

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Andrija S. Pavlović

**DUGOROČNI EFEKTI ANATOMSKE
HIRURŠKE KOREKCIJE
D-TRANSPOZICIJE VELIKIH KRVNIH
SUDOVA KOD DECE, ADOLESCENATA I
MLADIH ODRASLIH OSOBA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2026

**UNIVERSITY OF BELGRADE,
FACULTY OF MEDICINE**

Andrija S. Pavlović

**LONG-TERM EFFECTS OF ARTERIAL
SWITCH OPERATION FOR
D-TRANSPOSITION OF THE GREAT
ARTERIES IN CHILDREN,
ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2026

Mentor doktorske disertacije:

Prof.dr Vojislav Parezanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Milan Đukić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Branko Beleslin, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Rada Vučić, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Datum odbrane:

DUGOROČNI EFEKTI ANATOMSKE HIRURŠKE KOREKCIJE D-TRANSPOZICIJE VELIKIH KRVNIH SUDOVA KOD DECE, ADOLESCENATA I MLADIH ODRASLIH OSOBA

Uvod: D-transpozicija velikih krvnih sudova (D-TGA), je zastupljena sa 5–7% među urođenim srčanim manama i zahteva ranu hiruršku intervenciju. *Arterial switch* operacija (ASO) danas je zlatni standard lečenja. Uz značajno poboljšano preživljavanje, poseban značaj dobija identifikacija kasnih sekvela, naročito poremećaja koronarne cirkulacije.

Cilj: Procena učestalosti dugoročnih sekvela nakon ASO, sa fokusom na koronarnu mikrocirkulaciju i identifikaciju prediktora poremećene koronarne rezerve protoka (CFVR).

Metodologija: Studija preseka obuhvatila je pacijente operisane u novorođenačkom uzrastu (1998–2013). Svim ispitanicima učinjen je detaljan ehokardiografski pregled sa procenom sistolne i dijasolne funkcije, globalnog longitudinalnog *strain*-a, kao i dijagnostička kateterizacija srca. Koronarna rezerva protoka je procenjena transtorakalnom Doppler ehokardiografijom u LAD tokom adenozinom indukovane hiperemije. Pacijenti su podeljeni prema vrednosti CFVR ($<2,5$ i $\geq 2,5$). Statistička evaluacija je obuhvatila deskriptivnu statistiku, *Spearman*-ovu korelaciju, binarnu logističku regresiju i ROC analizu.

Rezultati: Uključeno je 48 pacijenata (medijana 16 godina; 71% muškog pola). Snižena CFVR registrovana je kod 44% ispitanika, bez angiografski značajnih koronarnih stenoza. Niže vrednosti longitudinalnog sistolnog pomeraja trikuspidalnog anulusa (TAPSE), veći Z skor sistolne dimenzije leve komore (LVESD) i viši srednji plućni arterijski pritisak (mPAP) bili su prisutni u grupi sa sniženom CFVR. *Spearman*-ova korelacija ukazuje na diskretnu, ali statistički značajnu pozitivnu korelaciju između vrednosti TAPSE i CFVR ($r=0.35$, $p=0.016$). Univarijantnom logističkom regresijom su se izdvojili TAPSE, stenoza leve grane plućne arterije i povišen mPAP, kao statistički značajni prediktori, dok je u multivarijantnom modelu TAPSE ostao nezavisan prediktor (OR 6.50; CI 1.24 – 12.78, $p = 0,027$). ROC analizom, kombinovani prediktivni model za mPAP i TAPSE je, primenom *Youden*-ovog indeksa, odredio graničnu vrednost od 0.45, uz senzitivnost od 65% i specifičnost od 66.7%.

Zaključak: Koronarna mikrovaskularna disfunkcija česta je nakon ASO i povezana je sa parametrima funkcije desne komore i plućne hemodinamike, što ukazuje na potencijalni koncept povezanosti desne komore i koronarne mikrovaskularne funkcije, kao i potrebu za funkcionalnom procenom mikrocirkulacije u dugoročnom praćenju.

Ključne reči: D-transpozicija velikih krvnih sudova, *arterial switch*, koronarna rezerva protoka

Naučna oblast: Medicina;

Uža naučna oblast: Kardiologija

UDK broj:_____

LONG-TERM EFFECTS OF ARTERIAL SWITCH OPERATION FOR D-TRANSPOSITION OF THE GREAT ARTERIES IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

Introduction: D-transposition of the great arteries (D-TGA) accounts for 5–7% of all congenital heart defects and requires early surgical intervention. The arterial switch operation (ASO) is currently the gold standard of treatment. With markedly improved survival, increasing attention has been directed toward the identification of late sequelae, particularly those involving the coronary circulation.

Objective: To assess the prevalence of long-term sequelae after ASO, with a focus on coronary microcirculation and to identify predictors of impaired coronary flow velocity reserve (CFVR).

Methods: This cross-sectional study included patients who underwent neonatal ASO between 1998 and 2013. All participants underwent comprehensive echocardiographic evaluation, including assessment of systolic and diastolic function and left ventricular global longitudinal strain, as well as diagnostic cardiac catheterization. CFVR was assessed non-invasively by transthoracic Doppler echocardiography in the left anterior descending artery during adenosine-induced hyperemia. Patients were stratified according to CFVR values (<2.5 and ≥ 2.5). Statistical analysis included descriptive statistics, Spearman correlation, binary logistic regression, and ROC analysis.

Results: A total of 48 patients were included (median age 16 years; 71% male). Impaired CFVR was observed in 44% of patients, in the absence of angiographically significant epicardial coronary stenosis. Lower tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), higher left ventricular end-systolic dimension Z-score (LVESD), and elevated mean pulmonary artery pressure (mPAP) were present in the impaired CFVR group. Spearman correlation demonstrated a modest but statistically significant positive correlation between TAPSE and CFVR ($r = 0.35$, $p = 0.016$). In univariable logistic regression, TAPSE, left pulmonary artery branch stenosis, and elevated mPAP were significant predictors, while TAPSE remained an independent predictor in the multivariable model (OR 6.50; 95% CI 1.24–12.78, $p = 0.027$). ROC analysis showed that the combined predictive model of mPAP and TAPSE yielded a cut-off value of 0.45 (Youden index), with 65% sensitivity and 66.7% specificity.

Conclusion: Coronary microvascular dysfunction is common after ASO and is associated with right ventricular functional parameters and pulmonary hemodynamics, suggesting a potential right

ventricle–coronary microvascular coupling and highlighting the importance of functional microcirculatory assessment in long-term follow-up.

Keywords: D-transposition of the great arteries, arterial switch operation, coronary flow velocity reserve.

Scientific field: Medicine;

Scientific subfield: Cardiology.

UDK number: _____

Zahvaljujem se:

Svom mentoru, ***prof. dr Vojislavu Parezanoviću***, na savetima, neizmernoj pomoći i bezrezervnoj podršci tokom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

Posebno se zahvaljujem članovima komisije:

- ***prof. dr Milanu Đukiću***
- ***prof. dr Branku Beleslinu***
- ***prof. dr Radi Vučić***

Posebnu zahvalnost dugujem ***doc. dr Miloradu Tešiću***, na pomoći, savetima i podršci tokom ehokardiografske evaluacije koronarne rezerve protoka.

Svim zaposlenima u Službi kardiologije Univerzitetske dečje klinike, na pomoći i podršci tokom izrade disertacije.

Porodici, na ljubavi, strpljenju i podršci.

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

1. Kreiranju koncepta teze: *prof. dr Vojislav Parezanović; doc. dr Milorad Tešić;*
2. Prikupljanju podataka: *doc. dr Milorad Tešić, dr Milica Kuzmanović, dr Dušan Andrić, dr Marko Pavlović;*
3. Formalnoj analizi: *doc. dr Vladimir Milovanović, klin. asistent dr Jasna Kalanj, klin. asistent dr Maja Bijelić;*
4. Istraživanju: *prof. dr Vojislav Parezanović, klin. asistent dr Igor Stefanović, dr Maja Trkulja, dr Milica Kuzmanović;*
5. Metodologiji: *doc. dr Milorad Tešić, klin. asistent dr Irena Oštrić Pavlović, dr Dejan Bisenić;*
6. Superviziji: *prof. dr Milan Đukić;*
7. Pisanju – originalni nacrt: *prof. dr Vojislav Parezanović, prof.dr Milan Đukić;*
8. Pisanju- recenzija i uređivanje: *prof. dr Vojislav Parezanović, prof. dr Milan Đukić.*

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. D-Transpozicija velikih krvnih sudova – etiopatogeneza, epidemiologija i patofiziologija	1
1.2. Hirurško lečenje D-TGA – evolucija od fiziološke do anatomske korekcije	3
1.3. Dugoročni ishodi nakon <i>arterial switch</i> operacije.....	6
1.4. Kasne komplikacije nakon <i>arterial switch</i> operacije.....	7
1.4.1. Kasne komplikacije vezane za koronarne arterije nakon <i>arterial switch</i> operacije	8
1.5. Koronarna mikrovaskularna disfunkcija.....	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	11
3. METODOLOGIJA	12
3.1. Dizajn istraživanja i ispitanici.....	12
3.2. Klinička evaluacija.....	12
3.3. Ehokardiografska procena	13
3.4. Globalni longitudinalni <i>strain</i> leve komore.....	14
3.5. Procena koronarne rezerve protoka	15
3.6. Invazivna hemodinamska evaluacija i koronarna angiografija.....	17
3.7. Statistička analiza.....	17
4. REZULTATI.....	19
4.1. Osnovne karakteristike populacije	19
4.2. Ehokardiografski parametri	21
4.3. Kateterizacija srca i hemodinamski parametri.....	23
4.4. Korelaciona i regresiona analiza prediktora snižene koronarne rezerve protoka	24
4.4.1. Korelaciona analiza.....	24
4.4.2. Logistička regresiona analiza.....	25
4.4.3. Interpretacija regresionog modela.....	26
4.5. ROC analiza TAPSE kao prediktora snižene koronarne rezerve protoka.....	27
5. DISKUSIJA	29
6. ZAKLJUČCI.....	38
7. LITERATURA.....	39

1. UVOD

1.1. D-Transpozicija velikih krvnih sudova – etiopatogeneza, epidemiologija i patofiziologija

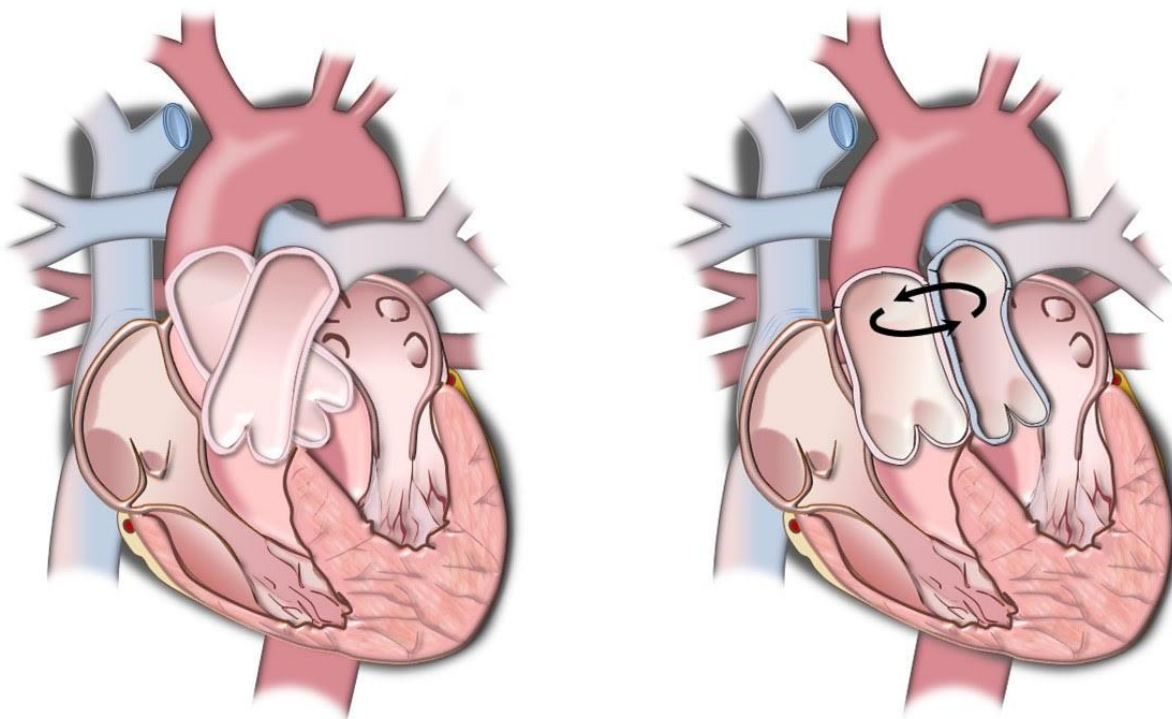
D-transpozicija velikih krvnih sudova (D-TGA) predstavlja najčešću cijanogenu urođenu srčanu manu u neonatalnom periodu i čini približno 5–7% svih urođenih srčanih mana, kao i oko 34% konotrunkalnih anomalija. Bolest pokazuje izraženu mušku dominaciju, sa procenjenom incidencijom od 20 do 30 na 100.000 živorođene dece [1–3]. Etiologija D-TGA smatra se multifaktorijalnom, a u literaturi su opisane dve glavne teorije koje objašnjavaju embrionalni mehanizam njenog nastanka.

Prema prvoj teoriji, izostanak spiralnog razvoja aortopulmonalnog septuma u nivou infundibuluma dovodi do linearnog, umesto helikoidnog rasporeda velikih krvnih sudova [4,5]. Druga teorija podrazumeva abnormalnu resorpciju subpulmonalnog konusa uz perzistenciju subaortnog konusa, što rezultuje pozicioniranjem aorte anteriorno i desno, iznad morfološki desne komore [5,6].

Kao posledica ovih razvojnih poremećaja, osnovno anatomske obeležje D-TGA jeste ventrikuloarterijska diskordanca, pri čemu plućna arterija polazi iz morfološki leve komore, dok aorta izlazi iz morfološki desne komore (slika 1.1.).

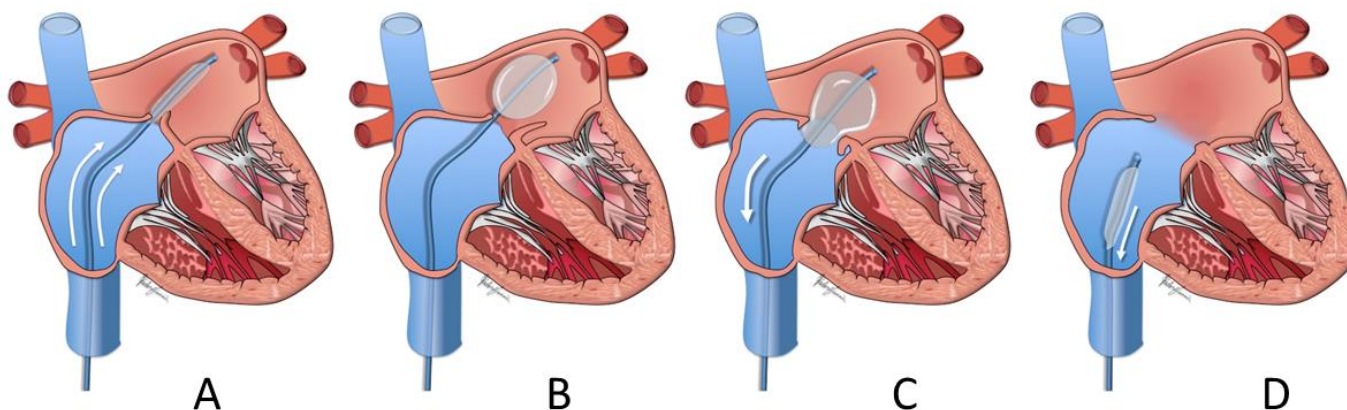
Ovakav anatomske raspored dovodi do funkcionalnog razdvajanja sistemske i plućne cirkulacije, koje umesto serijski, funkcionišu paralelno. Preživljavanje je stoga uslovljeno prisustvom komunikacije između dva krvotoka na nivou prekomora (atrijalni septalni defekt), komora (ventrikularni septalni defekt) ili velikih krvnih sudova (perzistentni *ductus arteriosus*). U odsustvu adekvatnog mešanja krvi, klinička prezentacija može biti izrazito teška već u prvim satima života, sa značajnom hipoksemijom i razvojem metaboličke acidoze [7].

Ukoliko se ne leči, prirodni tok D-TGA je izrazito nepovoljan, sa mortalitetom koji dostiže oko 30% tokom prve nedelje života i 80–90% do kraja prve godine, dok je prosečni životni vek preživelih kraći od četiri godine [8,9]. Ovi podaci naglašavaju potrebu za hitnim stabilizacionim merama i pravovremenom hirurškom intervencijom.



Slika 1.1. Normalna anatomija (levo) i karakteristični ventrikulo-arterijski nesklad sa paralelnim odnosom krvnih sudova kod D-TGA (desno). Ilustracija načinjena u PowerPoint programu (Windows 11), adaptirana iz *Cleveland Clinic Healthcare Library online* (link: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23387-transposition-of-the-great-arteries>).

Pre definitivne hirurške korekcije, palijativni postupci imaju za cilj poboljšanje sistemske oksigenacije održavanjem prohodnosti arterijskog duktusa kontinuiranom infuzijom prostaglandina E1, kao i unapređenje mešanja krvi na pretkomorskom nivou putem balonske atrijalne septostomije (Raškindova procedura, slika 1.2.) [10–12]. Iako ove mere mogu značajno stabilizovati novorođenče, one predstavljaju privremeno rešenje. Prakse preoperativnog zbrinjavanja i kriterijumi za izvođenje atrijalne septostomije razlikuju se među centrima, a i dalje postoje kontroverze u vezi sa strategijama prehirurškog lečenja [13]. Ipak, definitivna hirurška korekcija ostaje ključna za dugoročno preživljavanje, pri čemu su se hirurške strategije tokom vremena razvijale od fiziološke reparacije ka potpunoj anatomskoj korekciji [10].



