

Petra Novak¹, Katja Prokšelj²

Bikuspidna aortna zaklopka

Bicuspid Aortic Valve

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bikuspidna aortna zaklopka, prirojena srčna napaka, stenoza aortne zaklopke, insuficienca aortne zaklopke, dilatacija ascendentne aorte

Bikuspidna aortna zaklopka je najpogostejša prirojena srčna napaka, pri kateri zaklopko namesto treh sestavljata dva žepka. Napaka se lahko pojavlja izolirano ali skupaj z drugimi prirojenimi srčnimi napakami. Bistvena značilnost bikuspidne aortne zaklopke je njena prezgodnja degeneracija, ki vodi v zaplete. Klinična slika je raznolika in je posledica omenjenih zapletov. Ti so stenoza aortne zaklopke, insuficienca aortne zaklopke, dilatacija ascendentne aorte in redko infekcijski endokarditis. Bolezen je običajno dolgo časa asimptomatska, saj se zapleti pogosto razvijejo šele v odraslem obdobju. Napako najpogosteje ugotovimo s transtorakalno ehokardiografijo, s katero ocenimo tudi delovanje zaklopke, širino ascendentne aorte in morebitne pridružene prirojene srčne napake. Bolniki zaradi možnosti zapletov potrebujejo redno ambulantno spremljanje, zdravljenje pa je odvisno od vrste in stopnje okvare srčne zaklopke ali prizadetosti aorte.

ABSTRACT

KEY WORDS: bicuspid aortic valve, congenital heart disease, aortic stenosis, aortic insufficiency, aortic dilatation.

Bicuspid aortic valve is the most common congenital heart defect. In bicuspid aortic valve, the valve is composed of two instead of three cusps. The disease can be isolated or associated with other congenital heart defects. Bicuspid aortic valve is often associated with early-onset degeneration, which leads to complications. There are different complications of the disease, that include aortic valve stenosis or insufficiency, aortic dilatation or rarely infective endocarditis. The clinical picture is diverse and depends on the type of complication. The disease is usually asymptomatic for decades, and complications mostly occur in the adulthood. Transthoracic echocardiography is the diagnostic method of choice for the diagnosis of the disease and evaluation of valve function, diameter of the ascending aorta and associated congenital heart defects. Due to possible late complications, regular outpatient follow-up is indicated in all patients. Treatment depends on the type and severity of complications.

¹ Petra Novak, dr.med., Oddelek za perioperativno medicino, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

² doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; katja.prokselj@gmail.com

UVOD

Bikuspidna aortna zaklopka je prirojena srčna napaka, pri kateri aortno zaklopko namesto treh sestavljata dva žepka (1). S pogostostjo 0,5–2% predstavlja najpogostejšo prirojeno srčno napako, ki je lahko izolirana ali pridružena drugim prirojenim srčnim napakam (2, 3). Do trikrat pogostejša je pri moških (4). Klinična slika bolnikov z bikuspidno aortno zaklopko je raznolika. Pogosto so asimptomatski in napako odkrijemo naključno ob UZ-pregledu srca, lahko pa vodi v različne zaplete s povečano obolenostjo in umrljivostjo (5).

