Toplumda fonksiyonları normal veya hafifçe bozulmuş biküspid aort kapağı olan asemptomatik hastaların doğal öyküsü. Circulation. 2008;117(21):2776-84.

Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community

Doç. Dr. Mehmet Yokuşoğlu

Minimal veya hiç hemodinamik anormalliği olmayan asemptomatik biküspid aort kapak hastaları, mükemmel uzun dönem sağ kalıma sahiptir. Fakat özellikle ilerleyici kapak disfonksiyonu ile sık kardiyovasküler olaylara maruz kalırlar. Tanıda ekokardiyografik kapak dejenerasyonu sadece aralıklı takip gerektiren düşük riskli hastalarla düzenli takip gerektiren yüksek riskli hastaları ayırır.

Biküspid aort kapak (BAK), toplumun %0.5-2 etkileyen yaygın konjenital bir hastalıktır. BAK belirgin olarak erkeklerde aort kapak stenozu ve aort kapak replasmanı gerektiren ciddi aort yetersizliğine sıkça ilerleyen özellikle aort kapak endokarditinin belirgin riski olan ciddi bir klinik durum olarak düşünülür. Dahası BAK sadece farklı bir kapak morfolojisi değildir, erken evrede asemptomatik asendan aort dilatasyonu ve daha sonra en korkutucu komplikasyon olan aort diseksiyonuna yol açabilen aortun anevrizma oluşumuna yatkınlığı ile karakterize asendan aort hastalığıdır. Fakat BAK'ın bu kastedilen ciddi prognostik sonuçları sıklıkla otopsilerden veya bu komplikasyonların yüksek oranda olduğu referans merkezlerdeki çalışmalardan elde edilmiştir. Başlangıçta toplumda asemptomatik, komplike olmadan tespit edilen sevk edilmemiş ve otopsiye kadar hiç yakalanamayan hastalarla ilgili çok az veri vardır. Ayrıca toplumda BAK'ın gerçek komplikasyon oranı ölçülememiştir. Klinik olarak ciddi aort darlığı veya yetersizliği olan hastaların kapakları triküspit veya biküspit olsun ciddi klinik sonlanımlara yol açtığı iyi belirlenmesine rağmen, mortalite ve kardiyak ve vasküler olay oranları belirlenemeyen normal fonksiyonlu veya minimal disfonksiyonu olan BAK hastaları hakkında sınırlı veriler bulunmaktadır. BAK'ın kardiyovasküler komplikasyon oranlarını ve komplikasyon belirteçlerini incelemek için Olmsted toplumunu 20 yılın üzerinde takip ederek değerlendirmek etmek istedik.

Yöntemler

Çalışma grubu

Çalışmaya alınan uygun kişiler, 1980-1999 yılları arasında BAK tanısı alan ve ekokardiyografi ile doğrulanan tanıda kardiyovasküler semptomları olmayan tüm yaş gruplarından Olmsted sakinleriydi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥%50 olan, çok az darlık (mean gradient <20 mmHg) veya hiç darlık yaratmayan ve çok az yetersizlik veya hiç yetersizlik yaratmayan ekokardiyografi ile doğrulanan klinik değerlendirme ile gösterilen aort kapağın normal veya minimal disfonksiyonu mevcuttu. Olmsted Mayo kliniğin coğrafi bölgesindeydi ve eyalet sakinlerine, kurumumuzun tüm kardiyovasküler danışmanlık ve ekokardiyografik servislerini sağlayan temel hizmetler sunuldu. Çalışma dışı bırakma kriterleri, tanıda ciddi komorbiditelerin ve kompleks doğumsal kalp hastalıklarının varlığıydı. Çalışma planı BAK tanısı alan tüm hastaların retrospektif değerlendirilmesini ve ekokardiyografik ölçümlerinin (sol ventrikül boyutu ve fonksiyonu, aort boyutu, Doppler değişkenleri) analiziyle çalışma esnasında ileriye yönelik yapıldı.

Ekokardiyografi

Tüm hastaların başlangıç klinik değerlendirmesi kendi doktorları tarafından 2 boyutlu ve doppler ekokardiyografi ile yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 2 boyutlu ekokardiyogragfi eşliğinde görsel hesaplama ile belirlendi. BAK tanısı sadece 2 aort kapak yaprakçığın sınırladığı 2 komissür varlığını gösteren aort kapağın kısa eksen görüntülenmesiyle konuldu. Gerektiğinde BAK tanısını doğrulamak için değişik görüntüler alındı. BAK sınıflamasında, eğer komissürler (anterior-posterior kusplar) saat 4-10, 5-11 veya 3-9 yönündeyse tipik (sağ-sol koroner kusp füzyonu) ve eğer kommissürler (sağ-sol kusplar) saat 1-7 veya 12-6 yönündeyse atipik (sağ-nonkoroner kusp füzyonu) olarak değerlendirildi. Raphe varlığı ve kapağın sistolik kubbeleşmesi de kaydedildi. Subaortik akım hızı ve aort yetersizliğin derecesini belirlemek için pulsed ve renkli Doppler kullanıldı. Arkus aortadaki ters akım ve maksimum jet hızının continuous-wave Doppler ölçümleri de yapıldı. İki boyutlu asendan aorta ölçümleri proksimal aorta seviyede, sistolde uygun aortik görüntüleme sağlandıktan sonra alındı.
Tüm başlangıç ekokardiyogramları birbirinden habersiz tecrübeli araştırmacılar tarafından incelendi. Başlangıçta ekokardiyografik aort kapak dejenerasyon skoru hesaplandı. Kapak dejenerasyonunun her bir bileşeni kalınlık, kalsifikasyon ve azalmış hareketlilik değerlendirilerek 0 (normal), 1 (hafif değişiklik), 2 (orta değişiklik) veya 3 (ciddi değişiklik) olarak derecelendirildi. Görülebilir raphe varlığı kapak dejenerasyonunun bir işareti olarak düşünülmedi. Bu 3 komponentin skoru toplanarak dejenerasyon skoru elde edildi.

