



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**BİKÜSPİT AORT KAPAĞI OLAN ÇOCUKLARDA KLİNİK İZLEMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ
DENEYİMİ İLE 15 YILA VARAN İZLEM, DOĞAL SEYİR**

DR. GÖKBERK ÖZCAN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

KOCAELİ

2022



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**BİKÜSPİT AORT KAPAĞI OLAN ÇOCUKLARDA KLİNİK İZLEMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ
DENEYİMİ İLE 15 YILA VARAN İZLEM, DOĞAL SEYİR**

DR. GÖKBERK ÖZCAN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ABDULKADİR BABAOĞLU

Etik kurul onayı: 30/12/2021 Proje No:2021/282

KOCAELİ

2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
KISALTMALAR DİZELGESİ.....	IV
TABLolar DİZELGESİ.....	V
ŞEKİLLER DİZELGESİ.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BİKÜSPİT AORT KAPAĞI.....	3
2.1.1.TANIM.....	3
2.1.2.TARİHÇE.....	3
2.1.3.AORT KAPAĞI VE AORTANIN NORMAL ANATOMİSİ.....	5
2.1.4.ETYOLOJİ.....	6
2.1.5. MORFOLOJİ VE SINIFLANDIRMA.....	7
2.1.6. PATOLOJİ VE PATOGENEZ.....	8
2.1.7. EPİDEMİYOLOJİ.....	10
2.1.8. BAV İLE İLİŞKİLİ KARDİYAK PATOLOJİLER.....	11
2.1.9. TANI.....	12
2.1.10. DOĞAL SEYİR VE KOMPLİKASYONLAR.....	14
2.1.10.1. Aort darlığı.....	15
2.1.10.2. Aort yetmezliği.....	15
2.1.10.3. Aort darlığı ve aort yetmezliği birlikteliği.....	16
2.1.10.4. Aortopati.....	16
2.1.10.5. İnfektif endokardit.....	19
2.1.10.6. Sol ventrikül disfonksiyonu.....	20
2.1.11. TEDAVİ.....	21
2.1.11.1. İlaç tedavileri ve ilaç dışı tedavi seçenekleri.....	21
2.1.11.2. Cerrahi tedavi.....	23
2.1.11.2.1. Balon valvüloplasti.....	23
2.1.11.2.2. Aort kapak ve aorta cerrahisi.....	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	28

3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	31
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	69
7. ÖZET.....	72
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	74
9. KAYNAKLAR.....	77



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez danışmanı değerli hocamız Prof. Dr. Abdulkadir BABAOĞLU'na, asistanlık eğitimim boyunca gösterdiği ilgi, aktardıkları bilgi ile uzmanlık eğitimimizi tamamlamamızda emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Metin AYDOĞAN'a başta olmak üzere tüm hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin gerçekleşmesi sırasında bana destek veren, ilgisini, sabrını ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Mustafa DOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Eviç Zeynep AKGÜN, Uzm. Dr. Gökmen AKGÜN, Uzm. Dr. Emre USTA ve Uzm. Dr. Hüseyin Salih GÜNGÖR başta olmak üzere Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalının değerli üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Fakülte eğitim sürecini birlikte tamamladığım, dostluk bağıyla her zaman yanımda olan tez çalışmamın istatistik bölümünde destek olan Farmakolog Dr. Sefa METİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, mesleki gelişimime katkılarını her daim taşıyacağım Prof. Dr. Ayla GÜNLEMEZ ve Doç. Dr. Ayşe Filiz YETİMAKMAN ERDOĞAN hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlığa giden dört yıllık serüvenimde, saygı, birlik, uyum içerisinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine; son olarak tüm hayatım boyunca yanımda olan, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve abime sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gökberk Özcan

Kocaeli 2022

KISALTMALAR DİZİNİ

A1	Aort anülüs çapı
A2	Sinüs valsalva çapı
A3	Sinotübüler bileşke çapı
A4	Çıkan aort çapı
ACC/AHA	Amerikan Kardiyoloji Koleji /Amerikan Kalp Birliği
ACEİ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AD	Aort darlığı
AK	Aort koarktasyonu
ARA	Akut romatizmal ateş
ARB	Anjiotensin reseptör blokleri
ASD	Atriyal septal defekt
AY	Aort yetmezliği
BAV	Biküspit aort kapağı
BB	Beta-bloker
DKO	Disfonksiyone kapak alan oranı
HKMP	Hipertrofik kardiyomyopati
iAKA	İndekslenmiş anatomik kapak alanı
idKA	İndekslenmiş disfonksiyone kapak alanı
İEKA	İndekslenmiş efektif kapak alanı
KÇ	Kontraksiyon çarpanı
LDS	Loeys-Dietz Sendromu
LV	Sol ventrikül
L-NF	Sol-Non koroner kapakçık füzyonu
MFS	Marfan Sendromu
MVP	Mitral valv prolapsusu
PDA	Patent duktus arteriyozus
PFO	Patent foramen ovale
PSEG	Tepe sistolik ejeksiyon gradiyenti
R-LF	Sağ-Sol koroner kapakçık füzyonu
R-NF	Sağ-Non koroner kapakçık füzyonu
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü-Beta
VSD	Ventriküler septal defekt

TABLÖLER DİZGESİ

Tablo 1: Sendromik olmayan BAV ile ilişkilendirilen başlıca gen mutasyonları.....	9
Tablo 2: Başlangıç ekokardiyografi yaş grupları.....	32
Tablo 3: Başlangıç ekokardiyografi yaş grubuna göre AD ağırlığı.....	33
Tablo 4: Başlangıç ekokardiyografi yaş grubuna göre AY ağırlığı.....	33
Tablo 5: Başlangıç ekokardiyografi yaş grubuna göre kapak disfonksiyonu grupları.....	34
Tablo 6: Başlangıçta AD'nin ağırlığına göre başlangıçta AY ağırlığı.....	34
Tablo 7: Başlangıçta AY ağırlığına göre başlangıçta AD ağırlığı.....	35
Tablo 8: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre demografik özellikleri.....	35
Tablo 9: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre başlangıçta AD ağırlığı.....	35
Tablo 10: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre başlangıçta AY ağırlığı.....	36
Tablo 11: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre başlangıçta ortalama Z skorları.....	36
Tablo 12: Başlangıçta AD'nin ağırlığına göre takipte AD seyri.....	37
Tablo 13: Başlangıçta AY'nin ağırlığına göre takipte AY seyri.....	38
Tablo 14: Başlangıçta AD'nin ağırlığına göre takipte AY seyri.....	39
Tablo 15: Başlangıçtaki disfonksiyon gruplarına göre takipteki disfonksiyon grupları.....	40
Tablo 16: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre takipte AD seyri.....	41
Tablo 17: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre takipte AY seyri.....	41
Tablo 18: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre ortalama Z skorları ve ortalama Z skoru progresyonları.....	42
Tablo 19: Cinsiyete göre ortalama aort Z skorları ve ortalama Z skoru progresyonları.....	45
Tablo 20: Kapak disfonksiyon gruplarında cinsiyet ve kapak morfolojisi sıklığı.....	46
Tablo 21: Kapak disfonksiyonu gruplarında ortalama Z skorları, ortalama Z skoru progresyonları ve aort dilatasyonu oranları.....	47
Tablo 22: AD varlığı ve düzeyine göre ortalama Z skor progresyonları.....	48
Tablo 23: AY varlığı ve düzeyine göre ortalama Z skor progresyonları.....	48
Tablo 24: Orta-önemli düzeyde AD ve AY birlikteliği olan 2 hastanın verileri.....	49
Tablo 25: Aort dilatasyon tiplerine göre hastaların kıyaslanması.....	49
Tablo 26: 91 hastanın ilk ve son ekokardiyografisinde aort dilatasyon tiplerinin seyri.....	50
Tablo 27: Aort darlığı ağırlığına göre ortalama kontraksiyon çarpanları.....	51
Tablo 28: İlaç kullanımına göre ortalama Z skorları ve ortalama Z skor progresyonları.....	53
Tablo 29: Müdahale edilen hastaların takibi.....	57

ŞEKİLLER DİZGESİ

Şekil 1: Biküspit aort kapağı.....	3
Şekil 2: Leonardo da Vinci'nin biküspit aort kapağı çizimi	4
Şekil 3: Aort çaplarının ölçüldüğü anatomik düzeyler.....	6
Şekil 4: BAV kapak morfolojisi tipleri.....	7
Şekil 5: Aort dilatasyonu tipleri	18
Şekil 6: BAV onarımında cerrahi teknik.....	25
Şekil 7: Çalışmanın dışında bırakılan hastalar ve dışlama tanıları.....	29
Şekil 8: Kapak morfolojisi tiplerinin yaşa göre ortalama A1 Z skorlarının seyri.....	43
Şekil 9: Kapak morfolojisi tiplerinin yaşa göre ortalama A2 Z skorlarının seyri.....	43
Şekil 10: Kapak morfolojisi tiplerinin yaşa göre ortalama A3 Z skorlarının seyri.....	44
Şekil 11: Kapak morfolojisi tiplerinin yaşa göre ortalama A4 Z skorlarının seyri.....	44
Şekil 12: Kontraksiyon çarpanına göre A4 Z skoru.....	52
Şekil 13: İlaç kullanımına göre A1 Z skoru değişimi.....	54
Şekil 14: İlaç kullanımına göre A2 Z skoru değişimi.....	54
Şekil 15: İlaç kullanımına göre A3 Z skoru değişimi.....	55
Şekil 16: İlaç kullanımına göre A4 Z skoru değişimi.....	55



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Biküspit aort kapağı (BAV), toplumun ortalama %1,3'ünü etkileyen, 3:1 oranında erkek ağırlıklı ve en sık rastlanan kalp kapak hastalığıdır. BAV etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Genetik altyapı, hemodinami, histopatoloji, hücreler ve sinyalizasyon ve biyobelirteçlerin BAV'ın klinik prezentasyonunda ve hastalık sınıflandırmasında etkili olduğu düşünülmektedir (1).

BAV erişkin yaşta belirgin olarak erkeklerde aort kapak stenozuna neden olan ve aort kapak değişimi gerektiren, ciddi aort yetmezliğine ilerleyebilen, çıkan aort dilatasyonuna yol açabilen, aort kapak endokarditi riski olan ciddi bir klinik durum olarak düşünülmektedir . Bütün tipleri yaşla birlikte fibrotik ve kalsifiye hale gelebilmektedir. 40 yaş üstü hastalarda görülen en sık aort stenozu nedenidir (2),(3),(4),(5),(6),(7).

BAV, yaşamın sonraki yıllarında öncelikle asemptomatik çıkan aort dilatasyonu ve ilerlediğinde çıkan aort anevrizmalarına neden olabilecek bir kapak varyasyonudur (8). BAV'ın bu ciddi prognostik özellikleri sıklıkla otopsi serileri üzerindeki çalışmalar ile gösterilebilmiştir (9). Ayrıca toplumda BAV'ın gerçek komplikasyon oranı ve ortalama oluşma hızları konusunda, çocuklarda da literatür incelenmiş olup elde edilen bilgi fazla değildir (10),(11).

Bu çalışmada, 2005-2022 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde takip edilmiş BAV tanılı hastalar incelenmiş ve hastalığın doğal seyri araştırılmıştır.

Bu çalışmanın amaçları:

1. BAV tanılı hastalarda aort dilatasyonu sıklığını ortaya koymak, BAV kapak morfojisi tipi, aort darlığı ve aort yetmezliği başta olmak üzere aort dilatasyon tipine muhtemel etkisi olan değişkenleri araştırmak,
2. En sık görülen doğuştan kalp hastalığı olan, asemptomatik seyredebileceği gibi, ciddi morbidite ve mortaliteye de yol açabilen BAV hastalığı tanısına sahip çocuk ve genç erişkin popülasyonunun demografik ve ekokardiyografik özelliklerini değerlendirmek,
3. BAV'ın diğer kardiyak anomalilerle birlikteliğini değerlendirmek,

4. BAV tanılı hastalarda aort kapak darlığı, aort kapak yetmezliği ve aort dilatasyonun takip sürecindeki progresyonunu göstermektedir.

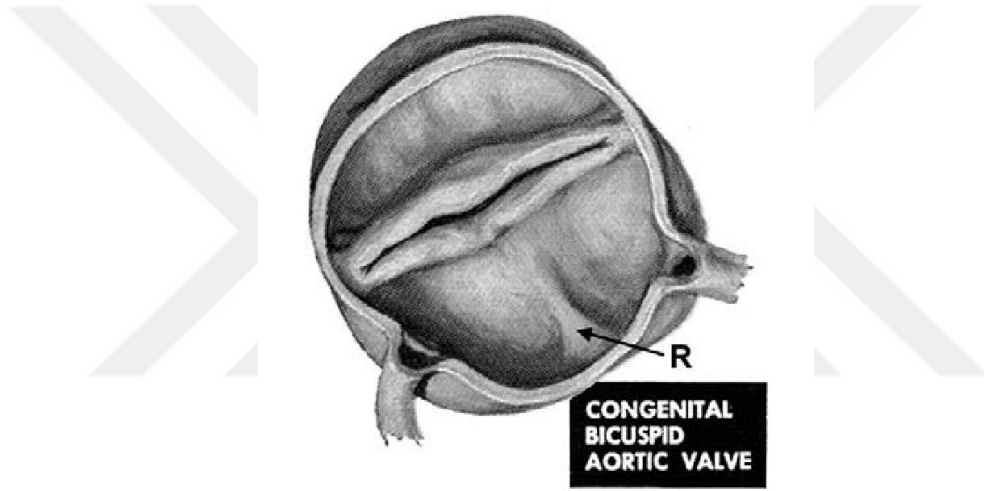


2.GENEL BİLGİLER

2.1.BİKÜSPİT AORT KAPAĞI

2.1.1. TANIM

Biküspit aort kapağı; normalde üç sigmoid kapakçıklı yapıda olan aort kapağının embriyolojik gelişim sırasında iki kapakçığın birbirine füzyonu sonucunda oluşan iki kapakçıklı anatomik durumu tanımlamaktadır (Şekil 1) (12). BAV aort yetmezliği, aort darlığı, infektif endokardit, çıkan aort dilatasyonu ve diseksiyonu yatkınlığı nedeniyle klinisyenler için önemli bir hastalıktır.



Şekil 1: Biküspit aort kapağı (13).

2.1.2. TARİHÇE

Leonardo da Vinci 1513 yılında biküspit aort kapağını tarihte ilk defa tarif etmiştir (Şekil 2) (14).



Şekil 2: Leonardo da Vinci'nin biküspit aort kapağı çizimi. Yazı içerisinde da Vinci triküsp kapak ile kuadriküsp kapak arasında geometrik farklılıkları tarif etmektedir. Tarihçiler sağ üstteki çizimin ise BAV olduğunu düşünmektedir. İlgili görsel ve görselin açıklaması Braverman ve ark. yaptığı çalışmadan alıntılanmıştır (13).

Biküspit aort kapağı 1844 yılında Peacock tarafından tanımlanmıştır. Yaklaşık 160 yıldır BAV ile aort stenozu ve aort yetmezliği, yaklaşık 90 yıldır BAV ile aort anevrizması ilişkisi bilinmektedir. 1865 yılında Peacock BAV tanılı hastalarda kalsifik stenoza yatkınlığını göstermiştir (15). 1886 yılında Osler tarafından BAV tanılı hastalarda infektif endokardit (İE) ilişkisini gösterilmiştir (16). 1928 yılında Abbott BAV ve aort koarktasyonunun (AK) kombinasyonunu tanımlamasının yanı sıra BAV ile aort darlığı ve aort anevrizmasının ilişkili olduğunu göstermiştir (17). 1972'de McKusick BAV ve kistik medial nekrozun ilişkisini tanımlamıştır (18).

2.1.3. AORT KAPAĞI VE AORTANIN NORMAL ANATOMİSİ

Normal aort kapağı toplumun %90'ında her biri boşluğun üçte birini kapatan üç eşit boyutta sigmoid kapakçıktan oluşmaktadır, 3 kapakçıklı normal aort kapağı yapısına trikuspid adı verilmektedir. Toplumun %10 kadarında ise kapakçıklar eşit boyutta değildir.