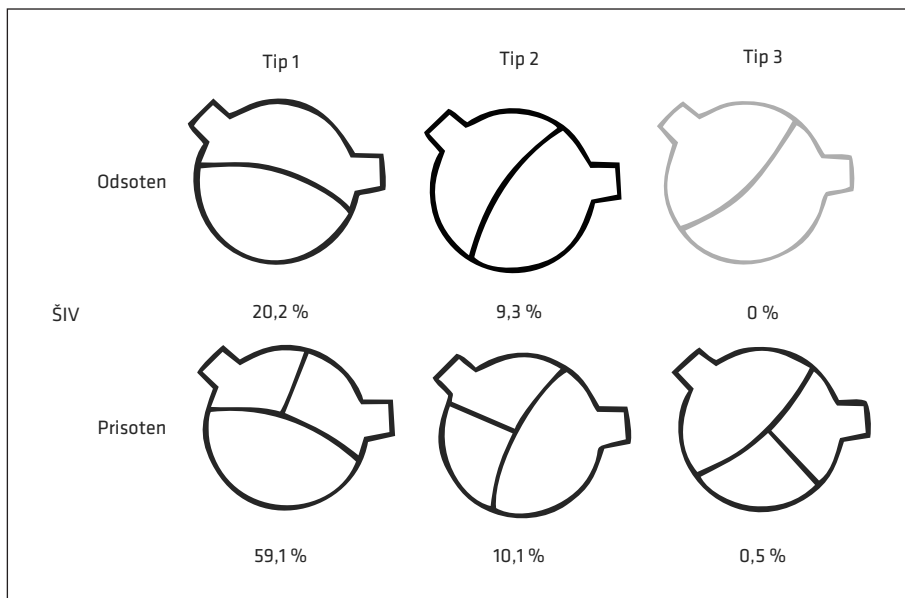
ANATOMIJA

Aortna zaklopka ločuje iztočni trakt levega prekata od aorte. Normalno jo tvorijo trije žepki (kuspisi). Levi in desni žepek omejujeta levi in desni aortni sinus, iz katerih izstopata koronarni arteriji, zato ju klinično imenujemo levi koronarni in

desni koronarni žepek. Posteriorni žepek omejuje posteriorni aortni sinus, iz katerega ne izstopa koronarna arterija, zato ga klinično imenujemo nekoronarni žepek. Bikuspidno aortno zaklopko tvorita le dva žepka. Nastanek bikuspidne aortne zaklopke je najverjetneje posledica zlitja dveh izmed žepkov zaklopke med embrionalnim razvojem (6, 7). Žepka tako ostane združena in ju povezuje vezivni šiv (angl. *raphe*). Pri večini bikuspidnih aortnih zaklopk sta žepka različno velika. Žepek, ki je normalno oblikovan, imenujemo pravi, drugega, ki pa nastane z zlitjem preostalih dveh žepkov, pa imenujemo nepravi (7).

Glede na zraščanje žepkov in položaj šiva, ločimo več različic bikuspidne aortne zaklopke (slika 1) (8):

- Tip 1:
 - Zraščanje levega in desnega koronarnega žepka s prisotnim šivom.



Slika 1. Na sliki so prikazani fenotipi bikuspidne aortne zaklopke in njihova pogostost: tip 1, zraščanje med desnim in levim koronarnim žepkom; tip 2, zraščanje med desnim koronarnim in nekoronarnim žepkom; tip 3, zraščanje med levim koronarnim in nekoronarnim žepkom. Zgornja vrsta prikazuje zaklopke brez prisotnega šiva, v spodnji vrsti so zaklopke s prisotnim šivom. Tip 3 brez prisotnega šiva v raziskavi ni bil zabeležen v preiskovani skupini (8).

- Zraščenje levega in desnega koronarnega žepka brez prisotnega šiva.
- Tip 2:
 - Zraščenje desnega in nekoronarnega žepka s prisotnim šivom.
 - Zraščenje desnega in nekoronarnega žepka brez prisotnega šiva.
- Tip 3:
 - Zraščenje levega in nekoronarnega žepka s prisotnim šivom.
 - Zraščenje levega in nekoronarnega žepka brez prisotnega šiva.

Najpogostejši je tip 1, ki se pojavlja v 79,3 % primerov, tip 2 v 19,4 % in tip 3 v 0,5 %. Še redkeje zasledimo tip bikuspidne aortne zaklopke z enako velikima žepkoma, in sicer brez prisotnega šiva (8).

ETIOLOGIJA

Natančen vzrok in mehanizem nastanka bikuspidne aortne zaklopke še nista povsem znana. Po hemodinamski teoriji naj bi zmanjšan pretok krvi skozi zaklopko v času embrionalnega razvoja povzročil napako, katere posledica je zlitje žepkov zaklopke (7). Po drugi teoriji naj bi šlo za genetsko napako. Sorodniki prvega kolena imajo namreč 10 % večje tveganje za prisotnost bikuspidne zaklopke, znane pa so tudi nekatere genetske mutacije (npr. *NOTCH1*, *ACTA2*), ki so povezane z nastankom bikuspidne aortne zaklopke in njenih zapletov (6, 7).

