (n = 39 + 23) i grupama sa uspešnim tretmanom (n = 35 + 20) (Tabela 4.10.2 i 4.10.3). U grupi sa BD, osim jednog bolesnika sa oslabljenim femoralnim pulsevima, nisu registrovane dugoročne vaskularne komplikacije.

Tabela 4.10.2. Nove udružene anomalije tokom praćenja bolesnika.

Udružene anomalije	BD	HK
Insuficijencija/stenoza MV	3	1
Displazija TV	1	0
Subvalvularna stenoza aorte	1	1
Supravalvularni aortni flap	1	0

MV: mitralna valvula; TV: trikuspina valvula.

Tabela 4.10.3. Intervencije tokom FU, koje se nisu povezane sa KVSA.

Naknadne operacije	BD	HK
Koarktacija aorte	2*	1**
Subvalvularna aortna stenoza	2	1
Plastika mitralnog zalistka	0	1
Cistična nekroza medije ascendentne aorte	1	0
Arterijski kanal (DAP)	1	0

** Stenting; ** BD koarktacije uporedo sa BD aortnog ušća (opisana u poglavlju 4.3).*

STANJE PRI POSLEDNJEM KONTAKTU

Kod preživelih bolesnika bez naknadne intervencije na aortnom zalistku poslednji kontakt je određen poslednjim pregledom. Međutim, u drugim

slučajevima, poslednji kontakt je određen krajnjim događajem (Tabela 4.10.4), koji je definisan naknadnom intervencijom ili smrtnim ishodom (kardiopulmonalnim zastojem) povezanim sa valvularnom stenozom aorte. Poslednji kontakt, bez definisanog krajnjeg događaja, je određen kod dva bolesnika smrtnim ishodom koji nije bio povezan sa aortnom stenozom (operacija mitralnog zalistka, saobraćajna nesreća) i kod jednog bolesnika operacijom cistične nekroze medije ascedentne aorte.

Tabela 4.10.4. Krajnji događaji kod bolesnika sa BD i HK.

	BD (n = 39)	HK (n = 23)
Rani smrtni ishod	0	3
Kardiopulmonalni zastoj	0	1
Balon redilatacija	4	3
Hirurška komisurotomija	2*	0
Hirurška valvuloplastika	2	0
Rossova operacija	5	0
Mehanički zalistak	2*	2
Ukupno	15	9

* Po 1 bolesnik nakon uspešne i neuspešne BD.

Preživljavanje

Grupa sa BD. U grupi sa balon dilatacijom nije zabeležen niti jedan rani ili kasni smrtni ishod povezan sa kongenitalnom valvularnom stenozom aorte (Tabela 4.10.4).

Grupa sa HK. U grupi bolesnika sa hirurškom komisurotomijom su bila tri rana smrtna ishoda nakon operacije, što je definisalo navedene intervencije kao neuspešne. Takođe, nakon uspešne hirurške komisurotomije, registrovan je jedan rani kardiopulmonalni zastoj sa posledičnom teškom psihomotornom retardacijom, što je predstavljalo krajnji događaj koji je odredio stanje pri poslednjem kontaktu.

Naknadne intervencije

Grupa sa BD. U grupi bolesnika sa BD kod 15/39 obolelih je učinjena redilatacija ili operacija (Tabela 4.10.4). Nakon uspešne BD, reintervencija je urađena kod 13/35 obolelih, u 10 navrata zbog restenoze i u 3 slučaja zbog značajne AR, koja je nastala usled rascepa aortalnih kuspisa tokom inflacije balona/perforacije žicom (dve valvuloplastike i jedna Rossova operacija). Kod 4 bolesnika sa neuspešnom BD, učinjene su 2 naknadne intervencije, a 2 dece nije operisano tokom praćenja.

Grupa sa HK. U grupi hirurških bolesnika, učinjeno je 5 reintervencija, čije zastupljenosti su prikazane u Tabeli 4.10.4.

PREŽIVLJAVANJE BEZ REINTERVENCIJE

Svi bolesnici (n = 39 + 23)

Grupa sa BD. Nakon BD, odsustvo potrebe za reintervencijom je bilo prisutno kod 24/39 obolelih tokom perioda od $7,8 \pm 5,3$ (0,0-18,2) godina (Tabela 4.10.5). Kaplan Meier analizom, dobija se prosečni period od učinjene BD do naknadne intervencije od 12,0 godina (95% CI: 9,3-14,7 godina). Procenjeno preživljavanje bez naknadne intervencije je bilo 5 godina kod 77%, 10 godina kod 61%, 15 godina kod 46% i 20 godina kod 23% bolesnika.

Grupa sa HK. U grupi sa HK, 14/23 bolesnika je preživelo bez reintervencije tokom $11,6 \pm 7,8$ (0,0-23,9) godina (Tabela 4.10.5). Prosečan period od HK do krajnjeg događaja je bio 14,5 (95% CI: 10,0-18,9) godina. Procenjeno odsustvo krajnjeg događaja je bilo 5 godina kod 71%, 10 godina kod 71%, 15 godina kod 56% i 20 godina kod 42% bolesnika.

Poređenje grupa sa BD i HK. Nije registrovana razlika u učestalosti krajnjih događaja između grupa sa balon dilatacijom (15/39) i hirurškom komisurotomijom (9/23) ($p = 0,958$). Vremenska distribucija preživljavanja bez naknadne intervencije nije bila različita između grupa sa BD i HK (Log Rank, $p = 0,733$) (Dijagram 4.10.1.a).

Bolesnici sa uspešnom intervencijom (n = 35 + 20)

Grupa sa BD. Kod 22/35 bolesnika nakon uspešne BD nije bilo potrebe za reintervencijom tokom perioda od $7,8 \pm 5,2$ (0,0-18,2) godina (Tabela 4.10.6). U 13/35 slučajeva učinjena je redilatacija ili operacija u periodu od $6,4 \pm 5,5$ (0,6-18,8) godina nakon prvobitne intervencije. Kaplan Meier analiza pokazuje da je prosečan period od BD do ponovne intervencije 12,4 (95% CI: 9,6-15,2) godina.

Tabela 4.10.5. Analiza preživljavanja bez reintervencije u objedinjenim grupama.

	Bez krajnjeg događaja		Krajnji događaj	
	N	FU (godine)	N	FU (godine)
BD (n = 39)	24	$7,8 \pm 5,3$ (0,0-18,2)	15	$5,6 \pm 5,5$ (0,1-18,8)
HK (n = 23)	14	$11,6 \pm 7,8$ (0,0-23,9)	9*	$4,9 \pm 6,8$ (0,0-16,7)
Kaplan-Meier analiza				
	Mean (godine)	95% CI	Medijana (godine)	95% CI
BD (n = 39)	12,0	9,3-14,7	14,8	6,0-23,6
HK (n = 23)	14,5	10,0-18,9	16,7	9,0-24,4
Log Rank	0,733			

* 3 bolesnika sa ranim smrtnim ishodom i 1 sa kardiopulmonalnim zastojem.

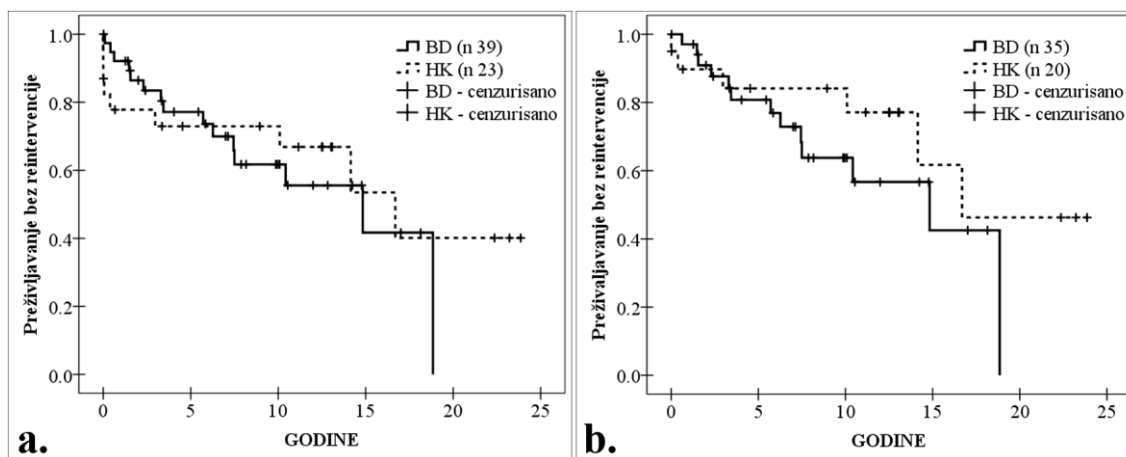
Tabela 4.10.6. Analiza preživljavanja bez reintervencije nakon uspešne BD i HK.

	Bez krajnjeg događaja		Krajnji događaj	
	N	FU (godine)	N	FU (godine)
BD (n = 35)	22	$7,8 \pm 5,2$ (0,0-18,2)	13	$6,4 \pm 5,5$ (0,6-18,8)
HK (n = 20)	14	$11,6 \pm 7,8$ (0,0-23,9)	6*	$7,4 \pm 7,2$ (0,0-16,7)
Kaplan-Meier analiza				
	Mean (godine)	95% CI	Medijana (godine)	95% CI
BD (n = 35)	12,4	9,6-15,2	14,8	5,9-23,8
HK (n = 20)	16,7	12,3-21,1	16,7	-
Log Rank	0,276			

* 1 bolesnik sa kardiopulmonalnim zastojem.

Grupa sa HK. U grupi sa HK 14/20 bolesnika je imalo preživljavanje bez potrebe za ponovnim tretmanom tokom $11,6 \pm 7,8$ (0,0-23,9) godina (Tabela 4.10.6). U 6/20 slučajeva je prekinuto praćenje nakon $7,4 \pm 7,2$ (0,0-16,7) godina od prvobitne intervencije, zbog 5 učinjenih reintervencija i jednog kardiopulmonalnog zastoja. Kaplan Meier analiza ukazuje na prosečan period od HK do reintervencije/kardiopulmonalnog zastoja od 16,7 godina (95% CI: 12,3-21,1 godina).

Poređenje grupa sa BD i HK. Između grupa sa BD (13/35) i HK (6/20) nije registrovana razlika u učestalosti reintervencija (krajnjih događaja) ($p = 0,592$). Vreme do krajnjeg događaja kod 13/35 bolesnika sa BD (6,4 godina) i 6/20 obolelih sa HK (7,4 godina) nije bilo različito ($p = 0,757$). Između grupa sa BD i HK, vremenska distribucija preživljavanja bez naknadne intervencije nije bila različita (Log Rank, $p = 0,276$) (Dijagram 4.10.1.b).



Dijagram 4.10.1. Kaplan-Meier kriva preživljavanja bez naknadne intervencije u objedinjenim grupama bolesnika (a) i u grupama sa uspešnim intervencijama (b).

PREŽIVLJAVANJE BEZ ZAMENE AORTNOG ZALISTKA

U analizi preživljavanja bez zamene aortnog zalistka, naknadne inetervecije po tipu dilatacije, komisurotomije i valvuloplastike nisu definisale krajnji događaj.

Svi bolesnici (n = 39 + 23)

Grupa sa BD. Zamena aortnog zalistka je urađena kod 7/39 obolelih nakon BD i predstavljala je jedini krajnji događaj u ovoj grupi (Tabela 4.10.7). Procenjeno preživljavanje bez ZAZ je bilo 5 godina kod 91%, 10 godina kod 86%, 15 godina kod 64% i 20 godina kod 32% bolesnika.

Tabela 4.10.7. Analiza preživljavanja bez ZAZ u objedinjenim grupama bolesnika.

	Bez krajnjeg događaja		Krajnji događaj	
	N	FU (godine)	N	FU (godine)
BD (n = 39)	32	6,7 ± 5,1 (0,0-18,2)	7	8,0 ± 7,1 (0,4-18,8)
HK (n = 23)	17	10,5 ± 7,8 (0,0-23,9)	6*	4,5 ± 7,2 (0,0-16,7)
Kaplan-Meier analiza				
	Mean (godine)	95% CI	Medijana (godine)	95% CI
BD (n = 39)	15,2	12,5-17,9	18,8	-
HK (n = 23)	17,4	13,1-21,7	-	-
Log Rank	0,877			

* 3 bolesnika sa ranim smrtnim ishodom i 1 sa kardiopulmonalnim zastojem.

Tabela 4.10.8. Analiza preživljavanja bez ZAZ nakon uspešnog tretmana.

	Bez krajnjeg događaja		Krajnji događaj	
	N	FU (godine)	N	FU (godine)
BD (n = 35)	29	6,9 ± 4,9 (0,0-18,2)	6	9,2 ± 6,9 (0,6-18,8)
HK (n = 20)	17	10,5 ± 7,8 (0,0-23,9)	3*	8,9 ± 8,4 (0,0-16,7)
Kaplan-Meier analiza				
	Mean (godine)	95% CI	Medijana (godine)	95% CI
BD (n = 35)	15,5	12,7-18,2	18,8	-
HK (n = 20)	20,0	16,2-23,8	-	-
Log Rank	0,317			

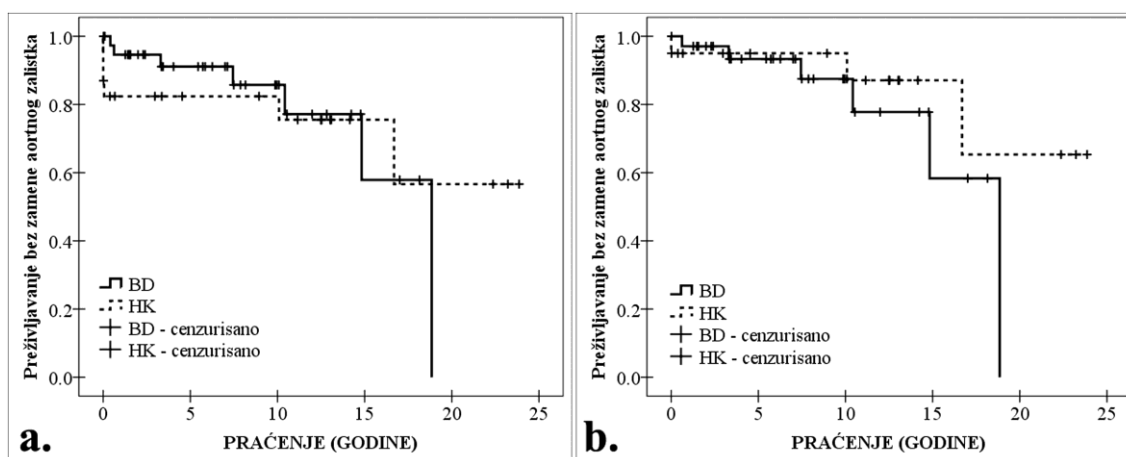
* 1 bolesnik sa kardiopulmonalnim zastojem.

Grupa sa HK. Od 6/23 bolesnika sa krajnjim događajem posle hirurške komisurotomije, bila su dva obolela sa zamenom aortnog zalistka (Tabela 4.10.7). Procenjeno preživljavanje uz odsustvo krajnjeg događaja je bilo 5 godina kod 80%, 10 godina kod 80%, 15 godina kod 71% i 20 godina kod 53% bolesnika.

Poređenje između grupa sa BD i HK. Nije registrovana razlika u učestalosti kranjeg događaja između grupa sa balon dilatacijom (7/39) i hirurškom komisurotomijom (6/23) ($p = 0,447$), kao niti u vremenskoj distribuciji preživljavanja bez zamene aortnog zalistka (Log Rank, $p = 0,877$) (Dijagram 4.10.2).

Bolesnici sa uspešnom intervencijom (n = 35 + 20)

Kod 6/35 bolesnika nakon uspešne balon dilatacije učinjena je operacija zamene aortnog zalistka tokom praćenja, a u grupi sa hirurškom komisurotomijom kod 3/20 bolesnika je učinjena zamena aortog zalistka ili je registrovan kardiopulmonalni zastoj ($p = 1,000$). (Tabela 4.10.8). Preživljavanja bez zamene aortnog zalistka je bilo slično u grupama sa BD i HK (Log Rank, $p = 0,317$) (Dijagram 4.10.2).