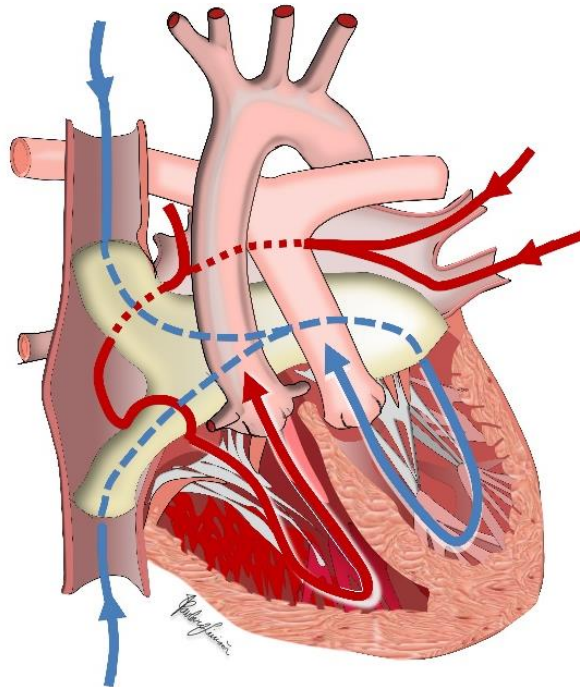
Slika 1.2. Raškindova procedura. Balon kateter (A) se uvodi preko *foramen-a ovale* u levu pretkomoru; balon se u potpunosti naduva u levoj pretkomori (B), a zatim se odlučno povlači unazad (C) čineći septostomiju i veću atrijalnu komunikaciju, čime se poboljšava mešanje venske i arterijske krvi (D). Ilustracija izrađena u programu *PowerPoint (Windows 11)*, prilagođeno prema: Yelbuz, T.M., Bin-Moallim, M.A., Husain, W.J.M., Alakeel, Y.S., Kabbani, M.S., Alghamdi, A.A. (eds) *Manual of Pediatric Cardiac Care*. Springer, Singapore

1.2. Hirurško lečenje D-TGA – evolucija od fiziološke do anatomske korekcije

Istorijski gledano, prvi hirurški pristupi lečenju D-TGA bili su usmereni ka postizanju fiziološke reparacije, a ne ka potpunoj anatomske korekciji. *Atrial switch* zahvat, koji je Senning prvi izveo 1959. godine korišćenjem autolognog tkiva [14], kao i Mustardova modifikacija iz 1964. godine sa perikardnim ili sintetskim baflom [15], predstavljali su standardni terapijski pristup sve do osamdesetih godina prošlog veka.

Atrial switch zahvat je podrazumevao formiranje intraatrijalnog bafla kojim se oksigenisana krv iz plućnih vena usmerava ka sistemske (morfološki desnoj) komori, dok se sistemska venska krv preusmerava ka subpulmonalnoj (morfološki levoj) komori (slika 1.3.). Iako ventrikuloarterijska diskordanca nije bila korigovana, ovim pristupom se postizala fiziološka korekcija sistemske oksigenacije. Međutim, uprkos relativno dobrim rezultatima tokom detinjstva, dugoročni ishodi *atrial switch*-a bili su opterećeni značajnim komplikacijama [16–18]. Dominantna karakteristika ove populacije bolesnika bila je sistemska desna komora, što je vremenom dovodilo do povećane učestalosti supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija, progresivne sistolne disfunkcije i razvoja srčane insuficijencije. Meta-analiza Venkatesh-a i

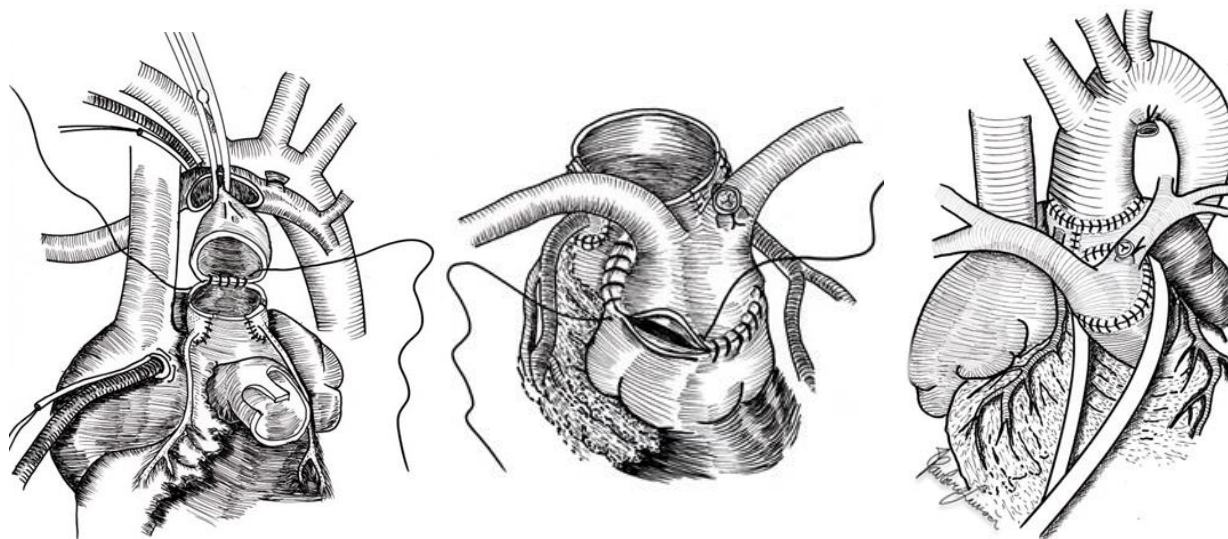
saradnika, koja je obuhvatila 29 studija, pokazala je da preživljavanje opada na približno 65% nakon 40 godina praćenja, pri čemu iznenadna srčana smrt čini oko 45% svih zabeleženih smrtnih ishoda [17]. Ovi nepovoljni dugoročni rezultati jasno su ukazali na ograničenja fiziološke reparacije i potrebu za razvojem hirurških tehnika koje bi omogućile potpunu anatomsku korekciju.



Slika 1.3. *Atrial switch* zahvat (Mustardova procedura): formira se intraatrijalni bafl od Gore-Tex materijala ili autolognog perikarda, kojim se sistemska venska krv preusmerava ka subpulmonalnoj (morfološki levoj) komori, dok se oksigenisana krv iz plućnih vena usmerava ka subaortnoj (morfološki desnoj) komori, čime se postiže fiziološka, ali ne i anatomska korekcija ventrikuloarterijske diskordance. Ilustracija izrađena u programima CorelDraw i Microsoft PowerPoint, prilagođeno prema: Zuluaga MA, Burgos N, Mendelson AF, Taylor AM, Ourselin S. *Voxelwise atlas rating for computer assisted diagnosis: Application to congenital heart diseases of the great arteries. Med Image Anal. 2015 Dec;26(1):185-94.*

Arterial switch operaciju (ASO) prvi je opisao Jatene 1976. godine, a danas ona predstavlja preferirani hirurški pristup u lečenju D-TGA u većini razvijenih zemalja, kada su anatomske uslovi i vreme operacije povoljni (slika 1.4. i slika 1.5.) [10,19]. Procedura se najčešće izvodi tokom prvog meseca života i podrazumeva resekciju velikih krvnih sudova, njihovu ponovnu implantaciju u anatomski pravilan položaj uz *LeCompte* manevar, kao i transfer koronarnih arterija

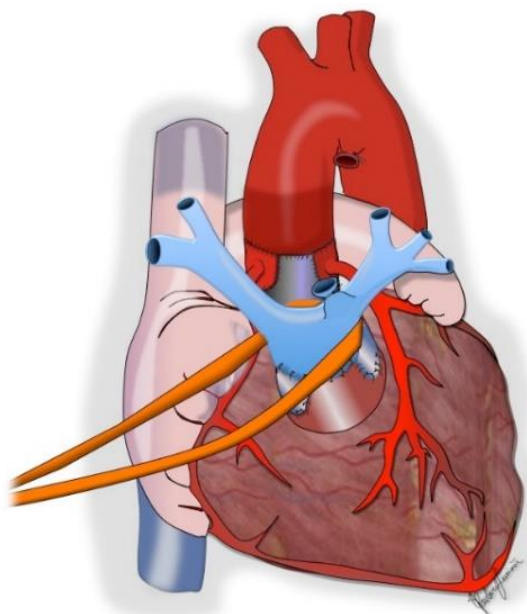
na neoaortu [19,20]. Na ovaj način postiže se potpuna anatomska rekonstrukcija sistemske i plućne cirkulacije, uz uspostavljanje leve komore kao sistemske pumpe.



Slika 1.4. Shematski prikaz *arterial switch* operacije (*Jatene* procedura). Veliki krvni sudovi se presecanjem i reimplantacijom vraćaju u anatomski pravilan položaj, uz transfer koronarnih arterija na neoaortu i izvođenje *LeCompte* manevra. Ovom procedurom postiže se potpuna anatomska i funkcionalna rekonstrukcija sistemske i plućne cirkulacije. *Ručno crtana ilustracija (tehnikom tuša).*

Napredak hirurških tehnika od osamdesetih godina dvadesetog veka omogućio je da ASO postane standardni tretman D-TGA, sa dugoročnim preživljavanjem od 93–97% i perioperativnim mortalitetom od 3–5% [21–23]. Ipak, uprkos visokoj stopi preživljavanja i generalno povoljnim dugoročnim ishodima, pacijenti nakon ASO mogu razviti značajne kasne sekvele.

Najčešće komplikacije uključuju dilataciju korena neoorte sa posledičnom aortnom regurgitacijom, abnormalnosti koronarnih arterija i stenoze plućnih arterija nakon *LeCompte* manevra [24]. Kako je ASO postao standard tokom osamdesetih i devedesetih godina, većinu ove populacije danas čine mladi odrasli bolesnici [25], dok dugoročni ishodi u kasnijem odraslom dobu još uvek nisu u potpunosti poznati.



Slika 1.5. Finalni rezultat nakon ASO. Slika je načinjena u PowerPoint programu (Windows 11), adaptirana od: Zuluaga MA, et al. *Voxelwise atlas rating for computer assisted diagnosis: Application to congenital heart diseases of the great arteries. Med Image Anal. 2015 Dec;26(1):185-94*

1.3. Dugoročni ishodi nakon *arterial switch* operacije

Arterial switch operacija danas predstavlja zlatni standard u hiruškome lečenju D-TGA u većini pedijatrijskih kardiohirurških centara, sa odličnim ranim i kasnim rezultatima [10,16,20–22]. U iskusnim centrima sa velikim brojem operacija, kumulativno dvadesetogodišnje preživljavanje prelazi 90% [23–26], dok savremene studije pokazuju da sloboda od bilo kakve reintervencije iznosi više od 80% nakon 20 godina, odnosno oko 75% nakon 25 godina praćenja [26,27].

Pored visokih stopa preživljavanja, dugoročni funkcionalni ishodi kod većine pacijenata su ohrabrujući. Većina bolesnika ima očuvanu sistolnu funkciju leve komore, nisku incidenciju aritmija, dobar fizički kapacitet i zadovoljavajući kvalitet života u adolescenciji i ranom odraslom dobu [16,21,23]. Ovi rezultati predstavljaju značajno poboljšanje u poređenju sa populacijom pacijenata lečenih *atrial switch* procedurama, kod kojih su dugoročni ishodi bili opterećeni progresivnom disfunkcijom sistemske desne komore, visokom učestalošću aritmija i povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti [16–18].

Uvođenjem ASO, fokus dugoročnog kliničkog praćenja pomeren je sa komplikacija vezanih za ulazni trakt srca ka problemima koji zahvataju izlazni trakt i velike krvne sudove. Shodno tome, kasne sekvele nakon ASO dominantno se odnose na tri anatomske regije: koronarne arterije, neoplućnu arteriju i neoaortni koren [28–31].

Iako ASO spada među najuspešnije procedure savremene hirurgije urođenih srčanih mana, sama priroda operacije — koja podrazumeva transfer koronarnih arterija i značajne prostorne promene velikih krvnih sudova — nosi inherentni rizik od razvoja kasnih komplikacija [28]. Najčešće zabeležene sekvele uključuju dilataciju korena neoaorte sa posledičnom aortnom regurgitacijom, stenozu grana plućne arterije nakon *LeCompte* manevra i abnormalnosti koronarnih arterija [24].

Posebno je važno istaći da većinu današnje ASO populacije čine mladi odrasli bolesnici, s obzirom na to da je procedura postala standard tokom osamdesetih i devedesetih godina prošlog veka [25]. Kako ova kohorta stari, dugoročni ishodi u srednjem i kasnijem odraslom dobu, kao i potencijalne kasne komplikacije, ostaju nedovoljno istraženi, što dodatno naglašava potrebu za doživotnim, strukturisanim praćenjem ovih pacijenata i predstavlja osnovu savremenog interesovanja za suptilne, subkliničke poremećaje kardiovaskularne funkcije.

1.4. Kasne komplikacije nakon *arterial switch* operacije

Iako *arterial switch* operacija predstavlja jednu od najuspešnijih procedura savremene hirurgije urođenih srčanih mana, sama priroda intervencije — koja podrazumeva transfer koronarnih arterija i značajne prostorne promene velikih krvnih sudova — nosi inherentni rizik od razvoja kasnih komplikacija [28]. Uvođenjem ASO, fokus dugoročnog kliničkog praćenja pomeren je sa sekvela vezanih za ulazni trakt srca ka komplikacijama koje zahvataju izlazni trakt i velike krvne sudove. Shodno tome, kasne sekvele nakon ASO dominantno se odnose na tri anatomske regije: koronarne arterije, neoplućnu arteriju i neoaortni koren [28–31].

Najčešće opisane kasne komplikacije uključuju dilataciju korena neoaorte sa posledičnom aortnom regurgitacijom, stenozu grana plućne arterije nakon *LeCompte* manevra i abnormalnosti koronarnih arterija [24]. Incidenca kasnih koronarnih komplikacija procenjuje se na 3–8%, dok se subklinička, tzv. „tiha“ koronarna opstrukcija registruje kod 6–8% pacijenata tokom dugoročnog praćenja [10,22,30,31]. Kao značajni prediktori razvoja koronarnih komplikacija opisani su neobični anatomske obrasci koronarnih arterija, intramuralni tok, kao i visoko ostijalno polazište desne koronarne arterije nakon ASO [31–34].

Tokom same operacije dolazi do neizbežnog oštećenja autonomnog nervnog pleksusa u nivou izlaznog trakta, što rezultuje delimičnom ili potpunom miokardnom denervacijom. Kao posledica toga, pacijenti često ne razvijaju tipične anginozne tegobe čak i u prisustvu značajne miokardne ishemije, što predstavlja važan dijagnostički izazov i zahteva povećan oprez u dugoročnom praćenju [33,35,36]. Iako je incidencija iznenadne srčane smrti relativno niska (oko 0,3%), ovi događaji predstavljaju značajan klinički problem i dodatni psihološki teret za pacijente i njihove porodice [37,38].

Savremene smernice preporučuju redovne godišnje kontrole kod dece i adolescenata nakon ASO, koje uključuju ehokardiografski pregled i elektrokardiogram, dok Holter monitoring može doprineti ranom otkrivanju aritmija povezanih sa subkliničkom ishemijom [10]. Međutim, pokazano je da test fizičkim opterećenjem ima ograničenu senzitivnost za detekciju miokardne ishemije u ovoj populaciji [32], dok još uvek ne postoji jasan konsenzus o optimalnom vremenu izvođenja multislajsne kompjuterizovane tomografije ili selektivne koronarne angiografije [10,34]. Ova dijagnostička ograničenja dodatno naglašavaju potrebu za funkcionalnom procenom koronarne cirkulacije u dugoročnom praćenju pacijenata nakon ASO.

1.4.1. Kasne komplikacije vezane za koronarne arterije nakon arterial switch operacije

Transfer koronarnih arterija predstavlja jedan od tehnički najzahtevnijih koraka tokom *arterial switch* operacije. Anatomija koronarnih arterija kod D-TGA pokazuje značajnu varijabilnost, pri čemu prisustvo neobičnih obrazaca grananja, intramuralnog toka ili visoko pozicioniranih ostijuma dodatno komplikuje hiruršku rekonstrukciju [31–34]. Iako su savremene hirurške tehnike značajno unapređene, sama priroda procedure nosi intrinzični rizik od ranih i kasnih koronarnih komplikacija [28].

Incidencija kasnih koronarnih lezija nakon ASO procenjuje se na 3–8%, dok se subklinička, tzv. „tiha“ koronarna opstrukcija registruje kod 6–8% pacijenata tokom dugoročnog praćenja [10,22,30,31]. Kao značajni prediktori razvoja koronarnih komplikacija opisani su atipični anatomske obrasci koronarnih arterija, intramuralni tok, kao i visoko ostijalno polazište desne koronarne arterije [31–34]. Ove anatomske karakteristike mogu tokom somatskog rasta dovesti do progresivne stenoze, torzije ili elongacije koronarnih sudova, čak i u slučajevima urednog neposrednog postoperativnog toka.

Poseban dijagnostički izazov predstavlja činjenica da tokom ASO dolazi do neizbežnog oštećenja autonomne inervacije miokarda u nivou izlaznog trakta, što rezultuje delimičnom ili

potpunom koronarnom denervacijom. Kao posledica toga, pacijenti često ne razvijaju tipične anginozne tegobe ni u prisustvu značajne miokardne ishemije. Ovaj fenomen „tihe ishemije“ značajno ograničava kliničku prepoznatljivost koronarnih komplikacija i može odložiti dijagnozu potencijalno ozbiljnih lezija [33,35,36].

Iako savremene smernice preporučuju redovno kliničko i ehokardiografsko praćenje pacijenata nakon ASO, standardni testovi fizičkim opterećenjem pokazuju ograničenu senzitivnost u detekciji miokardne ishemije u ovoj populaciji [32]. Multislajсна kompjuterizovana tomografija i selektivna koronarna angiografija omogućavaju detaljnu morfološku procenu epikardijalnih koronarnih arterija, ali ne pružaju informacije o funkcionalnom statusu koronarne cirkulacije [10,34]. Shodno tome, čak i u odsustvu angiografski značajnih epikardijalnih lezija, ne može se isključiti postojanje poremećaja koronarne perfuzije, što otvara pitanje uloge koronarne mikrovaskularne disfunkcije u dugoročnom ishodu ovih pacijenata.