PRIDRUŽENE NEPRAVILNOSTI

Bikuspidna aortna zaklopka je pogosto pridružena drugim prirojenim srčnim napakam, najpogosteje koarktaciji aorte. Približno 50 % bolnikov s koarktacijo aorte ima pridruženo bikuspidno aortno zaklopko, medtem ko je koarktacija aorte prisotna pri 6 % oseb z bikuspidno aortno zaklopko (5). Bikuspidna aortna zaklopka je pogosto prisotna tudi pri drugih prirojenih napakah aorte (npr. prekinjen aortni lok), srčnih zaklopk ali drugih srčnih struktur (sindrom hipoplastičnega levega srca, defekt prekat-

nega pretina, odprt Botallov vod) (9). Pojavlja se pri nekaterih sindromih, kot so sindrom Shone, Turnerjev in Williamsov sindrom. Pri bolnikih z bikuspidno aortno zaklopko so pogostejše tudi razvojne nepravilnosti koronarnih arterij (10).

ZAPLETI

Bikuspidna aortna zaklopka je pogosto povezana z zapleti. Najpogosteje se pojavita stenoza in insuficienca aortne zaklopke, med nevarnejše zaplete pa sodita dilatacija ascendentne aorte in infekcijski endokarditis (7). Zapleti se pojavijo pri večini bolnikov z bikuspidno aortno zaklopko in povečujejo obolevnost in umrljivost teh bolnikov. Nastopijo lahko že zelo zgodaj, pri starosti 30–40 let, lahko celo prej (11, 12). Bolniki brez simptomov ali s prisotnimi minimalnimi simptomi imajo enako preživetje kot zdrava populacija (4, 13).

Vzrokov za nastanek zapletov je več. Najbolj uveljavljena teorija je, da gre za genetsko okvaro, posledica katere je nepravilna struktura žepkov in večja nagnjenost h kalcinaciji zaklopke in dilataciji ascendentne aorte (5). Vključeni so tudi dejavniki srčno-žilnega tveganja, vnetni dejavniki in nekateri drugi dejavniki, ki pripomorejo k hitrejši kalcinaciji zaklopk (7). Po manj razširjeni hemodinamski teoriji se predpostavlja, da je glavni dejavnik mehanični stres, ki je posledica nepravilne anatomije zaklopke. Drugačna anatomija zaklopke namreč spremeni pretok skozi zaklopko in poveča strižne sile, te pa okvarjajo zaklopko. Po nekaterih domnevah naj bi (poleg naštetega) sodelovali tudi okoljski dejavniki (7, 8).

Stenoza aortne zaklopke

Stenoza zaklopke je najpogostejši zaplet bikuspidne aortne zaklopke, ki se pojavi pri 75 % bolnikov (12, 14). Na zaklopki so prisotne degenerativne spremembe v obliki kalciniranih vozličev, ki najpogosteje nastanejo v predelu šiva, kjer sta zlita žepka

bikuspidne aortne zaklopke. Spremembe postopoma vodijo v zožitev zaklopke. Zaradi nagnjenosti bikuspidne zaklopke k hitrejšim degenerativnim procesom se stenoza pojavi bistveno prej kot pri normalni trikuspidni zaklopki (5, 14).

Kalcinacije se na trikuspidni aortni zaklopki pojavijo pri 25 % oseb, starejših od 65 let, in v 20–30 letih pripeljejo do pomembne stenoze zaklopke (14). Pri ljudeh z bikuspidno aortno zaklopko ima kar 75 % bolnikov prisotne kalcinacije zaklopke že pri povprečni starosti 37 let, te pa že v 10–12 letih pripeljejo do hude stenoze zaklopke (4). Zato je najpogostejši vzrok stenoze aortne zaklopke pri mladih bolnikih prav bikuspidna aortna zaklopka (14).