Dijagram 4.10.2. Kaplan-Meier kriva preživljavanja bez zamene aortnog zalistka nakon balon dilatacije i hirurške komisurotomije u objedinjenim grupama bolesnika (a) i u grupama sa uspešnim intervencijama (b).

FAKTORI KOJI UTIČU NA DOBRU DUGOROČNU PROGNOZU (PREŽIVLJAVANJE I ODSUSTVO POTREBE ZA REINTERVENCIJOM)

U objedinjenim grupama bolesnika sa BD (n = 39) i HK (n = 23), učinjena je i univarijantna Cox regresiona analiza, koja je imala za cilj da se izdvoje najznačajniji faktori, koji su povezani sa dobrom dugoročnom prognozom definisanom kao: odsustvo potrebe za naknadnom intervencijom posle BD tj. preživljavanje uz odsustvo potrebe za naknadnom intervencijom posle HK.

S obzirom da multivarijantna Cox regresija (za razliku od univarijantne) podrazumeva gubitak podataka za bolesnike koji nemaju definisane vrednosti svih posmatranih faktora, broj bolesnika koji je uključen u ovu vrstu analize je manji od ukupnog broja, zbog čega nisu analizirani bolesnici sa smrtnim ishodom i neurološkim deficitom tj. analiziran je samo uticaj na potrebu za reintervencijom.

Grupa sa BD

Univarijantnom Cox regresijom analizirano je 39 bolesnika, a multivarijantnom 31/39 obolelih sa 12 reintervencija (od toga jedan bolesnik sa neuspešnom BD) (Tabela 4.10.9). Univarijantna analiza pokazuje da je rizik od reintervencije tokom praćenja 3 puta manji kod bolesnika starijih od godinu dana, kao i da bolesnici sa PtP-PG manjim od 50 mm Hg pre BD imaju >5 puta bolju prognozu u odnosu na one sa PtP-PG >75 mm Hg. Postoji delimična statistička značajnost (p = 0,071), koja ukazuje da bolesnici sa morfološki bivelarnom aortom imaju 3 puta bolju prognozu u odnosu na one sa morfološki trozalisnom aortom (a delom i u odnosu na obolele sa jednozalisnom valvulom, koji imaju vrlo sličnu prognozu kao i bolesnici sa trozalisnom valvulom (p = 0,806)). Međutim, multivarijantna analiza pokazuje da je rezidualni Doppler PI-PG jedini značajan faktor u odnosu na potrebu da ponovnim tretmanom i da bolesnici sa rezidualnim PI-PG manjim od 50 mm Hg imaju 330-1000 puta bolju prognozu. Takođe, sa statistički blisko značajnom verovatnoćom (p = 0,096 i p = 0,191), može se tvrditi da bolesnici sa odsustvom/tragom i blagom AR nakon intervencije imaju 20-25 puta bolju prognozu u odnosu na bolesnike sa umerenom AR (2-2,5+).

Tabela 4.10.9. Univarijantna ($n = 39/39$) i multivarijantna ($n = 31/39$) Cox regresiona analiza kod bolesnika sa balon dilatacijom.

		UNIVARIJANTNO			MULTIVARIJANTNO		
		p	OR	95% CI	p	OR	95% CI
Kvartil iskustva	1992-1996	REF	REF	REF	Nije uključen		
	1997-2001	0,529	1,53	0,41-5,70			
	2002-2006	0,390	0,49	0,09-2,53			
	2007-2011	0,713	1,38	0,25-7,81			
Uzrast	<12 meseci	REF	REF	REF	REF	REF	REF
	>12 meseci	0,045	0,32	0,10-0,98	0,332	0,20	0,01-5,14
Pol	Muški	REF	REF	REF	REF	REF	REF
	Ženski	0,201	0,37	0,08-1,7	0,733	0,64	0,05-8,53
Valvula	Univelarna	0,806	0,81	0,15-4,49	0,450	10,76	0,02-5138
	Bivelarna	0,071	0,34	0,1-1,10	0,840	1,30	0,10-16,54
	Trivelarna	REF	REF	REF	REF	REF	REF
PtP-PG pre BD	<50 mm Hg	0,036	0,18	0,04-0,90	0,156	42,18	0,24-7464
	50-75 mm Hg	0,167	0,43	0,13-1,42	0,243	19,76	0,13-2961
	>75 mm Hg	REF	REF	REF	REF	REF	REF
PtP-PG posle BD	<30 mm Hg	0,607	1,75	0,21-14,66	0,345	0,16	0,004-7,11
	30-40 mm Hg	0,325	3,09	0,33-29,17	0,428	4,88	0,10-246,8
	>40 mm Hg	REF	REF	REF	REF	REF	REF
PI-PG pre BD	<60 mm Hg	0,988	-	-	0,993	-	-
	60-90 mm Hg	0,328	0,58	0,19-1,73	0,384	8,19	0,07-931,0
	>90 mm Hg	REF	REF	REF	REF	REF	REF
PI-PG posle BD	<40 mm Hg	0,031	0,10	0,01-0,81	0,019	0,001	0,00-0,31
	40-50 mm Hg	0,142	0,44	0,14-1,32	0,007	0,003	0,00-0,19
	>50 mm Hg	REF	REF	REF	REF	REF	REF
AR pre BD	0-0,5+	REF	REF	REF	REF	REF	REF
	1-1,5+	0,442	0,55	0,12-2,5	0,496	0,25	0,00-13,76
AR posle BD	0-0,5+	0,566	0,64	0,14-2,92	0,096	0,04	0,001-1,8
	1-1,5+	0,671	0,74	0,19-2,97	0,191	0,05	0,01-4,31
	2-2,5+	REF	REF	REF	REF	REF	REF

REF: referentna vrednost.

Tabela 4.10.10. Cox regresija kod bolesnika sa HK (REF = referentna vrednost).

		UNIVARIJANTNO (23/23)			MULTIVARIJANTNO (17/23)		
		p	OR	95% CI	p	OR	95% CI
Kvartil iskustva	1987-1991	REF	REF	REF	Nije uključen		
	1992-1996	0,196	2,90	0,58-14,51			
	1997-2001	0,969	-	-			
	2002-2006	0,605	1,58	0,28-8,92			
Uzrast	<12 meseci	REF	REF	REF	REF	-	-
	>12 meseci	0,121	0,19	0,02-1,54	0,270	-	-
Pol	Muški	REF	REF	REF	REF	-	-
	Ženski	0,710	0,74	0,15-3,59	0,949	-	-
Valvula	Univelarna	0,941	1,09	0,11-10,76	0,979	-	-
	Bivelarna	0,159	0,31	0,06-1,57	0,933	-	-
	Trivelarna	REF	REF	REF	REF	-	-
PI-PG pre HK	60-90 mm Hg	0,302	2,45	0,45-13,48	0,332	-	-
	>90 mm Hg	REF	REF	REF	REF	-	-
PI-PG posle HK	<40 mm Hg	0,962	-	-	0,912	-	-
	40-50 mm Hg	0,963	-	-	0,937	-	-
	>50 mm Hg	REF	-	-	REF	-	-
AR pre HK	0-0,5+	REF	REF	REF	REF	-	-
	1-1,5+	0,036	8,24	1,15-58,9	0,201	-	-
AR posle HK	0-0,5+	0,534	0,52	0,07-4,05	0,679	-	-
	1-1,5+	0,688	0,69	0,06-8,48	0,949	-	-
	2-2,5+	REF	REF	REF	REF	-	-

Grupa sa HK

Univarijantna cox regresiona analiza pokazuje da bolesnici sa blagom AR pre intervencije imaju 8 puta slabiju prognozu u pogledu preživljavanja bez potrebe za reintervencijom, u odnosu na bolesnike koji nisu imali AR pre HK (p = 0,036). Multivarijantna analiza je učinjena kod 17/23 bolesnika sa 5 reintervencija (nijedan bolesnik sa smrtnim ishodom/kardiopulmonlanim zastojem nije bio uključen, što analizu poistovećuje sa analizom uspešnih HK) (Tabela 4.10.10).

**UTICAJ KOMBINOVANOG ISHODA (PG + AR) NA
POTREBU ZA REINTERVENCIJOM TJ. ZAMENOM AORTNOG ZALISTKA**

U objedinjenim grupama bolesnika sa BD (n = 39) i HK (n = 23), učinjena je univarijantna Cox regresiona analiza, sa ciljem da se definiše uticaj kombinovanog rezultata intervencija (rezidualni PG i stepen novonastale AR) na rizik za naknadnu intervenciju/ZAZ (Tabela 4.10.11). S obzirom na nedostatak podataka, nisu analizirani bolesnici sa smrtnim ishodom/srčanim zastojem u grupi sa HK i dva (kombinacija sa PI-PG) tj. tri (kombinacija sa PtP-PG) bolesnika sa neuspešnom BD. U grupi sa BD, granični PtP-PG od 35 mm Hg je izabran na osnovu izveštaja Bostonske grupe (74). Bolesnici sa PG ispod graničnog nivoa i AR $\geq 2+$ posle BD su imali slično trajanje odsustva potrebe za reintervencijom/ZAZ kao i bolesnici sa PG iznad graničnog nivoa i AR $< 2+$ (npr: p = 0,511 za graničan PtP-PG od 35 mm Hg).

Tabela 4.10.11. Univarijantna Cox regresiona analiza uticaja kombinacije PG i stepena AR posle učinjenih intervencija na rizik za reintervenciju tj. ZAZ.

		Rizik za reintervenciju			Rizik za ZAZ		
		p	OR	95% CI	p	OR	95% CI
BD	PtP-PG ≤ 35 , AR < 2	0,980	1,02	0,24-4,27	0,894	1,18	0,11-13,05
	PtP-PG ≤ 35 , AR ≥ 2	0,744	1,35	0,22-8,23	0,511	2,62	0,15-46,45
	PtP-PG > 35 , AR < 2	REF	REF	REF	REF	REF	REF
	PtP-PG > 35 , AR $\geq 2^*$	0,217	4,33	0,42-45,45	0,971	0,004	-
BD	PtP-PG ≤ 40 , AR < 2	0,531	1,96	0,24-16,07	0,739	0,66	0,06-7,52
	PtP-PG ≤ 40 , AR ≥ 2	0,339	3,08	0,31-31,04	0,785	1,52	0,08-30,34
	PtP-PG > 40 , AR < 2	REF	REF	REF	REF	REF	REF
BD	PI-PG ≤ 50 , AR < 2	0,005	0,18	0,05-0,60	0,289	0,38	0,06-2,30
	PI-PG ≤ 50 , AR ≥ 2	0,272	0,45	0,11-1,87	0,715	0,63	0,05-7,63
	PI-PG > 50 , AR < 2	REF	REF	REF	REF	REF	REF
HK	PI-PG ≤ 50 , AR < 2	0,954	-	-	0,995	-	-
	PI-PG ≤ 50 , AR ≥ 2	0,950	-	-	0,840	-	-
	PI-PG > 50 , AR < 2	1,000	-	-	0,993	-	-
	PI-PG > 50 , AR ≥ 2	REF	-	-	REF	-	-

* jedan bolesnik sa PtP-PG > 35 mm Hg i AR $\geq 2+$.

ODSUSTVO SIGNIFIKANTNOG PG (≥ 70 mm Hg) TOKOM VREMENA

Pri analizi zadnjeg (ne prvog) ehokardiografskog kontakta sa PG $\leq/\geq 70$ mm Hg, distribucija tokom vremena je bila slična u objedinjenim grupama sa BD i HK ($p = 0,111$) i u grupama sa uspešnom BD i HK ($p = 0,278$) (Tabele 4.10.12 i 4.10.13).

Tabela 4.10.12. PG pri poslednjem ehokardiografskom kontaktu i Kaplan-Meier analiza u objedinjenim grupama bolesnika.

	PG <70 mm Hg		PG ≥ 70 mm Hg	
	N	FU (godine)	N	FU (godine)
BD (n = 39)	25	6,0 \pm 5,0 (0,0-18,1)	14	6,1 \pm 6,0 (0,1-18,7)
HK (n = 23)*	14	10,4 \pm 6,6 (0,0-22,3)	5	8,3 \pm 6,4 (0,2-14,1)
Kaplan-Meier analiza				
	Mean (godine)	95% CI	Medijana (godine)	95% CI
BD (n = 39)	11,5	8,7-14,3	13,4	6,0-20,9
HK (n = 23)*	16,8	12,9-20,7	-	-
Log Rank	0,111			

*4 bolesnika (od kojih 3 sa ranim smrtnim ishodom) nisu imala izmeren FU-PG.

Tabela 4.10.13. PG pri poslednjem ehokardiografskom kontaktu i Kaplan-Meier analiza nakon uspešnog tretmana.

	PG <70 mm Hg		PG ≥ 70 mm Hg	
	N	FU (godine)	N	FU (godine)
BD (n = 35)	25	6,0 \pm 5,0 (0,0-18,1)	10	8,0 \pm 6,1 (0,5-18,7)
HK (n = 20)*	14	10,4 \pm 6,6 (0,0-22,3)	5	8,3 \pm 6,4 (0,2-14,1)
Kaplan-Meier analiza				
	Mean (godine)	95% CI	Medijana (godine)	95% CI
BD (n = 35)	12,9	10,0-15,8	14,3	9,5-19,1
HK (n = 20)*	16,8	12,9-20,7	-	-
Log Rank	0,278			

* 1 bolesnik sa nije imao izmeren FU-PG.

ODSUSTVO SIGNIFIKANTNE AR ($\geq 2+$) TOKOM VREMENA

Pri analizi zadnjeg (ne prvog) ultrazvučnog kontakta sa AR $\leq 2+$, vremenska distribucija je bila slična u objedinjenim grupama sa BD i HK ($p = 0,156$) i u grupama sa uspešnom BD i HK ($p = 0,155$). (Tabele 4.10.14 i 4.10.15).

Tabela 4.10.14. AR pri poslednjem ehokardiografskom kontaktu u objedinjenim grupama bolesnika.

	AR <2+		AR $\geq 2+$	
	N	FU (godine)	N	FU (godine)
BD (n = 39)*	24	5,4 \pm 5,3 (0,0-18,7)	13	7,9 \pm 5,3 (0,5-18,1)
HK (n = 23)*	10	9,3 \pm 6,0 (0,2-16,5)	7	13,5 \pm 4,6 (8,9-22,3)
Kaplan-Meier analiza				
	Mean (godine)	95% CI	Medijana (godine)	95% CI
BD (n = 39)*	11,8	9,2-14,4	10,4	9,3-11,4
HK (n = 23)*	16,1	12,5-19,7	16,7	10,5-22,8
Log Rank	0,156			

*2 bolesnika sa BD (1 sa neuspešnom intervencijom) i 6 bolesnika sa HK (3 sa ranim smrtnim ishodom i 1 sa srčanim zastojem tokom FU) nisu imala određenu AR.

Tabela 4.10.15. AR pri poslednjem ultrazvučnom kontaktu nakon uspešne BD i HK.

	AR <2+		AR $\geq 2+$	
	N	FU (godine)	N	FU (godine)
BD (n = 35)*	21	6,1 \pm 5,2 (0,0-18,7)	13	7,9 \pm 5,3 (0,5-18,1)
HK (n = 20)*	10	9,3 \pm 6,0 (0,2-16,5)	7	13,5 \pm 4,6 (8,9-22,3)
Kaplan-Meier analiza				
	Mean (godine)	95% CI	Medijana (godine)	95% CI
BD (n = 35)*	11,8	9,2-14,4	10,4	9,3-11,4
HK (n = 20)*	16,1	12,5-19,7	16,7	10,5-22,8
Log Rank	0,155			

*1 bolesnik sa BD i 3 sa HK (1 sa srčanim zastojem) nisu imala određenu AR.

