

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Nataša D. Janković

**UTICAJ IZBORA HIRURŠKE TEHNIKE NA DUGOROČNO
PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA SA AKUTNOM TIP A
DISEKCIJOM AORTE**

doktorska disertacija

Beograd, 2025.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Nataša D. Janković

**THE INFLUENCE OF THE CHOICE OF SURGICAL
TECHNIQUE ON THE LONG-TERM SURVIVAL OF
PATIENTS WITH ACUTE TYPE A AORTIC DISSECTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2025.

Mentor doktorske disertacije:

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

Članovi komisije:

Prof. dr Dragan Simić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. dr Arsen Ristić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. dr Tomislav Kostić, vanredni profesor, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Datum odbrane: _____

Zahvaljujem se:

Svom mentoru, *prof. dr Svetozaru Putniku*, na neizmernoj pomoći i podršci tokom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada

Članovima komisije:

- *Prof. dr Draganu Simiću*
- *Prof. dr Arsenu Ristiću*
- *Prof. dr Tomislavu Kostiću*

Doc. dr Jeleni Milin-Lazović, na pomoći oko obrade i tumačenja statističkih podataka

Ass. dr Milošu Matkoviću, na ideji i neizmernoj pomoći tokom izrade disertacije

Svim zaposlenima na *Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije*, na pomoći prilikom izrade disertacije, kao i tokom dugogodišnjeg zajedničkog rada

Porodici, na ljubavi, strpljenju i podršci

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: prof. dr Svetozar Putnik, ass. dr Miloš Matković
2. Prikupljanju podataka: dr Mina Zlatković
3. Metodologiji: prof. dr Svetozar Putnik, ass. dr Miloš Matković, doc. dr Jelena Milin-Lazović
4. Formalnoj analizi: doc. dr Jelena Milin-Lazović
5. Istraživanju: ass. dr Miloš Matković, doc. dr Ilija Bilbija, dr Vladimir Milićević, ass. dr Nemanja Aleksić, doc. dr Vladimir Cvetić, dr Mina Zlatković
6. Supervizija: prof. dr Svetozar Putnik
7. Pisanju - originalni nacrt: ass. dr Miloš Matković, doc. dr Jelena Milin-Lazović
8. Pisanju - recenzija i uređivanje: prof. dr Svetozar Putnik

UTICAJ IZBORA HIRURŠKE TEHNIKE NA DUGOROČNO PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA SA AKUTNOM TIP A DISEKCIJOM AORTE

Sažetak:

Uvod: Hirurška strategija kod operacija disekcije aorte zavisi od lokalizacije i obima primarnog rascepa, zahvaćenosti grana luka, distalne aorte i stanja pacijenta. Najjednostavniji zahvat jeste zamena ushodne aorte veštačkim graftom. Znatno složenije procedure su zamena dela luka ("hemiarch") ili zamena celog luka aorte ("arch").

Cilj: Ispitati uticaj ekstenzivnosti operacije na dužinu preživljavanja, identifikovati nezavisne prediktore dugoročnog preživljavanja, analizirati kvalitet života preživelih.

Metodologija: Sprovedena je retrospektivna opservaciona studija u koju je uključeno 165 pacijenata koji su operisani od 2012. do 2016. Pacijenti su podeljeni u dve grupe prema stepenu proširenosti operacije (prva grupa-pacijenti kojima je učinjena zamena ushodne aorte, druga grupa-pacijenti kojima je učinjen „hemiarch“ i/ili „arch“), upoređivani su prema osnovnim i operativnim karakteristikama i za svakog su zabeleženi postoperativni neželjeni događaji i neželjeni događaji tokom praćenja. Preživeli su popunili formular o kvalitetu života SF-12.

Rezultati: Nezavisni prediktori mortaliteta su starost, grupa „hemiarch“ i „arch“, koronarna bolest, revizija hemostaze, akutna bubrežna insuficijencija, dijaliza, cerebrovaskularni insult, koma, pneumonija, sepsa. Za ukupnu populaciju, srednje preživljavanja je 77.543 meseci (95%CI 69.303 - 85.603), dok je preživljavanje u grupi sa interpozicijom grafta bilo značajno duže ($p < 0.001$). Fizički i mentalni skorovi SF-12 testa su bili niži u grupi sa ekstenzivnijom procedurom ($p < 0.05$).

Zaključak: Ekstenzivnije procedure su nezavisni prediktor kraćeg preživljavanja. Nakon dugogodišnjeg praćenja nije bilo razlike između grupa po učestalosti kardiovaskularnih i

neuroloških događaja i reoperacija. Ekstenzivnost procedure utiče negativno na oba aspekta kvaliteta života.

Ključne reči: disekcija aorte tip A, hirurgija, ekstenzivnost operacije, preživljavanje, kvalitet života

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: kardiologija

UDK broj: _____

THE INFLUENCE OF THE CHOICE OF SURGICAL TECHNIQUE ON THE LONG-TERM SURVIVAL OF PATIENTS WITH ACUTE TYPE A AORTIC DISSECTION

Abstract:

Introduction: Surgical strategy in aortic dissection operations depends on the localization and extent of the primary tear, the involvement of the branches of the arch, the distal aorta and the general condition of the patient. The simplest procedure is replacement of ascending aorta with an artificial graft. More complex procedures are hemiarch or arch.

Aim: To examine the influence of the extent of the operation on the survival, to identify independent predictors of long-term survival, to analyze the quality of life of the survivors.

Method: A retrospective observational study was conducted, which included 165 patients who underwent cardiac surgery from 2012 to 2016. The patients were divided into two groups according to the extent of the operation (the first group - patients who underwent replacement of the ascending aorta, the second group - patients who underwent hemiarch and/or arch). They were compared according to the baseline and operative characteristics. Postoperative adverse events and adverse events during follow-up were recorded for each of them. Survivors completed the SF-12 quality of life form.

Results: Independent predictors of mortality were age, hemiarch and arch group, coronary disease, revision of hemostasis, acute renal failure, dialysis, cerebrovascular insult, coma, pneumonia and sepsis. For the total population, median survival was 77.543 months (95%CI 69,303 - 85,603), while survival in the graft interposition group was significantly longer ($p < 0.001$). SF-12 physical and mental scores were lower in the more extensive procedure group ($p < 0.05$).

Conclusion: More extensive procedures are an independent predictor of shorter survival. After long-term follow-up, there was no difference between the groups in the frequency of

cardiovascular and neurological events and reoperations. The extent of the procedure has a negative impact on both aspects of quality of life.

Key words: aortic dissection type A, surgery, extent of operation, survival, quality of life

Scientific field: medicine

Scientific subfield: cardiology

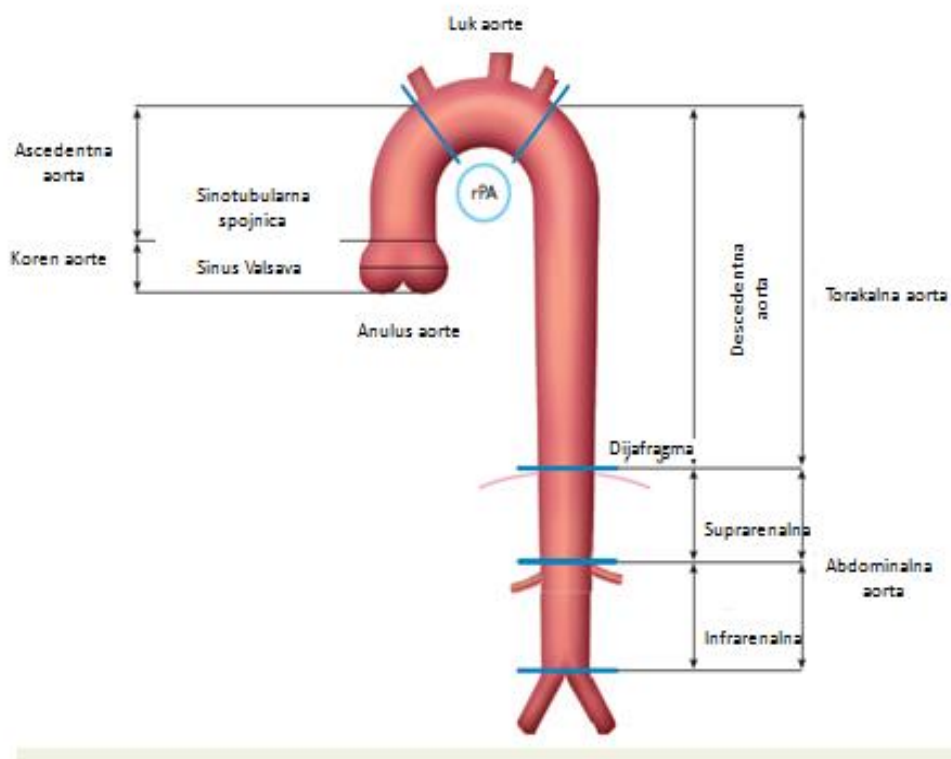
Sadržaj:

1. Uvod.....	1
1.1. Aorta-funkcija, morfologija, histologija.....	1
1.2. Akutni aortni sindrom.....	2
1.3. Incidenca i epidemiologija.....	5
1.4. Klasifikacija disekcije aorte.....	6
1.5. Etiološki faktori povezani sa nastankom disekcije aorte.....	11
1.6. Patogeneza.....	18
1.7. Klinička slika kod disekcije aorte.....	21
1.8. Dijagnostika disekcije aorte.....	26
1.9. Lečenje disekcije aorte.....	33
2. Cilj rada.....	50
3. Metodologija.....	51
3.1. Dizajn studije.....	51
3.2. Ispitivana populacija.....	53
3.3. Prikupljanje podataka.....	53
3.4. Ispitivanje kvaliteta života.....	54
3.5. Hirurška tehnika.....	56
3.6. Statistička analiza.....	58
4. Rezultati.....	59
4.1. Demografske i preoperativne karakteristike.....	59
4.2. Intraoperativne karakteristike.....	64
4.3. Postoperativne komplikacije.....	65
4.4. Demografske i preoperativne karakteristike prema grupama.....	68
4.5. Intraoperativne karakteristike prema grupama.....	72
4.6. Postoperativne komplikacije prema grupama.....	73
4.7. Dugoročno praćenje.....	77
4.8. Kvalitet života.....	80
5. Diskusija.....	83
6. Zaključci.....	100
7. Literatura.....	101

1. UVOD

1.1. Aorta-funkcija, morfologija, histologija

Aorta je najveći krvni sud u ljudskom telu kroz koji prođe oko 200 miliona litara krvi za vreme jednog prosečnog ljudskog života. Aorta reguliše sistemsku vaskularnu rezistenciju, srčanu frekvencu i predstavlja tzv. sekundarnu pumpu tokom dijasole. Aorta ima dva dela, torakalnu i abdominalnu. Grudna, odnosno torakalna aorta se sastoji iz korena aorte, ascedentne aorte, luka i descedentne torakalne aorte (Slika 1). Dijafragma predstavlja granicu između torakalne i abdominalne aorte. Zid aorte se sastoji iz tri sloja: *tunica intima*, *tunica media* i *tunica adventitia*. *Tunica intima* je unutrašnji sloj koji je obložen endotelnim ćelijama, *tunica media* je srednji sloj koji se sastoji od elastičnih i kolagenih vlakana, dok je *tunica adventitia* spoljašnji sloj koji sadrži kolagen, *vasa vasorum* i limfne sudove (1,2). *Tunica media* je od tunice intime odvojena *laminom elasticom internom*, a granica sa spoljašnjim slojem je *lamina elastica externa*. Elastična vlakna su najgušća u ushodnoj aorti gde je i najveći pritisak.

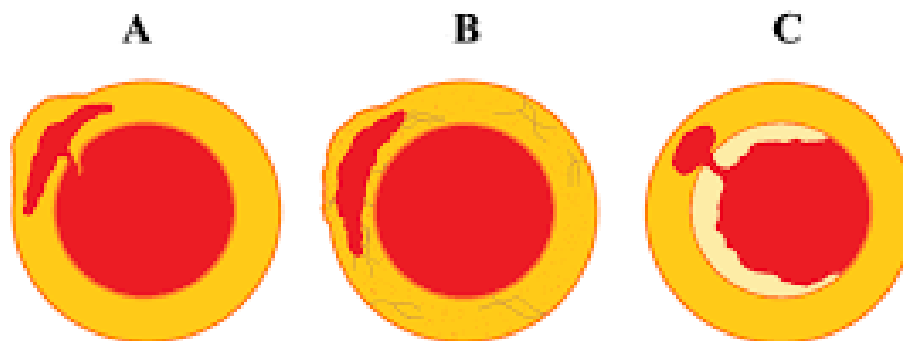


Slika 1. Delovi torakalne i abdominalne aorte (rPA-desna plućna arterija) (1)

1.2. Akutni aortni sindrom

Akutni aortni sindrom je termin koji je prvi put opisan 1998. godine (3), a kompletno definisan 2001. godine (4) i označava heterogenu grupu pacijenata koji imaju zajedničke simptome i znake, a pre svega ih karakteriše pojava aortnog bola (5). Ovaj sindrom obuhvata četiri akutna aortna stanja koji imaju isti patofiziološki mehanizam nastanka, iste kliničke karakteristike i iste dijagnostičke i terapijske izazove. Tu spadaju disekcija aorte, intramuralni

hematom (IMH), penetrantni aterosklerotski ulkus (PAU) i traumatska disekcija aorte (Slika 2) (6,7).



Slika 2. Akutni aortni sindrom: A-Disekcija aorte, B-intramuralni hematom i C-penetrantni aterosklerotski ulkus (6)

Disekcija aorte je zasigurno jedno od najopasnijih i najjurgentnijih stanja u medicini sa mortalitetom koji iznosi i preko 90% nakon tri meseca ukoliko se ne leči, dok akutni mortalitet iznosi 1-2% na sat unutar prvih 24 do 48 sati od pojave simptoma (8,9). Više od 20% pacijenata sa akutnom disekcijom aorte umre pre dolaska u bolnicu, a preko 50% pacijenata umre pre dolaska u specijalizovani centar (10). Disekcija aorte počinje rascepom intime, koji je najčešće lokalizovan u ushodnoj aorti (u 65% slučajeva). Rascep intime dalje dovodi do raslojavanja medije i prodora krvi što dalje rezultira formiranjem lažnog lumena. Taj lažni lumen može da se širi anterogradno ili retrogradno, što se ređe dešava. Prvi opis disekcije aorte potiče sa obdukcionog izveštaja britanskog kralja Džordža II iz 1760. godine, dok su pojam „disekantna aneurizma“ uveli su francuski lekari Maunoir i Rene Laennec 1802. godine.

Intramuralni hematoma (IMH), odnosno kako se još zove “nekomplikovana disekcija”, označava “disekciju bez rascjepa intime” (11). Dok disekcija aorte nastaje usled rascjepa intime, IMH nastaje usled ruptur *vasa vasorum* što dovodi do krvarenja u mediji zida aorte. Kod IMH nema lažnog lumena. Šta više, smatra se da intramuralni hematoma predstavlja disekciju aorte sa tromboziranom lažnim lumenom (12). Najčešće je lokalizovan u descendentnoj aorti (60-70% slučajeva) i nalazi se kod 15-30% svih akutnih aortnih sindroma. Može da progredira u klasičnu disekciju aorte (28-47% slučajeva) ili rupturu aorte (21-45% slučajeva). Takođe, može dovesti do dilatacije i formiranja aneurizme aorte, a u nekim slučajevima može doći i do kompletne rezolucije (13,14). IMH se najčešće javlja kod starijih osoba kod kojih je izražena ateroskleroza.

Penetrantni aterosklerotski ulkus (PAU) se najređe javlja i to u oko 2-7% svih akutnih aortnih sindroma. Uglavnom nastaje kod starijih osoba sa izraženom aterosklerozom i najčešće je lokalizovan u descendentnoj torakalnoj aorti. PAU nastaje usled ruptur ili erozije aterosklerotičnog plaka kroz *laminu elasticu internu* u mediju aorte (15). PAU može da progredira u adventiciju i dovede do ruptur aorte ili može da se formira pseudoaneurizma koja dovodi do izbočenja zida aorte (6). Većina pacijenata sa PAU nema simptome, dok manji broj njih ima simptome akutnog aortnog sindroma. Simptomi mogu biti slični kao kod disekcije aorte, ali se retko javljaju simptomi i znaci malperfuzije organa (16). PAU može da progredira i dovede do ruptur aorte ili formiranja aneurizme (17).

Disekcija aorte, intramuralni hematoma i penetrantni aterosklerotski ulkus mogu da se jave istovremeno u različitim delovima aorte ili čak jedna za drugom. Bilo koje od ovih stanja može dovesti do fatalnog ishoda i ruptur aorte.

1.3. Incidenca i epidemiologija

Približna incidenca disekcije aorte iznosi 2,6-3,5/100 000 stanovnika. Međutim, tačna učestalost disekcija nije poznata jer se deo dijagnoza disekcija aorte postavi tek na obdukcijama. Takođe, mnoge retrospektivne studije, bolnički registri, kao i studije slučajeva i kontrola, potcenjuju tačnu incidencu jer u ispitivanja nisu uključeni bolesnici kod kojih smrt nastupi pre dolaska u bolnicu. Prema rezultatima švedskog i britanskog registra, prosečna godišnja učestalost pojave disekcija aorte iznosi od 6-7,2/100 000 stanovnika (18,19). Podaci iz Oksfordske vaskularne studije kažu da je godišnja incidence disekcija aorte 6/100 000 stanovnika, dok podaci iz studija sa Islanda i iz Kanade označavaju da je godišnja incidence 2,5/100 000 odnosno 4,6/100 000 stanovnika (20,21). Učestalost akutnih disekcija aorte je oko dva puta češća kod muškaraca nego kod žena i povećava se sa godinama (19,22). Prosečna starost bolesnika pri postavljanju dijagnoze zavisi od tipa akutnog aortnog sindroma, najniža je kod disekcije aorte, a najveća starost bolesnika je u slučaju penetrantnog ulkusa (22). Prosečna starost bolesnika sa disekcijom iznosi od 66-72 godine i žene su starije od muškaraca (18,22,23). Podaci iz *International Registry of Acute Aortic Dissection* (IRAD) (24) pokazuju da žene sa disekcijom aorte češće imaju atipičnu kliničku prezentaciju, kasnije se javljaju u bolnicu sa teškom kliničkom prezentacijom kao što su srčana tamponada ili koma (25). Ovim se može objasniti veći mortalitet kod žena u odnosu na muškarce kao i veća učestalost prehospitalne smrti kod žena (18,19). Obdukciona studija koja je uključila žrtve automobilskih nesreća, otkrila je da je 20% žrtava imalo rupture aorte (26).

1.4. Klasifikacije disekcija aorte

Postoji više različitih klasifikacija disekcija aorte. Neke od najvažnijih su sledeće:

- Anatomska klasifikacija

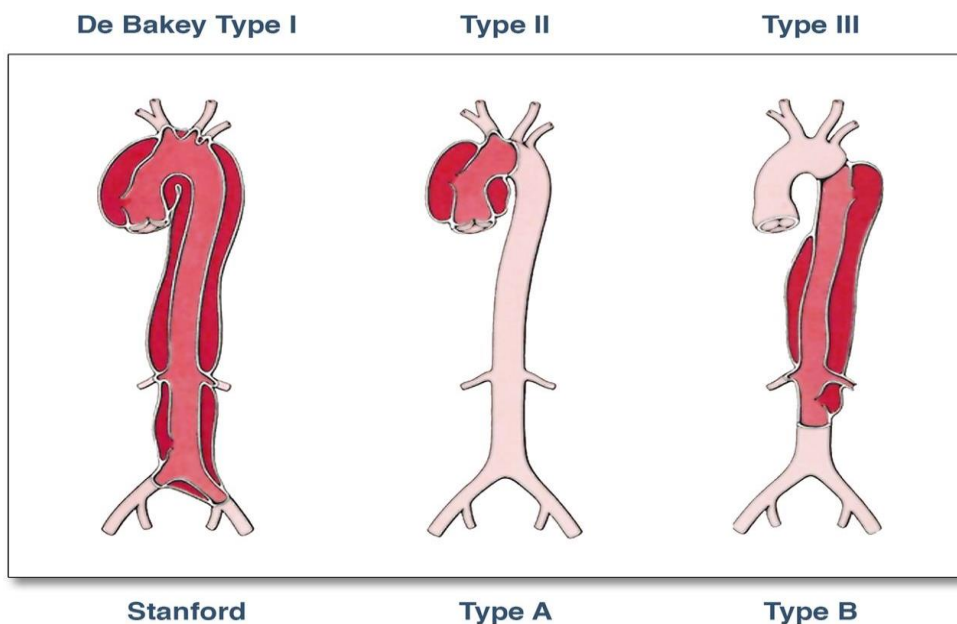
Ova klasifikacija je najznačajnija u kliničkoj praksi. Prema mestu nastanka disekcije i dužini zahvaćenog segmenta aorte, postoje dve klasifikacije, *De Bakey* i *Stanford* (slika 3).

1955. godine *De Bakey* je dao prvu klasifikaciju disekcija aorte prema kojoj se disekcije dele u tri tipa u zavisnosti od delova aorte koji su zahvaćeni disekcijom (27):

1. Tip I - Disekcija sa ishodištem u ushodnoj aorti, propagira se najmanje u luk, a često i dalje distalno
2. Tip II - Disekcija počinje u ushodnoj aorti i ograničava se samo na ushodnu aortu
3. Tip III - Disekcija počinje u nishodnoj aorti distalno od leve arterije subklavije i dalje se deli u dva podtipa:
 - Tip III A - ograničena na descendentnu torakalnu aortu
 - Tip III B - širi se ispod dijafragme

Stanford klasifikacija je u upotrebi od 1970. godine. Prema ovoj klasifikaciji, disekcije aorte se dele na dva tipa (28):

1. Tip A - Sve disekcije koje zahvataju ushodnu aortu bez obzira na mesto početka disekcije
2. Tip B - Sve disekcije koje ne zahvataju ushodnu aortu



Slika 3. Klasifikacija disekcije aorte (De Bakey: tip I, II i III, Stanford : typ A i B) (25)

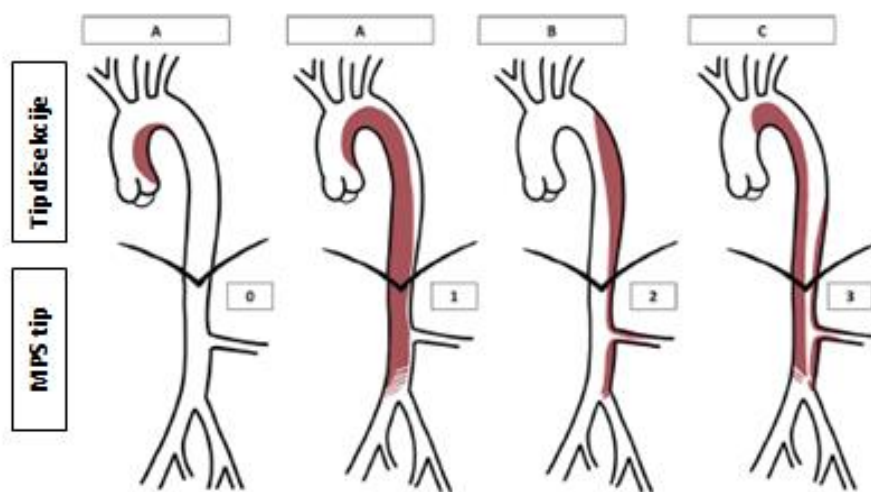
Stanford klasifikacija je veoma značajna u kliničkoj praksi zato što ova dva tipa disekcije (tip A i tip B) imaju različit klinički tok i potpuno različit način lečenja. Disekcija aorte tip A ima veoma visok mortalitet ukoliko se ne pristupi hitnom hirurškom lečenju. Disekcija tip B ima znatno manji mortalitet, uglavnom se leči konzervativno, dok hirurško lečenje čak ima i veći mortalitet od konzervativnog. U novije vreme sve više se tip B disekcije aorte leči endovaskularnim metodama. Najčešće mesto primarnog rascepa je ushodna aorta (65%), zatim nishodna aorta (20%), luk (10%) i najređe abdominalna aorta (5%). 1994. godine Von Segesser i saradnici su predložili pojam "non-A non B" disekcija koji označava disekciju kod koje je primarni rascep lokalizovan u luku aorte (29). Četiri godine kasnije, Lansman i saradnici, predlažu modifikovanu *Stanford* klasifikaciju, dodajući zahvaćenost luka aorte kao potkategoriju tipa A i B disekcije (30).

Grupa autora iz Švajcarske je 2020. godine predložila svoju klasifikaciju disekcija aorte, inspirisanu *Stanford* klasifikacijom, tako što je uveden pojam tip C disekcija aorte koji označava da je disekcijom zahvaćen luk aorte, bez obzira da li je ili nije zahvaćena ushodna aorta (30).

Tabela 1. Predložena klasifikacija disekcije aorte od strane grupe autora (30)

Tip		Stepen	
Tip A	Disekcija koja zahvata bar ushodnu aortu (segment I)	0	Odsustvo MPS
Tip B	Disekcija koja zahvata isključivo nishodnu aortu, sa ili bez širenja na abdominalnu aortu (segment III i/ili IV)	1	Dinamički MPS
		2	Statički MPS
Tip C	Disekcija koja zahvata luk aorte sa ili bez zahvatanja nishodne aorte (segment II i/ili IV)	3	Dinamički i statički MPS

MPS-malperfuzioni sindrom



Slika 4. Grafički prikaz klasifikacije aorte (tip A, B, C) i podtipovi malperfuzionog sindroma (MPS) (stepen 0,1,2,3) (30)

Na osnovu lokalizacije intimalne membrane i oblika na kompjuterizovanoj tomografiji (CT), prema ovoj klasifikaciji, disekcije aorte se dele u tri tipa i četiri stepena (Slika 4). Dinamički malperfuzioni sindrom (MPS) označava takvu disekciju kod koje

intimalna membrane pokriva ishodište grana aorte prvog reda, što hemodinamski kompromituje protok, dok statički malperfuzioni sindrom, označava da se disekcija širi u lumen grana aorte prvog reda i na taj način se hemodinamski kompromituje protok (31).

Iako način lečenja, tj. hirurški tretman, zavisi od tipa disekcije, prisustvo malperfuzionog sindroma može imati značajan klinički uticaj jer obično zahteva dodatne agresivne tehnike. Augoustides i saradnici su nedavno predstavili *Penn* klasifikaciju (32,33) koja je integrisala lokalizovanu i generalizovanu ishemiju u tradicionalnu *Stanford* klasifikaciju. Ova klasifikacija se odnosi isključivo na tip A disekciju.

- *Penn ABC klasifikacija*

Ovo je klasifikacija koja se zasniva na evoluciji komplikacija.

- Aa - Odsustvo vaskularne malperfuzije i cirkulatornog kolapsa
- Ab - Vaskularna malperfuzija sa ishemijom
- Ac - Cirkulatorni kolaps
- Abc - Vaskularna malperfuzija sa cirkulatornim kolapsom (lokalizovana ili generalizovana ishemija)

- *Etiološka klasifikacija*

Prema ovoj klasifikaciji disekcije aorte se dele na: sporadične (nisu udružene ni sa jednim poznatim kongenitalnim ili genetskim sindromom), genetski posredovane (disekcije koje se javljaju kod poznatih sindroma kao što su Marfan-ov sindrom, Ehlers-Danlos-ov sindrom, Turner-ov sindrom ili Loeys-Dietz sindrom), kongenitalne (disekcije udružene sa bikuspidnom aortnom valvulom, koarktacijom aorte ili anuloaortnom ektazijom), traumatske

(disekcije nakon prethodne kardiohirurške intervencije, disekcije nastale tokom kateterizacije srca ili pri povredi grudnog koša).

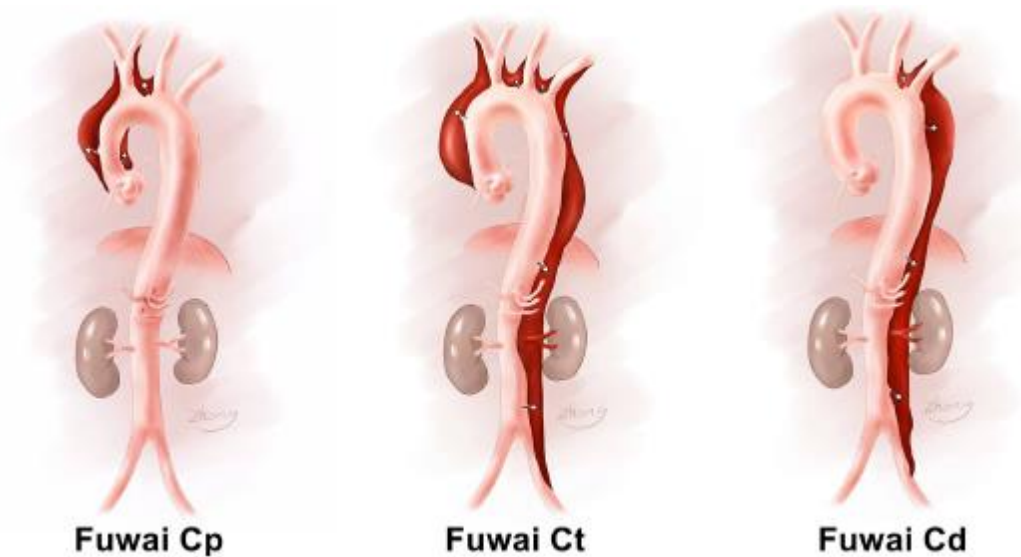
- Klasifikacija prema vremenu nastanka simptoma

Prema vremenu nastanka simptoma, disekcije se dele na akutne (simptomi postoje kraće od 2 nedelje), subakutne (15-90 dana) i hronične (>90 dana) (1,6). Mortalitet kod disekcija aorte je najveći u prve dve nedelje, te je zato napravljena ova podela. Naročito je mortalitet visok u prva 24 sata. Većina pacijenata sa disekcijom u hroničnoj fazi je stabilna i nemaju simptome.

Poslednjih godina su se pojavile nove klasifikacije disekcije aorte koje u obzir uzimaju faktore kao što su trajanje simptoma, razvoj komplikacija i proširenost zahvaćenog segmenta.

- Fuwai klasifikacija

Fuwai klasifikacija (34) je jedna od najnovijih klasifikacija disekcija aorte koja je predstavljena 2021. godine. Zasniva se na propagaciji disekcije. Fuwai klasifikacija deli luk aorte na tri dela, proksimalni deo, distalni deo i ceo luk. Proksimalni aortni luk obuhvata proksimalni kraj brahiocefaličnog stable i distalni kraj leve zajedničke karotidne arterije. Distalni aortni luk obuhvata proksimalni kraj leve zajedničke karotidne arterije i distalni kraj leve subklavije. Ukoliko disekcija aorte zahvati samo proksimalni luk, označava se kao Fuwai tip Cp (p je skraćenica za proksimalni). Ukoliko disekcija aorte zahvati samo distalni luk, označava se kao Fuwai tip Cd (d je skraćenica za distalni). Svi ostali slučajevi disekcije aorte, označavaju se kao Fuwai tip Ct (t je skraćenica za totalni ili transverzalni). Fuwai klasifikacija je prikazana na slici 5.



Slika 5. Šematski prikaz Fuwai klasifikacije disekcije aorte (Cp-proksimalni tip, Cd-distalni tip, Ct- totalni tip) (34)

1.5. Etiološki faktori povezani sa nastankom disekcije aorte

Brojni faktori i stanja predisponiraju nastanak disekcije aorte tip A. Disekcije se češće javljaju kod muškaraca nego kod žena i to u odnosu 2-4:1, sa ukupnom incidencom 5-10 na 100 000 osoba-godina (34). U dve najveće epidemiološke studije zasnovane na populacijama iz Švedske i Kanade, 36-39% osoba sa disekcijom aorte tip A bile su žene (19,35). Ovi podaci su u skladu sa podacima iz Međunarodnog registra za akutnu disekciju aorte (24) koji su pokazali da je 37% pacijenata sa disekcijom aorte tip A bilo ženskog pola (36,37). Razlike u polovima kod disekcije aorte tip A privlače pažnju zbog većeg intrahospitalnog i kratkoročnog mortaliteta kod žena (38,39). Nekoliko studija je pokazalo da se disekcije tp A kod žena javljaju u kasnijem životnom dobu nego kod muškaraca (35,39). Uobičajeno je da su žene koje dožive disekciju starije i da budu primljene u bolnicu u težem stanju, sa znacima kongestivne srčane insuficijencije, u stanju

kome ili sa promenjenim mentalnim statusom u odnosu na muškarce. Žene takođe imaju veći mortalitet tokom lečenja. Razlog za ovo može biti starija životna dob, kasniji dolazak u bolnicu ili zakasnela dijagnostika zbog manje tipičnih tegoba (40). Što se tiče kasnije pojave disekcije kod žena, sve je više kliničkih i eksperimentalnih dokaza da povećan rizik od disekcija kod žena u peripartalnom i postmenopauzalnom period, bar delimično uzrokuje smanjenje nivoa estrogena i/ili progesterone (41,42). Međutim, tačna uloga polnih hormona u razvoju disekcije aorte, nije u potpunosti razjašnjena.

Učestalost disekcije raste s godinama. Prosečna starost muškaraca sa disekcijom je između 60 i 80 godina, dok su žene sa disekcijom starije. Takođe, pacijenti sa disekcijom tip A su mlađi od onih sa disekcijom tip B (43,44). Kod pacijenata sa bolestima vezivnog tkiva ili bikuspidnim aortnim zaliskom, disekcija aorte često se javlja pre 40. godine života (40). Stariji pacijenti češće imaju druge komorbiditete, kao što su hipertenzija, dijabetes melitus ili ateroskleroza. U poređenju sa mlađim pacijentima, ređe imaju nagli početak bola i deficit pulsa (24).

Najčešći faktor rizika za nastanak disekcije aorte tip A jeste arterijska hipertenzija i to dugogodišnja neregulisana hipertenzija. Prevalenca hipertenzije se kreće od od 45% do 100% u opservacionim studijama (37,45-47). Skorašnja autopsijska studija, sprovedena od strane Huynh i saradnika je pokazala da je oko 84% slučajeva koji su preminuli od disekcije aorte, imalo hipertrofiju leve komore, što ukazuje na postojanje dugogodišnje neregulisane arterijske hipertenzije (48). Takođe, podaci iz Oksfordske vaskularne studije (46) pokazuju da je samo 67,3% pacijenata koristilo antihipertenzivnu terapiju tokom 5 godina pre nastanka disekcije, a da je krvni pritisak bio značajno viši kod pacijenata sa tipom A disekcije koji su imali fatalni ishod, nego kod onih koji su preživeli do prijema. Ovi podaci ukazuju na to da je nekontrolisana hipertenzija, a ne sama hipertenzija, povezana sa povećanom učestalošću pojave disekcije aorte tip A i da bi bolja kontrola krvnog pritiska, verovatno smanjila i učestalost disekcije i smrtnost (49).

Hiperlipidemija je povezana pre svega sa povećanom učestalošću aneurizme abdominalne aorte i njenom rupturom. Međutim, studije pokazuju da je hiperlipidemija sve češći komorbiditet i kod bolesnika sa disekcijom aorte tip A (50-52). U prospektivnoj

studiji praćenja, Landenhed i saradnici (51) su otkrili da su niži nivoi apolipoproteina A1 bili povezani sa pojavom disekcije aorte. U drugoj studiji, Yiu i saradnici su našli da je hiperlipidemija bila u pozitivnoj korelaciji sa stopom rasta aneurizme aortnog luka (52).

Pušenje je još jedan faktor rizika za nastanak disekcije aorte (53, 54). U poređenju sa nepušačima, pušači dva puta češće oboljevaju i od disekcije aorte i aneurizme torakalne aorte, dok pet puta češće imaju abdominalnu aneurizmu aorte (46).

Uloga ateroskleroze u nastanku disekcije nije u potpunosti razjašnjena. Aterosekleroza je češća kod bolesnika sa disekcijom tip B nego onih sa disekcijom tip A (55). Generalno, prevalenca i obim ateroskleroze povećavaju se s godinama, kako u opštoj populaciji, tako i kod pacijenata sa disekcijom (56).

Godišnja stopa akutne disekcije aorte progresivno raste kako se povećava prečnik aorte, a učestalost aortnih komplikacija dostiže 30% kada prečnik aorte dostigne 60 mm (57). Povećan dijametar aorte predstavlja faktor rizika za nastanak disekcije aorte tip A. Međutim, iako dilatacija aorte jasno povećava rizik od nastanka disekcije, dilatacija aorte nije neophodna za nastanak disekcije i približno kod 60% bolesnika sa akutnom disekcijom tip A dijametar aorte je ispod 55 mm (58).

Aortitisi, odnosno zapaljenja zida aorte, oštećuju zid aorte i povećavaju rizik od disekcije. 1% do 5% pacijenata sa aortitisom razvija disekciju aorte (59,60). Aortitisi mogu biti infektivni i neinfektivni. Infektivni aortitisi su uzrokovani specifičnim mikroorganizmima, bilo da vode poreklo iz intraluminalnih endokarditičnih vegetacija ili od spoljašnjeg susednog infektivnog procesa. Najčešće ih izazivaju *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Treponema pallidum*, gljivice, mikobakterije (61-64). Kod inflamatornih i infektivnih bolesti obično su inflamacijom zahvaćeni *vasa vasorum* ili male arterije koje ishranjuju zid aorte (65) tako da to dovodi do ishemije zida aorte i povećanog rizika za nastanak disekcije (66). Sifilisni aortitis se javlja decenijama nakon primarne infekcije. Zbog inflamatornog odgovora i fibroze, aorta se povećava i može doći do nastanka aneurizme, disekcije ili rupture aorte (61-64,67-73). Najčešći neinfektivni uzroci aortitisa su primarni vaskulitis velikih krvnih sudova, arteritis džinovskih ćelija i *Takayasu* arteritis (63,74). Inflamacija unutar zida aorte može dovesti do nastanka aneurizme i

malperfuzije distalnih organa. Histološki, vaskulitis velikih krvnih sudova i arteritis džinovskih ćelija su granulomatozne bolesti koje pogađaju sve slojeve zida aorte i karakterišu se infiltracijom limfocita, makrofaga i multinuklearnih džinovskih ćelija. *Takayasu* arteritis je češće povezan sa zadebljanjem intime i adventicije (75). Bolesti aorte, a samim tim i povećan rizik za nastanak disekcije, može da se javi i kod drugih inflamatornih bolesti kao što su Behcetova bolest, ankilozirajući spondilitis, reumatoidni artritis, sarkoidoza, sistemski lupus.

Kod osoba mlađe životne dobi, najvažniji faktori rizika za nastanak disekcije tip A su genetski poremećaji i bolesti vezivnog tkiva kao što su: *Marfanov* sindrom, *Ehlers-Danlos-ov* sindrom tip 4, *Loeys-Dietz* sindrom, anularna aortna ektazija, osteogenesis imperfect (76).

Klasični *Marfanov* sindrom je autosomno-dominantno oboljenje koje nastaje usled mutacije u genu *FBN1* koji kodira fibrilin 1, protein odgovoran za strukturni integritet ekstracelularnog matriksa i regulaciju transformišućeg faktora rasta beta (*TGFβ*). Mehanizam koji dovodi do disekcije aorte kod *Marfanovog* sindroma uključuje povećanu ekspresiju *TGFβ* i naknadno oslobađanje matriks metaloproteinaza i faktora rasta kolagena (77) što dovodi do elastolize, kalcifikacije vlakana i inflamacije. Progresija ovih patoloških promena dovodi do formiranja aneurizme i, na kraju, disekcije aorte (78,79). Prema podacima IRAD-a, oko 5% osoba sa aortnom disekcijom ima *Marfanov* sindrom (37). Ovi pacijenti se obično javljaju u mlađem uzrastu (ispod 40 godina) i češće imaju disekcije tipa A pri čemu je aorta većeg prečnika. Prevalencija disekcije tipa A među pacijentima sa *Marfanovim* sindromom u dobi od 60 godina je približno 50% (80).