1.5. Koronarna mikrovaskularna disfunkcija

Koronarna mikrovaskularna disfunkcija (KMD) predstavlja značajan klinički entitet, dobro prepoznat u odrasloj populaciji sa anginoznim tegobama i hroničnom ishemijom miokarda, često i u odsustvu hemodinamski značajne epikardijalne koronarne stenoze [39]. Mikrovaskularno korito čini približno 75% ukupne vaskulature miokarda, te poremećaji vazodilatacije, endotelne funkcije i vaskularnog remodelovanja mogu imati značajan uticaj na dugoročni kardiovaskularni ishod [40].

Kod dece je KMD ređa i etiološki se razlikuje u odnosu na odraslu populaciju, budući da nije povezana sa aterosklerotskim procesima. Ipak, mikrovaskularna disfunkcija opisana je kod različitih pedijatrijskih stanja, uključujući kardiomiopatije, urođene koronarne anomalije, Kavaskijevu bolest, *Bland–Garland–White* sindrom, kao i kod pacijenata sa D-TGA nakon hirurške korekcije [40,41]. U svim ovim entitetima osnovni patofiziološki mehanizam predstavlja neravnoteža između potreba miokarda za kiseonikom i adekvatnog protoka krvi kroz mikrovaskularnu mrežu.

Posebnu dijagnostičku dilemu predstavljaju pacijenti sa strukturno očuvanim srcem i ponavljanim prekordijalnim tegobama tokom fizičkog napora, ali bez angiografski verifikovane koronarne lezije. U populaciji dece i adolescenata koji se bave sportom, bol u grudima tokom napora javlja se u 4–6% slučajeva i zahteva dodatnu kardiološku evaluaciju [42].

Procena koronarne mikrovaskularne funkcije najčešće se zasniva na određivanju koronarne rezerve protoka, uz farmakološki indukovanu hiperemiju adenozinom [41–43]. Adenozin je endogeni purinski nukleozid sa izrazito kratkim poluvremenom eliminacije (~10 sekundi), koji vezivanjem za A_{2A} i A_{2B} receptore izaziva potentnu vazodilataciju koronarnih arteriola, omogućavajući bezbednu funkcionalnu procenu mikrocirkulacije [42,43].

Dosadašnja pedijatrijska iskustva sa primenom adenozina, kako invazivnim tako i neinvazivnim metodama, ukazuju na povoljan bezbednosni profil i retku pojavu neželjenih efekata [44–56]. Studije sprovedene kod dece nakon ASO pokazale su da je procena koronarne rezerve protoka izvodljiva i bezbedna, uz nalaze diskretno sniženih vrednosti CFVR u poređenju sa referentnim vrednostima odrasle populacije [52,53,56].

S obzirom na učestalost subkliničke koronarne disfunkcije, prisustvo miokardne denervacije i ograničenja standardnih dijagnostičkih metoda, funkcionalna procena koronarne mikrocirkulacije predstavlja potencijalno važan alat u ranom prepoznavanju rizičnih pacijenata nakon ASO, što čini osnovu savremenog interesovanja za ovu oblast i racionalni okvir za provođenje ove studije.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

1. Opšti cilj ovog istraživanja je sveobuhvatna procena dugoročnih efekata neonatalne *arterial switch* operacije kod pacijenata sa jednostavnom D-transpozicijom velikih krvnih sudova, sa posebnim fokusom na funkcionalno stanje koronarne mikrocirkulacije, kao i učestalost strukturnih i hemodinamskih sekvela u populaciji dece, adolescenata i mladih odraslih osoba.
2. Utvrditi prevalenciju poremećene koronarne rezerve protoka (*coronary flow velocity reserve* – CFVR) kod adolescenata i mladih odraslih osoba nakon neonatalne ASO.
3. Proceniti učestalost kasnih strukturnih i hemodinamskih sekvela nakon ASO, uključujući:
 - stenozu grana plućne arterije,
 - promene na neoaortnom korenu i aortnoj valvuli,
 - parametre sistolne i dijastolne funkcije leve i desne komore.
4. Ispitati povezanost CFVR sa ehokardiografskim parametrima funkcije leve i desne komore, uključujući globalni longitudinalni strain leve komore (GLS).
5. Analizirati odnos između CFVR i invazivno dobijenih hemodinamskih parametara.
6. Identifikovati kliničke, ehokardiografske i kateterizacione prediktore koronarne mikrovaskularne disfunkcije.

3. METODOLOGIJA

3.1. Dizajn istraživanja i ispitanici

Sprovedena je opservaciona studija preseka u tercijarnom univerzitetskom centru. U studiju su uključeni pacijenti sa jednostavnom D-transpozicijom velikih krvnih sudova koji su podvrgnuti *arterial switch* operaciji u novorođenačkom uzrastu, u periodu 1998–2013. godine. Antropometrijski i demografski podaci, kao i podaci o preoperativnom toku, ASO i neposrednom postoperativnom toku su dobijeni iz elektronske arhive Službe kardiohirurgije Univerzitetske dečije Klinike u Beogradu.

Analizirani su preoperativni parametri (prenatalna dijagnoza, primena PGE1, *Rashkind* procedura), intraoperativne karakteristike (koronarna anatomija), kao i rani postoperativni tok (hemodinamski parametri, trajanje mehaničke ventilacije, prisustvo aritmija, potreba za peritonealnom dijalizom i druge komplikacije).

Kriterijumi za uključivanje bili su:

1. neonatalna ASO zbog jednostavne D-TGA;
2. uzrast ≥ 12 godina u trenutku evaluacije;
3. odsustvo simptoma u vreme uključjenja u istraživanje.

Kriterijumi za isključenje obuhvatali su:

1. kompleksnu D-TGA (D-TGA udružena sa VSD, koarktacijom aorte, prekidom luka ili drugim urođenim srčanim manama),
2. prethodne transkateterske ili hirurške reintervencije nakon neonatalne ASO,
3. poznate koronarne komplikacije tokom praćenja.

Studija je provedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, uz odobrenje Etičkog komiteta Univerzitetske dečije Klinike (broj: 017/14/2; datum: 02/12/2019). Informisana saglasnost dobijena je od svih ispitanika i/ili roditelja/staratelja.

3.2. Klinička evaluacija

Kod svih ispitanika prikupljeni su demografski podaci, detaljna anamneza i izvršen je fizikalni pregled sa antropometrijskim merenjima. Od laboratorijskih parametara određivan je NT-proBNP, uz izračunavanje *Zlog* vrednosti u skladu sa uzrastom [57]. Svim pacijentima urađen je

standardni 12-kanalni elektrokardiogram (EKG). Dodatno, sprovedeni su 24-časovni Holter EKG monitoring i standardizovani test opterećenjem po modifikovanom Bruce protokolu radi isključenja naporom indukovanih aritmija i/ili ishemije [58].

3.3. Ehokardiografska procena

Svim ispitanicima urađen je standardni dvodimenzionalni (2D) i Doppler transtorakalni ehokardiografski pregled primenom standardizovanog protokola u skladu sa savremenim smernicama za pedijatrijsku i adultnu ehokardiografiju [59,60]. Pregledi su izvođeni na ultrazvučnom aparatu visoke rezolucije (Vivid E95, *GE Healthcare*), a sve ehokardiografske vrednosti predstavljale su srednju vrednost tri uzastopna srčana ciklusa.

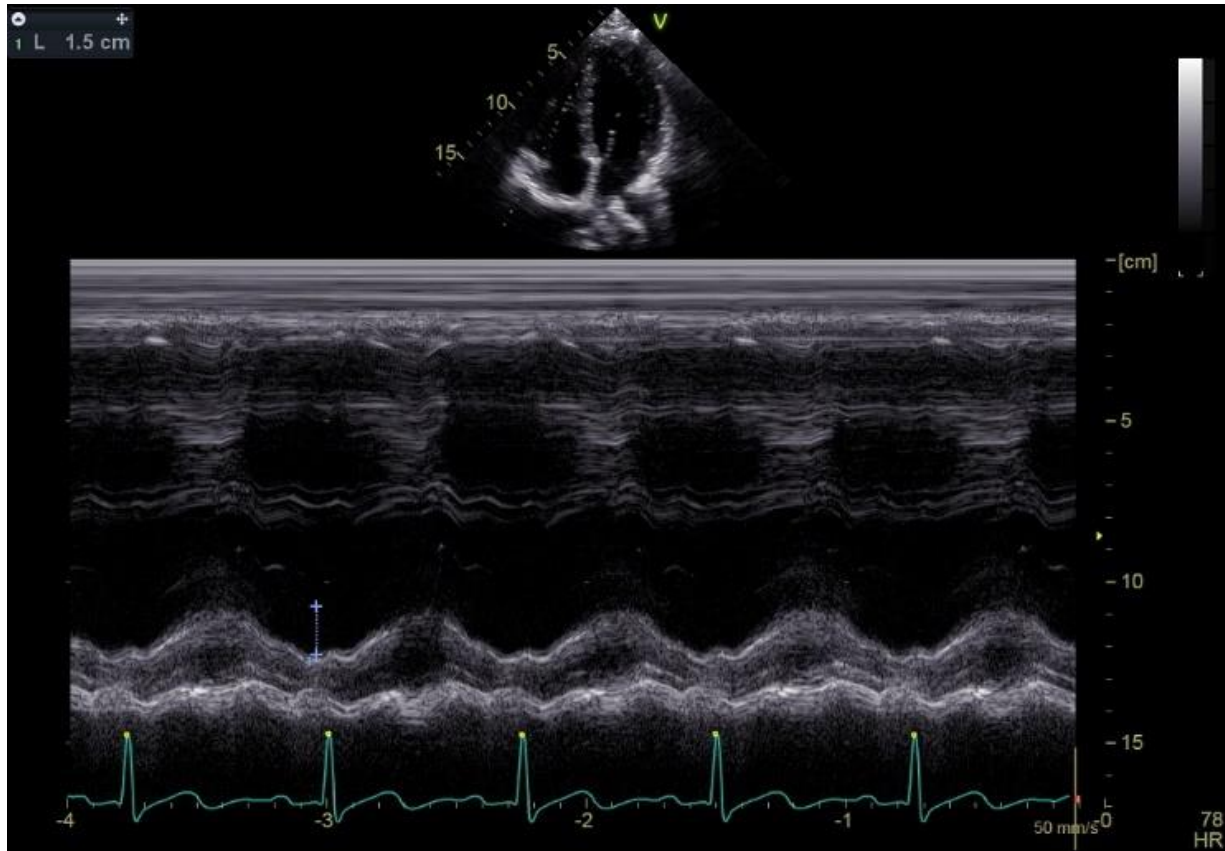
Snimanje je provedeno standardnim dvodimenzionalnim, *M-mode* i *Doppler* tehnikama iz subkostalnih, apikalnih, parasternalnih i suprasternalnih preseka uz kontinuirano elektrokardiografsko praćenje. Merenja su obuhvatila end-dijastolne i end-sistolne dimenzije leve komore, debljinu interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore, kao i end-sistolnu dimenziju leve pretkomore. Atrioventrikularni zalisci analizirani su iz apikalne četvorokomorne projekcije uz primenu kolor *Doppler* tehnike.

Morfometrijska procena neoartnog korena i neopulmonalne arterije vršena je iz parasternalnih uzdužnih preseka [60]. Dobijene dimenzije standardizovane su korišćenjem odgovarajućih Z-skorova, pri čemu su stenoza ili dilatacija neoarte i neopulmonalne arterije definisane kao Z-skor ≥ 2 [61].

Sistolna funkcija leve komore procenjivana je linearnim merenjem frakcije skraćanja (*shortening fraction*, SF) u parasternalnom kratkom preseku primenom *M-mode* tehnike, merenjem sistolnog pomeraja mitralnog anulusa (*mitral annular plane systolic excursion* – MAPSE), kao i volumetrijskim određivanjem ejekcione frakcije leve komore (LVEF) primenom *biplane* metode po Simpsonu. Funkcija desne komore procenjivana je merenjem longitudinalnog sistolnog pomeraja trikuspidnog anulusa (*tricuspid annular plane systolic excursion* – TAPSE), dobijenog *M-mode* tehnikom u apikalnom četvorošupljinskom preseku u nivou slobodnog zida trikuspidnog anulusa (slika 3.1.) [60,62].

Sistolni pritisak u desnoj komori određivan je na osnovu maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije primenom modifikovane Bernulijeve jednačine, uz dodatak procenjenog pritiska u desnoj pretkomori. Povišene vrednosti sistolnog pritiska u desnoj komori definisane su kao veće od 35 mmHg [62–65]. Dijastolna funkcija procenjivana je merenjem ranih (E) i kasnih (A)

transmitralnih i transtrikuspidalnih protoka primenom pulsnog Doppler-a na nivou vrhova listića mitralnog i trikuspidnog zaliska, u skladu sa publikovanim pedijatrijskim referentnim vrednostima [66,67].



Slika 3.1. Procena sistolne funkcije desne komore merenjem longitudinalnog sistolnog pomeraja trikuspidalnog anulusa (TAPSE) primenom *M-mode* tehnike u apikalnom četvorošupljinskom preseku. Amplituda pomeraja lateralnog trikuspidnog anulusa merena je od krajnje dijastole do vrha sistolnog pomeraja.

3.4. Globalni longitudinalni *strain* leve komore

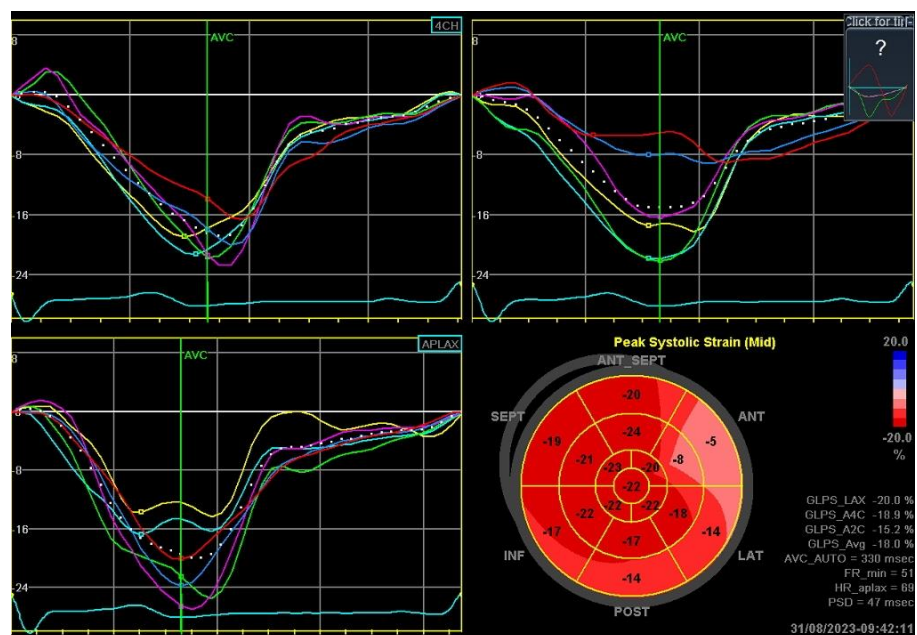
Pored standardne ehokardiografske evaluacije, kod svih ispitanika izvršena je i procena globalnog longitudinalnog *strain*-a leve komore (GLS) u skladu sa aktuelnim preporukama [60,68–70]. Analiza deformacije miokarda provedena je primenom dvodimenzionalne *speckle-tracking* ehokardiografije (2D-STE). Za svaki presek snimljena su najmanje tri uzastopna srčana ciklusa uz elektrokardiografsko praćenje, koji su sačuvani u *cine-loop* formatu sa frekvencijom kadrova između 70 i 90 Hz [68].

Akvizicija je vršena iz standardnih apikalnih preseka (apikalni trošupljinski presek, apikalni četvorošupljinski presek i dvošupljinski presek), uz jasnu vizualizaciju endokardijalnih kontura. Endokardijalne granice ručno su označavane u endsistolnoj fazi, dok je vreme zatvaranja aortnog zaliska automatski određivano i dodatno verifikovano od strane iskusnog ehokardiografera. Naknadna analiza vršena je *offline* korišćenjem softvera (*EchoPAC*, verzija 201, *GE Healthcare*), pri čemu je provedena automatska *speckle-tracking* evaluacija, uz manuelne korekcije po potrebi, radi optimizacije segmentnog praćenja. Leva komora je podeljena na šest segmenata u svakoj projekciji, a vrednost GLS dobijena je kao srednja vrednost longitudinalne deformacije svih analiziranih segmenata i izražena kao apsolutna vrednost u procentima (slika 3.2.) [68,70]. Referentne vrednosti GLS određivane su u skladu sa savremenim pedijatrijskim normativnim podacima [69].