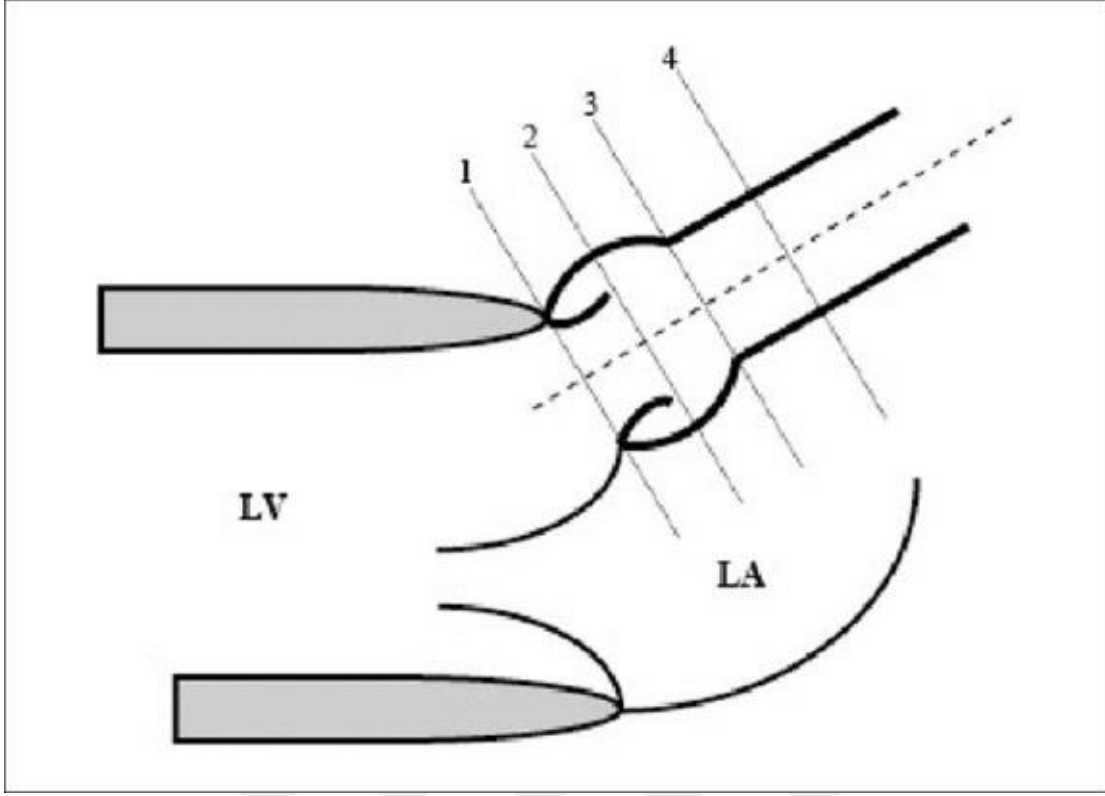
Aort anatomik olarak çıkan aorta, arkus aorta, torasik aorta ve abdominal aortadan oluşmaktadır.

Aort kökü aort anülüsü, aort sinüs, koroner ostialardan oluşmaktadır. Kapakçıkların her biri proksimal aortta sinüs valsava adı verilen küçük dilatasyonların içerisine yerleşmiş bulunur, birleşme noktalarına komissür adı verilir. Kapakçıklar koroner ostiumlarla ilişkisine göre sırasıyla sağ koroner arterlerin girişini içeren sağ koroner kapakçık (valvula semilunaris dextra), sol koroner arterlerin girişini içeren sol koroner kapakçık (valvula semilunaris sinistra) ve koroner arter girişi içermeyen non-koroner kapakçık (valvula semilunaris posterior) olarak adlandırılır. Fizyolojik olarak üç kapakçıklı yapı halkasal bir alan olan aortun girişini kapatmakta en uygun olanıdır, ventriküler kasılma evresinde kapakçıklar itilerek açılırken ventriküler gevşeme evresinde kapakçıklar sol kalp ve aort arasındaki boşluğu mükemmel bir şekilde kapatarak kanın aorttan sol kalbe geri kaçışını engellemektedir (19).

Çıkan aort, aort anülüsü ile arkus aorta arasında uzanan aortanın ilk kısmıdır. Tamama yakını perikard içinde yer almaktadır. Çıkan aort sinotübüler bileşke tarafından ayrılan sinüs ve tübüler kısımlardan oluşur. Çıkan aortun tübüler bölümü aort kökünün uç noktası olan sinotübüler bileşkede başlamakta, innominate arter başlangıcında sonlanmaktadır.

Çıkan aort erişkinlerde ortalama 5 cm uzunluğunda ve 20-37 mm genişliğindedir, çıkan aort çapı yaş ve vücut ölçülerine bağlı değişiklik göstermektedir (20).

Ekokardiyografide aort çaplarının ölçüldüğü anatomik düzeyler şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Aort çaplarının ölçüldüğü anatomik düzeyler. (LV) Sol ventrikül (LA) Sol atrium (1) Aort anülüsü (A1) (2) Sinüs valsalva (A2) (3) Sinotübüler bileşke (A3) (4) Çıkan aort (A4) (21).

2.1.4. ETYOLOJİ

Fetal yaşamın erken döneminde kalp ve kapak yapılarının morfogenezini gerçekleştirmektedir. Biküspit aort kapağı etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Sinyalizasyon yolağı, nöral krest göçü, genetik duyarlılık gibi faktörlerin valvulogenez esnasında patolojiye neden olabileceği düşünülmektedir (22),(23).

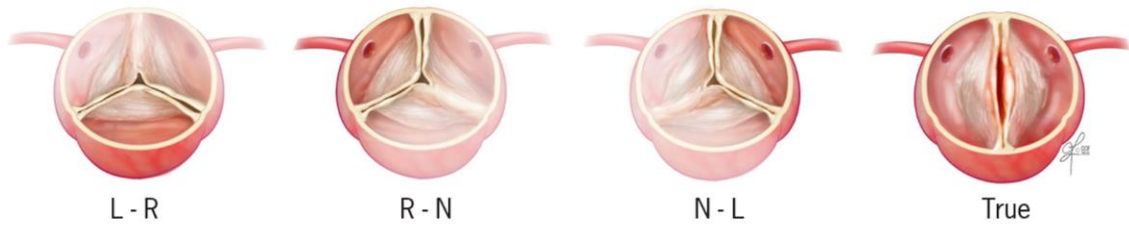
Notch sinyal yolu, sol ventrikül (LV) çıkış yolunun oluşumunda ve valvulogenezde yer alan önemli bir süreç olan endokardiyal-mezenkimal geçişte rol oynamaktadır (24). Aort kapağının gelişimi çıkış yolu septasyonu ve aortik arkın yeniden yapılanmasıyla bağlantılıdır. Nöral krest hücreleri, aort kapak gelişiminin geç fazında bulunan, çıkan aortun vasküler düz hücrelerinin oluşumuna katılmaktadır (25). Farelerde Notch sinyal yolağının bozulması, kusurlu nöral krest hücre paterni gelişimi, düzensiz aort duvar histolojisi ve BAV benzeri eşit olmayan aort kapakçık oluşumuyla ilişkilendirilmiştir (26). Lee ve ark. yaptığı fare deney çalışması sonucunda azalmış endotelial nitrik oksit sentaz

ekspresyonunun BAV oluşumu ve kapak mineralizasyonunun bozulması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (27). Mevcut gözlemler hem aort kapağının hem de aortun embriyolojisiyle ilişkili potansiyel bir sinyal yolu anormalliği olduğunu düşündürmektedir.

2.1.5. MORFOLOJİ VE SINIFLANDIRMA

Biküspit aort kapağı valvulogenez dönemindeki anormal aort kapağı yaprakçığı oluşumunun sonucunda ortaya çıkmaktadır. Birbirine komşu kapakçıklar birleşerek iki normal kapakçığın toplamından daha küçük olan bir aberran kapakçık oluşturmaktadır.

BAV kendi içerisinde heterojen bir hastalık grubudur; sağ-sol kapakçık füzyonu (R-LF), sağ-non koroner kapakçık füzyonu (R-NF), sol-non koroner kapakçık (L-NF) füzyonları rafe adı verilen eklenti aracılığıyla olmasına karşın rafe içermeden iki simetrik kapakçık varlığıyla gözlenen saf biküspit aort kapağı formu (True BAV) da bulunmaktadır. True BAV koronerlere göre kapakçıkların pozisyonu temel alınarak yatay ve dikey alt gruplarına ayrılabilir (Şekil 4) (28).



Şekil 4: BAV kapak morfolojisi tipleri (28).

Aort kapağı valvulogenezinde ortaya çıkabilecek varyasyonlar BAV ile sınırlı değildir; daha nadir ve daha önemli seyrettiği düşünülen tek kapakçıklı form (uniküspid) ve ayrıca oldukça nadir görülen dört kapakçıklı form (kuadriküspid) bulunmaktadır (29).

Literatürde Tip 1 veya tipik BAV olarak adlandırılan R-LF en sık görülen füzyon tipidir, BAV vakalarının %70-80'ini oluşturmaktadır. Tip 2 veya atipik BAV olarak adlandırılan R-NF füzyon tipi vakaların yaklaşık %10-20'ünü oluşturmaktadır. L-NF tipi %0.5-2, True BAV %8-30 sıklığında görülen daha nadir BAV tipleridir (30), (31).

Kong ve ark. Avrupalı BAV hastaları ile Asyalı BAV hastaların karşılaştırıldığı çalışmada Avrupalı hastalarda daha yüksek oranda (Avrupalılarda %14.5 iken

Asyalılarda %6.8) true BAV bulunurken Asyalı hastalarda R-NF tipi daha yüksek oranda (Asyalılarda %19.7 iken Avrupalılarda %13.6) görüldüğü gösterilmiştir (32).

Yakar ve ark. BAV tanılı 154 erişkin hastasının transözofagial ekokardiyografi ile incelenmesi çalışmasında R-LF %53.2, R-NF %15.6, L-NF %1.3, True BAV %29.8 bulunmuştur (33).

2.1.6. PATOLOJİ VE PATOGENEZ

Konjenital aort kapağı malformasyonlarının patogenezi kesin olarak aydınlatılamamıştır (34). Valvülogenez esnasında yetersiz Fibrillin-1 üretiminin ya da fazla matriks metalloproteaz üretiminin ekstrasellüler matriks değişimine neden olarak Marfan Sendromu benzeri aortopatilere yol açtığı düşünülmektedir (35),(36).

BAV otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Çeşitli genetik mutasyonların farklı kapakçık malformasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir (37). Sendromik olmayan BAV formlarının geniş aile incelemelerinde kompleks kalıtım gösterdiği görülmüştür.

BAV ile ilişkilendirilen bazı genetik mutasyonlar ve etkileri Tablo 1’de sınıflandırılmıştır.

Tablo 1: Sendromik olmayan BAV ile ilişkilendirilen başlıca gen mutasyonları

Saptanan gen mutasyonu	Mekanizma
NOTCH 1	Epitelden mezenkime dönüşümü ve kalsiyum depolanmasını etkilemekte, dolaşımdaki endotelial progenitör hücre sayısını düşürmektedir (38),(39),(40).
GATA 4	Epitelden mezenkime dönüşümü etkilemektedir(41).
GATA 5	R-NF tipi BAV ile ilişkilendirilmiştir(42).
GATA 6	Matriks metalloproteaz-9'un disregülasyonuna neden olarak yaprakçık yeniden yapılandırılmasına engel olmaktadır (43).
ACTA2, FBN1, TGFB2	BAV, Marfan Sendromu ve Loeys-Dietz sendromlarında görülebilen torasik aort anevrizmasının mekanizmasında yer aldığı düşünülmektedir (44).
RTK/p-AKT	Aberran sinyal yolağı aracılığıyla çıkan aort dilatasyonu ve anevrizmasının oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (45).
NKX 2-5	BAV'ın yanı sıra atrial septal defekt, patent foramen ovale gibi konjenital kalp defektleri ile ilişkili bulunmuştur(46).

Turner Sendromu, sendromik BAV prevalansının en yüksek izlendiği genetik bozukluktur. Turner sendromu en sık görülen seks kromozomu anöploidisidir. Kız cinsiyetteki bireylerde bulunan iki X kromozomunun birinin parsiyel ya da tam yokluğundan veya genetik mozaiklikten kaynaklanmaktadır; 2000 canlı kız doğumunda bir görülmektedir (47). Bondy ve ark. Turner genetiğinin BAV sıklığına etkisinin araştırıldığı çalışmada bir X kromozomunun tam yokluğuna sahip (45,X) hastalarda %34, X kromozomunun kısa kolunda delesyona sahip [46,X,del(Xp)] hastalarda %28, X kromozomunun uzun kolunda mozaikliğe sahip hastalarda [46,X,i(Xq)] %7 oranında BAV görülmüştür; bu çalışmanın sonucunda X kromozomunun kısa kolunun genlerinin yetmezliğinin BAV hastalığının ortaya çıkmasında etkili olabileceği düşünülmüştür (48). Corbitt ve ark. tarafından daha sonra yapılmış olan çalışmada Turner Sendromu'nda BAV ve aortopati gelişiminde rol aldığı düşünülen X kromozomunun kısa kolunda yer alan genlerin incelenmesi sonucunda TIMP1 ve TIMP3 genlerindeki sekonder defekte bağlı olarak BAV geliştiği desteklenmektedir (49).

Marfan sendromu (MFS) FBN1 gen mutasyonu ile karakterize; kalp ve vasküler sistem dahil çoklu sistem tutulumuna sahip bir bağ doku hastalığıdır (50). Yapılan

çalışmalarda MFS tanılı hastalarda %1.8 ile %4.7 oranlarında BAV sıklığı görülmüştür (51),(52). Nistri ve ark. yaptığı çalışmada MFS ve BAV birlikteliğinde cerrahi girişim gerektiren torasik aort anevrizmasının %50 oranında olduğı gösterilmiştir (52).

Loeys-Dietz sendromu (LDS), otozomal dominant olarak kalıtılan bir bağ doku hastalığıdır; gen mutasyonuna göre TGFB1 (Tip 1), TGFB2 (Tip 2), SMAD3 (Tip 3), TGFB2 (Tip 4) dört farklı tipe ayrılmıştır (53). LDS’de en sık ölüm nedenleri hızlı ilerleyen aort anevrizması, aort diseksiyonu ve serebral hemorajidir (54). Marfan sendromunda aort kökü çapının 5 cm üstünde olması halinde diseksiyon riski artmaktadır; bundan farklı olarak LDS’nin tüm tiplerinde aort kökü çapının 5 cm altında olması halinde de aort diseksiyonu geliştiğı görülmüştür; bu nedenle LDS tanılı hastaların yakın ekokardiyografi takibinin yapılması önerilmektedir (53). LDS hastalarında %10 oranında BAV eşlik etmektedir (55).

Williams-Beuren Sendromu 7q11.23 kromozomundaki elastin geninin delesyonu ile ilişkili ve en sık supravalyüler aort darlığı, pulmoner darlık (hem kapak içi hem de periferik), AK ve MVP gibi doğumsal kalp defektleri içeren nadir bir genetik bozukluktur (56). Yau ve ark. Williams Sendromu tanılı hastalarda nadiren %3 oranında BAV eşlik ettiğini göstermiştir (57).

Shone kompleksi sol kalp obstrüktif lezyonları ile giden bir sendromdur. Mitral darlık, subaortik darlık, AK ve BAV olmak üzere dört farklı kardiyovasküler defekt ile tanımlanmaktadır. Bolling ve ark. yaptığı çalışmada Shone kompleksinde BAV sıklığının %63 olduğı gösterilmiştir (58).

Niaz ve ark. genetik sendromlarda BAV morfolojisinin araştırıldığı bir çalışmada Down Sendromu ile R-NF, Turner, DiGeorge ve Shone sendromları ile R-LF tipi füzyonlar istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (59). Ancak Down Sendromu ve DiGeorge Sendromunda BAV sıklığı genel topluma kıyasla anlamlı yüksek bulunmamıştır (60),(61). Milleron ve ark. çalışmasında MFS ve BAV tanılı hastalarda %77 oranıyla R-LF tipi en sık görülen füzyon olarak belirlenmiştir (51).

2.1.7. EPİDEMİYOLOJİ

BAV en sık rastlanan konjenital kalp hastalığıdır. Otopsi serileri ve ekokardiyografi taramalarında genel popülasyon içerisinde %0.5-%1.3 arasında BAV prevalansı görülmüştür (62),(63). Michelena ve ark. yaptığı çalışmasında BAV hastaları içinde %69

erkek cinsiyet oranı görülmüştür (64). Sherrah ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise %82.7 erkek cinsiyet oranı görülmüştür (65).

Chandra ve ark. etnik farklılığın BAV sıklığına etkisinin araştırıldığı tek merkez çalışmasında Afrika-Amerikalılarda BAV prevalansı %0.17 ve beyaz ırkta %1,1 bulunarak istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir (66). Tutar ve ark. türk toplumundaki yenidoğan hastalarda yapılan tarama çalışmasında prevalans %0.46 ve erkek:kadın oranı 4:1 saptanmıştır (67).

Otozomal dominant kalıtım paterni olan BAV hastalığının %89 oranına kadar kalıtlılabilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir (68). BAV prevalansı birinci derece akrabalar arasında genel topluma kıyasla 10 kat daha fazladır, yaklaşık %9 olarak bildirilmektedir (68),(69). AHA / ACC kalp kapak hastalığı kılavuzu BAV tanılı hastaların 1. derece akrabalarının ekokardiyografi ile taranması önerilmektedir (70).

2.1.8. BAV İLE İLİŞKİLİ KARDİYAK PATOLOJİLER

Biküspit aort kapağı izole bir lezyon olarak bulunabilmesinin yanı sıra AK, VSD, ASD, PDA gibi diğer konjenital kardiyak lezyonlar ile birliktelik de gösterebilmektedir.