Takip ve sonlanımlar: Klinik takip tıbbi kayıtların, anketlerin incelenmesi ve telefon irtibatıyla sağlandı. Ölüm nedenleri tıbbi kayıtlar ve ölüm belgeleri incelenerek belirlendi. Sonlanım noktaları mortalite, kardiyovasküler olaylar, cerrahi olaylar ve tüm olaylardır. Kardiyovasküler olaylar kardiyak ölüm, konjestif kalp yetersizliği, yeni kardiyovasküler semptomlar (dispne senkop ve anjinal ağrı), inme ve endokarditittir. Cerrahi olaylar, aort kapak cerrahisi (AVR, tamir, valvulotomi) ve torasik aorta cerrahisi (aort anevrizması, diseksiyon veya koarktasyon için) yapılmasıdır. Uygun zamanda (143 hasta) ekokardiyografi takibi, aort dilatasyonunun ileleyişi için analiz edildi.

Bulgular

1980-1999 yılları arası 5747 hasta BAK tanısı aldı. Bu hastalardan 5126'sı uzaktan gelenlerdi ve 621 hasta Olmsted bölgesindendi. Bu gruptan 373 hasta orta veya ciddi kapak hastalığına (semptom olsun olmasın veya anormal ventrikül fonksiyonu) sahipti. Geriye kalan 248 hasta ekokardiyografik olarak normal veya minimal disfonksiyone BAK tanısı aldı. Yedi

kişi BAK doğrulatamayan tartışmalı kapakçık sayısı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yirmidokuz hastada ciddi komorbiditeler, kompleks konjenital kalp hastalığı, devam eden kardiyovasküler hastalık semptomları veya ejeksiyon fraksiyonu < % 50 veya araştırmaya dahil edilememe kriterleri nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterlere uygun toplam 212 hasta asıl çalışma grubu kabul edildi. Uygun 212 hastanın başlangıç özellikleri tablo 1' de sunulmuştur. Tanıda ortalama yaş 32±20 olup 154 hasta ≤18 yaşındaydı ve normal foksiyonlu BAK tanısı alan en yaşlı hasta 89 yaşındaydı. Ekokardiyografi endikasyonu 101 hastada (%48) sistolik ejeksiyon üfürümü, 32 hastada (%15) sistolik klik, 18 hastada (%9) diyastolik üfürüm ve geriye kalan hastalarda çeşitli nedenlerdi (sol ventrikül fonksiyonunu belirlemeyi, şüpheli torasik aort hastalığı, çarpıntı, atipik göğüs ağrısı ve kalp dışı semptomlardı). Doğumsal kardiyak anormalliklerle ilişkili 32 (%15) hasta bulundu ve sıklıkla aort koarktasyonu olan, çoğu hafif düzeyde, kardiyak semptomlara yol açmayan, kalp yetersizliği oluşturmayan hafif anomalilerdi (n=15). Tipik BAK 182, atipik BAK 30 hastada (%14) gözlendi. Dejenerasyon skoru düşüktü (0.80±1.4; mean 0) ve 0 ile 6 arasındaydı. Dejenerasyon skoru için gözlemci içi ve gözlemciler arası korelasyonlar sistematik farklılık olmaksızın (her ikisi p>0.50) 0.89 ve 0.94 (her ikisi p<0.01) idi. Tanı esnasında 184 hastada (%87) kapak dejenerasyonu yoktu (skor < 3) ve 28 hastada (%13) kapak dejenerasyonu vardı (skor ³ 3). Kapak dejenerasyonunun ileri yaş ile çok güçlü bir ilişkisi vardı ve yaş için ayarlama yapıldıktan sonra hipertansiyon ile olan ilişkisi anlamsız oldu (p=0.80). Fakat yaş ayarlaması kolesterol seviyesi ile olan ilişki için eğilimi etkilemedi (p=0.05). Tanıda kapak dejenerasyonu olan hastalarda raphe daha sıklıkla gözlendi. Sistolik klik kapak dejenerasyonu olmayan hastalarda daha sıktı. 1985 yılına kadar 50 hastada ve 1985 yılından sonra 162 hastada tanı koyuldu. Bu alt grup hastaların benzer şekilde normal sol ventrikül boyutları (49±7 karşı 48±10; p=0.15), benzer ejeksiyon fraksiyonları (63±6 karşı 63±5; p=0.92) ve benzer kapak dejenerasyonu prevalansı (%12 karşı %13.6; p=0.83) vardı.