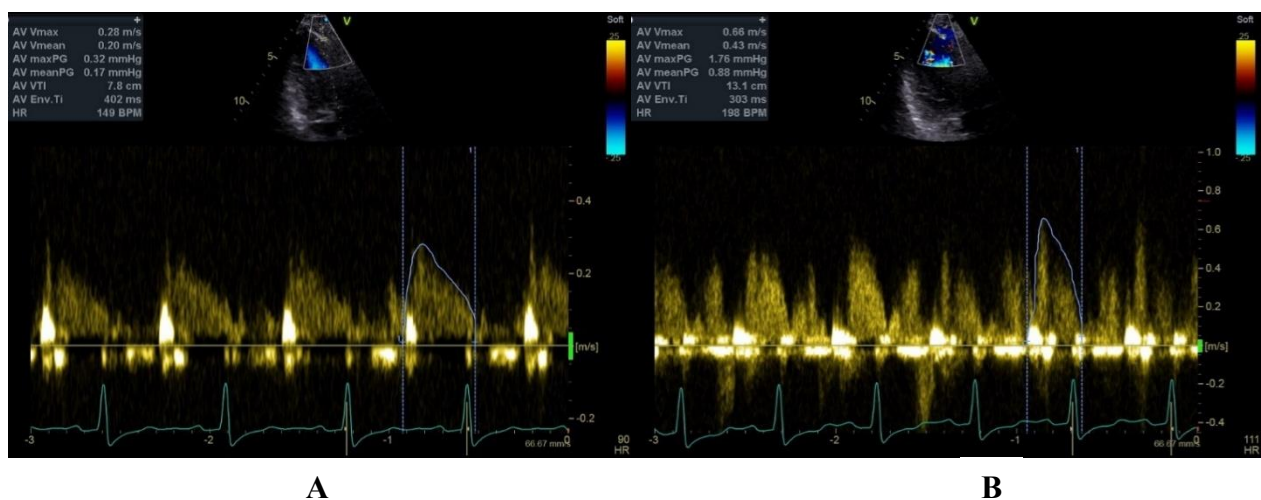
3.5. Procena koronarne rezerve protoka

Koronarna rezerva protoka procenjivana je neinvazivno primenom transtorakalne Doppler ehokardiografije. Za snimanje koronarnog protoka korišćen je namenski fabrički podešen softver uz upotrebu sonde frekvencije 4 MHz. Kolor Doppler mapa optimizovana je podešavanjem Nyquist limita u opsegu od 16 do 24 cm/s, radi adekvatne vizualizacije niskih brzina koronarnog protoka. Distalni segment leve prednje silazne koronarne arterije (left anterior descending artery – LAD) identifikovan je iz modifikovanog apikalnog četvorošupljinskog preseka, uz rotaciju sonde sve dok protok kroz koronarnu arteriju nije jasno prikazan kolor Doppler tehnikom. Nakon toga primenjen je pulsni Doppler sa zapreminom uzorka od 3 do 5 mm, uz nastojanje da ultrazvučni snop bude što paralelniji sa tokom krvi i da se obezbedi stabilnost položaja tokom celog merenja. Vršeno je merenje maksimalne dijastolne brzine protoka u bazalnim uslovima, kao i tokom farmakološki indukovane hiperemije. Maksimalna hiperemija postizana je intravenskom infuzijom adenoza u dozi od 140 µg/kg/min tokom 2 minuta, uz kontinuirano praćenje elektrokardiograma i arterijskog krvnog pritiska.

Koronarna rezerva protoka (coronary flow velocity reserve – CFVR) izračunata je kao odnos maksimalne dijastolne brzine protoka tokom hiperemije i bazalne dijastolne brzine protoka (slika 3.3.) [71–75]. Vrednosti CFVR manje od 2,5 smatrane su pokazateljem poremećene koronarne mikrovaskularne funkcije [73,74,75].



Slika 3.2. Procena globalnog longitudinalnog strain-a leve komore primenom 2D speckle-tracking ehokardiografije. Segmentna analiza prikazana u formi polarne mape („bull's eye“), uz izračunavanje globalne vrednosti longitudinalne deformacije kao proseka svih segmenata.



Slika 3.3. Prikaz procene koronarne rezerve protoka (CFVR) transtorakalnom Doppler ehokardiografijom u distalnom segmentu leve prednje silazne koronarne arterije (LAD). (A) Spektralni Doppler zapis dijastolnog protoka u bazalnim uslovima. (B) Spektralni Doppler zapis tokom adenozinom indukovane maksimalne hiperemije. CFVR je izračunata kao odnos maksimalne dijastolne brzine tokom hiperemije i bazalne dijastolne brzine.

3.6. Invazivna hemodinamska evaluacija i koronarna angiografija

Svim ispitanicima u kohorti učinjena je dijagnostička kateterizacija srca u skladu sa standardizovanim protokolom dugoročnog praćenja adolescenata nakon ASO u našoj ustanovi [10]. Procedura je izvođena u skladu sa savremenim međunarodnim preporukama za kateterizaciju kod urođenih srčanih mana, uključujući standarde za anatomske snimanje, hemodinamsku procenu i zaštitu od jonizujućeg zračenja [76].

Kateterizacija je sprovedena transfemoralnim arterijskim i venskim pristupom. Nakon uspostavljanja vaskularnog pristupa, prvo je izvođena kateterizacija levog srca, uz aortografiju radi procene supralvularne stenoze ili dilatacije neoorte. Kod svih pacijenata urađena je selektivna koronarna angiografija sa ciljem isključenja hemodinamski značajnih epikardijalnih koronarnih lezija, koje su definisane kao suženje lumena $\geq 50\%$ u bilo kojoj od glavnih epikardijalnih koronarnih arterija [77].

Nakon toga sprovedena je kateterizacija desnog srca, uz desnu ventrikulografiju i plućnu angiografiju radi procene položaja i eventualne stenoze grana plućne arterije nakon *LeCompte* manevra. Direktna hemodinamska merenja vršena su u aorti, levoj komori, desnoj pretkomori, desnoj komori, plućnoj arteriji i njenim granama, pri čemu je svaka vrednost predstavljala srednju vrednost tri uzastopna merenja. Stenoza grana plućne arterije definisana je kao redukcija lumena $\geq 30\%$ na angiografiji i/ili sistolni gradijent pritiska ≥ 20 mmHg preko stenotičnog segmenta, u skladu sa savremenim preporukama [78].

3.7. Statistička analiza

Statistička obrada podataka provedena je korišćenjem softverskog paketa SPSS Statistics, verzija 23 (*IBM Corp., Chicago, IL, SAD*). Sve statističke analize bile su dvosmerne, a vrednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim. Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija ili kao medijana sa interkvartilnim rasponom, u zavisnosti od distribucije podataka, dok su kategorijalne varijable predstavljene apsolutnim brojevima i procentima. Normalnost distribucije procenjena je *Shapiro–Wilk* testom.

Za poređenje kontinuiranih varijabli između grupa korišćeni su Studentov t-test ili *Mann–Whitney U* test, u skladu sa distribucijom podataka, dok je za analizu kategorijalnih varijabli primenjivan hi-kvadrat test. Povezanost vrednosti koronarne rezerve protoka (*coronary flow velocity reserve* – CFVR) sa kliničkim, ehokardiografskim i invazivnim hemodinamskim parametrima ispitivana je *Spearman*-ovom korelacionom analizom.

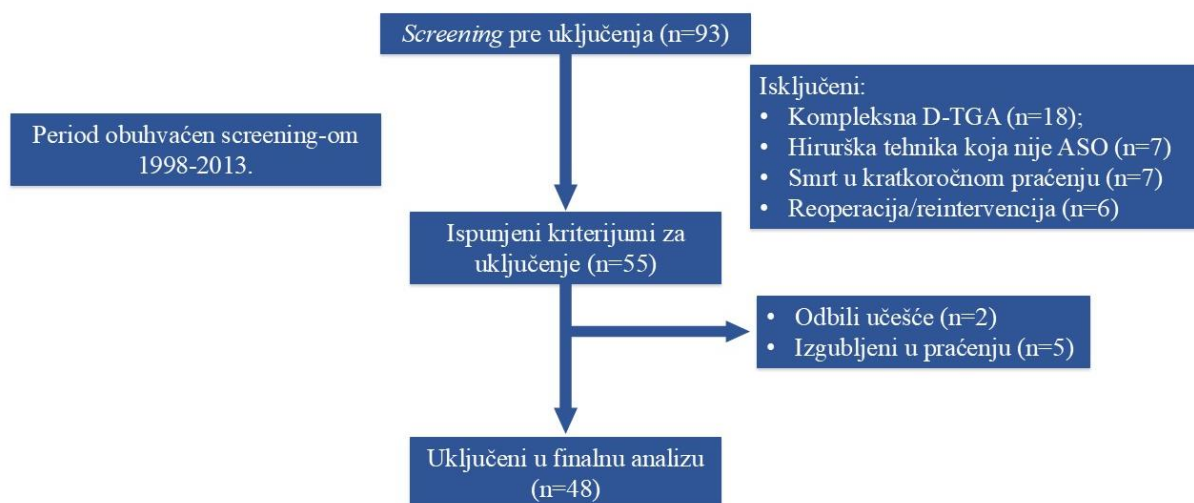
Radi identifikacije prediktora poremećene koronarne mikrovaskularne funkcije provedena je binarna logistička regresija. U univarijantnoj analizi, snižena CFVR bila je definisana kao zavisna varijabla, dok su kao nezavisne varijable testirani demografski podaci, perioperativni parametri, dugoročne postoperativne sekvele, ehokardiografski pokazatelji, vrednosti NT-proBNP i nalazi invazivne hemodinamske evaluacije. Varijable koje su pokazale statističku značajnost u univarijantnoj analizi ($p < 0,05$) uključene su u multivarijantni logistički regresioni model radi identifikacije nezavisnih prediktora snižene CFVR.

Radi procene diskriminativne sposobnosti pojedinačnih i kombinovanih prediktora poremećene koronarne rezerve protoka, provedena je *Receiver operating characteristic* analiza. Površina ispod krive (*area under the curve* – AUC) izračunata je sa 95% intervalom poverenja. Optimalne granične vrednosti određivane su primenom *Youden*-ovog indeksa. Za procenu kombinovanog efekta statistički najznačajnijih varijabli, konstruisan je logistički regresioni model, a zatim su prediktivne verovatnoće iz modela korišćene kao test varijabla u ROC analizi. Na osnovu optimalne granične vrednosti izračunate su senzitivnost i specifičnost modela.

4. REZULTATI

4.1. Osnovne karakteristike populacije

U ovu studiju uključeno je ukupno 48 pacijenata sa D-transpozicijom velikih krvnih sudova koji su podvrgnuti *arterial switch* operaciji u novorođenačkom uzrastu u periodu od 1998. do 2013. godine, a koji su kasnije evaluirani tokom dugoročnog praćenja u Univerzitetској dečijoj klinici u Beogradu. Tok uključanja pacijenata u studiju prikazan je na Slici 4.1.



Slika 4.1. Tok uključanja ispitanika u studiju.

Medijana uzrasta ispitanika u trenutku uključanja u studiju iznosila je 15,8 godina (interkvartilni raspon 13,3–18,2; opseg 12,5–24,3 godine), pri čemu su većinu kohorte činili dečaci (34 pacijenta, 71%). Antropometrijski parametri (telesna masa, visina, BMI i BSA) nisu se značajno razlikovali između grupa sa sniženom i očuvanom CFVR. Pored toga, vrednosti NT-proBNP, kao i Zlog transformisane vrednosti, bile su u proseku unutar referentnih granica za uzrast i nisu pokazale statistički značajnu razliku između posmatranih grupa, što sugerise odsustvo klinički manifestne globalne ventrikularne disfunkcije u većini ispitanika. Preoperativne karakteristike, uključujući uzrast u vreme ASO, prenatalnu dijagnozu, porođajnu težinu, primenu prostaglandina E1 i izvođenje Raškindove procedure, bile su ravnomerno raspoređene između grupa, bez statistički značajnih razlika. Slično tome, intraoperativni parametri, uključujući prisustvo *single* koronarne arterije, kao i rani postoperativni hemodinamski pokazatelji (pritisak u levoj pretkomori, centralni venski pritisak, srednji arterijski pritisak), nisu se značajno razlikovali između grupa. Takođe, učestalost ranih postoperativnih komplikacija, uključujući sindrom niskog srčanog minutnog volumena, junkcionu ektopičnu tahikardiju, potrebu za

peritonealnom dijalizom i druge komplikacije, nije pokazala statistički značajnu povezanost sa kasnijim vrednostima CFVR. Osnovne demografske, perioperativne i kliničke karakteristike ispitanika prikazane su u Tabeli 4.1.

Tabela 4.1. Demografske, perioperativne i dugoročne kliničke karakteristike pacijenata.

	Svi ispitanici (n=48)	CFVR<2.5 (n=21)	CFVR≥2.5 (n=27)	p
Uzrast (godine, srednja vrednost (SV)± SD)	16.0±2.8	16.3±2.8	15.7±2.8	0.47
Pol (muški, %)	71.0	71.0	70	0.99
Težina (kg, SV±SD)	64.16±23.54	66.18±30.1	62.58±17.27	0.34
Visina (cm, SV±SD)	168.4±19.9	165.3±25.7	170.8±14.0	0.34
BMI (kg/m ² , SV±SD)	20.84±3.27	20.49±3.24	21.11±3.33	0.52
BSA (m ² , SV±SD)	1.70±0.26	1.68±0.24	1.71±0.29	0.73
NTproBNP (pg/ml, SV±SD)	61.7±60.2	48.2±26.0	71.7±68.2	0.27
Zlog NTproBNP (SV±SD)	0.45±0.74	0.28±0.64	0.57±0.79	0.23
Preoperativne karakteristike				
Uzrast u vreme ASO (dani, SV±SD)	19±10	17±8	20±11	0.28
Prenatalna dijagnoza (%)	15.0	18.0	9.0	0.44
Porodajna težina (kg, SV±SD)	3.32±0.4	3.23±0.4	3.36±0.4	0.24
Težina <3 kg (%)	13.0	19.0	7.0	0.38
Preoperativna primena PGE1 (%)	79.0	71.0	85.0	0.29
<i>Rashkind</i> -ova procedura (%)	85.0	81.0	89.0	0.68
Vreme od <i>Rashkind</i> -ove procedure do ASO (dani, SV±SD)	11.66±8.47	11.23±8.19	12.0±8.82	0.76
Odnos aorta/plućna arterija (SV±SD)	1.03±0.35	1.11±0.51	0.98±0.13	0.22
Intraoperativni parametri i postoperativni tok				
<i>Single</i> koronarna arterija (%)	12.0	9.0	15.0	0.68
Pritisak u levoj pretkomori (mmHg, SV±SD)	10.6±3.5	10.4±2.8	10.8±4.2	0.72
Centralni venski pritisak (mmHg, SV±SD)	8.3±2.6	7.8±2.4	8.7±2.8	0.37
Srednji arterijski pritisak (mmHg, SV±SD)	47±7.6	46.4±5.3	47.7±9.4	0.64
Vreme od operacije do ekstubacije (dani, SV±SD)	4.0±2.3	4.4±2.1	4.7±2.5	0.62
<i>Low cardiac output</i> sindrom (%)	22.0	16.0	27.0	0.48
Junkciona ektopična tahikardija (%)	26.0	20.0	31.0	0.51
Peritonealna dijaliza (%)	26.0	15.0	35.0	0.18
Pareza dijafragme (%)	4.0	3.0	5.0	0.99
Krvarenje (%)	11.0	5.0	15.0	0.37
Ishemija miokarda (%)	13.0	5.0	18.0	0.22
Atelektaza (%)	9.0	8.0	10.0	0.99
Pneumotoraks (%)	11.0	15.0	8.0	0.64
Bilo koja postoperativna komplikacija (%)	50.0	40.0	58.0	0.37

4.2. Ehokardiografski parametri

Svi ispitanici podvrgnuti su detaljnom transtorakalnom ehokardiografskom pregledu, uključujući analizu globalne sistolne i dijastolne funkcije leve i desne komore, kao i morfometrijsku evaluaciju neoaortnog korena i neopulmonalne arterije. Merenje koronarne rezerve protoka uspešno je izvedeno kod svih pacijenata. U ukupnoj kohorti, globalna sistolna funkcija leve komore bila je očuvana kod svih ispitanika, bez slučajeva sa sniženom ejekcionom frakcijom (LVEF). Vrednosti frakcije skraćanja i LVEF nisu se značajno razlikovale između grupa sa sniženom i očuvanom CFVR. Slično tome, globalni longitudinalni *strain* leve komore bio je ispod referentnih vrednosti kod približno trećine pacijenata, ali bez statistički značajne razlike između posmatranih grupa. Nasuprot tome, parametri longitudinalne funkcije desne komore pokazali su izraženiju distribuciju poremećaja. Snižene vrednosti TAPSE registrovane su kod 44% ispitanika u ukupnoj kohorti, pri čemu je učestalost redukovano TAPSE bila značajno veća u grupi sa sniženom CFVR (62% naspram 30%, $p=0,040$). Iako je apsolutna srednja vrednost TAPSE pokazivala trend ka nižim vrednostima u grupi sa sniženom CFVR, razlika u kontinuiranim vrednostima bila je granične statističke značajnosti. Ovaj nalaz ukazuje da je diskretna longitudinalna disfunkcija desne komore češća kod pacijenata sa poremećajem koronarne mikrocirkulacije. Dimenzije leve komore, izražene kao apsolutne vrednosti i Z-skorovi, bile su unutar referentnih granica u većini slučajeva. Međutim, Z-skor za end-sistolnu dimenziju leve komore pokazivao je tendenciju ka višim vrednostima kod pacijenata sa očuvanom CFVR, dok je u grupi sa sniženom CFVR registrovana relativno manja endsistolna dimenzija. Ova razlika bila je na granici statističke značajnosti ($p=0,050$). Što se tiče strukturnih sekvela, dilatacija neoaortnog korena bila je izrazito česta i registrovana je kod približno 80% ispitanika, bez razlike između grupa. Neoortna regurgitacija blagog do umerenog stepena bila je prisutna kod manjeg broja pacijenata, dok su morfometrijske karakteristike neopulmonalne arterije i njenih grana uglavnom bile unutar očekivanih granica na ehokardiografiji. Nisu uočene statistički značajne razlike između grupa u pogledu parametara dijastolne funkcije (mitralni i trikuspidni E/A odnos), niti u odnosu na MAPSE. Ovi nalazi ukazuju da globalna funkcija leve komore i većina standardnih ehokardiografskih parametara ne diferenciraju pacijente sa očuvanom i sniženom koronarnom rezervom protoka. Ukupno posmatrano, ehokardiografski profil ove kohorte karakteriše očuvana globalna sistolna funkcija leve komore, uz relativno čestu, ali diskretnu

longitudinalnu disfunkciju desne komore, koja pokazuje najjaču povezanost sa poremećajem koronarne mikrocirkulacije. Ehokardiografski parametri i karakteristike kohorte su prikazani u tabeli 4.2.

Tabela 4.2. Ehokardiografski parametri i karakteristike pacijenata.