PREŽIVLJAVANJE BEZ REINTERVENCIJE, SIGNIFIKANTNOG PG I AR

Analizom prisustva dobrog kombinovanog ishoda (preživljavanje bez reintervencije, PG <70 mm Hg i AR <2+), pri poslednjem (ultrazvučnom - u slučaju signifikantnih PG i AR) kontaktu, dobijena je slična prognoza u objedinjenim grupama (p = 0,096) (Tabela 4.10.16). Međutim, u grupama sa uspešnim intervencijama, prognoza je bila bolja nakon HK (p = 0,039) (Tabela 4.10.17).

Tabela 4.10.16. Kombinovani ishod u objedinjenim grupama bolesnika.

	Dobar kombinovani ishod		Loš kombinovani ishod	
	N	FU (godine)	N	FU (godine)
BD (n = 39)*	10	6,4 ± 4,5 (1,3-14,4)	28	6,8 ± 5,6 (0,0-18,7)
HK (n = 23)*	7	12,9 ± 7,7 (3,4-23,2)	14	8,1 ± 7,7 (0,0-23,9)
Kaplan-Meier analiza				
	Mean (godine)	95% CI	Medijana (godine)	95% CI
BD (n = 39)*	8,3	6,2-10,4	7,4	4,6-10,3
HK (n = 23)*	12,1	7,9-16,2	12,0	8,9-15,1
Log Rank	0,096			

*3 bolesnika bez reintervencije (1 sa BD i 2 sa HK) nisu imala određen stepen AR/PG.

Tabela 4.10.17. Kombinovani ishod nakon uspešnog tretmana.

	Dobar kombinovani ishod		Loš kombinovani ishod	
	N	FU (godine)	N	FU (godine)
BD (n = 35)*	10	6,4 ± 4,6 (1,3-14,4)	24	7,7 ± 5,4 (0,5-18,7)
HK (n = 20)*	7	12,9 ± 7,7 (3,4-23,2)	11	10,3 ± 7,2 (0,0-23,9)
Kaplan-Meier analiza				
	Mean (godine)	95% CI	Medijana (godine)	95% CI
BD (n = 35)*	9,1	7,0-11,3	8,1	4,9-11,3
HK (n = 20)*	14,1	9,9-18,2	12,5	9,3-15,6
Log Rank	0,039			

*3 bolesnika bez reintervencije (1 sa BD i 2 sa HK) nisu imala određen stepen AR/PG.

Kongenitalna valvularna stenoz aorte ima prevalenciju od 2,4-4,7 na 10.000 živorođenih (2, 3). Jedna trećina obolelih ima potrebu za inicijalnim tremanom, bilo u vidu BD ili HK (10). Balon dilatacija i hirurška komisurotomija su palijativne procedure kod bolesnika sa kongenitalnom valvularnom stenozom aorte, nakon kojih većina bolesnika ima potrebu za zamenom zalistka tokom života (24, 62, 116). Ove intervencije sprečavaju progresivnu disfunkciju leve komore i omogućavaju bolesnicima dugoročno preživljavanje. Tokom prethodnih nekoliko decenija registruje se poboljšanje u tehničkom pristupu pri izvođenju intervencija, što je povezano sa poboljšanjem prognoze (117). Većina centara favorizuje jednu od tehnika, zavisno od lokalnog iskustva. Teorijske prednosti operacije su duže iskustvo (60 godina), koje je omogućilo poboljšanje u tehničkom pristupu, kao i sprovođenje intervencija pod kontrolom oka (83, 118). Balon dilatacija je prvi put opisana 1983. godine (78), nakon čega izveštaji sa srednjoročnim praćenjem ukazuju na minimalne komplikacije vezane za proceduru i mogućnost dobrog

smanjenja gradijenta pritiska, uz različit stepen novonastale AR (14, 119-125). Vremenom je BD u mnogim centrima postala opcija izbora za inicijalni tretman bolesnika sa aortnom stenozom (13, 74-76, 79, 123, 125-129). Odluka o BD kao metodi izbora se zasniva na prednostima koje uključuju manju invazivnost, izbegavanje ponavljanih torakotomija, kraću hospitalizaciju i odsustvo potencijalnih posledica kardio-pulmonalnog bajpasa na psihomotorni razvoj. Favorizovanje BD može da bude posledica i činjenice da inicijalnu odluku donosi kardiolog. Primena novih tehnika (ubrzani *pacemaker* ritam desne komore i adenozinom indukovani prolazni srčani zastoj) smanjuju komplikacije vezane za balon dilataciju (130, 131). Takođe, razvoj niskoprofilnih balona je smanjio rizik od oštećenja femoralne arterije. Nakon BD i HK, prognoza bolesnika sa nekritičnim (klasičnim) oblikom aortne stenozе je bolja u odnosu na novorođenčadi sa kritičnom formom bolesti (47, 70, 71, 74, 90, 132).

Pri uvođenju novih terapijskih metoda, potrebno vreme sa se utvrdi njihov realni značaj. Danas, 30 godina po uvođenju BD u kliničku praksu, neophodno je definisati značaj ove interventne procedure u pogledu komparacije sa hirurškim tretmanom. Veoma je mali broj dobro dizajniranih studija, koje omogućavaju odgovarajuće dugoročno poređenje BD i HK kod bolesnika sa KVSA (80). Nezavisna analiza kratkoročnih, srednjeoročnih i dugoročnih rezultata BD i HK (bez poređenja) je opisana u dosadašnjim studijama (14, 47, 62, 71, 74, 76, 77, 79, 87, 128, 133-138). Veliki problem u dosadašnjim izveštajima, predstavlja značajna varijacija u indikacijama za intervenciju i reintervenciju. Shodno tome, još uvek ne postoji konsenzus u pogledu inicijalnog tretmana. Na osnovu dosadašnjih izveštaja, koji imaju značajne nedoslednosti, može se zaključiti da su obe tehnike uporedive u pogledu ranog i kasnog preživljavanja (69, 76, 82, 84, 128, 139-142). Studije sa kratkoročnim praćenjem su pokazale slične efekte BD i HK, uz napomenu da rezultati intervencija zavise pre svega od anatomskih karakteristika aortnog zalistka (81, 84). Međutim, dugoročno praćenje bolesnika nakon učinjenih intervencija je neophodno da bi se adekvatno procenili efekti (143). Takođe, nezavisna analiza bolesnika sa kritičnom i nekritičnom KVSA je potrebna, jer su rani i kasni rezultati značajno lošiji u grupi novorođene dece sa kritičnom formom bolesti (47, 70, 71, 74, 82, 90, 132, 144, 145). Zbog toga se, u našoj studiji, analiza

odnosila samo na bolesnike posle novorođenačkog perioda. Braun i saradnici su nedavno objavili jedinu dugoročnu studiju sa poređenjem rezultata BD i HK kod bolesnika sa nekritičnom aortnom stenozom posle neonatalnog perioda. U toj studiji, sasvim suprotno našem nalazu, hirurški rezultati su bili znatno povoljniji (83).

Naša studija predstavlja rezultate 26,5-godišnjeg iskustva sa primenom 62 intervencije kod bolesnika sa nekritičnom stenozom aorte. Cilj istraživanja je bio da se uporede rani i kasni rezultati BD i HK tokom praćenja koje je iznosilo do 24 godine nakon učinjenih intervencija. Najvažniji neposredni parametri u proceni učinjenih BD i HK su bili: mortalitet, smanjenje PG i porast AR. Ključni dugoročni parametri u poređenju rezultata balon dilatacije i hirurške komisurotomije bili su: porast PG, progresija stepena AR, funkcija leve komore, preživljavanje i potreba za reintervencijom tj. zamenom aortnog zalistka.

U našoj studiji, odluka vezana za primenjeni tretman je bila inicijalno zavisna od procene kardiologa, što može da bude razlog većeg broja bolesnika sa BD u odnosu na HK. Bolesnici kojima je urađena BD su bili stariji u odnosu na bolesnike sa HK ($p = 0,000$). Međutim, nije bilo značajne razlike u distribuciji pola ($p = 0,378$), morfologiji aortne valvule ($p = 0,954$), stepenu stenozе ($p = 0,237$) i regurgitacije ($p = 0,219$) između dve ispitivane grupe. Dosadašnje studije, sa ciljem poređenja rezultata balon dilatacije i hirurške komisurotomije, su takođe imale retrospektivni karakter i izvesne početne razlike u pojedinim parametrima između ispitivanih grupa (81, 83, 84, 146).

NEPOSREDNI REZULTATI

Komplikacije

Stopa mortaliteta u vezi sa BD je 0-5% (47, 70, 74, 75, 115). Ukupni mortalitet pri izvođenju hirurške komisurotomije je 2-8%, međutim, u dosadašnjim studijama nisu registrovani smrtni ishodi kod bolesnika starijih od 4 meseca (87, 90, 147). U našoj studiji nije bilo registrovan rani mortalitet nakon

balon dilatacije. Međutim, od 1992 jedan pacijent (6%) nije preživeo rani period posle hirurške komisurotomije.

Komplikacije vezane za HK su bile značajnije u odnosu na grupu sa BD i bile su ispoljene u vidu prolazne ventrikularne fibrilacije, sindroma slabog srčanog izbačaja i obilnog krvavljenja. Oštećenje femoralne arterije predstavlja relativno čestu komplikaciju nakon BD, posebno kod odojčadi (128, 133, 148). Naime, kod bolesnika uzrasta manjeg od 3 meseca, verovatnoća oštećenja femoralne arterije koje zahteva tretman je 57% (71). Izvođenje BD pristupom iz karotidne arterije kod novorođene dece i odojčadi može da ima prednost, ali za sada ne postoje konzistentni podaci u literaturi koji to potvrđuju (149). U našoj studiji, kod 11/13 bolesnika sa trombozom femoralne arterije, BD je učinjena u periodu pre 2001. godine ($p = 0,000$), što potvrđuje da razvoj niskoprofilnih balona smanjuje rizik od oštećenja butne arterije (150).

Redukcija gradijenta pritiska

Balon dilatacija je uspešno učinjena kod 35/39 bolesnika, sa redukcijom invazivnog *peak to peak* PG za 60% ($p = 0,000$) i ehokardiografskog PI gradijenta pritiska za 47% ($p = 0,000$). Kod 20/23 bolesnika nakon HK redukcija PI-PG je bila 50% ($p = 0,000$), dok invazivni gradijenti nisu rutinski mereni. Rezidualni PtP PG je iznosio 26 mm Hg posle BD, a rezidualni PI-PG 42 mm Hg i nakon BD i posle HK ($p = 0,851$). Naši rezultati i podaci prethodnih studija ukazuju na slične vrednosti smanjenja gradijenta pritiska nakon BD (35-48 mm Hg) i HK (37-46 mm Hg) (74, 75, 81, 84, 90, 115). Nasuprot našem izveštaju, Braun je pokazao manje smanjenje PG posle BD u odnosu na HK (83). Naime, smanjenje PG posle BD (33 mm Hg) je bilo manje u odnosu na odlično smanjenje posle operacije (57 mm Hg), uz napomenu da je u toj studiji odnos balon/anulus bio $<0,9$.

Novonastala aortna regurgitacija

Oštećenje aortnog zalistka u toku balon dilatacije predstavlja čestu komplikaciju (85, 124, 151). Naša studija je u skladu sa prethodnim nalazom, koji

je pokazao sličan porast odnosa širine mlaza AR i aortnog ušća nakon BD i HK (84). Naši rezultati ukazuju na sličan blagi prirast stepena AR u obe grupe (0,5+ za BD ($p = 0,000$) i 1+ za HK ($p = 0,004$)). Medijana neposredne AR posle intervencija je bila 1+ u obe grupe ($p = 0,836$). Posle BD i HK odsustvo/trag AR je imalo 29% i 35%, blagu insuficijenciju 53% i 35%, a umerenu 18% i 30% bolesnika (uključujući jednog obolelog sa umerenom/teškom AR) ($p = 0,449$). Podaci iz literature pokazuju prisustvo teške AR kod 1-5% bolesnika posle balon dilatacije, što je u skladu sa odsustvom teške AR nakon BD u našoj studiji (70, 82, 83, 115). Takođe, umerena/teška AR posle BD je prisutna kod 14-19% bolesnika, što je potvrđeno našim ispitivanjem (74, 79). Nasuprot našem izveštaju, Braun je pokazao veći stepen AR posle BD u odnosu na HK (83). Naime, značajno bolja distribucija stepena AR posle HK se odnosila na 75% pacijenata koji su imali odsustvo/trag AR i 23% obolelih sa blagom AR (83). Međutim, ovaj nalaz treba dodatno tumačiti u svetlu činjenice da je veća učestalost AR pre intervencije registrovana u grupi bolesnika sa BD. Naime, mi smo pokazali da stepen novonastale AR zavisi stepena aortne insuficijencije pre balon valvoplastike.

Rana restenoza posle balon dilatacije

Razlika između ehokardiografskog PI-PG i invazivnog PtP-PG je pokazana u dosadašnjim studijama (152-158). Oporavak (povećanje) pritiska nastaje usled konverzije potencijalne u kinetičku energiju kod bolesnika sa nativnom stenozom aorte i postuliran je u eksperimentalnim i kliničkim studijama (159-163). Usled oporavka pritiska, PI-PG je značajno veći od invazivnog PtP gradijenta (164, 165). Kod bolesnika sa aortnom stenozom, Baumgartner je pokazao prosečnu razliku gradijenata (PI – PtP) od 18 mm Hg (36%), koja je u delimičnoj saglasnosti sa razlikom koja je registrovana u našoj studiji 14 mm Hg (17%) (162). U našoj studiji, nakon balon dilatacije, oporavak pritiska je bio značajniji nego pre BD, sa razlikom između gradijenta od 16 mm Hg (37%), koja je u proseku bila za 17% veća nego što je predviđeno (na osnovu invazivno izmerenog PG i relativne razlike gradijenata pre intervencije). Ovo dodatno relativno povećanje razlike gradijenata se može objasniti ranom restenozom posle BD, koja do sada nije opisana u

literaturi, i koja je naglašenija kod dečaka (dodatna razlika 24%, $p = 0,087$), kod bolesnika sa odsustvom/tragom AR (0-0,5+) posle BD (dodatana razlika 37%, $p = 0,057$), sa TM manjom od 20-30 kg ($p = 0,047$) i promerom aortnog zalistka manjim od 11-13 mm ($p = 0,044$).