Uzun dönem klinik sonuçlar

Takip (sağ kalım ve morbid komplikasyonlar için) Haziran 2005 - Haziran 2006 yılına kadar tamamlandı. 2005 yılından daha erken zamanda son irtibatı kurulan geriye kalan %7 hasta 11±6 yıl takip edildi. Toplam takip 15±6 yıldı (0.4-25 yıl arası). Bu sürede 3 tanesi aort kapak ile ilişkili 14 ölüm oldu. (endokardit [n=1], aort stenozu [n=1] ve aort yetersizliği [n=1]). Asendan aort veya doğumsal hastalık komplikasyonları ile ilişkili hiç ölüm olmadı. Sağ kalım tanıdan 10 ve 20 yıl sonra sırasıyla %97±1 ve %90±3 idi ve yaş ve cinsiyet eşleştirmesi yapılan populasyon ile benzerdi (p=0.72; şekil 2). Beklenen sağ kalıma karşı gözlenen sağ kalımın yaş ile ayrılarak karşılaştırılmasında <20 yaş (15 yıl, %100'e karşın %99; p=0.38), 20-49 yaş (15 yıl, %93'e karşın %96; p=0.55) ve ³50 yaş gruplarında (15 yıl, %64'e karşın %66; p=0.60) hiç mortalite artışı görülmedi.

Takip esnasında 10 hastada (20 yılda %7±2) konjestif kalp yetersizliği oluştu ve 41 hastada (20 yılda %26±4) yeni kardiyak semptomlar (dispne, senkop veya anjina) gelişti (şekil 3). Dört hasta bakteriyal endokardit tanısı aldı (bunlardan 1'i öldü, 3'ünde aort kapak replasmanı yapıldı) ve 5 hastada inme oluştu. Böylece kardiyovasküler olay insidansı (kardiyak ölüm, kalp yetersizliği, yeni semptomlar, endokardit veya inme) tanıdan sonra 20 yılda %33±5 idi (şekil 3).

Takip esnasında 39 hastada aort kapak cerrahisi yapıldı, bunlardan 3'ünde aort valvotomi yapıldı ve bu hastalardan ikisi daha sonra reoperasyona alındı (AVR). Böylece 38 hastada AVR uygulanmış oldu. AVR operasyonu 26 hastada ciddi aort darlığı, 6 hastada ciddi aort yetersizliği ve 2 hastada ciddi kapak hastalığı endikasyonu ile uygulandı fakat 3 hastada ciddi asendan aort dilatasyonu ile orta derecede kapak disfonksiyonu vardı ve 1 hastada akut endokardit gözlendi. Tanıyla kapak cerrahisi arasındaki zaman 11±6 yıldı ve cerrahide ortalama yaş 49±20 idi. Böylece 20 yıllık aort kapak cerrahi insidansı %24±4 idi (şekil 4). Ekokardiyografik takibi yapılan 143 hasta arasında aort dilatasyonu arttı (>18 yaş hastalarda 10±6 yılın üzerinde ekokardiyografi takiplerinde çap 35.5±6 mm'den 39.4±7 mm'ye ilerledi, p<0.001). asendan aorta dilatasyonu (>40mm) başlangıçta %15 ve takipte %39 hastada saptandı. Takip süresince hiç aort diseksiyon tanısı veya operasyonu olmadı.Bu nedenle 20 yıllık cerrahi olay (aort kapak yada aort) oranı %27±4 idi ve herhangi bir kardiyovasküler olay (tıbbi veya cerrahi) oranı %42±5 idi (şekil 5). Koarktasyonlu hastalar çalışma dışı bırakıldığında, 20 yıllık kardiyovasküler tıbbi, cerrahi ve toplam olay (sırasıyla %35±5, %25±4, %40±5) oranı etkilenmedi. 1985 yılı sonrasına karşı 1985 yılına kadar tanı alan hastaların tıbbi (20 yılda %33±7 karşı %33±7; p=0.88) ve cerrahi (20 yılda %26±7 karşı %27±5; p=0.83) olay oranları benzerdi.

Genel populasyona karşı BAK hastalarında kardiyovasküler olayların karşılaştırılması zordur. Çünkü populasyondaki yaş ve cinsiyet spesifik beklenen morbid olay oranları mevcut değildir. Olmsted eyaletinde yayınlanmış toplam konjestif kalp yetersizliği insidansı kadın ve erkekler için sırasıyla her 100 000 kişide 378 ve 280 iken, konjestif kalp yetersizliği bakımından bizim BAK populasyonumuzda yıllık insidans her 100 000 kişide 370'dir. Fakat BAK populasyonumuz tanı esnasında gençti ve beklenen konjestif kalp yetersizliği bu yaş grubu için çok düşüktür. Önemli olarak konjestif kalp yetersizliği genel populasyonda 62±20 yaş grubuna karşı 76±12 yaş grubunda oluştu (p=0.0002). konjestif kalp yetersizliğinin genel populasyon ile karşılaştırıldığında BAK hastalarında daha erken oluştuğu gösterilmiştir. AVR operasyon ihtiyacı bakımından tam ulusal istatistikler mevcut değildir. Olmsted eyaletinde 1990-1999 yılları arası dönem esnasında BAK hastalarınızda her 100 000 kişide 1370 oranına karşı tahmini her 100 000 kişide 19 insidans oranına yol açan 190 hasta bypass olsun veya olmasın AVR operasyonu uygulandı. Dahası BAK için AVR operasyonu topluluğumuzda triküspit aort kapağa göre daha genç yaşta uygulandı (49±20 karşı 67±16, p=0.0001). Bu da genel populasyon ile karşılaştırıldığında BAK hastalarında AVR operasyon ihtiyacının daha erken dönemde oluştuğu görülmektedir.

Klinik olayların belirteçleri: Tanı esnasında muhtemel belirteçler olan özellikler yaş, cinsiyet, hipertansiyon, ejeksiyon fraksiyon, BAK tipi, aort yetersizliği varlığı, total kolesterol, asendan aort çapı ve dejenerasyon skoru olarak not edildi (tablo 2).