	Svi ispitanici (n=48)	CFVR<2.5 (n=21)	CFVR≥2.5 (n=27)	p
Leva pretkomora (mm, SV±SD)	26.5±3.0	26.6±3.0	26.4±3.0	0.88
Z skor leve pretkomore (SV±SD)	-0.16±0.89	-0.13±0.87	-0.19±0.91	0.81
Anulus mitralne valvule (mm, SV±SD)	27.8±3.8	27.4±3.1	28.2±4.4	0.46
Z skor anulusa mitralne valvule (SV±SD)	-0.51±0.90	-0.53±0.84	-0.49±0.96	0.87
Anulus trikuspidne valvule (mm, SV±SD)	27.5±3.7	26.7±4.0	28.1±3.4	0.18
Z skor anulusa trikuspidne valvule (SV±SD)	-0.58±0.71	-0.60±0.85	-0.56±0.60	0.84
LVEDD (mm, SV±SD)	48.5±5.2	48.0±5.4	48.9±5.0	0.54
LVEDD Z skor (SV±SD)	-0.20±1.00	-0.20±1.03	-0.20±1.00	0.99
LVESD (mm, SV±SD)	28.5±5.6	28.6±7.2	28.4±4.1	0.86
LVESD Z skor (SV±SD)	-0.47±1.07	-0.13±1.06	-0.74±1.02	0.050
FS (% SV±SD)	40.0±0.0	38.5±0.4	42.2±0.5	0.10
LVEF (%, SV±SD)	59.0±4.5	58.7±4.7	59.3±4.5	0.65
MV E/A odnos (SV±SD)	1.71±0.26	1.67±0.22	1.74±0.29	0.36
MAPSE (mm, SV±SD)	16.9±2.5	17.4±2.5	16.6±2.5	0.28
Snižen MAPSE (%)	29.0	28.0	29.0	0.99
TV E/A odnos (SV±SD)	1.57±0.31	1.53±0.27	1.60±0.34	0.39
TAPSE (mm, SV±SD)	18.8±3.8	17.6±3.5	19.7±3.9	0.064
Snižen TAPSE (%)	44.0	62.0	30.0	0.040
Neoaorta (mm, SV±SD)	24.4±3.0	24.2±2.9	24.7±3.1	0.59
Neoaorta Z skor (SV±SD)	2.26±1.06	2.29±1.05	2.24±1.09	0.87
Dilatacija neoorte (%)	79.0	80.0	78.0	0.99
Neopulmonalna arterija (mm, SV±SD)	22.0±2.4	21.9±2.3	22.2±2.6	0.69
Neopulmonalna arterija Z skor (SV±SD)	-0.70±0.74	-0.69±0.81	-0.71±0.70	0.93
Globalni longitudinalni <i>strain</i> LV strain (%, SV±SD)	-19.3±2.7	-18.9±2.9	-19.5±2.5	0.43
Sniženi GLS (%)	29.0	29.0	30.0	0.99

4.3. Kateterizacija srca i hemodinamski parametri

U okviru dugoročnog praćenja, svim ispitanicima učinjena je dijagnostička kateterizacija srca sa ciljem procene hemodinamike, statusa plućne cirkulacije i morfologije epikardijalnih koronarnih arterija. Direktna hemodinamska merenja pokazala su da su srednje vrednosti pritisaka u plućnoj arteriji u najvećem broju slučajeva bile blago povišenih ili graničnih vrednosti, bez dokaza o razvijenoj plućnoj hipertenziji. Međutim, u poređenju grupa prema vrednostima CFVR, pacijenti sa sniženom koronarnom rezervom protoka imali su značajno više srednje vrednosti plućnog arterijskog pritiska (mPAP), što ukazuje na moguću povezanost između plućne hemodinamike i koronarne mikrovaskularne funkcije. Sistolni pritisci u desnoj komori, kao i gradijenti preko grana plućne arterije, nisu pokazali jasnu razliku između grupa, ali je kod manjeg broja pacijenata registrovana angiografski potvrđena stenoza grana plućne arterije, što je dodatno analizirano u regresionom modelu.

Koronarna angiografija nije pokazala prisustvo hemodinamski značajnih epikardijalnih koronarnih lezija ni kod jednog ispitanika. Nije registrovano suženje lumena $\geq 50\%$ u glavnim epikardijalnim koronarnim arterijama, niti su uočene značajne anomalije koje bi mogle objasniti poremećaj koronarne perfuzije na nivou makrovaskularne cirkulacije. Odsustvo angiografski značajnih epikardijalnih stenoza, uz istovremeno prisustvo sniženih vrednosti CFVR kod gotovo polovine ispitanika, snažno sugerise da u osnovi poremećaja koronarne rezerve protoka u ovoj kohorti leži funkcionalni poremećaj na nivou mikrocirkulacije, a ne strukturalna opstrukcija velikih koronarnih arterija.

Ukupno posmatrano, invazivna hemodinamska analiza potvrđuje relativno stabilan makrohemodinamski profil kohorte, ali istovremeno ukazuje na diskretne, ali značajne razlike u parametrima plućne cirkulacije kod pacijenata sa poremećenom koronarnom rezervom protoka. Nalazi kateterizacije srca i direktnih hemodinamskih merenja su prikazani u tabeli 4.3.

Tabela 4.3. Kateterizacija srca i hemodinamske karakteristike kohorte

	Svi ispitanici (n=48)	CFVR<2.5 (n=21)	CFVR≥2.5 (n=27)	p
Aortna regurgitacija > +1/4 (%)	20.0	15.0	24.0	0.71
Aorta, sistolni pritisak (mmHg, SV±SD)	110±13	108±13	111±13	0.37
Aorta, dijastolni pritisak (mmHg, SV±SD)	68±10	65±8	70±10	0.082
Aorta, srednja vrednost pritiska (mmHg, SV±SD)	85±10	84±10	86±11	0.46
Sistolni pritisak u levoj komori (mmHg, SV±SD)	114±16	111±17	115±15	0.36
End-dijastolni pritisak u levoj komori (mmHg, SV±SD)	13±5	12±6	13±5	0.52
RA a talas (mmHg, SV±SD)	11±4	11±4	12±4	0.77
RA x talas (mmHg, SV±SD)	8±3	8±3	8±4	0.77
RA srednja vrednost pritiska (mmHg, SV±SD)	10±4	10±4	10±4	0.87
Sistolni pritisak u desnoj komori (mmHg, SV±SD)	42±9	44±7	40±10	0.26
End-dijastolni pritisak u desnoj komori (mmHg, SV±SD)	10±4	10±5	9±3	0.39
Stenoza leve grane plućne arterije (%)	21.0	35.0	8.3	0.051
Stenoza desne grane plućne arterije (%)	21.0	25.0	17.0	0.71
Sistolni pritisak u plućnoj arteriji (mmHg, SV±SD)	33±9	35±7	30±10	0.071
Dijastolni pritisak u plućnoj arteriji (mmHg, SV±SD)	12±5	12±3	11±5	0.33
Srednja vrednost pritiska u plućnoj arteriji (mmHg, SV±SD)	19±5	21±5	18±4	0.030
mPAP>20 mm Hg (%)	43.0	60.0	29.0	0.041

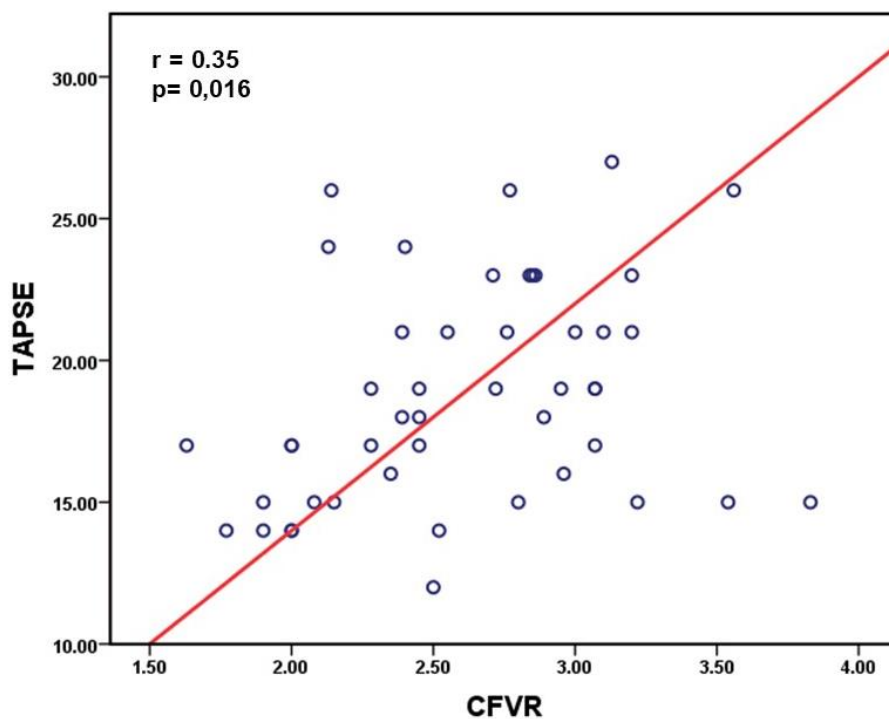
4.4. Korelaciona i regresiona analiza prediktora snižene koronarne rezerve protoka

Radi detaljnijeg ispitivanja odnosa između koronarne mikrovaskularne funkcije i ostalih kliničkih i hemodinamskih parametara, sprovedena je korelaciona i logistička regresiona analiza.

4.4.1. Korelaciona analiza

Spearman-ovom rang korelacijom ispitana je povezanost kontinuiranih vrednosti CFVR sa relevantnim ehokardiografskim i invazivnim parametrima. Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između CFVR i TAPSE ($r = 0,35$; $p = 0,016$), što ukazuje da sa porastom longitudinalne sistolne funkcije desne komore dolazi i do porasta vrednosti koronarne rezerve

protoka. *Spearman*-ova rang korelacija koja pokazuje odnos CFVR i TAPSE je prikazana na slici 4.2.



Slika 4.2. *Spearman*-ova rang korelacija odnosa CFVR i TAPSE

Korelacije između CFVR i drugih parametara i parametara funkcije leve komore (LVEF, GLS, LVESD Z-skor) nisu dostigle statističku značajnost.

Matematički posmatrano, *Spearman*-ov koeficijent od 0,35 ukazuje na umerenu pozitivnu povezanost, što u kontekstu kliničkih istraživanja sa relativno malim uzorkom predstavlja relevantan signal, naročito imajući u vidu multifaktorijalnu prirodu mikrovaskularne regulacije.

4.4.2. Logistička regresiona analiza

Radi identifikacije prediktora poremećene koronarne mikrovaskularne funkcije, sprovedena je binarna logistička regresiona analiza, pri čemu je zavisna varijabla bila prisustvo snižene CFVR (<2,5).

U univarijantnom modelu analizirane su pojedinačne varijable, uključujući demografske karakteristike, perioperativne parametre, ehokardiografske pokazatelje i invazivne hemodinamske nalaze. Statistički značajnu povezanost sa sniženom CFVR pokazali su: smanjene vrednosti

TAPSE, prisustvo stenoze leve grane plućne arterije i povišene srednje vrednosti plućnog arterijskog pritiska.

Tabela 4.4. Univarijantna logistička regresija i varijable povezane sa CFVR<2.5

Varijabla	OR	CI	p
Stenoza LPA	5.92	1.06-32.89	0.042
Snižen TAPSE	3.86	1.15-12.91	0.028
mPAP>20mmHg	3.64	1.04-12.78	0.043

U matematičkom smislu, *odds ratio* (OR) predstavlja meru odnosa verovatnoće nastanka ishoda (snižene CFVR) u prisustvu određene varijable u odnosu na njen izostanak. Na primer, OR veći od 1 ukazuje na povećanu verovatnoću poremećaja koronarne rezerve protoka u prisustvu analiziranog faktora.

U multivarijantni model uključene su varijable koje su pokazale statističku značajnost u univarijantnoj analizi. Nakon simultanog prilagođavanja modela, smanjeni TAPSE ostao je nezavisan prediktor snižene CFVR (OR 6.50; CI 1.24 – 12.78, p = 0,027), dok su značajnost izgubili mPAP i stenoza leve grane plućne arterije.

Konceptualno, ovaj nalaz ukazuje da je longitudinalna sistolna funkcija desne komore centralni faktor povezan sa poremećajem koronarne mikrocirkulacije u ovoj populaciji, dok se efekat plućne hemodinamike verovatno delimično preklapa sa funkcionalnim statusom desne komore.

4.4.3. Interpretacija regresionog modela

Rezultati regresione analize sugerišu da poremećaj koronarne rezerve protoka u ovoj kohorti nije determinisan primarno strukturnim promenama ili makrovaskularnim lezijama, već funkcionalnim statusom desne komore i interakcijom sa plućnom cirkulacijom.

Model implicira postojanje funkcionalne ose:

plućna hemodinamika → desna komora → koronarna mikrocirkulacija

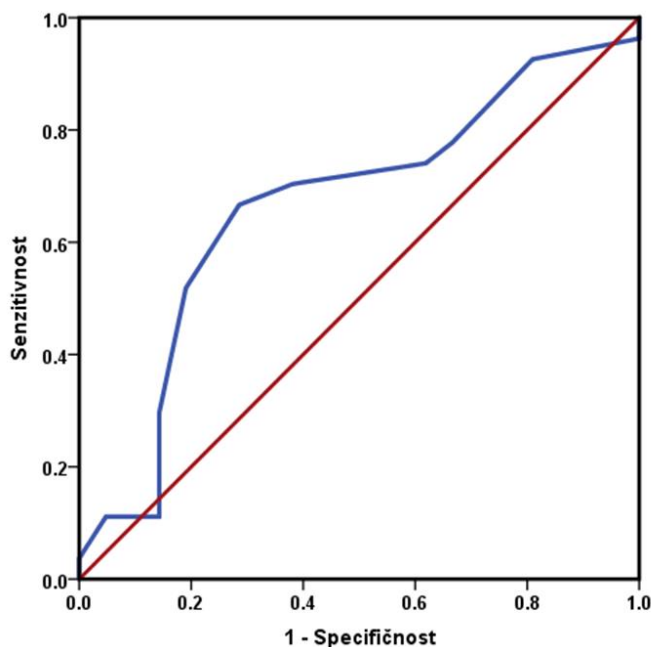
pri čemu smanjeni TAPSE predstavlja klinički merljiv izraz ove interakcije. Odsustvo nezavisne povezanosti parametara leve komore dodatno podržava hipotezu da mehanizam poremećaja CFVR u ovoj kohorti nije primarno uslovljen globalnom sistolnom disfunkcijom leve komore.

4.5. ROC analiza TAPSE kao prediktora snižene koronarne rezerve protoka

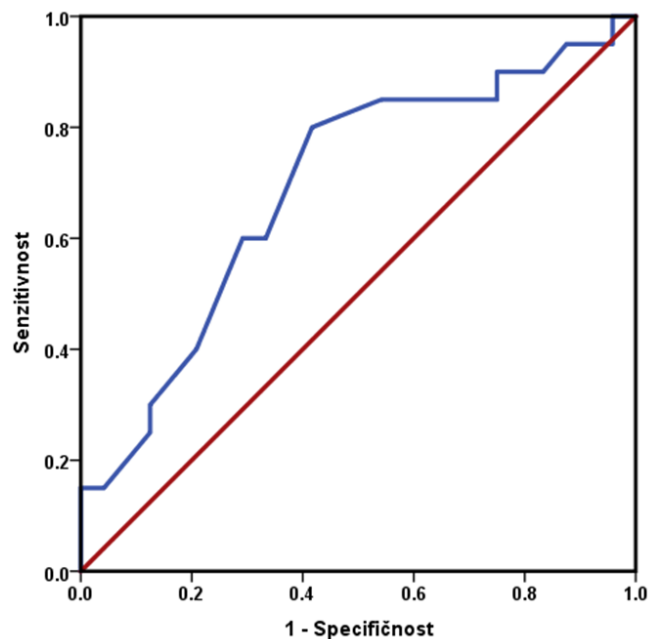
Receiver operating characteristic (ROC) analiza sprovedena je radi procene diskriminatorne sposobnosti TAPSE i srednjeg plućnog arterijskog pritiska (mPAP) u identifikaciji pacijenata sa sniženom koronarnom rezervom protoka (CFVR <2.5).

TAPSE je pokazao umerenu diskriminatornu sposobnost (*Area Under the Curve* (AUC) =0.665, 95% CI 0.506-0.824), sa optimalnom graničnom vrednošću od 18 mm (senzitivnost 66.7%, specifičnost 71.4%). ROC kriva diskriminatorne sposobnosti TAPSE je prikazana na slici 4.3.

Na dalje, mPAP je pokazao nešto bolju diskriminaciju (AUC = 0.692, 95% CI 0.532-0.851), uz optimalni prag od 18 mmHg (senzitivnost 70%, specifičnost 62.5%). ROC kriva diskriminatorne sposobnosti mPAP je prikazana na slici 4.4.



Slika 4.3. ROC kriva predikcije snižene vrednosti CFVR za TAPSE

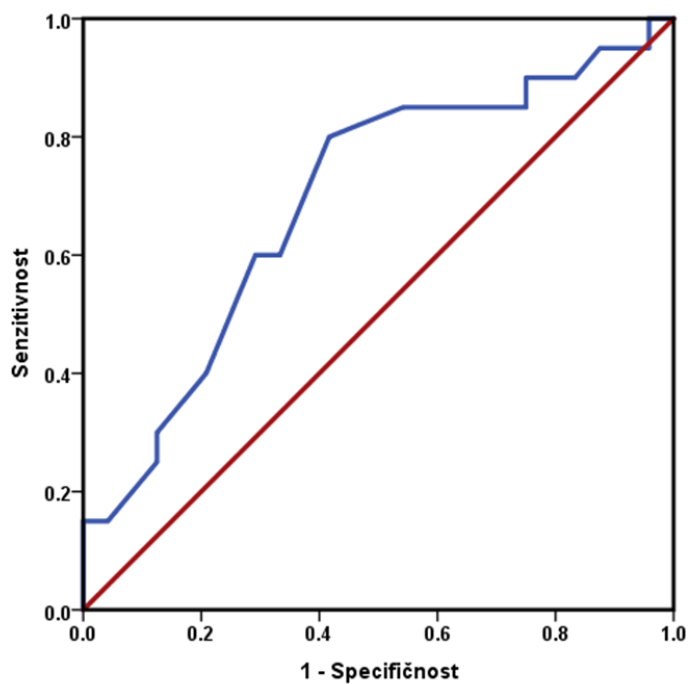


Slika 4.4. ROC kriva predikcije snižene vrednosti CFVR za mPAP

Kombinovani model koji uključuje TAPSE i mPAP pokazao je dodatno poboljšanje diskriminatorne sposobnosti (AUC = 0.746; 95% CI 0.597-0.895), što ukazuje na sinergijski efekat parametara funkcije desne komore i plućne hemodinamike u identifikaciji pacijenata sa poremećenom koronarnom mikrocirkulacijom. Optimalna granična vrednost kombinovanog

modela, određena primenom *Youden*-ovog indeksa, iznosila je 0.45, uz senzitivnost od 65% i specifičnost od 66.7%. ROC kriva kombinovane predikcije TAPSE i mPAP za sniženi CFVR je prikazana na slici 4.5.