Tip IV *Ehlers-Danlos* sindroma, tzv. vaskularni tip (vEDS) nastaje usled mutacije u genu *COL3A1* koji kodira kolagen tip III, strukturni protein u ekstracelularnom matriksu. Ovo stanje karakteriše abnormalna fibrinogeneza kolagena tip III i abnormalna signalizacija vaskularnih glatkih mišićnih ćelija što dovodi do stvaranja tanje intima medije i povećanog rizika od nastanka disekcije i rupture (81). Aortna disekcija i disekujuće aneurizme čine oko 48% vaskularnih komplikacija povezanih sa vEDS-om (82-87).

Loeys-Dietz sindrom (LDS) ima šest podtipova klasifikovanih prema zahvaćenim genima. Slično Marfanovom sindromu, mutacije u ovim genima povezane su sa povećanom aktivacijom *TGF β* signalnog puta (88). LDS tipovi 1 i 2 uzrokovani su mutacijama u genima *TGFBR1* i *TGFBR2*, koji kodiraju podtipove *TGF- β* receptora (89,90). Genetske mutacije u tipovima 4 i 5, *TGFB2* i *TGFB3*, kodiraju citokine uključene u ovaj signalni put, dok geni pogođeni kod tipova 3 i 6 (*SMAD3* i *SMAD2*) kodiraju osnovne intracelularne efekte u signalnom putu (89,90). Oko 98% pacijenata sa LDS-om ima aneurizme aortnog korena, što ih čini veoma podložnim razvoju aortne disekcije (91). Pored toga, Loeys i saradnici su otkrili da je disekcija aorte bila uzrok 89% smrtnih ishoda u kohorti od 90 pacijenata sa LDS-om (92). Oboleli pacijenti imaju visok rizik od disekcije ili ruptуре aorte u ranoj životnoj dobi čak i onda kada dijametar aorte nije veliki (93).

Takođe, rizik za nastanak disekcije aorte povećavaju i urođene kardiovaskularne anomalije kao što su urođena bikuspidna aortna valvula (ti pacijenti su obično mlađi od 40 godina i kod njih postoji gubitak elastičnih vlakana u mediji zida aorte) i koarktacija aorte. Bikuspidni aortni zalistak je najčešća kardiovaskularna malformacija, prisutna kod 1 do 2% opšte populacije, i predstavlja faktor rizika za stvaranje aneurizme aorte i disekciju (94). Pacijenti sa bikuspidnom aortnom valvulom imaju osam puta veću šansu da razviju disekciju aorte u poređenju sa opštom populacijom (95). Mutacije u sledećim genima, povezane su sa bikuspidnim aortnim zaliskom i aortnim komplikacijama: *NOTCH1* (izolovani i familijarni bikuspidni aortni zalistak i defekti izlaznog trakta leve komore), *ACTA2* i *TGF- β 2* (bikuspidni aortni zalistak sa familijarnom aneurizmom aorte) i *FNB1* (izolovani bikuspidni aortni zalistak i bikuspidni aortni zalistak sa Marfanovim sindromom). Pored toga, genetske analize su otkrile i povezanost genetskih regiona na hromozomima 18q, 5q i 13q sa bikuspidnim aortnim zaliskom i srčanim malformacijama (96).

Nesindromska porodična torakalna aortna aneurizma i disekcija (*FTAAD*) predstavlja grupu naslednih genskih mutacija koje povećavaju rizik od aortnih aneurizmi i disekcija. Oko 30% pacijenata sa *FTAAD* ima jedan od 37 gena povezanih sa razvojem aneurizme ili disekcije (97). Slično nekim poremećajima vezivnog tkiva, mutirani geni kod

FTAAD-a su povezani sa $TGF\beta$ signalnim putem ili mehanizmom kontrakcije glatkih mišića (98).

Ženske osobe koje imaju *Marfanov* sindrom i proširen koren aorte su u povećanom riziku od nastanka disekcije aorte u trudnoći. Trudnoća sama po sebi dovodi do hemodinamskih promena i brzih hormonskih promena, tako da predstavlja faktor rizika za nastanak disekcije aorte tip A (49). Disekcija aorte tokom trudnoće je izuzetno retka, javlja se u 0,2% do 1% svih slučajeva disekcije kod žena, sa godišnjom incidencom od 4-12 na million trudnoća (38,99,100). Međutim, trudnoća je povezana sa petostruko povećanim rizikom za nastanak tip A disekcije aorte (99). Hipertenzija dodatno povećava rizik od aortnih komplikacija tokom trudnoće za oko tri puta (99). Tokom trudnoće dolazi do povećanja srčanog autputa za oko 30-40%, što dovodi do povećanja i srčane frekvence i udarnog volumena. Srčana frekvencija se povećava do kraja prvog trimestra i dostiže maksimum između 28. i 32. nedelje trudnoće. Udarni volumen se povećava već od 6. nedelje i postepeno raste kroz drugi trimester. Sve ovo povećava rizik za nastanak disekcije aorte naročito ako trudnica ima proširenu aortu (49). U toku trudnoće disekcija obično nastaje u trećem trimestru zbog uticaja hormona na vaskularne strukture i hiperdinamskog metaboličkog stanja.

Slično i ostalim kardiovaskularnim događajima, kao što su akutni infarkt miokarda ili moždani udar, tako i disekcija aorte ima cirkadijalni obrazac pojavljivanja (101-103). Naime, pokazano je da se disekcija najčešće javlja ujutru oko 10 časova, kao i uveče oko 20 časova (104). Manfredini i saradnici su još 1999. godine pokazali da se disekcija tip A najčešće javlja zimi, tokom januara meseca (105). Takođe, nekoliko studija je pokazalo da disekcije češće nastaju ponedeljkom nego drugim danima (103,106). Isto tako, značajno veći mortalitet je zabeležen u slučajevima disekcija koje su primljene tokom vikenda nego radnim danima (107,108).

Neke opservacione studije dovode u vezu i upotrebu fluorohinolona sa nastankom disekcije ili aneurizme aorte. Fluorohinoloni su jedni od najčešće prepisivanih antibiotika pre svega zbog širokog spektra dejstva (109). 2015. godine, dve nezavisne opservacione studije (110,111) su pokazale da je upotreba fluorohinolona povezana sa dva do tri puta

povećanim rizikom za nastanak disekcije aorte tip A. Nekoliko in vitro studija je otkrilo da izlaganje fluorohinolonima reguliše ekspresiju ili aktivnost enzima povezanih sa remodelovanjem ekstracelularnog matriksa, uključujući povećanje metaloproteinaza matriksa (MMP), smanjenje inhibitora tkivnih MMP i lizil oksidaze (112,113).

Upotreba kokaina je udružena sa rizikom od nastanka disekcije aorte. Počev od 1987. godine, objavljeno je više slučajeva i retrospektivnih studija koje povezuju upotrebu kokaina i disekcije aorte (114-116). Dalje, Yammine i saradnici su pronašli da je kod korisnika kokaina veći dijametar lažnog lumena, kao i veći broj reintervencija nakon operativnog lečenja (117). Kokain direktno aktivira simpatički nervni sistem i blokira razgradnju noradrenalina i dopamina na presinaptičkim završecima, što dovodi do aktivacije postsinaptičkih receptora u perifernim simpatičkim nervima (118,119). Pored toga, aktivacija perifernog simpatičkog nerva može stimulisati oslobađanje kateholamina iz nadbubrežne žlezde, koji dalje aktiviraju simpatički nervni sistem putem endokrinog efekta (120). Stimulacija ovih receptora će uzrokovati sledeće efekte koji su važni za nastanak disekcije: (1) brzo povećanje krvnog pritiska; (2) povećanje srčane frekvencije i udarnog volumena, što povećava stres na zid aorte i izaziva povredu intime; i (3) hiperkontrakcija glatkih mišićnih ćelija dovodi do vazospazma koji može inicirati formiranje tromba u mikrocirkulacionom sistemu, kao što je *vasa vasorum* koji snabdeva krvlju zid aorte. Važno je napomenuti da povećani oksidativni stres i disfunkcija mitohondrija mogu izazvati kardiotoksičnost, a sličan odgovor može se javiti i kod hiperkontraktilnih glatkih mišićnih ćelija (121,122).

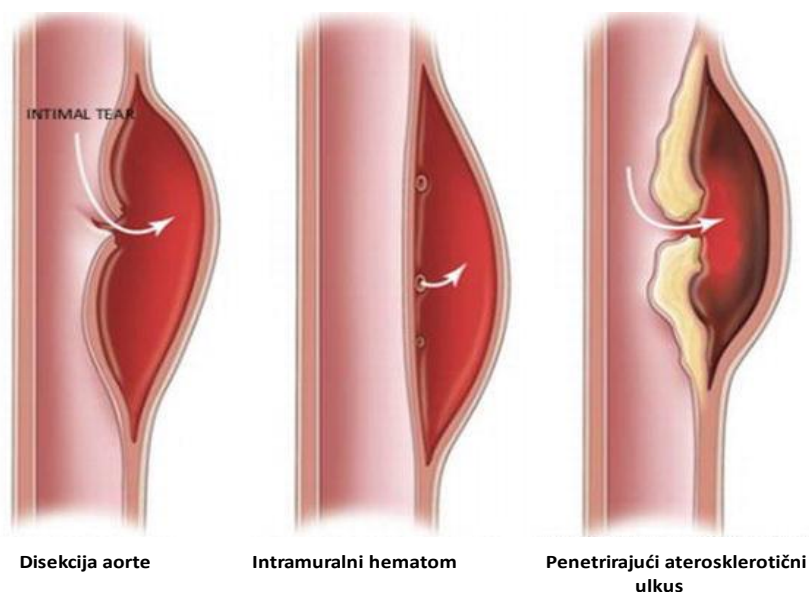
Deceleracione traume (automobilske nesreće, pad sa visine) i jatrogene traume (kardiovaskularne intervencije i operacije), takođe mogu biti dovesti do nastanka disekcije.

1.6. Patogeneza

Disekcija aorte počinje rascepom intime i to je tzv. primarni intimalni rascep. Krv zatim prodire u mediju aorte (slika 6), tako da dolazi do longitudinalnog cepanja medije i nastanka lažnog lumena u zidu aorte. Rascep intime je najčešće lokalizovan na ascedentnoj aorti, iznad sinotubularne spojnice na mestu gde je najveći hidraulički stres, a to je desni lateralni zid ushodne aorte, nasuprot stabla plućne arterije. Primarni rascep može biti lokalizovan i na descendentnoj aorti, iza odvajanja leve arterije subklavije, ali to se ređe dešava. Zbog krvarenja iz *vasa vasorum* prvo može nastati intramuralni hematoma koji zatim dovodi do ruptуре intime i formiranja lažnog lumena. Lažni lumen se propagira u pravcu proticanja krvi (anterogradno) ili ređe u suprotnom pravcu (retrogradno). Propagacijom lažnog lumena, stvara se značajan gradijent pritiska i mehanički stres u granama aorte. Na taj način bočne grane mogu da se okludiraju što dovodi do malperfuzije organa. Takođe, mogu da se stvore i novi rascepi preko kojih komuniciraju pravi i lažni lumen. Novonastali rascepi koji se stvaraju tokom progresije disekcije nazivaju se fenestracije ili sekundarni rascepi intime. Zahvaljujući stvaranju ovih sekundarnih rascepa i komunikaciji sa pravim lumenom, lažni lumen ostaje prohodan. Lažni lumen tako može da se povećava, a da se istovremeno smanjuje pravi lumen. U slučaju kada dođe i do oštećenja adventicije, može doći do ruptуре aorte i nastanka srčane tamponade, medijastinalnog hematoma ili hematotoraksa. Ruptura aorte brzo dovodi do iskrvarenja i smrti. Lažni lumen se može takođe slepo završiti tako što se formira krvni ugrušak. Retko, kada se tromboza dogodi vrlo rano, trombozirani lažni lumen je manji od pravog lumena. Kada se tromboza dogodi kasnije, lažni lumen je obično veći od pravog. Pored toga, lažni lumen raste tokom zgrušavanja krvi i dodatno pritiska pravi lumen, što dovodi do smanjene sistemske perfuzije (123,124).

Iako disekcija aorte počinje rascepom intime, ovo nije oboljenje intime. Endotelne ćelije i njihova bazalna membrana ne poseduju dovoljnu tenzionu snagu i njihova disrupcija je posledica nedostatka mehaničke potpore od strane medije (123).

Malperfuzija organa može nastati na tri načina: usled ekspanzije lažnog lumena u bočne grane, širenjem disekcije u grane aorte ili usled opstrukcije ili okluzije ušća grana aorte mobilnom intimalnom membranom (flapom).



Slika 6. Razvoj akutne disekcije aorte, intramuralnog hematoma i penetrirajućeg aterosklerotskog ulkusa (124)

Na molekularnom nivou, disekcija aorte nastaje kao rezultat inflamacije i degradacije ekstracelularnog matriksa. Aktivirani makrofagi infiltriraju tuniku mediju, dolazi do oslobađanja matriks metaloproteinaza (MMP) i proinflamatornih citokina. Povećana produkcija *MMP-1*, *MMP-9* i *MMP-12* ubrzava degradaciju kolagenih i elastičnih vlakana (125). Ove matriks metaloproteinaze takođe imaju ulogu i u patogenezi aneurizme aorte i Marfanovog sindroma (126-128). Pored porasta novoa MMP, u patogenezi disekcije aorte,

značajan je i disbalans između nivoa MMP i njihovih tkivnih inhibitora (127-129). Vaskularni endotelni faktori rasta (*vascular endothelial growth factor-VEGF*) stimuliše angiogenezu i vaskulogenezu, što takođe može dovesti do remodelovanja zida aorte (125).

Hipertenzija može delovati direktno kao stresor na zid krvnog suda i indirektno kao proinflamatorni okidač, uglavnom dovodeći do aktivacija makrofaga. Hipertenzivni pacijenti imaju povišene koncentracije proinflamatornih molekula kao što su interleukin (*IL*)-6, *VEGF*, makrofagni hemotaktički protein-1 (*MCP-1*), *MMP-2* i *MMP-9*, što sugeriše da hipertenzija podstiče proinflamatorno stanje koje zatim dovodi do prekomerne degeneracije ekstracelularnog matriksa i kulminira sa razvojem disekcije aorte (126-129).

Kod disekcije aorte krv prolazi kroz neendotelizovan lažni lumen. Kontakt između krvi i subendotelnog tkivnog faktora, kolagena i sloja adventicije zida aorte dovodi do potrošne koagulopatije nalik na diseminovanu intravaskularnu koagulaciju (130,131). Pokazano je takođe da disekcija aorte izaziva smanjenje novoa faktora II, V, VII, X i XII uz značajno povećanje degradacionih produkata fibrin/fibrinogena (130). Isto tako, značajno se smanjuje aktivnost faktora VIII ili usled njegove potrošnje tokom procesa koagulacije ili usled razgradnje od strane plazmina. Studije su dalje pokazale da dolazi i do smanjene sposobnosti trombocita za agregaciju (132). Zatim, kardiopulmonalni bajpas izaziva hemodiluciju i smanjenje broja trombocita, nivo faktora V, VII, VIII, XI i fibrinogena, kao i povećanje nivoa razgradnih produkata fibrin/fibrinogena, produkata plazmin/antiplazmin kompleksa i faktora XIIIa. Hipotermija, koja se koristi za moždanu protekciju u hirurgiji aorte, povećava aktivnost trombocita i njihovu agregaciju i izaziva reverzibilnu trombocitopeniju usled sekvestracije u jetri i slezini kao i poremećaj oba puta koagulacije, i unutrašnjeg i spoljašnjeg (133-135).

1.7. Klinička slika kod disekcije aorte

Najčešći simptom kod disekcije aorte je bol. Bol je prisutan u preko 96% slučajeva i lokalizovan je najčešće u grudima, ali može biti lokalizovan i retrosternalno, interskapularno, u vratu, donjem delu leđa, adomenu ili donjim ekstremitetima (136,137). Bol počinje naglo, snažan je, cepajući, razdirući, najjačeg intenziteta je na početku (tzv. dekrešendo tip bola), po čemu se razlikuje od bola kod akutnog koronarnog sindroma koji je krešendo karaktera. Bol ima migratorni karakter i širi se ukoliko dođe do širenja disekcije, ali ukoliko se disekcija zaustavi, bol se može smiriti. Lokalizacija bola zavisi od mesta primarnog rascepa intime i zahvaćenog dela aorte. Bol koji je isključivo lokalizovan na prednjoj strani grudnog koša obično nastaje kod disekcije proksimalne aorte, dok bol koji je lokalizovan interskapularno ili u zadnjem zidu grudnog koša, češće se javlja kod disekcije distalne aorte (136,137).

Kod oko dve trećine bolesnika sa disekcijom ushodne aorte javlja se aortna insuficijencija koja je najčešće posledica dilatacije sinotubularne spojnice. Teška aortna insuficijencija može dovesti do akutne srčane insuficijencije. Usled širenja lažnog lumena i kompresije pravog lumena lažnim ili usled okluzije ishodišta grana aorte intimalnom membranom, mogu nastati brojne vaskularne komplikacije i malperfuzija organa. Najpre mogu biti zahvaćene koronarne arterije, što dovodi do pojave akutne ishemije, odnosno infarkta miokarda, najčešće donjeg zida jer je najčešće zahvaćena desna koronarna arterija. Ishemija miokarda ili infarkt se javljaju u 10-15% bolesnika sa disekcijom aorte (138). Nastaje usled kompresije ili obliteracije ostijuma koronarne arterije ili usled propagacije disekcije u koronarnu arteriju. Ukoliko dođe do potpune opstrukcije koronarne arterije, elektrokardiogram (EKG) može pokazati sliku akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom. Porast vrednosti troponina može se naći u čak do 25% bolesnika sa akutnom disekcijom aorte (139). EKG promene i porast vrednosti troponina mogu dovesti do toga da se pogrešno postavi dijagnoza akutnog koronarnog sindroma i na taj način odloži prava dijagnostika i lečenje disekcije aorte.

Ukoliko su zahvaćene brahiocefalične arterije, može doći do gubitka svesti, moždanog udara ili nastanka kome. Ukoliko su zahvaćene arterije kičmene moždine javlja se paraplegija. Ukoliko se disekcija proširi na abdominalnu aortu, može doći do zahvatanja renalnih arterija, tako da može nastati akutna bubrežna insuficijencija (učestalost 5-8%). Takođe, može doći do razvoja mezenterične ishemije ili infarkta (učestalost 3-8%). Disekcija može da se širi distalno, do bifurkacije aorte, da komprimuje ili okludira ilijačne arterije, pri čemu nastaje ishemija donjih ekstremiteta (učestalost 12%) (140). Najznačajniji simptomi i znaci koji se javljaju kod disekcije aorte prikazani su u tabeli 2 (141).

Tabela 2. Simptomi i znaci kod disekcije aorte (141)

Simptomi i znaci	Uzrok
Razlika u pritiscima između ekstremiteta ili pulsni deficit	Malperfuzije jedne ili više arterija ekstremiteta usled disekcije ili kompresije
Ishemija creva	Malperfuzije celijačne ili gornje mezenterične arterije usled disekcije ili kompresije
Disfagija	Kompresija ezofagusa
Gastrointestinalno krvarenje	Malperfuzije celijačne ili gornje mezenterične arterije usled disekcije ili kompresije
Hemoptizija	Vaskularna rupturu u parenhimu pluća
Promuklost	Kompresija rekurentnog laringealnog nerva
Hornerov sindrom	Kompresija simpatičkih ganglija
Ishemija miokarda ili infarkt	Disekcija ili kompresija koronarnih arterija
Novonastala aortna regurgitacija (rani dijastolni dekrešendo šum)	Nekompletno zatvaranje aortne valvule usled zatezanja kuspisa zbog dilatacije aorte ili prolaps kuspisa zbog disekcije korena aorte
Oligurija ili hematurija	Malperfuzija jedne ili obe renalne arterije usled disekcije ili kompresije
Paraplegija	Spinalna malperfuzija usled zahvatanja interkostalnih arterija
Ishemija donjih ekstremiteta	Malperfuzija ilijačne arterije usled disekcije ili kompresije
Šok	Srčana tamponada Hematotoraks Ruptura aorte Akutna teška aortna insuficijencija Teška ishemija miokarda
Kratak dah	Efuzija u perikardu ili srčana tamponada Kongestivna srčana insuficijencija usled teške aortne regurgitacije Hematotoraks Kompresija traheje ili bronha
Moždani udar	Zahvatanje karotidnih ili vertebralnih arterija
Sindrom gornje šuplje vene	Kompresija gornje šuplje vene
Sinkopa	Zahvatanje karotidne arterije Srčana tamponada

Bolesnici sa disekcijom aorte su najčešće hipertenzivni, međutim, u nekim situacijama, može se javiti hipotenzija. Ukoliko dođe do ruptore u perikard i nastane srčana tamponada, postoji hemodinamska nestabilnost sa hipotenzijom. Tamponada je možda i najopasnija komplikacija disekcije aorte. Oko 33% pacijenata ima hemodinamski stabilan izliv zbog transudacije tečnosti iz lažnog lumena u perikardnu šupljinu (91); međutim, kod 8-10% pacijenata se dijagnostikuje srčana tamponada, što udvostručuje rizik od smrtnosti (142). Takođe, hipotenzija može da se javi i ukoliko nastane teška aortna regurgitacija, infarkt miokarda, hematotoraks ili hematoperitoneum. Hipertenzija je najčešće rezistentna na terapiju naročito ukoliko je disekcijom zahvaćena jedna ili obe bubrežne arterije. Pseudohipotenzija se može javiti ukoliko disekujući hematoma komprimuje ili okludira obe brahijalne arterije i tako smanji pritisak na ruci iako je centralni arterijski pritisak visok (140).

Kongestivna srčana insuficijencija je retka, ali veoma teška komplikacija. Najčešće se javlja kod teške akutne aortne regurgitacije. Ukoliko regurgitacija nije primarni uzrok, moguće je da srčana insuficijencija nastane usled ishemije miokarda, nekontrolisane hipertenzije ili već postojeće kardiomiopatije (143). Prema podacima iz IRAD-a, bolesnici sa akutnim srčanim popuštanjem, često se kasno dijagnostikuju jer nemaju karakterističan bol u grudima, te se javljaju za medicinsku pomoć tek kada dođu u fazu kardiogenog šoka (143,144).

Najtipičniji fizikalni znaci kod bolesnika sa disekcijom aorte su: (1) pulsni deficit (oslabljeni ili odsutni arterijski pulsevi), (2) novonastali šum aortne insuficijencije, (3) neurološke manifestacije. Svi ovi znaci su češće prisutni kod bolesnika sa proksimalnom disekcijom (143).

Pulsni deficit, odnosno oslabljeni ili odsutni arterijski pulsevi, javljaju se kod oko 50% bolesnika sa proksimalnom disekcijom i kod oko 15% bolesnika sa distalnom disekcijom. Aortna regurgitacija se javlja kod 40-75% bolesnika sa proksimalnom disekcijom (145,146). Teška akutna aortna regurgitacija dovodi do akutne srčane insuficijencije ili kardiogenog šoka (143). Najčešći uzroci nastanka aortne insuficijencije su: (1) dilatacija korena aorte koja dovodi do nepotpune koaptacije kuspisa, (2) prolaps kuspisa usled asimetrične disekcije

korena čime se potiskuje kuspis ispod anulusa, (3) anulus ili aortni listići mogu biti direktno oštećeni disekcijom, (4) prolaps otcepljene intime kroz aortnu valvulu u dijastoli u levu komoru, (5) već postojeća oboljenja aortne valvle (npr. bikuspidna valvula) (147,148).

Neurološke manifestacije kod disekcije aorte su cerebrovaskularni insult, koma, ishemijska periferna neuropatija, ishemijsko oštećenje kičmene moždine (pareza, parapareza, paraplegija). Jaljaju se kod oko 6-8% slučajeva i to češće kod proksimalne disekcije. Cerebrovaskularni insult nastaje usled zahvatanja *truncusa brachiocephalicus-a* ili leve zajedničke karotidne arterije i prisutan je kod oko 3-6% slučajeva. Sinkopa može biti prva manifestacija disekcije aorte i javlja se približno kod oko 15% bolesnika sa disekcijom tip A. Može da se javi kod srčane tamponade ili disekcije supraaortnih grana i obično je udružena sa povećanim mortalitetom (143). Ređe se mogu javiti: Hornerov sindrom (usled kompresije cervikalnih simpatičkih ganglija), promuklost i paraliza glasnih žica (usled kompresije levog rekurentnog laringealnog nerva), kompresija traheje ili bronha, hemoragija u traheobronhijalno stablo sa hemoptojama, hematemeza, srčani blok, kontinuirani šum zbog rupture aorte u desnu komoru, desnu pretkomoru ili levu pretkomoru.

Mezenterična ishemija je veoma ozbiljna komplikacija disekcije aorte. Javlja se kod manje od 5% pacijenata i često se pogrešno dijagnostikuje zbog nejasne prirode bolova u stomaku. Bolesnici sa mezenteričnom ishemijom umiru skoro tri puta češće tokom bolničkog lečenja u poređenju sa onima koji je nemaju (149).

Sindrom gornje šuplje vene se sporadično može javiti kod disekcije aorte i manifestuje se kao venska distenzija gornjih ekstremiteta i oticanje lica (150). Pored toga, najčešći uzrok sindroma gornje šuplje vene je karcinom pluća, stoga, slučajevi aortne disekcije koji se manifestuju sa sindromom gornje šuplje vene mogu biti posebno izazovni za dijagnozu (151).

Kod disekcije aorte mogu se javiti i pleuralni izlivi, češće sa leve strane. Pleuralni izlivi nastaju usled rupture aorte ili curenja disekcije u pleuralni prostor ili usled inflamatorne reakcije oko aorte. Manji pleuralni izlivi su prisutni u oko 15-20% bolesnika sa disekcijom, dok se veliki pleuralni izlivi retko viđaju jer su posledica krvarenja iz aorte, pa takvi bolesnici

najčešće ne stignu živi do bolnice (136,137,152-156). Plućne komplikacije, kao što su kompresija plućne arterije ili aortopulmonalna fistula su retke i dovode do pojave dispneje, jednostranog edema pluća ili masivne hemoptizije kao posledice ruptуре aorte u pluća (143).

1.8. Dijagnostika disekcije aorte

Postavljanje dijagnoze akutne disekcije aorte nije uvek jednostavno. Pogrešna dijagnoza je relativno česta. Kod jednog od tri pacijenta sa akutnom disekcijom aorte postavlja se pogrešna dijagnoza (157,158), dok se kod jednog od četiri pacijenta dijagnoza ne postavi dok ne prođe više od 24 sata od dolaska u hitnu službu (159). Faktori koji dovode do promašene dijagnoze uključuju nespecifične tegobe, odsustvo tipičnih simptoma akutnog aortnog sindroma, pripisivanje simptoma drugim stanjima.

Kod bolesnika sa bolom u grudima najpre treba uraditi elektrokardiogram (EKG). Ukoliko se isključi akutni koronarni sindrom, treba misliti na disekciju aorte. U IRAD studiji kod 31% bolesnika EKG je bio normalan, nespecifične ST i T promene nađene su kod 42% bolesnika, ishemijske promene kod 15% bolesnika, a znaci akutnog infarkta miokarda kod 5% bolesnika sa disekcijom ascendentne aorte (24). Neretko se dešava, da bolesnici sa akutnom disekcijom aorte imaju ishemijske promene u vidu ST elevacije, te se tretiraju kao akutni koronarni sindrom, upućuju se na hitnu invazivnu dijagnostiku i tek tada se otkriva disekcija. Kosuge i saradnici su pokazali da je pojava ST abnormalnosti (elevacija, depresija ili negativni T talasai) povezana sa povećanim intrahospitalnim mortalitetom (160).

Radiografija grudnog koša može da uputi na dijagnozu disekcije aorte u više od 80% slučajeva. Najčešći znaci su proširena silueta aorte (80-90% slučajeva), proširena senka medijastinuma (oko 60% slučajeva), pleuralni izliv (uglavom sa leve strane), kalcijumski znak (separacija kalcifikovane intime više od 1 cm od spoljne mekotkivne ivice aorte), dvostruka

gustina senke aorte, razlika u kalibru između ushodne i nishodne aorte, zastoje promene na plućima i ređe, dislokacija većih vazdušnih puteva (160).

Laboratorijske analize su nespecifične kod bolesnika sa disekcijom aorte. Ne postoji ni jedan specifični parameter koji potvrđuje dijagnozu disekcije. Visoke vrednosti D-dimera su prisutne kod skoro svih bolesnika sa akutnom disekcijom aorte. D-dimer je produkt razgradnje fibrina koji se nalazi u krvi. Ima visoku negativnu prediktivnu vrednost u dijagnostici disekcije aorte i ukoliko nije povišen, malo je verovatno da se radi o disekciji (161,162). To je jedina laboratorijska analiza preporučena u evropskim i američkim preporukama za skrining disekcije aorte (91,143). Nivoi D-dimera brzo rastu tokom akutne disekcije aorte u poređenju sa drugim bolestima; koncentracija u perifernoj krvi je najrelevantnija tokom prvog sata disekcije (163,164). Li i saradnici su pokazali da tokom prvih 24 sata disekcije, povišeni nivoi D-dimera imaju osetljivost od 94% i negativnu prediktivnu vrednost od 96,6% pri graničnoj vrednosti od 0,5 µg/ml (163). Međutim, nivoi D-dimera se nisu značajno razlikovali između pacijenata sa disekcijom aorte i plućnom embolijom, što sugeriše da, iako testiranje na D-dimer može biti korisno u diferencijaciji disekcije aorte od drugih koagulopatija osim plućne embolije, ne treba ga koristiti kao jedini dijagnostički test (165). Pored toga, nekoliko studija je pokazalo da nivoi D-dimera mogu imati i prognostičku vrednost. Wen i saradnici su utvrdili da su povišene vrednosti D-dimera nezavisno povezane sa mortalitetom u bolnici (166) i mogli su predvideti mortalitet sa osetljivošću od 90,3% i specifičnošću od 7,9%. Ovaj nalaz je nedavno potvrdio Itagaki i saradnici čija je analiza zaključila da pacijenti sa smanjenom koncentracijom D-dimera ($\leq 8,3$ µg/mL) imaju povoljnije postoperativne ishode i niži bolnički mortalitet (167). D-dimer nije povišen kod intramuralnog hematoma zbog odsustva intimalnog rascepa i komunikacije sa pravim lumenom i neoslobađanja D-dimera u cirkulaciju (143).

Troponin T je povišen kod oko 50% bolesnika sa disekcijom aorte. Te povišene vrednosti troponina mogu dovesti do postavljanja pogrešne dijagnoze akutnog koronarnog sindroma. Povišene vrednosti troponina na prijemu u bolnicu su udružene sa povećanim rizikom od intrahospitalnog mortaliteta (168). Kreatin-kinaza (CK) može biti povišena zbog ishemije mišića. Ukoliko se disekcija proširi na renalne arterije, može se javiti hematurija i

porast azotnih materija u krvi. U krvnoj slici može da se postoji leukocitoza kao odgovor na stresno stanje, a niske vrednosti hemoglobin i hematokrita ukazuju na krvarenje.

Zadnjih godina, postoji sve veće interesovanje za ulogu C-reaktivnog proteina (CRP) u dijagnozi i prognozi disekcije aorte. CRP je reaktant akutne faze koji proizvodi jetra kao odgovor na citokine (169). Utvrđeno je da su nivoi CRP-a pri prijemu nezavisan faktor rizika za smrt u bolnici (166,170,171) i druge komplikacije kao što je smanjena oksigenacija (172,173). Nivoi CRP-a mogu takođe predvideti dugoročne ishode disekcije aorte kao što su smrt iz bilo kog uzroka, ponovna pojava ili ruptura (170,174). Pored toga, dve nedavne meta-analize su pokazale povećan mortalitet u bolnici (175,176) i srednjoročnu smrtnost kod pacijenata sa povišenim nivoima CRP-a pri prijemu (175) što dodatno podržava ulogu nivoa CRP-a u proceni rizika.

Matriks metaloproteinaze (*MMP*) su porodica enzima koji imaju ulogu u remodelovanju ekstracelularnog matriksa, čime doprinose degenerativnoj patogenezi disekcije aorte. Nivoi *MMP* u plazmi su povišeni kod pacijenata sa disekcijom aorte (177,178). Studija koju je sprovedla Giachino i saradnici pokazala je da nivoi cirkulišućih *MMP-8* i *MMP-9* mogu biti korisni u isključivanju disekcije aorte sa osetljivošću od 100% za *MMP-8*, odnosno 96,2% za *MMP-9*; međutim, visok stepen osetljivosti je postignut na račun veoma niske specifičnosti (9,5% za *MMP-8* i 16,2% za *MMP-9*) (179). Iako specifični nivoi *MMP* mogu biti korisni i pomoć u dijagnozi disekcije aorte, potrebne su velike prospektivne studije kako bi se postigao konsenzus, jer su dostupni podaci nedosledni i ograničeni malim populacijama pacijenata i retrospektivnom prirodom studija (169).

Noviji biomarkeri koji se mogu koristiti u dijagnozi disekcije su teški lanac miozina glatkih mišića (*smMHC*), kalponin i solubilni fragmenti elastina u serumu (*sELAF*) (180). *smMHC* je nusprodukt degeneracije i nekroze glatkih mišićnih ćelija medije aorte (181). Senzitivnost i specifičnost *smMHC* zavise od vremena, pokazujući postepeni porast tokom prva 3 sata (182). Tokom prvih 12 sati, *smMHC* ima senzitivnost od 90% i specifičnost od 97%. *smMHC* ima i prednost što je jednostavan i brz za merenje, što ga čini idealnim kandidatom za kliničku upotrebu (181).

Kalponin je regulatorni protein i predstavlja pandan troponinu u glatkim mišićima. Postoje tri izoforme kalponina: kisela, bazna i neutralna, pri čemu prve dve imaju najveću dijagnostičku vrednost. Kod disekcije aorte tipa A, koncentracija kiselog kalponina je udvostručena, dok je koncentracija bazne varijante utrostručena u prvih 6 sati, a ostale su povišene tokom 12 sati (183).

Povišene vrednosti solubilnih fragmenata elastina u serumu (*sELAF*), određene ELISA metodom, imaju visoku senzitivnost od preko 90% u akutnoj fazi. *sELAF* je proizvod degradacije zida aorte, a postoji fiziološki porast koncentracije *sELAF*-a sa starenjem. Zbog degenerativne prirode patogeneze koja leži u osnovi disekcije aorte, sve više raste interesovanje za njegovu ulogu kao dijagnostičkog biomarkera (181).

MikroRNK (*miRNA*) su klasa malih nekodirajućih RNK koje regulišu ekspresiju gena posredovanjem degradacije ili supresije njihovih komplementarnih *miRNK* molekula. *miRNA* su nova klasa biomarkera koji su trenutno od interesa u patogenezi mnogih bolesti. Studija koju je sproveo Dong i saradnici otkrila je da je ekspresija *miRNA-15a* bila povišena kod pacijenata sa disekcijom aorte u poređenju sa kontrolnom grupom; takođe su zaključili da *miRNA-15a* može potencijalno pomoći u dijagnozi disekcije aorte, sa osetljivošću i specifičnošću od 75,7% i 82,5% (184). Dalja analiza iste kohorte pacijenata sa disekcijom aorte pokazala je da su povišeni nivoi *miRNA-15a* bili 100% specifični u identifikaciji pacijenata sa disekcijom aorte u poređenju sa pacijentima sa bolom u grudima neaortne etiologije (184). Pored toga, autori su identifikovali 3 alternativna podtipa *miRNA* koji su bili povišeni samo kod pacijenata sa disekcijom aorte (*miRNA-23a*, *let-7b* i *hcmv-miR-US-33-5p*) (184). Na žalost, studije o ulozi *miRNA* u disekciji aorte su retke. Iako obećava kao potencijalni dijagnostički biomarker, *miRNA* analize su dugotrajne, skupe i nisu uvek komercijalno dostupne; stoga je upitno da li bi testiranje *miRNA* moglo biti integrisano u kliničku praksu, i zahteva opsežna klinička istraživanja kako bi se bolje razumela uloga ovog novog postupka (169).

Još jedan novi biomarker od interesa je *ST2* (supresor tumorogeneze 2), koji se trenutno istražuje zbog svoje uloge u kardiovaskularnim bolestima. Povišeni nivoi *ST2* ukazuju na stres miokarda i fibrozu. Osetljivost ovog biomarkera u dijagnozi disekcije aorte

je 99,1%, a specifičnost 84,9% (185). Takođe, potencijalno korisni mogu biti i biomarkeri kao što su *IL-6*, *IL-8*, *IL-10* ili *TNF-alfa* (186).

S obzirom da disekcija aorte može da imitira mnoga oboljenja, da može da daje nespecifične simptome, u cilju smanjivanja ranog mortaliteta, od ključne važnosti je rano prepoznavanje i postavljanje prave dijagnoze. Von Kodolish je izdvojio sledeće varijable kao nezavisne prediktore za postavljanje dijagnoze akutne disekcije aorte, a to su: (1) bol (naglo nastao, cepajući, razdirući), (2) proširena aorta ili medijastinum na radiografiji grudnog koša i (3) razlika u pulsu ili arterijskom pritisku (13). Ukoliko su prisutna sva tri prediktora, verovatnoća za postavljanje dijagnoze disekcije aorte iznosi 96%. Verovatnoća je manja ako postoji jedan ili dva prediktora i iznosi 35%, a samo 7% ukoliko ne postoji ni jedan od ovih prediktora (187).

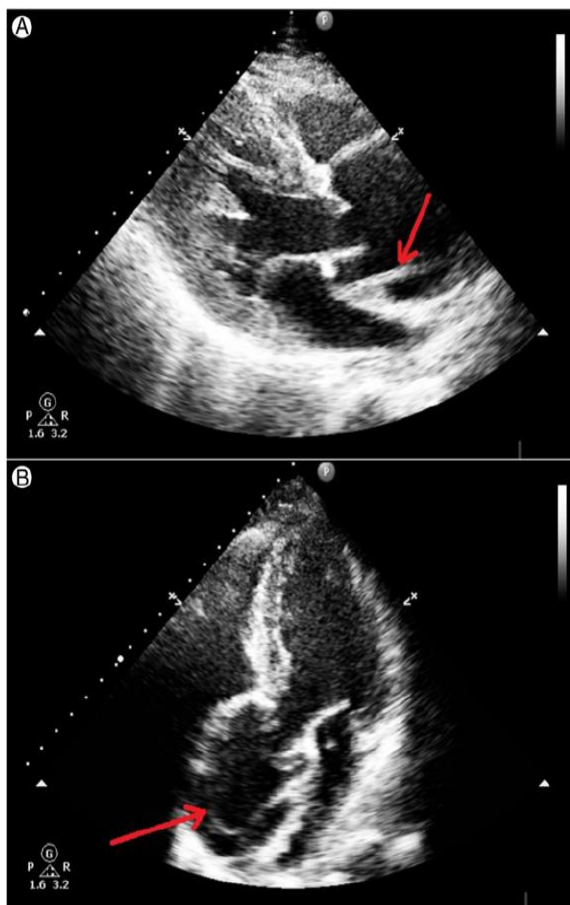
Zlatni standard za postavljanje dijagnoze disekcije aorte je kompjuterizovana tomografija (CT) aorte sa kontrastom (slika 7). Preciznost CT-a u dijagnostici disekcije je veoma velika, sa visokom senzitivnošću i specifičnošću od oko 98-100% (188).