BAV ve AK'ın kombinasyonu ilk defa 1928'de Abbott tarafından gözlemlenmiş (17). Güncel literatürde BAV ile AK birlikteliği %3 ile %25 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir (28). Fernandes ve ark. çalışmasında AK olan hastalarda %89 oranında R-LF tipi BAV gözlenmiştir (71). Oliver ve ark. çalışması sonucunda AD, çıkan aort anevrizması gibi aortik komplikasyonların gelişme ihtimalinin BAK ve AK birlikteliği olduğunda arttığı gösterilmiştir (72). Blais ve ark. çalışmasında cerrahi olarak düzeltilmemiş AK varlığının BAV ile birlikte olması durumunda çıkan aort dilatasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (11).

VSD çocukluk döneminde en sık saptanan konjenital kalp defektidir. VSD izole olabileceği gibi daha kompleks konjenital kalp defektleriyle birliktelik de gösterebilmektedir. Kardiyogenez sırasında endokardiyal yastık yeniden yapılanmasının hem ventriküler septasyona hem de semilunar kapak yapılanmasına etkisinin olduğu düşünülmektedir (73),(74). Niaz ve ark. yaptığı çalışmada izole BAV'a %3.8 VSD eşlik ettiği görülmüştür (75). VSD konoseptal, konovertriküler, inlet veya musküler tiplerinde bulunabilir. BAV ve VSD'nin birlikte görüldüğü hastalarda izole VSD olan hastalara göre

VSD tipine etkisinin olmadığı gösterilmiştir, en sık görülen VSD tipi her iki grupta da konoventrikülerdir (71). VSD'ye yönelik yapılan düzeltme operasyonları sırasında aort kapakta da yapısal değişiklikler oluşabilir, bu durum AY'ye yol açabilir. Bu nedenle VSD'li hastalarda operasyon öncesi eşlik eden BAV olup olmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir (76).

PDA genellikle izole bir kardiyak patoloji olarak bulunmaktadır, ancak pediatrik hastalarda BAV ile ilişkili olabileceği de gösterilmiştir (77). Çocukluk döneminde PDA'nın tespiti ve tedavisi mümkün olduğundan erişkin dönemde BAV ve PDA birlikteliği sık görülmemektedir. Bu nedenle tedavi edilmiş PDA tanılı hastaların BAV açısından araştırılması önerilmektedir (76).

Konjenital koroner arter anomalileri BAV ile ilişkilendirilmiştir. Normal popülasyonda sağ koroner arter baskınlığı %89.1 iken sol koroner arter baskınlığı %8.4, eşbaskınlık %2.5 gösterilmiştir (78). BAV hastalarında ise koroner baskınlığın eşbaskın olması %21.3 iken sol koroner arter lehine dönmesi %24 ile %57 oranında gözlenmiştir (79),(80). Normal sol koroner arter boyutu erişkinlerde yaklaşık 10 mm'dir (81). Lerer ve ark. otopsi serisi çalışmasında BAV olgularının %90'ında sol ana koroner arterin boyu 5 mm'den daha kısa olduğu gözlemlenmiştir (79). Bu durumun miyokardiyal rezervin yetmezliğine neden olarak miyokard infarktüsü riskini arttırdığı düşünülmektedir (82).

2.1.9. TANI

BAV tanılı hastaların çoğu tanı anında asemptomatiktir. Rutin fizik muayenede BAV'dan şüphelendiren bulgu çoğunlukla apekte sistolik ejeksiyon kliği ya da aort odağında AD veya AY'ne ait oskültasyonda duyulan üfürümlerdir. Normal fonksiyon gösteren BAV'da sistolik ejeksiyon sesinden sonra erken şiddetlenen sistolik akış üfürümü duyulmaktadır. Ejeksiyon sesi kubbe şeklinde hareket eden biküspit kapağın hareketinin oskültasyona yansımadır, kapakçık mobilitesi olduğu sürece duyulabilir (83). Kapakçık mobilitesi AD durumunda bozulacağı için ejeksiyon sesinde zayıflama olması beklenir. Ejeksiyon sesi hafif ve orta AY'de tipik olarak duyulabilirken önemli AY'de duyulamamaktadır (83),(84).

Telekardiyografideki bulgular BAV tanısı için ipuçları sunabilir. AD varlığında direkt grafide aortik kökün genişlemesi sağ parasternal dışbükey belirginleşme olarak

görülebılır (83). Aort kapağı kalsifikasyonu düz grafilerde görülebilir, ancak en iyi lateral grafilerde görülmektedir (85). Kalsifikasyon genel olarak stenoz şiddeti ve yaş ile artmaktadır. Sol ventrikül hacmi ileri kalp yetmezliği gelişmediği sürece çoğunlukla normal gözlenmektedir (85),(86). AY varlığında aort kökü genişlemesi ve kardiyak silüet genişlemesi sık olarak gözlenmektedir. BAV'a sıklıkla eşlik eden AK durumunda direkt grafide kaburga çentiği ve inen aort proksimalinde dışbükey belirginleşme görülebilmektedir (85).

BAV tanısında günümüzde en sık kullanılan yöntem olan transtorasik ekokardiyografidir. Brandenburg ve ark. çalışmasına göre %92 duyarlılık ve %96 özgüllük ile tanıyı doğrulayabilmektedir (87).

BAV tanısı için transtorasik 2D ekokardiyografi ile kapak diastolde ve özellikle sistolde görüntülenmelidir. BAV'ın ayırt edici ekokardiyografi bulguları parasternal uzun eksenle sistolik kapak kubbeleşmesi, M-mode görüntülemeye eksantrik kapakçık kapanma hattının gösterilmesidir. Ayrıca parasternal kısa eksenle iki kapakçık ve iki komissürün gösterilmesi, diastolde tek komissür hattının görülmesi de ayırt edici bulgulardır. Rafe varlığı ve artmış kapakçık kalınlığı ek parasternal kısa eksen bulguları arasındandır (88),(89).

Asimetrik kapakçık ve belirgin rafe olan BAV'larda diastol sırasında kapak triküspite benzetilebilir, ancak sistol sırasında eliptik futbol topuna benzer ağızlaşarak açılma görünümü bu rafenin fonksiyonel bir komissür olmadığını doğrulamak için kullanılabilir. BAV kapakçıkları genellikle kalınlaşmış ve fibrotik görünüme sahiptir, yaş arttıkça bu özellikler artış göstermektedir. İleri derecede kalsifikasyon varlığında parasternal kısa eksenle kapak kubbeleşmesi görülmeyebilir, bu durumda kalsifik stenoza uğramış triküspit kapaktan ayırım zorlaşmaktadır (76).

Sol ventrikül ejeksiyonu sırasında, aort kapağının oluşturduğu fizyolojik darlık nedeniyle jet akım oluşmaktadır ve buna bağlı olarak aort kapağı distalinde basınç kaybı oluşur. Triküspid kapağın darlığında veya BAV'da bu basınç kaybı artmaktadır. Ekokardiyografi aracılığıyla yapılan alan ölçümü (planimetri) ile anatomik kapak alanı (AKA), efektif kapak alanı (EKA) ve biküspit kapaklar için disfonksiyone kapak alanı (DKA) ölçülebilmektedir. EKA'nın AKA'ya oranı kontraksiyon çarpanı (KÇ, *coefficient of*

contraction) şeklinde tanımlanmıştır. Bu çarpan normal triküspid kapaklarda yüksek bulunurken ($>0,9$), BAV veya triküspid kapak darlığında düşük bulunmuştur (0,6) (90).

BAV tanılı hastaların yaklaşık %25 kadarında kapağın normal de kapanabileceği ve triküspid kapaklarda nadiren eksantrik kapanma hattı gösterebileceği akılda tutulmalıdır.

Transtorasik 2D ekokardiyografide hem yanlış pozitiflik hem de yanlış negatiflik olabilmektedir. Yanlış negatiflik genellikle belirgin bir rafe varlığında üçüncü bir koaptasyon hattı izlenimi vermesiyle ortaya çıkmaktadır. Yanlış pozitiflik ise genellikle bir kapakçığın diğer iki kapakçığa göre daha küçük görülmesiyle ortaya çıkmaktadır (91).

Transtorasik ekokardiyografideki gelişmelere rağmen BAV hastalarının yaklaşık %25'inin aort morfolojisi saptanamamaktadır, transözofagial ekokardiyografi bu vakalarda faydalı olabilmektedir. Transözofagial ekokardiyografi kesin ya da şüpheli BAV endokarditi vakalarında aort kökünün etkilenmesinin belirlenmesinde veya AY düzeyinin belirlenmesinde transtorasik ekokardiyografi yerine kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada BAV morfolojisini belirlemede transözofagial ekokardiyografinin sensitivitesi %87, spesifivitesi %91 bulunmuştur (92).

Bazı vakalarda BAV anatomisini doğrulamak ve torasik aortun görüntülenmesi için kardiyak manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) faydalıdır. Kardiyak MR standart ekokardiyografi yöntemleriyle yeterince detaylı görüntülenemeyen ve BAV'a eşlik edebilen aort kökü anevrizması ve AK'nin tanı ve etki düzeylerinin belirlenmesinde faydalı olabilmektedir. Ek olarak, kardiyak MR ve BT cerrahi ya da perkütan tedavi edilmiş AK'nin takibinde cerrahi sonrası sekelleri belirlemede tercih edilen görüntüleme yöntemleridir (76).

2.1.10. DOĞAL SEYİR VE KOMPLİKASYONLAR

BAV tanılı hastaların birçok farklı klinik seyri olabilmektedir. Çocukluk çağında önemli aort darlığından yaşlılık döneminde asemptomatik seyreden hastalara kadar değişkenlik gösterebilmektedir (93). Buna rağmen BAV'lı birçok çocuk ve genç erişkin döneme kadar tamamen asemptomatik olup valvüler disfonksiyon eşlik etmeyen BAV'a sahiptir. Erişkin hastalarda yapılan otopsi serilerinde %13 ile %32 oranlarında disfonksiyon eşlik etmeyen BAV olduğu gösterilmiştir (94),(93).

BAV'ın komplikasyonları başlıca AD, AY, İE ve aortopatidir. İnfant ve çocukluk dönemlerinde en önemli komplikasyon AD'dir, erken dönemde balon valvüloplasti ile

tedavi edilmesi gerekebilmektedir (95). Geç çocukluk ve adolesan dönemlerde ise AY daha sık görülmektedir. Erişkin dönemde yaprakçık kalsifikasyonun yaşla birlikte ilerleyen dejenerasyon etkisiyle hastaların çoğunluğunda AD ilerlemeye devam etmektedir (95).

2.1.10.1. Aort darlığı

BAV'lı hastaların en sık görülen komplikasyonu AD'dir. Çeşitli çalışmalarda BAV tanılı hastaların takibi süresince %12 ile %37 arasında sıklıklarda orta ya da önemli düzeyde AD geliştiği gösterilmiştir (28). Erişkin BAV hastalarında özellikle orta yaşlarda AD ortaya çıkmaktadır. Fenoglio ve ark. otopsi serisi çalışmasında hasta yaşı arttıkça AD görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir, 70 yaş üstü hastalarda AD sıklığı %73 saptanmıştır (93).

Yapılmış olan bazı çalışmalarda R-NF tipinin diğer BAV kapak morfolojisi tiplerine göre AD ile daha sık ilişkili olduğu çocuk ve erişkin hasta popülasyonlarında ortaya konmuştur. (96),(97).

BAV'da AD triküspid aort kapaklarının dejeneratif kalsifikasyonuna benzerdir; ancak daha erken yaşta gelişmeye eğilimlidir. BAV'a bağlı gelişen AD'nda aort kapak değişimi, triküspid aort kapağı olan kişilere göre 5 ile 10 yıl daha erken gerekmektedir (98). BAV ilişkili AD histopatolojik olarak, lipid birikimi, neoanjiyogenez ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu olan triküspid aort kapak darlığı ile benzerdir (76).

İntrauterin dönemde, fetüste ciddi aort darlığı olsa bile fetüs yaşayabilir. Ancak bu bebekler doğumdan sonra hemodinamik bozulma açısından risk altındadır (99). Keane ve ark. çalışmasında sol ventrikül-aort pik gradienti 50 mmHg üzerinde olan çocuklarda ciddi kardiyak olay riski her yıl için %1.2 olarak bildirilmiştir (100).

Erken çocukluk döneminde daha az kapak tutulumu olan çocuklarda bile hastalık ilerleme gösterebilmektedir. Pachulski ve ark. çalışmasında hafif aort darlığı olan çocukların % 20'sinde 30 yıllık takipte hafif hastalık geliştiği görülmüştür ve gradiyenti <25 mmHg olan çocukların % 20'si takipte cerrahi müdahale geçirmiştir. Bu çalışmada AD hastalık ilerlemesinde esas belirleyicinin yaş olduğu gösterilmiştir (101).

2.1.10.2. Aort yetmezliği

BAV tanılı hastaların takibi süresince %47 ile %64 arasında değişen sıklıklarda ve çeşitli düzeylerde AY geliştiği gösterilmiştir (28). Orta ya da önemli düzeyde AY sıklığı

%13 ile %32 arasında gösterilmiştir; bu düzeydeki AY'ler hastaların cerrahi girişimlerine sebep olabilmesi, klinik gidişatını etkilemesi, geç dönemde gelişebilecek kardiyak olaylar açısından önemlidir (28).

BAV tanılı hastalar içerisinde önemli AD ortalama 54 yaşta gelişirken AY ortalama 45 yaşta ortaya çıkmaktadır (102). BAV'lı çocuklarda AY oluşma mekanizması aberran kapakçık dokusu bulunması, aort kapak prolapsusu, İE, AK, aort kökü dilatasyonu veya balon valvüloplasti işleminin operasyon sonrası komplikasyonu olabilmektedir (7),(76). Sabet ve ark. aort kapak değişimi operasyonu olan BAV hastaların cerrahi olarak çıkarılan kapakların patolojik olarak incelenmesini içeren bir çalışmada sadece %13'ünün izole AY'ye sahip olduğu gösterilmiştir (103).

Fernandes ve ark. çocuk ve adolesan çağıdaki BAV hastalarıyla yapılan çalışmada R-NF BAV tipinin diğer BAV kapak morfolojisi tiplerine göre AY ile daha sık ilişkili olduğu gösterilmiştir (97).

2.1.10.3. Aort darlığı ve aort yetmezliği birlikteliği

BAV hastalarında önemli AD ve AY'nin birlikteliği sık görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda önemli AD ve AY birlikteliği %1 ile %3 oranları arasında bulunmuştur (102),(104).

Egbe ve ark. orta düzeyde AD ve AY tanısı olan 251 hasta ile yapılan çalışmada ise BAV sıklığı %38 bulunmuştur, bu popülasyon cinsiyet ve yaş olarak eşleştirilmiş önemli AD hastalarıyla kıyaslandığında benzer düzeyde olumsuz klinik sonuç görülmüş ve sadece orta düzey veya orta düzey AY hastalarıyla kıyaslandığında belirgin şekilde daha kötü klinik sonuçlar ile seyretiltikleri görülmüştür (105).

Russo ve ark. yaptığı çalışmada kapak morfolojisi tipi ile AD, AY sıklığı ya da AD ve AY birlikteliği arasında ilişki görülmemiştir (106).

2.1.10.4. Aortopati

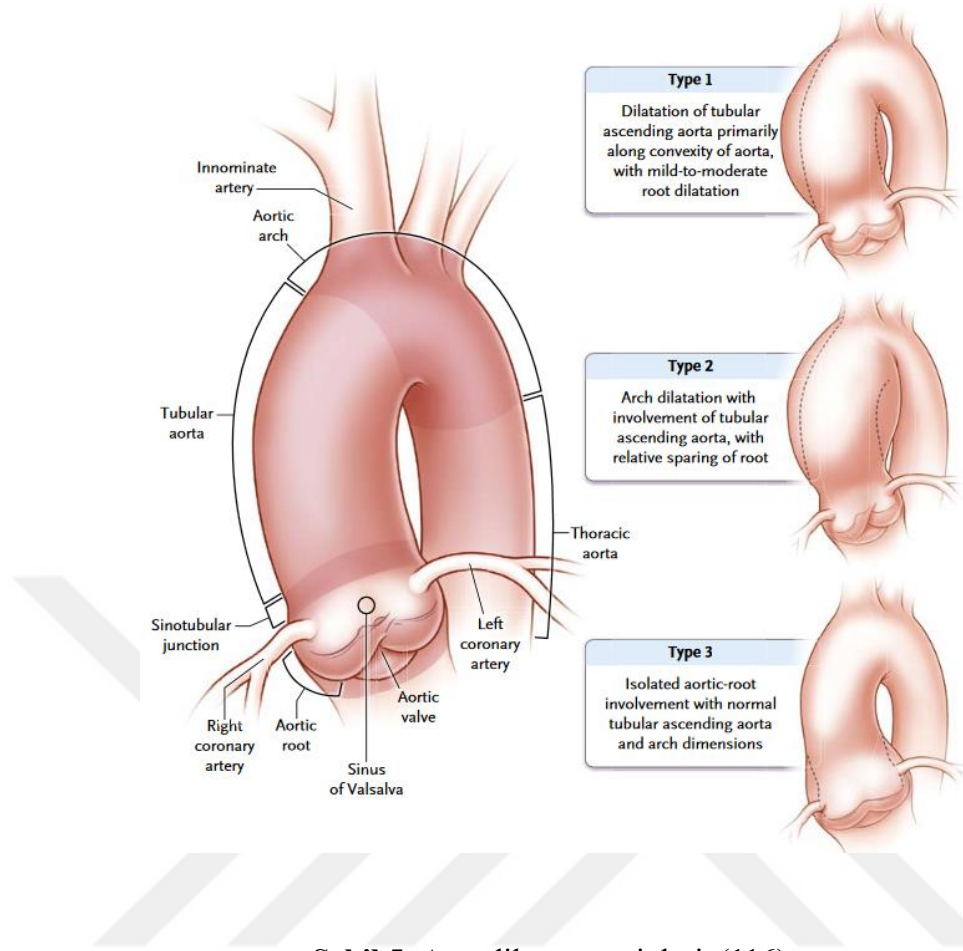
BAV hastalığı çıkan aortun ve aort kökünün dilatasyonu ile sıkça ilişkilendirilir, aorttaki bu patolojilere aortopati adı da verilir (107). Aorttaki bu dilatasyonlar sonucunda anevrizma ve diseksiyon ortaya çıkabilmektedir. Dilatasyonlarla çocukluk döneminde karşılaşılabılır. Holmes ve ark. dilatasyonların erken dönemde tespit edilmesi sayesinde olumsuz klinik sonuç öngörüsünde bulunulabileceği öne sürmektedir (108). Morgan-

Hughes ve ark. çalışmasında triküspit aort kapaklılar ile kıyaslandığında BAV hastalarında aort çapları genellikle daha geniş saptanmıştır (109). Dilatasyon progresyonu ile ilişkili olarak ilk öne çıkan faktör yaştır; kapak morfolojisi ve kapak disfonksiyonu diğer önemli faktörlerdir (110),(111). Aydın ve ark. çalışmasında kapak disfonksiyonu olmadan aort anevrizması geliştiği gösterilen %5'lik bir hasta popülasyonu olduğu da dikkat çekmektedir (112).