Tüm kardiyovasküler olaylar (tıbbi ve cerrahi) için tek değişken olarak en güçlü belirteç ileri yaştır (risk oranı, 4.4; %95 güven aralığı [GA], 2.4-7.9; p<0.01). hipertansiyon ve asendan aort çapı tek değişkenli olarak kardiyovasküler olayların belirteci olsa da, yaş ve cinsiyet için ayarlama ile bu özelliklerin sonuçlarla ilişkisi kayboldu (her biri için p>0.60). Başlangıç sistolik veya diyastolik üfürüm ve ekokardiyografik aort yetersizliğinin varlığı olaylar ilişkili değildir. Aksine, tek değişkenli olarak ³3

skor ile tanıda kapak dejenerasyonu tüm kardiyovasküler olayları öngörür (risk oranı, 3.6;%95 güven aralığı GA, 1.9-6.3; P=0.01)ve yaş ve cinsiyet ayarlaması sonrası benzer kalmıştır (devamlı bir değişken olarak, p=0.01). Çoklu değişken analizinde, tüm kardiyovasküler olayların başlangıç belirteci, ³50 yaş (risk oranı, 3.0;%95 GA, 1.5-5.7; P<0.01) ve kapak dejenerasyonu (risk oranı, 2.4;%95 GA, 1.2-4.5; P=0.016) idi. Tanı süreci tıbbi olayların belirteçlerini anlamlı olarak etkilemedi (p=0.52).

Cerrahi kardiyovasküler olaylar için yaşın ≥50 olması (4.5; %95 GA, 2.1-9.3; p<0.01) ve kapak dejenerasyonu (skor ≥3) ile (2.9; %95 GA, 1.3 - 6.2; p=0.01) bağımsız belirteçtlerdir. Diğer değişkenler tüm cerrahi olayların bağımsız belirteci değildi. Aort kapak cerrahisi için, cerrahi son nokta olarak ≥50 yaş (4.8; %95 GA, 2.0 - 11.6; p<0.01) ve kapak dejenerasyonu da (6.9; %95 GA, 3.0 - 15.5; p<0.01) sonuçların bağımsız belirtecidir. Başlangıçta tanı sırasında kapak dejenerasyonunun varlığı veya yokluğuna göre aort kapak cerrahi insidansı, başlangıçta kapak dejenerasyonu olan hastalarda tanıdan sonra 5 ve 10 yıl arasında cerrahi oranında aşırı bir artış olduğu şekil 6A' da gösterilmiştir. Tanı süreci cerrahi olay belirteçlerini anlamlı olarak etkilememiştir (p=0.64).

Takip esnasında 8 hastada ciddi aort dilatasyonu veya anevrizması için asendan aort cerrahisi uygulandı. Başlangıçta asendan aort ≥40 mm olan hastalarda daha sonraki aort cerrahisi (10.8; %95 GA, 1.8 - 77.3; p<0.01) yaş ve cinsiyetten bağımsız tahmin edildi. Tıbbi kardiyovasküler olaylar da başlangıçta ≥50 yaş (4.7; %95 GA, 2.2 - 9.6; p<0.01) ve kapak dejenerasyonu (2.6; %95 GA, 1.2 -5.3; p=0.016) aracılığıyla bağımsız olarak ön görülebildi. Başlangıçta kapak dejenerasyonunun varlığı veya yokluğuna göre tıbbi kardiyovasküler olaylar, başlangıç kapak dejenerasyonu ile tanıdan sonra 5 ve 10 yıl arasında olay oranında aşırı bir artış olduğunu gösteren şekil 6B' de sunulmuştur.

Tartışma

Normal fonksiyonlu veya minimal disfonksiyonlu asemptomatik 212 BAK hastasının alındığı bu çalışmada 20 yıllık uzun dönem takip gerçeği öğretebilir ve sorunlar için hem yeniden güven hem de gerekçe sağlar. Daha çok genç olan bu populasyonda toplam mortalite düşüktü ve yaş ve cinsiyet eşleşmeli bir populasyon için beklenenden farklı değildi. Fakat kardiyovasküler morbid olaylar 20 yıl üzerinde 10 hasta da yaklaşık 4'ünü etkileyen sıklıktaydı. Ana cerrahi olay genel populayondan daha fazla bir oranda ve daha genç yaşta ihtiyaç duyulan sıklıkla aort darlığı için uygulanan aort kapak cerrahisiydi. Aort dilatasyonu veya koarktasyonu için cerrahi dikkate değerdi fakat sık değildi ve koarktasyonu olmayan hastalar tüm serilerin olay oranları ile benzer oranlara sahipti. Tıbbi olaylar sıktı ve çoğunlukla da aort kapak ile ilgiliydi. Endokardit nadir fakat ciddiydi. Asendan aort dilatasyonu takipte 10 hastadan yaklaşık 4'ünde takip sırasında ≥40 mm üzerine çktı. Fakat ümit verici bir gözlem hiç aort diseksiyonu olmamasıydı. Yaştan ayrı olarak, klinik işaretler bulunmadığı halde klinik sonlanımın esas bağımsız belirteci tanıda ekokardiyografi ile kapak dejenerasyonunun olmasıydı. Başlangıçta normal kapak foksiyonu veya minimal disfonksiyon olsa da, kapak dejenerasyonu daha sonra yüksek olay oranlarıyla ilişkiliydi (20 yılda >%70). Bu nedenle bu ilk BAK hastalarının toplum çalışması klinik pratikte kapak dejenerasyonu olmayan hastaların çoğunluğunun ayırt edilmesine ve aralıklı takibin sadece tanıda kapak dejenerasyonu olanlarda gerekli olduğu gösterir. İlerleme kontrolünün düzenli belirlenmesi ve potansiyel klinik çalışmalar dikkate alınmalıdır.