Slika 7. Disekcija aorte - CT nalaz (intimalni flap u ushodnoj i nishodnoj aorti)

Multidetektorski CT (MDCT) daje mogućnost trodimenzionalne rekonstrukcije slike i još više povećava preciznost ove metode. CT daje precizne podatke o dimenzijama aorte, mestu primarnog rascepa, postojanju pravog i lažnog lumena i proširenosti disekcije. Konveksna strana intimalnog flapa je obično okrenuta ka lažnom lumenu. Lažni lumen je često veći od pravog, u njemu je sporiji protok i može biti ispunjen trombima. CT-om se može detektovati i ekstravazacija kontrasta, kao i hemoragija u perikardu, pleuri ili medijastinumu (189-194). CT je neinvazivna metoda, lako dostupna, ali treba biti oprezan kod bolesnika sa bubrežnom slabošću jer se koristi kontrastno sredstvo. Takođe, oprez je potreban i u slučaju preosetljivosti na jodno kontrastno sredstvo. Pored standardnog protokola MDCT-a, preporučuje se tzv. "EKG-gated" pristup koji smanjuje prisustvo artefakata tako što se prave preseki u unapred zadatim delovima srčanog ciklusa, čime se eliminiše mogućnost pogrešne interpretacije uzrokovane pokretom srca (180,195). Još jedan pristup koji može biti koristan u postavljanju prave dijagnoze je tzv. "triple rule-out" CT, kojim se istovremeno snima aorta, plućna arterija i koronarne arterije. Međutim, ovaj pristup ima ograničenu primenu zbog velike količine zračenja i velike doze kontrastnog sredstva (180,196). Takođe, s obzirom da se istovremeno snimaju tri velika krvna suda, koristi se standardizovani protokol umesto optimalnog za svaki od njih, zbog čega je manje precizan za postavljanje dijagnoze disekcije (197). Nedostatak CT-a je i nemogućnost da detektuje aortnu insuficijenciju.

Transtoraksna ehokardiografija (TTE) je neinvazivna metoda koja je lako dostupna, ima senzitivnost 59-85% i specifičnost 63-96% u postavljanju dijagnoze disekcije aorte (198-200). Kod disekcije proksimalne aorte senzitivnost iznosi 78-100%, a značajno manja kod disekcije distalne aorte 31-55%. Najznačajniji znak disekcije aorte na TTE pregledu je intimalni flap (flotirajuća intimalna membrana) koji razdvaja pravi od lažnog lumena (slika 8). Primenom kolor Doppler tehnike može se videti protok kroz lažni lumen. TTE je neophodna metoda za procenu stanja aortne valvule, za procenu postojanja aortne regurgitacije. Takođe, TTE pregledom se procenjuje i postojanje perikardnog izliva, srčane tamponade, kao i funkcija leve komore.



Slika 8. Intimalni flap na TTE pregledu (A-uzdužni parasternalni presek, B-petošupljinski presek)

Transezofagusna ehokardiografija (TEE) je još preciznija metoda za postavljanje dijagnoze disekcije aorte sa visokom senzitivnošću od 98%, dok specifičnost iznosi 63-96% (201). TEE se može primeniti i u operacionoj sali. TEE, kao i TTE pregled daje informacije o prisustvu intimalnog flapa, lokalizaciji primarnog rascepa, funkciji aortne valvule i postojanju aortne regurgitacije. Međutim, pomoću TEE moguće je dobiti i podatke o kompromitovanom protoku koronarnih arterija i grana luka aorte. Veoma je pouzdana u proceni tromboze lažnog lumena i prisustva intramuralnog hematoma. Najveće ograničenje za TEE za dijagnozu disekcije aorte jeste nepotpuna vizualizacija distalnog dela ascendentne aorte i proksimalnog dela aortnog luka koji su zaklonjeni trahejom i desnim bronhom. Takođe, ograničenje može biti i veština samog operatora (202). Relativne kontraindikacije za

izvođenje TEE pregleda su oboljenja ezofagusa kao što su strikture ili tumori. Neželjeni efekti kao što su hipotenzija, bradikardija, bronhospazam ili perforacija jednjaka su retki i javljaju se u manje od 1% slučajeva (201).

Magnetna rezonanca (MRI) ne koristi kontrast, niti jonizujuće zračenje i ima senzitivnost i specifičnost do 98% u postavljenju dijagnoze disekcije. Prikazuje tačno mesto rascepa intime, tip i proširenost disekcije, prisustvo aortne insuficijencije, kao i okolne medijasltinalne strukture. Nedostatak ove metode je taj što je potrebno relativno dugo vremena za dijagnostiku (30-60 minuta), nije pogodna za nestabilne bolesnike i kontraindikovana je kod bolesnika sa implantiranim pejsmejkerima i raznim metalnim materijalima (203). Nije pogodna ni za prikazivanje grana luka aorte i koronarnih arterija. MRI je koristan metod za serijsko praćenje bolesnika sa hroničnom disekcijom aorte bilo da su lečeni medikamentno ili hirurški.

Ranijih godina je aortografija smatrana za zlatni standard u dijagnostici disekcije aorte. Njena senzitivnost iznosi 86-88%, a specifičnost 75-94%. Međutim, sa razvojem neinvazivnih metoda, pre svega kontrastne kompjuterizovane tomografije, aortografija kao invazivna metoda je potisnuta. Danas se aortografija više ne koristi u dijagnostici disekcije aorte osim u slučajevima kada konačna dijagnoza disekcije nije postavljena drugim metodama ili kada je koronarografija potrebna za planiranje hirurške procedure (201).

1.9. Lečenje disekcije aorte

Čim se postavi dijagnoza akutne disekcije aorte tip A, neophodno je da se pacijent medikamentno stabilizuje i transportuje u najbliži kardiohirurški centar. Odmah treba započeti lečenje povišenog krvnog pritiska, ubrzanog srčanog rada i bola. Cilj terapije jeste pre svega da se zaustavi dalja progresija i širenje disekcije, kao i to da se spreče fatalne komplikacije, od kojih je najopasnija ruptura aorte. Terapija se mora usmeriti na smanjene

jačine kontrakcije leve komore i stresa na zid aorte čime se usporava širenje lažnog lumena. Pored toga, pacijenti mogu imati teške komplikacije, kao što su tamponada, teška aortna insuficijencija, hipotenzija, tako da se terapija mora prilagoditi kliničkom stanju pacijenta. Medikamentna terapija nikako ne može zameniti hirurško lečenje, ali pravilna primena medikamentne terapije, može biti ključna za postizanje početne stabilizacije bolesnika (143, 204).

Postupci koji se primenjuju prikazani su u tabeli 3 (143).

Tabela 3. Inicijalni tretman bolesnika sa disekcijom aorte (143)

1. Plasiranje intravenske linije
2. Monitoring krvnog pritiska i pulsa
3. Snižavanje povišenog pritiska (između 100 i 120 mmHg) i srčane frekvence ispod 60/min primenom beta-blokatora
4. Snižavanje krvnog pritiska kod bolesnika kod kojih nije moguća primena beta-blokatora antagonistima kalcijumskih kanala
5. Dodavanje vazodilatatora ukoliko hipertenzija nije adekvatno regulisana
6. Suzbijanje bola
7. Transfer u najbliži kardiohirurški centar

Preporuke (143) za lečenje disekcije aorte prikazane su u tabeli 4.

Tabela 4. Ppreporuke Evropskog udruženja kardiologa za lečenje disekcije aorte

Preporuke	Klasa	Nivo dokaza
Kod svih pacijenata sa disekcijom aorte, preporučuje se medikamentna terapija radi smanjivanja bolova i kontrole krvnog pritiska	I	C
Kod pacijenata sa tipom A disekcije, preporučuje se hitna hirurgija	I	B
Kod pacijenata sa tipom A disekcije i malperfuzijom organa, trebalo bi razmotriti hibridni pristup (npr. zamena ushodne aorte i/ili luka aorte udružena sa nekom perkutanom procedurom na aorti ili njenim granama)	IIa	B
Kod nekomplikovane disekcije tip B, uvek se preporučuje medikamentno lečenje	I	C
Kod nekomplikovane disekcije tip B, TEVAR bi trebalo razmotriti	IIa	B
Kod komplikovane disekcije tip B, preporučuje se TEVAR	I	C
Kod komplikovane disekcije tip B, hirurgija se može razmotriti	IIb	C

TEVAR – “thoracic endovascular aortic repair”

- Medikamentno lečenje

Prvi cilj medikamentne terapije kod normotenzivnih i hipertenzivnih pacijenata treba da bude usmeren na suzbijanje širenja disekcije, smanjivanje stresa na zid aorte i prevenciju rupture. Faktori koji ubrzavaju proces širenja disekcije uključuju brzinu srčanog rada, krvni pritisak i snagu kontrakcije leve komore. Ovi parametri se mogu stabilizovati ranom primenom beta-blokatora sa ciljem da se sistolni pritisak održava između 100 i 120 mm Hg, a srčana frekvenca ispod 60 otkucaja u minuti. Lekovi izbora za snižavanje krvnog pritiska su

pre svega beta blokatori i to metoprolol, esmolol i labetalol. Esmolol se izdvaja po kratkom poluživotu, dok labetalol, koji poseduje delimičnu simpatomimetsku aktivnost, ima prednost u postizanju kontrole srčane frekvencije i krvnog pritiska, smanjujući potrebu za dodatnim lekovima. Ukoliko postoje kontraindikacije za primenu beta blokatora, mogu se primeniti nedihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala, kao što su verapamil ili diltiazem. Međutim, oba leka treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa teškom aortnom regurgitacijom jer mogu izazvati refleksnu tahikardiju. Ukoliko se i pored primene beta blokatora, odnosno kalcijumskih antagonista ne postigne zadovoljavajuća kontrola krvnog pritiska, mogu se dodati vazodilatatori. Vazodilatatore nikako ne treba davati samostalno kao ni pre upotrebe beta blokatora zato što povećavaju snagu eejkcije leve komore, zbog čega se može povećati stres zida aorte. Intravenski nikardipin (blokator kalcijumskih kanala iz grupe dihidropiridina) dokazano brzo snižava krvni pritisak, bez izazivanja refleksne tahikardije ili značajnog sniženja dijastolnog pritiska. Intravenski nitroprusid se takođe efikasno koristi u tretmanu akutne disekcije aorte, ali je toksičnost cijanida kod duže primene ozbiljna nuspojava. Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) takođe predstavljaju razumnu opciju, iako je njihovo doziranje teže prilagoditi (143,204).

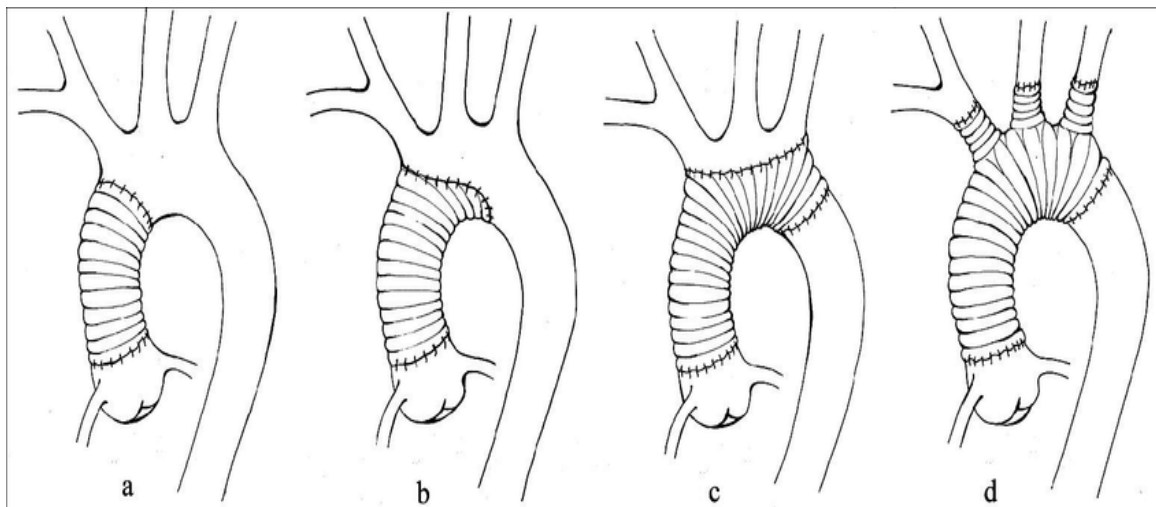
Hipotenzija kod pacijenata sa akutnom disekcijom aorte predstavlja kritično stanje koje je povezano sa povećanom smrtnošću u bolnici i neurološkim komplikacijama. Uzroci ovog stanja mogu biti akutna aortna regurgitacija, srčana tamponada ili infarkt miokarda. Međutim, pre započinjanja agresivnog lečenja hipotenzije, treba isključiti pseudohipotenziju koja je posledica komprimovanja arterijskih krvnih sudova ekstremiteta disekcijom (143). Ukoliko se ipak radi o pravoj hipotenziji, najrazumniji početni pristup je davanje intravenske tečnosti kako bi se poboljšao krvni pritisak, povećao preload i minutni volumen srca, te obezbedila adekvatna perfuzija organa. Kontrolisana hipotenzija je prihvatljiva sa ciljnim sistolnim pritiskom od 90 mm Hg, jer smrtni ishod raste ispod te vrednosti (204). Ukoliko se hipotenzija održava, u terapiju treba uključiti vazopresore, norepinefrin ili fenilerin. Dobutamin treba izbegavati jer povećava snagu eejkcije leve komore, ali se u retkim situacijama može dati u malim dozama radi poboljšanja renalne perfuzije. Perikardiocenteza

ostaje kontroverzna u slučajevima hemoperikarda povezanog sa disekcijom i ne bi trebalo da odlaže operaciju. Ipak, kod pacijenata kod kojih prethodi srčani zastoj, hemoperikard se može tretirati perikardiocentezom kako bi se obnovila perfuzija vitalnih organa (204). Za kontrolu bola preporučuju se opiodi (tramadol, morfin, fentanil). Intravenski opiodi smanjuju agitiranost i respiratorni distres i treba ih započeti što pre, nakon postavljanja dijagnoze disekcije (143,204).

- Hirurško lečenje

Hitno hirurško lečenje je indikovano kod akutne disekcije aorte tip A. Osnovni cilj hirurškog lečenja kod disekcije aorte jeste da se leče i preveniraju fatalne komplikacije: ruptura aorte, srčana tamponada, moždani udar, ishemija viscelarnih organa, srčana insuficijencija. Prva uspešna hirurška intervencija lečenja disekcije aorte izvedena je 1965. godine od strane De Bakey-a i njegovih saradnika. Od tada pa sve do danas, značajno je unapređena hirurška tehnika. Međutim, hospitalni mortalitet je i dalje veliki i kreće se između 15% i 30% (24). Osnovni operativni principi lečenja disekcije aorte podrazumevaju 1) resekciju zida aorte na mestu gde se nalazi intimalni rascep, 2) implantaciju odgovarajućih veštačkih krvnih sudova; 3) obnovu protoka krvi kroz pravi lumen; 4) popravku ili zamenu aortnog zaliska i implantaciju koronarnih arterija, ukoliko je potrebno (206).

Operativno lečenje kod disekcije aorte se planira prema lokalizaciji rascepa intime na CT nalazu. Ukoliko je rascep intime lokalizovan u ushodnoj aorti posle aortne valvule, a pre grana aorte, primenjuje se reparacija ushodne aorte i interpozicija veštačkog grafta u ushodnu aortu. Ukoliko je rascep intime lokalizovan na manjoj krivini, pristupa se zameni dela luka, tzv. hemiarch procedura, a u slučaju kada rascep intime uključuje ceo luk aorte supraaortne grane, menja se ceo luk aorte uz reinserciju grana, tzv. arch procedura (slika 9). Prema tome, hirurška strategija je strogo individualizovana, prilagođena svakom pacijentu ponaosob, na osnovu lokalizacije i obima primarnog rascepa, zahvaćenosti grana aortnog luka i distalne aorte i na osnovu specifičnog stanja pacijenta (206).



Slika 9. Hirurgija aorte: a) interpozicija grafta u ushodnu aortu, b) interpozicija grafta + "hemiarch", c) interpozicija grafta + "arch", d) kompletna zamena luka aorte sa odvojenim povezivanjem supraaortnih grana (207)

Ekstenzivnost operacije, tj. reparacije aorte kod disekcije je pitanje o kome se vode brojne debate. "Hemiarch" procedura se primenjuje kada je intimalni rascep lokalizovan u ushodnoj aorti, a luk aorte ima prečnik u normalnom opsegu bez distalne malperfuzije. Ova procedura podrazumeva resekciju ushodne aorte i uklanjanje zida aortnog luka do ušća brahiocefalične arterije duž velike krivine i koliko je moguće duž manje krivine (206). Interpozicija grafta u ushodnu aortu i "hemiarch" procedura su tehnički jednostavnije i omogućavaju efikasno zatvaranje primarnog rascepa, ali veliki deo obolele aorte ostaje netretiran (207,208). Takođe, dugoročni ishodi pacijenata koji su podvrgnuti ovim procedurama mogu biti nezadovoljavajući jer preostaje lažni lumen u ostatku aorte i postoji rizik od dodatne dilatacije aorte, disekcije, rupture, a samim tim i ponovne operacije (209,210).

S druge strane, ekstenzivnija operacija koja podrazumeva zamenu celog luka je tehnički dosta složenija i zahtevnija i zahteva značajno umeće hirurga. Ova procedura se primenjuje kada postoji opsežan rascep intime u luku aorte sa uključivanjem supraaortnih

grana i kada postoji aneurizma luka aorte. Takođe se preporučuje i kod pacijenata mlađe životne dobi ili onih sa bolestima vezivnog tkiva.

Klasična zamena celog luka aorte obuhvata dva glavna tipa: prvi podrazumeva povezivanje brahiocefalične arterije na dakronski graft, a drugi uključuje anastomozu tri grane aorte i protetskog grafta sa četiri grane (211). Zamena celog luka aorte još uvek nije optimalna operacija za bolesnike sa disekcijom tip A. Jedan od razloga za to jeste komplikovana hirurška tehnika, što predstavlja izazov za kardiohirurge. Anastomoza leve subklavije i silazne aorte je izuzetno teška zbog dubokog hirurškog polja. Takođe, ove procedure dugo traju, a postoji i opasnost od oštećenja rekurentnog laringealnog nerva tokom operacije. Izazov za hirurge je i teškoća kontrole krvarenja tokom operacije, što može dovesti do sekundarnog masivnog krvarenja nakon operacije (212-214). Povećan je i rizik od neuroloških komplikacija. Glavna prednost ove ekstenzivne procedure u odnosu na manje opsežne jeste mogućnost reparacije cele aorte i manja verovatnoća reintervencije (215,216).

Kod bolesnika sa disekcijom tip A koji imaju renalnu ili viscelarnu malperfuziju, mesto primarnog rascepa može biti lokalizovano u descendentnoj aorti. Ovi bolesnici mogu imati korist od ekstenzivnih procedura kao što je tzv. "frozen elephant trunk" (FET). Ovo je procedura koja omogućava da se zatvori primarni rascep i izvrši dekompresija pravog lumena (217).

1983. godine prvi put je izvedena procedura "soft elephant trunk" od strane Borsta i saradnika. Oni su tada prvi put predložili implantaciju veštačkog krvnog suda u lumen aneurizme u proksimalnom delu descendentne aorte kroz inciziju aortnog luka kako bi izolovali lumen aneurizme, ojačali zid aorte i pojednostavili anastomozu u drugoj fazi operacije descendentne torakalne aorte (218). Međutim, "soft elephant trunk" trenutno nije preporučena metoda za operativno lečenje disekcije aorte tip A zbog teškoća u implantaciji proteze, nemogućnosti zatvaranja rascepa intime i obnavljanja pravog lumena, kao i povećanog rizika od deformacije i uvrtnjanja proteza i sekundarne okluzije (219).

Godine 1996, Keto i njegov tim prvi su primenili tehniku „stented elephant trunk“, poznatu i kao "frozen elephant trunk" (FET), gde se samoekspandirajući okrugli stent koristi umesto mekih proteza kako bi se prevazišli nedostaci "soft elephant trunk-a" (220). Nakon

toga, Sun i njegove kolege su predložili agresivniji operativni pristup za rekonstrukciju luka. Sunova procedura, poznata kao „stented elephant trunk“ kombinovana sa graftom koji ima četiri grane, danas je standardna procedura koja je dobila široko priznanje u lečenju disekcije aorte tip A (212,221). Sunova procedura se preporučuje kod pacijenata sa tip A disekcijom aorte i to u sledećim slučajevima: 1) kada postoji disekcija koja uključuje supraaortne krvne sudove; 2) kada je primarni rascep intime lokalizovan u aortnom luku i proksimalnoj nishodnoj aorti; 3) kada postoji dilatacija aortnog luka, supraaortnih krvnih sudova ili proksimalne nishodne aorte; 4) kod Marfanov sindrom i drugih bolesti vezivnog tkiva (222,223).

2006. godine Herold i saradnici su predstavili “E-vita” hibridnu protezu koja se sastoji od proksimalnog poliesterskog tubularnog grafta i distalnog samoekspandirajućeg stent grafta od nitinola (224,225). Nakon toga, 2013. godine, Shrestha sa svojim timom predstavio novu FET protezu sa četiri grane. Ova tehnika u osnovi predstavlja spoj klasične “elephant trunk” tehnike i konvencionalnog grafta sa četiri grane. Proksimalni nestentovani i distalni stentovani delovi dostupni su u različitim veličinama. Graft se sastoji od samoekspandirajućeg stenta obloženog poliestarskim vaskularnim graft materijalom, dok graft sa četiri grane sadrži tri grane za supraaortne krvne sudove i jednu za kardiopulmonalni bajpas. Implantacija ove proteze rezultirala je dobrim ishodima i remodelovanjem aorte kod disekcije tip A (226).

Od 2010. godine pa sve do danas, predstavljeno je više graftova sa tri grane koji mogu da se koriste u lečenju disekcije aorte tip A. Graft sa tri grane se sastoji od glavnog grafta i tri bočne grane različitih prečnika koji se sastoje od samoekspandirajućeg nitinol stenta obloženog poliestarskim materijalom. Proksimalni deo glavnog grafta je cevasta Dacron cev prethodno dizajnirana za anastomozu bez stenta. Ovaj stent graft sa tri grane se može umetnuti u pravi lumen aortnog luka i nishodne aorte pod direktnim vizuelnim nadzorom uz pomoć poprečne incizije distalne ushodne aorte (214,227-230). Autori su pokazali da ovaj stent graft predstavlja efikasnu i pojednostavljenu alternativu za “hemiarch” i “arch” proceduru (227,229). Međutim, anatomske karakteristike obolelog aortnog luka određuju mogućnost implantacije stent graftova, uključujući prečnike luka i njegovih grana, razdaljinu

između supraaortnih krvnih sudova, zakrivljenost luka i pravac grana luka (228,231). Stoga prva generacija stent grafta sa tri grane nije univerzalno primenljiva kod svakog pacijenta u kliničkoj praksi.

Kako bi se prevazišao ovaj problem, Chen i saradnici su predstavili novu generaciju grafta sa tri grane. Glavne razlike u odnosu na prvu generaciju su u tome što je proksimalni deo glavnog grafta bez stenta, razdaljina između dve susedne bočne grane je veća nego između dva susedna supraaortna krvna suda koja je merena kod kineskih pacijenata, i prečnik glavnog grafta je veći od normalnog opsega kod kineske populacije. Druga generacija ovog stent grafta je pozicionirana uz pomoć uzdužne incizije luka, nakon čega je nezavisni stent luka postavljen u proksimalni deo glavnog grafta. Zahvaljujući mekanom materijalu proksimalnog glavnog grafta, proteza se lako prilagođava anatomskim karakteristikam različitih pacijenata (228,231).

Pored grafta sa tri grane, dostupni su i graftovi sa jednom ili dve grane za supraaortne krvne sudove (232,233). Međutim, ne postoji konsenzus oko stent graftova sa različitim brojem grana za primenu kod disekcije aorte tip A.

U poređenju sa FET tehnikom, implantacija stent graftova sa granama nosi određene prednosti koje uključuju: 1) znatno pojednostavljenje operacije u poređenju sa kompleksnim i sofisticiranim hirurškim veštinama koje su izazovne za kardiohirurge kod FET procedure (kao što su kontrola krvarenja i anastomoze); 2) skraćeno trajanje operacije, posebno trajanje cirkulatornog aresta; 3) izbegavanje potencijalnog oštećenja rekurentnog laringealnog nerva koje može nastati tokom operacije (217).

Operacije disekcije aorte, kao i ostale kardiohirurške operacije se izvode u opštoj anesteziji. Po uvođenju u anesteziju, učini se medijalna sternotomija, tj. incizija kroz grudnu kost, na sredini grudnog koša. Kod operacija disekcije aorte neophodno je uspostavljanje ekstrakorporalnog krvotoka (EKK), odnosno kardiopulmonalnog bajpasa (KPB), koji ima zadatak da preuzme funkciju pluća (održavanje adekvatne ventilacije i oksigenacije) i funkciju srca (održavanje cirkulacije adekvatnim perfuzionim pritiskom i adekvatnim protokom) u potpunosti. Kardiopulmonalni bajpas, takođe, omogućava i regulaciju telesne temperature. Lokalna hipotermija (ledeni rastvor) i kardioplegija (hiperkalemijski rastvor za

zaustavljanje srčane aktivnosti) se koriste za protekciju srca. (233,234). Perfuzioni sistem KPB se sastoji iz nekoliko delova: venska kanila, arterijska kanila, venski rezervoar, venske linije, arterijske linije, oksigenator, arterijski filter, glavna arterijska pumpa. Preko aurikule desne pretkomore plasira se dvostepena kanila u donju šuplju venu kako bi se postigla venska kanulacija i maksimalna dekompresija desnog srca. Postoje i posebne kanile koje se mogu plasirati direktno u šuplje vene. Venska krv se slobodnim padom, pod dejstvom gravitacije drenira iz srca direktno u venski rezervoar. Iz venskog rezervoara krv preko arterijske pumpe, odlazi u oksigenator gde se vrši razmena gasova, tj. obezbeđuje se kontrola ventilacije i oksigenacije. Oksigenisana (arterijalizovana) krv dalje ide u izmenjivač toplote gde se greje ili hladi, a zatim preko arterijske linije i arterijske kanile vraća u bolesnika (234).

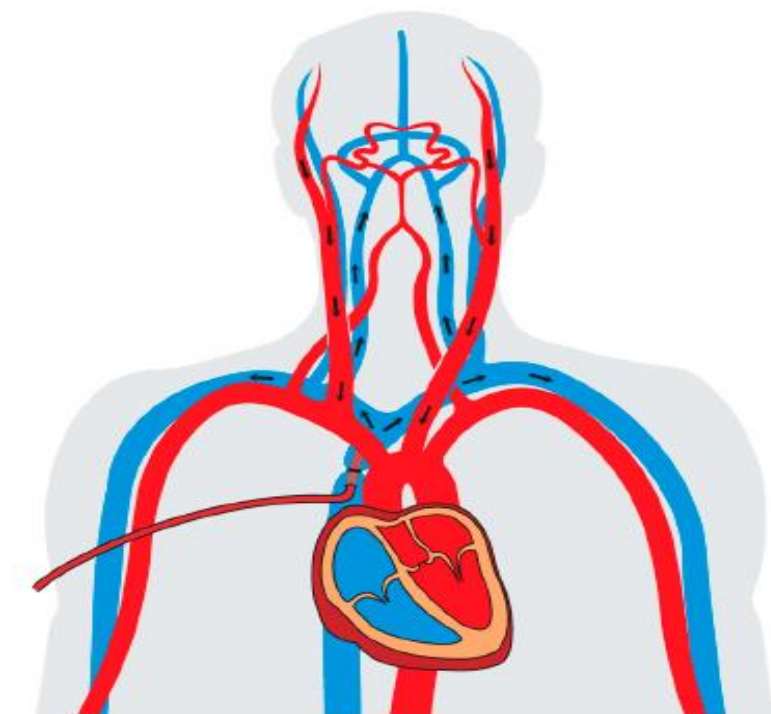
Arterijska kanulacija kod operacija disekcije aorte može se učiniti preko femoralne arterije, desne arterije subklavije, desne aksilarne arterije, *truncus brachiocephalicus-a*, direktno se može kanilisati i aorta ili karotidna arterija (235,236). Kanulacija femoralne arterije je najjednostavniji pristup, ali može doći do retrogradne cerebralne embolizacije trombima iz descedentne aorte ili embolizacije debrisom. Takođe, povećan je rizik od retrogradne disekcije i stvaranja limfatičkih fistula (237). Kanulacijom *truncus brachiocephalicus-a* obezbeđuje se adekvatan sistemski krvni pritisak i omogućava selektivnu antegradnu cerebralnu protekciju tokom cirkulatornog aresta. Međutim, *truncus brachiocephalicus* je često zahvaćen disekcijom, a ukoliko nije zahvaćen disekcijom, može biti značajno aterosklerotski izmenjen. Najbezbednije arterije za kanulaciju su desna aksilarna arterija i subklavija. Ove arterije su najčešće bez ateroma i mogu se bezbedno koristiti. Šta više, evropske preporuke favorizuju aksilarnu arteriju kao mesto kanulacije, ali sa "klasom dokaza IIa i nivoom dokaza B" (143). U hitnim stanjima ili kod gojaznih pacijenata, može se koristiti i karotidna arterija, ali je postoji velika opesnost od embolizacije (235). Direktna kanulacija aorte nosi rizik od kanulacije lažnog lumena i samim tim povećanja i širenja disekcije.

Operacije aorte su specifične po tome što je potrebno da se cirkulacija u potpunosti zaustavi kako bi se ušile anastomoze (tzv. cirkulatorni arrest). U hirurgiji aorte koristi se i hipotermija, tj. hlađenje da bi se privremeno zaustvio protok krvi, a kako bi se mogao

reparirati luk aorte koji daje grane za moždanu cirkulaciju i kako bi se obezbedila neuroprotekcija. Vitalni organi su zaštićeni hlađenjem celog tela. Duboka hipotermija tokom cirkulatornog aresta (deep hypothermic circulatory arrest-DHCA) je prva standardizovana metoda zaštite mozga tokom hirurgije luka aorte (238, 239). Fiziologija DHCA se ogleda u tome što se smanjuje metabolizam moždanih ćelija i potreba za kiseonikom i na taj način se povećava period tokom koga mozak može da toleriše cirkulatorni arest. Sa svakim smanjenjem temperature tela za 1°C, ćelijski metabolizam se usporava prosečno 5-7%. Pacijente bi trebalo hladiti 0,2°C/min (240). Tokom izvođenja proksimalne anastomoze, sistemska temperatura se obično spušta na između 16°C i 19°C. Iako ova metoda daje prihvatljive kratkoročne rezultate, rizik od perioperativnog moždanog udara i smrtnosti može se povećati kada cirkulatorni arest traje između 30 i 40 minuta. Bezbedan period pre pojave prolaznog ili trajnog neurološkog deficit je maksimum 40 minuta trajanja DHCA (241). Izolovana DHCA bez selektivne cerebralne perfuzije više se ne preporučuje za zaštitu mozga u operativnom tretmanu akutne disekcije ushodne aorte. Kompleksne operacije i rekonstrukcije aorte produžavaju trajanje operacija, tako da su uvedene dodatne tehnike cerebralne perfuzije. Posebno kod složenijih i dugotrajnijih operacija aortnog luka, upotreba selektivne cerebralne perfuzije kao dopuna sistemske hipotermiji je od izuzetnog značaja. DHCA sa retrogradnom cerebralnom perfuzijom (RCP) je bezbedna 60 minuta pre pojave neurološkog deficita, a DHCA sa antegradnom cerebralnom perfuzijom (ACP) 90 minuta (242).

Ideja retrogradne cerebralne perfuzije (RCP) je da dopuni DHCA snabdevanjem mozga dodatnim kiseonikom preko venskog i kapilarnog sistema, produžavajući toleranciju cerebralne ishemije dok istovremeno ispira embolijski materijal iz krvnih sudova mozga na retrogradni način. Standardno se učini bikavalna kanulacija, a arterijska krv se vraća preko femoralne arterije. Gornja šuplja vena se izoluje iz venskog sistema i poveže sa arterijskom linijom (Slika 10). Krv se transfunduje retrogradno preko gornje šuplje vene. Upotreba RCP-a postala je popularna posle 1990. godine i bila je povezana sa nižom stopom smrtnosti, morbiditeta i perioperativnog moždanog udara u poređenju sa samim DHCA. Takođe, RCP je omogućio produženje sigurnog vremena cerebralne ishemije do 40 minuta. Iako je

upotreba RCP-a dala odlične kliničke rezultate, postojale su sumnje u stvarnu korist od perfuzije mozga. Ipak, rizik od perioperativnog moždanog udara tokom RCP-a može se povećati kada cirkulatorni arest prelazi 60 minuta, što dovodi u pitanje upotrebu RCP-a za duža vremena cirkulatornog aresta (238-240).

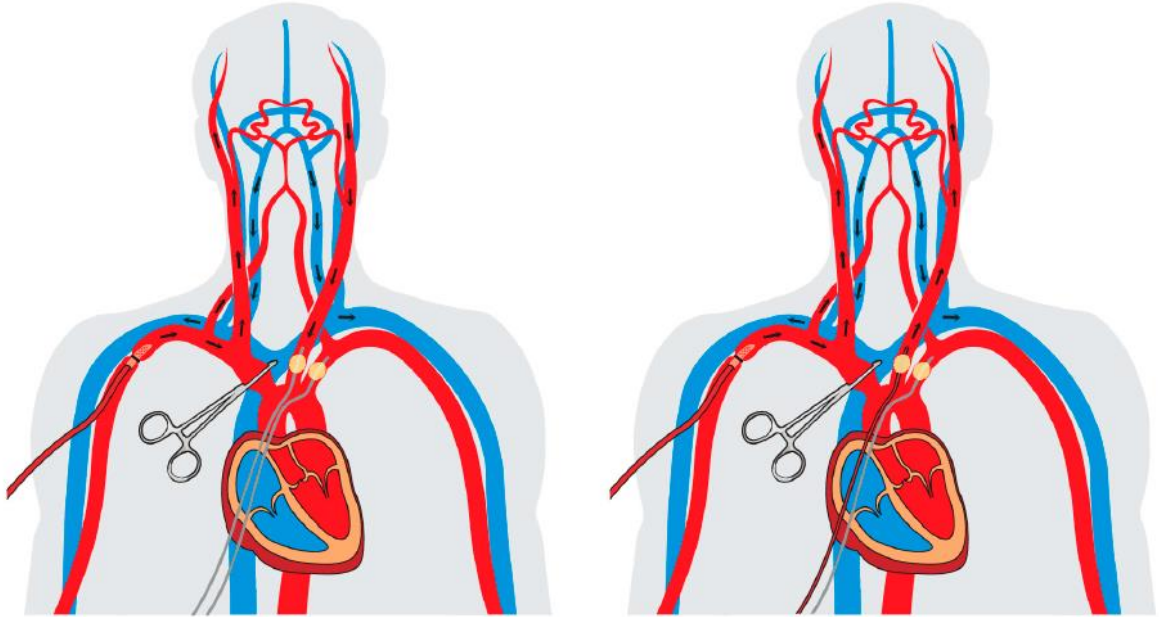


Slika 10. Izvođenje retrogradne cerebralne perfuzije (236)

Retrogradna cerebralna perfuzija (RCP) omogućava moždanu protekciju obezbeđivanjem potreba za kiseonikom i glukozom, ali nije efikasna kao ACP.

Antegradna cerebralna perfuzija (slika 11) je najefikasniji način cerebralne perfuzije kada se kombinuje sa hipotermijom. Tokom antegradne cerebralne perfuzije (ACP), mozak se

perfunduje na fiziološki antegradni način preko supraaortnih krvnih sudova. Ovo omogućava izvođenje hirurgije aortnog luka i lečenje akutne disekcije ushodne aorte bezbedno pod umerenim hipotermijama od 26°C do 28°C, ili čak na višim temperaturama u odabranim slučajevima, što dovodi do kraćeg vremena na kardiopulmonalnom bajpasu i manje neželjenih efekata vezanih za hipotermiju. Za ACP se primenjuje ciljana brzina protoka od 10 mL/kg telesne težine, a pritisak se obično održava između 40–70 mmHg. ACP se može učiniti direktnim kanilisanjem leve zajedničke karotidne arterije i *truncus brachiocephalicus-a* ili kanilisanjem aksilarne arterije. Srednom 1970-ih godina, napušteno je direktno kanilisanje grana luka aorte jer je utvrđeno da to povećava rizik od moždanog udara (243). Desna aksilarna arterija je obično bez ateroma, tako da se najčešće koristi. ACP može da bude unilateralna ili bilateralna. U slučaju unilateralne antegradne cerebralne perfuzije *truncus brachiocephalicus*, leva zajednička karotidna arterija i leva subklavija se klemuju proksimalno kako bi se održao dovoljan perfuzioni pritisak i sprečila pojava steal fenomena. Pored toga, unilateralna ACP se može proširiti na bilateralnu antegradnu cerebralnu perfuziju dodatnim kanilisanjem leve zajedničke karotidne arterije. Obe tehnike su prikazane na slici 11. Sledeća mogućnost za izvođenje bilateralne ACP jeste kanilisanje obe zajedničke karotidne arterije, što omogućava kontinuirani cerebralni protok bez prekidanja. Mortalitet od 34,6% kod operacije kompletne zamene aortnog luka uz upotrebu doboke hipotermije i cirkulatornog aresta je smanjen na 21,1% uz korišćenje retrogradne cerebralne perfuzije, odnosno na 6% uz antegradnu cerebralnu perfuziju (244). Uzimajući u obzir prednosti umerene hipotermije u odnosu na duboku hipotermiju, kao i potencijalno ograničenu sigurnost retrogradne cerebralne perfuzije (RCP) za duže periode cirkulatornog aresta, ACP je postao glavna strategija selektivne cerebralne perfuzije u evropskim kardiohirurškim centrima. Ova metoda pruža odgovarajući pristup za slučajeve produženog cirkulatornog aresta (238-240).

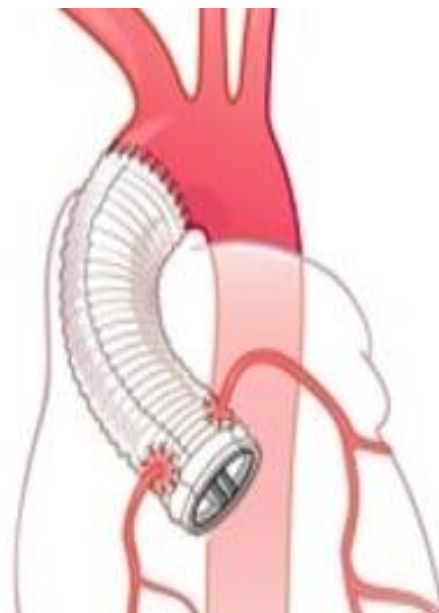
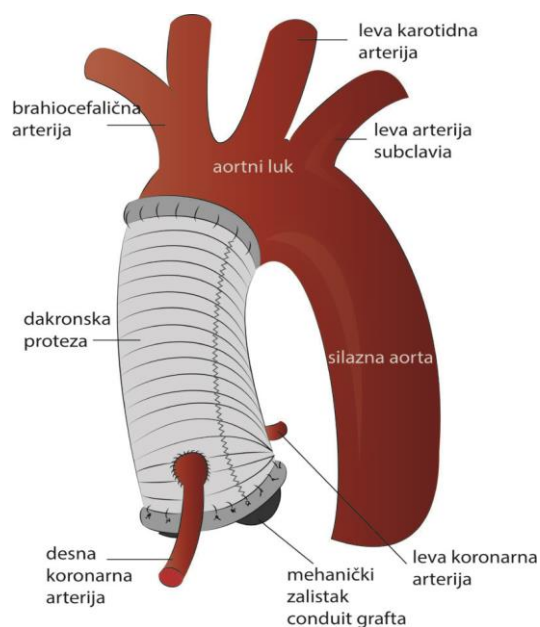


Slika 11. Izvođenje unilateralne (levo) i bilateralne antegradne cerebralne perfuzije (desno) (236)

Kanulacija femoralne arterije se naširoko koristi za sigurnu primenu kardiopulmonalnog bajpasa. Poslednjih godina, sve veći broj dokaza sugerise da femoralna kanulacija i retrogradna perfuzija mogu biti inferiorne u odnosu na antegradne perfuzione tehnike u smislu smrtnosti i rizika od perioperativnog moždanog udara (238-240). Stoga, ukoliko je moguće, trebalo bi izbegavati kanulaciju jedne femoralne arterije koja dovodi do retrogradne perfuzije tela. Strategije dvostruke arterijske kanulacije koje kombinuju aksilarnu i femoralnu kanulaciju dobijaju na interesovanju zbog mogućnosti da spreče i leče sindrome malperfuzije, naročito u slučajevima kolapsa pravog lumena i uzastopne hipoperfuzije. Da li ove tehnike mogu smanjiti rizik od perioperativnog moždanog udara još uvek je predmet istraživanja (240). U pogledu nivoa hipotermije, umerena hipotermija na približno 28°C čini se kao efikasna i dobro izbalansirana strategija, koja pruža odgovarajuću cerebralnu zaštitu dok izbegava nedostatke duboke hipotermije.