Tarihte BAV ile ilişkili aortopatinin mekanizmasını açıklamaya yönelik pek çok teori ortaya atıldığı görülmektedir. 1928 yılında Abbott BAV, AK ve aort duvarı zayıflığının ortak bir gelişimsel anormallikten kaynaklanabileceğini öne sürmüştür (17). 1972 yılında McKusick BAV'ı vasküler sistemdeki gelişimsel bir defektin klinik olarak değişken düzeydeki belirtisi olarak tanımlamıştır (18).

Masri ve ark. çalışmasında BAV ile ilişkili aortopati sıklığı %40 olarak belirlenmiştir (102). Michelena ve ark. çalışmasında genel popülasyonla kıyaslandığında BAV hastaları 86 katı proksimal aort dilatasyonu ve 8 katı aort diseksiyonu geliştirme oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (64). En çok korkulan komplikasyon, öncelikle yüksek mortalite oranına ile ilişkilendirilen aort diseksiyonudur. ancak bu komplikasyonun gerçek insidansı tartışılmaktadır. Kim ve ark. çalışmasında erişkin BAV hastalarının aort diseksiyonu veya rüptürü sıklığı hasta yılı başına %0.4 saptanmıştır (113). BAV hastalarında aort diseksiyonu, tipik olarak çıkan aortu etkilemektedir; ancak BAV'a AK eşlik ettiğinde inen aort diseksiyonu sıklığının arttığı bildirilmiştir. Literatürde çocuk BAV hastalarında diseksiyon vakası bildirilmemiştir (114). Oliver ve ark. AK hastalarında aortik komplikasyonların risk faktörlerinin incelendiği çalışmasında inen aort anevrizması görülen hastaların oranı %73 bulunmuştur (115).

BAV hastalığının aort dilatasyonu 3 tipe ayrılmıştır. Tip 1 aort kökü, çıkan aort ve proksimal aortik ark parçalarını içeren dilatasyonu, tip 2 görece normal aort kökü varlığında tübüler çıkan aort dilatasyonu, tip 3 izole aort kökü dilatasyonu olarak tanımlanmıştır (Şekil 5) (116).



Şekil 5: Aort dilatasyon tipleri (116).

Dilatasyon tipi ile kapak morfolojisi, cinsiyet ve valvüler disfonksiyon ilişkilendirilmiştir. R-LF tipi aort kökü dilatasyonu (tip 3) ile ilişkilendirilirken R-NF tipi çıkan aort dilatasyonu (tip 2) ile ilişkilendirilmiştir (117),(118). Roman ve ark. çalışmasında AY ile anüler, sinüs valsvalva ve çıkan aortu içeren yaygın dilatasyon (tip 1) ilişkilendirilirken orta veya önemli AD ile sadece çıkan aort dilatasyonu (tip 2) ilişkilendirilmiştir (119).

Güncel olarak BAV ve aortik dilatasyon ilişkisini açıklamakta altta yatan genetik yakınlık ve hemodinamik etkileşim öne çıkan iki teoridir. Gen mutasyonları sadece BAV gelişimine neden olmayıp ayrıca kapaktaki kalsiyum birikimini arttırmakta etkili olabileceği öne sürülen bir mekanizmadır. Paloschi ve ark. yaptığı çalışmada BAV hastalarının aortlarında TGF- β yolağının triküspit yapıdaki kapağa sahip aortlara göre düzensiz çalışabileceği öne sürülmüştür (120).

BAV hastalarının çıkan aortunda matriks metalloproteazların aktivite artışı ve fibrillin-1 ekspresyonunun azalması sonucunda kollajen düzeyini azalması, valvüler düz kas hücrelerinin azalması ve elastikiyetin bozulması gelişir. Bunun sonucunda henüz aortik dilatasyon oluşmadan çıkan aort yüzeyinin dışbükey şekilde biçimlenmesine ve valvüler yüzey bozulma yatkınlığına neden olmaktadır (121). Çıkan aorttaki bu değişim aynı alandaki yüzey geriliminin dengesiz dağılımına yol açmakta, bunun sonucunda matriks metalloproteazların aktivite artışı ve valvüler düz kas hücrelerinin apoptozisini daha da belirginleştirmektedir (122),(123). Della Corte ve ark. çalışmasında BAV hastalarının çıkan aortlarında kardiyak MR ile tanımlanan aort akış anormalliklerine ek olarak akış anormalliği ile uyumlu asimetrik bir histolojik anormallik paterni ve homojen olmayan biyomoleküler dağılımı gözlemlenmiştir (124).

2.1.10.5. İnfektif endokardit

İE; kapak hasarı sonucunda önemli AY gelişimine ya da doğrudan kapak perforasyonuna yol açabilen önemli bir komplikasyondur (125). Gelişmiş ülkelerde ARA hastalığının insidansının azalmasıyla BAV İE gelişimi için en önemli kardiyak risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (2). Lamas ve ark. çalışmasında ağız florasında bulunan Viridans streptokoklar %42 oranla İE etyolojisinde en sık görülen mikroorganizmalar olarak tespit edilmiştir (2).

BAV hastalarında İE sıklığı eski otopsi serilerinde %10 ile %30 arasında gözlenmiştir (126). Siu ve ark. bu serilerdeki İE insidansı yüksekliği raporlama yanlılığı nedeniyle oluşmuş olabileceğini öne sürmektedir (125). Michelena ve ark. tarafından yapılan normal kapak fonksiyonuna sahip 212 erişkin BAV hastasının doğal seyrinin incelenmesi çalışmasında İE insidansı 10000 hasta için yılda 10 bulunmuştur (104).

BAV'da İE antibiyotik profilaksisi tartışmalı bir konudur. Güncel ACC/AHA rehberinde öncesinde endokardit öyküsü olmadığı sürece basit BAV hastalarında endokardit profilaksisinin yapılmasını artık önermemektedir (70). Ancak BAV'ın triküspit hastalara göre daha yüksek İE insidansından endişe eden ya da endokardit profilaksisine alışkın olan bazı klinisyenler halen antibiyotik profilaksisi önermektedir (127).

2.1.10.6. Sol ventrikül disfonksiyonu

LV disfonksiyonu ile BAV ilişkisi net olarak aydınlatılamamıştır. BAV hastalarında görülen hemodinamik anormallik ya da TGF- β , NOTCH ve Matriks Metalloproteaz genlerinin mutasyonlarının LV fonksiyonlarında bozulmaya neden olarak hipertrofi veya fibroze kadar uzanabilen LV yeniden yapılanmasının nedeni olabileceği düşünülmüştür (128).

Grotenhuis ve ark. çalışmasında AD gelişmemiş BAV hastalarının LV hipertrofisine yatkın olduğu ortaya konulmuştur; bu ilişkinin BAV hastalarında histopatolojik düzeyde gelişen aort duvar patolojisiyle ortaya çıkan anormal aort duvar elastisitesi sonucunda aort kapak ve LV fonksiyonuna negatif etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür (129).

Demir tarafından yapılan çalışmada önemli aort kapak disfonksiyonu olmayan, BAV tanılı erişkin 35 hasta kontrol grubu ile kıyaslandığında LV sistolik ve diyastolik fonksiyonun belirgin derecede bozulduğu gösterilmiştir (130).

Somerville ve ark. BAV ile hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) birlikteliğini ilk olarak 1968 yılında tanımlanmıştır (131). Padang ve ark. çalışmasında HKMP tanılı hastalarda %0.9 oranında BAV eşlik ederken; BAV tanılı hastalarda %0.4 oranında HKMP eşlik ettiği görülmüştür (132).

Treibel ve ark. yaptığı çalışmada diğer aort kapak morfolojilerinin yanı sıra %28 kadarında BAV tanısı olan önemli AD tanılı hastalarda kardiyak fibrozis incelenmiştir; AD olmayan normal popülasyon ile karşılaştırıldığında doku biyopsisi örneklerinde kollajen volüm fraksiyonunun subendokardiyumda azaldığı ve endokardiyumda arttığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda bazı BAV hastalarında endokardiyal fibrozisin bulunabileceği düşünülebilir (133).

Dweck ve ark. Kardiyak MR ile AD tanılı hastalarda LV adaptasyonunun incelendiği çalışmasında 6 tip LV adaptasyon modeli tanımlanmıştır; bunlar normal ventriküler, konsentrik yeniden yapılanma, asimetric yeniden yapılanma, konsentrik hipertrofi, asimetric hipertrofi ve LV dekompanseasyondur. Bu çalışmada LV adaptasyon tipi ve hipertrofi derecesi ile BAV kapak morfolojisi tipi arasında ilişki bulunamamıştır (134).

2.1.11. TEDAVİ

BAV hastalığının doğal seyri esnasında gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle ilaç tedavisi ya da cerrahi tedavi endikasyonu doğabilmektedir. BAV hastalığında önemli düzeyde AD ya da AY olmaksızın aort dilatasyonu varlığı durumunda cerrahi tedavi öncesinde ilaç tedavisi ile yakın takip yapılması önerisi rehberlerde bulunmamasına rağmen güncel konsensus tarafından önerilmektedir (135). BAV aortopatisinin cerrahi tedavi dışındaki dikkatli takibi kan basıncının kontrol altına alınmasının yanı sıra ilaç tedavileri ve ilaç dışı önlemler ile kardiyovasküler riskin azaltılmasını içermektedir (136).

2.1.11.1. İlaç tedavileri ve ilaç dışı tedavi seçenekleri

Antihipertansif tedavide öne sürülen temel mekanizma; arteriyal basıncı azaltarak anevrizmatik aort bölgesine mekanik basıncı azaltmaktır. BAV ilişkili aortopatide medikal tedavi önerileri ilk olarak MFS ilişkili aortopatinin ilaç profilaksisi ve tedavisi çalışmalarının yorumlanması sonucunda ortaya konulmuştur (137).

Beta-bloker (BB) tedavisinin MFS ilişkili aortopatiye faydası tartışmalı bir konudur. Shores ve ark. 1994 yılında yaptıkları çalışmada BB tedavisiyle MFS hastalarında aort dilatasyonunun yavaşladığı gösterilmiştir (138); Gersony ve ark. 2007 yılında yaptıkları bir meta-analiz çalışmada ise BB tedavisinin MFS hastalarına klinik faydasının olmadığı gösterilmiştir (139). Allen ve ark. erişkin BAV hastalarında BB tedavisinin aortik kan akışına etkisinin araştırıldığı 2016 yılında yapılan çalışmada BB kullanan ve kullanmayan hastalar arasında aort duvarı yüzey geriliminde anlamlı farklılık bulunmamıştır; bu çalışma BB tedavisinin BAV aortopatisine faydası konusundaki şüpheleri arttırmaktadır (140).

Nagashima ve ark. çalışmada MFS hastalarının medial dejenerasyonlu aortlarında tip 2 anjiotensin reseptör ekspresyonu ve anjiotensin 2 konsantrasyonunda artış olduğu ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ) kullanımının vasküler düz kas hücre apoptozisini azalttığı gösterilmiştir (141). Yetman ve ark. MFS hastalarında ACEİ ile BB kullanımının kıyaslandığı çalışmada ACEİ kullanan grupta BB kullanan gruba göre aort sertlik indeksi ve aort kökü genişleme hızında belirgin düşüş olduğu gösterilmiştir (142).

Brooke ve ark. çocuk MFS hastalarında yaptığı çalışmada anjiotensin 2 reseptör blokleri (ARB) olan losartan kullanımının aort dilatasyon hızında düşüş sağladığı

gösterilmiştir (143). Sellers ve ark. yaptığı hayvan deneyi çalışmasında losartan tedavisinin aort kökü dilatasyonunu inhibisyon etkisinin anjiotensin 2 reseptör tip 1'in antihipertansif etkinliğinden daha çok anjiotensin 2 reseptör tip 2'nin koruyucu endotelial fonksiyon etkinliğinden kaynaklandığını düşündürmektedir (144).

BAV aortopatisinde BB tedavisi yerine ACEİ veya ARB tedavilerinin tercih edilmesini destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (145).

Mevcut rehberler hipertansiyonlu BAV hastalarında BB veya ARB kullanımını önermektedir (146),(147). Yapılan çalışmalarda antihipertansif tedavi ile aort dilatasyonu ve aort diseksiyonu mekanizmasında yer alan TGF- β aktivasyonu ve sinyal yolağının baskılanabileceği öne sürülmüştür (148),(149). BB ve ARB tedavilerinin birlikte kullanımı ile tedavide sinerjistik etkinlik gösterilememiştir (150),(151). Mevcut literatürdeki kanıtlar BAV hastalarında tansiyon kontrolünü yapılmasını desteklemesine rağmen rehberlerde hedef tansiyon değeri gösterilememiştir (147),(152).

3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A redüktaz inhibitörü (Statin) tedavisi güncel rehberlerde belirtilmemesine rağmen çeşitli çalışmalarda BAV'da statin tedavisinin çıkan aort dilatasyonunu azaltabileceği gösterilmiştir (153),(154). Statin tedavisinin matriks metalloproteaz ekspresyonunu azaltması ve endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini artırması etkileriyle çıkan aort dilatasyonunu azalttığı düşünülmektedir (155),(156).

Risk azaltmaya yönelik ilaç tedavisi dışı yaklaşımlar BAV aortopatisi olanlarda dikkatli takip sürecinin bir parçası olmalıdır. İlaç dışı öneriler arasında tuz alımının sınırlandırılması (hipertansiyonu azaltmak için), doymuş yağ oranı düşük diyet, uygun şekilde biçimlendirilmiş egzersiz ve sigarayı bırakma ya da sigara dumanı maruziyetini ve obeziteyi engelleme yer almaktadır (147).

Aort dilatasyonu olan çocuklarda yoğun fiziksel egzersizin veya rekabetçi sporlara katılımın aortopatinin doğal seyri üzerinde olumsuz rolü olabileceği ve dolayısıyla aort diseksiyon riskini artıracak endişesi vardır (157). Yoğun ağırlık kaldırma ya da valsalva manevrasının geçici hipertansiyon etkisi ile aort diseksiyonuna neden olabileceği öne sürülmektedir (158). Onarılmış aort diseksiyonu öyküsü olan hastaların valsalva manevrası içeren yoğun ağırlık kaldırma, itme egzersizlerinden kaçınması önerilmektedir (146).

Güncel rehberlere göre BAV hastalarında egzersiz kısıtlaması endikasyonları: (1) aort kökü dilatasyonu, (2) çıkan aort dilatasyonu, (3) orta ya da önemli derecede AD, (4) önemli AY (5), LV dilatasyonu (6), azalmış kısalma fraksiyonu olarak sıralanabilir (159),

(160), (161). Ancak güncel rehberler erişkin hasta popülasyonu temel alınarak oluşturulmuş olması nedeniyle pediatrik popülasyona uygulanması tartışmalıdır; Baleilevuka-Hart ve ark. çalışmasına göre çocuk BAV hastalarında erişkin rehberlere bağlı kalınması halinde hasta popülasyonunun üçte birinden fazlasının rekabetçi spor aktivitesi kısıtlanmış olacaktır; bu nedenle çocuk BAV hastalarına özgü rehber çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır (162). Güncel ACC rekabetçi spor rehberine göre, önemli düzeyde AD veya AY olmayan ve aort kökü dilatasyonu olmayan BAV hastalarına rekabetçi spor kısıtlaması önerilmemekte, aort kökü dilatasyonu olan BAV hastalarına ise sadece düşük yoğunluklu rekabetçi sporların yapılması önerilmektedir (163). Güncel Spor Katılımına Yönelik İtalyan Kardiyoloji Rehberi (COCIS) önerisine göre; aort kapak disfonksiyonu olmayan ve normal aort çaplarına sahip çocuklarda ve ergenlerde BAV rekabetçi spor yapılması için engel oluşturmamaktadır (164). Monda ve arkadaşlarının fiziksel olarak aktif ve sedanter olarak iki gruba ayrılan BAV tanılı çocukların iki yıllık takipte aort çaplarının dilatasyonunu izlediği çalışmasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (165).