BAK'ın doğal seyri

BAK hastalarının klinik sonlanımları yetersiz tanımlanmıştır. Kesin sebepler bilimde bir boşluk gibidir. Orta veya ciddi kapak hastalığı olsun yada olmasın semptomatik hastalar tıbbi bakım için başvurur ve bu hastaların kötü sonlanımları orijinal kapak deformasyonundan daha çok kapak disfonksiyonunun derecesini gösterir. Asemptomatik hastalar genellikle tıbbi bakım için başvurmazlar. Bu bakış açısıyla kurallar içerisinde sağlık kuruluşları ile sık irtibat kuran topluluğumuz belli bir avantaja sahiptir. Ek olarak eski çalışmalar sadece tam olarak BAK hastalığını tanımlamak ve doğrulamak için kesin bir dezavantaja sahip olan oskültasyon tanısına dayanır. Ekokardiyografi güvenli BAK tanısı sağlasa da referans merkezlere çoğunlukla potansiyel komorbiditeli ve ciddi kapak hastalığı olanlar gelir. Bu nedenle literatürde rapor edilen sonuçların küçük çalışmalara dayanması ve uyumsuz olması şaşırtıcı değildir. BAK endokarditinin en yaygın komplikasyon ciddi ve sık olduğu öne sürülmüştür. Otopsi serileri hastaların ölümüne yol açan endokardit ve kapak disfonksiyonunun yüksek sıklığıyla kasvetli bir tablo çizmiştir. Aort yetersizliğinin en belirgin tehdit olabileceği gösterilmişken diğer seriler aort darlığına hızlı ilerleyişini dayanaksız rapor etmişlerdir. Bu çelişkili ve karışık raporlar hiç yada minimal hemodinamik anomalliği olan BAK hastalarının klinik değerlendirilmesi için kılavuzların ne olması konusunda kafa karışmaktadır. Topuluğumuzun sağlık kuruluşları ile sık irtibatı ve yüksek oranda görüntülemelerin kullanılması BAK hastalığının erken tespitini sağlar. Bu durum sayesinde etkilenmiş üyelerin uzun dönem sonlanımları ile ilk geniş serilere ulaşılması mümkündür.

Çalışmamız hiç yada minimal hemodinamik disfonksiyonu olan BAK hastalarının sonlanımları hakkındaki ilgiyi hem güvence altına alır hem de arttırır. Olumlu bir sonuç aşırı mortalitenin tanı sonrası 20 yıl boyunca gözlenmemesidir. Daha sonraki yaşamda BAK hastalığının hayat beklentisi üzerine bir payı olabilir fakat 20 yıllık süre içerisinde tanıdaki yaşından bağımsız olarak bu durumu olan hastalara güvence verilebilir. Diğer olumlu gözlem ciddi sonuçları olabilen fakat BAK hastalarında sık olmayan endokarditi dikkate almasıdır. Aksine mobid olaylar sıktı ve 20 yıl üzeri takipte 10 hastanın 4'ünde kardiyovasküler tıbbi yada cerrahi bir olay oluştu. Belirgin morbid olay semptom gelişimi veya kalp yetersizliği ve AVR operasyonu gerektiren aort darlığına ilerleyiştir. Olmsted eyalet populasyonu ile mukayesemiz sadece yüksek oranlarda değil genç yaşlarda BAK hastalığı olanlarda AVR operasyonu gerektiğini gösterir. Aort darlığına ilerleyiş aterosklerozla benzerliklerler gösterir ve bazı çalışmalarda kolesterol seviyeleri ile ilişkililendirilmiştir. Yeni çalışmalar başlangıçta aterosklerotik lezyon ve sonrasında ateroskleroz risk faktörlerinden bağımsız kalsifikasyonun geometrik gelişiminden oluşan bifazik mekanizmayı öne sürmektedir. İlerlemeye eğilimi olan kapak sklerozunu gösteren görüntüleme çalışmaları BAK hastalığındaki gözlemlerimiz ile tutarlıdır. Yarı normal kapak hemodinamiğine rağmen, yaştan bağımsız kapak dejenerasyonunun varlığı çoğunlukla aort darlığına ilerlemeyle ilişkili gelecek klinik olaylar üzerine olumsuz prognoza işaret eder. Önceki çalışmalara karşıt olarak kapak dejenerasyonu yerine BAK morfolojisinin (tipik forma karşı atipik) hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkisi ortaya konulmuştur. Aort darlığına ilerleyişi engellemek için BAK hastalarının tıbbi tedavisi net değildir. Statinler oluşmuş kapak lezyonlarının ilerlemesine karşı etkisizdir fakat özellikle BAK ile ilişkili olarak erken kapak lezyonlarında ki rolü hala

yanıtsızdır. Ciddi aort yetersizliğine ilerleyiş için mekanizmalar tam anlaşılamamıştır.

BAK ile ilişkili aort komplikasyonları
BAK'ın aortik komplikasyonları tartışmaların odağını oluşturur. Referans merkezlerin raporları aort diseksiyon riskinin BAK'da tirküspit aort kapaktan 5-9 kat daha fazla olduğunu öne sürmüştür. Halbuki diğer merkezlerde böyle bir ilişki bildirmedi ve aort diseksiyonlarının geniş uluslararası kayıtları düşük BAK prevalansı ifade ederler (< % 2). BAK ile ilişkili aort dilatasyonu üzerinede de çelişkili veriler vardır. Genelde ciddi kapak hastalıkları ile yapılan çalışmalar sık aort dilatasyonu bildirseler de diğer çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilmemiştir. Bu nedenle BAK hastalarını aort dilatasyonu ve disekiyonundan korumak ve gözlemek için agresif hareket edilip edilmeyeceği veya daha ılımlı bir yaklaşım düzenlenip düzenlenmeyeceği belirsizdir.