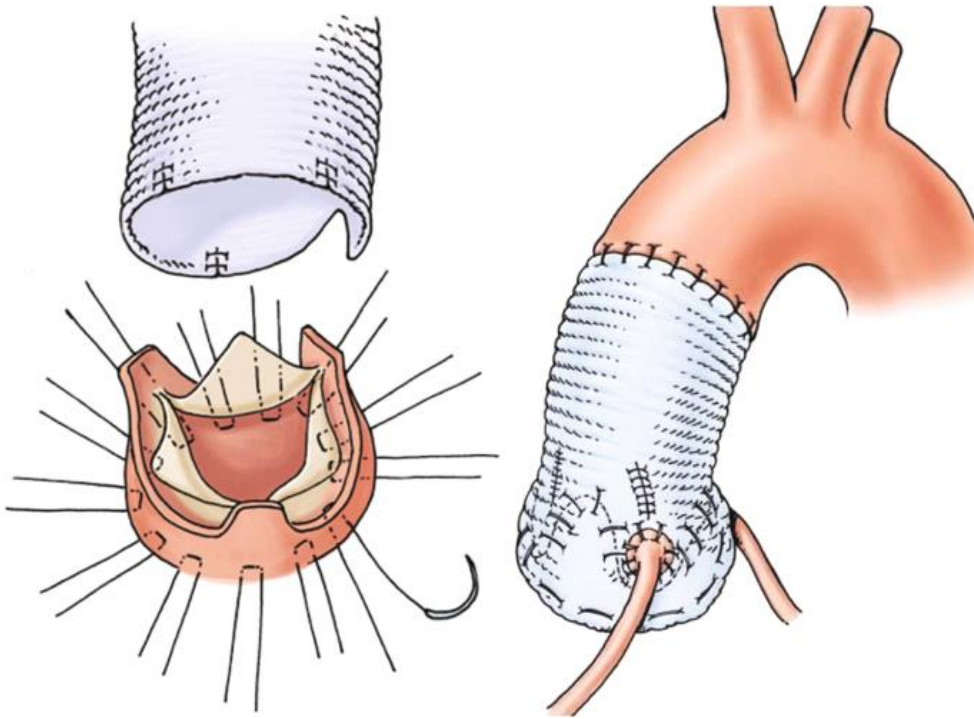
Deo aorte koji je zahvaćen disekcijom se zameni sintetskim graftom (slika 12). Ukoliko postoji značajna aortna insuficijencija, pored zamene dela aorte mora se učiniti i hirurška intervencija na aortnom zalisku. Najčešće je aortna insuficijencija kod disekcije aorte

posledica dilatacije sinotubularne spojnice, tako da nije potrebno implantirati veštačku valvulu, već se učini samo resuspenzija komisura. Ukoliko se pak mora zameniti aortna valvula, može se koristiti tzv. kompozitni graft. To je proteza koja se sastoji od veštačkog zaliska koji je spojen sa tubularnim graftom. Ova operacija se naziva operacija po Bentallu (slika 13). Koronarne arterije se ušivaju tj. implantiraju na tubularni graft po njegovoj ugranji. Veštačka valvula koja se ugrađuje može biti mehanička ili biološka. Ukoliko postoji mogućnost da se uradi rekonstrukcija aortnog zaliska, primenjuje se tzv. Tirone-David operacija ili operacija po Yacoub-u. Operacija po Tirone-David-u (Slika 14) podrazumeva da se sačuva aortna valvula, a u ushodnu aortu se ugrađuje veštački graft, nakon čega se ušća koronarnih arterija reimplantiraju u graft. Čuvanjem native aortne valvule izbegava se potreba za uzimanjem antikoagulantne terapije. Operacija po Yacoub-u (slika 15) podrazumeva remodelovanje aortnog korena (245-249).

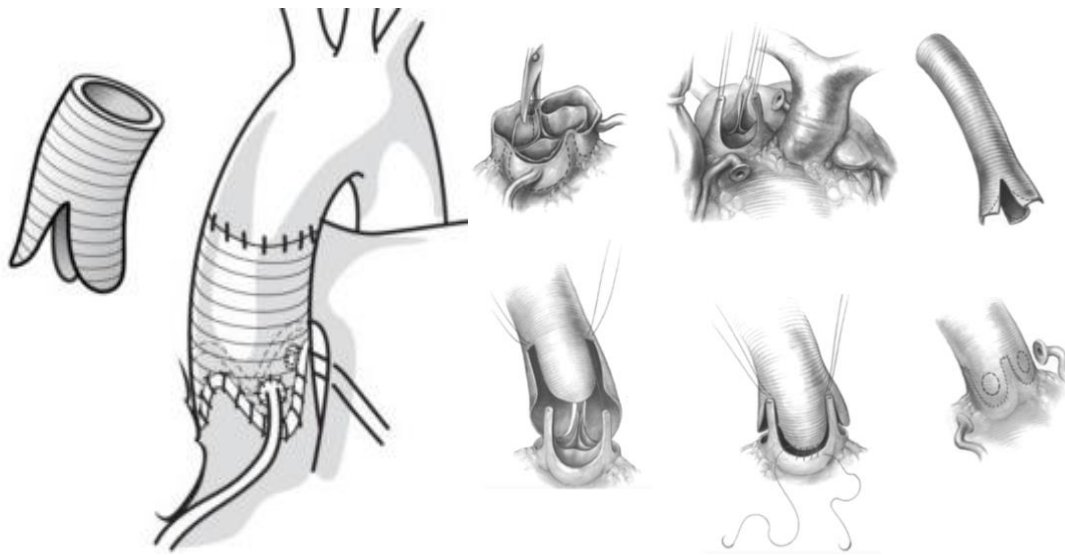


Slika 12. Interpozicija grafta u ushodnu aortu (206)

Slika 13. Oparacija po Bentall-u (206)



Slika 14. Operacija po Tirone-David-u (248)



Slika 15. Rekonstrukcija aortne valvule po Yacoub-u (249)

Kod bolesnika sa nekomplikovanom disekcijom tip B primenjuje se medikamentna terapija, dok se operativno lečenje primenjuje ukoliko postoje komplikacije kao što su ruptura ili preteća ruptura aorte, ishemija visceralnih organa i ekstremiteta, stalni ili rekurentni uporni bol, širenje aneurizme, nekontrolisana hipertenzija. Bolesnici sa akutnom disekcijom tip B imaju bolju prognozu nego bolesnici sa akutnom disekcijom tip A. Poslednjih godina se u lečenju disekcije tip B sve više primenjuju endovaskularne procedure sa implantacijom stent grafta. Endovaskularne procedure za lečenje disekcije tip A su pokušane kod odabranih slučajeva, ali još uvek nisu dale zadovoljavajuće rezultate (250,251).

Rano preživljavanje bolesnika nakon operacije disekcije aorte uslovljeno je preoperativnim faktorima kao što su: hipotenzija na prijemu ili stanje kardiogenog šoka odnosno srčane tamponade, zatim prethodna zamena aortne valvule, preoperativna ishemija donjih ekstremiteta (252). Nasuprot tome, na dugoročno preživljavanje uticaj imaju preoperativno oštećenje bubrežne funkcije, redukovana ejakciona frakcija leve komore, uznapredovala životna dob, neurološke komplikacije (253).

2. CILJ RADA

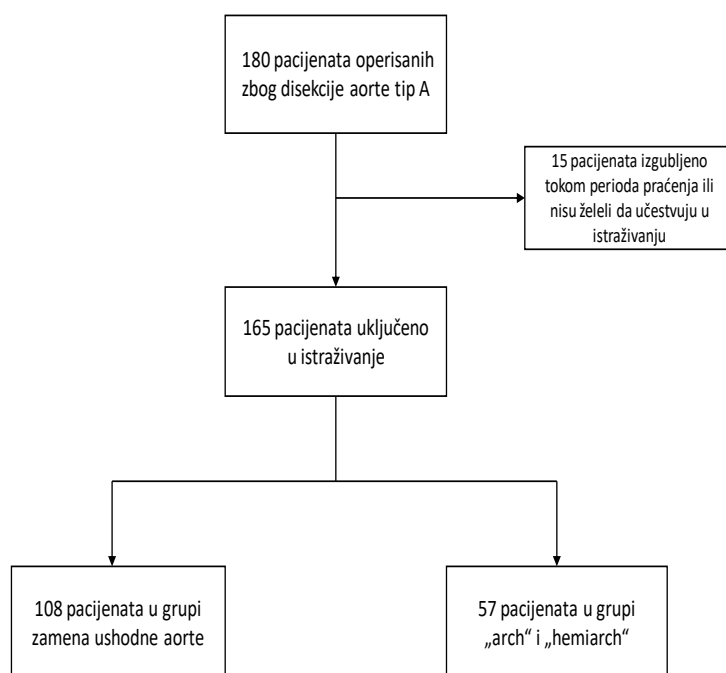
Ciljevi rada:

1. Da se ispita da li postoji uticaj ekstenzivnosti operacije disekcije aorte tip A na dužinu preživljavanja operisanog bolesnika
2. Da se ispita učestalost potrebe za reintervencijom zbog krvarenja, kao i učestalost pojave akutne bubrežne insuficijencije, novog neurološkog događaja, pneumonije, sepse, infekcije rane, ishemije donjih ekstremiteta, gastrointestinalnog krvarenja i nastanak smrtnog ishoda, a u odnosu na tip urađene operacije
3. Da se identifikuju multivarijantni činioci značajno povezani sa dugoročnim preživljavanjem kod pacijenata operisanih od disekcije aorte tip A (godine starosti, pol, hipertenzija, dijabetes melitus, atrijska fibrilacija, prisustvo koronarne bolesti, hronična opstruktivna bolest pluća, kardiogeni šok, srčana tamponada, perikardni izliv, prethodna kardiohirurška operacija, mehanička ventilacija, neurološki deficit, koma, akutna bubrežna insuficijencija, pneumonija, sepsa, infekcija rane, ishemija donjih ekstremiteta, gastrointestinalno krvarenje)
4. Da se analizira i upoređi kvalitet života pacijenata između grupa operisanih različitim tipom hirurške intervencije, bez obzira na period preživljavanja

3. MATODOLOGIJA

3.1. Dizajn studije

U periodu između januara 2012. godine i decembra 2016. godine, ukupno 180 pacijenata je operisano na Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije nakon postavljanja dijagnoze akutne disekcije aorte tip A. Tokom perioda praćenja 10 pacijenata je izgubljeno, dok je 5 pacijenata odbilo učešće u istraživanju (grafikon 1).



Grafikon 1. Dijagram sa pacijentima koji su uključeni u istraživanje

Sprovedena je retrospektivna opservaciona studija u koju je uključeno 165 konsekutivnih pacijenata koji su operisani na Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetskog centra Srbije zbog disekcije aorte tip A u periodu od 1.januara 2012. do 31.decembra 2016. godine.

Za potvrdu dijagnoze disekcije, svim pacijentima je rađena CT aortografija sa kontrastom uz "EKG-gated". Deo bolesnika je dijagnostikovao u manjim centrima i upućen u našu kliniku radi hitnog operativnog lečenja. Ukoliko CT nalaz nije bio zadovoljavajući, tj. ukoliko kvalitet snimka nije bio adekvatan ili je rađen CT bez kontrasta, ponovljen je u našoj ustanovi. Transtoraksni ehokardiografski pregled je rađen kod svih pacijenata radi procene stanja aortne valvule, a ukoliko je bio dostupan, intraoperativno je rađen i transezofagusni ultrazvuk. Sve operacije su rađene od strane iskusnih kardiohirurga.

Pacijenti su podeljeni u dve grupe prema stepenu proširenosti hirurške procedure. U prvoj grupi su pacijenti kojima je učinjena samo zamena ushodne aorte, a u drugoj grupi pacijenti kojima je pored zamene ushodne aorte učinjena i „hemiarch“ (zamena dela luka) i/ili „arch“ (zamena celog luka) procedura.

Pacijenti su upoređivani prema osnovnim karakteristikama (pol, starost, prisustvo hipertenzije, dijabetesa, hronične opstruktivne bolesti pluća, atrijalne fibrilacije), kao i operativnim karakteristikama (mesto arterijske kanulacije, trajanje kardiopulmonalnog bajpasa, krajanje aortne klemme, trajanje cirkulatornog aresta, cerebralna perfuzija, da li je učinjena operacija po Bentallu, da li je učinjena i hirurška revaskularizacija miokarda). Za svakog pacijenta izračunato je vreme od operacije do trenutka ispitivanja ili smrti i izraženo je u mesecima.

Za svakog pacijenta su zabeleženi postoperativni neželjeni događaji: potreba za reintervencijom zbog krvarenja, akutna bubrežna insuficijencija, novi neurološki događaji, pneumonija, sepsa, infekcija rane, ishemija donjih ekstremiteta, gastrointestinalno krvarenje i smrtni ishod, kao i neželjeni događaji tokom perioda praćenja: potreba za novom operacijom, novi kardiovaskularni događaj, novi moždani udar i smrtni ishod.

Studija je odobrena od strane etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu pod brojem 25/V-12.

3.2. Ispitivana populacija

Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje:

- Bolesnici koji su primljeni na Kliniku za kardiohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 1.januara 2012. do 31.decembra 2016. godine sa potvrđenom dijagnozom disekcije aorte tip A

Kriterijumi za isključivanje iz ispitivanja:

- Jatrogena disekcija aorte nastala tokom neke invazivne kardiološke procedure
- Hronična disekcija aorte

3.3. Prikupljanje podataka

Podaci o bolesnicima prikupljeni su iz istorija bolesti. Izdvojeni su sledeći podaci:

- Demografske karakteristike bolesnika: pol, starost, "body mass index" (BMI), prisustvo hipertenzije, dijabetesa, atrijalne fibrilacije, hronične opstruktivne bolesti pluća, koronarne bolesti, prethodna hirurška intervencija
- Preoperativne komplikacije: kardiogeni šok, srčana tamponada, potreba za inotropnom potporom, potreba za mehaničkom ventilacijom, neurološki ispadi, plegija, pareza, koma

- Podaci o samoj operaciji: tip operacije, reparacija ushodne aorte, "hemiarch" procedura, "arch" procedura, operacija po Bentallu, reparacija ushodne aorte sa zamenom aortne valvule, resuspenzija komisura, tip veštačke valvule koja je implantirana, hirurška revaskularizacija miokarda, mesto kanulacije, trajanje operacije, trajanje EKK, trajanje kleme, trajanje cirkulatornog aresta, temperature tokom cirkulatornog aresta, cerebralna protekcija-antegradna cerebralna perfuzija ACP
- Postoperativne karakteristike i komplikacije: revizija hemostaze zbog krvarenja, akutna bubrežna insuficijencija, hemodijaliza, novonastali neurološki ispad, moždani udar, koma, pnemonija, spsa, infekcija rane, ishemija donjih ekstremiteta, gastrointestinalno krvarenje

Tokom aprila 2021. godine urađen je telefonski intervju sa svim živim pacijentima i dobijeni su podaci o eventualnim reoperacijama, kardiovaskularnim događajima i neurološkim ispadima. Za bolesnike koji nisu bili živi u tom trenutku, podaci su dobijeni od supružnika ili najbližih rođaka. Svi bolesnici su obavešteni o planiranom istraživanju i upitani za navedene događaje od otpusta iz bolnice do trenutka intervjuja.

3.4. Ispitivanje kvaliteta života

Svi bolesnici koji su bili živi su zamoljeni da popune formular o kvalitetu života ("*Short form 12-item survey physical and mental scores*"), tako što su pitanja i ponuđeni odgovori čitani pacijentima i oni davali svoj odgovor na postavljena pitanja (Prilog 1).

"*Short Form-12 Health Survey*" (SF-12) je upitnik koji se koristi za procenu kvaliteta života. Procenjuje uticaj zdravstvenog stanja na svakodnevne individualne aktivnosti bolesnika. SF-12 je skraćena verzija opširnijeg SF-36 upitnika koji je proistekao iz studije "*Medical Outcome Study*", ali adekvatno korelira sa SF-36 upitnikom. Ovaj skor se može koristiti za poređenje zdravstvenog stanja između različitih populacija, ali i između različitih

bolesti. SF-12 skor je prvi put predstavljen 1996. godine, a 2000. godine je revidiran (254). Osmišljen je tako da ga pacijent sam popunjava ili ga popunjava onaj koji intevjuiše pacijenta. Popunjavanje upitnika traje 2-3 minuta. Upitnik ima ukupno osam zdravstvenih domena: fizičko funkcionisanje, fizička aktivnost, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, socijalno funkcionisanje, emocionalna aktivnost i mentalno zdravlje. Domen fizičko funkcionisanje pokriva ograničenja u svakodnevnom životu zbog zdravstvenih problema. Skala koja se odnosi na fizičku aktivnost meri ulogu ograničenja zbog problema u fizičkom zdravlju. Skala telesnog bola procenjuje učestalost bola i smetnje koje bol izaziva na uobičajene aktivnosti. Skala opšteg zdravlja meri individualnu percepciju opšteg zdravlja. Skala vitalnosti procenjuje nivo energije i umora. Skala socijalnog funkcionisanja meri u kom stepenu bolest utiče na socijalne aktivnosti. Skala emocionalne aktivnosti procenjuje ograničenja zbog emocionalnih problema, dok skala mentalnog zdravlja meri psihološki poremećaj (255, 256).

SF-12 upitnik ima 12 pitanja koja se odnose na fizičko i psihičko stanje bolesnika. Prvo pitanje se odnosi na ocenu zdravlja u celini, tj. bolesnik treba da oceni svoje zdravlje u celini. Ponuđeni odgovori su: 1) odlično, 2) veoma dobro, 3) dobro, 4) zadovoljavajuće, 5) lose. Narednih sedam pitanja se odnosi na obavljanje svakodnevni aktivnosti i uticaj zdravstvenog stanja na te aktivnosti, odnosno da li zdravlje ograničava bolesnika u svakodnevnim aktivnostima. Drugo pitanje se odnosi na umerene aktivnosti kao što su npr. pomeranje stola, usisavanje.... Ponuđeni odgovori su: 1) da, značajno ograničavaju, 2) da, malo ograničavaju, 3) ne, ne ograničavaju. Treće pitanje se odnosi na penjanje uz stepenice nekoliko spratova. Ponuđeni odgovori su: 1) da, značajno ograničavaju, 2) da, malo ograničavaju, 3) ne, ne ograničavaju. Četvrto pitanje se odnosi na to da li je bolesnik u poslednje četiri nedelje imao problem sa obavljanjem posla i svakodnevni aktivnosti, tj. da li je ostvario manje nego što je želeo. Odgovara se sa da ili ne. Peto pitanje se odnosi na to da li je u poslednje četiri nedelje bolesnik bio limitiran vrstom aktivnosti koju može da obavlja. Takođe se odgovara sa da ili ne. Šesto pitanje se odnosi na to da li je bolesnik u poslednje četiri nedelje imao neki problem sa obavljanjem posla ili svakodnevni aktivnosti, zbog emotivni problema kao što je npr. anksioznost ili depresija, tj. da li je ostvario manje nego

što bi želeo. Odgovara se sa da ili ne. Sedmo pitanje se odnosi na to da li u poslednje četiri nedelje bolesnik obavlja posao ili aktivnosti manje pažljivo nego što bi želeo zbog emotivnih problema. Takođe se odgovara sa da ili ne. Osmo pitanje se odnosi na to koliko bol ometa uobičajene bolesnikove aktivnosti u toku poslednje četiri nedelje. Ponuđeni odgovori su: 1) ne uopšte, 2) malo, 3) umereno, 4) mnogo, 5) izuzetno mnogo. Deveto, deseto i jedanaesto pitanje se odnose na to kako se bolesnik osećao tokom prethodne četiri nedelje, tj. koliko se vremena tokom poslednje četiri nedelje osećao smireno (deveto pitanje), imao puno energije (deseto pitanje) i osećao se neraspoločeno (jedanaesto pitanje). Na sva ova tri pitanja ponuđeni odgovori su: 1) sve vreme, 2) većinu vremena, 3) dobar deo vremena, 4) umereno, 5) uglavnom ne i 6) uopšte ne. Poslednje, dvanaesto pitanje se odnosi na to koliko su bolesnika u poslednje četiri nedelje fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ograničavali u socijalnim aktivnostima. Ponuđeni odgovori su: 1) sve vreme, 2) većinu vremena, 3) neko vreme, 4) manji deo vremena, 5) uopšte ne. Nakon što su pacijenti dali odgovore na postavljena pitanja, korišćen je online kalkulator koji izražunava ukupni, tj. zbirni fizički (*physical component summary-PCS*) i mentalni skor (*mental component summary-MCS*). Zbirni skorovi se izračunavaju tako što sumiraju rezultate osam domena i vrši se korekcija težinskim faktorom koji je izveden iz uzorka američke opšte populacije (257,258,259). Dobijeni skorovi mogu imati vrednost od 0-100, s tim što veće vrednosti skorova ukazuju na bolji kvalitet života.

3.5. Hirurška tehnika

Operacije su planirane prema mestu primarnog rascepa na CT nalazu. Ekstenzivnost procedure zavisi od zahvaćenosti aorte i mesta primarnog rascepa. Odmah po postavljanju

dijagnoze, plasiraju se dve venske i dve arterijske linije, kao i centralna venska linija. Operacije disekcije aorte se izvode u opštoj anesteziji.

Pristup se izvodi kroz medijanu sternotomiju. Arterijska kanulacija je vršena kroz desnu aksilarnu arteriju, *truncus brachiocephalicus* ili femoralnu arteriju. *Truncus brachiocephalicus* je kanilisan uz pomoć Dacron grafta 8 mm sa 5-0 Prolene koncem. Ako je korišćena desna aksilarnu arteriju, Dacron graft 8 mm je anastomoziran na krvni sud sa 5-0 Prolene koncem i, ako je potrebno, umetnuta je kanila veličine 19 ili 21 french-a u graft i fiksirana. Femoralna arterija je kanilisana sa arterijskom kanilom od 19–23 french-a, koristeći Seldinger tehniku, ili direktno otvaranjem krvnog suda, koji je zatvoren sa 6-0 Prolene koncem nakon dekanulacije. Korišćena je hladna kristaloidna St. Thomas kardioplegija za postizanje kardioplegičnog zastoja.

Pre kanulacije i uspostavljanja kardiopulmonalnog bajpasa (KPB), primenjen je bolus nefractionisanog heparina u količini od 300–400 IU po kilogramu telesne mase da bi se postiglo aktivirano vreme koagulacije (ACT) duže od 460 s. Nakon započinjanja sistemskog hlađenja na KPB, obično se vent kateter plasira u levu komoru preko desne gornje plućne vene. Nakon započinjanja KPB, klemuje se aorta, identifikuje mesto primarnog rascepa, učini resekcija zahvaćenog segmenta i ordinira rastvor kardioplegije direktno u ostijume koronarnih arterija. Ukoliko postoji značajna aortna insuficijencija, zameni se aortna valvula veštačkom protezom i to mehaničkom ili biološkom, ili se stavi kompozitni graft ili se učini samo resuspenzija komisura, odnosno učini rekonstrukcija valvule. Graft se implantira u ushodnu aortu ili luk u zavisnosti od zahvaćenosti aorte.

Procedura se radi u uslovima hipotermije. Koristile su se umerena (24–28°C) i duboka hipotermija (18°C) zajedno sa anterogradna cerebralnom perfuzijom (ACP), ukoliko je bilo moguće. Anterogradna cerebralna perfuzija je izvedena preko desne aksilarne arterije ili *truncus brachiocephalicus-a* ili sa posebnim samoinflacionim kateterima umetnutim u supraaortne grane u slučaju femoralne kanulacije. Tokom ACP-a, KPB protok je bio 10 mL/kg. Ako je izvršena Bentall operacija, korišćen je kompozitni graft sa mehaničkom aortnom valvulom. U slučaju rekonstrukcije aorte, korišćen je Dacron tubularni graft ako je

primenjena Carrelova metoda za reimplantaciju grana aorte, ili graft sa granama (JOTEC GmbH, Hechingen, Nemačka) ako su grane zasebno reimplantirane.

Prema lokalnom protokolu, glavni cilj operacije, bio je isključivanje primarnog rascepa intime. Odluku o obimu rekonstrukcije aorte donosi hirurški tim na osnovu CT nalaza i intraoperativnog nalaza. Odluka o rekonstrukciji aortnog luka donošena je u slučajevima kada je rascep intime lokalizovan u tom području. Ovaj pristup se takođe koristio ako je disekcija ozbiljno zahvatila tu zonu ili ako su supraaortne grane, kao i sam aortni luk, bile proširene preko 5 cm. Pored toga, starost pacijenta i ozbiljni komorbiditeti, kao i loše opšte stanje pacijenta, uzimani su u obzir prilikom određivanja obima operacije.

3.6. Statistička analiza

Deskriptivne statističke analize su korišćene za ispitivanje osnovnih demografskih karakteristika bolesnika, kliničkih karakteristika i ishoda lečenja. Grafičke i matematičke metode testiraju normalnost distribucije. Prema potrebi, kontinuirane varijable su predstavljene kao srednje vrednosti sa standardnim devijacijama ili medijanama. Kategoričke varijable su predstavljene kao brojevi i procenti. Razlike između grupa analizirane su korišćenjem Studentovog t-testa za kontinuirane varijable (ili Mann-Whitney testa) i Pirsonovog hi-kvadrat testa za kategoričke varijable. Analiza preživljavanja vršena je primenom Kaplan-Majer metode, a grupe su poređene pomoću log-rank testa. Takođe, Kaplan-Majer krive preživljavanja su skraćene u vremenskoj tački praćenja kada je najmanje 10% pacijenata još uvek bilo u opasnosti, kako bi se izbegla pogrešna vizuelna interpretacija (260). Nivo značajnosti je postavljen na 0.05, a sva testiranja su dvostrana. Statistička analiza je vršena korišćenjem *IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0.* (Armonk, NY, USA).

4. REZULTATI

4.1. Demografske i preoperativne karakteristike

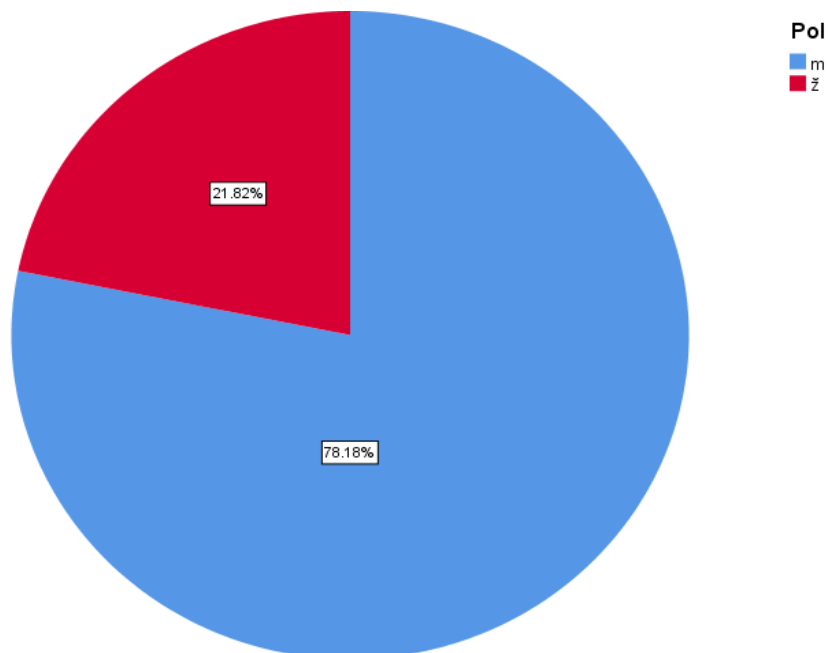
U periodu između januara 2012. godine i decembra 2016. godine, ukupno 180 pacijenata je operisano na Klinici za kardiohirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije nakon postavljanja dijagnoze akutne disekcije aorte tip A. Tokom perioda praćenja 10 pacijenata je izgubljeno, dok je 5 pacijenata odbilo učešće u istraživanju.

Kod ukupno 165 pacijenata sa disekcijom aorte, prosečna starost iznosila je $58,3 \pm 9,9$ godina, dok je prosečan indeks telesne mase (BMI) bio $28,4 \pm 4,6$ kg/m². Većinu pacijenata činili su muškarci 129 (78.2%), dok je žena bilo 36 (21.8%), grafikon 2. Najveći broj pacijenata imao je disekciju tipa I (DeBakey) (149, 90.3%), dok je disekciju tipa II imalo 13 pacijenata (7.9%), a svega 3 pacijenta su imala penetrantni aterosklerotski ulkus (1.8%), grafikon 3. Aneurizma je bila prisutna kod 44 pacijenta (26.7%).

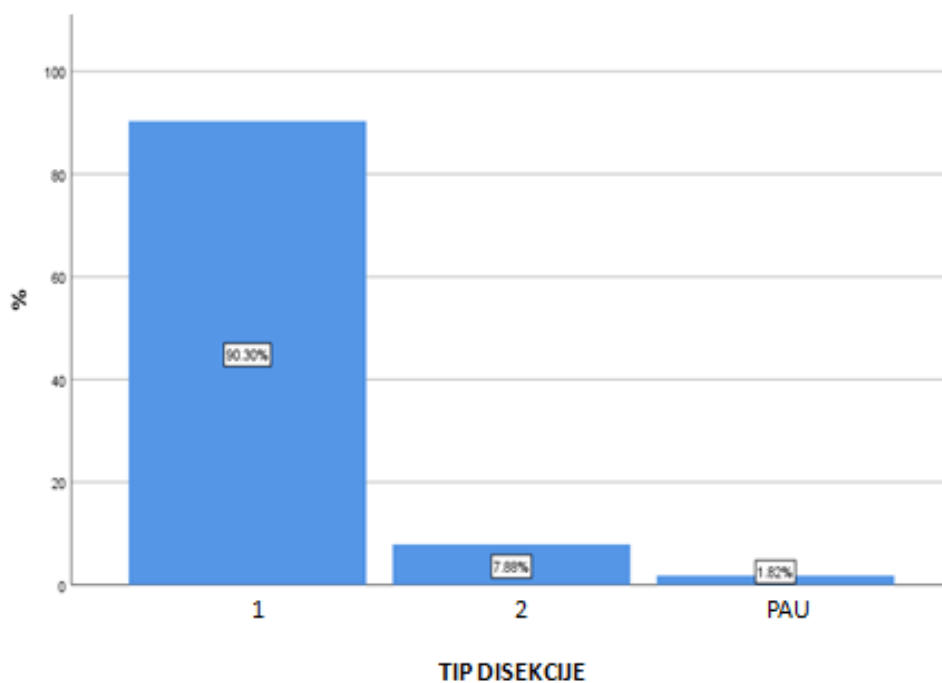
Tabela 16. Osnovne karakteristike pacijenata sa disekcijom aorte

<i>Osnovne karakteristike pacijenata</i>		n=165
Starost		58.3±9.9
BMI		28.4 ±4.6
Pol	m	129 (78.2)
	ž	36 (21.8)
Tip disekcije	I	149 (90.3)
	II	13 (7.9)
	PAU	3 (1.8)
Aneurizma		44 (26.7)

n (%), BMI-“body mass index”, PAU-penetrantni aterosklerotski ulkus, m-muškarci, ž-žene



Grafikon 2. Distribucija pacijenata prema polu



Grafikon 3. Distribucija pacijenata prema tipu disekcije (PAU- penetrantni aterosklerotski ulkus)

Najčešći komorbiditet među pacijentima bila je arterijska hipertenzija, prisutna kod 115 pacijenata (69.7%). Dijabetes melitus bio je prisutan kod 9 pacijenata (5.5%), dok je hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) dijagnostikovana kod 14 pacijenata (8.5%). Atrijalna fibrilacija bila je prisutna kod 19 pacijenata (11.5%). Prethodna kardiohirurška operacija evidentirana je kod 4 pacijenta (2.4%), a koronarna bolest bila je prisutna kod 10 pacijenata (6.1%). Najznačajniji komorbiditeti kod pacijenata sa disekcijom aorte prikazani su u tabeli 17.

Tabela 17. Komorbiditeti kod pacijenata sa disekcijom aorte

<i>Komorbiditeti</i>	n=165
Arterijska hipertenzija	115 (69.7)
Diabetes melitus	9 (5.5)
Hronična opstruktivna bolest pluća	14 (8.5)
Atrijalna fibrilacija	19 (11.5)
Prethodna kardiohiruška operacija	4 (2.4)
Koronarna bolest	10 (6.1)

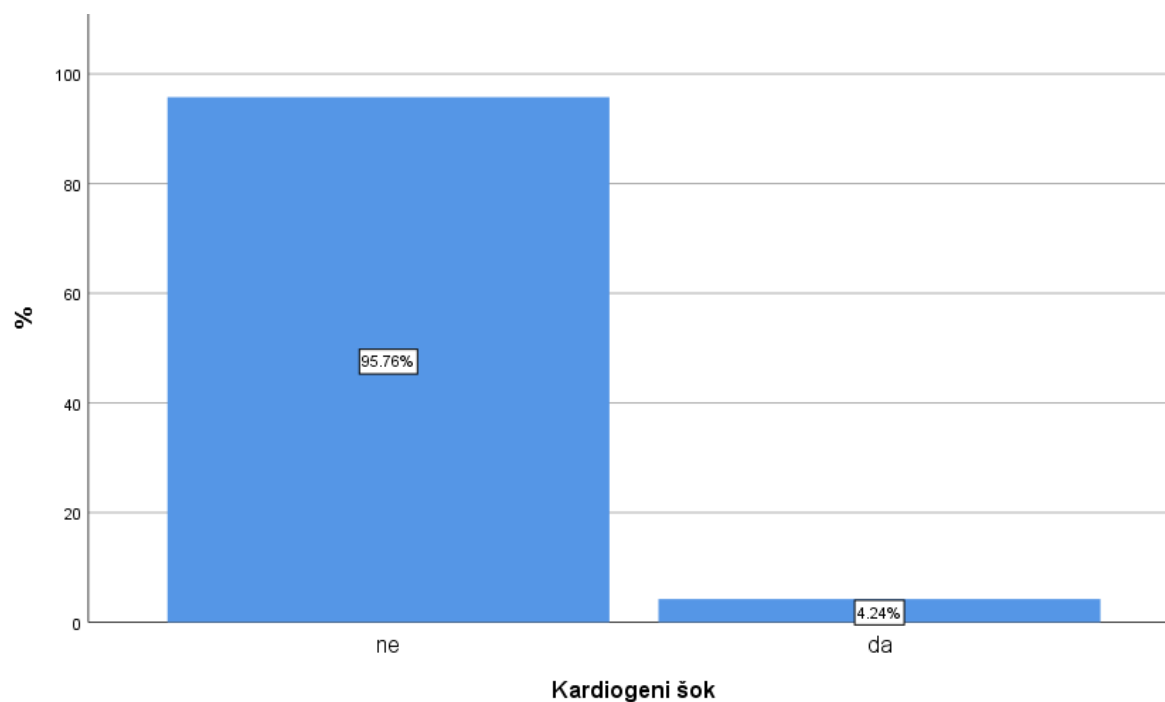
n (%)

Osnovne preoperativne komplikacije prikazane su u tabeli 18. Ukupno 7 pacijenata (4.2%) je primljeno u kardiogenom šoku, 8 pacijenata (4.8%) u srčanoj tamponadi, na inotropnoj potpori preoperativno su bila 3 pacijenta (1.8%), a na mehaničkoj ventilaciji 5 pacijenata (3%). Preoperativno je neurološki deficit imalo 8 pacijenata (4.8%) i to plegiju 6 pacijenata (3.6%), parezu 2 pacijenta (1.2%), dok su u stanju kome primljena 2 pacijenta (1.2%).

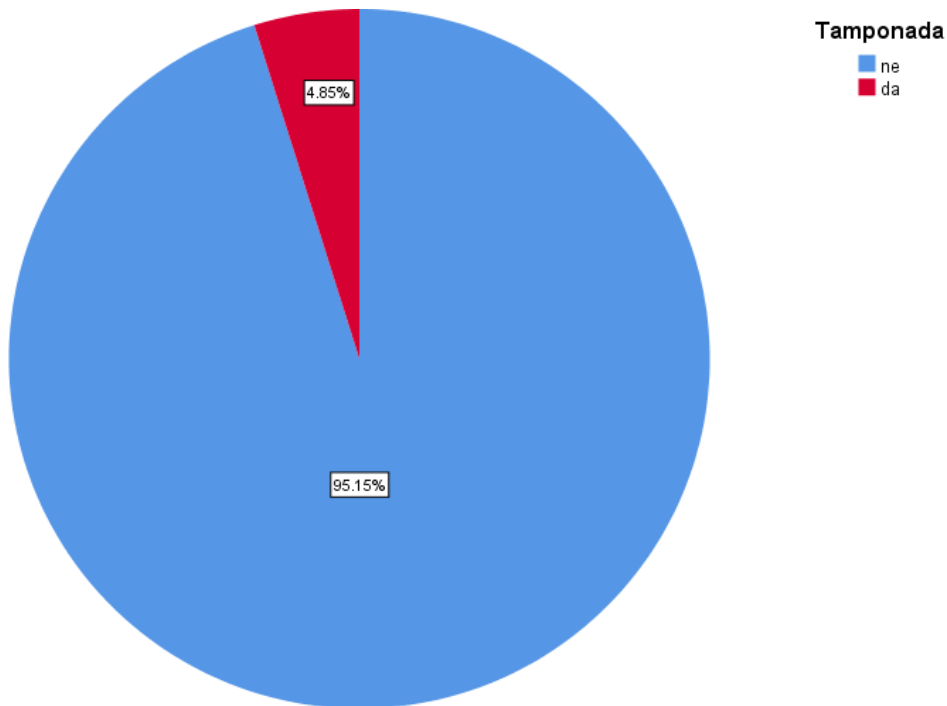
Table 18. Preoperativne komplikacije kod pacijenata sa disekcijom aorte

<i>Preoperativne komplikacije</i>	n=165
Kardiogeni šok	7 (4.2)
Tamponada	8 (4.8)
Inotropna podrška	3 (1.8)
Mehanička ventilacija	5 (3.0)
Neurološki deficit (svi)	8 (4.8)
Plegija	6 (3.6)
Pareza	2 (1.2)
Koma	2 (1.2)

n (%)



Grafikon 4. Distribucija kardiogenog šoka



Grafikon 5. Distribucija srčane tamponade

4.2. Intraoperativne karakteristike

Rezultati intraoperativnih karakteristika kod pacijenata sa disekcijom aorte prikazani su u tabeli 19. Zamena aortne valvula uz interpoziciju grafa učinjena je kod 94 pacijenta (57%). Veštačka valvula je implantirana kod 49 pacijenata. Većini pacijenata je implantirana mehanička valvula (98%), dok je samo jednom pacijentu implantirana biološka valvula (2%). Resuspenzija komisura zbog aortne regurgitacije učinjena je kod 14 pacijenata (8.5%). Hirurška revaskularizacija miokarda (CABG) učinjena je kod 10 pacijenata (6.1%). Najčešće korišćeno mesto arterijske kanulacije bio je *truncus brachiocephalicus* i to kod 103 pacijenata (62.4%), zatim femoralna arterija kod 21.2% pacijenata (ukupno 35 pacijenta), dok je desna aksilarna arterija korišćena kod 16.4% (27 pacijenata).