Insuficienca aortne zaklopke

V raziskavi, opravljeni na 542 kirurških bolnikih, je bila izolirana insuficienca bikuspidne aortne zaklopke potrjena pri 13 % (15). Pogosto je blaga do zmerna in je lahko pridružena aortni stenozii. Huda insuficienca aortne zaklopke je redko izolirana, večkrat je posledica infekcijskega endokarditisa, ki ga je v takih primerih treba izključiti (14).

Dilatacija in disekcija aorte

Dilatacija ascendentne aorte je pomemben zaplet pri bolnikih z bikuspidno aortno zaklopko, ki se pojavlja v 35–68 %, medtem ko je pri trikuspidni zaklopki prisotna le pri približno 5 % populacije, starejše od 60 let (4, 12, 16). Pri bikuspidni zaklopki je hitrost dilatacije večja kot pri trikuspidni, zato je disekcija aorte pri bikuspidni zaklopki pogostejša. Po raziskavah ocenjujejo, da imajo ti bolniki približno šestodstotno tveganje za pojav disekcije (12, 17).

Dilatacija ascendentne aorte je proces, h kateremu prispevajo spremenjena anatomija aortne zaklopke, genetska nagnjenost in strukturne spremembe žilne stene (14). To vodi v spremenjene hemodinamske značilnosti zaklopke in posledično preoblikovanje same aorte, kar se kaže kot postopno

tanjšanje žilne stene in povečevanje premera aortnega lumna (17, 18).

Dilatacija se najpogosteje pojavi v predelu ascendentne aorte. Mesto dilatacije je pogosto značilno za določen tip bikuspidne zaklopke (5, 6). Pri tipu 1 večkrat zasledimo dilatacijo obroča zaklopke in bulbusa aorte, pri tipu 2 pa je dilatacija običajno v predelu ascendentne aorte. Pri najredkejšem tipu 3 je prizadetost aorte manj izrazita (19).

Infekcijski endokarditis

Bolniki z bikuspidno aortno zaklopko imajo večje tveganje za pojav infekcijskega endokarditisa in manj ugoden potek bolezni kot tisti s trikuspidno zaklopko. Incidenca infekcijskega endokarditisa pri bikuspidnih aortnih zaklopkah je ocenjena na 2 % (20).

KLINIČNA SLIKA

Bolniki z bikuspidno aortno zaklopko so pogosto asimptomatski. Klinična slika je raznolika in odvisna od zapletov bolezni. Težave se večinoma pojavijo v odraslem obdobju in so običajno povezane s pojavom stenoze ali insuficiencie aortne zaklopke. Najpogostejši simptomi so dispneja in zmanjšana telesna zmogljivost, medtem ko so za napredovalo fazo bolezni aortne zaklopke značilni znaki levostranskega srčnega popuščanja (21, 22).

Za stenozo aortne zaklopke so značilne predvsem dispneja ob naporu, slabša telesna zmogljivost in prsna bolečina ob naporu, v napredovali fazi pa tudi omotica ali sinkopa, prsna bolečina v mirovanju in srčno popuščanje. Pri insuficienci aortne zaklopke sta najpogostejša simptoma dispneja in motnje srčnega ritma, pojavi pa se lahko tudi prsna bolečina, sprva ob naporu in kasneje ob mirovanju. Težave se pojavijo šele, ko se razvije popuščanje levega prekata (18).

Za disekcijo aorte je značilna nenadna huda bolečina v prsni ali v zgornjem delu hrba, ki je značilno trgajoča in se lahko širi po poteku aorte. Gre za nujno stanje, pri

katerem je zaradi velike umrljivosti potrebno čimprejšnje kirurško zdravljenje (21).

Ob kliničnem pregledu lahko pri bolniku z bikuspidno aortno zaklopko slišimo značilni iztisni sistolični tlesk v drugem medrebrju desno ob prsnici in nad srčno konico. Tlesk sovpada s karotidnim pulzom in se ne spreminja z dihanjem (23).