2.1.11.2. Cerrahi tedavi

Aort kapağı disfonksiyonu %16 ile % 68 arasında sıklıklarda görülen ve aort kapak onarımı ya da değişimiyle sonuçlanan en önemli BAV komplikasyonudur. Masri ve ark. yaptığı 2326 erişkin BAV tanılı hastayı içeren meta-analiz çalışmasında %28 oranında hastanın aort kapak onarım ya da değişim cerrahisi geçirdiği görülmüştür; en sık cerrahi sebebi AD'dir (28).

Konjenital AD veya önemli AY olan pediatrik hastalarda valvüloplasti ilk tedavi seçeneğidir. Valvüloplasti, balon valvüloplasti veya cerrahi aort kapak valvüloplastisi olarak yapılabilmektedir (166).

2.1.11.2.1. Balon valvüloplasti

Balon valvüloplasti, ilk olarak 1983'te Lababidi tarafından tanımlanan palyatif bir stratejidir (167). Balon valvüloplasti, cerrahi ihtiyacını ertelemek için transvalvüler gradiyenti azaltma amacına sahiptir (168). Çocuklar hızlı büyüyen bir popülasyon oldukları için protez kapakla aort kapak değişimi yapmak genellikle pratik değildir.

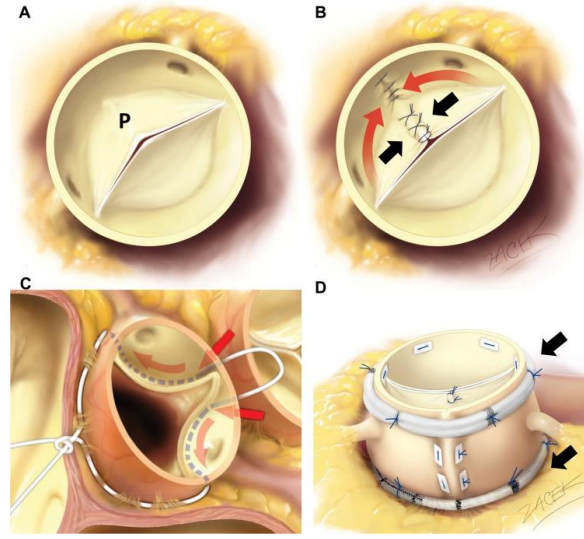
Çocuklarda çoğunlukla kapak kalsifikasyonu olmaması nedeniyle balon valvüloplasti mümkündür ve tercih edilen yönetim stratejisidir (135).

Balon valvüloplastinin ana komplikasyonu ikincil AY'dir; büyük boyutlu balonlar kullanıldığında risk arttığından, balon/anülüs oranı 0,9'un altında olacak şekilde balon kateter seçilmesi önerilmektedir (169). Diğer komplikasyonlar; giriş yeri yaralanmaları, inme, ritm bozuklukları, aort kapak yırtılması ve miyokardiyal perforasyonu içermektedir (170). Önceden AY var olmayan hastalarda hafif düzey üstü AY gelişmemesi veya önceden varolan AY'nin kötüleşmemesi ile birlikte transvalvüler gradiyentin azaltılması sağlandığında prosedür başarılı kabul edilmektedir (169).

Hill ve arkadaşlarının konjenital AD'de balon valvüloplasti veya cerrahi aort kapak valvüloplastisi operasyonlarını karşılaştıran meta-analiz çalışmasında gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir; bununla birlikte bebekler ve çocuk alt gruplarında balon valvüloplasti sonrasında 10 yılda daha yüksek yeniden cerrahi oranı (Balon valvüloplastide %54 iken cerrahi aort kapak valvüloplastide %27) dikkat çekmektedir (171). Rosenfeld ve arkadaşlarının çoğunluğu BAV hastalarını içeren, genç erişkin AD hastalarının balon valvüloplasti sonrasında takibi çalışmasında hastaların %50'sinin 38 ay sonunda aort kapak cerrahisi olması gerekmiştir (172).

2.1.11.2.2. Aort kapak ve aorta cerrahisi

Cerrahi aort kapak değişimi daha ileri cerrahi müdahale, sınırlı greft süresi ve hasta büyüdükçe yeniden boyutlandırma ihtiyacı ile ilişkili olduğu için aort kapak onarımı çocuk hastalarda daha çok tercih edilen yaklaşımdır. Aort kapak onarımı için komissürotomi, yaprakçık uzatma, subkommissural aort kapak anüloplastisi ve yama rekonstrüksiyonu dahil olmak üzere çeşitli teknikler mevcuttur (Şekil 6) (166).



ŞEKİL 6: BAV onarımında cerrahi teknik (A) Yapışık uçta prolapsus (P) bulunan BAV. (B) Yapışık kuspun sarkmasını düzeltmek için merkezi plikasyon dikişleri uygulanır (siyah oklar). Sütürler kuspun orta kısmına yerleştirilir. Aort duvarının plikasyonu yoluyla yapışık sinüsün çapı azaltılır, böylece komissürler daha simetrik bir konfigürasyona getirilir (kırmızı oklar) (C) Kökün bazal seviyesine, yani fonksiyonel aort anülüsüne sütür yerleştirilir. (D) Alternatif olarak, halkayı stabilize etmek için harici bir bant anüloplasti kullanılabilir (alt ok). Sinotübüler bileşkeye (üst ok) ikinci bir bant yerleştirilmiştir (173).

BAV cerrahisi son yirmi yılda hızlı bir şekilde gelişmiştir. Bu gelişmede güncel cerrahi teknikte aort kökünün tüm bileşenlerine eş zamanlı yaklaşılması etkili olmuştur. Sonuç olarak, BAV onarımının uzun vadede kalıcı sonuçlarının sağlanması ve aort kapak değişiminin önceki döneme göre daha da ertelenmesi mümkün olmuştur (174).

Aort kapak değişimi başlıca biyoprotez kapak değişimi, mekanik kapak değişimi, Ross operasyonu, Ozaki operasyonu olarak yapılabilmektedir.

Biyoprotez kapakları, genel olarak daha düşük dayanıklılık ile birlikte erken kalsifikasyon ve dejenerasyona sahiptir. Boyut kısıtlamalarının olması kullanım alanlarını da kısıtlamaktadır; bu nedenle, yenidoğan hastaların doku kapak değişimi için uygun olma olasılığı düşüktür (166).

Çocuklar hızlı büyüyen bir popülasyon oldukları için mekanik kapakların tekrar değişim gereksinimi artmaktadır; bu nedenle mekanik kapak değişimi yapmak genellikle pratik değildir. Mekanik kapakların kullanımı genel olarak bağ dokusu bozuklukları olan ve doğal pulmoner kapağın Ross prosedürü için aort pozisyonuna yerleştirilmesinin uygun

olmadığı çocuklar için tercih edilebilir. Protezleri yerleştirebilmek için anülüs kökünün genişletilmesi gerekmektedir (166).

Mekanik kapak ile değişimde, doku kapak ile değişimden farklı olarak artmış tromboemboli riski ve uzun süreli antikoagülasyon ihtiyacı bulunmaktadır. Alsoufi'nin yaptığı meta-analiz çalışmasında mekanik kapak değişimi olan çocukların 15 yıllık sağkalımının %75 ile %88 olduğu gösterilmiştir (175).

Lupinette ve ark. aort kapak değişimi yapılan biyoprostetik kapak alıcılarıyla mekanik kapak alıcılarını karşılaştırdığı çalışmasında mekanik kapak alt grubunda en sık görülen komplikasyonun subvalvüler darlık olduğu bulunmuştur. Bu durum, kalbin büyümesi sonucunda mekanik kapağın uygun şekilde çalışma kapasitesinin aşılmasına bağlı subvalvüler alanda doku eki oluşumuyla açıklanabilir; bunun sonucunda yeniden operasyon gereksinimi riski artmaktadır (176).

İlk olarak 1967 yılında Donald Ross tarafından tanımlanan Ross operasyonu, pulmoner kapağın aort kapak pozisyonuna otogreft transplantasyonunu ve bir homogreft ile sağ ventrikül çıkış yolunun rekonstrüksiyonunu içermektedir (177). Çocuk hastalarda, Ross operasyonu, mortalite ve tekrar cerrahi ihtiyacı olmaması açısından orta ve uzun vadeli mükemmel sonuçlar göstermiştir; aort kapak değişim cerrahisi için altın standart olarak gösterilmektedir (178). Ivanov ve ark. tarafından yapılan çalışmada Ross operasyonu sonrası %1.3 erken dönemde ölüm oranı, %90 10 yılda tekrar cerrahi ihtiyacı olmama oranı bildirilmiştir (179). Ross operasyonu ayrıca otogreftin çocuk hastalarla birlikte büyüebilmesi ve antikoagülan kullanım ihtiyacının olmaması avantajlarını taşımaktadır (114). Öte yandan, Ross operasyonu, küçük çocuklarda pulmoner kapağın homogreft ile değişimi sonucunda, tek kapak hastalığını iki kapak hastalığına dönüştürmektedir. Siddiqui ve ark. büyümekte olan çocuklarda aort kapak onarımının tercih edilmesini ve Ross operasyonunun bebeklik döneminden sonraki dönemlere, mümkünse yetişkinliğe ertelenmesini önermektedir (180).

Ozaki operasyonu (aort kapak neoküspidalizasyonu), aort kapak yaprağının otolog perikardın kesilmiş parçaları ile değiştirilmesini içermektedir; operasyon sonrasındaki 10 yılda kümülatif AY gelişim sıklığı %7.3 olarak gösterilmiştir (181). Ozaki operasyonu ilk olarak erişkin hastalar için uygulanmıştır; Baird ve ark. ise aort halkası ve aort kök boyutu modifikasyonu yaparak operasyonu çocuk hastalara uyarlamıştır (182). Ozaki operasyonu;

AY veya AD olan ve Ross prosedürünün önerilmeyeceği bağ dokusu hastalıklarına ikincil olarak aort kapak hastalığı olan hastalar için bir seçenek olmaya devam etmektedir (166).

BAV ilişkili aortopati takibinde en önemli klinik karar, cerrahi müdahalenin uygun zamanlamasıdır. Medikal tedavi ile dikkatli takibe devam etme riski cerrahi müdahale riskini aştığı anda cerrahi önerilmelidir. Özellikle aort diseksiyonu gibi hayatı tehdit edici aort komplikasyonlarını önlemek için profilaktik aort onarımı önerilmektedir (147).

BAV aort kapak cerrahisi sırasında çıkan aort dilatasyonu dikkate alınmalıdır. Mevcut erişkin rehberinde, aort kapak cerrahisi (onarım veya değiştirme) planlanıyorsa, çapı > 45 mm olan durumlarda çıkan aort değişimi önermektedir (135). Çıkan aort hafif dilate bile olsa kapak cerrahisi ile eş zamanlı aort cerrahisinin BAV onarımının dayanıklılığı arttırdığı gösterilmiştir (174). Çocuk BAV popülasyonunda aort segmentlerinin dilatasyonuna erişkinlerden farklı olarak Z skoru ölçeği kullanılarak karar verilmektedir.

Anüler aort dilatasyonu, BAV'da AY'nin ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. >25 mm aort anülüs çapı zorunlu aort anüloplastisi için sınır olarak kabul edilmektedir (174).

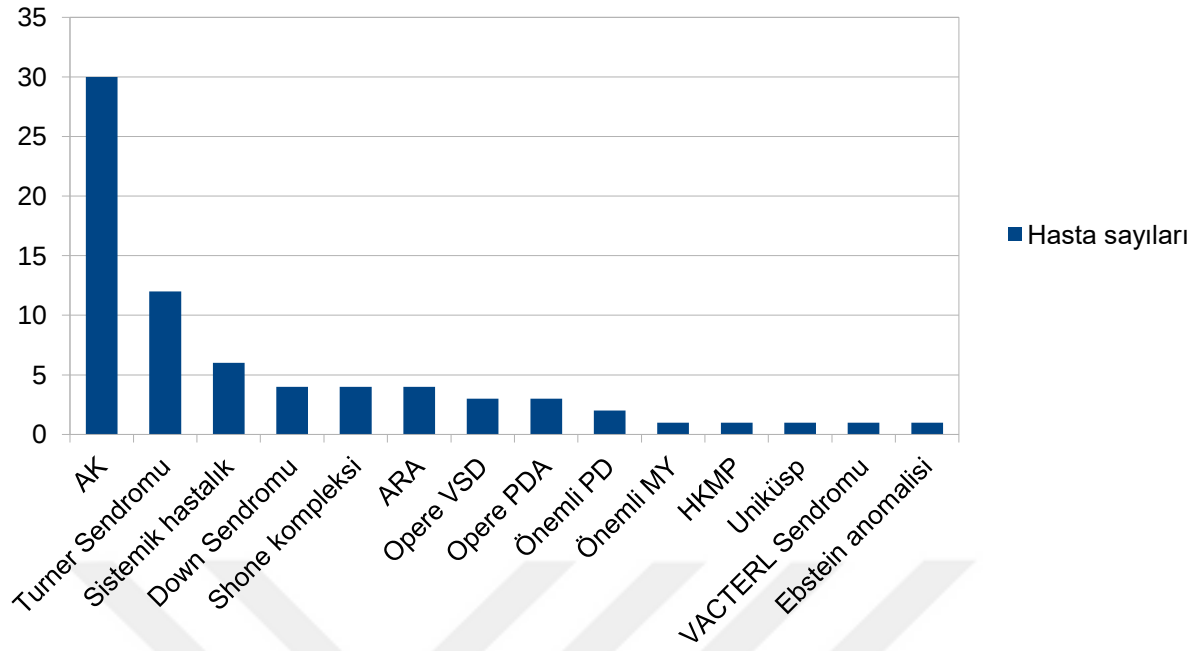
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2005 - Ağustos 2022 tarihlerinde, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda takip edilen BAV tanısıyla kaydedilmiş 343 hasta retrospektif kohort yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Hastalara ait bilgiler hasta dosyaları, hastane otomasyon programı (Nucleus uygulaması) kapsamındaki tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir. 252 hastanın transtorasik ekokardiyografi verisi çalışmada kullanılmak üzere alınmıştır.

Çalışmaya izole BAV tanısıyla takip edilen, 0 ile 18 yaş arasında hastalar dahil edildi. Aort koarktasyonu, Shone kompleksi, geçirilmiş Kawasaki hastalığı, akut romatizmal ateş (ARA), Turner Sendromu, Marfan Sendromu, Ehlers-Danlos Sendromu gibi genetik bozukluklar, mukopolisakkaridoz gibi metabolik hastalıklar, kronik sistemik hastalıklar veya önemli ek kardiyak hastalıkları [Küçük atriyal septal defekt (ASD), küçük müsküler ventriküler septal defekt (VSD), patent duktus arteriosus (PDA), patent foramen ovale(PFO) hariç olmak üzere] olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Dışlama kriterlerine uygun olarak, Shone kompleksi tanılı 4 hasta, Ebstein anomalisi tanılı 1 hasta, VACTERL Sendromu tanılı 1 hasta, Turner Sendromu tanılı 12 hasta ve Down Sendromu tanılı 4 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. BAV tanısının yanı sıra AK tanılı 30 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Uniküsp aort kapağı ile takip edilen 1 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Opere VSD tanılı 3 hasta, opere PDA tanılı 3 hasta, önemli pulmoner darlık (PD) tanılı 2 hasta, önemli mitral yetersizlik (MY) tanılı 1 hasta ve hipertrofik kardiyomyopati (HKMP) tanılı 1 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. ARA tanılı 4 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Önemli sistemik hastalıklarla takip edilen 6 hasta çalışmadan dışlanmıştır. 6 balon valvüloplasti uygulanmış hastanın müdahale öncesi ekokardiyografi kaydı olmaması nedeniyle çalışmamıza dahil edilmemiştir. Retrospektif incelemede BAV tanısıyla kaydedilen 12 hastanın kontrol ekokardiyografi incelemelerinde BAV görülmemesi nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7: Çalışmanın dışında bırakılan hastalar ve dışlama tanıları

Dışlama kriterlerine girmeyen toplam 252 izole BAV tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Müdahale edilmiş izole BAV hastalarının müdahale öncesinde yapılmış ekokardiyografileri çalışmamızda kullanılmıştır. Müdahale edilmiş 12 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. En az bir ekokardiyografisi aort darlık ve aort yetmezliği verilerini içeren 252 hasta ilk ekokardiyografi yaşına göre aort darlık ve aort yetmezliğinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. İki veya daha fazla sayıda geçerli ekokardiyografisi olan 209 hasta aort darlık ve aort yetmezliğinin progresyonunun değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Kapak morfolojisi bilinen 121 hasta kapak morfolojisine göre aort darlığı ve aort yetmezliğinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. En az bir ekokardiyografisi aort kapak morfolojisini ve aort Z skorlarını içeren 120 hasta kapak morfolojisinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Kapak morfolojisi bilinen ve iki veya daha fazla sayıda ekokardiyografisi olan 105 hasta kapak morfolojisine göre aort darlık ve aort yetmezliğinin progresyonunun değerlendirilmesinde kullanılmıştır. İki veya daha fazla sayıda ekokardiyografisi aort kapak morfolojisini ve aort Z skorlarını içeren 91 hasta aort dilatasyonu progresyonunun ve aort Z skorlarının progresyonunun belirlenmesinde kullanılmıştır. En az bir ekokardiyografisi aort anülüsü alan ölçümünü içeren 54 hasta planimetri ölçümünde kullanılmıştır.