Tabela 19. Intraoperativne karakteristike kod pacijenata sa disekcijom aorte

<i>Intraoperativne karakteristike</i>		n=165
Zamena aortne valvule + interpozicija grafta		94 (57)
Resuspenzija komisura		14 (8.5)
Tip valvule	mehanička	48 (98)
	biološka	1 (2)
Hirurška revaskularizacija miokarda		10 (6.1)
Mesto kanulacije	femoralna arterija	35 (21.2)
	desna aksilarna arterija	27 (16.4)
	truncus brachiocephalicus	103 (62.4)

n (%)

4.3. Postoperativne komplikacije

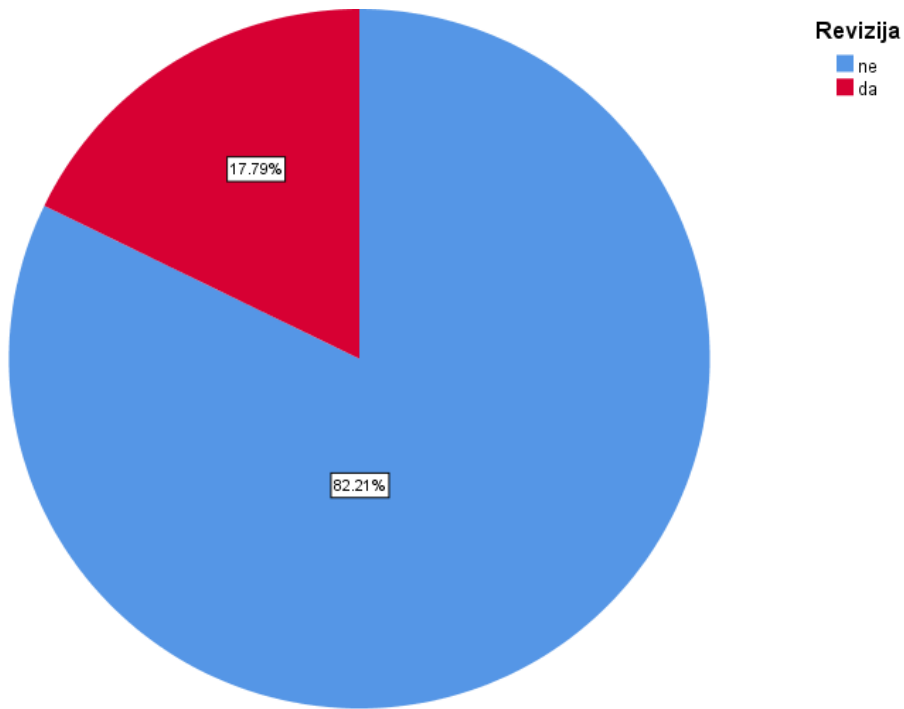
Posmatrajući postoperativni period kod pacijenata sa disekcijom aorte, zabeležene su različite komplikacije (tabela 20), uključujući reviziju hemostaze zbog krvarenja kod 29 pacijenata (17.8%), akutnu bubrežnu insuficijenciju kod 23 pacijenta (14.1%), dijaliza je zabeležena kod 10 pacijenata (6.1%), neurološki deficit kod 18 pacijenata (11%), plegija kod 9 pacijenata (5.5%), pareza kod 8 pacijenata (4.9%), cerebrovaskularni insult (CVI) kod 16 pacijenata (9.6%), koma kod 10 pacijenata (6.1%), pneumonija kod 7 pacijenata (4.3%), sepsa kod 33 pacijenta (20.2%), infekcija rane kod 3 pacijenta (1.8%), periferna ishemija kod 5 pacijenata (3.1%), gastrointestinalno krvarenje kod 11 pacijenata (6.7%).

Tabela 20. Postoperativne komplikacije kod pacijenata sa disekcijom aorte

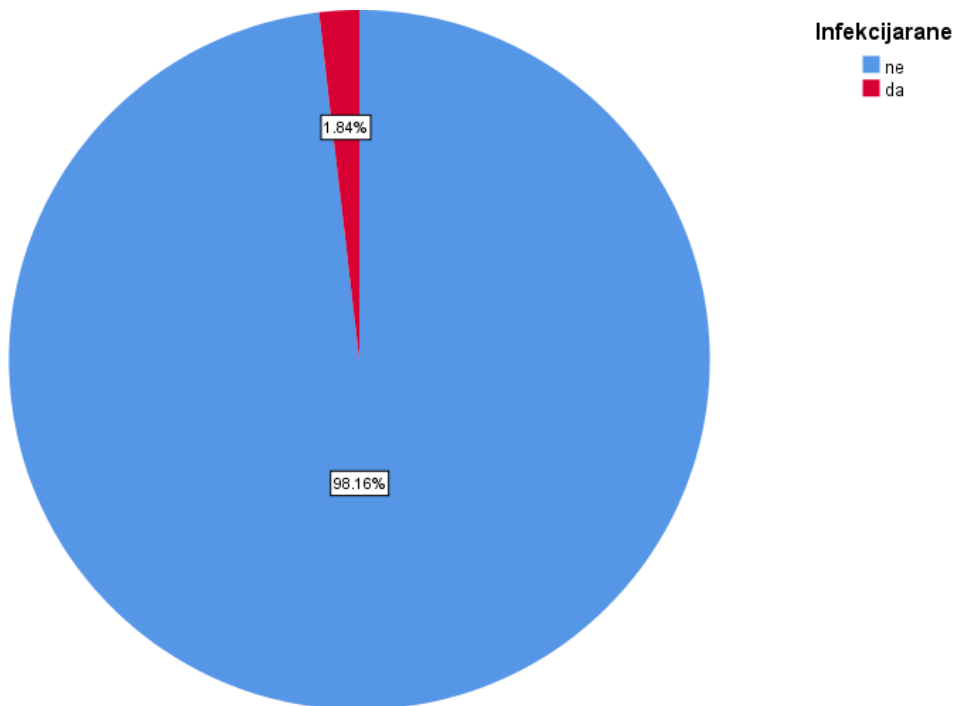
<i>Postoperativne komplikacije</i>	n=165
Revizija hemostaze	29 (17.8)
Akutna bubrežna insuficijencija	23 (14.1)
Dijaliza	10 (6.1)
Neurološki deficit	18 (11)
Plegija	9 (5.5)
Pareza	8 (4.9)
CVI	16 (9.6)
Koma	10 (6.1)
Pneumonija	7 (4.3)
Sepsa	33 (20.2)
Infekcija	3 (1.8)
Periferna ishemija	5 (3.1)
GIT krvarenje	11 (6.7)
<i>Komplikacije tokom perioda praćenja</i>	
Reoperacija	14 (12.9)
Kardiovaskularni događaj	18 (16.7)
Neurološki događaj	3 (2.8)

n (%); CVI-cerebrovaskularni insult, GIT-gastrointestinalni trakt

Prosečna dužina praćenja bila je 75,6 meseci (1-108 meseci). Tokom tog perioda, 14 pacijenta je ponovo operisano (12.9%), kardiovaskularni događaj je zabeležen kod 18 pacijenata (16.7%), a neurološki događaj kod 3 pacijenta (2.8%).



Grafikon 6. Distribucija revizije hemostaze zbog krvarenja



Grafikon 7. Distribucija infekcije rane

4.4. Demografske i preoperativne karakteristike prema grupama

Osnovne karakteristike pacijenata sa disekcijom aorte prikazane su u tabeli 21 prema grupama koje su podvrgnute zameni ascendentne aorte (n=108) i „hemiarch“ i „arch“ procedurama (n=57).

Prosečna starost pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte iznosila je 58.3 ± 9.7 godina, dok je u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama iznosila 58.1 ± 10.4 godina, što nije statistički značajna razlika ($p = 0.906$). Slična situacija je i sa indeksom telesne mase, koji je bio 28.5 ± 4.2 u prvoj grupi i 28.1 ± 5.0 u drugoj grupi ($p = 0.682$). U odnosu na polnu distribuciju, 87 (80.6%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte bili su muškarci, dok je u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama bilo 42 (73.7%) muškaraca. Žena je bilo 21 (19.4%) u prvoj grupi i 15 (26.3%) u drugoj grupi, što takođe nije predstavljalo statistički značajnu razliku ($p = 0.310$). Tip disekcije je bio dominantno tip I (De Bakey), sa 98 (90.7%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i 51 (89.5%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama. Tip II disekcije je zabeležen kod 9 (8.3%) i 4 (7%) pacijenata, respektivno. PAU je bio najmanje zastupljen, sa 1 (0.9%) pacijentom u prvoj grupi i 2 (3.5%) pacijenta u drugoj grupi ($p = 0.483$). Aneurizma je bila prisutna kod 31 (28.7%) pacijenta u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 13 (22.8%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama, bez statistički značajne razlike između grupa ($p = 0.415$).

Tabela 21. Osnovne karakteristike pacijenata sa disekcijom aorte prema grupama

		Zamena ascendentne aorte	Hemiarch i arch	p
		n=108	n=57	
Starost		58.3±9.7	58.1±10.4	0.906
BMI		28.5 ±4.2	28.1 ±5.0	0.682
Pol	m	87 (80.6)	42 (73.7)	0.310
	ž	21 (19.4)	15 (26.3)	
Tip disekcije	I	98 (90.7)	51 (89.5)	0.483
	II	9 (8.3)	4 (7)	
	PAU	1 (0.9)	2 (3.5)	
Aneurizma		31 (28.7)	13 (22.8)	0.415

n (%), p<0.05 se smatra statistički značajnim; BMI- "body mass index", PAU-penetrantni aterosklerotski ulkus, m-muškarci, ž-žene

Komorbidity kod pacijenata sa disekcijom aorte prikazani su u tabeli 22 prema grupama koje su podvrgnute zameni ascendentne aorte (n=108) i „hemiarch“ i „arch“ procedurama (n=57). Ukupno je 78 (72.2%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte imalo komorbiditete, dok je u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama komorbiditete imalo 37 (64.9%) pacijenata. Arterijska hipertenzija je bila prisutna kod 5 (4.6%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 4 (7%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama, bez statistički značajne razlike (p = 0.331). Dijabetes melitus je zabeležen kod 9 (8.3%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 5 (8.8%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama (p = 0.521). Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je bila prisutna kod 15 (13.9%) pacijenata u prvoj grupi i kod 4 (7%) pacijenata u drugoj grupi, što takođe nije predstavljalo statistički značajnu razliku (p = 0.923). Atrijalna fibrilacija je dijagnostikovana kod 4 (3.7%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte, dok nijedan pacijent u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama nije imao ovu komorbiditet (p = 0.189). Prethodnu kardiohiruršku operaciju imalo je 6 (5.6%) pacijenata u prvoj grupi i 4 (7%)

pacijenata u drugoj grupi ($p = 0.141$). Koronarna bolest je bila prisutna kod 87 (80.6%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 42 (73.7%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama ($p = 0.708$).

Tabela 22. Komorbiditeti kod pacijenata sa disekcijom aorte prema grupama

	Zamena ascendentne aorte n=108	Hemiarch i arch n=57	p
Komorbiditeti	78 (72.2)	37 (64.9)	
Arterijska hipertenzija	5 (4.6)	4 (7)	0.331
Dijabetes melitus	9 (8.3)	5 (8.8)	0.521
HOBP	15 (13.9)	4 (7)	0.923
Atrijalna fibrilacija	4 (3.7)	0 (0)	0.189
Prethodna kardiohiruška operacija	6 (5.6)	4 (7)	0.141
Koronarna bolest	87 (80.6)	42 (73.7)	0.708

n (%), $p < 0.05$ se smatra statistički značajnim; HOBP-hronična opstruktivna bolest pluća

Preoperativne komplikacije kod pacijenata sa disekcijom aorte prikazane su prema grupama koje su podvrgnute zameni ascendentne aorte (n=108) i „hemiarch“ i „arch“ procedurama (n=57). Komplikacije su bile različite među grupama, ali bez statistički značajnih razlika. Kardiogeni šok je zabeležen kod 5 (4.6%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 2 (3.5%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama ($p = 0.734$). Tamponada je zabeležena kod 5 (4.6%) pacijenata u prvoj grupi i kod 3 (5.3%)

pacijenata u drugoj grupi ($p = 0.857$). Inotropna podrška je bila potrebna kod 1 (0.9%) pacijenta u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 2 (3.5%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama ($p = 0.238$). Preoperativno, 5 pacijenata (4.6%) u grupi sa zamenom ascendentne aorte je bilo na mehaničkoj ventilaciji, a nijedan pacijent u drugoj grupi ($p = 0.099$). Neurološki deficit je zabeležen kod 6 (5.6%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 2 (3.5%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama ($p = 0.561$). Plegija je zabeležena kod 5 (4.6%) pacijenata u prvoj grupi i kod 1 (1.8%) pacijenta u drugoj grupi ($p = 0.348$). Pareza je zabeležena kod 1 (0.9%) pacijenta u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 1 (1.8%) pacijenta u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama ($p = 0.644$). Preoperativno su u stanju kome primljena 2 (1.9%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte, dok nijedan pacijent u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama ($p = 0.301$).

Tabela 23. Preoperativne komplikacije kod pacijenata sa disekcijom aorte prema grupama

	Zamena ascendente aorte n=108	Hemiarch i arch n=57	p
<i>Komplikacije</i>			
Kardiogeni šok	5 (4.6)	2 (3.5)	0.734
Srčana tamponada	5 (4.6)	3 (5.3)	0.857
Inotropna podrška	1 (0.9)	2 (3.5)	0.238
Mehanička ventilacija	5 (4.6)	0 (0)	0.099
Neurološki deficit (svi)	6 (5.6)	2 (3.5)	0.561
Plegija	5 (4.6)	1 (1.8)	0.348
Pareza	1 (0.9)	1 (1.8)	0.644
Koma	2 (1.9)	0 (0)	0.301

n (%), $p < 0.05$ se smatra statistički značajnim

4.5. Intraoperativne karakteristike prema grupama

Intraoperativne karakteristike kod pacijenata sa disekcijom aorte prikazane su prema grupama koje su podvrgnute zameni ascendentne aorte (n=108) i „hemiarch“ i „arch“ procedurama (n=57) (tabela 24). Mesto kanulacije tokom operacije je bilo različito između grupa. Femoralna arterija je korišćena kod 22 (20.3%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 13 (22.8%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama. Desna aksilarna arterija je korišćena kod 17 (15.7%) pacijenata u prvoj grupi i kod 10 (17.5%) pacijenata u drugoj grupi. *Truncus brachiocephalicus* je korišćen kod 69 (64%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 34 (59.7%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama. Analiza intraoperativnih parametara pokazala je duže vreme na mašini za vantelesni krvotok (CPB) i duže trajanje cirkulatornog aresta u grupi „hemiarch“ i „arch“ procedurama u poređenju sa grupom u kojoj je učinjena samo zamenu ushodne aorte (241 ± 65 min naspram 175 ± 52 min, $p = 0,013$; 34 ± 20 min naspram 20 ± 7 min, $p = 0,015$). Prosečno vreme aortne kleme nije se značajno razlikovalo između ove dve grupe (98 ± 51 min naspram 89 ± 21 min, $p = 0,532$). U obe grupe, cerebralna perfuzija tokom cirkulatornog aresta primenjena je kod preko 70% pacijenata, pri čemu nije primećena statistički značajna razlika (79,6% naspram 77,2%, $p = 0,638$).

Resuspenzija komisura aortne valvule je izvršena kod 14 (13%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte, dok nijedan pacijent u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama nije imao ovu proceduru, što predstavlja statistički značajnu razliku ($p = 0.004$). Što se tiče tipa valvule, većina pacijenata u obe grupe je dobila mehaničku valvulu, 18 (94.7%) u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama i 30 (100%) u grupi sa zamenom ascendentne aorte, bez statistički značajne razlike ($p = 0.204$). Operacija po Bentallu je više rađena u prvoj grupi i to kod 25 pacijenata (23.1%), dok je u drugoj grupi urađena samo kod 10 pacijenata (17.5%), ali ta razlika nije bila statistički značajna ($p = 0.452$). Hirurška revaskularizacija miokarda (CABG) je urađena kod 7 (6.5%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte

i kod 3 (5.3%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama, bez statistički značajne razlike ($p = 0.744$).

Tabela 24. Intraoperativne karakteristike kod pacijenata sa disekcijom aorte prema grupama

		Zamena ascendente aorte n=108	Hemiarch i arch n=57	P
Mesto kanulacije	femoralna arterija	22 (20.3)	13 (22.8)	0.522
	desna aksilarna arterija	17 (15.7)	10 (17.5)	
	truncus brachiocephalicus	69 (64)	34 (59.7)	
Kardiopulmonalni bajpas (min)		175 ± 52	241 ± 65	0.013
Aortna klema (min)		89 ± 21	98 ± 51	0.532
Cirkulatorni arest (min)		20 ± 7	34 ± 20	0.015
Cerebralna perfuzija		86 (79.6)	44 (77.2)	0.638
Resuspenzija komisura		14 (13)	0 (0)	0.004
Tip valvule	mehanička	18 (94.7)	30 (100)	0.204
	biološka	1 (5.3)	0 (0)	
Bentall operacija		25 (23.1)	10 (17.5)	0.452
CABG		7 (6.5)	3 (5.3)	0.744

n (%), $p < 0.05$ se smatra statistički značajnim; CABG - "coronary artery bypass grafting"

4.6. Postoperativne komplikacije prema grupama

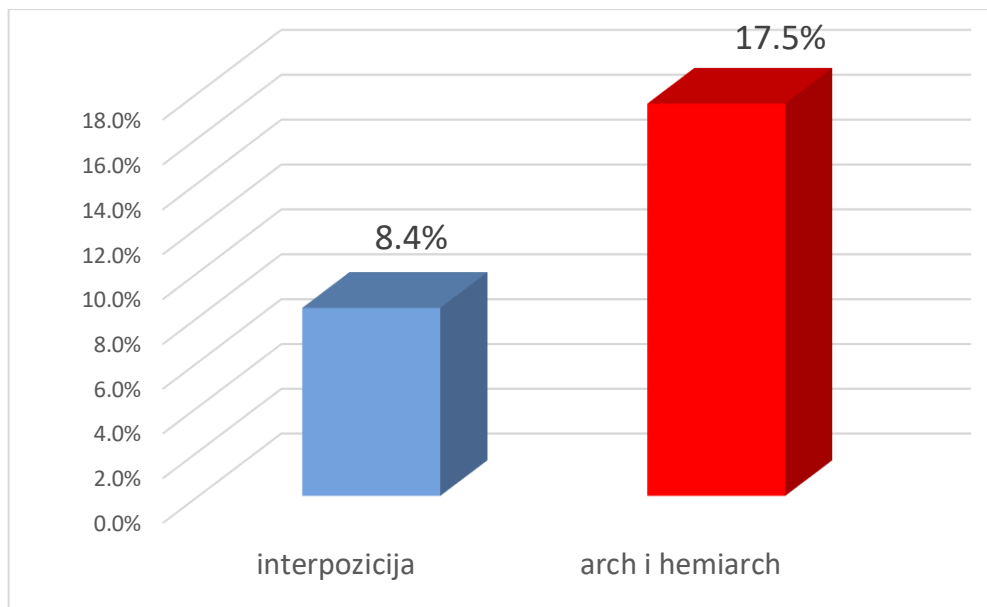
Postoperativne komplikacije kod pacijenata sa disekcijom aorte su analizirane prema grupama koje su podvrgnute zameni ascendentne aorte (n=108) i „hemiarch“ i „arch“

procedurama (n=57). Revizija hemostaze zbog krvarenja je bila potrebna kod 23 (21.5%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 6 (10.7%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama (p = 0.087). Akutna bubrežna insuficijencija je zabeležena kod 14 (13.1%) pacijenata u prvoj grupi i kod 9 (16.1%) pacijenata u drugoj grupi (p = 0.603). Dijaliza je bila potrebna kod 6 (5.6%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 4 (7.1%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama (p = 0.698). Neurološki deficit je zabeležen kod 9 (8.4%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 10 (17.5%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama, razlika je statistički značajna (p = 0.045). Plegija je zabeležena kod 6 (5.6%) pacijenata u prvoj grupi i kod 3 (5.4%) pacijenta u drugoj grupi (p = 0.947). Pareza je zabeležena kod 3 (2.8%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 5 (8.9%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama (p = 0.086). Cerebrovaskularni insult (CVI) je zabeležen kod 7 (6.5%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 9 (14.3%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama, razlika je statistički značajna (p = 0.031). Koma je zabeležena kod 3 (2.8%) pacijenata u prvoj grupi i kod 7 (12.5%) pacijenata u drugoj grupi, sa statistički značajnom razlikom (p = 0.014). Pneumonija je zabeležena kod 3 (2.8%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 4 (7.1%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama (p = 0.194). Sepsa je zabeležena kod 21 (19.6%) pacijenata u prvoj grupi i kod 12 (21.4%) pacijenata u drugoj grupi (p = 0.786). Infekcija rane je zabeležena kod 3 (2.8%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte, dok nijedan pacijent u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama nije imao ovu komplikaciju (p = 0.206). Periferna ishemija je zabeležena kod 3 (2.8%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 2 (3.6%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama (p = 0.787). Gastrointestinalno krvarenje (GIT krvarenje) je zabeleženo kod 7 (6.5%) pacijenata u prvoj grupi i kod 4 (7.1%) pacijenata u drugoj grupi (p = 0.885).

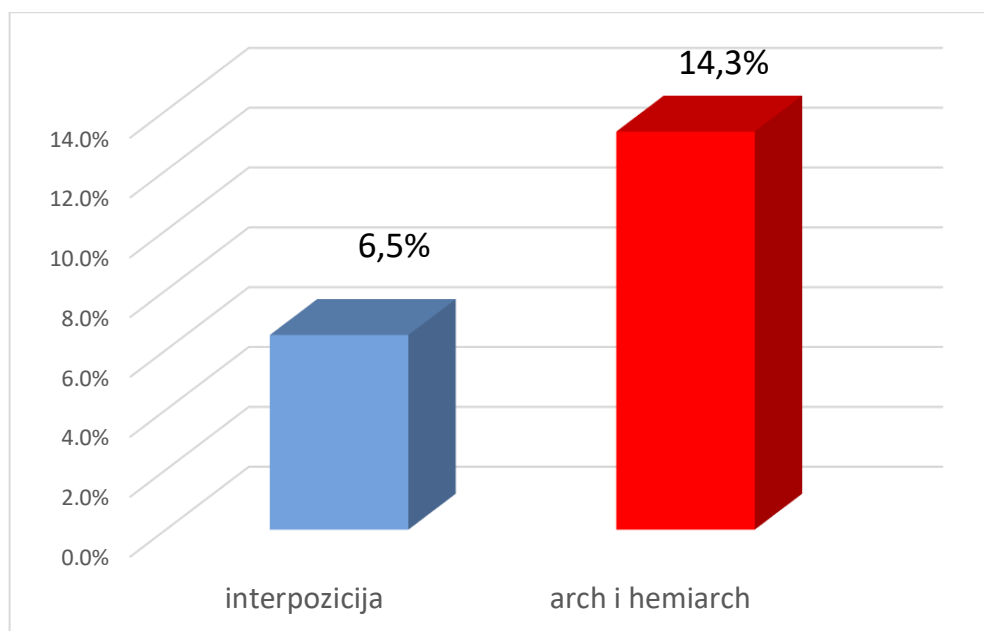
Tabela 25. Postoperativne komplikacije kod pacijenata sa disekcijom aorte prema grupama

	Zamena ascendente aorte n=108	Hemiarch i arch n=57	P
<i>Postoperativne komplikacije</i>			
Revizija hemostaze	23 (21.5)	6 (10.7)	0.087
Akutna bubrežna insuficijencija	14 (13.1)	9 (16.1)	0.603
Dijaliza	6 (5.6)	4 (7.1)	0.698
Neurološki deficit	9 (8.4)	10 (17.5)	0.045
Plegija	6 (5.6)	3 (5.4)	0.947
Pareza	3 (2.8)	5 (8.9)	0.086
CVI	7 (6.5)	9 (15.7)	0.031
Koma	3 (2.8)	7 (12.5)	0.014
Pneumonija	3 (2.8)	4 (7.1)	0.194
Sepsa	21 (19.6)	12 (21.4)	0.786
Infekcija rane	3 (2.8)	2 (3.5)	0.206
Periferna ishemija	3 (2.8)	2 (3.6)	0.787
GIT krvarenje	7 (6.5)	4 (7.1)	0.885
<i>Komplikacije tokom perioda praćenja</i>			
Reoperacija	10 (9.2)	4 (7.1)	0.354
Kardiovaskularni događaj	10 (13.2)	8 (25)	0.132
Neurološki događaj	2 (2.6)	1 (3.1)	0.887

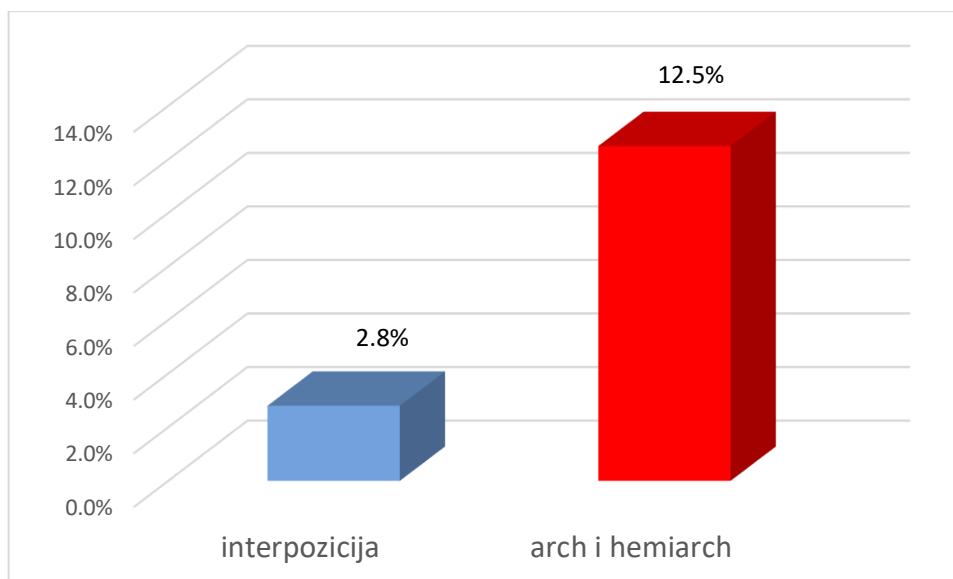
n (%), p<0.05 se smatra statistički značajnim; CVI –cerebrovaskularni insult, GIT- gastrointestinalni trakt



Grafikon 8. Učestalost neurološkog deficita prema grupama



Grafikon 9. Učestalost moždanog udara prema grupama



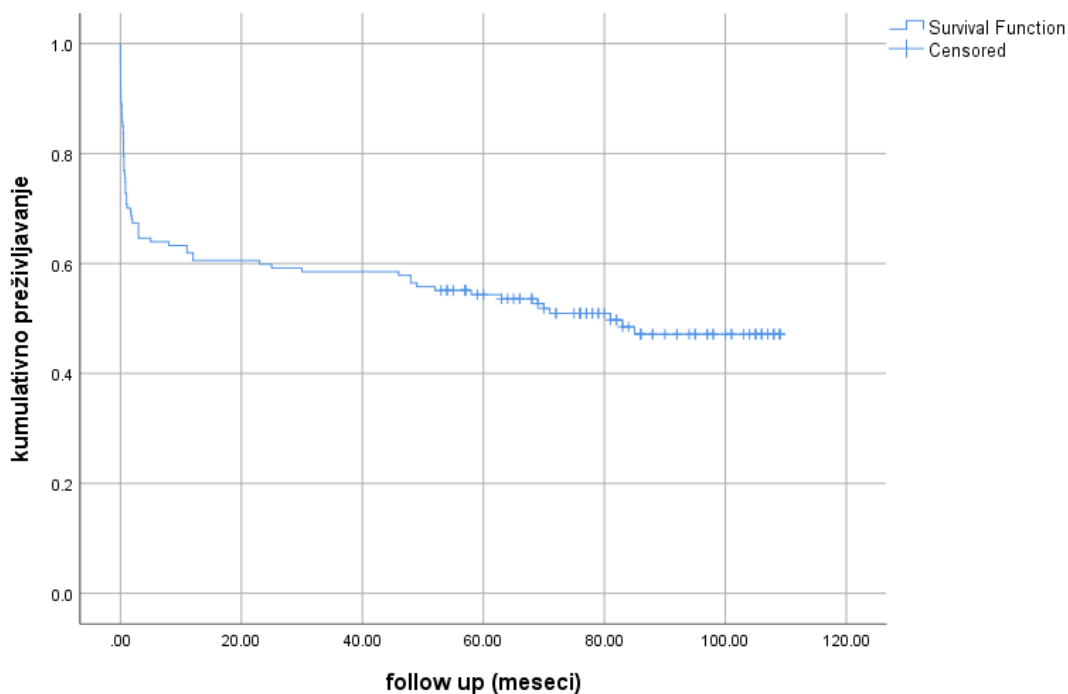
Grafikon 10. Učestalost kome prema grupama

4.7. Dugoročno praćenje

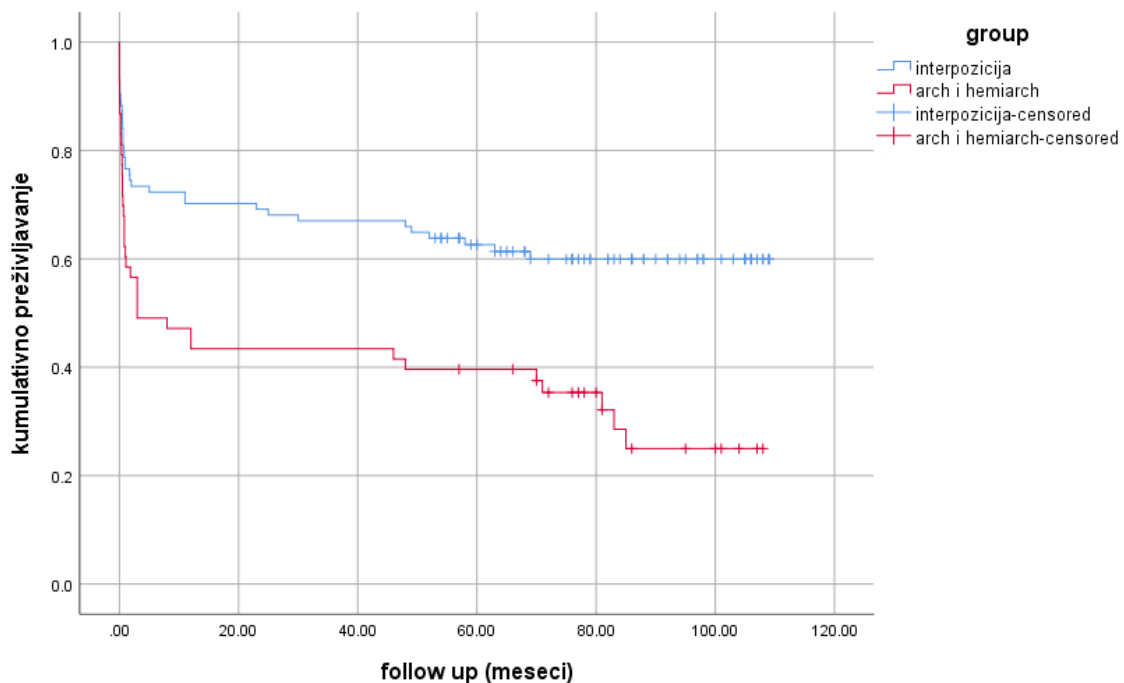
Tokom perioda praćenja reoperacija je bila potrebna kod 10 (9.2%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte, dok u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama 4 pacijenta (7.1%) ($p = 0.354$). Kardiovaskularni događaji su zabeleženi kod 10 (13.2%) pacijenata u grupi sa zamenom ascendentne aorte i kod 8 (25%) pacijenata u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama ($p = 0.132$). Neurološki događaji su zabeleženi kod 2 (2.6%) pacijenata u prvoj grupi i kod 1 (3.1%) pacijenta u drugoj grupi ($p = 0.887$).

Za ukupnu populaciju, srednja vrednost vremena preživljavanja iznosila je 77.543 (95% CI 69.303 - 85.603) (grafikon 11), 8 pacijenata (4.8%) je umrlo tokom hirurške procedure, a 36 pacijenata (21.8%) tokom hospitalizacije.

Prosečno preživljavanje u grupi pacijenata sa interpozicijom grafta u ushodnu aortu iznosilo je 89,651 (81,242–98,061) meseci, dok je u grupi “hemiarch” i “arch” iznosilo 54,801 (40,053–69,548) meseci; razlika između ovih grupa bila je značajna (log-rank test $p < 0,001$), grafikon 12.



Grafikon 11. Ukupno preživljavanje za sve pacijente



Grafiikon 12. Kumulativno preživljavanje prema grupama

Prediktori za mortalitet prikazani su u tabeli 26. Multivarijantni činioci značajno povezani sa povećanim mortalitetom bili su starost (HR=1.090, 95% CI=1.052-1.131, $p<0.001$), grupa „hemiarch“ i „arch“ (HR=3.446, 95% CI=1.848-6.426, $p<0.001$), prisustvo koronarne bolesti (HR=6.340, 95% CI=2.810-14.095, $p<0.001$), revizija hemostaze zbog krvarenja (HR=2.2014, 95% CI=1.011-4.807, $p=0.047$), akutna bubrežna insuficijencija (HR=2.749, 95% CI=1.153-6.152, $p=0.023$), dijaliza (HR=4.530, 95% CI=1.377-14.989, $p=0.013$), cerebrovaskularni insult (HR=3.590, 95% CI=1.646-7.829, $p=0.001$), koma (HR=16.214, 95% CI=5.252-50.058, $p<0.001$), pneumonija (HR=5.277, 95% CI=2.054-13.5861, $p<0.001$), i sepsa (HR=2.046, 95% CI=1.043-4.013, $p=0.037$).

Tabela 26. Cox regresiona analiza multivarijantnih činitelja značajno povezanih sa mortalitetom

<i>Prediktori mortaliteta</i>	HR	95.0% CI		p
		Donja	Gornja	
Starost	1.090	1.052	1.131	<0.001
Koronarna bolest	6.340	2.851	14.095	<0.001
Grupa ("hemiarch" i "arch")	3.446	1.848	6.426	<0.001
Revizija hemostaze	2.204	1.011	4.807	0.047
Akutna bubrežna insuficijencija	2.749	1.153	6.552	0.023
Dijaliza	4.530	1.377	14.898	0.013
Pareza	2.568	1.005	6.560	0.049
Cerebrovaskularni insult	3.590	1.646	7.829	0.001
Koma	16.214	5.252	50.058	<0.001
Pneumonija	5.277	2.054	13.561	0.001
Sepsa	2.046	1.043	4.013	0.037

p<0.05 se smatra statistički značajnim

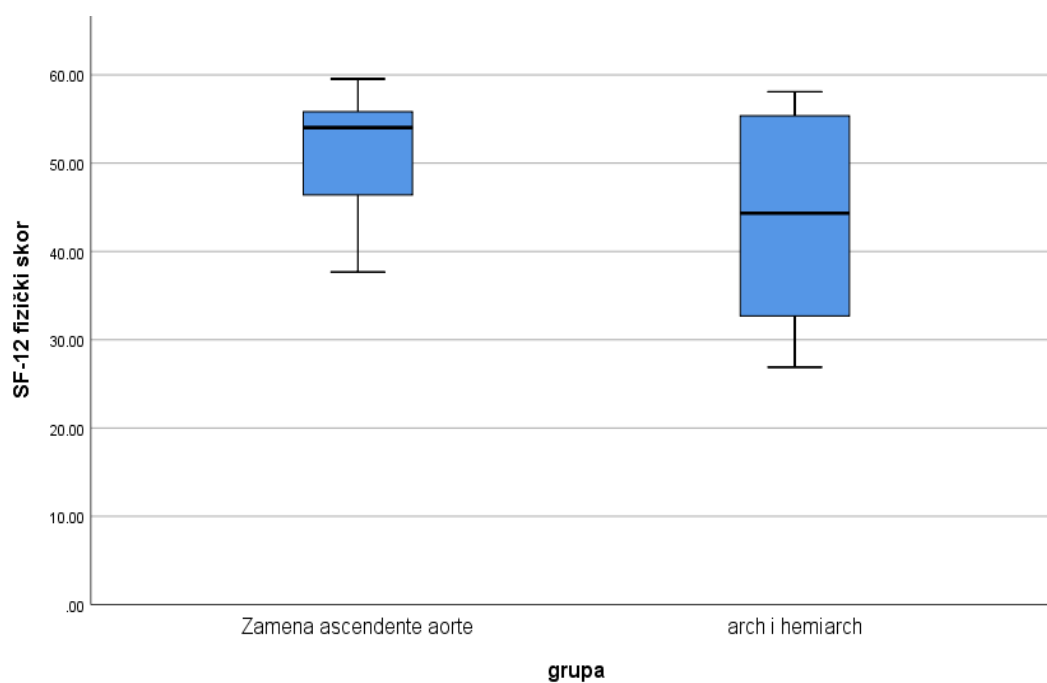
4.9. Kvalitet života

Tokom praćenja, SF-12 fizički i mentalni skorovi su dobijeni od 135 pacijenata (81.1%). Srednji SF-12 fizički skor iznosio je 50.1 ± 7.3 u grupi pacijenata sa zamenom ascendentne aorte, dok je u grupi sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama iznosio 44.0 ± 11.9 , što je bilo statistički značajno ($p = 0.017$). Takođe, srednji SF-12 mentalni skor bio je viši (52.3 ± 7.3) u grupi pacijenata sa zamenom ascendentne aorte u poređenju sa grupom sa „hemiarch“ i „arch“ procedurama (47.1 ± 12.8), što je dostiglo statističku značajnost ($p = 0.032$).