Pri sočasni aortni stenoziji je prisoten iztisni sistolični šum vretenaste oblike, ki je najglasnejši nad srčno bazo in se širi v vrat. Glasnost šuma ni v sorazmerju s stopnjo stenozije. Pri hudi aortni stenoziji je drugi ton značilno tih ali odsoten, na karotidnih arterijah pa tipamo nizek in zakasnel pulzni val (*pulsus parvus et tardus*) (23, 24).

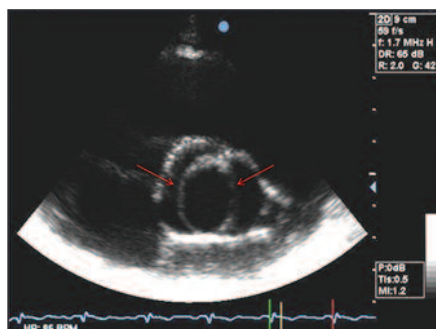
Za aortno regurgitacijo je značilen diastolični šum, ki je najglasnejši v 3. medrebrju levo ob prsnici. Pri hudi aortni regurgitaciji je šum kratek (18). Zaradi hiperdinamičnega krvnega obtoka na karotidnih arterijah tipamo hiter in visok pulzni val (Corriganov pulz) (24).

DIAGNOSTIKA

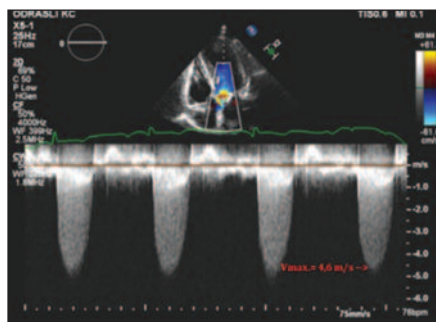
Transtorakalna ehokardiografija (TTE) je ključna preiskava pri diagnostiki bikuspidne zaklopke. Z njo ocenimo število žepkov zaklopke, morebitne pridružene okvare zaklopke, hemodinamične lastnosti zaklopke in širino ascendentne aorte. Prikažemo lahko tudi morebitne pridružene prirojene srčne napake. Število žepkov ocenimo v parasternalnem prečnem preseku v sistoli, ko ima ustje aortne zaklopke značilno obliko »ribjih ust« (slika 2). V diastoli lahko zaradi vidnega šiva (*raphe*) dobimo vtis, da je zaklopka trikuspidna. Na parasternalnem vzdolžnem preseku vidimo značilno nesimetrično zapiranje aortne zaklopke in sistolično bočenje zaklopke v aorto. Pri zelo kalciniranih aortnih zaklopkah je število žepkov pogosto težko določiti. Takrat nam je poleg TTE v pomoč še transezofagealna ehokardiografija, s katero natančneje prikažemo in ocenimo število žepkov aortne zaklopke. Z doplersko ehokardiografijo ocenimo funk-

cijo aortne zaklopke in stopnjo morebitne stenozije ali insuficience aortne zaklopke (21, 24).

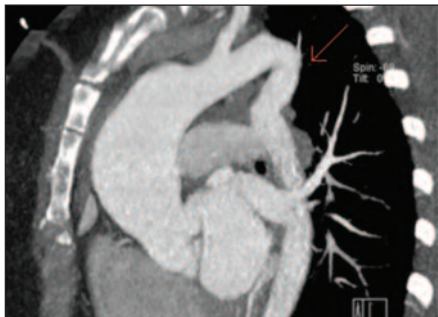
Pri vseh bolnikih z bikuspidno aortno zaklopko moramo oceniti tudi ascendentno aorto in izmeriti njene premere, saj je razširjena ascendentna aorta pogost zaplet pri bikuspidni aortni zaklopki (slika 4). Pri bolnikih s širšo ascendentno aorto sta za natančnejšo oceno velikosti indicirana še CT ali MRI srca in aorte (slika 5) (21). Prav tako se pri bolnikih z bikuspidno aortno zaklopko, pri katerih UZ-preiskava ne omogoča natančne ocene morfolologije aortnih sinusov, sinotubularnega spoja ali ascendentne aorte, priporoča MR- ali CT-angiografija (25).