Za razliku od mPAP koji je imao veću senzitivnost (80%) ali nižu specifičnost, kombinovani model daje uravnoteženiju diskriminaciju.



Slika 4.5. ROC kriva kombinovane predikcije TAPSE i mPAP na CFVR

5. DISKUSIJA

U ovoj studiji pokazano je da je poremećena koronarna rezerva protoka (CFVR <2.5) prisutna kod 44% pacijenata u dugoročnom praćenju nakon *arterial switch* operacije. Ovaj nalaz je posebno značajan imajući u vidu da u celoj kohorti nisu registrovane hemodinamski značajne epikardijalne koronarne stenozе na koronarnoj angiografiji, što ukazuje da u osnovi poremećaja verovatno ne leži makrovaskularna opstrukcija, već funkcionalna mikrovaskularna disfunkcija [10,22,30,31].

Iako su dugoročni ishodi nakon ASO generalno povoljni, sa visokom stopom preživljavanja i dobrim funkcionalnim kapacitetom većine pacijenata [21–23], literatura ukazuje da koronarne komplikacije ostaju jedna od ključnih dugoročnih sekvela ove procedure [28–31]. Međutim, većina dosadašnjih studija fokusirala se prvenstveno na anatomske abnormalnosti i epikardijalne stenozе, dok je funkcionalni aspekt koronarne cirkulacije bio znatno manje istraživан [10,30,31].

Naši rezultati dodatno potvrđuju da odsustvo angiografski značajne lezije ne isključuje poremećaj koronarne perfuzije, što je u skladu sa konceptom mikrovaskularne disfunkcije opisanom i u drugim kliničkim kontekstima [39,40]. U pedijatrijskoj populaciji, poremećaj koronarne mikrocirkulacije opisan je kod različitih entiteta, uključujući kardiomiopatije i stanja nakon hirurške korekcije urođenih srčanih mana [40,41,52–56], ali su podaci kod adolescenata i mladih odraslih nakon ASO i dalje ograničeni.

Posebno je značajno da je u našoj kohorti poremećena CFVR bila povezana sa parametrima funkcije desne komore (TAPSE) i plućne hemodinamike (mPAP), što sugeriše postojanje potencijalne funkcionalne interakcije između desne komore i koronarne mikrocirkulacije. Ova povezanost otvara mogućnost da čak i diskretne promene u desnoj komori i plućnom vaskularnom opterećenju mogu imati uticaj na subendokardnu perfuziju leve komore, uprkos anatomske uspešnoj rekonstrukciji velikih krvnih sudova.

Na osnovu dobijenih rezultata, može se zaključiti da mikrovaskularna disfunkcija predstavlja čestu i klinički relevantnu sekvelu nakon ASO, koja nije detektabilna standardnim anatomske *imaging* metodama, te zahteva funkcionalni pristup u dugoročnom praćenju ove populacije.

Transfer koronarnih arterija predstavlja tehnički najosetljiviji deo *arterial switch* operacije i ostaje jedan od ključnih determinanti dugoročnog ishoda [31]. Iako je učestalost klinički manifestnih epikardijalnih stenozа relativno niska u velikim kohortama, brojne studije su pokazale

da anatomske abnormalnosti reimplantiranih koronarnih arterija nisu retkost, uključujući tangencijalni tok, akutne angulacije, elongaciju ili interarterijski položaj [22,23,24,26,27,31,32]. Međutim, prisustvo ovih morfoloških karakteristika ne mora nužno korelirati sa simptomima ili jasnim angiografskim suženjem [79].

U našoj kohorti adolescenata i mladih odraslih osoba nakon neonatalne ASO, hemodinamski značajne epikardijalne koronarne stenoze nisu registrovane, ali je poremećena koronarna rezerva protoka (CFVR < 2.5) bila prisutna kod 44% ispitanika. Ovakav nalaz ukazuje da funkcionalni poremećaj koronarne perfuzije može postojati i u odsustvu makrovaskularne opstrukcije, što pomera fokus sa anatomije ka mikrovaskularnoj regulaciji.

Prethodne PET studije (Bengel i saradnici; Hauser i saradnici) pokazale su da kod pacijenata nakon ASO može postojati diskretno smanjena hiperemijska perfuzija miokarda i snižena koronarna rezerva u odnosu na zdrave kontrole, uprkos odsustvu angiografski značajne stenoze [80,81]. Nasuprot tome, invazivne *Doppler* studije (Oskarsson i saradnici) opisale su očuvanu globalnu koronarnu rezervu kod mlađe populacije, ali su ukazale na povišene bazalne brzine protoka kod pacijenata sa povišenim pritiskom u desnoj komori [52]. Ove razlike verovatno odražavaju metodološke varijacije (PET vs *Doppler*), različite starosne kohorte, kao i hemodinamske karakteristike u trenutku evaluacije.

Dodatnu potvrdu metodološke raznolikosti pružaju i novije studije koje su evaluirale *stress*-ehokardiografiju primenom adenoza kod dece nakon ASO, gde su zabeležene snižene vrednosti koronarne rezerve (prosečno oko 1,9), uprkos očuvanoj globalnoj sistolnoj funkciji i odsustvu jasnih regionalnih abnormalnosti pokreta zida. Ovi nalazi potvrđuju da funkcionalni poremećaj koronarne mikrocirkulacije može biti prisutan u subkliničkom obliku i da se ne mora manifestovati kroz epikardijalnu stenozu ili kliničku simptomatologiju [56].

Važan patofiziološki kontekst pružaju i histološki podaci. Savremena analiza miokarda kod pacijenata sa D-TGA pokazala je prisustvo difuzne intersticijalne fibroze već u neonatalnom periodu, čak i pre hirurške korekcije. Smatra se da je izmenjena fetalna hemodinamika kod D-TGA, sa smanjenom saturacijom krvi u ascendentnoj aorti i koronarnim arterijama, potencijalni stimulus ranog miokardnog remodelovanja. Nakon ASO, dodatni faktor predstavlja promenjena geometrija velikih krvnih sudova i reimplantacija koronarnih arterija, kao i delimična miokardna denervacija, koja može uticati na vazomotornu regulaciju i maskirati simptome ishemije [35].

Denervacija miokarda, dokumentovana nakon ASO, može dovesti do promenjene neurohumoralne regulacije koronarne mikrocirkulacije [82]. Time se potencijalno narušava balans

između potreba miokarda za kiseonikom i sposobnosti mikrovaskularnog korita da adekvatno odgovori na hiperemijski stimulus. U tom kontekstu, snižena CFVR ne mora biti posledica strukturnog suženja, već funkcionalne disfunkcije arteriola i poremećene autoregulacije.

Naši rezultati dodatno sugerišu da mikrovaskularna disfunkcija nije izolovani fenomen, već je povezana sa parametrima funkcije desne komore i plućne hemodinamike. Uočena povezanost između snižene CFVR, nižeg TAPSE i viših vrednosti mPAP ukazuje da čak i diskretno povećano opterećenje desne komore može uticati na koronarnu mikrocirkulaciju. Mogući mehanizmi uključuju interventrikularnu interakciju, promene u transmuralnom perfuzionom gradijentu i povećanje bazalnog koronarnog protoka usled hroničnog hemodinamskog opterećenja, čime se relativno smanjuje rezerva protoka.

Stoga, mikrovaskularna disfunkcija nakon ASO verovatno predstavlja multifaktorijalni fenomen koji uključuje:

- prenatalno miokardno remodelovanje,
- hiruršku manipulaciju i promenu anatomije velikih krvnih sudova,
- postoperativnu miokardnu denervaciju,
- dugoročne hemodinamske faktore povezane sa funkcijom desne komore i plućne cirkulacije.

Ovakav integrativni model objašnjava zašto funkcionalni poremećaj koronarne perfuzije može postojati i u odsustvu epikardijalne stenoze i podržava potrebu za funkcionalnim, a ne isključivo anatomskim pristupom u dugoročnom praćenju pacijenata nakon ASO.

Jedan od najintrigantnijih nalaza u ovoj studiji jeste snažna povezanost između smanjene koronarne rezerve protoka (CFVR) i parametara funkcije desne komore, pre svega TAPSE, kao i povišenog srednjeg pritiska u plućnoj arteriji (mPAP). Ovi rezultati otvaraju pitanje međusobnog odnosa između desne komore i koronarne mikrocirkulacije, odnosno koncepta ventrikularno-koronarne interakcije.

Tradicionalno se koronarna perfuzija posmatra dominantno kroz prizmu leve komore, s obzirom na to da se najveći deo miokardnog rada i koronarnog protoka odnosi upravo na levu komoru [83]. Međutim, savremena istraživanja ukazuju da hemodinamski uslovi u desnoj komori, posebno u kontekstu opterećenja pritiskom, mogu značajno uticati na mikrovaskularnu funkciju i globalnu miokardnu perfuziju [84].

Eksperimentalni i klinički podaci ukazuju da povišeni pritisak u plućnoj cirkulaciji dovodi do promena u mikrovaskularnoj arhitekturi, uključujući remodelovanje arteriola, povećanje

vaskularne rigidnosti i poremećaj autoregulacije protoka [84-86]. Studije kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom pokazuju da hronično opterećenje desne komore pritiskom dovodi do progresivne mikrovaskularne disfunkcije i smanjenja koronarne rezerve, čak i u odsustvu epikardijalnih stenoza [87-89].

Dodatno, koncept interventrikularne interakcije pruža mehaničko objašnjenje ove povezanosti. Zbog zajedničkog interventrikularnog septuma i perikardijalnog ograničenja, promena geometrije i pritiska u desnoj komori direktno utiče na punjenje i sistolnu funkciju leve komore. Promena pozicije septuma i intraventrikularne dinamike može dovesti do alteracije miokardne mehanike i distribucije naprezanja, što potencijalno utiče i na koronarnu perfuziju [90].

Poseban interes izaziva koncept „*ventricular–coronary interaction delay*“, koji su demonstrirali Tas i saradnici u svojoj studiji. Koncept ukazuje na vremensku diskordancu između sistolnog opterećenja i faze maksimalne koronarne perfuzije. Ovaj fenomen može objasniti zašto kod pojedinih pacijenata dolazi do neslaganja između epikardijalnih nalaza i funkcionalne koronarne rezerve [91].

U kontekstu populacije nakon ASO, dodatni faktor predstavlja činjenica da se anatomska rekonstrukcija velikih krvnih sudova i transfer koronarnih arterija odvijaju u periodu intenzivnog somatskog rasta. Iako epikardijalne lezije mogu biti odsutne, kombinacija blagog pritiskog opterećenja desne komore (usled rezidualnih stenoza grana plućne arterije) i mikrovaskularne adaptacije može dovesti do suptilnog, ali klinički relevantnog poremećaja koronarne rezerve.

Naši rezultati, koji pokazuju da smanjeni TAPSE ostaje nezavisni prediktor sniženog CFVR, sugerišu da desna komora može predstavljati ključni hemodinamski modulator koronarne mikrocirkulacije u ovoj populaciji. Ovaj nalaz podržava hipotezu da koronarna mikrovaskularna disfunkcija nakon ASO nije isključivo posledica hirurške manipulacije koronarnim arterijama, već može biti deo kompleksnog mehanizma ventrikularno-koronarne spregnutosti.

Ovakva interpretacija ima značajne kliničke implikacije. Ukoliko se potvrdi da disfunkcija desne komore i povišeni plućni pritisci doprinose poremećaju koronarne rezerve, strategije praćenja i terapijskog usmeravanja mogle bi se proširiti sa fokusom ne samo na epikardijalne koronarne lezije, već i na optimizaciju funkcije desne komore i smanjenje plućnog vaskularnog opterećenja.

Rezultati ove studije imaju značajne kliničke implikacije u kontekstu dugoročnog praćenja pacijenata nakon *arterial switch* operacije. Iako savremene smernice preporučuju redovne kliničke i ehokardiografske kontrole, fokus praćenja tradicionalno je usmeren na detekciju epikardijalnih

koronarnih lezija, progresije dilatacije neoortnog korena i stenoze grana plućne arterije. Međutim, naši nalazi ukazuju da funkcionalni poremećaj koronarne mikrocirkulacije može postojati i u odsustvu angiografski značajnih epikardijalnih stenoza.

Posebno je važno istaći da standardni neinvazivni testovi, uključujući test fizičkim opterećenjem, pokazuju ograničenu senzitivnost u detekciji subkliničke miokardne ishemije kod pacijenata nakon ASO. Iako su ranije studije pokazale da većina dece nakon ASO ima očuvanu toleranciju napora i uredan hemodinamski odgovor na *Bruce* protokol [92], meta-analički podaci ukazuju da je vršna potrošnja kiseonika (VO_2 peak) u dugoročnom praćenju u proseku smanjena u odnosu na referentne vrednosti, uprkos očuvanoj ejectionnoj frakciji leve komore [93].

Ovi podaci sugerišu da očuvana globalna sistolna funkcija i normalan klinički status ne isključuju postojanje suptilnih poremećaja koronarne perfuzije ili ventilatorno-kardiovaskularnog opterećenja tokom napora.

Dodatni dijagnostički izazov predstavlja miokardna denervacija nastala tokom hirurške manipulacije izlaznog trakta, usled koje pacijenti često ne razvijaju tipične anginozne tegobe ni u prisustvu značajnog poremećaja perfuzije [32,34,35,94]. Shodno tome, odsustvo simptoma, kao ni uredan test opterećenjem bez ST promena, ne može se smatrati pouzdanim pokazateljem očuvane koronarne funkcije.

Prema savremenim smernicama, odluka o dozvoli za takmičarski sport kod pacijenata sa urođenim srčanim manama zasniva se na integraciji anatomske korekcije, funkcije komora, prisustva aritmija i hemodinamskog opterećenja [95,96]. Međutim, smernice ne uključuju rutinsku procenu mikrovaskularne funkcije. U populaciji nakon ASO, gde većinu bolesnika danas čine adolescenti i mladi odrasli, potencijalna mikrovaskularna disfunkcija može imati značaj u uslovima maksimalnog napora, kada je koronarna rezerva ključna za adekvatnu perfuziju miokarda.

U tom kontekstu, procena koronarne rezerve protoka (CFVR) predstavlja potencijalno važan dodatak postojećim algoritmima praćenja. CFVR omogućava funkcionalnu procenu koronarne mikrocirkulacije i može identifikovati pacijente sa subkliničkom disfunkcijom pre razvoja manifestne sistolne disfunkcije ili kliničkih komplikacija. Posebno je značajno što je u našoj studiji snižena CFVR bila povezana sa smanjenim TAPSE i povišenim srednjim pritiskom u plućnoj arteriji, što sugerise postojanje hemodinamske spregnutosti između desne komore i koronarne mikrocirkulacije.

Iako naši podaci ne opravdavaju restriktivne preporuke u pogledu fizičke aktivnosti, identifikacija snižene CFVR može doprineti finijoj stratifikaciji rizika, naročito kod bolesnika sa

istovremenim znakovima opterećenja desne komore ili povišenog mPAP. U tom kontekstu, kombinacija TAPSE i mPAP, koja je u našoj studiji pokazala bolju diskriminatornu sposobnost u ROC analizi u odnosu na pojedinačne parametre, može predstavljati inicijalni „*screening*“ model pre upućivanja na detaljniju funkcionalnu procenu.

Sa stanovišta sportskih preporuka kod pacijenata sa urođenim srčanim manama, savremene smernice naglašavaju potrebu individualne procene rizika pre odobravanja intenzivnog takmičarskog sporta [95,96]. U populaciji nakon ASO, odsustvo simptoma i uredan anatomske nalaz ne moraju nužno značiti odsustvo funkcionalne ishemije ili mikrovaskularnog poremećaja. Stoga identifikacija snižene CFVR može imati implikacije u domenima:

- dozvoljenog intenziteta fizičke aktivnosti,
- učestalosti kontrolnih pregleda,
- indikacije za dodatnu funkcionalnu procenu (CPET, napredne *imaging* metode).

U praktičnom smislu, parametri funkcije desne komore, poput TAPSE, mogu predstavljati inicijalni „*screening*“ marker koji identifikuje pacijente kod kojih bi detaljnija funkcionalna procena koronarne cirkulacije bila opravdana. Integracija ehokardiografskih parametara, hemodinamike i funkcionalne procene mikrocirkulacije omogućila bi slojevitiji pristup stratifikaciji rizika.

Kako populacija bolesnika nakon ASO stari i ulazi u treću i četvrtu deceniju života, pitanja dugoročne miokardne adaptacije, bezbednosti intenzivne fizičke aktivnosti i prevencije kasnih komplikacija postajace sve značajnija. Naši rezultati sugerisu da mikrovaskularna disfunkcija može predstavljati rani, subklinički marker kompromitovane koronarne rezerve, čak i u odsustvu epikardijalnih lezija. Stoga, dugoročno praćenje pacijenata nakon ASO ne bi trebalo da bude usmereno isključivo na anatomske sekvele operacije, već i na integrisanu procenu funkcionalne koronarne rezervne sposobnosti i hemodinamike desne komore. Takav pristup može predstavljati sledeći korak ka personalizovanoj medicini u populaciji sa hirurški korigovanom D-transpozicijom velikih krvnih sudova.

Ova studija ima nekoliko metodoloških ograničenja koja treba uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata.