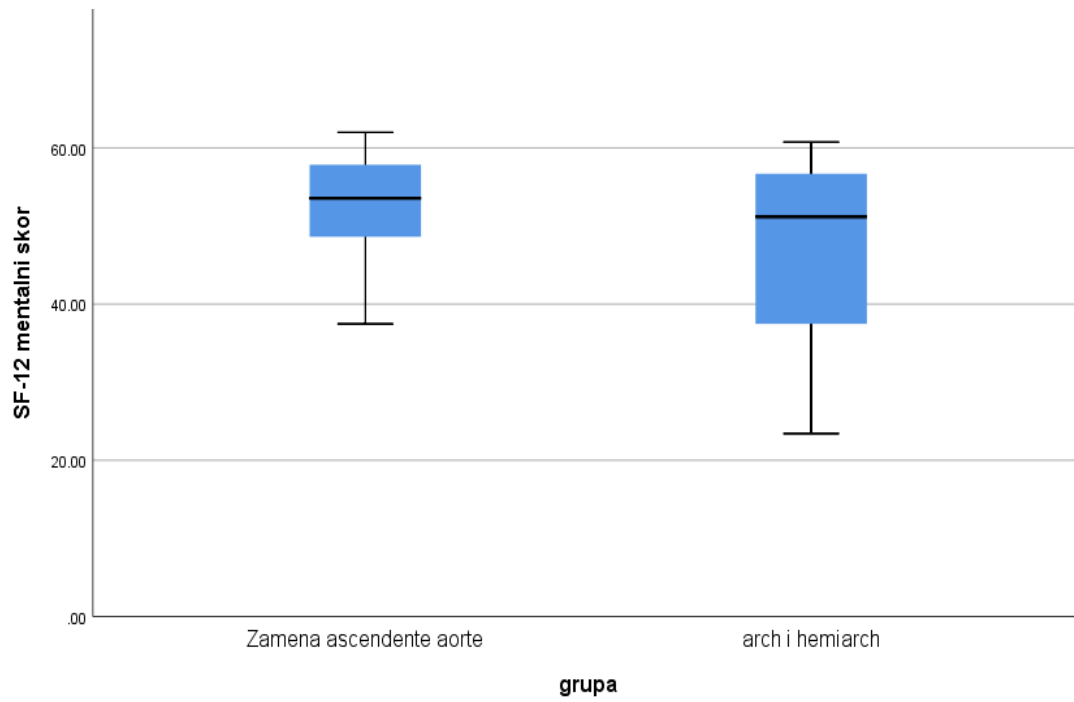
Tabela 27. Kvalitet života prema grupama

SF-12 skor	Zamena ascendentne aorte (n=108)	Hemiarch i arh (n=57)	p-vrednost
SF-12 fizički skor	50.1 ± 7.3	44.0 ± 11.9	0.017
SF-12 mentalni skor	52.3 ± 7.3	47.1 ± 12.8	0.032

p<0.05 se smatra statistički značajnim



Grafikon 13. SF-12 fizički skor prema grupama



Grafikon 14. SF-12 mentalni skor prema grupama

5. DISKUSIJA

Akutna disekcija aorte tip A je izuzetno teško oboljenje sa velikim mortalitetom i morbiditetom. Više od polovine pacijenata umre pre dolaska u bolnicu, dok preživeli zahtevaju hitno operativno lečenje koje je visokog rizika. Iako je perioperativni mortalitet smanjen tokom prethodnih decenija, intrahospitalni mortalitet i dalje ostaje veliki i kreće se između 5% i 20% kod relativno stabilnih pacijenata, dok je kod nestabilnih znatno viši i ide do 35% i u najiskusnijim hirurškim centrima (261). Pored toga, ozbiljne komplikacije poput perioperativnog moždanog udara i dalje su prisutne u visokom procentu koji ide do 15% (262). Hirurška korekcija akutne disekcije aorte tipa A jedna je od najizazovnijih i najrizičnijih procedura u oblasti kardiohirurgije, posebno u hitnim slučajevima. Iako je postignut veliki tehnički napredak u prethodnim decenijama, poput upotrebe hipotermijskog cirkulatornog aresta za zaštitu mozga, selektivne cerebralne perfuzije za sigurno produženje vremena aresta, kao i drugih intraoperativnih tehnika za zaštitu organa, rana smrtnost i povrede mozga i dalje ostaju ozbiljne komplikacije kod složenih zahvata (263).

Diskusija o optimalnoj hirurškoj strategiji traje već neko vreme. Proksimalna popravka aorte, koja se odnosi na interpoziciju grafta u ushodnu aortu najčešća je primenjivana hirurška metoda u lečenju disekcija. Ipak, potpuna zamena luka aorte mogla bi smanjiti rizik od formiranja distalnih aneurizmi i kasnijih komplikacija koje uključuju rupturu aorte i ponovnu hirurgiju (264). Dugoročno preživljavanje nakon operacije disekcije aorte tip A varira od 80% u prvih pet godina do 60% u prvih deset godina (265), pri čemu na njega utiču perzistentnost lažnog lumena i distalni aortni događaji kao što su dalje širenje disekcije, ruptura aorte ili visceralna malperfuzija (266). Ipak, zamena celog luka može biti zahtevniji postupak i povezan je sa povećanom ranom smrtnošću i morbiditetom u poređenju sa manje ekstenzivnom procedurom (267).

Mnogi faktori doprinose razvoju disekcije aorte, kao što su starija životna dob, neregulirana hipertenzija, ateroskleroza, bolesti vezivnog tkiva, pušenje, muški pol. Hipertenzija je jedan od najznačajnijih faktora rizika za razvoj disekcije aorte naročito ukoliko nije adekvatno regulirana. U našoj studiji 69,7% bolesnika je imalo hipertenziju. Ovaj rezultat korelira sa podacima iz literature (37, 268). Nard i saradnici su zaključili da je hipertenzija i značajan faktor operativnog mortaliteta (269). Ateroskleroza dovodi do oštećenja endotela koje može doprineti nastanku rascepa intime i razvoju disekcije. Disekcija može da nastane u aneurizmatičkoj aorti, a u našem istraživanju skoro jedna trećina bolesnika je imala aneurizmu aorte.

U ovoj studiji 78,2% bolesnika su bili muškarci. Objašnjenje za veću učestalost muškaraca može biti veća prevalencija faktora rizika kod muškaraca, kao što su hipertenzija, ateroskleroza i pušenje. Međutim, Evangelista A. i saradnici su pokazali da žene sa disekcijom aorte tip A imaju lošiju prognozu i veći mortalitet. Jedan od razloga za to jeste najčešće atipična prezentacija kod žena što dovodi do odlaganja u postavljanju dijagnoze, a samim tim i većeg broja komplikacija i većeg mortaliteta (37). U više od 70% svih disekcija aorte tip A, disekcija se širi distalno (DeBakey tip I) (270). U našoj grupi čak 90,3% uključenih pacijenata je imalo disekciju DeBakey tip I.

Godine su se pokazale kao snažan nezavisni faktor koji utiče na ishod kod akutne disekcije aorte tipa A, dok se strategije lečenja i hirurške metode razlikuju u zavisnosti od starosne grupe. Dugo se smatralo da starija životna dob povećava rizik operacije, što verovatno objašnjava veću stopu konzervativne terapije, naročito kod pacijenata starijih od 70 godina (45). Međutim, kako populacija sve više stari, a hirurške tehnike i perioperativno zbrinjavanje napreduju, podmakla starost više nije kontraindikacija za hiruršku intervenciju kod disekcije aorte tip A, iako u slučaju starijih pacijenata, i sami pacijenti i hirurzi i dalje često biraju konzervativni tretman (271, 272). Dugoročno preživljavanje zavisi od starosti pri dolasku. Ipak, nekoliko studija je identifikovalo starost (posebno > 70 godina) kao faktor povezan sa ranom smrtnošću i morbiditetom, zagovarajući manje agresivan pristup kod pacijenata starijih od ove granice (273). Podaci iz literature pokazuju da se disekcija aorte

najčešće javlja između 60 i 80 godine života (43,44). Interesantno, u našem istraživanju prosečna starost je bila nešto manja i iznosila je $58,3 \pm 9,9$ godina. Razlog za to bi mogao biti odbijanje starijih pacijenata da se operišu i izbor konzervativnog pristupa, ali verovatno i veća učestalost prehospitalne smrtnosti kod starijih bolesnika. Interesantno, istraživanja pokazuju da je prosečna starost pacijenata sa disekcijom aorte tip A u Kini 55 godina, što je deset godina mlađe nego u zapadnim zemljama (270,274). Brojne studije su pokazale da je podmakla starost povezana sa lošijim postoperativnim preživljavanjem, dugoročnim preživljavanjem i lošijim kvalitetom svakodnevnog života (275-277).

Glavni cilj operativnog lečenja kod disekcije aorte tip A jeste isključivanje intimalnog rascepa, koji je najčešće lokalizovan u ushodnom delu aorte. Glavno pitanje koje se postavlja pred hirurge jeste koliko od diseciranog luka treba resecirati (278). Konvencionalni tretman za akutnu disekciju koji podrazumeva zamenu ushodne aorte, ostavlja nishodni deo aorte netaknut, pri čemu se rezidualna disekcija aorte primećuje kod čak 70% pacijenata (279-283). S obzirom na to da preostala disekcija u silaznom delu aorte nosi rizik od progresivne dilatacije i stvaranja aneurizme, naknadna intervencija na nishodnoj aorti može biti neophodna, što može uticati na dugoročne prednosti početne operacije (284-286). U prethodnim studijama, aneurizmalna dilatacija se javila kod 15% do 60% pacijenata u periodu od 10 godina, a čak 25% pacijenata je moralo na drugu operaciju u periodu od 5 do 10 godina (280,281,287). S obzirom na to da patentni lažni lumen predstavlja rizik od formiranja aneurizme u luku, kao i kasniji rizik od ruptуре aorte, nekoliko autora predložilo je agresivan pristup za zamenu dela ili celog aortnog luka (288,289). Međutim, ovaj pristup značajno povećava složenost operacije i produžava njeno trajanje, tako da je optimalni pristup još uvek predmet brojnih diskusija i analiza među kardiohirurzima širom sveta (290). S druge strane, Sabik i saradnici su pokazali da preostala disecirana aorta nije smanjila dugoročno preživljavanje i da je rizik od aneurizmalnih promena i reoperacija bio nizak tokom najmanje 10 godina (291). Dobrilovic i Elefteriades su analizom baze podataka Yale Centra za torakalne aortne bolesti utvrdili da je samo 2% pacijenata moralo biti podvrgnuto reoperaciji zbog dilatacije silazne aorte, uz stopu rasta od samo 0,28 cm godišnje (292). Yang i

saradnici su sprovedeli studiju koja je uključivala više od 400 pacijenata operisanih zbog disekcije aorte tip A. U jednoj grupi su bili pacijenti kojima je učinjena kompletna zamena luka (n = 150), a u drugoj grupi oni koji su lečeni konvencionalnijim pristupom, interpozicija grafta u ushodnu aortu (n = 332) (279). Njihov protokol se sastojao u tome da isključe više od 4 cm aorte nakon intimalnog rascepa, a ukoliko su supraaortne grane bile zahvaćene disekcijom, učinjena je agresivna resekcija supraaortnih grana. Nakon 15 godina praćenja, nisu primetili značajnu razliku u preživljavanju između ove dve grupe operisanih pacijenata (log-rank p = 0.55, 10-godišnje preživljavanje 70% naspram 72%). Takođe, istakli su bolje intrahospitalno preživljavanje u poređenju sa podacima iz IRAD-a, Nemačkog registra za akutnu aortnu disekciju tip A (GERADAA) i STS baze podataka (7-9% u studiji naspram 10-30% u registrima) (24,270,293). Kao moguće objašnjenje ovog rezultata, autori su naveli da je njihov pristup bio da se prvo leči sindrom malperfuzije fenestracijom i stentiranjem, a zatim da se pristupi operaciji. Međutim, u ovoj studiji, intrahospitalni mortaliteti u grupi gde je zamenjen ceo luk bio je značajno veći nego u grupi gde je zamenjena samo ushodna aorte (28.1% naspram 18.5%, p = 0.035). U našem istraživanju, nakon devet godina praćenja, Kaplan-Meier analiza je pokazala bolje preživljavanje u grupi gde je učinjena manje ekstenzivna procedura, tj. gde je učinjena interpozicija grafta u ushodnu aortu u poređenju sa grupom "arch" i "hemiarch" (89.651 (81.242-98.061) meseci naspram 54.801 (40.053-69.548) meseci, log-rank p < 0.001). Merkle i saradnici su sprovedeli studiju koja je imala sličan dizajn kao naša (268). Naime, oni su u istraživanje uključili 240 pacijenata operisanih zbog akutne disekcije aorte tip A, podeljene u tri grupe prema stepenu resekcije aorte: grupa ushodne aorte, grupa "hemiarch" i grupa "arch". Grupa "arch" imala je značajno nižu smrtnost u bolnici i smrtnost nakon 30 dana u poređenju sa manje agresivnim pristupom. S druge strane, Kaplan-Meier analiza, nakon dugoročnog praćenja je pokazala značajno bolje preživljavanje grupa "hemiarch" i ushodne aorte u poređenju sa grupom gde je zamenjen ceo luk (76.2% naspram 68.1% naspram 64.3%, log-rank p < 0.001). Takođe, logistička regresija je pokazala nižu stopu preživljavanja u grupi gde je zamenjen ceo luk (OR 2.95 95% CI 1.04-7.81, p = 0.029). Ovo čini da naši rezultati budu potkrepljeni. Šta više, u našoj studiji, agresivniji pristup u grupi "hemiarch" i "arch" bio je nezavisni prediktor mortaliteta (HR = 3.446, 95%

CI = 1.848–6.426, $p < 0.001$). Očekivano je bilo da grupa u kojoj je učinjena samo interpozicija grafta u ushodnu aortu, ima bolje preživljavanje u početku, ali da ta razlika nestane kasnije. Međutim, u dugoročnom praćenju, takođe smo primetili ovu razliku između dve grupe. Dve velike metaanalize, sprovedene od strane Yana i saradnika i Poona i saradnika nisu uspele da pokažu benefit zamene celog luka po pitanju dužeg preživljavanja. Međutim, te dve metaanalize su imale nedostatak jer su objedinjavale studije sa periodima praćenja koji su varirali od 44 do 67 meseci, što je moglo zamagliti rezultate (261, 267). S druge strane, nedavna metaanaliza, izvedena od strane Heutsa i saradnika, je pokazala da strategija popravke samo proksimalne aorte može rezultirati povoljnijim perioperativnim i ranim postoperativnim ishodima, dok je strategija zamene celog luka aorte, povezana sa značajno dužim preživljavanjem u toku desetogodišnjeg praćenja (261). Takođe, stopa reoperacija bi trebalo da bude veća kod pacijenata kojima je učinjena samo interpozicija grafta u ushodnu aortu zbog mogućeg širenja disekcije i dilatacije luka i descendentne aorte. Međutim, ovo nije primećeno u našim rezultatima. Moguće objašnjenje bi moglo biti to što je naš centar glavni referentni centar za operacije akutnih disekcija aorte tip A za veliki region i veliku populaciju, dok se kontrole i praćenje većine ovih pacijenata obavljaju najvećim delom u njihovim regionalnim centrima. Ovo može biti uzrok zakasnelog upućivanja pacijenata na reoperaciju zbog komplikacija.

Grupa hirurga predložila je ubacivanje malog “elephant trunk-a” tokom zamena luka aorte kako bi se isključili sekundarni intimalni rascepi u blizini anastomoza. Potpuna tromboza lažnog lumena u proksimalnoj silaznoj aorti postignuta je kod 43,2% pacijenata pri otpustu, a kod 100% pacijenata tri godine nakon operacije zbog akutne aortne disekcije (294,295). Nekoliko grupa zagovara još agresivniji pristup u lečenju akutne disekcije aorte tip A koristeći antegradno postavljanje stenta u silaznu aortu tokom hirurškog zahvata na luku aorte, uz cirkulatorni arest i primenu FET tehnike. FET se sve više koristi za reparaciju disekcija aorte koje obuhvataju aortni luk i proksimalni deo silazne aorte, što je značajno poboljšalo kliničke ishode. Učestalost disekcija sa intimalnim rascepom koji je lokalizovan u luku aorte nije mala i kreće se od 9-31%, a operativni mortalitet ranih serija akutnih disekcija

luka iznosio je od 29-35% (296,297). Opšteprihvaćeno mišljenje je da FET pristup omogućava potpunu rekonstrukciju luka aorte i smanjuje potrebu za naknadnim reoperacijama, a postoje i neki dokazi koji podržavaju ovu tvrdnju (298). Uchida i saradnici (299) su sprovodili FET proceduru kod pacijenata mlađih od 70 godina sa disekcijom aorte tip A i postigli su dobre dugoročne rezultate. Ova tehnika je takođe primenjena kod pacijenata sa suženjem pravog lumena, što bi moglo dovesti do malperfuzije visceralnih grana. Smrtnost u bolnici pri korišćenju FET tehnike bila je izuzetno niska, svega 4,6%. Dugoročni rezultati pokazali su preživljavanje od 95,3% u periodu od 5 godina, uz stopu bez događaja od 95,7% u istom periodu, u poređenju sa 73,0% kod pacijenata kojima je urađena "hemiarch" procedura. Tsagakis i saradnici (300) su takođe pokazali dobre operativne rezultate sa bolničkom smrtnošću od 12% i trenutnom trombozom lažnog lumena u 92% slučajeva na nivou stenta kod disekcije aorte tip A uz primenu "Evita Open" proteze. Optimalne indikacije za primenu ovog pristupa i dalje su predmet rasprave, kao i potencijalno povećani rizici od moždanog udara i smrtnosti. Pored toga, postoji ograničen broj podataka o dugoročnim ishodima primene FET tehnike, posebno kod pacijenata sa rupturama luka aorte (301,302).

Ekstenzivnija procedura sa zamenom celog luka bi mogla imati prednost kod mlađih pacijenata (261). Naime, mlađi pacijenti imaju povećan rizik od kasnih distalnih aortnih događaja i češće zahtevaju ponovne operacije u kasnijem periodu (303). Hipotetički, povoljan efekat zamene aortnog luka može biti rezultat smanjenja kasnijih aortnih događaja ili kapaciteta određenih strategija rekonstrukcije luka, poput FET-a, da olakšaju buduće endovaskularne intervencije za rešavanje preostale distalne aortne patologije. Takođe, nekoliko studija je pokazalo da je mlađa životna dob povezana sa boljim perioperativnim ishodima kod ekstenzivnije strategije u slučajevima akutne disekcije aorte tip A (304). Kod pacijenata sa bolestima vezivnog tkiva, kao što je Marfanov sindrom, kod kojih dođe do disekcije aorte, pokazalo se da i proksimalna ekstenzija (npr. zamena korena aorte) i distalna ekstenzija (npr. "hemiarch" odnosno "arch") smanjuju potrebu za ponovnim operacijama i poboljšavaju dugoročno preživljavanje (305). S druge strane, kraće trajanje operacije, a samim tim i manje ekstenzivna procedura poželjnija je kod pacijenata sa višestrukim

insuficijencijama organa usled preoperativne srčane tamponade ili sindroma malperfuzije (306). Kod pacijenata kojima je potrebna operacija korena aorte, istovremena “arch” procedura može rezultirati suviše dugim trajanjem operacije. Produžene operacije treba izbegavati ukoliko mogu povećati rani mortalitet (306).

Iako trenutni podaci podržavaju izvođenje ekstenzivne intervencije tokom inicijalne procedure, postoje u literature i podaci koji su pokazali da je planirana distalna otvorena reoperacija aorte (odložena strategija u roku od šest meseci) takođe izvodljiva opcija. Ove procedure imaju stopu smrtnosti od oko 7% kada se izvode elektivno (307,308). Alternativno, hibridna strategija koja uključuje drugu fazu TEVAR procedure (“thoracic endovascular aortic repair”) može biti odgovarajuća za odabrane pacijente. TEVAR se sve češće koristi za lečenje aneurizmi silaznog dela aorte i nosi indikaciju klase IIa za lečenje disekcije tipa B prema najnovijim smernicama (98). Sa razvojem fenestriranih graftova, TEVAR se primenjuje i za patologiju luka aorte, što je preporučeno u specifičnim slučajevima prema najnovijim preporukama (309). Međutim, TEVAR za bolesti luka aorte predstavlja tehnički veoma složenu proceduru i zahteva stabilnu proksimalnu zonu u nedilatiranom delu ushodne aorte kako bi se izbegla “endoleak” komplikacija. Ipak, moždani udar je prisutan kod do 14% pacijenata u ovakvim intervencijama, što je glavna mana ove procedure (309).

Odluka o načinu rekonstrukcije luka aorte je veoma složen proces. Kontradiktorni podaci otežavaju izbor optimalnog terapijskog režima za lečenje ove po život opasne bolesti. Prvo što treba uzeti u obzir kada se razmatra rekonstrukcija luka jeste prisustvo intimalnog rascepa u ovom delu. Zatim, treba razmotriti stepen disekcije aorte, eventualno prisustvo aneurizme luka, kao i pacijentovu starost, pridružene bolesti i opšte fizičko stanje. Takođe, ne manje značajno jeste i iskustvo hirurga kao i iskustvo hirurškog centra. Kompletna zamena aortnog luka spada u visoko specijalizovane operacije koje zahtevaju značajnu i strmu krivu učenja, pri čemu se povećana smrtnost beleži kod manje iskusnih hirurga. Stoga, u ovakvim slučajevima, manje ekstenzivan pristup, koji je hirurški jednostavniji, može i dalje biti metod koji ima prednost. Sigurno je da postoje grupe pacijenata kod kojih zamena luka može biti korisna, kao što su pacijenti sa primarnim

rascepom koji je lokalizovan u luku aorte ili oni kod kojih postoji aneurizma luka ili proksimalnog dela silazne aorte (310). Odnos između iskustva hirurga i obima rada je posebno izražen u složenijim procedurama poput FET (311). Ova procedura kod akutne disekcije aorte, može biti posebno izazovna i kompleksna. Sun i saradnici su objavili seriju od 104 pacijenta tretirana FET-om zbog akutne disekcije tip A. Stopa mortaliteta bila je svega 8.4%, a lažni lumen je eliminisan kod više od 90% pacijenata koji su radiološki praćeni duži vremenski period (312). Kao glavni problem kod ove procedure, izdvaja se opasnost od povrede kičmene moždine koja nastaje usled produženja stent-grafta, zbog čega se posebna pažnja mora posvetiti dužini stenta. Preventza i saradnici uradili su istraživanje u koje je uključeno više od 300 pacijenata kojima je učinjena FET procedura. Njihov zaključak je bio da je povreda kičmene moždine bila znatno češća kada je FET proteza bila duža od 15 cm u poređenju sa stentovima dužine 10 cm (11.6% naspram 2.5%, $p < 0.001$) (313). Kako bi se prevenirale potencijalne komplikacije, grupa autora predlaže i ove metode: 1) upotrebu relativno kratkog stent-grafta, prosečne dužine od 10 cm, koji se u većini slučajeva postavlja iznad šestog torakalnog pršljena (T6); (2) primenu strategije u kojoj se prvo interveniše distalno, kako bi se smanjilo trajanje ishemije kičmene moždine; i (3) drenažu cerebrospinalne tečnosti i neuro-monitoring kod pacijenata sa visokim rizikom (314). Korišćenjem ovih mera, uspeali su da smanje učestalost povrede kičmene moždine na 2,4% u ovoj seriji slučajeva, što je stopa koja je uporediva, pa čak i bolja od većine savremenih serija (314). Ono što su jos istaknuto kao važni faktori za nastanak paraplegije pri upotrebi FET tehnike kod operacije disekcije aorte tip A su: (1) krvni pritisak tokom i nakon operacije; (2) položaj stent grafta u distalnom delu aorte; (3) prisustvo ateromatoznih embolusa u arterijama koje snabdevaju kičmenu moždinu; (4) trajanje cirkulatornog zastoja; (5) patologija aorte (306, 315,316).

U našoj studiji, obimniji pristup ("hemiarch" i "arch"), udružen je sa dužim trajanjem kardiopulmonalnog bajpasa (KPB) i dužim trajanjem cirkulatornog zastoja. Ovo su takođe u svojim istraživanjima istakli i Cabas i Pochetin (290). Naime, pored dužeg trajanja KBP i cirkulatornog zastoja, oni su primetili i duže trajanje klemovanja aorte, što nije bio slučaj u

našem istraživanju. S druge strane, Liu i saradnici su naveli da produženo vreme KPB, kao i produženo vreme cirkulatornog zastoja i klemovanja aorte, negativno utiču na ishod (317).

Pacijenti sa disekcijom aorte tip A mogu se na prijemu prezentovani u kardiogenom šoku ili sa znacima srčane tamponade. U našoj studiji, 4,2% pacijenata je primljeno u kardiogenom šoku, dok je 4,8% pacijenata imalo srčanu tamponadu. Nekoliko studija je pokazalo da pacijenti koji se prezentuju u kritičnom stanju imaju značajno povećane stope perioperativne smrtnosti, do 40%, u poređenju sa 3% kod pacijenata koji su hemodinamski stabilniji (318). Pored toga, pacijenti sa opsežnom aterosklerotskom bolešću, naročito karotidnih arterija, možda neće dobro reagovati na duže periode cirkulatornog zastoja što potencijalno favorizuje manje ekstenzivan pristup. Stoga, odluka da se prati strategija usmerena na mesto primarnog rasepa treba da zavisi od pacijentovog hemodinamskog statusa pri dolasku u kardiohirurški centar i rizika (u smislu hemodinamske nestabilnosti, neuroloških oštećenja, malperfuzije organa i komorbiditeta) (318). Kod ovih pacijenata može biti preporučen konzervativniji pristup. Međutim, u mnogim istraživanjima, ostaje nejasno da li su preoperativno stanje pacijenta ili intraoperativne veštine hirurga ključni faktor koji je uticao na smrtnost (319).

Veoma bitno pitanje pri određivanju obima hirurške intervencije za disekciju aorte tip A jeste da li treba zameniti ili sačuvati aortni zalistak. Danas ovo pitanje više nije toliko kontroverzno zbog sve većeg broja operacija koje čuvaju zalistak, ali je ranije postojalo uverenje da, ukoliko postoji aortna insuficijencija, zalistak treba zameniti (320). Aortna insuficijencija kod disekcije aorte, najčešće je posledica dilatacije sinotubularne spojnice, tako da se ovi pacijenti mogu lečiti postavljanjem grafta u ushodnu aortu uz plikaciju i resuspenziju komisura zaliska. Ovo je sada standardna procedura za pacijente sa netaknutim korenom i normalnim zaliskom kod kojih aortna insuficijencija nastaje zbog dilatacije sinotubularne spojnice (321). U našem istraživanju, kod 8.5% pacijenata učinjena je resuspenzija komisura, dok je kod 30% svih pacijenata implantirana veštačka valvula i to dominantno mehanička (98%). Pacijenti kod kojih je došlo do potpune destrukcije korena aorte usled disekcije, sigurno zahtevaju zamenu korena aorte (321). Takođe, pacijenti sa

Marfanovim sindromom kod kojih dođe do nastanka disekcije aorte tip A, svakako bi trebalo da prođu kroz potpunu zamenu korena aorte, sa ili bez očuvanja zaliska (321).

Pacijenti lečeni zbog akutne disekcije aorte tip A, često imaju komplikovan postoperativni tok na koga utiču starost bolesnika, prolongirani cirkulatorni arest i kardiopulmonalni bajpas, ali i pojava postoperativnih komplikacija kao što su bubrežna insuficijencija, neurološki deficit, postoperativna plućna disfunkcija, infekcije, postoperativno krvarenje. U našem istraživanju, kao nezavisni prediktori povećanog mortaliteta, izdvojili su se: starost bolesnika, prisustvo koronarne bolesti, ekstenzivniji hirurški pristup (grupa "hemiarch" i "arch"), pojava bubrežne slabosti i potreba za dijalizom, pojava cerebrovaskularnog insulta, koma, postoperativna pneumonija, sepsa i pojačano postoperativno krvarenje i potreba za revizijom hemostaze.

Neurološki deficiti spadaju u najteže komplikacije nakon operacije disekcije aorte tip A. Pojavljuju se kod kod 8-17% pacijenata (322) i udruženi su sa povećanim intrahospitalnim mortalitetom, povećanom učestalošću postoperativne bubrežne i respiratorne insuficijencije, dužim boravkom u jedinicama intenzivnog lečenja i dužim trajanjem hospitalizacije, kao i kraćim preživljavanjem. U našem istraživanju, postoperativni neurološki deficiti bili su češći u grupi "hemiarch" i "arch" i ta razlika je bila statistički značajna (17,5% naspram 8,4%, $p = 0.045$). Do razvoja moždanog udara je došlo značajno više u grupi sa ekstenzivnijim pristupom nego u grupi sa manje invazivnom strategijom (14,3% naspram 6,5%, $p = 0.031$). Takođe, postoperativno je pojava kome više primećena u grupi "hemiarch" i "arch" u odnosu na grupu u kojoj je učinjena samo interpozicija grafta u ushodnu aortu (12,5% naspram 2,8%, $p = 0.014$). Budući da je ekstenzivniji pristup tehnički zahtevniji, da duže traje, očekivano je duže trajanje cirkulatornog aresta i kardiopulmonalnog bajpasa (KPB). Stoga je očekivana veća učestalost komplikacija, naročito neuroloških u grupi gde su izvedene ekstenzivnije operacije. Ovo su potvrdili i Merkle i saradnici, kao i Kim i saradnici, posebno za podgrupu pacijenata gde je učinjena zamena celog luka (268,269). Utvrđeno je da je manje ekstenzivna procedura koja podrazumeva interpoziciju grafta u ushodnu aortu, povezana sa kraćim trajanjem cirkulatornog aresta, KPB i aortne kleme u poređenju sa kompletnom zamenom

luka aorte. Pored toga, kraće trajanje KPB bilo je povezano sa boljim neurološkim ishodima (smanjenjem stope moždanog udara) (261), tako da bi tokom operativnog zahvata trebalo voditi računa o trajanje KPB koje treba da bude što kraće. Svi autori su saglasni da invazivnost i složenost ekstenzivnijeg pristupa koji uključuje reimplantaciju grana luka aorte, značajno doprinose većoj učestalosti neuroloških događaja nakon operacije. Yang i saradnici, kao i Trivedi i saradnici, predložili su dodatak potpune zamene karotidnih arterija kao potencijalno rešenje ovog problema (323,324). S obzirom da je ovaj zahvat tehnički veoma zahtevan, mogao bi biti rezervisan za visoko specijalizovane centre sa velikim brojem operacija na aorti. Trivedi i saradnici su ipak prikazali rezultate na malim grupama pacijenata. Tokom dugogodišnjeg praćenja, u našem istraživanju, nije uočena razlika između grupa u pogledu pojave novih neuroloških događaja. Ovaj podatak nam ukazuje na to da akutni postoperativni događaji, imaju najveći uticaj na ishode. Liu i saradnici su u svom istraživanju, podržali ovu tvrdnju, zaključujući da je postoperativni moždani udar bio nezavisni prediktor loših ishoda u njihovoj grupi pacijenata (325). Primarni cilj hirurškog tima u lečenju akutne disekcije aorte tip A treba da bude preživljavanje pacijenta koji treba da ima očuvanu neurološku funkciju nakon operacije (326). Kada su zahvaćeni supraaortni krvni sudovi, a pacijenti imaju neurološke simptome, opravdano je primeniti agresivniji pristup, jer je obnavljanje perfuzije mozga ključno za preživljavanje sa očuvanom neurološkom funkcijom (323,324).

Jedna od najčešćih komplikacija nakon operacije disekcije aorte tip A jeste pojava akutne bubrežne insuficijencije (ABI) čija incidence se kreće od 18-67% (327,328) što je znatno više nego kod ostalih kardiohirurških operacija. U našoj studiji, ABI se razvila kod 14,1% pacijenata, dok je 6,1% pacijenata podvrgnuto hemodijalizi. ABI značajno povećava mortalitet, kako intrahospitalni, tako i kratkoročni i dugoročni (329-331). Bubrežne arterije mogu biti zahvaćene disekcijom, pri čemu dolazi do smanjenja renalne perfuzije i nastanka bubrežne insuficijencije. Takođe, u nastanku bubrežne slabosti, značajni su i hemodinamski i inflamatorni faktori (332-334). U našem istraživanju, ABI i potreba za hemodijalizom, su se izdvojili kao nezavisni prediktori povećanog mortaliteta ($p = 0.023$). Ovaj rezultat korelira sa

nalazom Meng W. i saradnika koji su takođe zaključili da je ABI udružena sa povećanim rizikom od dugoročnog mortaliteta (335). S druge strane, u našem istraživanju, nije bilo statistički značajne razlike između dve grupe (grupa zamena ushodne aorte naspram grupe "hemiarch" i "arch") po učestalosti nastanka akutne bubrežne slabosti. U meta-analizi Poona i saradnika, incidenca postoperativne bubrežne dijalize bila je značajno veća kod totalne zamene luka aorte. Ovo može biti direktno povezano sa produženim vremenom na mašini za vantelesni krvotok i ishemijskim vremenom za visceralne organe (319). Estrera i saradnici su prijavili veću potrebu za postoperativnom dijalizom u grupi sa totalnom zamenom luka (27,1%) u poređenju sa grupom sa "hemiarch" procedurom (17,6%), pri čemu je preoperativna eGFR vrednost manja od 60 mL/min/1.73m² nezavisno povezana sa povećanom smrtnošću (HR 1,48, P=0,027). Pored toga, Kim i saradnici (336) takođe su zabeležili veću učestalost postoperativne bubrežne dijalize, 29,5% kod totalne zamene luka i 21,5% "hemiarch" operacije u seriji od 188 pacijenata, mada to nije dostiglo statističku značajnost (p = 0,27). Produženi vremenski period na mašini za vantelesni krvotok može imati uticaj, posebno na hemodinamiku bubrega, što može dovesti do oštećenja bubrega, naročito postoperativno (337,338). Wang i saradnici su pokazali da KPVB vreme duže od 180 minuta, predstavlja faktor rizika za razvoj akutne bubrežne insuficijencije nakon operacije disekcije aorte (339). Roh i saradnici su otkrili da je rizik od razvoja ABI nakon operacije disekcije aorte tip A četiri puta veći kod pacijenata sa KPVB vremenom dužim od 180 minuta u poređenju sa pacijentima čije je KPVB vreme kraće od 120 minuta (340). Vreme KPVB duže od 180 minuta ne samo da povećava rizik od postoperativne ABI 3 do 4 puta, već značajno povećava i smrtnost u bolnici (341). Glavni mehanizam nastanka akutne bubrežne insuficijencije tokom KPVB uključuju smanjen perfuzioni pritisak u bubrežima, aktivaciju proinflamatornih medijatora, direktnu nefrotoksičnost i hemolizu, a svi ovi faktori mogu se pogoršati kako se vreme KPVB i operacije produžava (342,343).

Starija životna dob je takođe faktor rizika za razvoj ABI nakon operacije disekcije aorte (340). Helgason i Zhou su otkrili da se incidenca ABI povećava između 1,3 i 1,37 puta za svakih dodatnih 10 godina starosti nakon operacije disekcije aorte. Ovo može biti rezultat

lošije funkcije bubrega kod starijih pacijenata i smanjene tolerancije bubrega na ishemiju tokom operacije uz primenu duboke hipotermije i kardiopulmonalnog bajpasa, što dovodi do veće učestalosti postoperativne ABI (344,345). Funkcija bubrega se postepeno pogoršava s godinama (346). U našem istraživanju, učestalost pojave ABI je bila nešto manje nego što se opisuje u literaturi. Moguće objašnjenje za ovo jeste nešto manja prosečna starost u našem istraživanju nego što je prosečna starost u dostupnoj literaturi, a kako godine predstavljaju faktor rizika za razvoj bubrežne slabosti, to je verovatno i bio razlog zašto je u našem istraživanju manja učestalost ABI u odnosu na procenete iz literature.

Učestale transfuzije koncentrovanih eritrocita perioperativno, takođe su faktor rizika za pojavu akutne bubrežne slabosti (347). Qiu i saradnici (347) su otkrili da više od 10 jedinica transfuzije crvenih krvnih zrnaca tokom operacije i ranog postoperativnog perioda predstavljaju rizik za ranu postoperativnu ABI nakon operacije disekcije aorte. Kindzelski B. A. i saradnici (348) su ustanovili da su transfuzije krvnih proizvoda tokom operacije nezavisno povezane sa povećanim rizikom od razvoja ABI nakon kardiohirurgije. Mogući mehanizmi uključuju to da transfuzije crvenih krvnih zrnaca mogu izazvati proinflatornu reakciju, povećati oksidativni stres, kao i uzrokovati oštećenje organa i negativan imunomodulatorni efekat na funkciju T-ćelija (349). Takođe, postojanje preoperativne bubrežne insuficijencije, je značajan faktor rizika za pogoršanje postoperativne bubrežne slabosti. Preoperativna malperfuzija može biti uzrokovana srčanom tamponadom, kardiogenim šokom ili širenjem disekcije u renalne arterije. Bubrezi su veoma osetljivi na ishemiju i hipoksiju. Helgason i saradnici su našli da je renalna malperfuzija nezavisan faktor rizika za postoperativnu ABI i da 69% pacijenata sa preoperativnom renalnom malperfuzijom razvije ABI, obično veoma teškog stadijuma (350).

Pridružena koronarna bolest predstavlja značajan multivarijantni činilac povezan sa povećanim mortalitetom u našem istraživanju ($p < 0.001$). Pretpostavlja se da prisustvo koronarne arterijske bolesti može ukazivati na cerebrovaskularnu aterosklerozu kod ovih pacijenata, što ih stavlja u visok rizik od postoperativne cerebralne disfunkcije (351). S druge strane, ono što je još značajnije, širenje disekcije u koronarne arterije, povećava hirurški rizik.

Pacijenti kod kojih je intraoperativno otkriveno da su disekcijom zahvaćene i koronarne arterije, često su podvrgnuti CABG procedure (hirurškoj revaskularizaciji miokarda), koja je povezana sa visokim rizikom od postoperativnog "low cardiac output-a" i povećane smrtnosti u bolnici (351).

Kao još jedan od multivarijantnih činilaca značajno povezanih sa povećanim mortalitetom u našem istraživanju, izdvojila se revizija hemostaze zbog pojačanog postoperativnog krvarenja ($p = 0.047$). Pojačano krvarenje nakon kardiohirurških operacija može biti životno ugrožavajuće i zahteva ponovni ulazak u operacionu salu kako bi se identifikovalo i zbrinulo mesto krvarenja. Revizija hemostaze povećava stopu mortaliteta, povećava rizik za pojavu infekcija, sepse, bubrežne insuficijencije, ali isto tako produžava trajanje mehaničke ventilacije i hospitalizacije (352). Istraživanje Zindovića i saradnika pokazalo je da su prediktori masivnog krvarenja kod operacija disekcije aorte starija životna dob, hipertenzija, prisustvo koronarne bolesti, dužina trajanja simptoma, preoperativna primena dvojne antiagregacione terapije, trajanje kardiopulmonalnog bajpasa i dužina trajanja aortne klembe. Oni su takođe istakli da je revizija hemostaze unutar 24 časa od hirurgije nezavisni prediktor povećanog intrahospitalnog mortaliteta (352). S obzirom da su iznenadni jaki bolovi u grudima najčešći simptom i kod disekcije aorte i kod akutnog koronarnog sindroma, pacijenti sa akutnom disekcijom mogu biti pogrešno dijagnostikovani kao akutni infarkt miokarda i dobiti dvojnu antiagregacionu terapiju. Kao posledica toga, kod tih pacijenata može doći do životno opasnog krvarenja tokom hirurške intervencije na aorti, ali i u neposrednom postoperativnom toku.

Multivarijantni činioci značajno povezani sa povećanim mortalitetom u našoj studiji bili su još i sepsa ($p = 0.037$) i pneumonija ($p = 0.001$). Infekcije se relativno često javljaju nakon kardiohirurških operacija. Svaku kardiohiruršku operaciju prati sistemski inflamatorni odgovor koji dovodi do određenog stepena imunodeficijencije zbog čega se povećava osetljivost organizma na različite mikroorganizme, a samim tim se povećava i učestalost bolničkih infekcija. Infekcije produžavaju boravak u jedinicama intenzivnog lečenja i otežavaju oporavak (353,354). Učestalost postoperativnih pneumonija se kreće između 2,1% i

24,2% (355). Najčešće se javljaju u prvoj nedelji nakon operacije disekcije aorte. Pneumonije mogu biti veoma ozbiljna komplikacija koja produžava boravak u jedinicama intenzivnog lečenja, produžava zavisnost od mehaničke ventilacije i produžava trajanje hospitalizacije (356). Kao faktore povećanog rizika za nastanak postoperativnih pneumonija autori izdvajaju godine, pušenje, hroničnu opstruktivnu bolest pluća, bubrežnu insuficijenciju, leukocitozu, trombocitopeniju, intraoperativnu transfuziju koncentrovanih eritrocita (357,358). Rana identifikacija svih ovih faktora rizika je veoma bitna za sprečavanje pojave postoperativnih pneumonija i infekcija i uspešan oporavak bolesnika nakon operacije disekcije aorte.