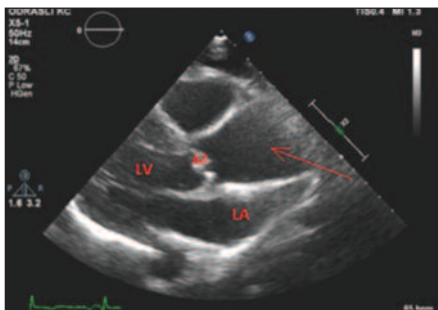
Slika 2. Transtorakalni parasternalni prečni presek na ravni aortne zaklopke. Z dvodimenzionalno ehokardiografijo prikažemo aortno zaklopko, ki se značilno odpira (v obliki »ribjih ust«).



Slika 3. Transtorakalna kontinuirana doplerska ehokardiografija na apikalnem preseku petih votlin. Prikažemo močno pospešeno hitrost toka skozi aortno zaklopko. Hitrost je 4,6 m/s, kar govori za hudo aortno stenozo. Vmax – najvišja hitrost pretoka skozi zaklopko.



Slika 4. CT-angiografija torakalne aorte prikazuje razširjeno ascendentno aorto in kolenast potek aorte na prehodu v descendentno aorto (puščica).



Slika 5. Na transtorakalnem ehokardiografskem parasternalnem vzdolžnem preseku je prikazana razširjena ascendentna aorta (puščica). AZ – aortna zaklopka, LA – levi atrij, LV – levi ventrikel.

SPREMLJANJE

Vse osebe z bikuspidno aortno zaklopko moramo zaradi možnosti pojava zapletov redno ambulantno spremljati. Najprimernejša slikovna metoda je transtorakalni UZ, pri širši ascendentni aorti (premer > 40 mm), pa priporočamo serijsko slikovno spremljanje velikosti in morfologije aortnih sinusov in ascendentne aorte z UZ, CT ali MRI (25). Pogostost spremljanja pri premeru < 40 mm je odvisna predvsem od stopnje okvare zaklopke ali razširitve aorte, upošteva pa se tudi družinsko ogroženost (25–27).

Kljub zmernemu tveganju za razvoj infekcijskega endokarditisa antibiotične zaščite pred septičnimi posegi glede na zadnje smernice ne svetujemo (28).

NOSEČNOST IN POROD

Ženske z bikuspidno aortno zaklopko moramo pred zanositvijo seznaniti z boleznijo in morebitnim tveganjem. Bolnice med nosečnostjo spremljamo, pogostost kontrol pa določimo glede na stopnjo tveganja (29). Glavni zadržek za nosečnost je dilatacija ascendentne aorte, ki predstavlja povečano tveganje za disekcijo aorte med nosečnostjo ali po porodu. Pri bolnicah s premerom ascendentne aorte pod 45 mm je tveganje za disekcijo majhno, pri bolnicah s premerom 45–50 mm je tveganje veliko, bolnicam s premerom aorte nad 50 mm pa zaradi zelo velikega tveganja za disekcijo nosečnost odsvetujemo (30, 31). Blaga in zmerna stenoza aortne zaklopke ne predstavlja zadržka za nosečnost, medtem ko pri ženskah s hudo simptomatsko aortno stenozo nosečnost odsvetujemo, saj obstaja veliko tveganje za pojav srčnega popuščanja med nosečnostjo. V takih primerih je treba najprej operativno zamenjati zaklopko (30, 32).

Insuficienca aortne zaklopke ne glede na stopnjo ne predstavlja velikega tveganja za srčno-žilne zaplete med nosečnostjo. Simptomatske nosečnice s hudo insuficienco, ki razvijejo znake srčnega popuščanja, večinoma zdravimo z zdravili (29).