Pre svega, reč je o jednocentričnoj studiji preseka sa relativno ograničenim brojem ispitanika. Iako veličina uzorka odgovara ili prevazilazi broj ispitanika u većini dostupnih studija koje su procenjivale koronarnu rezervu protoka nakon ASO, manji broj pacijenata može ograničiti statističku snagu analize i preciznost multivarijantnih modela. Postoji mogućnost šireg intervala poverenja i potencijalnog precenjivanja efekta pojedinih prediktora, posebno u kontekstu logističke regresije.

Drugo, ispitivana populacija je bila selektovana i homogena, obuhvatajući adolescente i mlade odrasle osobe sa jednostavnom D-TGA nakon neonatalne ASO, bez prethodnih reintervencija i bez poznatih epikardijalnih koronarnih komplikacija. Ovakav dizajn povećava internu validnost i smanjuje konfuziju, ali ograničava eksternu primenljivost rezultata na kompleksnije kliničke podgrupe, uključujući pacijente sa ranijim koronarnim lezijama, višestrukim intervencijama ili složenom anatomijom.

Treće, dizajn studije preseka ne omogućava utvrđivanje uzročno-posledične veze između disfunkcije desne komore, plućne hemodinamike i smanjene koronarne rezerve protoka. Uočene asocijacije ukazuju na moguću patofiziološku povezanost, ali ne mogu razlučiti da li mikrovaskularna disfunkcija prethodi promenama funkcije desne komore, predstavlja njihovu posledicu, ili su oba fenomena deo zajedničkog adaptivnog procesa nakon operacije.

Procena koronarne mikrocirkulacije zasnivala se na neinvazivnom određivanju CFVR u distalnom segmentu leve prednje silazne arterije (LAD). Iako je ova metoda validirana i široko prihvaćena, ona omogućava regionalnu, a ne globalnu procenu koronarne funkcije i u određenoj meri zavisi od tehničkog kvaliteta snimka i iskustva operatera. Invazivne metode (FFR, IMR) ili kvantifikacija apsolutnog miokardnog protoka primenom PET/CMR mogle bi pružiti dodatne informacije, ali nisu bile dostupne niti rutinski primenljive u ovoj populaciji.

Dodatno, prag CFVR $<2,5$ preuzet je iz literature koja se dominantno odnosi na odraslu populaciju. Specifične referentne vrednosti za adolescente sa urođenim srčanim manama nisu u potpunosti definisane. Iako je dihotomizacija varijable olakšala kliničku interpretaciju i regresionu analizu, ona može dovesti do gubitka informacija u odnosu na analizu kontinuirane varijable.

Funkcija desne komore procenjivana je prvenstveno merenjem TAPSE, parametra koji je zavisao od opterećenja i reflektuje longitudinalnu komponentu sistolne funkcije. Naprednije tehnike, poput analize deformacije (strain) desne komore, trodimenzionalne ehokardiografije ili procene miokardnog rada, mogle bi omogućiti detaljniju karakterizaciju ventrikularne mehanike i dodatno osvetliti mehanizme ventrikularno-koronarne interakcije.

Na kraju, iako je kod svih ispitanika selektivnom koronarnom angiografijom isključena hemodinamski značajna epikardijalna stenoza, suptilni funkcionalni poremećaji endotela ili dinamičke promene u toku napora ne mogu se u potpunosti isključiti.

Važno je naglasiti da su dobijeni rezultati prvenstveno hipoteza-generišući. Uočena nezavisna povezanost između smanjenog TAPSE i snižene CFVR sugerise potencijalnu ventrikularno-koronarnu spregnutost, ali zahteva potvrdu u većim, multicentričnim i longitudinalnim studijama sa serijskim merenjima mikrovaskularne funkcije. Samo takav dizajn može razjasniti vremensku dinamiku i prognostički značaj mikrovaskularne disfunkcije u populaciji nakon ASO.

Rezultati ove studije otvaraju više pravaca za dalja istraživanja. Pre svega, longitudinalno praćenje pacijenata sa serijskim određivanjem CFVR moglo bi razjasniti da li mikrovaskularna disfunkcija progresivno napreduje tokom vremena i da li prethodi razvoju sistolne disfunkcije ili kliničkih događaja. Multicentrične studije sa većim uzorcima omogućile bi precizniju stratifikaciju rizika i validaciju pragova CFVR specifičnih za adolescentnu i mladu odraslu populaciju sa korigovanom D-TGA.

Dalje, kombinacija *Doppler* procene koronarne rezerve sa naprednim slikovnim metodama (CMR perfuzija, PET kvantifikacija apsolutnog protoka) mogla bi pružiti dublji uvid u regionalne i globalne obrasce mikrovaskularne adaptacije.

Posebno značajno polje istraživanja predstavlja detaljna analiza interakcije između desne komore i koronarne mikrocirkulacije, uključujući parametre deformacije, miokardne rigidnosti i interventrikularne spregnutosti, kao i njihovu povezanost sa fizičkom sposobnošću i dugoročnim kliničkim ishodima.

Na kraju, buduće studije trebalo bi da ispituju da li integracija CFVR u rutinske algoritme praćenja može unaprediti prediktivnu vrednost postojećih modela stratifikacije rizika i doprineti personalizovanom pristupu u populaciji nakon ASO.

U celini, rezultati ove studije ukazuju da koronarna mikrovaskularna disfunkcija predstavlja čestu, subkliničku pojavu kod adolescenata i mladih odraslih osoba nakon anatomske hirurške korekcije D-TGA, čak i u odsustvu hemodinamski značajnih epikardijalnih stenoza. Uočena povezanost između smanjene koronarne rezerve protoka i parametara funkcije desne komore sugerise postojanje kompleksne ventrikularno-koronarne interakcije, koja prevazilazi isključivo anatomske posledice operacije.

Ovi nalazi naglašavaju potrebu za integrisanim pristupom praćenju pacijenata nakon ASO, koji obuhvata ne samo anatomske procene velikih krvnih sudova, već i funkcionalnu evaluaciju mikrocirkulacije i hemodinamike desne komore. Takav koncept može predstavljati korak ka preciznijoj i personalizovanoj medicini u populaciji sa korigovanom D-transpozicijom velikih krvnih sudova.

6. ZAKLJUČCI

- Koronarna mikrovaskularna disfunkcija predstavlja čestu subkliničku pojavu kod adolescenata i mladih odraslih osoba nakon anatomske hirurške korekcije D-transpozicije velikih krvnih sudova, čak i u odsustvu hemodinamski značajnih epikardijalnih koronarnih stenoza.
- Snižena koronarna rezerva protoka (CFVR) zabeležena je kod značajnog procenta ispitanika i nije bila praćena angiografski verifikovanom epikardijalnom stenozom, što ukazuje na dominantno mikrovaskularni mehanizam poremećaja perfuzije.
- Parametri funkcije desne komore, posebno longitudinalni sistolni pomeraj trikuspidalnog anulusa (TAPSE), pokazali su statistički značajnu i nezavisnu povezanost sa sniženom CFVR.
- Povišen srednji pritisak u plućnoj arteriji (mPAP) bio je povezan sa smanjenom koronarnom rezervom, što sugerise hemodinamski uticaj plućne cirkulacije na koronarnu mikrocirkulaciju.
- Kombinacija TAPSE i mPAP pokazala je bolju diskriminatornu sposobnost u identifikaciji pacijenata sa poremećenom CFVR u odnosu na pojedinačne parametre, što ukazuje na potencijalnu vrednost integrisanog hemodinamskog modela u stratifikaciji rizika.
- Uočena povezanost između funkcije desne komore i koronarne mikrocirkulacije sugerise postojanje ventrikularno-koronarne sprege u dugoročnom periodu nakon ASO.
- Standardni neinvazivni testovi, uključujući test fizičkim opterećenjem, mogu imati ograničenu senzitivnost u detekciji subkliničke ishemije u populaciji nakon ASO.
- Integracija funkcionalne procene koronarne mikrocirkulacije u algoritme dugoročnog praćenja može unaprediti stratifikaciju rizika i doprineti personalizovanom pristupu zbrinjavanju pacijenata nakon anatomske korekcije D-TGA.
- Dalja longitudinalna i multicentrična istraživanja neophodna su radi potvrde prognostičkog značaja mikrovaskularne disfunkcije i razjašnjenja njene uloge u dugoročnom kliničkom ishodu ove populacije.

7. LITERATURA

1. Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Oct 13;3:27;
2. Walter CC, Escobar-Diaz MC, Cesar S, Garrido BAM, Sanchez-de-Toledo J. Functional and morphometric changes in children after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Ann Pediatr Cardiol*. 2022 Sep-Dec;15(5-6):447-452
3. Unolt M, Putotto C, Silvestri LM, Marino D, Scarabotti A, Valerio Massaccesi, Caiaro A, Versacci P, Marino B. Transposition of great arteries: new insights into the pathogenesis. *Front Pediatr*. 2013 Jun 6;1:11;
4. de la Cruz MV, Arteaga M, Espino-Vela J, Quero-Jiménez M, Anderson RH, Díaz GF. Complete transposition of the great arteries: types and morphogenesis of ventriculoarterial discordance. *Am Heart J*. 1981 Aug;102(2):271-81;
5. Zubrzycki M, Schramm R, Costard-Jäckle A, Morshuis M, Gummert JF, Zubrzycka M. Pathogenesis and Surgical Treatment of Dextro-Transposition of the Great Arteries (D-TGA): Part II. *J Clin Med*. 2024 Aug 15;13(16):4823;
6. Goor DA, Edwards JE. The spectrum of transposition of the great arteries: with specific reference to developmental anatomy of the conus. *Circulation*. 1973 Aug;48(2):406-15;
7. Warnes CA. Transposition of the great arteries. *Circulation*. 2006 Dec 12;114(24):2699-709;
8. Liebman J, Cullum L, Belloc NB. Natural history of transposition of the great arteries. Anatomy and birth and death characteristics. *Circulation*. 1969 Aug;40(2):237-62.
9. Freedom, R.M. (1992). The natural history of the patient with transposition of the great arteries before atrial septostomy. In: Vogel, M., Bühlmeier, K. (eds) *Transposition of the Great Arteries 25 years after Rashkind Balloon Septostomy*. Steinkopff, Heidelberg.
10. Sarris GE, Balmer C, Bonou P, Comas JV, da Cruz E, Chiara LD, Di Donato RM, Fragata J, Jokinen TE, Kirvassilis G, Lytrivi I, Milojevic M, Sharland G, Siepe M, Stein J, Büchel EV, Vouhé PR. Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Jan;51(1):e1-e32;

11. Mylonas KS, Tzifa A. Modified Septostomy in d-Transposition of Great Arteries With Aneurysmal and Intact Atrial Septum. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2019 Nov;10(6):789-790.
12. Vari D, Xiao W, Behere S, Spurrier E, Tsuda T, Baffa JM. Low-dose prostaglandin E1 is safe and effective for critical congenital heart disease: is it time to revisit the dosing guidelines? *Cardiol Young*. 2021 Jan;31(1):63-70;
13. O'Byrne ML, Glatz AC, Song L, Griffis HM, Millenson ME, Gillespie MJ, Dori Y, DeWitt AG, Mascio CE, Rome JJ. Association Between Variation in Preoperative Care Before Arterial Switch Operation and Outcomes in Patients with Transposition of the Great Arteries. *Circulation*. 2018 Nov 6;138(19):2119-2129.
14. Senning A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1959 Jun;45(6):966-80;
15. Mustard WT. SUCCESSFUL TWO-STAGE CORRECTION OF TRANSPOSITION OF THE GREAT VESSELS. *Surgery*. 1964 Mar;55:469-72;
16. Broberg CS, van Dissel A, Minnier J, Aboulhosn J, Kauling RM, Ginde S, Krieger EV, Rodriguez F 3rd, Gupta T, Shah S, John AS, Cotts T, Kay WA, Kuo M, Dwight C, Woods P, Nicolarsen J, Sarubbi B, Fusco F, Antonova P, Fernandes S, Grewal J, Cramer J, Khairy P, Gallego P, O'Donnell C, Hannah J, Dellborg M, Rodriguez-Monserrate CP, Muhll IV, Pylypchuk S, Magalski A, Han F, Lubert AM, Kay J, Yeung E, Roos-Hesselink J, Baker D, Celermajer DS, Burchill LJ, Wilson WM, Wong J, Kutty S, Opatowsky AR. Long-Term Outcomes After Atrial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Sep 6;80(10):951-963;
17. Venkatesh P, Evans AT, Maw AM, Pashun RA, Patel A, Kim L, Feldman D, Minutello R, Wong SC, Stribling JC, LaPar D, Holzer R, Ginns J, Bacha E, Singh HS. Predictors of Late Mortality in D-Transposition of the Great Arteries After Atrial Switch Repair: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019 Nov 5;8(21):e012932;
18. Cuypers JA, Eindhoven JA, Slager MA, Opić P, Utens EM, Helbing WA, Witsenburg M, van den Bosch AE, Ouhlous M, van Domburg RT, Rizopoulos D, Meijboom FJ, Bogers AJ, Roos-Hesselink JW. The natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years. *Eur Heart J*. 2014 Jul 1;35(25):1666-74;

19. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LC, Neger F, Galantier M, Sousa JE. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976 Sep;72(3):364-70
20. Fricke TA, Konstantinov IE. Arterial Switch Operation: Operative Approach and Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jan;107(1):302-310.
21. Kiener A, Kelleman M, McCracken C, Kochilas L, St Louis JD, Oster ME. Long- Term Survival After Arterial Versus Atrial Switch in d-Transposition of the Great Arteries. *Ann Thorac Surg.* 2018 Dec;106(6):1827-1833;
22. Dorobantu DM, Espuny Pujol F, Kostolny M, Brown KL, Franklin RC, Crowe S, Pagel C, Stoica SC. Arterial Switch for Transposition of the Great Arteries: Treatment Timing, Late Outcomes, and Risk Factors. *JACC Adv.* 2023 Jul 19;2(5):100407;
23. Morfaw F, Leenus A, Mbuagbaw L, Anderson LN, Dillenburg R, Thabane L. Outcomes after corrective surgery for congenital dextro-transposition of the arteries using the arterial switch technique: a scoping systematic review. *Syst Rev.* 2020 Oct 7;9(1):231;
24. Rocha RV, Barron DJ, Mazine A, Lee DS, Fang J, Silversides CK, Williams WG. Evolving concern: Late outcomes after repair of transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024 Nov 29:S0022-5223(24)01113-9;
25. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos- Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021 Feb 11;42(6):563-645;
26. Wang Z, Kai M, Li S. Long-term outcomes after the arterial switch operation. *Cardiol Young.* 2024 Aug;34(8):1670-1682.
27. Khairy P, Clair M, Fernandes SM, Blume ED, Powell AJ, Newburger JW, Landzberg MJ, Mayer JE Jr. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Circulation.* 2013 Jan 22;127(3):331-9.
28. Vonder Muhll I, Alaklabi M. The Fate of the Aortic Root After the Arterial Switch Operation. *JACC Adv.* 2024 Mar 5;3(4):100881
29. Jacquemyn X, Van den Eynde J, Schuermans A, van der Palen RLF, Budts W, Danford DA, Ravekes WJ, Kutty S. Neoaortic Regurgitation Detected by Echocardiography After

Arterial Switch Operation: A Systematic Review and Meta- Analysis. JACC Adv. 2024 Mar 7;3(4):100878

30. Rakha S, Batouty NM, ElDerie AA, Hussein A. Pulmonary, aorta, and coronary arteries post-arterial switch in transposition of great arteries: intermediate- term surveillance utilizing conventional echocardiography and cardiac multislice computed tomography. Ital J Pediatr. 2024 Jun 26;50(1):122.
31. Linglart L, Malekzadeh-Milani S, Gaudin R, Raisky O, Bonnet D. Outcomes of coronary artery obstructions after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. J Thorac Cardiovasc Surg. 2024 Aug;168(2):331-341.e4
32. Ou P, Khraiche D, Celermajer DS, Agnoletti G, Le Quan Sang KH, Thalabard JC, Quintin M, Raisky O, Vouhe P, Sidi D, Bonnet D. Mechanisms of coronary complications after the arterial switch for transposition of the great arteries. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 May;145(5):1263-9.
33. Lim RS, Lefkovits J, Menahem S. Long-Term Coronary Artery Complications Following the Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries-A Scoping Review. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2025 May;16(3):402-408.
34. Engele LJ, Mulder BJM, Schoones JW, Kiès P, Egorova AD, Vliegen HW, Hazekamp MG, Bouma BJ, Jongbloed MRM. The Coronary Arteries in Adults after the Arterial Switch Operation: A Systematic Review. J Cardiovasc Dev Dis. 2021 Aug 26;8(9):102
35. Engele LJ, van der Palen RLF, Egorova AD, Bartelings MM, Wisse LJ, Glashan CA, Kiès P, Vliegen HW, Hazekamp MG, Mulder BJM, Ruiter MC, Bouma BJ, Jongbloed MRM. Cardiac Fibrosis and Innervation State in Uncorrected and Corrected Transposition of the Great Arteries: A Postmortem Histological Analysis and Systematic Review. J Cardiovasc Dev Dis. 2023 Apr 20;10(4):180;
36. Szymczyk K, Moll M, Sobczak-Budlewska K, Moll JA, Stefańczyk L, Grzelak P, Moll JJ, Michalak KW. Usefulness of Routine Coronary CT Angiography in Patients with Transposition of the Great Arteries After an Arterial Switch Operation. Pediatr Cardiol. 2018 Feb;39(2):335-346
37. van Wijk SWH, van der Stelt F, Ter Heide H, Schoof PH, Doevendans PAFM, Meijboom FJ, Breur JMPJ. Sudden Death Due to Coronary Artery Lesions Long-term After the Arterial Switch Operation: A Systematic Review. Can J Cardiol. 2017 Sep;33(9):1180-1187.