Prediktori neposrednih rezultata

Prediktori smanjenja PG. Rezidualni PI-PG u grupi bolesnika sa BD je bio u zavisnosti od određenih parametara vezanih za intervenciju. Međutim, u grupi sa HK nije registrovana povezanost parametara intervencije sa rezidualnim suženjem aortnog ušća. Rezultati naše studije ukazuju na značajno bolje smanjenje ($p = 0,005$) PI gradijenta pritiska nakon BD kod devojčica (61%) u odnosu na dečake (38%). Shodno tome, rezidualni PI-PG bio je veći kod dečaka (49 mm Hg) nego kod devojčica (33 mm Hg). Navedena činjenica nije potvrđena u prethodnim izveštajima. Stepen rezidualne stenozе nakon BD je bio u korelaciji sa početnim PtP-PG ($p = 0,003$) i PI-PG ($p = 0,037$). Bolesnici sa rezidualnim PG <40 mm Hg su imali prosečni inicijalni PI-PG 75 mm Hg i PtP-PG 48 mm Hg; sa rezidualnim PG 40-50 mm Hg inicijalne gradijente 80 i 65 mm Hg; a sa PG >50 mm Hg početne PG 92 i 92 mm Hg. Odnos balon/anulus je bio u statistički blisko značajnoj negativnoj korelaciji sa rezidualnim PI-PG ($p = 0,082$), ali je korelacija sa stepenom smanjenja PI-PG bila značajna ($p = 0,045$). Ovo je u saglasnosti sa McCrindleovim izveštajem, koji je pokazao da su značajan inicijalni PI-PG i odnos balon/anulus <0,9 faktori rizika za rezidualnu stenozu (76). Međutim, druge studije nisu pokazale uticaj veličine balona na oslobađanje od stenozе aortnog ušća, što ukazuje da stepen rezidualne stenozе zavisi pre svega od patološkog substrata (47, 75). Bolesnici sa rezidualnim PI-PG <40, 40-50 i >50 mm Hg su imali prosečan odnos balon/anulus 0,95, 0,89 i 0,85,

Prediktori novonastale AR. Stepен AR nakon intervencije je bio povezan sa pojedinim interventnim parametrima. U našoj studiji smo pokazali da stepen neposredne AR zavisi od odnosa balon/anulus ($p = 0,035$), što odgovara rezultatima velikog multiinstitucionalnog ispitivanja u koje je bilo uključeno 606 pacijenata (76). Međutim, dodatni izveštaji nisu pokazali korelaciju između odnosa

balon/anulus i stepena AR (47, 70, 71, 84, 124). Bolesnici sa neposrednim odsustvom/tragom, blagom i umerenom AR su imali prosečni odnos balon/anulus 0,81, 0,91 i 1,0. Dodatno, naši rezultati pokazuju da značajnost AR posle BD ne zavisi od morfologije aortnog ušća, što je u skladu sa prethodnim nalazima (71). Međutim, pojedine studije ukazuju da je stepen cepanja zalistka i novonastale AR, nakon BD, manji kod bolesnika sa funkcionalno bikuspidnom valvulom u poređenju sa funkcionalno unikuspidnim zalistkom (151). Inicijalni invanzivni PtP-PG pre balon dilatacije je bio u statistički blisko značajnoj povezanosti sa novonastalom AR ($p = 0,092$), sa prosečnim vrednostima od 81, 60 i 55 mm Hg kod bolesnika sa odsustvom/tragom, blagom i umerenom AR. Takođe, inicijalna AR pre BD je bila determinišući faktor novonastale insuficijencije ($p = 0,009$). Kod bolesnika sa odsustvom/tragom, blagom i umerenom AR, prosečan stepen inicijalne insuficijencije je bio 0+, 0,5+ i 0,25+. U prethodnim studijama, pojava značajne AR je bila povezana sa prisustvom inicijalne blage AR, odnosom balon/anulus >1 , promerom aortnog zalistka >16 mm i oštećenjem zalistka prilikom pokušaja da se žicom uđe u levu komoru (76, 115). Naime, pretpostavlja se da prisustvo inicijalne AR ukazuje na morfološki poremećaj koji postaje naglašen nakon BD. Zalisci sa velikim promerom (>16 mm) kod starije dece imaju sekundarne degenerativne promene, što čini predispoziciju za pojavu značajne insuficijencije, posebno imajući u vidu moguće oštećenje zalistka usled otežane stabilizacije balona tokom inflacije kod starije dece sa normalnom funkcijom leve komore (166). Nakon HK, pacijenti sa umerenom AR posle intervencije su bili mlađi (0,2 godina) od onih sa odsustvom/tragom AR (1,0 godina, $p = 0,018$) i blagom AR (3,8 godina, $p = 0,082$).

Optimalan ishod balon dilatacije (izbor balona)

Ravnoteža između oslobađanja od stenozе i novoformirane AR nakon BD je najvažniji cilj intervencije. To je definisano činjenicom da "povećanje veličine balona može dovesti do manjeg rezidualnog gradijenta ali, u isto vreme, povećanje stepena aortne regurgitacije može u potpunosti negirati postignuti efekat" (167). Za razliku od nalaza Bostonske grupe (74), korelacija između rezidualnog PG i

novonastale AR je dokazana u našoj studiji ($p = 0,036$). U našem ispitivanju rezidualni PI-PG ≤ 50 mm Hg (koji odgovara rezidualnom PtP-PG ≤ 31 mm Hg) je bio povezan sa dobrom dugoročnom prognozom tj. dužim periodom do reintervencije. Takođe, dobra dugoročna prognoza je bila povezana i sa odsustvom umerene/teške AR, što je potvrdilo dosadašnje podatke iz literature (74). Bolesnici sa PG ≤ 50 mm Hg su imali u proseku blagu AR. Dodatno, pacijenti sa blagom AR su imali prosečan rezidualni PG od 41 mm Hg, nasuprot bolesnicima sa odsustvom/tragom AR posle intervencije, koji su imali prosečni PG od 54 mm Hg. Shodno tome, blaga AR se može smatrati znakom odgovarajuće dilatacije. Naši rezultati su pokazali da se najbolja ravnoteža postiže sa odnosom balon/anulus od $0,9 \pm 0,1$. Međutim, odluku o veličini balona treba vršiti na osnovu činjenice da dečaci i pacijenti sa značajnom početnom stenozom imaju veći stepen rezidualnog PG. Takođe, bolesnici sa teškom inicijanom stenozom i odsustvom aortne insuficijencije imaju uglavnom odsustvo/trag AR posle BD. Ove činjenice ukazuju da se, u navedenim podgrupama bolesnika, može težiti većem odnosu balon/anulus od predviđenog.

Neposredni klinički parametri

Posle uspešne HK, kod bolesnika je primenjivana mehanička ventilacija prosečnog trajanja od 2 dana, a trajanje hospitalizacije je bilo značajno duže u odnosu na bolesnike sa balon dilatacijom ($p = 0,000$). Naime, posle hirurškog tretmana prosečna hospitalizacija je trajala 18 dana a nakon interventnog kardiološkog pristupa 3 dana. Ovde se može uzeti u obzir onos cene i benefita učinjenih intervencija, koji ukazuje na prednost balon dilatacije (81, 115). Pri otpustu iz bolnice nije bilo razlike u primeni konzervativnog tretmana ($p = 0,102$).

DUGOROČNI REZULTATI

Pri proceni dugoročnih ehokardiografskih rezultata uspešnih intervencija, od kojih najvažniju ulogu imaju praćenje gradijenta pritiska i stepena aortne regurgitacije tokom vremena, učinjeno je praćenje koje je u proseku iznosilo 6,6

godina posle BD i 9,9 godina posle HK. Prosečni uzrast bolesnika pri finalnom ultrazvučnom ispitivanju je bio 13,7 i 12,3 godina ($p = 0,501$). Klinička procena, sa posebnim osvrtom na preživljavanje bez potrebe za reintervencijom i zamenom aortnog zalistka posle BD i HK je učinjena nakon prosečnog praćenja od 7,3 i 10,3 godina posle uspešnog tretmana ($p = 0,095$) tj. 7,0 i 9,0 godina u objedinjenim grupama ($p = 0,242$). Pri finalnoj kliničkoj proceni, takođe nije registrovana razlika u uzrastu bolesnika ($p = 0,548$ i $p = 0,233$). Maksimalna dužina praćenja je bila 18,8 godina nakon BD i 23,9 godina posle HK.

Povećanje gradijenta pritiska

Rezultati naše studije pokazuju da nema razlike ($p = 0,206$) u finalnom gradijentu pritiska između grupa sa BD (56 mm Hg) i HK (47 mm Hg), što je u saglasnosti sa prethodnim nalazima (83, 84). Stabilnost maksimalnog gradijenta pritiska, tokom vremena nakon BD, je registrovana u prethodnim izveštajima (47, 63, 119, 124, 168). Porast PG tokom 1,7-5,3 godina nakon intervencije nije značajan (3-10 mm Hg), kao što se pretpostavljalo u samom početku primene balon dilatacije (47, 71, 169, 170). Međutim, u našoj studiji registrovano je umereno značajno povećanje PG za 13,5 mm Hg ($p = 0,001$) tokom praćenja posle BD. Takođe, registrovana je korelacija progresije PG i dužine praćenja ($p = 0,042$). Povećanje PG kod bolesnika nakon balon dilatacije, koji su praćeni manje od 10 godina je bilo blago (9 mm Hg), a kod bolesnika sa praćenjem dužim od 10 godina je bilo relativno značajno (30 mm Hg). Dodatno, registrovana je korelacija udaljenog PG i neposrednog rezidualnog gradijenta kod bolesnika sa praćenjem manjim od 10 godina, dok PG nakon više od 10 godina od BD (75 mm Hg) nije zavisio od početnog suženja ($p = 0,598$), što se može objasniti značajnim promenama na aortnom zalistku pri udaljenom praćenju čak i kod bolesnika sa blagom rezidualnom stenozom. Suprotno navedenom, povećanje PG nakon HK nije bilo značajno tokom vremena i iznosilo je u proseku 5 mm Hg ($p = 0,177$). Bez obzira što je povećanje PG nakon BD bilo statistički značajno, a posle HK bez statističke značajnosti, razlika u povećanju PG od 8,5 mm Hg između ove dve grupe nema klinički značaj.

Povećanje stepena aortne regurgitacije

Normalan aortni zalistak ima sklonost ka pojavi regurgitacije sa godinama, dok je kod osoba sa aortnom stenozom nakon inicijalnog tretmana ova pojava naglašena (100, 171-173). Progresija AR tokom vremena je bila slična u obe posmatrane grupe, što je u skladu sa prethodnim izveštajem (84). Prethodne studije su pokazale da 9-22% pacijenata imaju tešku AR tokom praćenja posle BD (47, 70, 71). Umerena/teška AR je registrovana kod 31-36% bolesnika tokom praćenja od 1,7-5,2 godina nakon BD, i kod 28% pacijenata 9,8 godina nakon HK (71, 83, 169). U našoj studiji, umerena/teška AR je registrovana kod 38% bolesnika u grupi sa BD i kod 41% bolesnika nakon hirurškog tretmana ($p = 0,839$). Prosečni stepen AR pri finalnoj kontroli je bio 1,5+ u obe grupe ($p = 0,887$), sa značajnim povećanjem stepena regurgitacije pri praćenju dužem od 15 godina nakon učinjenih intervencija (2,0+ u grupi sa BD ($p = 0,007$) i 1,25+ u grupi sa HK ($p = 0,009$)). Povećanje stepena regurgitacije je bilo minimalno u prvih 15 godina praćenja nakon interventne procedure (0,25+) i hirurškog tretmana (0+).

Funkcija leve komore i klinički parametri

Procena funkcije leve komore, sa poređenjem između grupa sa BD i HK pri dugoročnom praćenju, nije opisana u dosadašnjim studijama. Mi smo pokazali da ne postoji razlika između grupa u odnosu na dugoročne ehokardiografske parametre funkcije leve komore, koji se pre svega odnose na dijametar leve komore na kraju dijastole, debljinu međukomorske pregrade i zadnjeg zida leve komore, veličinu leve pretkomore i dijastolnu disfunkciju. Procena hemodinamske značajnosti aortne regurgitacije kod asimptomskih bolesnika je značajna u proceni uticaja na veličinu leve komore (174). Rezultati naše studije ukazuju da povećanje dijametra leve komore na kraju dijastole zavisi od prisustva umerene AR (2+), što je u saglasnosti sa prethodno publikovanim radovima (175). Zadebljanje zidova leve komore je bilo povezano sa rezidualnim PG. Naime, gradijent pritiska $>70-75$ mm Hg je uzrokovao hipertrofiju leve komore. Imajući u vidu da je teška stenoza definisana sa gradijentom od 75 mm Hg, rezultati naše studije potvrđuju

prethodnu definiciju stepena težine bolesti (7). Dodatno, pokazali smo da sistolna funkcija (ejekciona frakcija i frakcija skraćenja) zavisi od dužine praćenja bolesnika nakon učinjenih intervencija.

U našoj studiji, registrovana je značajna negativna korelacija između uzrasta bolesnika i vrednosti z-skorova dijametra leve komore na kraju dijastole (smanjenje z-skora sa uzrastom) u grupama sa BD, HK i u objedinjenoj grupi ($p < 0,01$). Ova činjenica je u suprotnosti sa očekivanim povećanjem z-skor vrednosti EDD-LK tokom vremena posle BD i HK, usled progresije stepena aortne regurgitacije. Z-skorovi imaju mnoge prednosti u tumačenju ehokardiografskog nalaza u pedijatrijskoj populaciji i validni nomogrami smanjuju mogućnost greške u kvantifikaciji (176-179). Međutim, z-skorovi predstavljaju nesavršene aproksimativne vrednosti (180). Naime, dosadašnje preporuke i nomogrami za standardizaciju većine leve komore se u izvesnoj meri razlikuju (112, 181-183). U našoj studiji su korišćene formule za izračunavanje indeksiranih vrednosti koje su publikovali Pettersen i sar. U tumačenju neočekivanog smanjenja vrednosti z-skorova sa uzrastom, mora se uzeti u obzir i mogućnost da formula, koja je upotrebljena za izračunavanje, daje slabu ekstrapolaciju podataka, pre svega kod bolesnika sa većom telesnom površinom ($> 1,5-1,7 \text{ m}^2$) (112). Dodatne studije, sa velikim brojem ispitanika (pre svega adolescenata i mladih odraslih osoba) su potrebne da se prevaziđe navedena limitacija.

Vezano za ostale kliničke parametre, nije dokazana razlika u odnosu na primenu konzervativnog tretmana, elektrokardiografske i radiografske parametre između grupa sa BD i HK. Prethodno je postojala pretpostavka da beta-blokeri kod bolesnika sa aortnom insuficijencijom imaju nepovoljno dejstvo usled usporenja srčanog ritma i produženja dijastolne faze srčanog ciklusa. Međutim, najnoviji radovi ukazuju da je primena beta blokera povezana sa boljom prognozom kod bolesnika sa teškom AR (184-186). Opisana je potencijalna uloga beta-blokera i u tretmanu asimptomskih bolesnika sa teškom aortnom stenozom (187). Terapija beta blokerima rezultuje u poboljšanju sistolne i dijastolne funkcije leve komore, reverziji remodelovanja, kontroli srčanog ritma, prevenciji malignih aritmija i smanjenju srčanog opterećenja (*afterload/preload*) kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (188). Dodatno, najnovija meta-analiza, za razliku od prethodnih

studija, pokazuje da primena karvedilola kod dece sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, ima sličan klinički benefit kao i kod odraslih bolesnika (189-197).

Preživljavanje bez potrebe za naknadnom intervencijom i zamenom aortnog zalistka

Dosadašnji izveštaji ukazuju na nizak kasni mortalitet posle balon dilatacije i hirurške komisurotomije (83). Naša studija je pokazala da, u objedinjenim grupama bolesnika sa BD i HK, nisu registrovani kasni smrtni ishodi vezani za valvularnu stenozu aorte. Nakon BD je učinjeno 15 reintervencija, od kojih je bilo 7 zamena aortnog zalistka. Posle HK bilo je 5 reintervencija, koje su podrazumevale 2 implantacije veštačkog zalistka. Kod jednog bolesnika, posle inicijalnog hirurškog tretmana, registrovan srčani zastoj, povezan sa osnovnim oboljenjem i sa posledičnim značajnim neurološkim deficitom, koji je definisao krajnji ishod praćenja. U prethodnim studijama, faktori koji su uticali na lošu srednjeročnu i dugoročnu prognozu posle BD su bili uzrast <30 dana, loša sistolna funkcija LK, dodatne opstruktivne lezije leve komore i značajna rezidualna stenozna (47, 74, 75, 79, 128, 198). Značajan rezidualni gradijent pritiska predstavlja faktor rizika za nepreživljavanje, reintervenciju i zamenu aortnog zalistka (13, 74, 75). Takođe, morfologija aortnog zalistka predstavlja značajan faktor u predikciji dugoročnog ishoda nakon BD (13, 47, 198). Naime, pojedine studije ukazuju da je prisustvo funkcionalno i morfološki bikuspidnog aortnog zalistka povezano sa boljim preživljavanjem i manjom potrebom za reintervencijom i zamenom aortnog zalistka u odnosu na postojanje morfološki trikuspidnog i unikuspidnog zaliska (13, 198). Nasuprot tome, drugi izveštaji pokazuju lošiju prognozu, nakon BD, kod bolesnika sa funkcionalno bikuspidnim zalistkom (47). U dosadašnjim studijama, rezultati HK kod dece uzrasta do godinu dana su zavisili od preoperativnog morfološkog statusa aortnog zalistka (199-201). Naime, dugoročna prognoza je bila najbolja kod onih bolesnika koji su imali anatomiju zalistka koja je omogućila trozalisnu morfologiju aortne valvule nakon operacije. Imajući u vidu navedene činjenice, pacijenti koji imaju trivelarnu aortu sa nodulusima ili zadebljanjima bi

bili bolesnici pogodni za hirurški tretman, dok bi bolesnici sa univelarnom, bivelarnom i teško displastičnom trivelarnom aortom imali veću korist od balon dilatacije (199).