Nosečim bolnicam svetujemo vaginalni porod z dobro analgezijo. Carski rez je indiciran le pri nosečnicah s hudo simptomatsko aortno stenozo in pri nosečnicah z dilatacijo ascendentne aorte več kot 50 mm (29–31).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnikov je odvisno od zapletov bolezni. Edini obliki zdravljenja, ki zagotavljata dokončno odpravo težav in zapletov, sta operativni ali katetrski poseg. Slednji je priporočen predvsem pri otrocih, medtem ko je pri odraslih operacija še zmeraj prva izbira. Pri odločitvi o času in načinu zdravljenja se opiramo na veljavne smernice (25, 26, 33).

Bolnike z bikuspidno aortno zaklopko in razširjeno ascendentno aorto zdravimo

z zaviralci adrenergičnih receptorjev β in urejamo krvni tlak. Odsvetujemo jim dvigovanje večjih bremen in velike telesne napore. Za operativni poseg se odločimo glede na stopnjo dilatacije aorte (tabela 1) (25).

Kirurški poseg z zamenjavo aortne zaklopke se priporoča bolnikom s hudo aortno stenozo s prisotnimi simptomi ali zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (< 50 %). Pri asimptomatskih bolnikih se za poseg odločimo, kadar (25, 33, 34):

- znaša hitrost pretoka skozi zaklopko > 5,5 m/s,
- je prisotna močno kalcinirana zaklopka,
- opažamo povečanje hitrosti pretoka skozi zaklopko za > 0,3 m/s na leto,
- so zelo povišane vrednosti možganskega natriuretičnega peptida (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP) ali N-terminalnega fragmenta prohormona natriuretičnega peptida tipa b (angl. *N-terminal pro b-type natriuretic peptide*, NT-proBNP),
- je prisotna huda pljučna hipertenzija ali
- imajo bolniki nenormalen izvid obremenitvenega testiranja.

Pri bolnikih z aortno insuficienco se svetuje zniževanje krvnega tlaka z zaviralci angiotenzinskih receptorjev ali sartani. Kirurška menjava aortne zaklopke se priporoča pri

vseh simptomatskih bolnikih s hudo aortno insuficienco. Pri asimptomatskih bolnikih se za kirurški poseg odločimo ob hudi aortni insuficienci s sočasno okvarjeno funkcijo levega prekata (iztisni delež < 50 %) ali z močno razširjenim levim prekatom (končni diastolični premer > 70 mm ali končni sistolični premer > 50 mm). Bolniki, ki teh kriterijev ne dosegajo, potrebujejo redne kontrole, svetuje pa se tudi obremenitveno testiranje za oceno prisotnosti simptomov (33, 34).

ZAKLJUČEK

Bikuspidna aortna zaklopka je najpogostejša prirojena srčna napaka, ki je lahko dolgo časa asimptomatska. Napako zato pogosto odkrijemo naključno pri UZ-pregledu srca. Takšna zaklopka je nagnjena k hitrejšim degenerativnim procesom in pogostim zapletom, kot so stenoza ali insuficienca zaklopke, dilatacija aorte, aortna disekcija in redkeje infekcijski endokarditis. Zapleti vodijo v povečano obolevnost in umrljivost bolnikov, zato je pomembno, da bolnike z bikuspidno aortno zaklopko redno spremljamo in v primeru pomembnih zapletov zdravimo. Bolnike moramo poučiti o naravi in poteku bolezni ter jim svetovati glede telesnih omejitev.

Tabela 1. Indikacije za kirurško zdravljenje dilatacije aorte pri bolnikih z bikuspidno aortno zaklopko (25).

Premer ascendentne aorte	Dodatni kriteriji	Razred dokazov
≥ 55 mm	vsi asimptomatski bolniki	I
≥ 50 mm	vsi asimptomatski bolniki s povečanim tveganjem za disekcijo aorte ^a	IIa
≥ 45 mm	vsi bolniki, ki potrebujejo sočasno še zamenjavo aortne zaklopke	IIa

^a Pozitivna družinska (ali osebna) anamneza disekcije aorte, hitrost povečevanja premera aorte za > 5 mm/leto.