Hastaların cinsiyet, biküspit aort kapağı morfolojisi tipi, ilaç kullanımları, ek kardiyak hastalık varlığı, takip süreleri, hastaların A1-A4 çap ölçümlerinin vücut yüzey alanına göre standardize edilmiş Z skorları, var ise aort yetmezliği (AY) veya aort darlığı (AD) dereceleri değerlendirilmiştir.

Aort darlığının şiddeti Doppler anlık tepe sistolik ejeksiyon gradiyenti (PSEG) ölçümüne göre gruplandırılmıştır. 25 mmHg altı çok hafif, 25-49 mmHg hafif, 50-75 mmHg orta, 75 mmHg üstü önemli AD olarak tanımlanmıştır (183).

Aort yetmezliği LV çıkışında lokalize ise hafif, mitral kapağın ön yaprakçığının tepesine kadar uzanması durumunda orta, LV kavitesinin apikal bölümüne kadar uzanması durumunda önemli olarak tanımlanmıştır (184).

Aort anülüs çapı (A1), sinüs valsalva çapı (A2), sinotübüler bileşke çapı (A3), çıkan aort çapının (A4) sistolik olarak ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu rehberine uygun olarak yapılmıştır (185). Hastaların vücut yüzey alanları Haycock ve ark. tarafından tanımlanan formüle göre yapılmıştır (186). Ölçümlerinin hasta vücut yüzey alanına göre değerlendirmesinde Lopez ve ark. tarafından ortaya konulan Z skorları kullanılmıştır (187). Z skoru -2'den küçük bulunan ölçümler normalden küçük, +2'den büyük ölçümler normalden büyük (dilate) olarak değerlendirilmiştir.

Aort dilatasyonunun gruplandırılmasında Verma ve ark. tarafından önerilen sınıflandırma kullanılmıştır. BAV hastalığının aort dilatasyonu 3 tipe ayrılmıştır. Tip 1 aort kökü, çıkan aort ve proksimal aortik ark parçalarını içeren dilatasyonu, tip 2 görece normal aort kökü varlığında tübüler çıkan aort dilatasyonu, tip 3 izole aort kökü dilatasyonu olarak tanımlanmıştır (116).

Aort kapak anülüsü planimetrisi için parasternal kısa eksen ekokardiyografik görüntülemeye kapak komissürleri düzeyinde anatomik kapak alanı ölçüldü; anatomik kapak alanının hasta vücut yüzey alanına bölünmesiyle indekslenmiş anatomik kapak alanı (iAKA) hesaplandı. Sistol esnasında aort kapak orifisinin planimetri ile ölçülmesiyle efektif kapak alanı ölçüldü; efektif kapak alanının hasta vücut yüzey alanına bölünmesiyle indekslenmiş efektif kapak alanı (iEKA) hesaplandı. Rafe olan morfoloji tiplerinde füzyonun olduğu alan, rafe olmayan (True BAV) morfoloji tiplerinde sağ kusp alanı disfonksiyone kapak alanı olarak ölçüldü; disfonksiyone kapak alanının hasta vücut yüzey alanına bölünmesiyle indekslenmiş disfonksiyone kapak alanı (iDKA) hesaplandı. iDKA'nın iAKA'ya bölünmesiyle disfonksiyone kapak alan oranı (DKO) hesaplandı.

Araştırma için; 30 Aralık 2021 tarihinde, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmış olup, proje numarası 2021/282'dir.

3.1. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, *IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)* paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk testi, *Kolmogorov Smirnov testi* ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler median (minimum-maksimum), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık, normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde, iki grup karşılaştırmasında bağımsız gruplarda *T testi*, çok sayıda grup karşılaştırmasında *ANOVA testi* kullanılmıştır, varyansın homojen olduğu durumlarda Post-Hoc test olarak *Tukey's HSD testi*, varyansın homojen olmadığı durumlarda *Games-Howell testi* kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise ikili karşılaştırmalarda *Mann Whitney U testi*, çoklu karşılaştırmalarda *Kruskal-Wallis testi* kullanılmıştır. Kategorik değişkenler *Pearson's kare testi* ve *Fischer's Exact testi* ile incelenmiştir. Bağımlı değişkeni etkileyen parametreler regresyon analizi ile elde edilmiştir. İki yönlü hipotezlerin testi için ise, $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Hastalar

Nisan 2005 - Ağustos 2022 tarihlerinde, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi bölümünde takip edilen 252 BAV tanılı hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamıza 201 erkek (%79.8), 51 kadın (%20.2) hasta dahil edildi. Erkek:kadın oranı 3.95 idi.

En az bir geçerli ekokardiyografi kaydı olan 252 hasta değerlendirildiğinde hastaların tanı esnasındaki ilk ekokardiyografideki ortalama yaş 6.4 yıl (ortalama 6.6 ± 5.2 yıl, aralık 2 gün-17 yaş 9 ay) bulundu. Tablo 2’de ilk ekokardiyografi için yaş grupları gösterilmiştir.

Tablo 2: İlk ekokardiyografi yaş grupları

Yaş grubu	Hasta sayısı	Yüzde
<1 ay	32	12.7
1 ay-1 yaş	24	9.5
1.1 yaş-5 yaş	56	22.2
5.1 yaş-10 yaş	76	30.2
>10 yaş	64	25.4
Toplam	252	100

İki ya da daha fazla ekokardiyografi kaydı olan 209 hastanın ortalama takip süresi 4.8 yıl (ortalama 5.8 ± 4.2 yıl, aralık 2 ay-17 yıl 3 ay) görüldü.

BAV’a eşlik eden ek minör kardiyak hastalıklar

252 hasta içerisinde 240 hastada (%95.2) ek kardiyak hastalık bulunmadığı görüldü. 12 hastada (%4.8) ilave minör kardiyak hastalık görüldü. 5 hastada MVP eşlik ettiği görüldü; bu 5 hastanın 4’ünün takibi boyunca orta düzeyde AY, 1’inin takibi boyunca hafif düzeyde AY eşlik ettiği görüldü. VSD eşlik eden 2 hastanın VSD tipi apikal mükülerdi. ASD eşlik eden 5 hastanın ASD tipi sekundumdu ve küçüktü.

Tanı anında aort darlığı, aort yetmezliği ve aort Z skorları

252 hastanın tanı aldığı anda AD oranının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. Tüm yaş grupları değerlendirildiğinde bütün hastaların %55.5'inde ilk ekokardiyografide AD görülmedi. İlk ekokardiyografide 1 aydan küçük hastaların %6.3'ünde, 1 ay-1 yaş arasındaki hastaların %12.5'inde önemli düzeyde AD görülürken 1.1 yaş-5 yaş arasındaki hastaların %3.6'sında, 5.1 yaş-10 yaş arasındaki hastaların %1.2'sinde, 10 yaş üstü hastaların %4'ünde önemli düzeyde AD görüldü. İlk ekokardiyografi yaş gruplarına göre AD varlığı karşılaştırıldığında 1 aydan küçük hastalarda AD varlığı diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0.029).

Tablo 3: Başlangıç ekokardiyografi yaş grubuna göre AD ağırlığı

Yaş grubu	AD yok	Çok hafif AD	Hafif AD	Orta AD	Önemli AD	Toplam
<1 ay	24 (%75)	1 (%3)	3 (%9.4)	2 (%6.3)	2 (%6.3)	32
1 ay-1 yaş	8 (%33.3)	4 (%16.7)	7 (%29.2)	2 (%8.3)	3 (%12.5)	24
1.1 yaş-5 yaş	28 (%50)	16 (%28.6)	7 (%12.5)	3 (%5.4)	2 (%3.6)	56
5.1 yaş-10 yaş	42 (%55.3)	17 (%22.4)	12 (%15.8)	4 (%5.3)	1 (%1.2)	76
>10 yaş	38 (%59.4)	10 (%15.6)	12 (%18.8)	2 (%3.1)	2 (%3.1)	64
Toplam	140 (%55.5)	48 (%19)	41 (%16.3)	13 (%5.1)	10 (%4)	252

252 hastanın ilk ekokardiyografi yaş grubu göre AY ağırlığı Tablo 4'te gösterilmiştir. Tüm yaş gruplarının tanı anındaki ekokardiyografisi değerlendirildiğinde hastaların %53.6'sında AY görülmemiştir. İlk ekokardiyografi yaş grubuna göre AY varlığı karşılaştırıldığında 1 aydan küçük hastalar ve 1 ay-1 yaş arasındaki hastalarda AY varlığı, 5.1 yaş-10 yaş arasındaki hastalar ve 10 yaş üstü hastalara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.001).

Tablo 4: Başlangıç ekokardiyografi yaş grubuna göre AY ağırlığı

Yaş grubu	AY yok	Hafif AY	Orta AY	Önemli AY	Toplam
<1 ay	28 (%87.5)	3 (%9.4)	1 (%3.1)	0	32
1 ay-1 yaş	18 (%75)	6 (%25)	0	0	24
1.1 yaş-5 yaş	33 (%58.9)	21 (%37.5)	2 (%3.6)	0	56
5.1 yaş-10 yaş	33 (%43.4)	25 (%32.9)	18 (%23.7)	0	76
>10 yaş	23 (%35.9)	28 (%43.8)	13 (%20.3)	0	64
Toplam	135 (%53.6)	83 (%32.9)	34 (%13.5)	0	252

252 hastanın ilk ekokardiyografi yaşına göre kapak disfonksiyonu olmayan, sadece AD olan, sadece AY olan ve AD+AY birlikteliği olan hasta sayıları Tablo 5'te gösterilmiştir. 1 aydan küçük hastaların ilk ekokardiyografilerinde disfonksiyon varlığı diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). Tabloda da görüldüğü üzere yaş arttıkça AY'nin saptanma oranı yükselmektedir.

Tablo 5: Başlangıç ekokardiyografi yaş grubuna göre kapak disfonksiyonu grupları

Yaş grubu	Disfonksiyon yok	Sadece AD	Sadece AY	AD+AY	Toplam
<1 ay	21 (%65.6)	7 (%21.9)	3 (%9.4)	1 (%3.1)	32
1 ay-1 yaş	8 (%33.3)	10 (%41.7)	0	6 (%25)	24
1.1 yaş-5 yaş	18 (%32.1)	15 (%26.8)	10 (%17.9)	13 (%23.2)	56
5.1 yaş-10 yaş	19 (%25)	14 (%18.4)	23 (%30.3)	20 (%26.3)	76
>10 yaş	16 (%25)	7 (%10.9)	22 (%34.4)	19 (%29.7)	64
Toplam	82 (%32.6)	53 (%21)	58 (%23)	59 (%23.4)	252

252 hastanın başlangıçta AD ağırlığına göre başlangıçta AY ağırlığı Tablo 6'da gösterilmiştir. Başlangıçta önemli AD olan 10 hastanın 6'sında (%60) AY görülmedi, 4'ünde (%40) hafif AY görüldü. Hafif düzeyde AD ve orta düzeyde AD olan hastalarda orta düzeyde AY birlikteliği diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$).

Tablo 6: Başlangıçta AD'nin ağırlığına göre başlangıçta AY ağırlığı

Başlangıçta AD ağırlığı	Başlangıçta AY ağırlığı				
	AY yok	Hafif AY	Orta AY	Önemli AY	Toplam
AD yok	82 (%58.6)	48 (%34.3)	10 (%7.1)	0	140
Çok hafif AD	30 (%62.5)	14 (%29.2)	4 (%8.3)	0	48
Hafif AD	13 (%31.7)	13 (%31.7)	15 (%36.6)	0	41
Orta AD	4 (%30.8)	4 (%30.8)	5 (%38.4)	0	13
Önemli AD	6 (%60)	4 (%40)	0	0	10
Toplam	135 (%53.6)	83 (%32.9)	34 (%13.5)	0	252

252 hastanın başlangıçta AY ağırlığına göre başlangıçta AD ağırlığı Tablo 7'de gösterilmiştir. Orta düzeyde AY olan hastalarda hafif düzeyde AD ve orta düzeyde AD birlikteliği diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$).

Tablo 7: Başlangıçta AY ağırlığına göre başlangıçta AD ağırlığı

Başlangıçta AY ağırlığı	Başlangıçta AD ağırlığı					
	AD yok	Çok hafif AD	Hafif AD	Orta AD	Önemli AD	Toplam
AY yok	82 (%60.7)	30 (%22.3)	13 (%9.6)	4 (%3)	6 (%4.4)	135
Hafif AY	48 (%57.8)	14 (%16.9)	13 (%15.7)	4 (%4.8)	4 (%4.8)	83
Orta AY	10 (%29.4)	4 (%11.8)	15 (%44.1)	5 (%14.7)	0	34
Önemli AY	0	0	0	0	0	0
Toplam	140 (%55.5)	48 (%19)	41 (%16.3)	13 (%5.2)	10 (%4)	252

Kayıtlarda biküspit aort kapağı morfolojisi bilgisi bulunan 121 hasta içerisinde en sık görülen morfoloji tipi R-L Füzyon (%47.9) olarak tespit edildi. True BAV morfolojisinde toplam 27 hasta (%22.3) tespit edildi, bu hastaların 26'sı (%96.3) horizontal tipte, 1'i (%3.7) vertikal tipte görüldü. Hastaların kapak morfolojisi tipine göre erkek:kadın oranında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre demografik özellikleri

	R-L Füzyon	R-N Füzyon	L-N Füzyon	True BAV	Toplam	P
Hasta sayısı	58 (%47.9)	33 (%27.3)	3 (%2.5)	27 (%22.3)	121 (%100)	
Erkek	47 (%81)	26 (%78.8)	3 (%100)	23 (%85.2)	99 (%80.8)	
Kadın	11 (%19)	7 (%21.2)	0	4 (%14.8)	22 (%19.2)	
E:K oranı	4.2:1	3.7:1	-	5.75:1	4.5:1	0.777

121 hastada biküspit aort kapağının morfolojisi ile AD varlığı ve ağırlığı arasında korelasyon araştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (P:0.592) (Tablo 9).

Tablo 9: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre başlangıçta AD ağırlığı

Kapak morfolojisi tipi	Başlangıçta AD ağırlığı					
	AD yok	Çok hafif AD	Hafif AD	Orta AD	Önemli AD	Toplam
R-L Füzyon	41 (%70.7)	9 (%15.5)	6 (%10.3)	2 (%3.4)	0	58
R-N Füzyon	18 (%54.5)	10 (%30.3)	5 (%15.2)	0	0	33
L-N Füzyon	2 (%66.7)	0	1 (%33.3)	0	0	3
True BAV	18 (%66.7)	5 (%18.5)	4 (%14.8)	0	0	27
Toplam	79 (%65.3)	24 (%19.8)	16 (%13.2)	2 (%1.7)	0	121

121 hastada biküspit aort kapağının morfolojisi ile AY varlığı ve ağırlığı arasında korelasyon araştırıldığında True BAV tipinde AY birlikteliğinin daha az olduğu, R-N tipinde ise AY birlikteliği daha sık olduğu görüldü (p:0.03) (Tablo 10).

Tablo 10: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre başlangıçta AY ağırlığı

Kapak morfolojisi tipi	Başlangıçta AY ağırlığı				
	AY yok	Hafif AY	Orta AY	Önemli AY	Toplam
R-L Füzyon	35 (%60.3)	19 (%32.8)	4 (%6.9)	0	58
R-N Füzyon	13 (%39.4)	14 (%42.4)	6 (%18.2)	0	33
L-N Füzyon	2 (%66.7)	0	1 (%33.3)	0	3
True BAV	21 (%77.8)	4 (%14.8)	2 (%7.4)	0	27
Toplam	71 (%58.7)	37 (%30.6)	13 (%10.7)	0	121

121 hastada biküspit aort kapağının morfolojisi ile AD ve AY birlikteliği arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.723).

91 hastanın kapak morfolojisi tiplerine göre başlangıç ortalama A1, A2, A3, A4 Z skoru ölçümleri kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 11).