Preživljavanje bez reintervencije. Cox regresiona analiza je pokazala da je vreme od BD do reintervencije značajno duže kod bolesnika sa neposrednim rezidualnim PI-PG <40 mm Hg (OR = 0,001) i PI-PG 40-50 mm Hg (OR = 0,003). Ovo treba posmatrati u svetlu činjenice da su 8/15 reintervencija bile ponovljene balon dilatacije usled postojanja značajnog PG tokom praćenja. U literaturi postoji dosta nepreciznih citata u vezi sa ehokardiografskim *peak instantaneous* i invazivnim *peak to peak* gradijentom pritiska, često bez jasne definicije šta je šta. Kao što je dobro poznato, PI-PG je značajno veći od PtP gradijenta. Podaci multivarijantne analize, iz naše studije, ukazuju da je PI-PG ≤50 mm Hg (koji odgovara PtP-PG ≤31 mm Hg) povezan sa dobrom dugoročnom prognozom u pogledu potrebe za reintervencijom. Ovo je u saglasnosti sa rezultatima koji su objavljeni od strane autora iz Hjustona, Toronta i Bostona. Naime, u prethodnim studijama, faktor rizika za ranu potrebu za ponavljanom valvuloplastikom/ZAZ, reintervencijom i hirurgijom aortnog zalistka/ZAZ je bio neposredni *peak to peak* PG ≥25 mm Hg, >30 mm Hg, tj. ≥30-40 mm Hg (74, 75, 115). Dodatno, mi smo pokazali trend prema značajno boljoj dugoročnoj prognozi u pogledu potrebe za reintervencijom kod bolesnika koji su imali odsustvo umerene/teške aortne regurgitacije nakon BD. U grupi sa HK, vreme do reintervencije tj. krajnjeg događaja je značajno duže kod bolesnika koji su imali odsustvo/trag AR pre operacije (OR = 0,12). Jednogodišnje preživljavanje bez potrebe za reintervencijom je slično u grupama sa balon dilatacijom i hirurškom komisurotomijom (81). U našoj studiji, deset godina nakon tretmana, registrovano je preživljavanje bez naknadne intervencije kod 61% bolesnika sa BD i kod 71% obolelih sa HK. Prosečan period preživljavanja bez potrebe za reintervencijom je bio sličan u obe grupe i iznosio je 12,0 godina nakon BD i 14,5 godina nakon HK (p = 0,733). Naš rezultat je u skladu sa ranijim izveštajima, koji ukazuju na preživljavanje bez reintervencije kod 55-74% bolesnika sa nekritičnom aortnom stenozom 10 godina nakon BD (47, 70, 79). Dodatno, 10 godina nakon HK nekritične stenozе aorte, registrovano je preživljavanje bez reintervencije kod 77-84% bolesnika (87).

Međutim, studija objavljena od strane Brauna je pokazala značajno bolje preživljavanje bez potrebe za naknadnom intervencijom 10 godina nakon HK (72%) u odnosu grupu sa BD (53%), sa skoro 4 puta dužim vremenom odsustva potrebe za reintervencijom posle operacije (83). U toj studiji, najčešći razlog za reintervenciju kod pacijenata koji su bili podvrgnuti BD je bio značajna regurgitacija. Međutim, u našoj studiji je pokazana povezanost početne AR sa neposrednom AR posle BD, koja je progresivna tokom vremena. Manji broj bolesnika ($p = 0,01$) sa inicijalnim odsustvom/tragom AR (64%) u grupi sa BD, u odnosu na grupu sa HK (84%), može biti razlog za slabije dugoročne rezultate balon dilatacije u Braunovoj studiji. Rezultati Bostonske grupe na 509 bolesnika ukazuju na preživljavanje bez reintervencije 20 godina nakon BD od 27% (74). U Brownovoj studiji, odsustvo potrebe za reintervencijom tokom praćenja od 20 godina nakon HK iznosi 57% (83). Rezultati naše studije su delimično u saglasnosti sa dosadašnjim rezultatima BD i HK, sa 20-godišnjim preživljavanjem bez reintervencije od 23% i 42%.

Preživljavanje bez zamene aortnog zalistka. Zamena aortnog zalistka, pomoću Rossove operacije, je povezana sa niskim operativnim rizikom (94, 202). Mehanički zalisci mogu da budu dugog trajanja, ali zahtevaju primenu antikoagulantne terapije, koja je povezana sa rizikom od krvavljenja. Rizik od endokarditisa je takođe značajan kod bolesnika sa mehaničkom valvlulom. S obzirom da tokom detinjstva mehanički zalisci ne rastu, često je prisutna opstrukcija izlaznog trakta leve komore. Za razliku od mehaničkih, biološki zalisci su kraćeg trajanja, ali ne zahtevaju primenu antikoagulantne terapije. Subvalvularna i supralvalvularna fibroza mogu dodatno da uzrokuju opstrukciju sa potrebom za ponovnom operacijom (83). Desetogodišnje preživljavanje bez potrebe za zamenom aortnog zalistka nakon BD i HK, u našoj studiji, je bilo 86% i 80%. Prosečno preživljavanje bez zamene valvule je bilo slično u obe grupe, a iznosilo je 15,2 godina nakon BD i 17,4 godina nakon HK ($p = 0,877$). Ovo je u saglasnosti sa ranijim izveštajima, koji su pokazali da ne postoji značajna razlika u desetogodišnjem preživljavanju bez zamene aortnog zalistka između grupa sa BD (74-75%) i HK (80-87%) (74, 83, 87). Rezultati Bostonske grupe pokazuju da je nakon BD preživljavanje bez potrebe za ZAZ, tokom 20 godina praćenja,

registrovano kod 47% bolesnika (74). Brownova studija pokazuje odsustvo potrebe za ZAZ od 70% tokom praćenja od 20 godina nakon HK (83). Rezultati naše studije su nešto slabiji u odnosu na prethodne izveštaje, sa 20-godišnjim preživljavanjem bez potrebe za ZAZ od 32% i 53% nakon BD i HK. Rezultati Bostonske grupe pokazuju da je, pored manjeg rezidualnog PG, i manji stepen novonastale AR povezan sa dužim odsustvom potrebe za zamenom aortnog zalistka nakon balon dilatacije. Međutim, kada se upoređi značaj PG i AR na dugoročnu prognozu vezanu za zamenu aortnog zalistka, dobija se da bolesnici sa PtP-PG ≤ 35 mm Hg i umerenom/teškom AR ($\geq 2+$) imaju bolju prognozu nego oni sa PtP-PG > 35 mm Hg i blagom AR ($p = 0,11$) tj. bolesnici sa PG ≤ 35 mm Hg i teškom AR imaju bolju prognozu u odnosu na bolesnike sa PG > 35 mm Hg i umerenom AR (74). Ovo ukazuje da tendencija ka značajnom smanjenju PG ima veći značaj od posledičnog povećanja stepena AR, posebno kod bolesnika koji imaju osiguran adekvatan hirurški tretman (167). Prema navedenom, ako se ne računa idealan ishod intervencije sa PtP-PG ≤ 35 mm Hg i odsustvom/blagom AR, umerena AR kod bolesnika sa PtP-PG ≤ 35 mm Hg predstavlja znak dobre dilatacije sa dobrom prognozom. Međutim, u našoj studiji, prognoza u pogledu dugoročne potrebe za zamenom aortnog zalistka, nakon BD, je bila slična kod bolesnika koji su imali PtP-PG > 35 mm Hg sa odsustvom/blagom AR i bolesnika sa PtP gradijentom ≤ 35 mm Hg i umerenom/teškom AR ($p = 0,511$). Rezultati drugih studija pokazuju da predominantna AR, posle balon dilatacije, predstavlja značajniji faktor rizika za ranu zamenu aortnog zalistka, u odnosu na predominantnu rezidualnu stenozu i kombinaciju stenozu i insuficijencije nakon intervencije (62). Naime, bolesnici sa predominantnom AR imaju lošiju funkciju leve komore u odnosu na bolesnike sa rezidualnom stenozom, što ukazuje da se miokard leve komore bolje adaptira na opterećenje pritiskom nego volumenom. U našoj studiji je pokazana povezanost dilatacije leve komore sa prisustvom umerene i teške aortne regurgitacije, dok stepen suženja aortnog ušća nije bio u asocijaciji sa veličinom LK. Međutim, u prilog tendencije ka smanjenju stepena stenozu prema Bostonskim preporukama govori činjenica da bolesnici sa rezidualnim PG < 40 mm Hg nemaju potrebu za ograničenom fizičkom aktivnosti, koja kod obolelih sa značajnom aortnom stenozom uzrokuje opasnost od iznenadne srčane smrti (203). Iako postoje

preporuke da BD nije indikovana kod asimptomskih bolesnika sa peak to peak PG <50 mm Hg, kod starije dece treba uzeti u obzir interventnu proceduru s obzirom na nizak rizik od potencijalnog hirurškog tretmana (167, 204).

OGRANIČENJA STUDIJE

Ograničenje ove studije je uglavnom retrospektivna priroda ispitivanja, koja uključuje potencijalnu pristrasnost u izboru, a ne randomizovano uključivanje bolesnika u pojedinačne grupe. Kardiolozi su donosili inicijalnu odluku o modalitetu lečenja i pojedini bolesnici su podvrgnuti balon dilataciji bez konsultacije sa kardiohirurzima. Međutim, odluka o inicijalnom tretmanu bolesnika je često zasnovana na konzilijarnim (timskim) odlukama. Iako su bolesnici sa BD bili stariji, nije bilo značajne razlike između dve grupe ispitanika u pogledu funkcije (stepen stenoze i regurgitacije) i morfologije aortnog zalistka, distribucije pola, intervala praćenja i uzrasta bolesnika pri finalnoj kontroli. Intervencije su učinjene u jednom centru, međutim ne od strane istog hirurga ili interventnog kardiologa. Umešnost kardiologa/kardiohirurga je važan faktor koji je uticao na ishod učinjenih intervencija. Tehnički detalji učinjenih procedura su izmenjeni tokom dugogodišnjeg perioda, prateći savremene trendove dečje kardiologije i kardiohirurgije. Takođe, relativno mali broj ispitanika u studiji ne dozvoljava da se postave čvrsto utemeljeni dokazi, ali prezentovani rezultati predstavljaju dobre smernice za buduće studije sa ciljem utvrđivanja tretmana izbora kod dece sa kongenitalnom valvularnom stenozom aorte.

Kongenitalna valvularna stenoza aorte predstavlja urođeno suženje aortnog ušća koje stvara otpor protoku krvi i prouzrokuje progresivnu slabost leve komore. Razvoj novih dijagnostičkih metoda, koje ne umanjuju značaj kliničkog pregleda, omogućava ranu dijagnozu i pravovremeni tretman ove srčane mane. Perkutana transluminalna balon valvuloplastika i hirurška komisurotomija su palijativne metode, koje se uspješno primenjuju sa ciljem prevencije disfunkcije miokarda i progresije ireverzibilne srčane slabosti.

Malobrojne slabo dizajnirane, retrospektivne studije ukazuju na slične rezultate ova dva različita terapijska pristupa. Jedina do sada učinjena studija, sa dugoročnim praćenjem bolesnika sa nekritičnom stenozom aorte, je pokazala bolje rezultate nakon hirurškog tretmana. Naše ispitivanje ima praktični značaj, do sada nije vršeno u našoj zemlji, a rezultati imaju dragocen doprinos u kliničkoj praksi.

Originalni naučni napredak se odnosi na dodatnu procenu efikasnosti perkutane transluminalne balon valvuloplastike i hirurške komisurotomije, kao palijativnih metoda u tretmanu dece sa kongenitalnom stenozom aorte. Naša studija je pokazala slične neposredne i dugoročne rezultate balon dilatacije i hirurške komisurotomije kod bolesnika sa kongenitalnom valvularnom aortnom stenozom (12). Balon dilatacija je manje invazivna procedura, sa manje izraženim ranim komplikacijama i kraćom hospitalizacijom. Međutim, dugoročni rezultati nakon hirurške komisurotomije su nešto bolji sa dužim preživljavanjem uz odsustvo potrebe za reintervencijom (14,5 vs. 12 godina) i zamenom aortnog zalistka (17 vs. 15 godina). Eventualna zamena aortnog zalistka se, i po učinjenoj HK i posle BD, prosečno obavlja u periodu posle puberteta tj. aktivnog rasta, što može da bude objašnjenje pri opredeljenju za balon dilataciju kao inicijalnu metodu lečenja bez obzira na nešto slabije dugoročne rezultate. S obzirom da su retke dizajnirane studije koje omogućavaju validnu komparaciju, dobijeni podaci su aktuelni i značajno doprinose u analizi vezanoj za inicijalni tretman bolesnika sa aortnom stenozom. Dodatna nezavisna evaluacija bolesnika sa kritičnom i nekritičnom stenozom aorte je potrebna da bi se uspostavio konsenzus u vezi inicijalnog tretmana ove urođene srčane mane.

Najznačajniji zaključci doktorske disertacije u vezi sa rezultatima tretmana kongenitalne valvularne stenozе aorte su sledeći:

ISPITANICI

1. Kongenitalnu valvularnu stenozu aorte tri puta češće imaju muška deca i u 2/3 slučajeva KVSA je povezana sa bivelarnim aortnim zalistkom.
2. Najčešća udružena oboljenja srca kod bolesnika sa KVSA su: mitralna insuficijencija/stenoza, otvoren arterijski kanal i koarktacija aorte.
3. Bolesnici sa BD su imali prosečan PI-PG 82 mm Hg (PtP-PG 66 mm Hg), a bolesnici sa HK prosečan PI-PG 88 mm Hg; u obe grupe oboleli su uglavnom imali odsustvo AR.
4. S obzirom da su pre BD vrednosti PI-PG veće za 17% od vrednosti PtP-PG, blaga aortna stenoza se može definisati sa vrednostima PI-PG <60 mm Hg (PtP-PG

<50 mm Hg), umerena sa PI-PG 60-90 mm Hg (PtP-PG 50-75 mm Hg), a teška sa PI-PG >90 mm Hg (PtP-PG >75 mm Hg).

NEPOSREDNI REZULTATI

5. BD je povezana sa manje izraženim neposrednim komplikacijama i kraćom hospitalizacijom u odnosu na HK; 3/23 hirurške intervencije su završene smrtnim ishodom, a 4/39 balon dilatacije su bile neuspešne sa značajnim rezidualnim PG.
6. Primena nisko-profilnih balona je omogućila smanjenju učestalost tromboze femoralne arterije nakon učinjenih BD ($p < 0,001$).
7. BD i HK su povezane sa značajnom redukcijom PI-PG (47-50%); prosečni rezidualni PI-PG je iznosio 42 mm Hg u obe grupe ($p = 0,851$); nakon BD PtP-PG je smanjen za 60% i imao je prosečnu vrednost 26 mm Hg.
8. BD i HK su povezane sa blagim povećanjem stepena aortne regurgitacije (0,5-1+); prosečna novostvorena AR je bila 1+ u obe grupe ($p = 0,836$); umerenu neposrednu AR je imalo 18% bolesnika sa balon dilatacijom i 30% bolesnika sa hirurškom komisurotomijom ($p = 0,449$).
9. Ehokardiografski PI-PG je veći od PtP gradijenta za 17% pre BD, a za 37% posle BD; razlika oporavka pritiska i veća relativna razlika PG posle BD se može objasniti ranom restenozom, koja je naglašena kod dečaka ($p = 0,087$), kod bolesnika sa odsustvom/tragom AR (0-0,5+) posle BD ($p = 0,057$), sa TM manjom od 20-30 kg ($p = 0,047$) i sa promerom aortnog zalistka manjim od 11-13 mm ($p = 0,044$).
10. Nakon BD, manji rezidualni PI-PG je registrovan kod devojčica, bolesnika sa manjom inicijalnom stenozom i pri upotrebi relativno velikih balona; manji stepen AR je registrovan kod bolesnika sa većom inicijalnom stenozom, manjom početnom AR i pri upotrebi relativno malih balona.
11. Rezidualni PI-PG i stepen AR nakon BD su bili u negativnoj međuzavisnosti ($p = 0,036$); optimalan balans između ova dva parametra predstavlja najvažniji cilj BD i dobija se upotrebom balona sa odnosom balon/anulus od $0,9 \pm 0,1$; kod

dečaka, bolesnika sa značajnom inicijalnom stenozom i odsustvom inicijalne AR se može uzeti u obzir odluka o primeni balona većeg dijametra.