38. Fricke TA, Buratto E, Weintraub RG, Bullock A, Wheaton G, Grigg L, Disney P, d'Udekem Y, Brizard CP, Konstantinov IE. Long-term outcomes of the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 Jan;163(1):212-219.
39. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jørgensen E, Kelbæk H, Prescott E, Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events, *European Heart Journal*, Volume 33, Issue 6, March 2012, Pages 734–744;
40. Tsuda T, Patel G. Coronary microvascular dysfunction in childhood: An emerging pathological entity and its clinical implications. *Am Heart J Plus.* 2024 Apr 12;42:100392.
41. Tsuda, T. Preclinical Coronary Artery Anomalies and Silent Myocardial Ischemia in Children: How Can We Identify the Potentially Life-Threatening Conditions? *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*, 2017 Jan 1, 49-60.
42. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Jun;7(6):581-91;
43. Singh S, McKintosh R. Adenosine; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Aug 28;
44. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Feb;23(2):384-9;
45. Moscatelli S, Bianco F, Cimini A, Panebianco M, Leo I, Bucciarelli-Ducci C, Perrone MA. The Use of Stress Cardiovascular Imaging in Pediatric Population. *Children (Basel).* 2023 Jan 26;10(2):218;
46. Burki NK, Dale WJ, Lee LY. Intravenous adenosine and dyspnea in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Jan;98(1):180-5;
47. DeGroff CG, Silka MJ. Bronchospasm after intravenous administration of adenosine in a patient with asthma. *J Pediatr.* 1994 Nov;125(5 Pt 1):822-3;
48. Clarke B, Till J, Rowland E, Ward DE, Barnes PJ, Shinebourne EA. Rapid and safe termination of supraventricular tachycardia in children by adenosine. *Lancet.* 1987 Feb 7;1(8528):299-301;
49. Cetta F, Porter CB. Diagnostic use of adenosine in two pediatric patients. *Pediatr Emerg Care.* 1995 Apr;11(2):100-2;

50. Randall MM, Burt T, Cruise S, Mesisca MK, Minahan T. Safety of adenosine for pediatric tachyarrhythmia treatment in the emergency department: a multi- hospital 10-year cross-sectional study. *Int J Emerg Med.* 2024 Aug 30;17(1):103;
51. Hamaoka K, Onouchi Z, Ohmochi Y, Sakata K. Coronary arterial flow-velocity dynamics in children with angiographically normal coronary arteries. *Circulation.* 1995 Nov 1;92(9):2457-62.
52. Oskarsson G, Pesonen E, Munkhammar P, Sandström S, Jögi P. Normal coronary flow reserve after arterial switch operation for transposition of the great arteries: an intracoronary Doppler guidewire study. *Circulation.* 2002 Sep 24;106(13):1696-702;
53. Noto N, Karasawa K, Kanamaru H, Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, Harada K. Non-invasive measurement of coronary flow reserve in children with Kawasaki disease. *Heart.* 2002 Jun;87(6):559-65;
54. Duran SR, Huffaker T, Dixon B, Gooty V, Abou Zahr R, Arar Y, Greer JS, Butts RJ, Hussain MT. Feasibility and safety of quantitative adenosine stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging in pediatric heart transplant patients with and without coronary allograft vasculopathy. *Pediatr Radiol.* 2021 Jul;51(8):1311-1321;
55. Ntsinjana HN, Tann O, Hughes M, Derrick G, Secinaro A, Schievano S, Muthurangu V, Taylor AM. Utility of adenosine stress perfusion CMR to assess paediatric coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 May 1;18(8):898-905.
56. Kumar K, Sharma A, Patel C, Ramakrsihnan S, Das S, Sangdup T, Kumar R, Bisoi AK. Feasibility and Utility of Adenosine Stress Echocardiography in Children Following Post-Arterial Switch Operation: A Comparison with Technetium 99m-Sestamibi Myocardial Perfusion SPECT (MPS). *Pediatr Cardiol.* 2021. Apr;42(4):891-897.
57. Palm J, Hoffmann G, Klawonn F, Tutarel O, Palm H, Holdenrieder S, Ewert P. Continuous, complete and comparable NT-proBNP reference ranges in healthy children. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Apr 18;58(9):1509-151;
58. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarera LL, Daniels SR, Kimball, TR, Knilans TK, Nixon PA, Rhodes J, Yetman AT; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee

- on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation*. 2006 Apr 18;113(15):1905-20.
59. Cohen MS, Eidem BW, Cetta F, Fogel MA, Frommelt PC, Ganame J, Han BK, Kimball TR, Johnson RK, Mertens L, Paridon SM, Powell AJ, Lopez L. Multimodality Imaging Guidelines of Patients with Transposition of the Great Arteries: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Jul;29(7):571-621;
 60. Lopez L, Saurers DL, Barker PCA, Cohen MS, Colan SD, Dwyer J, Forsha D, Friedberg MK, Lai WW, Printz BF, Sachdeva R, Soni-Patel NR, Truong DT, Young LT, Altman CA. Guidelines for Performing a Comprehensive Pediatric Transthoracic Echocardiogram: Recommendations From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2024 Feb;37(2):119-170;
 61. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Aug;21(8):922-34;
 62. Mah K, Mertens L. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function in Paediatric Heart Disease: A Practical Clinical Approach. *CJC Pediatr Congenit Heart Dis*. 2022 May 13;1(3):136-157;
 63. Lammers AE, Apitz C, Michel-Behnke I, Koestenberger M. A guide to echocardiographic assessment in children and adolescents with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Aug;11(4):1160-1177;
 64. Huston JH, Maron BA, French J, Huang S, Thayer T, Farber-Eger EH, Wells QS, Choudhary G, Hemnes AR, Brittain EL. Association of Mild Echocardiographic Pulmonary Hypertension With Mortality and Right Ventricular Function. *JAMA Cardiol*. 2019 Nov 1;4(11):1112-1121;
 65. Wu VC, Takeuchi M. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Feb;8(1):70-79.
 66. Cantinotti M, Marchese P, Scalese M, Franchi E, Assanta N, Koestenberger M, Van den Eynde J, Kutty S, Giordano R. Normal Values and Patterns of Normality and Physiological Variability of Mitral and Tricuspid Inflow Pulsed Doppler in Healthy Children. *Healthcare (Basel)*. 2022 Feb 11;10(2):355;

67. Cantinotti M, Giordano R, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, Crocetti M, Marotta M, Molinaro S, Kutty S, Iervasi G. Nomograms for mitral inflow Doppler and tissue Doppler velocities in Caucasian children. *J Cardiol*. 2016 Oct;68(4):288-99;
68. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;16(1):1-11;
69. Marcus KA, Mavinkurve-Groothuis AM, Barends M, van Dijk A, Feuth T, de Korte C, Kapusta L. Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Jun;24(6):625-36;
70. Mihos CG, Liu JE, Anderson KM, Pernetz MA, O'Driscoll JM, Aurigemma GP, Ujueta F, Wessly P; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Speckle-Tracking Strain Echocardiography for the Assessment of Left Ventricular Structure and Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2025 Sep 9;152(10):e96-e109;
71. Tesic M, Beleslin B, Giga V, Jovanovic I, Marinkovic J, Trifunovic D, Petrovic O, Dobric M, Aleksandric S, Juricic S, Boskovic N, Tomasevic M, Ristic A, Orlic D, Stojkovic S, Vukcevic V, Stankovic G, Ostojic M, Djordjevic Dikic A. Prognostic Value of Transthoracic Doppler Echocardiography Coronary Flow Velocity Reserve in Patients With Asymmetric Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2021 Oct 19;10(20):e021936.;
72. Tesic M, Djordjevic-Dikic A, Giga V, Stepanovic J, Dobric M, Jovanovic I, Petrovic M, Mehmedbegovic Z, Milasinovic D, Dedovic V, Zivkovic M, Juricic S, Orlic D, Stojkovic S, Vukcevic V, Stankovic G, Nedeljkovic M, Ostojic M, Beleslin B. Prognostic Value of Transthoracic Doppler Echocardiography Coronary Flow Velocity Reserve in Patients with Nonculprit Stenosis of Intermediate Severity Early after Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Aug;31(8):880-887.;
73. Toya T, Corban MT, Park JY, Ahmad A, Özcan I, Sebaali F, Sara JDS, Gulati R, Lerman LO, Lerman A. Prognostic impact and clinical outcomes of coronary flow reserve and hyperaemic microvascular resistance. *EuroIntervention*. 2021 Sep 20;17(7):569-575.;

74. Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, Toyoda T, Sekine T, Himi T, Uchida D, Miyazaki S, Hirose K, Ichikawa R, Maruyama M, Suzuki H, Daida H. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Aug 27;12:121;
75. Moscatelli S, Bianco F, Cimini A, Panebianco M, Leo I, Bucciarelli-Ducci C, Perrone MA. The Use of Stress Cardiovascular Imaging in Pediatric Population. *Children (Basel)*. 2023 Jan 26;10(2):218;
76. Holzer RJ, Bergersen L, Thomson J, Aboulhosn J, Aggarwal V, Akagi T, Alwi M, Armstrong AK, Bacha E, Benson L, Bökenkamp R, Carminati M, Dalvi B, DiNardo J, Fagan T, Fetterly K, Ing FF, Kenny D, Kim D, Kish E, O'Byrne M, O'Donnell C, Pan X, Paolillo J, Pedra C, Peirone A, Singh HS, Søndergaard L, Hijazi ZM. PICS/AEPC/APPCS/CSANZ/SCAI/SOLACI: Expert Consensus Statement on Cardiac Catheterization for Pediatric Patients and Adults With Congenital Heart Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024 Jan 22;17(2):115-216.
77. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, Ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537.
78. Villafañe J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, Tweddell JS, Geva T, Nathan M, Elliott MJ, Vetter VL, Paridon SM, Kochilas L, Jenkins KJ, Beekman RH 3rd, Wernovsky G, Towbin JA; American College of Cardiology's Adult Congenital and Pediatric Cardiology Council. D-transposition of the great arteries: the current era of the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64(5):498-511.
79. Baldo MNF, Trad HS, Silva Junior TJD, Manso PH. Evaluation of Coronary Circulation after Arterial Switch Operation. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Jun;116(6):1111-1116;
80. Bengel FM, Hauser M, Duvernoy CS, Kuehn A, Ziegler SI, Stollfuss JC, Beckmann M, Sauer U, Muzik O, Schwaiger M, Hess J. Myocardial blood flow and coronary flow reserve late after anatomical correction of transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7):1955-61.

81. Hauser M, Kuehn A, Hess J. Myocardial perfusion in patients with transposition of the great arteries after arterial switch operation. *Circulation*. 2003 May 13;107(18):e126;
82. Cheung YF, Lam WWM, So EKF, Chow PC. Differential myocardial fibrosis of the systemic right ventricle and subpulmonary left ventricle after atrial switch operation for complete transposition of the great arteries. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Aug 11;30:100612.
83. Li Y, Sun D, Zhao H, Qin Z, Ji W, Zhang H, Jiao N, Luan B, Ding M, Zhu F. Incremental value of non-invasive myocardial work for the evaluation and prediction of coronary microvascular dysfunction in angina with no obstructive coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Aug 14;10:1209122.
84. Mahfouz RA, Gouda M, Arab M. Right ventricular mechanics and exercise capacity in patients with microvascular angina: The impact of microvascular function. *Echocardiography*. 2020 Jan;37(1):71-76.
85. Venet M, Malik A, Gold S, Zhang N, Gopaul J, Dauz J, Yazaki K, Ponzoni M, Coles JG, Maynes JT, Sun M, Howell A, Chaturvedi R, Mertens L, Mroczek D, Uike K, Baranger J, Friedberg MK, Villemain O. Impact of Right Ventricular Pressure Overload on Myocardial Stiffness Assessed by Natural Wave Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2025 Feb;18(2):211-225.
86. Ryan JJ, Huston J, Kutty S, Hatton ND, Bowman L, Tian L, Herr JE, Johri AM, Archer SL. Right ventricular adaptation and failure in pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol*. 2015 Apr;31(4):391-406.
87. Rako ZA, Kremer N, Yogeswaran A, Richter MJ, Tello K. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. *ESC Heart Fail*. 2023 Apr;10(2):762-775.
88. Essafri I, Ichimura K, Ivy D, Stenmark KR, Turton HA, Pyle LL, Spiekerkoetter E, Kheyfets VO. The effect of microvascular remodeling on fluid dynamics in the pressure-overloaded right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2025 Nov 1;329(5):H1379-H1390.
89. Kim SM, Randall EB, Jezek F, Beard DA, Chesler NC. Computational modeling of ventricular-ventricular interactions suggest a role in clinical conditions involving heart failure. *Front Physiol*. 2023 Sep 6;14:1231688.
90. Friedberg MK. Imaging Right-Left Ventricular Interactions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 May;11(5):755-771.

91. Tas A, Alan Y, Ozcan A, Parker KH, van de Hoef T, Sezer M, Piek JJ. Ventricular-Coronary Interaction Delay is Associated With Discordance Between Fractional Flow Reserve and Coronary Flow Reserve in Intermediate Coronary Stenoses. *Am J Cardiol.* 2025 Aug 1;248:80-88
92. Massin M, Hövels-Gürich H, Däbritz S, Messmer B, von Bernuth G. Results of the Bruce treadmill test in children after arterial switch operation for simple transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 1998 Jan 1;81(1):56-60. Tsuda T, Baffa JM, Octavio J, Robinson BW, Radtke W, Mody T, Bhat AM. Identifying Subclinical Coronary Abnormalities and Silent Myocardial Ischemia After Arterial Switch Operation. *Pediatr Cardiol.* 2019 Jun;40(5):901-908;
93. van Wijk SW, Driessen MM, Meijboom FJ, Doevendans PA, Schoof PH, Breur HM, Takken T. Left ventricular function and exercise capacity after arterial switch operation for transposition of the great arteries: a systematic review and meta- analysis. *Cardiol Young.* 2018 Jul;28(7):895-902.
94. Tsuda T, Baffa JM, Octavio J, Robinson BW, Radtke W, Mody T, Bhat AM. Identifying Subclinical Coronary Abnormalities and Silent Myocardial Ischemia After Arterial Switch Operation. *Pediatr Cardiol.* 2019 Jun;40(5):901-908.
95. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021 Jan 1;42(1):17-96;
96. Kim JH, Baggish AL, Levine BD, Ackerman MJ, Day SM, Dineen EH, Guseh Ii JS, La Gerche A, Lampert R, Martinez MW, Papadakis M, Phelan DM, Shafer KM; American Heart Association Leadership Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Peripheral Vascular Disease; American College of Cardiology; Allen LA, Börjesson M, Braverman AC, Brothers JA, Castelletti S, Chung EH, Churchill TW, Claessen G, D'Ascenzi F, Darden D, Dean PN, Dickert NW, Drezner JA, Economy KE, Eijssvogels TMH, Emery MS, Etheridge SP, Gati S, Gray B, Halle M, Harmon KG, Hsu JJ, Kovacs RJ, Krishnan S, Link MS, Maron M,

Molossi S, Pelliccia A, Salerno JC, Shah AB, Sharma S, Singh TK, Stewart KM, Thompson PD, Wasfy MM, Wilhelm M. Clinical Considerations for Competitive Sports Participation for Athletes With Cardiovascular Abnormalities: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Mar 18;85(10):1059-1108.

Publikovani radovi iz teze:

1. Pavlovic A, Tesic M, Djukic M, Stefanovic I, Kalanj J, Bijelic M, Trkulja M, Pavlovic M, Andric D, Kuzmanovic M, Milovanovic V, Bisenic D, Ostric Pavlovic I, Parezanovic V. Prevalence and Predictors of Impaired Coronary Flow Velocity Reserve in Adolescents After Arterial Switch Operation. *Diagnostics (Basel)*. 2026 Mar 24;16(7):963. doi: 10.3390/diagnostics16070963;
2. Pavlović A, Parezanović V. Long term outcomes and complications after arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Medicinski podmladak*; doi: 10.5937/mp80-61332.

Biografija autora

Dr Andrija Pavlović rođen je 30. avgusta 1988. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu i srednju školu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2013. godine sa prosečnom ocenom 9.74. Rad specijalističkih akademskih studija pod nazivom „Značaj poremećene glikoregulacije kod bolesnika sa srčanom slabošću“ je odbranio 2015. godine. Specijalistički ispit iz pedijatrije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je položio 2021. godine sa odličnom ocenom.

Zasniva stalni radni odnos u Univerzitetskoj dečijoj Klinici 2016. godine. Izabran je u zvanje Kliničkog asistenta 2022. godine.

U dosadašnjem naučno-istraživačkom radu samostalno ili u saradnji sa drugim istraživačima, objavio je ukupno 66 bibliografskih jedinica, od čega: 1 rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21), 4 rada u istaknutom međunarodnom časopisu (M22), 3 rada u međunarodnim časopisima (M23). Pored toga, objavio je 46 saopštenja na međunarodnim skupovima, štampanih u izvodu (M34), i 1 rad na nacionalnom skupu, štampan u izvodu (M64). Odbranio je rad specijalističkih akademskih studija (M72).

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Андрија Павловић

Број индекса: КА03/14

Изјављујем

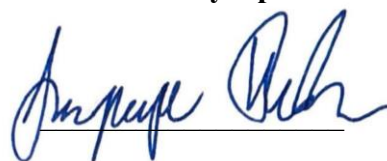
да је докторска дисертација под насловом:

“Дугорочни ефекти анатомске хируршке корекције Д-транспозиције великих крвних судова код деце, адолесцената и младих одраслих особа“

- 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 ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 23. фебруар 2026. година



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Андрија Павловић

Број индекса: КА03/14

Студијски програм: Истраживања у кардиоваскуларној медицини (кардиологија)

Наслов рада: „Дугорочни ефекти анатомске хируршке корекције Д-транспозиције великих крвних судова код деце, адолесцената и младих одраслих особа“

Ментор: Проф др Војислав Парезановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао 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, 23. фебруар 2026. година



Изјава о коришћењу

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

“Дугорочни ефекти анатомске хируршке корекције Д-транспозиције великих крвних судова код деце, адолесцената и младих одраслих особа“

која је моје ауторско дело.

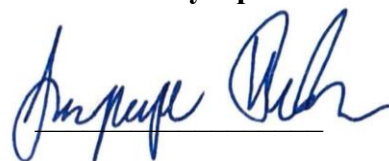
Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

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

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)

Потпис аутора

У Београду, 23. фебруар 2026. година



1. Ауторство. Дозвољаваје умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваје умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада. Дозвољаваје умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваје умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прерада. Дозвољаваје умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство – делити под истим условима. Дозвољаваје умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.