Çalışmamız takibin önemli konularını hem netleştirmiştir hem de arttırmıştır. Aort diseksiyonu için minimal kapak disfonksiyonu ile tanı almış hastalarda güvence verilir. Ciddi BAK disfonksiyonu olanlarda veya AVR sonrası aort diseksiyon riski daha fazla olabilir. Fakat daha önce şüphelendiğimiz gibi ciddi aort darlığı veya yetersizliği olmadan veya aort koarktasyonu olmadan bile hızlı aort dilatasyonu BAK'da gerçekleşebilir. Aslında 10 hastadan yaklaşık 4'ünde takip esnasında daha sonra asendan aort cerrahisine ihtiyaç gerektiren belirgin aort dilatasyonu gelişebilir.

Bu nedenle özellikle başlangıçta aort dilatasyonu varsa, aortik komplikasyon riski sıklıkla cerrahi tamir gerektirir bir şekilde belirgindir. Aort dilatasyonu ve asendan aort cerrahisinin ilişkisi ile ilgili geniş güven aralığı olasılıkla olayların az sayıda (bizim serimiz bulunan en büyük seri olmasına rağmen) olması nedeniyledir ve daha ileri müşterek ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klinik içerik
Tesadüfen BAK tanısı alan bütün hastalara tedavi edilebilir bir durumları olduğu ve majör komplikasyon, mortalite, endokardit ve aort diseksiyonunun nadir olduğu konusunda güven verilmelidir.

Aksine bu hastalar morbid olayların daha sık ve erken olarak BAK ile direk ilgili olduğunun fakında olunmalıdır. Bu olaylar tanıda kapak dejenerasyonu olan hastalarda özellikle sıktır. Bu hastalarda yarı normal hemodinamiye rağmen özellikle aort darlığı olmak üzere ciddi kapak hastalığı gelişim riski vardır ve takip esnasında düzenli değerlendirme yapılmalıdır. Ek olarak aort dilatasyonu olan hastaların asendan aort cerrahisi riski vardır. Başlangıçta ne kapak dejenerasyonu ne de aort dilatasyonu olanların komplikasyon riski düşüktür ve uzun aralıklarla takip edilebilir. Bu bulguların doğal sonucu asemptomatik hastalarda BAK hastalığının ekokardiyografik tanısının önemli olmasıdır. Bu nedenle kardiyak klikler ve üfürümlerin saptanması ve yorumlanmasında klinik beceri önemlidir.

Çalışma kısıtlılıkları
BAK konjenital bir kapak durumudur. BAK in utero görülse de, takip ve sonlanımların analizi potansiyel tanı konulmamış hastalık karıştırıcıları nedeniyle sadece tanıda başlanabilir. Dahası bu yaklaşım klinik olarak pratikte tanı sonrası beklenen sonlanımlar üzerine yararlı bilgiler sağlar. BAK diğer konjenital kalp hastalıkları ile de ilişkili olabilir. Fakat belirgin komorbiditeleri olan semptomatik hastaların dışlanması bu sorunu sınırladı. Koarktasyonun dışlanmasından sonra bile olay oranları güvenli bir gözlem ile hemen hemen etkilenmedi.

Çalışma süresi esnasında teknik doppler ekokardiyografik ilerleme kapak hastalığı ciddiyetinin belirlenmesinde belirgin artışa yol açtı. Fakat yeterli teknikler normal yada normale yakın kapak hemodinamisi olan hastaların tespit edilmesi için çalışma süreci boyunca elde edilebildiğine inanıyoruz. Aslında sistolde görülebilir geniş bir kapak alanı kapak darlığının olmadığını ifade eder. Sol ventrikül çıkış yolu ve/veya arkus aortanın pulsed Doppler incelemesi yetersizliği saptar. Normal sol ventrikül boyutu ve benign klinik başvuru birlikteliği hiç veya minimal kapak değişimini destekler. Bununla ilgili olarak 1985 yılı sonrasına kadar tanı alan hastalarda gözlenen eş sonlanımlar bu tanımlanmış sonlanımların tanı almamış orta veya ciddi kapak hastalıkları ile çeliştiğini gösterir.

BAK tanısı her zaman kolay değildir. Ekokardiyografi ile şüpheli cusp sayısı olan hastaları çalışma dışı bıraktık. Opere edilen bu hastalar arasında cusp sayıları 3 hastada patolojik olarak tespit edilemedi 1 hasta bicuspit yaprakçığı taklit eden unicuspit yaprakçık vardı ve diğerleri BAK olarak doğrulandı. İyi bir kısa aks görüntü doğru BAK tanısı için gereklidir. Basitleştirmek için BAK hastalığı 2 tip olarak sınıflandırıldı. Çünkü sol ve nonkoroner cuspların füzyonu çok azdır.

Kapak sklerozu veya dejenerasyonunun tanısı daha eskiden sadece kalitatifti ve günümüz tekrarlanabilir skorlama sistemi ekokardiyografik değerlendirmeyi düzeltmiştir. Skor sürekli bir değişkendir fakat farklı eşikler sonuçlarımızı etkilemedi. Tıbbi olaylar, olay oranlarının seçilmiş eşikler ile az etkilendiğini göstererek 2, 3 ve 4 skorları ile sırasıyla %70±10, %71±12 ve %76±12 idi ve skorsuz %26±5, %28±5 ve %29±5 idi. Bu nedenle spesifik skordan kapak dejenerasyonunun tekrarlanabilir tespitinin vurgulanması daha önemlidir.