LITERATURA

1. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol.* 1970; 26 (1): 72-83.
2. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart.* 2000; 83 (1): 81-5.
3. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA.* 2008; 300 (11): 1317-25.
4. Losenno KL, Goodman RL, Chu MWA. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysms: Gaps in knowledge. *Cardiol Res Pract.* 2012; 2012: 145202.
5. Mathieu P, Bossé Y, Huggins GS, et al. The pathology and pathobiology of bicuspid aortic valve: State of the art and novel research perspectives. *The Jour of Pathol: Clin Res.* 2015; 1 (4): 195-206.
6. Mordi I, Tzemos N. Bicuspid aortic valve disease: A comprehensive review. *Cardiol Res Pract.* 2012; 2012: 196037.
7. Atkins SK, Sucosky P. Etiology of bicuspid aortic valve disease: Focus on hemodynamics. *World J of Cardiol.* 2014; 6 (12): 1227-33.
8. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart.* 2008; 94 (12): 1634-8.
9. Van der Wall EE. Bicuspid aortic valve; optimal diagnosis and latest interventional treatment. *Neth Heart J.* 2015; 23 (3): 149-50.
10. Koenraadt WM, Tokmaji G, DeRuiter MC, et al. Coronary anatomy as related to bicuspid aortic valve morphology. *Heart.* 2016; 102 (12): 943-9.
11. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM, et al. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (2): 351-6.
12. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation.* 2009; 119 (6): 880-90.
13. Hector IM, Rakesh MS, Phil D, et al. Sex differences and survival in adults with bicuspid aortic valves: verification in 3 contemporary echocardiographic cohorts. *J Am Heart Assoc.* 2016 Oct; 5 (10): e004211.
14. Fedak PW, Verma S, David TE, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation.* 2002; 106 (8): 900-4.
15. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74 (1): 14-26.
16. Lavall D, Schäfers HJ, Böhm M, et al. Aneurysm of the ascending aorta. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109 (13): 227-33.
17. Lu MT, Thadani SR, Hope MD. Quantitative assessment of asymmetric aortic dilation with valve-related aortic disease. *Acad Radiol.* 2013; 20 (1): 10-5.
18. Juang D, Braverman AC, Kim Eagle. Aortic Dissection. *Circulation.* 2008; 118 (14): e507-10.
19. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, et al. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (22): 2211-4.
20. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation.* 1993; 87 (2 Suppl): I121-6.
21. Siu SC, Silversides CK; Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (25): 2789-800.
22. Joziassse IC, Vink A, Cramer MJ. Bicuspid stenotic aortic valves: clinical characteristics and morphological assessment using MRI and echocardiography. *Neth Heart J.* 2011; 19 (3): 119-25.
23. Braverman AC. Heritable thoracic aortic aneurysm disease: recognizing phenotypes, exploring genotypes. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (13): 1337-9.
24. Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease – Aortic regurgitation. *Circulation.* 2005; 112 (1): 125-34.
25. Hiratzka LF, Creager MA, Isselbacher EM, et al. ACC/AHA GUIDELINES CLARIFICATION. Surgery fo aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves: A statement of Clarification From the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Amer Coll Cardiol.* 2016; 67 (6): 724-31.
26. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (22): 2438-88.
27. Keifer TL, Wang A, Hughes GC, et al. Management of patients with bicuspid aortic valve disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011; 13 (6): 489-505.
28. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015; 36 (44): 3075-128.

29. Greutmann M, Pieper PG. Pregnancy in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2015; 36 (37): 2491–9.
30. Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32 (24): 3147–97.
31. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (2): 223–30.
32. Patel A, Asopa S, Tang ATM, et al. Cardiac surgery during pregnancy. *Tex Heart Inst J*. 2008; 35 (3): 307–12.
33. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38 (36): 2739–91.
34. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (22): e77–e137.

Prispelo 8. 5. 2018