Tablo 11: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre başlangıçta ortalama Z skorları

	R-L Füzyon	R-N Füzyon	L-N Füzyon	True BAV	Toplam	P
Başlangıç ortalama A1 Z skoru*	1.17 ± 1.43	1.34 ± 1.67	0.68 ± 2.84	1.44 ± 1.48	1.27 ± 1.52	0.161
A1 Z skoru >2 olan hasta sayısı	13 (%30.2)	11 (%37.9)	1 (%50)	4 (%23.5)	29 (%31.9)	0.708
Başlangıç ortalama A2 Z skoru*	0.29 ± 1.78	-0.13 ± 1.47	0.96 ± 2.29	0.58 ± 1.68	0.22 ± 1.67	0.471
A2 Z skoru >2 olan hasta sayısı	6 (%14)	1 (%3.4)	1 (%50)	3 (%17.6)	11 (%12.1)	0.146
Başlangıç ortalama A3 Z skoru*	0.32 ± 1.70	0.38 ± 1.54	-1.22 ± 2.53	0.49 ± 1.59	0.34 ± 1.63	0.576
A3 Z skoru >2 olan hasta sayısı	6 (%14)	4 (%13.8)	0	3 (%17.6)	13 (%14.3)	0.919
Başlangıç ortalama A4 Z skoru*	1.87 ± 1.75	2.19 ± 1.85	1.56 ± 2.38	2.24 ± 2.22	2.04 ± 1.86	0.839
A4 Z skoru >2 olan hasta sayısı	21 (%48.8)	16 (%55.2)	1 (%50)	7 (%41.2)	45 (%49.5)	0.837

* Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

Takipte aort darlığı, aort yetmezliği ve aort Z skorlarının seyri

209 hastanın başlangıçta AD'nin ağırlığına göre takipte AD seyri Tablo 12'de gösterilmiştir. AD komplikasyonu görülmeden takibine başlanan hastaların ortalama 4.3 yılda %21.2'sinde çok hafif AD, %7.1'inde hafif AD geliştiği görüldü; orta veya önemli

AD görülmedi. Çok hafif AD ile takibine başlanan hastaların ortalama 5.4 yılda %27.3'ünde hafif AD, %2.2'sinde önemli AD geliştiği görüldü; orta AD görülmedi. Hafif AD ile takibine başlanan hastaların ortalama 5.1 yılda %10.5'inde orta AD geliştirdiği görüldü, önemli AD görülmedi. Orta AD ile takibine başlanan hastaların ortalama 4.2 yılda %44.4'ünde önemli AD geliştirdiği görüldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama 4.7 yıl takip sonucunda 209 hasta içerisinde 53 hastanın (%25.3) AD düzeyinde ilerleme olduğu görüldü.

Tablo 12: Başlangıçta AD'nin ağırlığına göre takipte AD seyri

Başlangıçta AD ağırlığı		Takipte AD seyri					
		AD yok	Çok hafif AD	Hafif AD	Orta AD	Önemli AD	Takip süresi*
AD yok	113	81 (%71.7)	24 (%21.2)	8 (%7.1)	0	0	4.3 ± 3.5
Çok hafif AD	44	0	31 (%70.5)	12 (%27.3)	0	1 (%2.2)	5.4 ± 3.7
Hafif AD	38	0	0	34 (%89.5)	4 (%10.5)	0	5.1 ± 4.4
Orta AD	9	0	0	0	5 (%55.6)	4 (%44.4)	4.2 ± 3.7
Önemli AD	5	0	0	0	0	5 (%100)	4 ± 6.4
Toplam	209	81 (%38.8)	55 (%26.3)	54 (%25.8)	9 (%4.3)	10 (%4.8)	4.7 ± 3.8

* Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

Tanı aldıktan sonra en az bir defa daha ekokardiyografi yapıp takip edilen 209 hastanın başlangıçta AY'nin ağırlığına göre takipte AY seyri Tablo 13'te gösterilmiştir. AY komplikasyonu görülmeden takibine başlanan hastaların ortalama 4.7 yılda %21.3'ünde hafif AY, %3.3'ünde orta AY geliştiği görüldü; önemli AD görülmedi. Hafif AY ile takibine başlanan hastaların ortalama 5.1 yılda %13.3'ünde AY görülmedi, %25'inde orta AY geliştiği görüldü; önemli AY görülmedi. Orta AY ile takibine başlanan hastaların ortalama 4.1 yılda %7.4'ünde hafif düzeyde AY'ye gerileme olduğu görüldü, %14.8'inde önemli AY geliştiği görüldü.

Tablo 13: Başlangıçta AY'nin ağırlığına göre takipte AY seyri

Başlangıçta AY ağırlığı		Takipte AY seyri				
		AY yok	Hafif AY	Orta AY	Önemli AY	Takip süresi*
AY yok	122	92 (%75.4)	26 (%21.3)	4 (%3.3)	0	4.7 ± 3.8
Hafif AY	60	8 (%13.3)	37 (%61.7)	15 (%25)	0	5.1 ± 3.8
Orta AY	27	0	2 (%7.4)	21 (%77.8)	4 (%14.8)	4.1 ± 3
Önemli AY	0	0	0	0	0	
Toplam	209	100 (%47.8)	65 (%31.1)	40 (%19.1)	4 (%2)	4.7 ± 3.7

* Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

209 hastanın başlangıçta AD'nin ağırlığına göre takipte AY seyri Tablo 14'te gösterilmiştir. 209 hastanın %41.6'sında (%28.7 hafif AY, %12.9 orta AY) başlangıçta AY görüldü; ortalama 4.7 yıl takip sonrasında hastaların %52.2'sinde (%31.1 hafif AY, %19.1 orta AY, %2 önemli AY) AY görüldü. Başlangıçta AD komplikasyonu görülmeyen hastaların %35.4'ünde, çok hafif AD olan hastaların %34.1'inde, hafif AD olan hastaların %65.8'inde, orta AD olan hastaların %66.7'sinde, önemli AD olan hastaların %20'sinde başlangıçta AY olduğu görüldü. Ortalama 4.7 yıl takip süresi sonucunda başlangıçta AD komplikasyonu görülmeden hastaların %49.6'sında, çok hafif AD olan hastaların %34.1'inde, hafif AD olan hastaların %76.3'ünde, orta AD olan hastaların %77.8'sinde, önemli AD olan hastaların %40'ında AY olduğu görüldü.

Tablo 14: Başlangıçta AD'nin ağırlığına göre takipte AY seyri

Başlangıçta AD ağırlığı	Başlangıçta ve takipte AY ağırlığı					
	AY yok	Hafif AY	Orta AY	Önemli AY	Toplam	Takip süresi*
AD yok						
Başlangıçta AY	73 (%64.6)	33 (%29.2)	7 (%6.2)	0	113 (%100)	
Takipte AY	57 (%50.4)	43 (%38.1)	12 (%10.6)	1 (%0.9)	113 (%100)	4.8 ± 3.7
Çok hafif AD						
Başlangıçta AY	29 (%65.9)	12 (%27.3)	3 (%6.8)	0	44 (%100)	
Takipte AY	29 (%65.9)	10 (%22.7)	5 (%11.4)	0	44 (%100)	5.3 ± 3.8
Hafif AD						
Başlangıçta AY	13 (%34.2)	12 (%31.6)	13 (% 34.2)	0	38 (%100)	
Takipte AY	9 (%23.7)	8 (%21)	19 (%50)	2 (%5.3)	38 (%100)	4.2 ± 3.5
Orta AD						
Başlangıçta AY	3 (%33.3)	2 (%22.2)	4 (%44.4)	0	9 (%100)	
Takipte AY	2 (%22.2)	3 (%33.3)	3 (%33.3)	1 (%11.1)	9 (%100)	4.5 ± 4.3
Önemli AD						
Başlangıçta AY	4 (%80)	1 (%20)	0	0	5 (%100)	
Takipte AY	3 (%60)	1 (%20)	1 (%20)	0	5 (%100)	1.1 ± 0.8
Toplam						
Başlangıçta AY	122 (%58.4)	60 (%28.7)	27 (%12.9)	0	209 (%100)	
Takipte AY	100 (%47.8)	65 (%31.1)	40 (%19.1)	4 (%2)	209 (%100)	4.7 ± 3.7

* Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

209 hastanın başlangıçtaki disfonksiyon gruplarına göre takipteki disfonksiyon değişimleri Tablo 15'te gösterilmiştir. Hastaların başlangıçta %65.1'inde kapak disfonksiyonu var iken ortalama 5.5 yıl takip süresi sonunda %79.4'ünde kapak disfonksiyonu olduğu görüldü.

Tablo 15: Başlangıçtaki disfonksiyon gruplarına göre takipteki disfonksiyon grupları

Başlangıçta disfonksiyon		Takipte disfonksiyon				
		Disfonksiyon yok	Sadece AD	Sadece AY	AD+AY	Takip süresi*
Disfonksiyon yok	73 (%34.9)	40 (%54.8)	14 (%19.2)	11 (%15)	8 (%11)	5.5 ± 4.2
Sadece AD	49 (%23.4)	0	38 (%77.6)	0	11 (%22.4)	6.1 ± 4.6
Sadece AY	40 (%19.1)	3 (%7.5)	0	27 (%67.5)	10 (%25)	6 ± 3.9
AD+AY	47 (%22.5)	0	5 (%10.6)	0	42 (%89.4)	5.6 ± 4.2
Toplam	209	43 (%20.6)	57 (%27.4)	38 (%18.2)	71 (%34)	5.8 ± 4.2

* Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

BAV morfolojisi bilinen ve iki ya da daha fazla ekokardiyografi kaydı olan 105 hastada morfoloji tipine göre karşılaştırıldığında başlangıçta AD komplikasyonu yok iken takipte AD gelişen toplam 21 hasta (%20) görüldü; R-LF'de 8 (%16), R-NF'de 7 (%23.3), True BAV'da 6 (%27.3) hasta görüldü, L-NF grubunda başlangıçta AD olmayıp takipte AD gelişen hasta görülmedi; gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p:0.535). Başlangıçta AY komplikasyonu yok iken takipte AY gelişen toplam 19 hasta (%18.1) görüldü; R-LF'de 8 (%16), R-NF'de 5 (%16.7), True BAV'da 6 (%27.3) hasta görüldü, L-NF grubunda başlangıçta AY olmayıp takipte AY gelişen hasta görülmedi; gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p:0.551). 105 hastanın biküspit aort kapağının morfolojisi ile AD ve AY komplikasyonlarının seyri Tablo 16 ve Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 16: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre takipte AD seyri

Kapak morfolojisi tipi	Başlangıçta ve takipte AD ağırlığı						
	AD yok	Çok hafif AD	Hafif AD	Orta AD	Önemli AD	Toplam	Takip süresi*
R-L Füzyon							
Başlangıçta AD	35 (%70)	8 (%16)	5 (%10)	2 (%4)	0	50 (%100)	
Takipte AD	27 (%54)	15 (%30)	5 (%10)	3 (%6)	0	50 (%100)	5.5 ± 3.8
R-N Füzyon							
Başlangıçta AD	15 (%50)	10 (%33.3)	5 (%16.7)	0	0	30 (%100)	
Takipte AD	8 (%26.7)	14 (%46.7)	7 (%23.3)	1 (%3.3)	0	30 (%100)	5.1 ± 4.2
L-N Füzyon							
Başlangıçta AD	2 (%66.7)	0	1 (%33.3)	0	0	3 (%100)	
Takipte AD	2 (66.7)	0	1 (%33.3)	0	0	3 (%100)	3.8 ± 4.1
True BAV							
Başlangıçta AD	13 (%59.1)	5 (%22.7)	4 (%18.2)	0	0	22 (%100)	
Takipte AD	7 (%31.8)	10 (%45.5)	4 (%18.2)	1 (%4.5)	0	22 (%100)	3.9 ± 3.7
Toplam							
Başlangıçta AD	65 (%61.9)	23 (%21.9)	15 (%14.3)	2 (%1.9)	0	105 (%100)	
Takipte AD	44 (%41.9)	40 (%38.1)	16 (%15.2)	5 (%4.8)	0	105 (%100)	5 ± 3.9

* Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

Tablo 17: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre takipte AY seyri

Kapak morfolojisi tipi	Başlangıçta ve takipte AD ağırlığı					
	AY yok	Hafif AY	Orta AY	Önemli AY	Toplam	Takip süresi*
R-L Füzyon						
Başlangıçta AY	31 (%62)	16 (%32)	3 (%6)	0	50 (%100)	
Takipte AY	26 (%52)	20 (%40)	4 (%8)	0	50 (%100)	5.5 ± 3.8
R-N Füzyon						
Başlangıçta AY	13 (%43.3)	11 (%36.7)	6 (%20)	0	30 (%100)	
Takipte AY	9 (%30)	11 (%36.7)	9 (%30)	1 (%3.3)	30 (%100)	6 ± 4.2
L-N Füzyon						
Başlangıçta AY	2 (%66.7)	0	1 (%33.3)	0	3 (%100)	
Takipte AY	2 (%66.7)	0	2 (%33.3)	0	3 (%100)	3.8 ± 4.1
True BAV						
Başlangıçta AY	17 (%77.3)	3 (%13.6)	2 (%9.1)	0	22 (%100)	
Takipte AY	11 (%50)	9 (%40.9)	2 (%9.1)	0	22 (%100)	4.3 ± 4
Toplam						
Başlangıçta AY	63 (%60)	30 (%28.6)	12 (%11.4)	0	105 (%100)	
Takipte AY	48 (%45.7)	40 (%38.1)	16 (%15.2)	1 (%1)	105 (%100)	5.4 ± 3.9

* Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

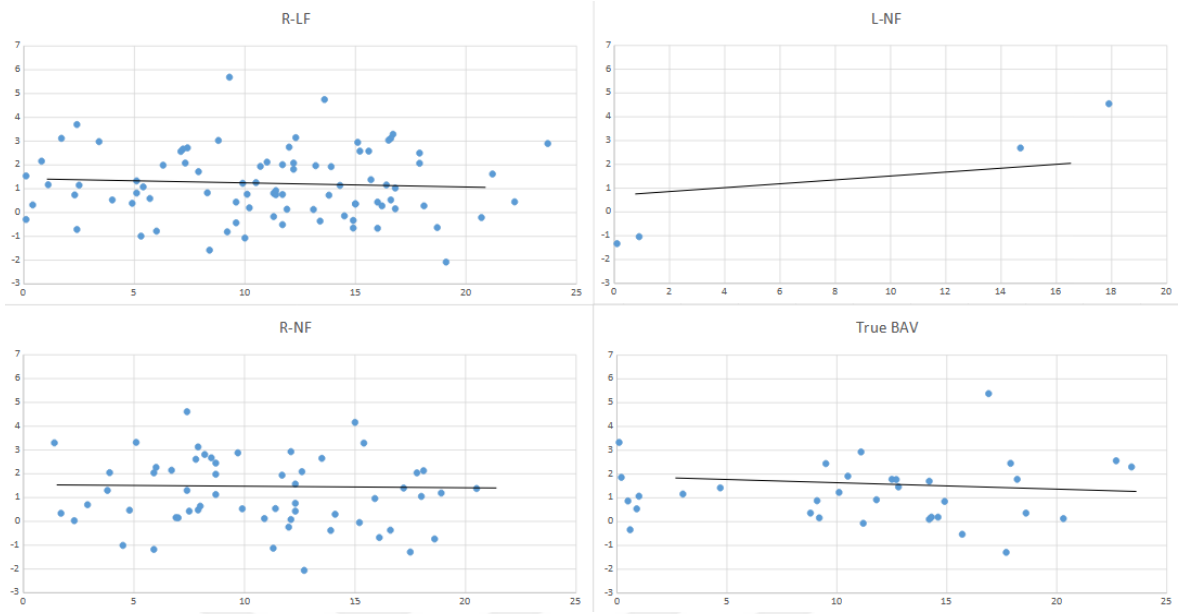
91 hastanın kapak morfolojisi tiplerine göre başlangıç ve son ortalama A1, A2, A3, A4 Z skoru ölçümleri ve ortalama Z skoru progresyonları kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 18).