Verilerimiz sonlanım, risk faktörleri ve BAK hastalarının yönetimi üzerine bilgi veren toplulukta tanı koyulan tüm vakalardan elde edilse de bütün bir populasyonu görüntülemek doğru prevalans sağlar fakat böyle büyük çapta bir çalışma (≈40000 ekokardiyografi) için kaynak bulunamaz. Benzer olarak risk faktörlerinde değişiklikler ile kapak dejenerasyonu ilerleme oranlarındaki değişimi belirlemek sonlanım verilerimiz kullanılarak yeni planlanabilen çok merkezli çalışmalarda geniş populasyonlara ihtiyaç gerektirir.

Sonuçlar
Hiç veya minimal hemodinamik kötüleşme gösteren asemptomatik BAK hastaları üzerine sonlanım verilerini içeren 20 yıllık uzun dönem çalışmamız sorunlar için hem güven ve hem de gerekçe sağlar. Güven sağlamak korunmuş yaşam beklentisidir ve endokardit veya aort diseksiyonunun nadir olmasıyla sağlanır. Aksine sorunlarsa sık ve erken morbid kardiyak olayların

oluşmasıdır. Bunlar aort darlığının ilerlemesi ve daha az sıklıkla aort yetersizliği veya cerrahi gerektiren ciddi asendan aort dilatasyonu gelişmesi aracılığıyla semptomların veya kalp yetersizliğinin ortaya çıkmasıyla belirginleşir. Tanıda aort kapak dejenerasyonu olan hastalar kardiyak olaylar için daha yüksek riske sahiptir ve genişlemiş aort ile bu durum gerekli aort cerrahisi için belirgin risk oluşturur. Bu hastaları düzenli değerlendirmeye çağırmanın ve BAK saptanabilen hastalarda ekokardiyografik tanının önemi vurgulanmalıdır.

Table 1. Baseline Characteristics of Olmsted County Community Residents With BAV Overall and Grouped According to the Presence or Absence of Valve Degeneration at Diagnosis (Degeneration Score <3 or ≥3) by Echocardiography

		Valve Degeneration at Diagnosis		
Population Variable	Total (n=212)	Absent (n=184)	Present (n=28)	*P*
Age, y	32±20	28±19	52±16	<0.01
Male, n (%)	138 (65)	117 (64)	21 (75)	0.23
Hypertension, n (%)	43 (20)	31 (17)	12 (43)	0.003
Diabetes mellitus, n (%)	5 (2)	3 (2)	2 (7)	0.13
Smoking, n (%)	56 (26)	45 (24)	11 (39)	0.09
Ejection click, n (%)	71 (33)	67 (36)	4 (14)	0.01
Systolic murmur, n (%)	162 (76)	139 (76)	23 (82)	0.41
Diastolic murmur, n (%)	35 (17)	30 (17)	5 (19)	0.78
Typical BAV, n (%)	182 (86)	157 (85)	25 (89)	0.56
Visible raphe, n (%)	103 (49)	83 (45)	20 (71)	<0.01
Systolic doming, n (%)	108 (51)	96 (52)	12 (43)	0.42
Ejection fraction, %	63±5	64±5	63±5	0.40
LVD, mm	48±9	48±9	50±5	0.42
Aortic regurgitation, n (%)	100 (47)	82 (45)	18 (64)	0.03
Creatinine, mg/dL	1.03±0.4	1.03±0.4	1.06±0.2	0.51
Total cholesterol, mg/dL	198±45	193±42	220±52	0.05

LVD indicates left ventricular end-diastolic dimension.

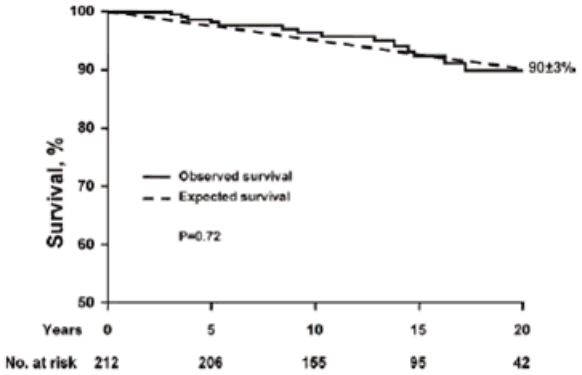

Figure 2. Survival after diagnosis of asymptomatic community members with BAV (solid line) vs expected survival in the same community (dashed line). The numbers at the bottom indicate the patients at risk for each interval. The survival (±SE) 20 years after diagnosis is indicated.

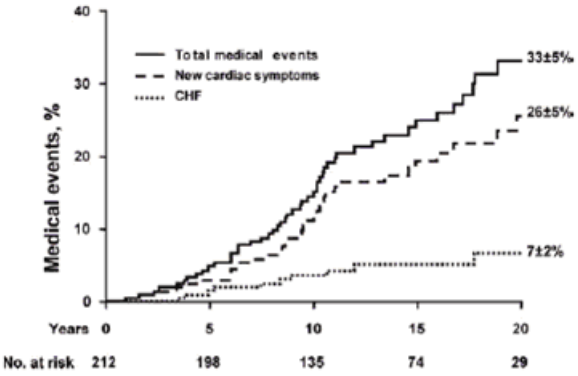

Figure 3. Incidence of total medical events (cardiac death, CHF, new cardiac symptoms, stroke, and endocarditis; solid line), new cardiac symptoms (dyspnea, cardiac chest pain, and syncope; dashed line), and CHF (dotted line). The numbers at the bottom indicate the patients at risk for each interval. The event rates (±SE) at 20 years are indicated.