12. Nakon HK, manji rezidualni PI-PG je registrovan kod bolesnika sa inicijalnom AR; manji stepen novonastale AR posle hirurškog tretmana je registrovan kod bolesnika starijih od 5 meseci.

UDALJENI REZULTATI

13. Kliničko praćenje bolesnika je iznosilo 7,0 (do 18,8) godina posle BD i 9,0 (do 23,9) godina posle HK; ehokardiografsko praćenje, posle uspešnih intervencija, je iznosilo 6,6 godina (do 18,7) nakon BD i 9,9 (do 22,3) godina nakon HK.
14. Tokom praćenja, nije registrovana razlika u PG (56 mm Hg vs. 47 mm Hg, $p = 0,206$); gradijent pritiska je porastao za 13,5 mm Hg ($p = 0,001$) nakon BD, a za 5 mm Hg ($p = 0,177$) u grupi sa HK; razlika u povećanju PG od 8,5 mm Hg nema klinički značaj; povećanje PG posle BD je u korelaciji sa godinama praćenja ($p = 0,042$) i posebno je naglašeno kod bolesnika sa praćenjem dužim od 10 godina (povećanje PG za 30 mm Hg, $p = 0,020$); udaljeni PG pri praćenju kraćem od 10 godina zavisi od neposrednog rezidualnog gradijenta ($p = 0,000$), a PG nakon više od 10 godina praćenja ima vrednost (75 mm Hg) koja ne zavisi od gradijenta neposredno nakon intervencije ($p = 0,598$).
15. AR je prosečno iznosila 1,5+ tokom praćenja u obe grupe; umerena AR je registrovana kod 38% bolesnika posle BD i 41% obolelih nakon HK ($p = 0,839$); progresija stepena AR se registruje u obe grupe i posebno je naglašena nakon >15 godina po učinjenim intervencijama (2,0+ vs. 1,25+).
16. BD i HK su povezane sa dugoročno očuvanom funkcijom leve komore; ehokardiografski parametri (dimenzije leve komore/pretkomore, zadebljanje zidova LK; sistolna/dijastolna funkcija LK) su imali slične vrednosti u obe ispitivane grupe.
17. Pokazana je povezanost između veličine LK i stepena AR, zadebljanja zidova LK i stepena stenozе (hipertrofija zidova LK je registrovana pri gradijentu pritiska >70-75 mm Hg), kao i (samo u grupi sa BD) sistolne funkcije i dužine praćenja bolesnika.

-
18. Pokazana je negativna korelacija između indeksirane veličine leve komore i uzrasta obolelih ($p = 0,000$), što može da bude posledica nedovoljne tačnosti zvanične reference za računanje z-skorova.
 19. Radiografski (kardio-torakalni indeks) i elektrokardiografski (znaci hipertrofije i naprezanja leve komore) parametri su bili slični u obe grupe ispitanika.
 20. Potreba za primenom medikamenata je registrovana kod približno 50% bolesnika u obe grupe.
 21. Nisu registrovani kasni smrtni ishodi vezani za KVSA.
 22. Posle BD, reintervencija je učinjena kod 15/39 (38%) bolesnika, a zamena aortnog zalistka kod 7/39 (18%) obolelih; posle HK, rani smtni ishod, srčani zastoj i reintervencija su bili prisutni kod 9/23 (39%) bolesnika, a rani smtni ishod, srčani zastoj i zamena aortnog zalistka kod 6/39 (26%) obolelih.
 23. Srednje preživljavanje bez potrebe za reintervencijom se ne razlikuje između grupa (12,0 godina posle BD i 14,5 godina nakon HK ($p = 0,733$)); desetogodišnje i dvadesetogodišnje preživljavanje bez potrebe za reintervencijom posle BD je iznosilo 61% i 23%, a posle HK 71% i 42%.
 24. Srednje preživljavanje bez potrebe za zamenom aortnog zalistka se ne razlikuje između grupa (15,2 godina posle BD i 17,4 godina nakon HK ($p = 0,877$)); desetogodišnje i dvadesetogodišnje preživljavanje bez potrebe za zamenom aortnog zalistka posle BD je iznosilo 86% i 32%, a posle HK 80% i 53%.
 25. Optimalan rezultat BD u pogledu povoljne dugoročne prognoze (odsustva potrebe za reintervencijom) predstavlja rezidualni PI-PG ≤ 50 mm Hg, PtP-PG ≤ 31 mm Hg i AR $\leq 1-1,5+$ (blaga AR posle BD predstavlja „znak“ dobre dilatacije).
 26. Najvažniji parametar povoljne prognoze nakon HK, u pogledu preživljavanja uz odsustvo potrebe za reintervencijom, je odsustvo inicijalne AR.
 27. U grupi sa BD, za razliku od rezultata Bostonske grupe, nije pokazana bolja prognoza u pogledu potrebe za zamenom aortnog zalistka kod bolesnika sa rezidualnim PtP-PG ≤ 35 mm Hg i AR $\geq 2+$ u odnosu na bolesnike sa PtP-PG > 35 mm Hg i AR $< 2+$ ($p = 0,511$).

-
28. U odnosu na odsustvo značajnog gradijenta pritiska (≥ 70 mmHg) i umerene aortne regurgitacije ($\geq 2+$), tokom vremena nije registrovana razlika između grupa sa balon dilatacijom i hirurškom komisurotomijom.
29. Analiza povoljnog kombinovanog ishoda (preživljavanje bez reintervencije, PG <70 mm Hg i AR $<2+$) tokom vremena pokazuje sličnu prognozu u objedinjenim grupama sa BD i HK ($p = 0,096$); kada se analiziraju grupe sa uspešim tretmanom, u pogledu povoljnog kombinovanog ishoda, prognoza je bolja nakon hirurške komisurotomije ($p = 0,039$).

Literatura

1. *Prijić S, Košutić J, Vukomanović V, Stajević M, Ninić S. Savremeni pristup dijagnostici i lečenju aortne stenoze kod dece. U: Zdravković D, urednik. Problemi u pedijatriji 2011. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2012. p. 419-32.*
2. *Kitchiner DJ, Jackson M, Walsh K, Peart I, Arnold R. Incidence and prognosis of congenital aortic valve stenosis in Liverpool (1960-1990). Br Heart J. 1993 Jan;69(1):71-9.*
3. *Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). Klin Padiatr. 2010;222:321-6.*
4. *Wagner HR, Ellison RC, Keane JF, Humphries OJ, Nadas AS. Clinical course in aortic stenosis. Circulation. 1977 Aug;56(1 Suppl):I47-56.*
5. *Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. The Lancet. 2009;373:956-66.*

-
6. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jun 19;39(12):1890-900.
 7. Eroglu AG, Babaoglu K, Saltik L, Oztunc F, Demir T, Ahunbay G, et al. Echocardiographic follow-up of congenital aortic valvular stenosis. *Pediatr Cardiol.* 2006;27:713-9.
 8. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997 May 6;95(9):2262-70.
 9. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J.* 2004 Feb;25(3):199-205.
 10. Ten Harkel AD, Berkhout M, Hop WC, Witsenburg M, Helbing WA. Congenital valvular aortic stenosis: limited progression during childhood. *Arch Dis Child.* 2009;94:531-5.
 11. Ardura J, Gonzalez C, Andres J. Does mild valvular aortic stenosis progress during childhood? *J Heart Valve Dis.* 2006 Jan;15(1):1-4.
 12. Prijic SM, Vukomanovic VA, Stajevic MS, Bjelakovic BB, Zdravkovic MD, Sehic IN, Kosutic JLj*. Balloon Dilation and Surgical Valvotomy Comparison in Non-Critical Congenital Aortic Valve Stenosis. *Pediatr Cardiol.* 2014;in print; DOI 10.1007/s00246-014-10.
 13. Maskatia SA, Justino H, Ing FF, Crystal MA, Mattamal RJ, Petit CJ. Aortic valve morphology is associated with outcomes following balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81:90-5.
 14. Sholler GF, Keane JF, Perry SB, Sanders SP, Lock JE. Balloon dilation of congenital aortic valve stenosis. Results and influence of technical and morphological features on outcome. *Circulation.* 1988;78:351-60.
 15. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol.* 1970;26:72-83.
 16. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Devine WA, Zuberbuhler JR, Becker AE, et al. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:362-7.

-
17. *Falcone MW, Roberts WC, Morrow AG, Perloff JK. Congenital aortic stenosis resulting from a unicommissural valve. Clinical and anatomic features in twenty-one adult patients. Circulation. 1971;44:272-80.*
 18. *Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. Mayo Clin Proc. 1999;74:14-26.*
 19. *Roberts WC. The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis: an autopsy study of 162 patients over 15 years of age. Circulation. 1970 Jul;42(1):91-7.*
 20. *Keane JF, Fyler DC. Aortic outflow abnormalities. In: Keane JF, Lock JE, Fyler DC, editors. Nadas' Pediatric cardiology. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc.; 2006. p. 581-601.*
 21. *Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? Eur Heart J. 2005;26:1790-6*
 22. *Taggart NW, Cetta F, O'Leary PW, Seward JB, Eidem BW. Left atrial volume in children without heart disease and in those with ventricular septal defect or patent ductus arteriosus or hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2010;106:1500-4.*
 23. *Balaji S, Keeton BR, Sutherland GR, Shore DF, Monro JL. Aortic valvotomy for critical aortic stenosis in neonates and infants aged less than one year. Br Heart J. 1989;61:358-60.*
 24. *Latiff HA, Sholler GF, Cooper S. Balloon dilatation of aortic stenosis in infants younger than 6 months of age: intermediate outcome. Pediatr Cardiol. 2003;24:17-26.*
 25. *Lofland GK, McCrindle BW, Williams WG, Blackstone EH, Tchervenkov CI, Sittiwangkul R, et al. Critical aortic stenosis in the neonate: a multi-institutional study of management, outcomes, and risk factors. Congenital Heart Surgeons Society. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Jan;121(1):10-27.*
 26. *Colan SD, McElhinney DB, Crawford EC, Keane JF, Lock JE. Validation and re-evaluation of a discriminant model predicting anatomic suitability for*

-
- biventricular repair in neonates with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2006;47(9):1858-65.*
27. Bernstein D. Aortic stenosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics - 18th Edition*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007. p. 1898-900.
 28. Smallhorn JF, Redington AN, Anderson RH. Congenital anomalies of the aortic valve and left ventricular outflow tract. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G, editors. *Pediatric Cardiology, 3rd Edition*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier Ltd.; 2010. p. 916-32.
 29. Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebo AB, Hammer-Hansen S, et al. Differences in cardiovascular risk profile between electrocardiographic hypertrophy versus strain in asymptomatic patients with aortic stenosis (from SEAS Data). *Am J Cardiol.* 2011;108:541-7.
 30. Snider AR. *Echocardiography in Pediatric Heart Disease*. St Louis: Mosby; 1997.
 31. Jurilj R, Božić I. *Ehokardiografija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
 32. Gaspar T, Adawi S, Sachner R, Asmer I, Ganaeem M, Rubinshtein R, et al. Three-dimensional imaging of the left ventricular outflow tract: impact on aortic valve area estimation by the continuity equation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Jul;25(7):749-57.
 33. Muraru D, Badano LP, Vannan M, Iliceto S. Assessment of aortic valve complex by three-dimensional echocardiography: a framework for its effective application in clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012 Jul;13(7):541-55.
 34. Zekry SB, Saad RM, Ozkan M, Al Shahid MS, Pepi M, Muratori M, et al. Flow acceleration time and ratio of acceleration time to ejection time for prosthetic aortic valve function. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(11):1161-70.
 35. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:777-802.

-
36. Grayburn PA, Smith MD, Handshoe R, Friedman BJ, DeMaria AN. Detection of aortic insufficiency by standard echocardiography, pulsed Doppler echocardiography, and auscultation. A comparison of accuracies. *Ann Intern Med.* 1986 May;104(5):599-605.
 37. Griffin BP, Flachskampf FA, Siu S, Weyman AE, Thomas JD. The effects of regurgitant orifice size, chamber compliance, and systemic vascular resistance on aortic regurgitant velocity slope and pressure half-time. *Am Heart J.* 1991 Oct;122(4 Pt 1):1049-56.
 38. Padial LR, Oliver A, Vivaldi M, Sagie A, Freitas N, Weyman AE, et al. Doppler echocardiographic assessment of progression of aortic regurgitation. *Am J Cardiol.* 1997 Aug 1;80(3):306-14.
 39. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol.* 1987 Apr;9(4):952-9.
 40. Reynolds T, Abate J, Tenney A, Warner MG. The JH/LVOH method in the quantification of aortic regurgitation: how the cardiac sonographer may avoid an important potential pitfall. *J Am Soc Echocardiogr.* 1991 Mar-Apr;4(2):105-8.
 41. Taylor AL, Eichhorn EJ, Brickner ME, Eberhart RC, Grayburn PA. Aortic valve morphology: an important in vitro determinant of proximal regurgitant jet width by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Aug;16(2):405-12.
 42. Teague SM, Heinsimer JA, Anderson JL, Sublett K, Olson EG, Voyles WF, et al. Quantification of aortic regurgitation utilizing continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1986 Sep;8(3):592-9.
 43. Touche T, Prasquier R, Nitenberg A, de Zuttere D, Gourgon R. Assessment and follow-up of patients with aortic regurgitation by an updated Doppler echocardiographic measurement of the regurgitant fraction in the aortic arch. *Circulation.* 1985 Oct;72(4):819-24.
 44. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of severity of aortic regurgitation using the width of the vena

-
- contracta: A clinical color Doppler imaging study. Circulation. 2000 Aug 1;102(5):558-64.*
45. *Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Fett SL, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Application of the proximal flow convergence method to calculate the effective regurgitant orifice area in aortic regurgitation. J Am Coll Cardiol. 1998 Oct;32(4):1032-9.*
46. *Tribouilloy C, Avinee P, Shen WF, Rey JL, Slama M, Lesbre JP. End diastolic flow velocity just beneath the aortic isthmus assessed by pulsed Doppler echocardiography: a new predictor of the aortic regurgitant fraction. Br Heart J. 1991;65:37-40.*
47. *Reich O, Tax P, Marek J, Rázek V, Gilík J, Tomek V, et al. Long term results of percutaneous balloon valvoplasty of congenital aortic stenosis: independent predictors of outcome. Heart. 2004;90:70-6.*
48. *Whitmer JT, James FW, Kaplan S, Schwartz DC, Knight MJ. Exercise testing in children before and after surgical treatment of aortic stenosis. Circulation. 1981 Feb;63(2):254-63.*
49. *Kipps AK, McElhinney DB, Kane J, Rhodes J. Exercise function of children with congenital aortic stenosis following aortic valvuloplasty during early infancy. Congenit Heart Dis. 2009 Jul-Aug;4(4):258-64.*
50. *Naik R, Kunselman A, Wackerle E, Johnson G, Cyran SE, Chowdhury D. Stress echocardiography: a useful tool for children with aortic stenosis. Pediatr Cardiol. 2013 Jun;34(5):1237-43.*
51. *Yilmaz G, Ozme S, Ozer S, Tokel K, Celiker A. Evaluation by exercise testing of children with mild and moderate valvular aortic stenosis. Pediatr Int. 2000 Feb;42(1):48-52.*
52. *Gilkeson RC, Markowitz AH, Balgude A, Sachs PB. MDCT Evaluation of aortic valvular disease. Am J Roentgenol. 2006;186:350-60.*
53. *Lorenz CH. The range of normal values of cardiovascular structures in infants, children, and adolescents measured by magnetic resonance imaging. Pediatr Cardiol. 2000;21:37-46.*
54. *Taylor AM. Cardiac imaging: MR or CT? Which to use when. Pediatr Radiol 2008;38 Suppl 3:S433-8.*
-