Prosečno vreme praćenja u našem istraživanju, bilo je 75,6 meseci (1-108 meseci). Tokom tog perioda stopa reoperacija, novih neuroloških događaja i kardiovaskularnih događaja nisu bile statistički značajne tokom vremena i nisu se statistički razlikovale između dve grupe koje su praćene. Istraživanje Waterforda i saradnika koje je uključilo 168 operisanih preživelih pacijenata sa disekcijom tipa A, pokazalo je da reoperacija nije bila potrebna kod 74% pacijenata tokom praćenja od 10 godina (314). Faktori rizika uključivali su patentni lažni lumen, visok sistolni krvni pritisak tokom kasnih kontrola i prečnik aorte. S druge strane, istraživanje Jormalainena i saradnika (359), pokazalo je da je 70% pacijenata prošlo kroz primarnu operaciju bez resekcije korena aorte, a kumulativna incidenca ponovnih intervencija na korenu aorte u periodu od 10 godina iznosila je samo 6,6%. Takođe, polovina pacijenata koji su zahtevali ponovnu intervenciju na distalnom delu aorte podvrgnuti su hirurškom ili endovaskularnom tretmanu disekovane abdominalne aorte, najčešće kao samostalnoj procedure (359). Možda najvažnije, strategije proksimalne i distalne reparacije nisu uticale na rast aorte niti na potrebu za kasnijom reoperacijom (360,361). Brojni istraživači su istakli da je rigorozno praćenje sa strogom kontrolom krvnog pritiska verovatno važnije od same vrste operacije (314). Visoki sistolni krvni pritisak tokom kasnih kontrola i izostanak terapije beta-blokatorima pokazali su se kao snažni faktori rizika za reoperaciju. Ovo podržava stav da dugoročni ishod nakon disekcije tipa A više zavisi od primarne nege nego od primarne operacije (314). De Bakey i saradnici (362) su prvi sugerisali povezanost između postoperativne kontrole krvnog pritiska i dugoročne progresije

aneurizmalne bolesti. U svojoj klasičnoj seriji iz 1982. godine, koja je obuhvatila 527 pacijenata sa akutnim i hroničnim disekcijama aorte, autori su primetili da su se aneurizme razvile kod oko 50% pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom, u poređenju sa samo 15% kod pacijenata sa kontrolisanim krvnim pritiskom. Idealna kontrola krvnog pritiska ne samo da je smanjila učestalost širenja aorte sa 34% na 14%, već je takođe smanjila i učestalost kasnih reoperacija sa 35% na 8% kada je sistolni pritisak održavan ispod 120 mm Hg (360). Suzuki i saradnici (363), Jormalainen i saradnici (359), pokazali su da je prečnik silazne torakalne aorte faktor rizika za ponovne operacije na aorti. Leontyev i saradnici (364) su utvrdili da se rizik od reoperacije na distalnom delu aorte značajno povećava kada postoperativni prečnik silazne aorte prelazi 40 mm. Ovi rezultati sugerišu da bi kod pacijenata sa dilatiranom silaznom torakalnom aortom trebalo razmotriti obimniju popravku tokom primarne operacije i/ili strogo postoperativno praćenje (359).

Na kraju, u našoj studiji, nakon dugoročnog praćenja, agresivniji pristup imao je negativan uticaj na oba aspekta kvaliteta života, i fizički i mentalni (365). Kvalitet života je koristan pokazatelj opšteg zdravlja jer obuhvata informacije o fizičkom i mentalnom stanju pacijenta. Ovo omogućava sveobuhvatnu procenu opterećenja bolešću (366). Sve više dokaza ukazuje na to da se ishodi vezani za kvalitet života povezani sa zdravljem nedovoljno koriste, i da imaju značaj u proceni ishoda kod pacijenata nakon kardiohirurških intervencija (366). Na žalost, u literaturi nema puno radova koji se bave procenom kvaliteta života kod pacijenata koji su imali hiruršku intervenciju zbog akutne disekcije aorte. Ghazy T. i saradnici, koji su proučavali 95 pacijenata koji su prošli operaciju disekcije aorte tip A, doneli su sličan zaključak kao i u našem istraživanju. Pacijenti koji su operisani ekstenzivnijom metodom, imali su značajno niže rezultate na upitnicima o kvalitetu života u poređenju sa grupom kod koje je učinjena samo interpozicija grafta u ushodnu aortu. Pored SF-36 upitnika, uključili su i WHO-QOL-BREF upitnik, što je moglo dodatno podržati njihove rezultate u korist manje agresivne strategije (367). Najveća studija koja je ispitivala kvalitet života, a koju su sprovedli Adam U. i saradnici, uključila je 393 ispitanika koji su preživeli operaciju disekcije aorte. Oni su koristili SF-12 upitnik i došli do zaključka da su fizički

skorovi značajno niži u poređenju sa prosekom u svim starosnim grupama (368). Ovaj rezultat nije iznenađujući jer se pacijenti koji prežive često suočavaju sa brojnim izazovima tokom oporavka. Takođe, Adam U. i saradnici, kao i Endlich M. i saradnici su pokazali da je starost u velikoj meri povezana sa značajno lošijim fizičkim komponentama zdravlja (PCS) nakon operacije (369,370). Stariji pacijenti su podložniji ozbiljnim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim komplikacijama nakon hitne operacije, te su skloniji dugotrajnim fizičkim ograničenjima u poređenju sa mlađim pacijentima. Interesantno je da dve studije sugerišu da emocionalna stabilnost može biti bolja kod starijih u poređenju sa mlađim pacijentima (368,370). Endlich M. i saradnici su pokazali da mlađi pacijenti imaju značajno lošije MCS rezultate (369). Mlađi pacijenti često gube posao ili moraju da se prekvalifikuju, što nije slučaj kod starijih. Ova kombinacija faktora može doprineti lošijim rezultatima MCS, naročito kod mlađih pacijenata (366).

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu prikazanih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Prosečna starost naših bolesnika je bila nešto manja nego u ostalim istraživanjima, veća je zastupljenost disekcije aorte kod muškaraca, najčešći tip disekcije po DeBakey klasifikaciji je bio tip I, a najčešći komorbiditet je hipertenzija
2. Najčešće komplikacije koje su nastale nakon operacije disekcije aorte bile su: akutna bubrežna insuficijencija i potreba za dijalizom, neurološki deficit, postoperativno krvarenje i revizija hemostaze, sepsa, pneumonija
3. Kod ekstenzivnijih procedura, statistički je značajno više bilo neuroloških događaja, pojave cerebrovaskularnog insulta i kome, a nije bilo razlike u učestalosti pojave akutne bubrežne insuficijencije, dijalize, revizije hemostaze, pneumonije, sepse, infekcije rane, periferne ishemije i gastrointestinalnog krvarenja
4. Kao najznačajniji multivarijantni činioci značajno povezani sa povećanim mortalitetom izdvojili su se: starost bolesnika, grupa "hemiarch" i "arch", prisustvo koronarne bolesti, revizija hemostaze zbog krvarenja, akutna bubrežna insuficijencija, dijaliza, cerebrovaskularni insult, koma, pneumonija i sepsa
5. Ekstenzivnije procedure koje uključuju zamenu dela luka ili ceo luk, su značajan multivarijantni činilac značajno povezan sa kraćim preživljavanjem
6. Ekstenzivnije procedure su udružene sa kraćim intrahospitalnim i dugoročnim preživljavanjem
7. Nakon dugogodišnjeg praćenja nije bilo razlike između dve grupe po učestalosti pojave novih kardiovaskularnih događaja, novih neuroloških događaja i reoperacija
8. Ekstenzivnost procedure utiče negativno na oba aspekta kvaliteta života, i na fizičku i na mentalnu komponentu nakon devet godina praćenja

7. LITERATURA

1. Braverman AC, Thompson RW, Sanchez LA. Diseases of the aorta. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, (eds). Braunwald's Heart Disease. 9th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2012, p1309-1337.
2. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am J Cardiol* 2012;110:1189-1194.
3. Vilacosta I, San Román JA, Aragoncillo P, Ferreiros J, Mendez R, Graupner C, et al. Penetrating atherosclerotic aortic ulcer: documentation by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:83-89.
4. Vilacosta I, San Román JA. Acute aortic syndrome. *Heart*. 2001;85:365-368.
5. Vilacosta I, San Román JA, Bartolomeo R, Eagle K, Estrere AL, Ferrera C, et al. Acute aortic syndrome revisited: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:2106-2125.
6. Singh Awal S, Prasad N, Biswas S. CT evaluation of aortic dissection and other acute aortic syndromes: An Update. *Int J Radiol Radiat Ther*. 2022;9(5):159-165.
7. Lombardi, J.V, Hughes, G.C, Appoo, J.J, Bavaria, J.E, Beck, A.W, Cambria, R.P, et al. Society for Vascular Surgery (SVS) and Society of Thoracic Surgeons (STS) reporting standards for type B aortic dissections. *J. Vasc. Surg*. 2020, 71, 723-747.
8. Tsai, T.T, Nienaber, C.A, Eagle, K.A. Acute aortic syndromes. *Circulation* 2005, 112, 3802-3813.
9. Kouchoukos, N.T, Drogenis, D. Surgery of the thoracic aorta. *N. Engl. J. Med*. 1997, 336, 1876-1888.
10. HSIB. Delayed recognition of acute aortic dissection, <https://www.hsib.org.uk/investigations-and-reports/delayed-recognition-of-acute-aortic-dissection/> (2020, accessed 8 August 2022).

11. Vilacosta, I, Aragoncillo, P, Canadas, V, San Román, J.A, Ferreirós, J, Rodríguez, E. Acute aortic syndrome: A new look at an old conundrum. *Heart* 2009, 95, 1130–1139.
12. Uchida K, Imoto K, Karube N, et al. Intramural haematoma should be referred to as thrombosed type aortic dissection. *Eur J Cardiothoracic Surg.*2013;44:366–369.
13. Von Kodolitsch Y, Csoz SK, Koschyk DH, Schalwat I, Loose R, Karck M, Dieckmann C, Fattori R, Haverich A, Berger J, Meinertz T, Nienaber CA. Intramural hematoma of the aorta: predictors of progression to dissection and rupture. *Circulation* 2003;107:1158–1163.
14. Evangelista A, Mukherjee D, Mehta RH, O’Gara PT, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Oh JK, Hutchison S, Sechtem U, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pape LA, Eagle KA. Acute intramural hematoma of the aorta: a mystery in evolution. *Circulation* 2005; 111:1063–1070.
15. Eggebrecht H, Plicht B, Kahlert P, Erbel R. Intramural hematoma and penetrating ulcers: indications to endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:659–665.
16. Eggebrecht H, Herold U, Schmermund A, Lind AY, Kuhnt O, Martini S, Kuhl H, Kienbaum P, Peters J, Jakob H, Erbel R, Baumgart D. Endovascular stent-graft treatment of penetrating aortic ulcer: results over a median follow-up of 27 months. *Am Heart J* 2006;151:53053–6.
17. Nathan DP, BoonnW, Lai E, Wang GJ, Desai N, Woo EY, Fairman RM, Jackson BM. Presentation, complications, and natural history of penetrating atherosclerotic ulcer disease. *J Vasc Surg* 2012;55:10–15.
18. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk-factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation.* 2013;127:2031–2037.
19. Smedberg C, Steuer J, Leander K, Hultgren R. Sex differences and temporal trends in aortic dissection: a population-based study of incidence, treatment strategies, and outcome in Swedish patients during 15 years. *Eur Heart J.* 2020;41: 2430–2438.
20. Melvinsdottir IH, Lund SH, Agnarsson BA, et al. The incidence and mortality of acute thoracic aortic dissection: results from a whole nation study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50:1111–7.

21. McClure RS, Brogly SB, Lajkosz K, *et al.* Epidemiology and management of thoracic aortic dissections and thoracic aortic aneurysms in Ontario, Canada: a population-based study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:2254–64.
22. DeMartino RR, Sen I, Huang Y, *et al.* Population-based assessment of the incidence of aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating ulcer, and its associated mortality from 1995 to 2015. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11:1–12.
23. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, *et al.* Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:176–180.
24. Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, Rampoldi V, Jonker FH, De Vincentiis C, *et al.*; International Registry of Acute Aortic Dissection Investigators. Role of age in acute type A aortic dissection outcome: report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(4):784–9.
25. Karen Booth (on behalf of UK-AS, the UK Aortic Society). Acute aortic dissection (AAD) - a lethal disease: the epidemiology, pathophysiology and natural history. *Br J Cardiol.* 2023 Mar 7;30(1):9.
26. MoroH, Hayashi J, Sogawa M. Surgical management of the ruptured aortic arch. *Ann Thorac Surg* 1999;67:593–594.
27. Fuster V, Halperin JL. Aortic dissection: a medical perspective. *J Card Surg.*1994; 9:713–728.
28. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. Management of acute aortic dissection. *Am Thorac Surg.*1970;10:237–247.
29. Von Segesser LK, Killer I, Ziswiler M, Linka A, Ritter M, Jenni R, *et al.* Dissection of the descending thoracic aorta extending into the ascending aorta. A therapeutic challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (1994) 108:755–61.
30. Lansman SL, McCullough JN, Nguyen KH, Spielvogel D, Klein JJ, Galla JD, *et al.* Subtypes of acute aortic dissection. *Ann Thorac Surg.*(1999) 67:1975–8; discussion 1979–80.
31. Qanadli SD, Malekzadeh S, Villard N, Jouannic AM, Bodenmann D, Tozzi P *et al.* A New Clinically Driven Classification for Acute Aortic Dissection. *Front. Surg.* 2020;7:37.

32. Augoustides JG, Geirsson A, Szeto WY, Walsh EK, Cornelius B, Pochettino A, et al. Observational study of mortality risk stratification by ischemic presentation in patients with acute type A aortic dissection: the Penn classification. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* (2009)6:140–6.
33. Augoustides JG, Andritsos M. Innovations in aortic disease: the ascending aorta and aortic arch. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* (2010) 24:198–207.
33. Augoustides JG, Szeto WY, Desai ND, Pochettino A, Cheung AT, Savino JS, et al. Classification of acute type A dissection: focus on clinical presentation and extent. *Eur J Cardiothorac Surg.* (2011) 39:519–22.
34. Qiu J, Luo X, Wu J, Pan W , Chang Q , Qian X, et al. A New Aortic Arch Dissection Classification: The Fuwai Classification. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Sep 14;8:710281.
35. McClure RS, Brogly SB, Lajkosz K, Payne D, Hal, SF, Johnson AP. Epidemiology and management of thoracic aortic dissections and thoracic aortic aneurysms in Ontario, Canada: A population-based study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018, 155, 2254–2264.e4.
36. Renard M, Francis C, Ghosh R, Scott F, Witmer PD, Ades LC, et al. Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 72, 605–615.
37. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 66, 350–358.
38. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, Richartz BM, Evangelista A, Petzsch M, et al. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation* 2004, 109, 3014–3021.
39. Maitusong B, Sun HP, Xielifu D, Mahemuti M, Ma X, Liu F, wt al. Sex-Related Differences Between Patients With Symptomatic Acute Aortic Dissection. *Medicine* 2016, 95, e3100.
40. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, et al.; International Registry of Aortic Dissection (IRAD). Characterizing the young patient with aortic

- dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):665–9.
41. Rylski B, Georgieva N, Beyersdorf F, Busch C, Boening A, Haunschild J, et al. German Registry for Acute Aortic Dissection Type A Working Group of the German Society of Thoracic, Cardiac, and Vascular Surgery. Gender-related differences in patients with acute aortic dissection type A. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2021, 162, 528–535.e1.
 42. Prendes CF, Christersson C, Mani K. Pregnancy and Aortic Dissection. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2020, 60, 309–311.
 43. Clouse WD, Hallett JW, Jr, Schaff HV, Spittell PC, Rowland CM, Ilstrup DM, et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(2):176–80.
 44. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 2000;283(7):897–903.
 45. Friedrich, C.; Salem, M.A.; Puehler, T.; Hoffmann, G.; Lutter, G.; Cremer, J.; Haneya, A. Sex-specific risk factors for early mortality and survival after surgery of acute aortic dissection type a: A retrospective observational study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2020, 15, 145.
 46. Howard DP, Banerjee A, Fairhead, J.F.; Perkins, J.; Silver, L.E.; Rothwell, P.M.; Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation* 2013, 127, 2031–2037.
 47. Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, Nicholson J, Trimarchi S, Eagle KA. Acute Aortic Dissection and Intramural Hematoma: A Systematic Review. *JAMA* 2016, 316, 754–763.
 48. Huynh N, Thordsen S, Thomas T, Mackey-Bojack SM, Duncanson ER, Nwuado D, et al. Clinical and pathologic findings of aortic dissection at autopsy: Review of 336 cases over nearly 6 decades. *Am. Heart J.* 2019, 209, 108–115.
 49. Zhou Z, Cecchi AC, Prakash SK, Milewicz DM. Risk Factors for Thoracic Aortic Dissection. *Genes* 2022, 13, 1814.

50. Inoue Y, Matsuda H, Uchida K, Komiya T, Koyama T, Yoshino H, et al. Analysis of Acute Type A Aortic Dissection in Japan Registry of Aortic Dissection (JRAD). *Ann. Thorac. Surg.* 2020, 110, 790–798.
51. Landenhed M, Engstrom G, Gottsater A, Caulfield MP, Hedblad B, Newton-Cheh C, et al. Risk profiles for aortic dissection and ruptured or surgically treated aneurysms: A prospective cohort study. *J. Am. Heart Assoc.* 2015,4, e001513.
52. Yiu RS, Cheng SW. Natural history and risk factors for rupture of thoracic aortic arch aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 2016, 63, 1189–1194.
53. Gawinecka J G, Schönrrath F, von Eckardstein A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14489.
54. Yang Y, Yamagishi K, Kihara T, Cui R, Eshak ES, Muraki I, et al. Smoking Cessation and Mortality from Aortic Dissection and Aneurysm: Findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *J Atheroscler Thromb.* 2023 Apr 1;30(4):348-363.
55. Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(2):149–59.
56. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, et al.; International Registry of Aortic Dissection (IRAD). Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol.*
57. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):S1877–80, discussion S1892–8.
58. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O’gara PT, Evangelista A, et al.; International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.* 2007;116(10):1120–7.
59. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or

- large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3522–31.
60. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pineiro A, Pego-Reigosa R, Llorca J, Hunder GG. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain: a population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(6):335–41.
61. Ladich E, Yahagi K, Romero ME, Virmani R. Vascular diseases: Aortitis, aortic aneurysms, and vascular calcification. *Cardiovasc. Pathol.* 2016, 25, 432–441.
62. Maleszewski JJ. Inflammatory ascending aortic disease: Perspectives from pathology. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015, 149, S176–S183.
63. Pugh D, Grayson P, Basu N, Dhaun N. Aortitis: Recent advances, current concepts and future possibilities. *Heart* 2021, 107,1620–1629.
64. Chen MT, Chung CH, Ke HY, Pen CK, Chien W.C, Shen CH. Risk of Aortic Aneurysm and Dissection in Patients with Tuberculosis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 11075.
65. Bax M, Romanov V, Junday K, Giannoulatou E, Martinac B, Kovacic JC, et al. Arterial dissections: Common features and new perspectives. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Dec 6:9:1055862.
66. Angouras D, Sokolis DP, Dosios T, Kostomitsopoulos N, Boudoulas H, Skalkias G, et al. Effect of impaired vasa vasorum flow on the structure and mechanics of the thoracic aorta: implications for the pathogenesis of aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Apr;17(4):468-73.
67. Chattopadhyay A, Kwartler CS, Kaw K, Li Y, Kaw A, Chen J, et al. Cholesterol-Induced Phenotypic Modulation of Smooth Muscle Cells to Macrophage/Fibroblast-like Cells Is Driven by an Unfolded Protein Response. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021, 41, 302–316.
68. Stein LH, Berger J, Tranquilli M, Elefteraides JA. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. *Am. J. Cardiol.* 2013, 112, 1240–1245.
69. McLoughlin D, McGuinness J, Byrne J, Terzo E, Huuskone, V, McAllister H, et al. Pravastatin reduces Marfan aortic dilation. *Circulation* 2011, 124, S168–S173.

70. Fillmore AJ, Valentine RJ. Surgical mortality in patients with infected aortic aneurysms. *J. Am. Coll. Surg.* 2003, 196, 435–441.
71. Roberts WC, Roberts CS. Combined Cardiovascular Syphilis and Type A Acute Aortic Dissection. *Am. J. Cardiol.* 2022, 168, 159–162.
72. Roberts WC, Barbin CM, Weissenbor, MR, Ko JM, Henry AC. Syphilis as a Cause of Thoracic Aortic Aneurysm. *Am. J. Cardiol.* 2015, 116, 1298–1303.
73. Roberts WC, Ko JM, Vowels TJ. Natural history of syphilitic aortitis. *Am. J. Cardiol.* 2009, 104, 1578–1587.
74. Sharma S, Pandey NN, Sinha M, Chandrashekhara SH. Etiology, Diagnosis and Management of Aortitis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2020, 43, 1821–1836.
75. Furuta S, Cousins C, Chaudhry A, Jayne D. Clinical features and radiological findings in large vessel vasculitis: Are Takayasu arteritis and giant cell arteritis 2 different diseases or a single entity? *J. Rheumatol.* 2015, 42, 300–308.
76. Homme JL, Aubry MC, Edwards WD, Bagniewski SM, Shane Pankratz V, Kral CA, et al. Surgical pathology of the ascending aorta: a clinicopathologic study of 513 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(9):1159–68.
77. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6(6): 582-94.
78. Bunton TE, Biery NJ, Myers L, Gayraud B, Ramirez F, Dietz HC. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res.* 2001;88(1):37–43.
79. Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC, Rifkin DB. Fibrillin microfibrils: multipurpose extracellular networks in organismal physiology. *Physiol Genomics.* 2004;19(2):151–4.
80. Detaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying aFBN1 mutation. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2223–9.
81. Boutouyrie P, Germain DP, Fiessinger JN, Laloux B, Perdu J, Laurent S. Increased carotid wall stress in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Circulation.* 2004;109(12):1530–5.

82. Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg* 2016; 64(6): 1869-80.
83. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352(6333): 337-9.
84. MacFarlane EG, Haupt J, Dietz HC, Shore EM. TGF- β family signaling in connective tissue and skeletal diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 9(11): 1-42.
85. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, *et al.* A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37(3): 275-81.
86. Leivonen SK, Chantry A, Häkkinen L, Han J, Kähäri VM. Smad3 mediates transforming growth factor- β -induced collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression in human gingival fibroblasts. Evidence for cross-talk between Smad3 and p38 signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277(48): 46338-46.
87. Hall MC, Young DA, Waters JG, *et al.* The comparative role of activator protein 1 and Smad factors in the regulation of Timp-1 and MMP-1 gene expression by transforming growth factor- β *J Biol Chem* 2003; 278(12): 10304-13.
88. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6(6): 582-94.
89. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan syndrome and related disorders: 25 years of gene discovery. *Hum Mutat* 2016; 37(6): 524-31.
90. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan syndrome and related disorders: 25 years of gene discovery. *Hum Mutat* 2016; 37(6): 524-31.
91. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, *et al.* ACCF / AHA Guideline 2010 ACCF / AHA / AATS / ACR / ASA / SCA / SCAI / SIR / STS / SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for

- Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2011; 121(13): e266-369. PMID: 20233780
92. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, *et al.* Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med* 2006; 355(8): 788-98.
 93. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, *et al.* Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.* 2006;355(8):788-98.
 94. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-900.
 95. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, *et al.* Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011; 306(10): 1104-12.
 96. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, *et al.* Insights from the international registry of acute aortic dissection: A 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation* 2018; 137(17): 1846-60.
 97. Brownstein AJ, Ziganshin BA, Kuivaniemi H, Body SC, Bale AE, Elefteriades JA. Genes associated with thoracic aortic aneurysm and dissection: an update and clinical implications. *Aorta (Stamford)* 2017; 5(1): 11-20.
 98. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J* 2014; 35(41): 2873-926.
 99. Kamel H, Roman MJ, Pitcher A, Devereux RB. Pregnancy and the Risk of Aortic Dissection or Rupture: A Cohort-Crossover Analysis. *Circulation* 2016, 134, 527-533.
 100. Braverman AC, Mittauer E, Harris KM, Evangelista A, Pyeritz RE, Brinster D, *et al.* Clinical Features and Outcomes of Pregnancy-Related Acute Aortic Dissection. *JAMA Cardiol.* 2021, 6, 58-66.
 101. Mehta RH, Manfredini R, Hassan F, Sechtem U, Bossone E, Oh JK, *et al.* Chronobiological patterns of acute aortic dissection. *Circulation* 2002, 106, 1110-1115.

102. Sumiyoshi M, Kojima S, Arima M, Suwa S, Nakazato Y, Sakurai H, et al. Circadian, weekly, and seasonal variation at the onset of acute aortic dissection. *Am. J. Cardiol.* 2002, 89, 619–623.
103. Kobza R, Ritter M, Seifert B, Jenni R. Variable seasonal peaks for different types of aortic dissection? *Heart* 2002, 88, 640.
104. Gallerani M, Portaluppi F, Grandi E, Manfredini R. Circadian rhythmicity in the occurrence of spontaneous acute dissection and rupture of thoracic aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997, 113, 603–604.
105. Manfredini R, Portaluppi F, Salmi R, Zamboni P, La Cecilia O, Kuwornu Afi H, et al. M. Seasonal variation in the occurrence of nontraumatic rupture of thoracic aorta. *Am. J. Emerg. Med.* 1999, 17, 672–674.
106. Sumiyoshi M, Kojima S, Arima M, Suwa S, Nakazato Y, Sakurai H, et al. Circadian, weekly, and seasonal variation at the onset of acute aortic dissection. *Am. J. Cardiol.* 2002, 89, 619–623.
107. Gallerani M, Imberti D, Bossone E, Eagle KA, Manfredini R. Higher mortality in patients hospitalized for acute aortic rupture or dissection during weekends. *J. Vasc. Surg.* 2012, 55, 1247–1254.
108. Takagi H, Ando T, Umemoto T, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of weekend admission and surgery for aortic rupture and dissection. *Vasc. Med.* 2017, 22, 398–405.
109. Linder JA, Huang ES, Steinman MA, Gonzales R, Stafford RS. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am. J. Med.* 2005, 118, 259–268.
110. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: A longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2015, 5, e010077.
111. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern. Med.* 2015, 175, 1839–1847.
112. LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, et al. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg.* 2018, 153, e181804.

113. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf .B. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2019, 18, 1055–1063.
114. Edwards J, Rubin RN. Aortic dissection and cocaine abuse. *Ann. Intern. Med.* 1987, 107, 779–780.
115. Rashid J, Eisenberg MJ, Topol EJ. Cocaine-induced aortic dissection. *Am. Heart J.* 1996, 132, 1301–1304.
116. Famularo G, Polchi S, Di Bona G, Manzara C. Acute aortic dissection after cocaine and sildenafil abuse. *J. Emerg. Med.* 2001, 21, 78–79.
117. Yammine H, Krcelic D, Ballast JK, Briggs CS, Stanley G, Nussbaum T, et al. Cocaine use is associated with worse outcomes in patients treated with thoracic endovascular repair for type B aortic dissection. *J. Vasc. Surg.* 2019, 70, 60–66.
118. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 351–358.
119. Rump AF, Theisohn M, Klaus W. The pathophysiology of cocaine cardiotoxicity. *Forensic Sci. Int.* 1995, 71, 103–115.
120. Vongpatanasin W, Mansour Y, Chavoshan B, Arbique D, Victor R.G. Cocaine stimulates the human cardiovascular system via a central mechanism of action. *Circulation* 1999, 100, 497–502.
121. Isabelle M, Vergeade A, Moritz F, Dautreaux B, Henry JP, Lallemand F, et al. NADPH oxidase inhibition prevents cocaine-induced up-regulation of xanthine oxidoreductase and cardiac dysfunction. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2007, 42, 326–332.
122. Vergeade A, Mulder P, Vendeville-Dehaut C, Estour F, Fortin D, Ventura-Clapier, R, et al. Mitochondrial impairment contributes to cocaine-induced cardiac dysfunction: Prevention by the targeted antioxidant MitoQ. *Free Radic. Biol. Med.* 2010, 49, 748–756.
123. Vilacosta I, Aragoncillo P, Canadas V, San Roman JA, Ferreiros J, Rodriguez E. Acute aortic syndrome: a new look at an old conundrum. *Postgrad Med J.* 2010;86(1011):52–61.

124. Bina N, Anas M, Sardar Z, Laji M, Ahmed S, Anis S. Aortic Dissection in Differential Diagnosis of Chest Pain. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.89210.
125. Del Porto F, di Gioia C, Tritapepe L, Ferri L, Leopizzi M, Nofroni I, et al. The multitasking role of macrophages in Stanford type A acute aortic dissection. *Cardiology*. 2014;127(2):123-9.
126. Curci JA, Liao S, Huffman MD, Shapiro SD, Thompson RW. Expression and localization of macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 1998;102(11):1900-10.
127. Koullias GJ, Ravichandran P, Korkolis DP, Rimm DL, Elefteriades JA. Increased tissue microarray matrix metalloproteinase expression favors proteolysis in thoracic aortic aneurysms and dissections. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(6):2106-10, discussion 2110-1.
128. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BS, et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with Marfan syndrome. *Circulation*. 2006;114(1, Suppl):I365-70.
129. Manabe T, Imoto K, Uchida K, Doi C, Takanashi Y. Decreased tissue inhibitor of metalloproteinase-2/matrix metalloproteinase ratio in the acute phase of aortic dissection. *Surg Today*. 2004;34(3):220-5.
130. Guan XL, Wang XL, Liu YY, et al. Changes in the Hemostatic System of Patients With Acute Aortic Dissection Undergoing Aortic Arch Surgery. *Ann Thorac Surg* 2016;101:945-51.
131. Guan X, Li J, Gong M, et al. The hemostatic disturbance in patients with acute aortic dissection: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4710.
132. van Montfoort ML, Meijers JC. Recent insights into the role of the contact pathway in thrombo-inflammatory disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:60-5.
133. Chen Y et al. Relationship of platelet counts and inflammatory markers to 30-day mortality risk in patients with acute type A aortic dissection. *Biomed Res Int* 2020:1057496.

134. Li M, et al. Association of biomarkers related to preoperative inflammatory and coagulation with postoperative in-hospital deaths in patients with type A acute aortic dissection. *Sci Rep.* 2021;11:18775.
135. Zindovic I, Sjögren J, Bjursten H, Ingemansson R, Ingimarsson J, Larsson M, et al. The Coagulopathy of Acute Type A Aortic Dissection: A Prospective, Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Oct;33(10):2746-2754.
136. Trimarchi S, Tolenaar JL, Tsai TT, Froehlich J, Pegorer M, Upchurch GR, et al. Influence of clinical presentation on the outcome of acute B aortic dissection: evidences from IRAD. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012;53:161–168.
137. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 2002;287:2262–2272.
138. Janosi RA, Buck T, Erbel R. Mechanism of coronary malperfusion due to type-a aortic dissection. *Herz* 2009;34:478.
139. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Chabaud S, Touboul P. Significance of serum troponin I elevation in patients with acute aortic dissection of the ascending aorta. *Acta Cardiol* 2005;60:165–170.
140. Bossone E, Corteville DC, Harris KM, Suzuki T, Fattori R, Hutchison S, et al. Stroke and outcomes in patients with acute type A aortic dissection. *Circulation* 2013;128:S175–S179.
141. Reed MJ. Diagnosis and management of acute aortic dissection in the emergency department. *Br J Hosp Med.* 2024.
142. Gilon D, Mehta RH, Oh JK, *et al.* Characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiac tamponade complicating type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2009; 103(7): 1029-31.
143. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J* 2014; 35(41): 2873-926.
144. Januzzi JL, Eagle KA, Cooper JV, *et al.* Acute aortic dissection presenting with congestive heart failure: results from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(4): 733-5.

145. Jex RK, Schaff HV, Piehler JM, Orszulak TA, Puga FJ, King RM, et al. Repair of ascending aortic dissection. Influence of associated aortic valve insufficiency on early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:375–384.
146. Erbel R, Oelert H, Meyer J, Puth M, Mohr-Katoly S, Hausmann D, et al. Effect of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography. Implications for prognosis and therapy. The European Cooperative Study Group on Echocardiography. *Circulation* 1993;87:1604–1615.
147. Gilon D, Mehta RH, Oh JK, Januzzi JL Jr., Bossone E, Cooper JV, et al. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiac tamponade complicating type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2009;103:1029–1031.
148. Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, et al. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:p385–390 e1.
149. Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, *et al.* Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(2): 385-390.e1.
150. Gupta S, Varadarajulu R, Mehta SR, Mehdi S, Kumar K. Dissecting aortic aneurysm presenting as superior vena cava syndrome. *Med J Armed Forces India* 2002; 58(3): 273-4.
151. Parish JM, Marschke RF Jr, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981; 56(7): 407-13.
152. Lemaire SA, Jones MM, Conklin LD, Carter SA, Criddell MD, Wang XL, et al. Randomized comparison of cold blood and cold crystalloid renal perfusion for renal protection during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2009;49:11–19; discussion 19.
153. Kouchoukos NT, Masetti P, Rokkas CK, Murphy SF. Hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1885–S1887; discussion S1892–S1898.

154. Kulik A, Castner CF, Kouchoukos NT. Outcomes after thoracoabdominal aortic aneurysm repair with hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:953–960.
155. Fehrenbacher JW, Hart DW, Huddleston E, Siderys H, Rice C. Optimal end-organ protection for thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair using deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1041–1046.
156. Cox GS, O'Hara PJ, Hertzner NR, Piedmonte MR, Krajewski LP, Beven EG. Thoracoabdominal aneurysm repair: a representative experience. *J Vasc Surg* 1992;15:780–787; discussion 787–788.
157. Harris KM, Strauss CE, Eagle KA et al. Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2011;124(18):1911–1918.
158. Lovatt S, Wong CW, Schwarz K et al. Misdiagnosis of aortic dissection: a systematic review of the literature. *Am J Emerg Med*. 2022;53:16–22.
159. Lovy AJ, Bellin E, Levsky JM et al. Preliminary development of a clinical decision rule for acute aortic syndromes. *Am J Emerg Med*. 2013;31(11):1546–1550.
160. Kosuge M, Uchida K, Imoto K, et al. Frequency and implication of ST-T abnormalities on hospital admission electrocardiograms in patients with type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2013;112(3): 424-9.
161. Bima P, Pivetta E, Nazerian P et al. Systematic review of aortic dissection detection risk score plus d-dimer for diagnostic rule-out of suspected acute aortic syndromes. *Acad Emerg Med*. 2020;27(10):1013–1027.
162. Yao J, Bai T, Yang B, Sun L. The diagnostic value of D-dimer in acute aortic dissection: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):343.
163. Li W, Huang B, Tian L, et al. Admission D-dimer testing for differentiating acute aortic dissection from other causes of acute chest pain. *Arch Med Sci* 2017; 13(3): 591-6.
164. Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at

- initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation* 2011; 123(20): 2213-8.
165. Diercks DB, Promes SB, Schuur JD, Shah K, Valente JH, Cantrill SV. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients with suspected acute nontraumatic thoracic aortic dissection. *Ann Emerg Med* 2015; 65(1): 32-42.e12.
166. Wen D, Du X, Dong JZ, Zhou XL, Ma CS. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection. *Heart* 2013; 99(16): 1192-7.
167. Itagaki R, Kimura N, Mieno M, *et al.* Characteristics and treatment outcomes of acute type A aortic dissection with elevated D dimer concentration. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(14): e009144.
168. Vrsalovic M. Prognostic effect of cardiac troponin elevation in acute aortic dissection: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;214:277-8.
169. Sayed A, Munir M, Bahbah E. Aortic Dissection: A Review of the Pathophysiology, Management and Prospective Advances. *Current Cardiology Reviews.* 2021; 17: e230421186875.
170. Mori K, Tamune H, Tanaka H, Nakamura M. Admission values of d-dimer and c-reactive protein (Crp) predict the long-term outcomes in acute aortic dissection. *Intern Med* 2016; 55(14): 1837-43.
171. Schillinger M, Domanovits H, Bayegan K, *et al.* C-reactive protein and mortality in patients with acute aortic disease. *Intensive Care Med* 2002; 28(6): 740-5.
172. Komukai K, Shibata T, Mochizuki S. C-reactive protein is related to impaired oxygenation in patients with acute aortic dissection. *Int Heart J* 2005; 46(5): 795-9.
173. Sugano Y, Anzai T, Yoshikawa T, *et al.* Serum C-reactive protein elevation predicts poor clinical outcome in patients with distal type acute aortic dissection: association with the occurrence of oxygenation impairment. *Int J Cardiol* 2005; 102(1): 39-45.
174. Sakakura K, Kubo N, Ako J, *et al.* Peak C-reactive protein level predicts long-term outcomes in type B acute aortic dissection. *Hypertension* 2010; 55(2): 422-9.
175. Vrsalović M, Vrsalović Presečki A. Admission C-reactive protein and outcomes in acute aortic dissection: a systematic review. *Croat Med J* 2019; 60(4): 309-15.

176. Hsieh WC, Henry BM, Hsieh CC, Maruna P, Omara M, Lindner J. Prognostic role of admission C-reactive protein level as a predictor of in-hospital mortality in type-A acute aortic dissection: A meta-analysis. *Vasc Endovascular Surg* 2019; 53(7): 547-57.
177. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 1970; 10(3): 237-47.
178. Takagi H, Hari Y, Nakashima K, Kuno T, Ando T. Matrix metalloproteinases and acute aortic dissection: Et Tu, Brute? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020; 30(3): 465-76.
179. Giachino F, Loiacono M, Lucchiari M, *et al.* Rule out of acute aortic dissection with plasma matrix metalloproteinase 8 in the emergency department. *Crit Care* 2013; 17(1): R33.
180. Coyle S, Moriarty T, Melody L, Ryan D. Diagnostic testing in acute aortic dissection. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2014; 2(2): 97-103.
181. Wen D, Zhou XL, Li JJ, Hui RT. Biomarkers in aortic dissection. *Clin Chim Acta* 2011; 412(9-10): 688-95.
182. Suzuki T, Katoh H, Tsuchio Y, *et al.* Diagnostic implications of elevated levels of smooth-muscle myosin heavy-chain protein in acute aortic dissection. The smooth muscle myosin heavy chain study. *Ann Intern Med* 2000; 133(7): 537-41.
183. Suzuki T, Distanto A, Zizza A, *et al.* Preliminary experience with the smooth muscle troponin-like protein, calponin, as a novel biomarker for diagnosing acute aortic dissection. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1439-45.
184. Dong J, Bao J, Feng R, *et al.* Circulating microRNAs: a novel potential biomarker for diagnosing acute aortic dissection. *Sci Rep* 2017; 7(1): 12784.
185. Wang Y, Tan X, Gao H, *et al.* Magnitude of soluble ST2 as a novel biomarker for acute aortic dissection. *Circulation* 2018; 137(3): 259-69.
186. del Porto F, Proietta M, Tritapepe L, Miraldi F, Koverech A, Cardelli P, *et al.* Inflammation and immune response in acute aortic dissection. *Ann Med.* 2010;42(8):622-9.