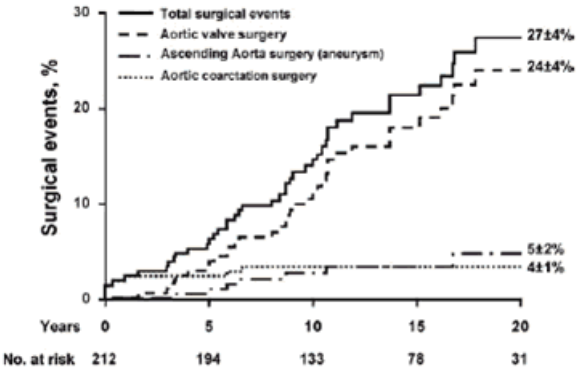

Figure 4. Incidence of total surgical events (aortic valve, ascending aorta, aortic coarctation; solid line), aortic valve surgery (AVR or surgical valvotomy; dashed line), ascending aortic surgery (dashed and dotted line), and aortic coarctation surgery (dotted line). The numbers at the bottom indicate the patients at risk for each interval. The event rates (±SE) at 20 years are indicated.

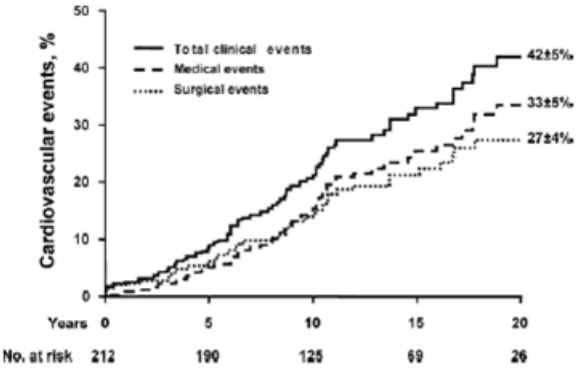

Figure 5. Incidence of any cardiovascular event (total of medical or surgical; solid line), medical events (cardiac death, CHF, new cardiac symptoms, stroke, and endocarditis; dashed line), and surgical events (AVR, surgical valvotomy, ascending aorta surgery, or coarctation surgery; dotted line). The numbers at the bottom indicate the patients at risk for each interval. The event rates (±SE) at 20 years are indicated.

Table 2. Independent Predictors of Outcome After Diagnosis

		Independent Multivariate Predictors			
End Points		Predictor	HR	95% CI	*P*
Medical CV events	Cardiac death, CHF, new CV symptoms, stroke, endocarditis	Age ≥50 y	4.7	2.2–9.6	<0.01
		Valve degeneration	2.6	1.2–5.3	0.016
Surgical CV events	Aortic valve surgery, thoracic aorta surgery	Age ≥50 y	2.9	1.3–6.2	0.01
		Valve degeneration	4.5	2.1–9.3	<0.01
Aortic valve surgery	Valvotomy or valve replacement	Age ≥50 y	4.8	2.0–11.6	<0.01
		Valve degeneration	6.9	3.0–15.5	<0.01
Aortic aneurysm surgery		Baseline aorta ≥40 mm	10.8	1.8–77.3	<0.01
Total events	Medical or surgical events	Age ≥50 y	3.0	1.5–5.7	<0.01
		Valve degeneration	2.4	1.2–4.5	0.016

HR indicates hazard ratio; CV, cardiovascular.

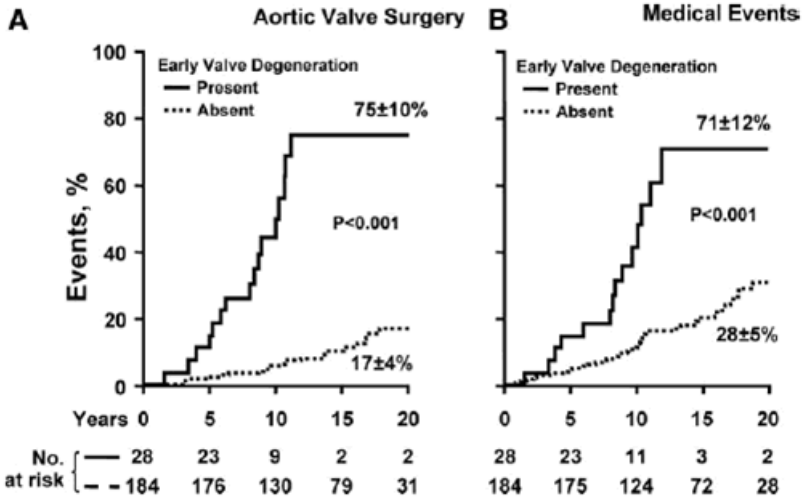

Figure 6. Incidence of events during follow-up according to the presence or absence of valve degeneration at diagnosis (defined as score ≥3 or <3). A, Incidence of aortic valve surgery according to baseline valve degeneration at diagnosis. At 12 years, aortic valve surgery was 75±10% with and 8±2% without valve degeneration at diagnosis. B, Medical event rates according to baseline valve degeneration at diagnosis demonstrating the high medical events rate in patients who display valve degeneration at diagnosis at baseline.