-
55. Arnold R, Ley-Zaporozhan J, Ley S, Loukanov T, Sebening C, Kleber JB, et al. Outcome after mechanical aortic valve replacement in children and young adults. *Ann Thorac Surg.* 2008 Feb;85(2):604-10.
 56. La Salvia EA, Gilkeson RC, Dahms BB, Siwik E. Delayed contrast enhancement magnetic resonance imaging in congenital aortic stenosis. *Pediatr Cardiol.* 2006 May-Jun;27(3):388-90.
 57. Myerson SG. Valvular and hemodynamic assessment with CMR. *Heart Fail Clin.* 2009 Jul;5(3):389-400, vi-vii.
 58. Rebergen SA, de Roos A. Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. *Herz.* 2000 Jun;25(4):365-83.
 59. Oswal N, Sullivan I, Khambadkone S, Taylor AM, Hughes ML. Cardiac magnetic resonance imaging predicts cardiac catheter findings for great artery stenosis in children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2012 Apr;22(2):178-83.
 60. Sirin S, Nassenstein K, Neudorf U, Jensen CJ, Mikat C, Schlosser T. Quantification of congenital aortic valve stenosis in pediatric patients: comparison between cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Pediatr Cardiol.* 2014 Jun;35(5):771-7.
 61. Liberman RF, Getz KD, Lin AE, Higgins CA, Sekhavat S, Markenson GR, et al. Delayed Diagnosis of Critical Congenital Heart Defects: Trends and Associated Factors. *Pediatrics.* 2014;134(2):e373-81.
 62. Karamlou T, Shen I, Alsoufia B, Burch G, Reller M, Silberbach M, et al. The influence of valve physiology on outcome following aortic valvotomy for congenital bicuspid valve in children: 30-year results from a single institution. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:81-5.
 63. Rosenfeld HM, Landzberg MJ, Perry SB, Colan SD, Keane JF, Lock JE. Balloon aortic valvulotomy in the young adult with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1994;73:1112-7.
 64. Campbell M. The natural history of congenital aortic stenosis. *Br Heart J.* 1968 Jul;30(4):514-26.
 65. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Quality of life of

-
- patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation*. 1993 Feb;87(2 Suppl):I52-65.
66. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, 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 Aug 1;114(5):e84-231.
67. Hossack KF, Neutze JM, Lowe JB, Barratt-Boyes BG. Congenital valvar aortic stenosis. Natural history and assessment for operation. *Br Heart J*. 1980 May;43(5):561-73.
68. Iung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2002 Aug;23(16):1253-66.
69. Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Kidd L, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. *Circulation*. 1993;87(2 Suppl):I16-27.
70. Borghi A, Agnoletti G, Valsecchi O, Carminati M. Aortic balloon dilatation for congenital aortic stenosis: report of 90 cases (1986-98). *Heart*. 1999;82(6):e10.
71. Balmer C, Beghetti M, Fasnacht M, Friedli B, Arbenz U. Balloon aortic valvoplasty in paediatric patients: progressive aortic regurgitation is common. *Heart*. 2004;90:77-81.
72. Park MK. *Pediatric Cardiology for Practitioners, 5th Edition*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008.
73. Acar P, Aggoun Y, Saliba Z, Sidi D, Kachaner J. Effect of balloon dilatation on aortic stenosis assessed by 3-dimensional echocardiographic reconstruction. *Circulation*. 1999;99:2598-9.
-

-
74. Brown DW, Dipilato AE, Chong EC, Lock JE, McElhinney DB. Aortic valve reinterventions after balloon aortic valvuloplasty for congenital aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1740-9.
 75. Maskatia SA, Ing FF, Justino H, Crystal MA, Mullins CE, Mattamal RJ, et al. Twenty-Five Year Experience With Balloon Aortic Valvuloplasty for Congenital Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 2011;108:1024-8.
 76. McCrindle BW. Independent predictors of immediate results of percutaneous balloon aortic valvotomy in children. Valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies (VACA) registry investigators. *Am J Cardiol.* 1996;77:286-93.
 77. McElhinney DB, Lock JE, Keane JF, Moran AM, Colan SD. Left heart growth, function, and reintervention after balloon aortic valvuloplasty for neonatal aortic stenosis. *Circulation.* 2005;111:451-8.
 78. Lababidi Z. Aortic balloon valvuloplasty. *Am Heart J.* 1983;106:751-2.
 79. Fratz S, Gildein HP, Balling G, Sebening W, Genz T, Eicken A, et al. Aortic Valvuloplasty in Pediatric Patients Substantially Postpones the Need for Aortic Valve Surgery: A Single-Center Experience of 188 Patients After up to 17.5 Years of Follow-Up. *Circulation.* 2008;117:1201-12.
 80. Thomson JDR. Management of valvar aortic stenosis in children. *Heart.* 2004;90:5-6.
 81. Gatzoulis MA, Rigby ML, Shinebourne EA, Redington AN. Contemporary results of balloon valvuloplasty and surgical valvotomy for congenital aortic stenosis. *Arch Dis Child.* 1995;73:66-9.
 82. McCrindle BW, Blackstone EH, Williams WG, Sittiwangkul R, Spray TL, Azakie A, et al. Are Outcomes of Surgical Versus Transcatheter Balloon Valvotomy Equivalent in Neonatal Critical Aortic Stenosis? *Circulation.* 2001;104[suppl I]:152-8.
 83. Brown JW, Rodefeld MD, Ruzmetov M, Eltayeb O, Yurdakok O, Turrentine MW. Surgical Valvuloplasty Versus Balloon Aortic Dilation for Congenital Aortic Stenosis: Are Evidence-Based Outcomes Relevant? *Ann Thorac Surg.* 2012;94:146-55.

-
84. *Justo RN, McCrindle BW, Benson LN, Williams WG, Freedom RM, Smallhorn JF. Aortic valve regurgitation after surgical versus percutaneous balloon valvotomy for congenital aortic valve stenosis. Am J Cardiol. 1996;77:1332-8.*
 85. *O'Connor BK, Beekman RH, Rocchini AP, Rosenthal A. Intermediate-term effectiveness of balloon valvulotomy for congenital aortic stenosis. A prospective follow-up study. Circulation. 1991;84:732-8.*
 86. *Detter C, Fischlein T, Feldmeier C, Nollert G, Reichart B. Aortic valvotomy for congenital valvular aortic stenosis: a 37-year experience. Ann Thorac Surg. 2001;71:1564-71.*
 87. *Alexiou C, Chen Q, Langley SM, Salmon AP, Keeton BR, Haw MP, et al. Is there still a place for open surgical valvotomy in the management of aortic stenosis in children? The view from Southampton. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;20:239-46.*
 88. *Alexiou C, Langley SM, Dalrymple-Hay MJR, Salmon AP, Keeton BR, Haw MP, et al. Open commissurotomy for critical isolated aortic stenosis in neonates. Ann Thorac Surg. 2001;71:489-93.*
 89. *Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW. Closed transventricular aortic valvotomy for critical aortic stenosis in neonates: outcomes, risk factors, and reoperations. Ann Thorac Surg. 2006;81:236-42.*
 90. *Siddiqui J, Brizard CP, Galati JC, Iyengar AJ, Hutchinson D, Konstantinov IE, et al. Surgical valvotomy and repair for neonatal and infant congenital aortic stenosis achieves better results than interventional catheterisation. J Am Coll Cardiol. 2013;62:2134-40.*
 91. *Raja SG, Pozzi M. Growth of pulmonary autograft after Ross operation in pediatric patients. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2004;12 285-90*
 92. *Elkins RC, Lane MM, McCue C. Ross operation in children : late results. J Heart Valve Dis. 2001;10:736-41.*
 93. *David TE, Woo A, Armstrong S, Maganti M. When is the Ross operation a good option to treat aortic valve disease? J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139:68-75.*

-
94. *Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, Mahomed Y, Turrentine MW. Incidence of and risk factors for pulmonary autograft dilation after Ross aortic valve replacement. Ann Thorac Surg. 2007;83:1781-7.*
 95. *Elkins RC, Lane MM, McCue C, Chandrasekaran K. Ross operation and aneurysm or dilatation of the ascending aorta. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1999;11(4 suppl 1):50-4.*
 96. *Hraska V, Krajci M, Haun C, Ntalakoura K, Razek V, Lacour-Gayet F, et al. Ross and Ross-Konno procedure in children and adolescents: mid-term results. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;25:742-7.*
 97. *Kouchoukos NT, Masetti P, Nickerson NJ, Castner CF, Shannon WD, Davila-Roman VG. The Ross procedure: long-term clinical and echocardiographic follow-up. Ann Thorac Surg. 2004;78:773-83*
 98. *Brown JW, Ruzmetov M, Shahriari A, Rodefeld MD, Mahomed Y, Turrentine MW. Midterm results of Ross aortic valve replacement: a single-institution experience. Ann Thorac Surg. 2009;88:601-7.*
 99. *Daenen W, Gewillig M. Extended Aortic Root Replacement with Pulmonary Autografts. Eur J Cardiothorac Surg. 1993;7:42-6.*
 100. *Bacha EA, Satou GM, Moran AM, Zurakowski D, Marx GR, Keane JF, et al. Valve-sparing operation for balloon-induced aortic regurgitation in congenital aortic stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122:162-8.*
 101. *Wenaweser P, Pilgrim T, Roth N, Kadner A, Stortecky S, Kalesan B, et al. Clinical outcome and predictors for adverse events after transcatheter aortic valve implantation with the use of different devices and access routes. Am Heart J. 2011;161:1114-24.*
 102. *Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002 Dec 10;106(24):3006-8.*
 103. *Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 18;43(4):698-703.*

-
104. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jul 3;50(1):69-76.
 105. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, Iung B, Ducrocq G, Detaint D, et al. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 21;54(4):303-11.
 106. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011 Jun 9;364(23):2187-98.
 107. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, Williams M, et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg.* 2008 Jul;86(1):46-54; discussion -5.
 108. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation.* 2007 Sep 11;116(11 Suppl):I240-5.
 109. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation.* 2006 Feb 14;113(6):842-50.
 110. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007 Aug 14;116(7):755-63.
 111. Erić-Marinković J, Dotlić R, Janošević S, Kocev N, Gajić M, Ille T, et al. *Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka.* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2001.
 112. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiog.* 2008;21:922-34.

-
113. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
 114. Livingston EH, Lee S. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(3):E586-E91.
 115. Pedra CA, Sidhu R, McCrindle BW, Nykanen DG, Justo RN, Freedom RM, et al. Outcomes after balloon dilation of congenital aortic stenosis in children and adolescents. *Cardiol Young.* 2004;14:315-21.
 116. DeBoer DA, Robbins RC, Maron BJ, McIntosh CL, Clark RE. Late results of aortic valvotomy for congenital valvar aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1990(50):69-73.
 117. Chessa M, Carrozza M, Butera G, Negura D, Piazza L, Giamberti A, et al. The Impact of Interventional Cardiology for the Management of Adults with Congenital Heart Defects. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67:258–26.
 118. El Khoury G, Glineur D, Rubay J, Verhelst R, d'Acoz Yd, Poncelet A, et al. Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures. *Curr Opin Cardiol.* 2005(20):115-21.
 119. Lababidi Z, Wu RI, Walls TJ. Percutaneous balloon aortic valvulotomy: results in 23 patients. *Am J Cardiol.* 1984;53:194–7.
 120. Sullivan ID, Wren C, Bain H, Hunter S, Rees PG, Taylor JF, et al. Balloon dilatation of the aortic valve for congenital aortic stenosis in childhood. *Br Heart J.* 1989;61:186-91.
 121. Meliones JN, Beekman RH, Rocchini AP, Lacina SJ. Balloon valvuloplasty for recurrent aortic stenosis after surgical valvotomy in childhood: immediate and follow-up studies. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:1106-10.
 122. Vogel M, Benson LN, Burrows P, Smallhorn JF, Freedom RM. Balloon dilatation of congenital aortic valve stenosis in infants and children: short term and intermediate results. *Br Heart J.* 1989;62:148-53.
 123. Rocchini AP, Beekman RH, Ben Shachar G, Benson L, Schwartz D, Kan JS. Balloon aortic valvuloplasty: results of the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. *Am J Cardiol.* 1990;65:784-9.

-
124. Shaddy RE, Boucek MM, Sturtevant JE, Ruttenberg HD, Orsmond GS. Gradient reduction, aortic valve regurgitation and prolapse after balloon aortic valvuloplasty in 32 consecutive patients with congenital aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:451–6.
 125. Alva C, Sanchez A, David F, Jimenez S, Jimenez D, Ortegen J, et al. Percutaneous aortic valvoplasty in congenital aortic valvar stenosis. *Cardiol Young.* 2002;12(4):328-32.
 126. Roth SJ, Keane JF. Balloon aortic valvuloplasty. *Prog Pediatr Cardiol.* 1992;1:3-16.
 127. Choy M, Beekman RH, Rocchini AP, Crowley DC, Snider AR, Dick M, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty for valvar aortic stenosis in infants and children. *Am J Cardiol.* 1987;15:1010-3.
 128. Moore P, Egito E, Mowrey H, Perry SB, Lock JE, Keane JF. Midterm results of balloon dilation of congenital aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27.
 129. Galal O, Rao PS, Al-Fadley F, Wilson AD. Follow-up results of balloon aortic valvuloplasty in children with special reference to causes of late aortic insufficiency. *Am Heart J.* 1997;133:418–27.
 130. Karagoz T, Aypar E, Erdogan I, Murat Sahin M, Ozer S, Celiker A. Congenital aortic stenosis: A novel technique for ventricular pacing during valvuloplasty. *Catheter Cardio Inte.* 2008;72:527-30.
 131. De Giovanni JV, Edgar RA, Cranston A. Adenosine induced transient cardiac standstill in catheter interventional procedures for congenital heart disease. *Heart.* 1998;80:330–3.
 132. Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW. Surgery for Aortic Stenosis in Children: A 40-Year Experience. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1398-411.
 133. Egito ES, Moore P, O'Sullivan J, Colan S, Perry SB, Lock JE, et al. Transvascular balloon dilation for neonatal critical aortic stenosis: early and midterm results. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:442-7.
 134. Demkow M, Ruzyllo W, Ksiezycka E, Szaroszyk W, Lubiszewska B, Przyluski J, et al. Long-term follow-up results of balloon valvuloplasty for congenital