187. Von Kodolitsch Y, Nienaber CA. Intramural hemorrhage of the thoracic aorta: natural history, diagnostic and prognostic profiles of 209 cases with in vivo diagnosis. *Z Kardiol.* 1998;87:798–807
188. Vardhanabhuti V, Nicol E, Morgan-Hughes G et al. Recommendations for accurate CT diagnosis of suspected acute aortic syndrome (AAS)—on behalf of the British Society of Cardiovascular Imaging (BSCI)/British Society of Cardiovascular CT (BSCCT). *Br J Radiol.* 2016;89(1061):20150705.
189. Rubin GD, Beaulieu CF, Argiro V, Ringl H, Norbash AM, Feller JF, et al. Perspective volume rendering of CT and MR images: applications for endoscopic imaging. *Radiology* 1996;199:321–330.
190. Garzon G, Fernandez-Velilla M, Marti M, Acitores I, Ybanez F, Riera L. Endovascular stent-graft treatment of thoracic aortic disease. *Radiographics* 2005;25 Suppl 1:S229–S244.
191. LePage MA, Quint LE, Sonnad SS, Deeb GM, Williams DM. Aortic dissection: CT features that distinguish true lumen from false lumen. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:207–211.
192. Sommer T, Fehske W, Holzknecht N, Smekal AV, Keller E, Lutterbey G, et al. Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging. *Radiology* 1996;199:347–352.
193. Kaji S, Akasaka T, Horibata Y, Nishigami K, Shono H, Katayama M, et al. Long-term prognosis of patients with type a aortic intramural hematoma. *Circulation* 2002;106:I248–I252.
194. Novelline RA, Rhea JT, Rao PM, Stuk JL. Helical CT in emergency radiology. *Radiology* 1999;213:321–339.
195. Koullias GJ, Ravichandran P, Korkolis DP, Rimm DL, Elefteriades JA. Increased tissue microarray matrix metalloproteinase expression favors proteolysis in thoracic aortic aneurysms and dissections. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(6):2106–10, discussion 2110–1.
196. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: From the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging: Endorsed by the society of

- cardiovascular computed tomography and society for cardiova. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(2): 119-82.
197. Sievers HH, Rylski B, Czerny M, *et al.* Aortic dissection reconsidered: type, entry site, malperfusion classification adding clarity and enabling outcome prediction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020; 30(3): 451-7
 198. Mintz GS, Kotler MN, Segal BL, Parry WR. Two dimensional echocardiographic recognition of the descending thoracic aorta. *Am J Cardiol* 1979;44:232-238.
 199. Khandheria BK, Tajik AJ, Taylor CL, Safford RE, Miller FA Jr., Stanson AW, *et al.* Aortic dissection: review of value and limitations of twodimensional echocardiography in a six-year experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:17-24.
 200. Iliceto S, Ettorre G, Francioso G, Antonelli G, Biasco G, Rizzon P. Diagnosis of aneurysm of the thoracic aorta. Comparison between two non invasive techniques: two-dimensional echocardiography and computed tomography. *Eur Heart J* 1984;5:545-555.
 201. Erbel R, Engberding R, DanielW, Roelandt J, Visser C, Rennollet H. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. *Lancet* 1989;1:457-461.
 202. Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166(13): 1350-6.
 203. Deutsch HJ, SechtemU, Meyer H, Theissen P, Schicha H, Erdmann E. Chronic aortic dissection: comparison of MR Imaging and transesophageal echocardiography. *Radiology* 1994;192:645-650.
 204. Malaisrie C, Szeto W, Halas M, Girardi L, MD, Coselli JS, Sundt MT, *et al.* 2021 The American Association for Thoracic Surgery expert consensus document: Surgical treatment of acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Sep;162(3):735-758
 205. Hussain ST, Svensson LG. Surgical techniques in type A dissection. *Ann Cardiothor Surg.* 2016;5(3):233-5.

206. El-Hamamsy I, Ouzounian M, Demers P, McClure S, Hassan A, Dagenais F, et al. State-of-the-Art Surgical Management of Acute Type A Aortic Dissection. *Can J Cardiol.* 2016;32(1):100-9.
207. Robu M, Marian DR, Margarint I, Radulescu B, Stiru O , Iosifescu A, et al. Association between Bilateral Selective Antegrade Cerebral Perfusion and Postoperative Ischemic Stroke in Patients with Emergency Surgery for Acute Type A Aortic Dissection—Single Centre Experience. *Medicina* 2023, 59(8), 1365.
208. Eggebrecht H, Thompson M, Rousseau H, Czerny M, Lonn L, Mehta RH, Erbel R. Retrograde ascending aortic dissection during or after thoracic aortic stent graft placement: insight from the European registry on endovascular aortic repair complications. *Circulation* 2009;120:S276-S281.
209. Fattouch K, Sampognaro R, Navarra E, Caruso M, Pisano C, Coppola G, et al. Long-term results after repair of type a acute aortic dissection according to false lumen patency. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(4):1244-50.
210. Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, Yamaguchi A, Ino T, Adachi H. Influence of patent false lumen on long-term outcome after surgery for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(5):1160-6.
211. Omura A, Miyahara S, Yamanaka K, Sakamoto T, Matsumori M, Okada K, et al. Early and late outcomes of repaired acute DeBakey type I aortic dissection after graft replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(2):341-8.
212. Sun L, Qi R, Chang Q, Zhu J, Liu Y, Yu C, et al. Surgery for acute type A dissection with the tear in the descending aorta using a stented elephant trunk procedure. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(4):1177-80.
213. Park KH, Lim C, Choi JH, Chung E, Choi SI, Chun EJ, et al. Midterm change of descending aortic false lumen after repair of acute type I dissection. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):103-8.

214. Chen LW, Dai XF, Zhang GC, Lu L. Total aortic arch reconstruction with open placement of triple-branched stent graft for acute type A dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1654-1655.
215. Leontyev S, Borger MA, Etz CD, Moz M, Seeburger J, Bakhtiary F, et al. Experience with the conventional and frozen elephant trunk techniques: a single-centre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:1076-1082; discussion 1083.
216. Tsagakis K, Pacini D, Di Bartolomeo R, Gorlitzer M, Weiss G, Grabenwoger M, et al. Multicenter early experience with extended aortic repair in acute aortic dissection: is simultaneous descending stent grafting justified? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:S116-S120; discussion S142-S146.
217. Zhang Q, Ma X, Zhang W, Wang Z, Zhang H, Xiaofeng, et al. Surgical repair and reconstruction of aortic arch in debakey type I aortic dissection: recent advances and single-center experience in the application of branched stent graft. *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2017) 12:86.
218. Borst HG, Walterbusch G, Schaps D. Extensive aortic replacement using "elephant trunk" prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;31(1):37-40.
219. Crawford ES, Coselli JS, Svensson LG, Safi HJ, Hess KR. Diffuse aneurismal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega aorta syndromes) and multiple aneurysm. Treatment by subtotal and total aortic replacement emphasizing the elephant trunk operation. *Ann Surg.* 1990;211(5):521-37.
220. Kato M, Ohnishi K, Kaneko M, Ueda T, Kishi D, Mizushima T, et al. New graftimplanting method for thoracic aortic aneurysm or dissection with a stented graft. *Circulation.* 1996;94(9 Suppl):II188-93.
221. Sun L, Qi R, Chang Q, Zhu J, Liu Y, Yu C, et al. Surgery for marfan patients with acute type a dissection using a stented elephant trunk procedure. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(6):1821-5.
222. Sun LZ, Ma WG, Zhu JM, Zheng J, Liu YM, Ziganshin BA, et al. Sun's procedure for chronic type A aortic dissection: total arch replacement using a tetrafurcate graft with stented elephant trunk implantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(5):665-6.

223. Sun L, Qi R, Zhu J, Liu Y, Zheng J. Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: a new "standard" therapy for type a dissection involving repair of the aortic arch? *Circulation*. 2011;123(9):971-8.
224. Shimamura K, Kuratani T, Matsumiya G, Shirakawa Y, Takeuchi M, Takano H, et al. Hybrid endovascular aortic arch repair using branched endoprosthesis: the second-generation "branched" open stent-grafting technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(1):46-52.
225. Jakob H, Tsagakis K. International E-vita open registry. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(3):296-9.
226. Di Bartolomeo R, Cefarelli M, Folesani G, Di Eusanio M. Frozen elephant trunk surgery using the Vascutek Thora-flex hybrid prosthesis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(5):660-2.
226. Shrestha M, Pichlmaier M, Martens A, Hagl C, Khaladj N, Haverich A. Total aortic arch replacement with a novel four-branched frozen elephant trunk graft: first-in-man results. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;43(2):406-10.
227. Dai XF, Chen LW, Wu XJ, Dong Y, Wang QM. Total Aortic Arch Reconstruction With Triple-Branched Stent Graft or Hemiarch Replacement for Acute DeBakey Type I Aortic Dissection: Five-Years Experience With 93 Patients. *J Card Surg*. 2015;30(10):749-55.
228. Chen LW, Wu XJ, Dai XF, Liao DS, Li C, Wang QM, et al. A self-adaptive triplebranched stent graft for arch repair during open type A dissection surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(5):1278-1283.
229. Lu S, Yang S, Lai H, Zheng J, Hong T, Sun X, et al. Open aortic arch reconstruction for acute type a aortic dissection: a single-center experience with 267 consecutive patients. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):111.
230. Chen LW, Lu L, Dai XF, Wu XJ, Zhang GC, Yang GF, et al. Total arch repair with open triple-branched stent graft placement for acute type A aortic dissection: experience with 122 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148(2):521-8.
231. Chen LW, Wu XJ, Dai XF, Lu L, Liao DS, Li C, et al. Total arch repair for acute type A aortic dissection with open placement of a modified triple-branched stent graft and the arch open technique. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:135.

232. Chen LW, Dai XF, Yang GF, Zhang GC, Cao H, Wang QM. Open-branched stent graft placement makes total arch replacement easier for acute type a aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(5):1688–90.
233. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Hypothermia, circulatory arrest and cardiopulmonary bypass. In: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG, editors. *Cardiac Surgery.* New York: Wiley;1985.P.29
234. Butterworth JV, Mackey DC, Wasnick JD, editors. *Morgan’s and Mikhail’s Clinical Anesthesiology 5thed.* New York: McGraw Hill;2013.
235. Cabasa A, Pochettino A. Surgical management and outcomes of type A dissection—the Mayo Clinic experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2016;5(4):296-309.
236. Pitts L , Kofler M, Montagner M, Heck R , Iske J, Buz S. Cerebral Protection Strategies and Stroke in Surgery for Acute Type A Aortic Dissection. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 2271.
237. Gasser S, Stastny L, Kofler M, Zujs V, Krapf C, Semsroth S, et al. Surgery out of office hours for type A aortic dissection: Does night-time and weekend surgery worsen outcome? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2020, 31,806–812.
238. Gega A, Rizzo JA, Johnson MH, Tranquilli M, Farkas EA, Elefteriades JA. Straight Deep Hypothermic Arrest: Experience in 394 Patients Supports Its Effectiveness as a Sole Means of Brain Preservation. *Ann. Thorac. Surg.* 2007, 84, 759–767.
239. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Raskin S A, Shenaq S et al. Deep hypothermia with circulatory arrest. Determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993, 106, 19–28.
240. Kruger T, Weigang E, Hoffmann I, Blettner M, Aebert H. Cerebral protection during surgery for acute aortic dissection type A: Results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Circulation* 2011, 124, 434–443.
241. O’Hara D, McLarty A, Sun E, Itagaki S, Tannous H, Chu D, et al. Type-A Aortic Dissection and Cerebral Perfusion: The Society of Thoracic Surgeons Database Analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2020, 110, 1461–1467.

242. Benedetto U, Dimagli A, Cooper G, Uppal R, Mariscalco G, Krasopoulos, G, et al. Neuroprotective strategies in acute aortic dissection: An analysis of the UK National Adult Cardiac Surgical Audit. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* 2021, 60, 1437–1444
243. Safi HJ, Letsou GV, Iliopoulos DC, Subramaniam MH, Miller CC, Hassoun H, et al. Impact of retrograde cerebral perfusion on ascending aortic and arch aneurysm repair. *Ann. Thorac. Surg.* 1997, 63, 1601–1607.
244. Estrera AL, Miller CC, Lee TY, Shah P, Safi HJ. Ascending and transverse aortic arch repair: The impact of retrograde cerebral perfusion. *Circulation* 2008, 118 (Suppl. 14), S160–S166.
245. Bonser RS, Ranasinghe AM, Loubani M, Evans JD, Thalji NM, Bachet JE, et al. Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2455–2474.
246. Urbanski PP, Hijazi H, Dinstak W, Diegeler A. Valve-sparing aortic root repair in acute type A dissection: how many sinuses have to be repaired for curative surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:439–443; discussion 443–444.
247. Hess PJ Jr., Klodell CT, Beaver TM, Martin TD. The Florida sleeve: a new technique for aortic root remodeling with preservation of the aortic valve and sinuses. *Ann Thorac Surg* 2005;80:748–750.
248. David, T.E. (2019). Current Role and Techniques of the David Operation. In: Stanger O, Pepper J, Svensson L. (eds) *Surgical Management of Aortic Pathology*. Springer, Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-4874-7_51.
249. Yacoub M. Valve-Conserving Operation for Aortic Root Aneurysm or Dissection. *Operative Techniques in Cardiac & Thoracic Surgery, Vol 1, No 1 (July), 1996: pp 57-67.*
250. Zimpfer D, Czerny M, Kettenbach J, Schoder M, Wolner E, Lammer J, et al. Treatment of acute type a dissection by percutaneous endovascular stent-graft placement. *Ann Thorac Surg* 2006;82:747–749.

251. Metcalfe MJ, Holt PJ, Hinchliffe RJ, Morgan R, Loftus IM, Thompson MM. Fenestrated endovascular aneurysm repair: graft complexity does not predict outcome. *J Endovasc Ther* 2012;19:528–535.
252. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, Myrmetel T, Suzuki T, Mehta RH, et al.; International Registry of Acute Aortic Dissection Investigators. Contemporary results of surgery in acute type A aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(1):112–22.
253. Schoenrath F, Laber R, Maralushaj M, Henzi D, Caliskan EI, Seifert B, et al. Survival, Neurologic Injury, and Kidney Function after Surgery for Acute Type A Aortic Dissection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(2):100–7.
254. Muller-Nordhorn J, Roll S, Willich SN. Comparison of the short form (SF)-12 health status instrument with the SF-36 in patients with coronary heart disease. *Heart* 2004;90:523–527.
255. Bosworth HB, Siegler IC, Olsen MK, et al. Social support and quality of life in patients with coronary artery disease. *Qual Life Res* 2000;9:829–39.
256. Dumfarth J, Kofler M, Stastny L, Plaikner M, Krapf C, Semsroth S, et al. Stroke after emergent surgery for acute type A aortic dissection: Predictors, outcome and neurological recovery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018, 53, 1013–1020.
257. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* 1998;51:903–12.
258. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220–33.
259. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2., erg nzte und u berarbeitete Auflage. Go ttingen: Hogrefe; 2011, 202–4.
260. Pocock, S.J.; Clayton, T.C.; Altman, D.G. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: Good practice and pitfalls. *Lancet* 2002, 359, 1686–1689.
261. Heuts S , Adriaans BP, Kawczynski MJ, Daemen JH, Natour E, Lorusso R, et al. Extending Aortic Replacement Beyond the Proximal Arch in Acute Type A Aortic

- Dissection: A Meta-Analysis of Short Term Outcomes and Long Term Actuarial Survival. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2022) 63, 674e687.
262. Ghoreishi M, Sundt TM, Cameron DE, Holmes SD, Roselli EE, Pasrija C, et al. Factors associated with acute stroke after type A aortic dissection repair: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;159:2143e54.
263. Liu H, Chang Q, Zhang H, Yu C. Predictors of Adverse Outcome and Transient Neurological Dysfunction Following Aortic Arch Replacement in 626 Consecutive Patients in China. *Heart, Lung and Circulation* (2017) 26, 172-178.
264. Roselli EE, Loor G, He J, Rafael AE, Rajeswaran J, Houghtaling PL, et al. Distal aortic interventions after repair of ascending dissection: the argument for a more aggressive approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(2 Suppl):S117e24.
265. Gariboldi V, Grisoli D, Kerbaul F, Giorgi R, Riberi A, Metras D, et al. Long-term outcomes after repaired acute type A aortic dissections. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:47e51.
266. Fattouch K, Sampognaro R, Navarra E, Caruso M, Pisano C, Coppola G, et al. Long-term results after repair of type a acute aortic dissection according to false lumen patency. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1244e50.
267. Yan Y, Xu L, Zhang H, Xu ZY, Ding XY, Wang SW, et al. Proximal aortic repair versus extensive aortic repair in the treatment of acute type A aortic dissection: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1392e401.
268. Merkle J, Sabashnikov A, Deppe AD, Zerriouh M, Eghbalzadeh K, Weber C, et al. Impact of hypertension on early outcomes and long-term survival of patients undergoing aortic repair with Stanford A dissection. *Perfusion*. 2018;33(6):463-471.
269. Kim JB, Chung CH, Moon DH, et al. total arch repair versus hemiarch repair in the management of acute DeBakey type I aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;40:881-887.
270. Rylski B, Suedkamp M, Beyersdorf F, Nitsch B, Hoffmann I, Blettner M et al. Outcome after surgery for acute aortic dissection type A in patients over 70 years: data analysis

- from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:435–40.
271. Kondoh H, Satoh H, Daimon T, Tauchi Y, Yamamoto J, Abe K, Matsuda H. Outcomes of limited proximal aortic replacement for type A aortic dissection in octogenarians. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:439–46.
272. Suenaga E, Sato M, Fumoto H. Ascending aortic replacement for acute type A aortic dissection in octogenarians. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*.2016;64:138–43.
273. Mehta RH, O’Gara PT, Bossone E, Nienaber CA, Myrmel T, Cooper JV, et al. Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:685e92.
274. Axtell AL, Xue Y, Qu JZ, Zhou Q, Pan J, Cao H, et al. Type A aortic dissection in the East and West: a comparative study between two hospitals from China and the US. *J Card Surg*. 2020;35:2168–74.
275. Omura A, Matsuda H, Minami H, Nakai H, Henmi S, Murakami H, et al. Early and late outcomes of operation for acute Type A aortic dissection in patients aged 80 years and older. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:131–8.
276. Mehta RH, O’Gara PT, Bossone E, Nienaber CA, Myrmel T, Cooper JV, et al Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:685–92.
277. Neri E, Toscano T, Massetti M, Capannini G, Carone E, Tucci E, et al. Operation for acute type A aortic dissection in octogenarians: Is it justified? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:259–67.
278. Yang B, Norton EL, Shih T, Farhat L, Wu X, Hornsby WE., et al. Late outcomes of strategic arch resection in acute type A aortic dissection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2019, 157, 1313–1321.e1312.
279. Ergin MA, Phillips RA, Galla JD, Lansman SL, Mendelson DS, Quintana CS, et al. Significance of distal false lumen after type A dissection repair. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:820–4.

280. Geirsson A, Bavaria JE, Swarr D, Keane MG, Woo YJ, Szeto WY, et al. Fate of the residual distal and proximal aorta after acute type A dissection repair using a contemporary surgical reconstruction algorithm. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1955-64.
281. Bachet J, Goudot B, Dreyfus GD, Brodaty D, Dubois C, Delentdecker P, et al. Surgery for acute type A aortic dissection: the Hopital Foch experience (1977-1998). *Ann Thorac Surg.* 1999;67:2006-9.
282. Moore NR, Parry AJ, Trotman-Dickenson B, Pillai R, Westaby S. Fate of the native aorta after repair of acute type A dissection: a magnetic resonance imaging study. *Heart.* 1996;75:62-6.
283. Heinemann M, Laas J, Karck M, Borst HG. Thoracic aortic aneurysms after acute type A aortic dissection: necessity for follow-up. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:580-4.
284. Bachet J, Teodori G, Goudot B, Diaz F, el Kerdany A, Dubois C, et al. Replacement of the transverse aortic arch during emergency operations for type A acute aortic dissection. Report of 26 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:878-86.
285. Fann JI, Smith JA, Miller DC, Mitchell RS, Moore KA, Grunkemeier G, et al. Surgical management of aortic dissection during a 30-year period. *Circulation.* 1995;92(9 Suppl):II113-21.
286. Kazui T, Kimura N, Yamada O, Komatsu S. Total arch graft replacement in patients with acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:1462-8.
287. Immer FF, Kreahebeuhl E, Hagen U, Stalder M, Berdat PA, Eckstein FS, et al. Large area of the false lumen favors secondary dilatation of the aorta after acute type A aortic dissection. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I249-52.
288. Rylski B, Hahn N, Beyersdorf F, Kondov S, Wolkewitz M, Blanke P, et al. Fate of the dissected aortic arch after ascending replacement in type A aortic dissection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017, 51, 1127-1134.
289. Zierer A, Voeller RK, Hill KE, Kouchoukos NT, Damiano RJ, Moon MR. Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection. *Ann. Thorac. Surg.* 2007, 84, 479-486; discussion 486-487.

290. Cabasa A, Pochettino A. Surgical management and outcomes of type A dissection-the Mayo Clinic experience. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2016, 5, 296–309.
291. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, McCarthy PM, Loop FD, Cosgrove DM. Long-term effectiveness of operations for ascending aortic dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119:946-62.
292. Dobrilovic N, Elefteriades JA. Stenting the descending aorta during repair of type A dissection: technology looking for an application? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:777-8.
293. Larsen M, Trimarchi S, Patel HJ, Di Eusanio M, Greason KL, Peterson MD, et al. Extended versus limited arch replacement in acute Type A aortic dissection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017, 52, 1104–1110.
294. Miyamoto S, Hadama T, Anai H, Wada T, Iwata E, Tanaka H, et al. Simplified elephant trunk technique promotes thrombo-occlusion of the false lumen in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;12:412-6.
295. Watanuki H, Ogino H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Ando M, et al. Is emergency total arch replacement with a modified elephant trunk technique justified for acute type A aortic dissection? *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1585-91.
296. Miller DC, Stinson EB, Oyer PE, Rossiter SJ, Reitz BA, Griep RB, et al. Operative treatment of aortic dissections: experience with 125 patients over a sixteen-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;78:365-82.
297. Bachet J, Teodori G, Goudot B, Diaz F, el Kerdany A, Dubois C, et al. Replacement of the transverse aortic arch during emergency operations for type A acute aortic dissection: report of 26 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:878-86.
298. Shrestha M, Bachet J, Bavaria J, Carrel TP, De Paulis R, Di Bartolomeo R, et al. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47:759-69.
299. Uchida N, Shibamura H, Katayama A, Shimada N, Sutoh M, Ishihara H. Operative strategy for acute type A aortic dissection: ascending aortic or hemiarch versus total arch replacement with frozen elephant trunk. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:773-7.

300. Tsagakis K, Pacini D, Di Bartolomeo R, Benedik J, Cerny S, Gorlitzer M, et al. Arch replacement and downstream stent grafting in complex aortic dissection: first results of an international registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:87-93.
301. Uchida N, Katayama A, Tamura K, Sutoh M, Kuraoka M, Murao N, et al. Long-term results of the frozen elephant trunk technique for extended aortic arch disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:1338-45.
302. Shimamura K, Kuratani T, Matsumiya G, Kato M, Shirakawa Y, Takano H, et al. Long-term results of the open stent-grafting technique for extended aortic arch disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:1261-9.
303. Ergin MA, Phillips RA, Galla JD, Lansman SL, Mendelson DS, Quintana CS, et al. Significance of distal false lumen after type A dissection repair. *Ann Thorac Surg* 1994;57:820e4.
304. Di Eusanio M, Berretta P, Cefarelli M, Jacopo A, Murana G, Castrovinci S, et al. Total arch replacement versus more conservative management in type A Acute aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2015;100:88e94.
305. Rylski B, Bavaria JE, Beyersdorf F, Branchetti E, Desai ND, Milewski RK, et al. Type A aortic dissection in Marfan syndrome: extent of initial surgery determines long-term outcome. *Circulation* 2014;129:1381e6.
306. Uchida K, Minami T, Cho T, Yasuda S, Kasama K, Suzuki S, et al. Results of ascending aortic and arch replacement for type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Oct;162(4):1025-1031.
307. Rylski B, Beyersdorf F, Kari FA, Schlosser J, Blanke P, Siepe M. Acute type A aortic dissection extending beyond ascending aorta: limited or extensive distal repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:949e54.
308. Wang H, Wagner M, Benrashid E, Keenan J, Wang A, Ranney D, et al. Outcomes of reoperation after acute type A aortic dissection: implications for index repair strategy. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006376.
309. Czerny M, Schmidli J, Adler S, van den Berg JC, Bertoglio L, Carrel T, et al. Editor's Choice e Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic

pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) & the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:165e98.

310. Larsen M, Trimarchi S, Patel HJ, Di Eusanio M, Greason KL, Peterson MD. Extended versus limited arch replacement in acute Type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 52; (2017):1104–1110.
311. Henn MC, Moon MR. Limited versus extended repair for type A aortic dissection involving the aortic arch. *J. Card. Surg*. 2021,36, 1737–1739.
312. Ma WG, Zhang W, Wang LF, Zheng J, Ziganshin BA, Charilaou P, et al. Type A aortic dissection with arch entry tear: Surgical experience in 104 patients over a 12-year period. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2016,151, 1581–1592.
313. Preventza O, Liao JL, Olive JK, Simpson K, Critsinelis AC, Price MD, et al. Neurologic complications after the frozen elephant trunk procedure: A meta-analysis of more than 3000 patients. *J.Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2020, 160, 20–33.e24.
314. Ma WG, Zhang W, Wang LF, Zheng J, Ziganshin BA, Charilaou P, et al. Type A aortic dissection with arch entry tear: Surgical experience in 104 patients over a 12-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg* . 2016 Jun;151(6):1581-92.
315. Tochii M, Takami Y, Ishikawa H, Ishida M, Higuchi Y, Sakurai Y, et al. Aortic remodeling with frozen elephant trunk technique for Stanford type A aortic dissection using Japanese J-graft open stent graft. *Heart Vessels*. 2019;34:307–15.
316. Shimamura K, Kuratani T, Matsumiya G, Kato M, Shirakawa Y, Takano H, et al. Longterm results of the open stent-grafting technique for extended aortic arch disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:1261–9.
317. Liu H, Chang Q, Zhang H, Yu C. Predictors of Adverse Outcome and Transient Neurological Dysfunction Following Aortic Arch Replacement in 626 Consecutive Patients in China. *Heart Lung Circ*. 2017, 26, 172–178.
318. Augoustides JG, Geirsson A, Szeto WY, Walsh EK, Cornelius B, Pochettino A, et al. Observational study of mortality risk stratification by ischemic presentation in patients

with acute type A aortic dissection: the Penn classification. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:140e6.

319. Poon SS, Theologou T, Harrington D, Kuduvalli M, Oo A, Field M. Hemiarch versus total aortic arch replacement in acute type A dissection: a systematic review and meta-analysis *Ann Cardiothorac Surg* 2016;5(3):156-173.
320. Moon MR. Approach to the treatment of aortic dissection. *Surg Clin North Am* 2009;89:869-93.
321. Waterford SD, Gardner RL, Moon, MR. Extent of Aortic Replacement in Type A Dissection: Current Answers for an Endless Debate. *Ann Thorac Surg* 2018;106:1246-50.
322. Dumfarth J, Kofler M, Stastny L, Plaikner M, Krapf C, Semsroth S, Grimm, M. Stroke after emergent surgery for acute type A aortic dissection: Predictors, outcome and neurological recovery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018, 53, 1013-1020.
323. Yang B, Norton EL, Shih T, Farhat L, Wu X, Hornsby WE, et al. Late outcomes of strategic arch resection in acute type A aortic dissection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019, 157, 1313-1321.e1312.
324. Trivedi D, Navid F, Balzer JR, Joshi R, Lacomis JM, Jovin TG, et al.. Aggressive Aortic Arch and Carotid Replacement Strategy for Type A Aortic Dissection Improves Neurologic Outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2016, 101,896-903; discussion 903-905.
325. Liu H, Chang Q, Zhang H, Yu, C. Predictors of Adverse Outcome and Transient Neurological Dysfunction Following Aortic Arch Replacement in 626 Consecutive Patients in China. *Heart Lung Circ.* 2017, 26, 172-178.
326. Czerny M. Re: Proximal aortic repair versus extensive aortic repair in the treatment of acute type A aortic dissection: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1402.
327. Mori Y, Sato N, Kobayashi Y, et al. Acute kidney injury during aortic arch surgery under deep hypothermic circulatory arrest. *J Anesth.* 2011;25(6):799-804.
328. Kim WH, Lee JH, Kim E, et al. Can We really predict postoperative acute kidney injury after aortic surgery? Diagnostic accuracy of risk scores using gray zone approach. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(4):281-289.

329. Nardi P, Bassano C, Pisano C, Altieri C, Ferrante MS, Greci M, et al. The effects of DeBakey type acute aortic dissection and preoperative peripheral and cardiac malperfusion on the outcomes after surgical repair. *Kardiochir Torakochir Pol.* 2021;18(1):1-7.
330. Rampoldi V, Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, Oh JK, Bossone E, et al. Simple risk models to predict surgical mortality in acute type A aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection Score. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:55-61.
331. Dong N, Piao H, Du Y, Li B, Xu J, Wei S, et al. Development of a practical prediction score for acute renal injury after surgery for Stanford type A aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(5):746-53.
332. Ko T, Higashitani M, Sato A, Uemura Y, Norimatsu T, Mahara K, et al. Impact of acute kidney injury on early to long-term outcomes in patients who underwent surgery for type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2015;116(3):463-8.
333. Nishigawa K, Fukui T, Uemura K, Takanashi S, Shimokawa T. Preoperative renal malperfusion is an independent predictor for acute kidney injury and operative death but not associated with late mortality after surgery for acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;58(2):302-8.
334. Liu H, Luo Z, Liu L, Yang X, Zhuang Y, Tu G. Inflammatory biomarkers to predict adverse outcomes in postoperative patients with acute type A aortic dissection. *Scand Cardiovasc J.* 2020;54(1):37-46.
335. Meng W, Li R, EL, Zha N. Postoperative acute kidney injury and early and long-term mortality in acute aortic dissection patients: a meta-analysis. *Medicine* 2021;100:2(e23426).
336. Kim JB, Chung CH, Moon DH, et al. Total arch repair versus hemiarch repair in the management of acute DeBakey type I aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:881-7.
337. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32.
338. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, et al. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003;75:906-12.

339. Wang L, Zhong G, Lv X, Dong Y, Hou Y, Dai X, et al. Risk factors for acute kidney injury after Stanford type A aortic dissection repair surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2022 Dec;44(1):1462-1476.
340. Roh GU, Lee JW, Nam SB, et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury after thoracic aortic surgery for acute dissection. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):766-771.
341. Harel Z, Bell CM, Dixon SN, et al. Predictors of progression to chronic dialysis in survivors of severe acute kidney injury a competing risk study. *BMC Nephrol.* 2014;15:114.
342. Billings FT, Yu C, Byrne JG, et al. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury following cardiac surgery. *Cardiorenal Med.* 2014;4(1):12-21.
343. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol.* 2008;40(4):257-267.
344. Zhou H, Wang G, Yang L, et al. Acute kidney injury after total arch replacement combined with frozen elephant trunk implantation: Incidence, risk factors, and outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(5): 2210-2217.
345. Helgason D, Helgadottir S, Ahlsson A, et al. Acute kidney injury after acute repair of type a aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(4):1292-1298.
346. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: causes and consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):407-417.
347. Qiu ZH, Chen LW, Cao H, et al. Analysis of risk factors for acute kidney injury after ascending aortic replacement combined with open placement of Triple-Branched stent graft in type A aortic dissection: a new technique versus the traditional method in a single Chinese center. *Med Sci Monit.* 2015;21:674-680.
348. Kindzelski BA, Corcoran P, Siegenthaler MP, et al. Postoperative acute kidney injury following intraoperative blood product transfusions during cardiac surgery. *Perfusion.* 2018;33(1):62-70.

349. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypassgrafting. *Crit Caer Med.* 2006;34:1608–1616.
350. Helgason D, Helgadottir S, Ahlsson A, et al. Acute kidney injury after acute repair of type a aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(4):1292–1298.
351. Liu H, Chang Q, Zhang HT, Yu CT. Predictors of Adverse Outcome and Transient Neurological Dysfunction Following Aortic Arch Replacement in 626 Consecutive Patients in China. *Heart Lung Circ.* 2017 Feb;26(2):172-178.
352. Zindovic I, Sjogren J, Bjursten H, Bjorklund E, Herou E, Ingemansson R, et al. Predictors and impact of massive bleeding in acute type A aortic dissection. *Interact CardioVascThorac Surg* 2017;24:498-505.
353. Rijnhart-De Jong H, Haenen J, Bol Raap G, Jekel L, Vossenber T, Bond- arenko O, et al. Determinants of non-recovery in physical health-related quality of life one year after cardiac surgery: a prospective single Centre observational study. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):234
354. Rijnhart-de Jong HG, Haenen J, Porta F, Timmermans M, Boerma EC, de Jong K, et al. Hospital infections and health-related quality of life after cardiac surgery: a multicenter survey. *J Cardiothorac Surg.* 2024 Feb 10;19(1):84.
355. Fitch ZW, Whitman GJ. Incidence, risk, and prevention of ventilator-associated pneumonia in adult cardiac surgical patients: a systematic review. *J Card Surg.* 2014;29(2):196–203.
356. Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ* 2013;347:5416.
357. Wang D, Abuduaini X, Huang X, Wang H, Chen X, Le S, et al. Development and validation of a risk prediction model for postoperative pneumonia in adult patients undergoing Stanford type A acute aortic dissection surgery: a case control study. *J Cardiothorac Surg.* 2022 Feb 23;17(1):22.

358. Yao R, Liu X, He Y, Mei C, Shen Y, Zhan Q, et al. Low platelet count is a risk factor of postoperative pneumonia in patients with type A acute aortic dissection. *J Thorac Dis.* 2020 May;12(5):2333-2342.
359. Jormalainen M, Raivio P, Biancari F, Mustonen C, Honkanen HP, Venermo M. Late Outcome after Surgery for Type-A Aortic Dissection. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2731.
360. Zierer A, Voeller RK, Hill KE, Kouchoukos NT, Damiano RJ, Moon MR. Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A dissection. *Ann Thorac Surg* 2007;84: 479–87.
361. Melby SJ, Zierer A, Damiano RJ, Moon MR. Importance of blood pressure control after repair of acute type A aortic dissection: 25-year follow-up in 252 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:63–8.
362. DeBakey ME, McCollum CH, Crawford ES, et al. Dissection and dissecting aneurysms of the aorta. 20-year follow-up of 527 patients treated surgically. *Surgery* 1982;92:1118 –34.
363. Suzuki T, Asai T, Kinoshita T. Predictors for late reoperation after surgical repair of acute type A aortic dissection. *Ann. Thorac. Surg.* 2018, 106, 63–69.
364. Leontyev S, Haag F, Davierwala PM, Lehmkuhl L, Borger MA, Misfeld M, et al. Postoperative changes in the distal residual aorta after surgery for acute type A aortic dissection: Impact of false lumen patency and size of descending aorta. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017, 65, 90–98.
365. Jankovic N, Matkovic M, Bilbija I, et al. The Clinical Impact of the Extension of Acute Type A Aortic Surgery on Long-Term Outcomes: Should We Tend to Be Conservative? *Medicina* 2024,60, 35.
366. Eranki A, Wilson-Smith A, Williams ML, Saxena A, Mejia R. Quality of life following surgical repair of acute type A aortic dissection: a systematic review. *J Cardiothorac Surg.* 2022 May 16;17(1):118.
367. Ghazy T, Eraqi M, Mahlmann A, Hegelmann H, Matschke K, Kappert U, et al.. Quality of Life after Surgery for Stanford Type A Aortic Dissection: Influences of Different Operative Strategies. *Heart Surg. Forum* 2017, 20, E102–E106.

368. Adam U, Habazettl H, Graefe K, et al. Health-related quality of life of patients after surgery for acute Type A aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(1):P48-53.
369. Endlich M, Hamiko M, Gestrich C, et al. Long-term outcome and quality of life in aortic type A dissection survivors. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;64:P91-99.
370. Tang GH, Malekan R, Yu CJ, et al. Surgery for acute type A aortic dissection in octogenarians is justified. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(3 Suppl):P186-90.

PRILOG 1. Formular o kvalitetu života (SF-12 health survey)

SF-12 Health Survey

This survey asks for your views about your health. This information will help keep track of how you feel and how well you are able to do your usual activities. **Answer each question by choosing just one answer.** If you are unsure how to answer a question, please give the best answer you can.

1. In general, would you say your health is:

- ₁ Excellent ₂ Very good ₃ Good ₄ Fair ₅ Poor

The following questions are about activities you might do during a typical day. Does **your health now limit you** in these activities? If so, how much?

	YES, limited a lot	YES, limited a little	NO, not limited at all
2. Moderate activities such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
3. Climbing several flights of stairs.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities **as a result of your physical health**?

	YES	NO
4. Accomplished less than you would like.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
5. Were limited in the kind of work or other activities.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities **as a result of any emotional problems** (such as feeling depressed or anxious)?

	YES	NO
6. Accomplished less than you would like.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
7. Did work or activities less carefully than usual.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

8. During the **past 4 weeks**, how much **did pain interfere** with your normal work (including work outside the home and housework)?

- ₁ Not at all ₂ A little bit ₃ Moderately ₄ Quite a bit ₅ Extremely

These questions are about how you have been feeling during the **past 4 weeks**.

For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the **past 4 weeks**...

	All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
9. Have you felt calm & peaceful?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
10. Did you have a lot of energy?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
11. Have you felt down-hearted and blue?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

12. During the **past 4 weeks**, how much of the time has your **physical health or emotional problems** interfered with your social activities (like visiting friends, relatives, etc.)?

- ₁ All of the time ₂ Most of the time ₃ Some of the time ₄ A little of the time ₅ None of the time

Patient name:	Date:	PCS:	MCS:
Visit type (circle one)			
<input type="checkbox"/> Preop	<input type="checkbox"/> 6 week	<input type="checkbox"/> 3 month	<input type="checkbox"/> 6 month
<input type="checkbox"/> 12 month	<input type="checkbox"/> 24 month	Other: _____	

Publikovani radovi iz teze:

1. Jankovic N, Matkovic M, Bilbija I, Milicevic V, Zlatkovic M, Aleksic N, Cvetic V, Milin Lazovic J, Putnik S. The Clinical Impact of the Extension of Acute Type A Aortic Surgery on Long-Term Outcomes: Should We Tend to Be Conservative? *Medicina* 2024,60, 35.
2. Janković N, Putnik S. Nezavisni prediktori preživljavanja nakon operacije akutne disekcije aorte tip A. *Medicinski podmladak*. DOI 10.5937/mp77-51620

Biografija autora

Dr Nataša Janković, rođena je 06.septembra 1981. godine u Užicu gde je završila osnovnu školu i gimnaziju.

Medicinski fakultet u Beogradu završila je 2008. godine sa prosečnom ocenom 9,09.

Od 2008. godine volontirala je na Klinici za kardiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, a od 2012. godine bila zaposlena na Klinici za kardiologiju, odeljenje za aritmologiju i kliničku kardiologiju. Od 2018. godine zaposlena na Klinici za kardiohirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, odeljenje poluintenzivne nege.

2010. godine završila Specijalističke akademske studije iz kardiologije.

Specijalizaciju iz interne medicine završila je 2020. godine, a užu specijalizaciju iz kardiologije 2023. godine.

Doktorske studije iz Istraživanja u kardiovaskularnoj medicini upisala je 2019. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Autor je većeg broja radova u domaćim i stranim časopisima.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Nataša Janković

Број индекса 5083/2019

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

UTICAJ IZBORA HIRURŠKE TEHNIKE NA DUGOROČNO PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA SA AKUTNOM TIP A DISEKCIJOM AORTE

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

Потпис аутора

У Београду, 10.02.2025.

образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Nataša Janković

Број индекса 5083/2019

Студијски програм Istraživanja u kardiovaskularnoj medicini

Наслов рада UTICAJ IZBORA HIRURŠKE TEHNIKE NA DUGOROČNO

PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA SA AKUTNOM TIP A DISEKCIJOM AORTE

Ментор Prof. dr Svetozar Putnik

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

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

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

Потпис аутора

У Београду, 10.02.2025.

Изјава о коришћењу

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

UTICAJ IZBORA HIRURŠKE TEHNIKE NA DUGOROČNO PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA SA AKUTNOM TIP A DISEKCIJOM AORTE

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 10.02.2025.