-
- aortic stenosis: predictors of late outcome. *J Invasive Cardiol.* 1999 Apr;11(4):220-6.
135. Tomita H, Echigo S, Kimura K, Kobayashi T, Nakanishi T, Ishizawa R, et al. Balloon aortic valvuloplasty in children: a multicenter study in Japan. *Jpn Circ J.* 2001 Jul;65(7):599-602.
136. Weber HS. Catheter management of aortic valve stenosis in neonates and children. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Jun;67(6):947-55.
137. de Kort E, Thijssen JM, Daniels O, de Korte CL, Kapusta L. Improvement of heart function after balloon dilation of congenital valvar aortic stenosis: a pilot study with ultrasound tissue Doppler and strain rate imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2006 Jul;32(7):1123-8.
138. Messmer BJ, Hofstetter R, von Bernuth G. Surgery for critical congenital aortic stenosis during the first three months of life. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5(7):378-82.
139. Jindal RC, Saxena A, Juneja R, Kothari SS, Shrivastava S. Long-term results of balloon aortic valvulotomy for congenital aortic stenosis in children and adolescents. *J Heart Valve Dis.* 2000;9:623-8.
140. Lambert V, Obreja D, Losay J, Touchot-Koné A, Piot JD, Serraf A, et al. Long-term results after valvotomy for congenital aortic valvar stenosis in children. *Cardiol Young.* 2000;10:590-6.
141. Hsieh KS, Keane JF, Nadas AS, Bernhard WF, Castaneda AR. Long-term follow-up of valvotomy before 1968 for congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1986;58:338-41.
142. Kugelmeier J, Egloff L, Real F, Rothlin M, Turina M, Senning A. Congenital aortic stenosis. Early and late results of aortic valvulotomy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;30:91-5.
143. Keane JF, Perry SB, Lock JE. Balloon dilation of congenital valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:457-8.
144. Gaynor JW, Bull C, Sullivan ID, Armstrong BE, Deanfield JE, Taylor JF, et al. Late outcome of survivors of intervention for neonatal aortic valve stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:122-5.
-

-
145. *Petit CJ, Ing FF, Mattamal R, Pignatelli RH, Mullins CE, Justino H. Diminished left ventricular function is associated with poor mid-term outcomes in neonates after balloon aortic valvuloplasty. Catheter Cardiovasc Interv. 2012;80:1190-9*
 146. *Nasseri B, Zimmer M, Ewert P, Abdul-Khaliq H, Hübler M, Alexi-Meskishvili V, et al. Long-term survival and freedom from reintervention in patients with congenital aortic stenosis (Abstract). Thorac cardiovasc Surg. 2007;55:V 44.*
 147. *Bauer EP, Schmidli J, Vogt PR, Von Segesser LK, Turina MI. Valvotomy for Isolated Congenital Aortic Stenosis in Children: Prognostic Factors for Outcome. Thorac cardiovasc Surg. 1992;40: 334-339.*
 148. *Burrows PE, Benson LN, Babyn P, MacDonald C. Magnetic resonance imaging of the iliofemoral arteries after balloon dilation angioplasty of aortic arch obstructions in children. Circulation. 1994(90):915-20.*
 149. *Robinson BV, Brzezinska-Rajszyz G, Weber HS, Ksiazek J, Fricker FJ, Fischer DR, et al. Balloon aortic valvotomy through a carotid cutdown in infants with severe aortic stenosis: results of the multi-centric registry. Cardiol Young. 2000;10:225-32.*
 150. *Vitiello R, McCrindle BW, Nykanen D, Freedom RM, Benson LN. Complications associated with pediatric cardiac catheterization. J Am Coll Cardiol. 1998;32:1433-40.*
 151. *Solyman L, Südow G, Berggren H, Eriksson B. Balloon dilation of stenotic aortic valve in children. An intraoperative study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;104:1709-13.*
 152. *Hegrenaes L, Hatle L. Aortic stenosis in adults. Non-invasive estimation of pressure differences by continuous wave Doppler echocardiography. Br Heart J. 1985;54(4):396-404.*
 153. *Ohlsson J, Wranne B. Noninvasive assessment of valve area in patients with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 1986;7(3):501-8.*
 154. *Bahlmann E, Cramariuc D, Gerds E, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Eriksen E, et al. Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy. JACC Cardiovasc Imaging. 2010 Jun;3(6):555-62.*

-
155. Aljassim O, Svensson G, Houltz E, Bech-Hanssen O. Doppler-catheter discrepancies in patients with bileaflet mechanical prostheses or bioprostheses in the aortic valve position. *Am J Cardiol.* 2008 Nov 15;102(10):1383-9.
 156. Barker PC, Ensing G, Ludomirsky A, Bradley DJ, Lloyd TR, Rocchini AP. Comparison of simultaneous invasive and noninvasive measurements of pressure gradients in congenital aortic valve stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Dec;15(12):1496-502.
 157. Adams JC, Jiamsripong P, Belohlavek M, McMahon EM, Marupakula V, Heys J, et al. Potential role of Reynolds number in resolving Doppler- and catheter-based transvalvular gradient discrepancies in aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2011 Mar;20(2):159-64.
 158. Cape EG, Jones M, Yamada I, VanAuker MD, Valdes-Cruz LM. Turbulent/viscous interactions control Doppler/catheter pressure discrepancies in aortic stenosis. The role of the Reynolds number. *Circulation.* 1996 Dec 1;94(11):2975-81.
 159. Clark C. The fluid mechanics of aortic stenosis--I. Theory and steady flow experiments. *J Biomech.* 1976;9(8):521-8.
 160. Clark C. The fluid mechanics of aortic stenosis - II. Unsteady flow experiments. *J Biomech.* 1976;9(9):567-73.
 161. Niederberger J, Schima H, Maurer G, Baumgartner H. Importance of pressure recovery for the assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. Role of aortic size, aortic valve area, and direction of the stenotic jet in vitro. *Circulation.* 1996;94(8):1934-40.
 162. Baumgartner H, Stefanelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G. "Overestimation" of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1655-61.
 163. Laskey WK, Kussmaul WG. Pressure recovery in aortic valve stenosis. *Circulation.* 1994;89(1):116-21.

-
164. Baumgartner H, Schima H, Tulzer G, Kuhn P. Effect of stenosis geometry on the Doppler-catheter gradient relation in vitro: a manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(4):1018-25.
 165. Baumgartner H, Khan S, DeRobertis M, Czer L, Maurer G. Discrepancies between Doppler and catheter gradients in aortic prosthetic valves in vitro. A manifestation of localized gradients and pressure recovery. *Circulation.* 1990;82(4):1467-75.
 166. Pedra CA, Pedra SR, Braga SL, Esteves CA, Moreira SM, dos Santos MA, et al. Short- and midterm follow-up results of valvuloplasty with balloon catheter for congenital aortic stenosis. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81:120-8.
 167. Holzer RJ, Cheatham JP. Shifting the Balance Between Aortic Insufficiency and Residual Gradients After Balloon Aortic Valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1750-1.
 168. Witsenburg M, Cromme-Dijkhuis AH, Frohn-Mulder ME, Hess J. Short- and Midterm Results of Balloon Valvulotomy for Valvular Aortic Stenosis in Children. *Am J Cardiol.* 1992;69:945-50.
 169. Ewert P, Bertram H, Breuer J, Dähnert I, Dittrich S, Eicken A, et al. Balloon valvuloplasty in the treatment of congenital aortic valve stenosis - A retrospective multicenter survey of more than 1000 patients. *Int J Cardiol.* 2011;149:182-5.
 170. Althaus U. [Therapy of valvular stenosis: surgical treatment vs percutaneous balloon dilatation]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1988;118(46):1681-7. In German.
 171. Thomson JD, Allen J, Gibbs JL. Left sided valvar regurgitation in normal children and adolescents. *Heart.* 2000;83:185-7.
 172. Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, Okumachi F, Koizumi K, Shiratori K, et al. Age-related valvular regurgitation: a study by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation.* 1987;76:262-5.
 173. Hawkins JA, Minich LL, Shaddy RE, Tani LY, Orsmond GS, Sturtevant JE, et al. Aortic valve repair and replacement after balloon aortic valvuloplasty in children. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1355-8.

-
174. Cawley PJ, Otto CM. Valvular regurgitation: does cardiovascular magnetic resonance provide additional information compared to echocardiography? *Minerva Cardioangiol.* 2009;57(4):521-35.
 175. Friedman KG, McElhinney DB, Colan SD, Porras D, Powell AJ, Lock JE, et al. Left ventricular remodeling and improvement in diastolic function after balloon aortic valvuloplasty for congenital aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):549-54.
 176. Mawad W, Drolet C, Dahdah N, Dallaire F. A review and critique of the statistical methods used to generate reference values in pediatric echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(1):29-37.
 177. Lopez L. Pediatric echocardiography quality improvement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(12):22A-3A.
 178. Colan SD. The why and how of Z scores. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(1):38-40.
 179. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(1):60-74.
 180. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012;5(2):179-84.
 181. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 2000;83:667-72.
 182. Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult.* Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2009.
 183. Cantinotti M, Scalese M, Molinaro S, Murzi B, Passino C. Limitations of current echocardiographic nomograms for left ventricular, valvular, and arterial dimensions in children: a critical review. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(2):142-52.
 184. Sampat U, Varadarajan P, Turk R, Kamath A, Khandhar S, Pai R. Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe aortic regurgitation results from a cohort of 756 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):452-7.

-
185. Elkayam U. Beta-blockers in the treatment of aortic regurgitation a new opportunity? *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 28;54(5):458-9.
 186. Zendaoui A, Lachance D, Roussel E, Couet J, Arsenault M. Usefulness of carvedilol in the treatment of chronic aortic valve regurgitation. *Circ Heart Fail.* 2011 Mar;4(2):207-13.
 187. Desai PA, Tafreshi J, Pai RG. Beta-blocker therapy for valvular disorders. *J Heart Valve Dis.* 2011;20(3):241-53.
 188. Prijic S, Buchhorn R. Mechanisms of beta-blockers action in patients with heart failure. *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(2):58-60.
 189. Maggioni AP, Tavazzi L. Introducing new treatments in clinical practice: the Italian approach to beta blockers in heart failure. *Heart.* 1999;81(5):453-4.
 190. Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;79(6):794-8.
 191. McMurray JJ. Major beta blocker mortality trials in chronic heart failure: a critical review. *Heart.* 1999;82(Suppl 4):IV14-22.
 192. Regitz-Zagrosek V, Leuchs B, Krulls-Munch J, Fleck E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in long-term treatment of dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1995;4(129):754-61.
 193. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* 2013(346):f55.
 194. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol.* 2013;111(5):765-9.
 195. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(10):1171-9.
 196. Huang M, Zhang X, Chen S, Sun Y, Xiao Y, Sun J, et al. The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(3):680-5.

-
197. Prijic S, Buchhorn R, Kosutic J, Vukomanovic V, Prijic A, Bjelakovic B, et al. Beta blockers (carvedilol) in children with systemic ventricle systolic dysfunction – systematic review and meta-analysis. *Rev Recent Clin Trials*. 2014;9(2):68-75.
198. Crespo D, Miró J, Vobecky SJ, Poirier N, Lapierre C, Zhao NN, et al. Experience in a single centre with percutaneous aortic valvoplasty in children, including those with associated cardiovascular lesions. *Cardiol Young*. 2009;19:372-82.
199. Backer CL. Infant congenital aortic valve stenosis: the pendulum swings. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 3;62(22):2141-3.
200. Bhabra MS, Dhillon R, Bhudia S, Sethia B, Miller P, Stumper O, et al. Surgical aortic valvotomy in infancy: impact of leaflet morphology on long-term outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2003 Nov;76(5):1412-6.
201. Hraska V, Sinzobahamvya N, Haun C, Photiadis J, Arenz C, Schneider M, et al. The long-term outcome of open valvotomy for critical aortic stenosis in neonates. *Ann Thorac Surg*. 2012 Nov;94(5):1519-26.
202. Brown JW, Ruzmetov M, Fukui T, Rodefeld MD, Mahomed Y, Turrentine MW. Fate of the autograft and homograft following Ross aortic valve replacement: reoperative frequency, outcome, and management. *J Heart Valve Dis*. 2006(15):253-9.
203. Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited a comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2008(52):1990-6.
204. Schneider DJ, Moore JW. Aortic stenosis. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. *Moss and Adams: Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 968–87.

SKRAĆENICE

ANOVA: analiza varijanse

AR: aortna regurgitacija

BD: balon dilatacija

CI: interval poverenja

CPB: kardio-pulmonalni bajpas

EDD: dijametar (leve komore) na kraju dijastole

EKG: elektrokardiogram

ESD: dijametar (leve komore) na kraju sistole

FU: praćenje bolesnika (*follow up*)

HK: hirurška komisurotomija

IQR: međučetvrtinski rang (*interquartile range*)

IVS: međukomorska pregrada (*interventricular septum*)

KVSA: kongenitalna valvularna stenoza aorte

LK: leva komora

LP: leva pretkomora

OR: *odds ratio*

PG: gradijent pritiska

PI: (Doppler) *peak instantaneous*

PtP: *peak to peak*

SD: standardna devijacija

TM: telesna masa

TP: telesna površina

TV: telesna visina

ZAZ: zamena aortnog zalistka

ZZ: zadnji zid (leve komore)

BIOGRAFIJA

Sergej Prijić je rođen 28. aprila 1976. godine u Bugojnu. Po profesiji je doktor medicine, specijalista pedijatrije u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije i klinički asistent na katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Član je Evropske asocijacije pedijatrijskih kardiologa i Evropskog kardiološkog društva. Aktivno govori engleski jezik. Andrejin je suprug, Sarin i Nađin tata.

Medicinski fakultet je upisao 1994. godine. Tokom studija je radio kao demonstrator na katedri za medicinsku fiziologiju i aktivno učestvovao u naučno-istraživačkom radu iz oblasti kliničke i predkliničke farmakologije. Program stručnog obrazovanja na Medicinskom fakultetu u Beogradu, savladao je u redovnom roku (2001), sa prosečnom ocenom 9,0. Lekarski staž obavlja kao pripravnik Medicinskog fakulteta, u okviru programa za talentovane studente. Nakon položenog stručnog ispita, radi kao klinički lekar i lekar na specijalizaciji iz pedijatrije u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije. Specijalistički ispit je položio sa ocenom 5 i kvalifikacijom "summa cum laude" (2008) i od tada obavlja posao specijaliste pedijatrije u Odeljenju za lečenje i ispitivanje bolesti srca i krvnih sudova. Sa najvišom prosečnom ocenom u klasi je savladao sve predviđene ispite magistarskih studija iz medicinske genetike uključujući i usmeni magistarski ispit sa ocenom deset, a magistarsku tezu je odbranio marta 2007. godine.

Aktivno učestvuje na kongresima i stručnim sastancima koji se održavaju u našoj zemlji i u inostranstvu. Autor je i koautor 97 naučnih radova, od kojih su mnogi publikovani u časopisima indeksiranim u *Current Contentsu*, uključujući i najistaknutiji kardiološki časopis *Circulation*. Dobitnik je godišnje zahvalnice Srpskog lekarskog društva (2014). Jedan je od četiri stipendista programa razmene Evropske i Japanske asocijacije pedijatrijskih kardiologa 2014/2015. Uspešno je završio specijalističko usavršavanje u *Texas Children's Hospital* u Hjustonu (USA) i Univerzitetskoj dečjoj bolnici u Hajdelbergu (Nemačka) (2013). Kao kardiolog je učestvovao u humanitarnoj misiji američke fondacije *International Children Heart Fondation* u Harkovu (Ukrajina) (2012). Dobitnik je prve nagrade za najboljeg učesnika Internacionalne konferencije dečje kardiologije u Salzburgu održanoj pod pokroviteljstvom *Children's Hospital of Philadelphia* (2012) i dobitnik Sertifikata za akademsku superiornost u oblasti pedijatrijske kardiologije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani: Sergej Prijić

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom: **«Komparativna analiza rezultata perkutane transluminalne balon dilatacije i hirurške komisurotomije kongenitalne valvularne stenozе 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 autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 22. decembra 2014.

Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora: Sergej Prijić

Studijski program: Doktorska disertacija

Naslov rada: «**Komparativna analiza rezultata perkutane transluminalne balon dilatacije i hirurške komisurotomije kongenitalne valvularne stenozе aorte**»

Mentor: Prof dr Jovan Košutić

Potpisani: Sergej Prijić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje 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, 22. decembra 2014.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku «Svetozar Marković» da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: «**Komparativna analiza rezultata perkutane transluminalne balon dilatacije i hirurške komisurotomije kongenitalne valvularne stenozе aorte**», koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao 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:

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

Potpis doktoranda



U Beogradu, 22. decembra 2014.