Tablo 18: Aort kapak morfolojisi tiplerine göre ortalama Z skorları ve ortalama Z skoru progresyonları

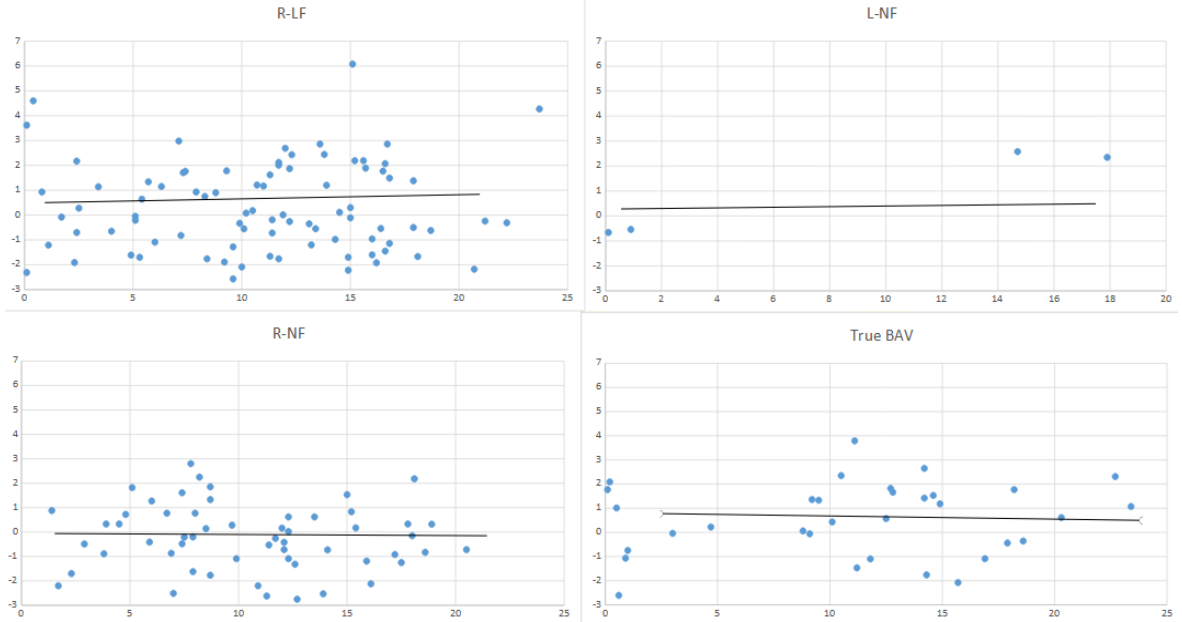
	R-L Füzyon	R-N Füzyon	L-N Füzyon	True BAV	Toplam	P
Başlangıç ortalama A1 Z skoru*	1.17 ± 1.43	1.34 ± 1.67	0.68 ± 2.84	1.44 ± 1.48	1.27 ± 1.52	0.161
A1 Z skoru >2 olan hasta sayısı	13 (%30.2)	11 (%37.9)	1 (%50)	4 (%23.5)	29 (%31.9)	0.708
Başlangıç ortalama A2 Z skoru*	0.29 ± 1.78	-0.13 ± 1.47	0.96 ± 2.29	0.58 ± 1.68	0.22 ± 1.67	0.471
A2 Z skoru >2 olan hasta sayısı	6 (%14)	1 (%3.4)	1 (%50)	3 (%17.6)	11 (%12.1)	0.146
Başlangıç ortalama A3 Z skoru*	0.32 ± 1.70	0.38 ± 1.54	-1.22 ± 2.53	0.49 ± 1.59	0.34 ± 1.63	0.576
A3 Z skoru >2 olan hasta sayısı	6 (%14)	4 (%13.8)	0	3 (%17.6)	13 (%14.3)	0.919
Başlangıç ortalama A4 Z skoru*	1.87 ± 1.75	2.19 ± 1.85	1.56 ± 2.38	2.24 ± 2.22	2.04 ± 1.86	0.839
A4 Z skoru >2 olan hasta sayısı	21 (%48.8)	16 (%55.2)	1 (%50)	7 (%41.2)	45 (%49.5)	0.837
Son ortalama A1 Z skoru*	1.13 ± 1.44	0.99 ± 1.20	1.75 ± 3.95	1.01 ± 1.03	1.08 ± 1.34	0.866
A1 Z skoru >2 olan hasta sayısı	12 (%27.9)	9 (%31)	1 (%50)	3 (%17.6)	25 (%27.5)	0.677
Son ortalama A2 Z skoru*	0.26 ± 1.86	-0.52 ± 1.34	0.90 ± 2.04	0.28 ± 1.60	0.02 ± 1.68	0.180
A2 Z skoru >2 olan hasta sayısı	10 (%23.3)	2 (%6.9)	1 (%50)	2 (%11.8)	15 (%16.5)	0.153
Son ortalama A3 Z skoru*	0.59 ± 1.85	0.23 ± 1.44	-0.24 ± 4.12	0.45 ± 1.81	0.43 ± 1.75	0.801
A3 Z skoru >2 olan hasta sayısı	12 (%27.9)	3 (%10.3)	1 (%50)	2 (%11.8)	18 (%19.8)	0.154
Son ortalama A4 Z skoru*	1.98 ± 2.01	1.74 ± 2.17	1.34 ± 2.39	2.59 ± 2.19	2.00 ± 2.09	0.580
A4 Z skoru >2 olan hasta sayısı	20 (%46.5)	12 (%41.4)	1 (%50)	10 (%58.8)	43 (%47.3)	0.722
Ortalama A1 Z skoru progresyonu	-0.04/yıl	-0.04/yıl	0.47/yıl	-0.40/yıl	-0.1/yıl	0.216
Ortalama A2 Z skoru progresyonu	0.19/yıl	-0.06/yıl	0.03/yıl	-0.13/yıl	0.04/yıl	0.815
Ortalama A3 Z skoru progresyonu	0.20/yıl	0.03/yıl	0.24/yıl	-0.15/yıl	0.08/yıl	0.704
Ortalama A4 Z skoru progresyonu	0.08/yıl	-0.12/yıl	-0.17/yıl	0.07/yıl	0.02/yıl	0.501

*Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

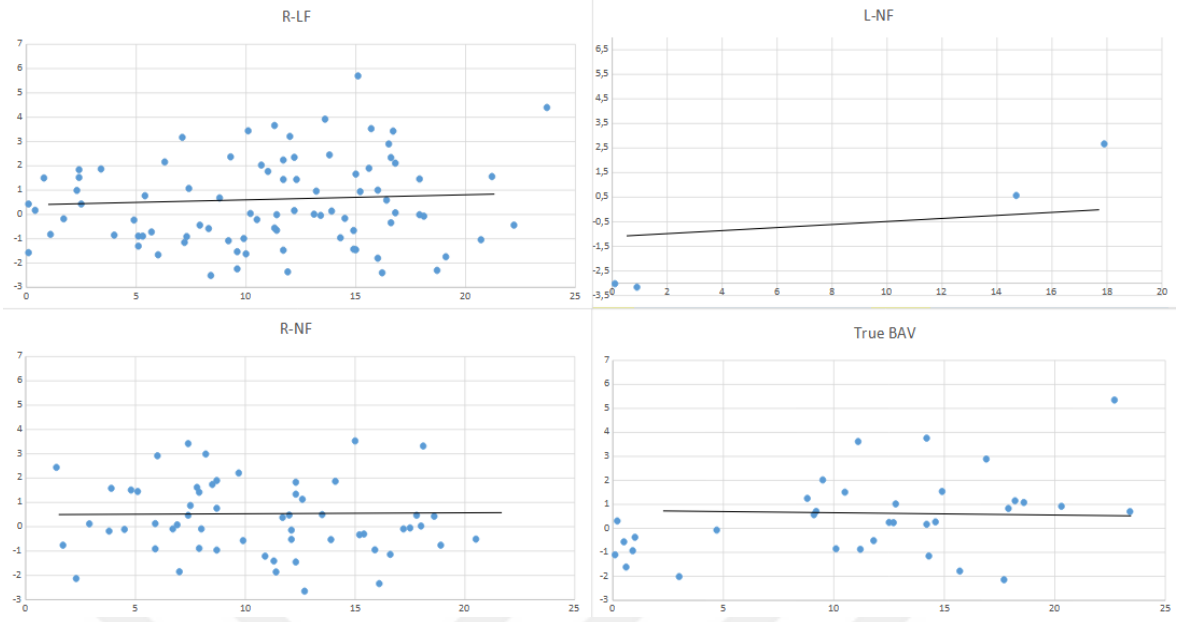
Hastaların kapak morfolojisi tiplerine göre ortalama A1, A2, A3, A4 Z skorlarının seyri Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10, Şekil 11’de sırasıyla gösterilmiştir.



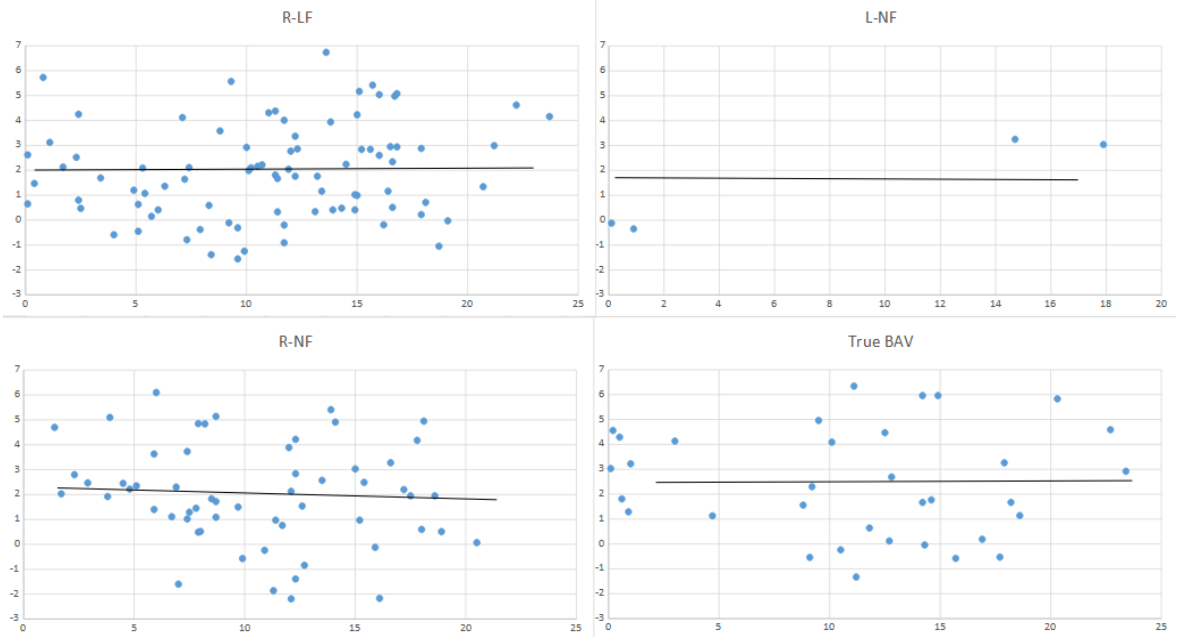
Şekil 8: Kapak morfolojisi tiplerinin yaşa göre ortalama A1 Z skorlarının seyri



Şekil 9: Kapak morfolojisi tiplerinin yaşa göre ortalama A2 Z skorlarının seyri



Şekil 10: Kapak morfolojisi tiplerinin yaşa göre ortalama A3 Z skorlarının seyri



Şekil 11: Kapak morfolojisi tiplerinin yaşa göre ortalama A4 Z skorlarının seyri

Cinsiyetin kapak disfonksiyonu ve Z skorlarına etkisi

Cinsiyet ile AD varlığı ve ağırlığı arasında korelasyon araştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p:0.606). Cinsiyet ile AY varlığı ve ağırlığı arasında korelasyon araştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p:0.830). Cinsiyete göre karşılaştırıldığında başlangıçta ortalama A2 Z skoru erkeklerde anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Başlangıçta A1, A3 ve A4 ortalama Z skorlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Cinsiyete göre karşılaştırıldığında A1, A2, A3, A4 ortalama Z skoru progresyonları için anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 19).

Tablo 19: Cinsiyete göre ortalama aort Z skorları ve ortalama Z skoru progresyonları

	Erkek	Kadın	P
Başlangıç ortalama A1 Z skoru*	1.37 ± 1.51	0.62 ± 1.49	0.099
A1 Z skoru >2 olan hasta sayısı	26 (%33.3)	3 (%23.1)	0.539
Başlangıç ortalama A2 Z skoru*	0.41 ± 1.62	-0.91 ± 1.54	0.028
A2 Z skoru >2 olan hasta sayısı	11 (%14.1)	0	0.354
Başlangıç ortalama A3 Z skoru*	0.43 ± 1.59	-0.17 ± 1.84	0.219
A3 Z skoru >2 olan hasta sayısı	11 (%14.1)	2 (%15.4)	0.903
Başlangıç ortalama A4 Z skoru*	2.14 ± 1.86	1.41 ± 1.83	0.190
A4 Z skoru >2 olan hasta sayısı	40 (%51.3)	5 (%38.5)	0.392
Son ortalama A1 Z skoru*	1.16 ± 1.38	0.59 ± 1.00	0.164
A1 Z skoru >2 olan hasta sayısı	23 (%29.5)	2 (%15.4)	0.503
Son ortalama A2 Z skoru*	0.11 ± 1.70	-0.49 ± 1.54	0.229
A2 Z skoru >2 olan hasta sayısı	14 (%17.9)	1 (%7.7)	0.686
Son ortalama A3 Z skoru*	0.54 ± 1.80	-0.21 ± 1.22	0.152
A3 Z skoru >2 olan hasta sayısı	17 (%21.8)	1 (%7.7)	0.452
Son ortalama A4 Z skoru*	2.07 ± 2.09	1.59 ± 2.11	0.439
A4 Z skoru >2 olan hasta sayısı	38 (%48.7)	5 (%38.5)	0.493
Ortalama A1 Z skoru progresyonu	-0.15/yıl	0.22/yıl	0.522
Ortalama A2 Z skoru progresyonu	-0.04/yıl	0.57/yıl	0.155
Ortalama A3 Z skoru progresyonu	0.06/yıl	0.18/yıl	0.919
Ortalama A4 Z skoru progresyonu	0.02/yıl	-0.06/yıl	0.973

*Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

Aort kapak disfonksiyonuna göre hastaların karşılaştırılması

120 hasta içerisinde 26 hastanın (%21.7) takibinde aort kapak disfonksiyonu gelişmedi (Çok hafif veya üstü düzeyde AD, hafif veya üstü düzeyde AY gelişmedi). Bu grup içerisinde 18 hasta R-LF (%69.2), 1 hasta R-NF (%3.8), 1 hasta L-NF tipinde (%3.8), 6 hasta True BAV (%23.2) kapak morfolojisi tipinde görüldü. Gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi ($p:0.312$). Kapak morfolojisine göre disfonksiyon varlığı karşılaştırıldığında disfonksiyon olmayan grupta R-LF tipi istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık görüldü; disfonksiyonu olan grupta ise R-NF tipi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görüldü ($p:0.018$) (Tablo 20).

Tablo 20: Kapak disfonksiyon gruplarında cinsiyet ve kapak morfolojisi sıklığı

	Disfonksiyon olmayan BAV	Disfonksiyon olan BAV
Toplam hasta sayısı	26	94
Erkek cinsiyet	23 (%88.4)	75 (%79.7)
R-L Füzyon	18 (%69.2)	40 (%42.6)
R-N Füzyon	1 (%3.8)	32 (%34)
L-N Füzyon	1 (%3.8)	2 (%2.1)
True BAV	6 (%23.2)	20 (%21.3)

91 hasta içerisinde disfonksiyon olan BAV hastalarının son ortalama A4 Z skoru disfonksiyon olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek görüldü ($p:0.008$); diğer başlangıç ve son Z skorlarında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Gruplar kıyaslandığında A1, A2, A3, A4 ortalama Z skorlarının progresyon hızları arasında anlamlı farklılık görülmedi. Takibinde aort kapak disfonksiyon olmayan gruptaki hastaların %46.2'sinde ve aort kapak disfonksiyonu olan hastaların %57.4'ünde aort dilatasyonu görülmüş olup, bu iki grup arasında aort dilatasyonu oranı ve aort dilatasyonu tipi sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p:0.43$) (Tablo 21).

Tablo 21: Kapak disfonksiyonu gruplarında ortalama Z skorları, ortalama Z skoru progresyonları ve aort dilatasyonu oranları

	Disfonksiyon olmayan BAV	Disfonksiyon olan BAV	P
Toplam hasta sayısı	18	73	
Başlangıç ortalama A1 Z skoru*	1.21 ± 1.30	1.28 ± 1.58	0.876
A1 Z skoru >2 olan hasta sayısı	5 (%27.8)	24 (%32.9)	0.783
Başlangıç ortalama A2 Z skoru*	0.56 ± 1.35	0.14 ± 1.74	0.342
A2 Z skoru >2 olan hasta sayısı	3 (%16.7)	8 (%11)	0.450
Başlangıç ortalama A3 Z skoru*	-0.34 ± 1.12	0.51 ± 1.70	0.194
A3 Z skoru >2 olan hasta sayısı	0	13 (%17.8)	0.064
Başlangıç ortalama A4 Z skoru*	1.11 ± 1.27	2.27 ± 1.92	0.072
A4 Z skoru >2 olan hasta sayısı	6 (%33.3)	39 (%53.4)	0.127
Son ortalama A1 Z skoru*	0.84 ± 1.30	1.13 ± 1.35	0.417
A1 Z skoru >2 olan hasta sayısı	3 (%16.7)	22 (%30.1)	0.378
Son ortalama A2 Z skoru*	0.03 ± 1.93	0.02 ± 1.63	0.987
A2 Z skoru >2 olan hasta sayısı	3 (%16.7)	12 (%16.4)	0.981
Son ortalama A3 Z skoru*	-0.35 ± 1.72	0.63 ± 1.71	0.128
A3 Z skoru >2 olan hasta sayısı	2 (%11.1)	16 (%21.9)	0.509
Son ortalama A4 Z skoru*	0.66 ± 1.82	2.33 ± 2.03	0.008
A4 Z skoru >2 olan hasta sayısı	4 (%22.2)	39 (%53.4)	0.018
Ortalama A1 Z skoru progresyonu	-0.37/yıl	-0.03/yıl	0.40
Ortalama A2 Z skoru progresyonu	-0.04/yıl	0.06/yıl	0.26
Ortalama A3 Z skoru progresyonu	0.12/yıl	0.07/yıl	0.41
Ortalama A4 Z skoru progresyonu	0.05/yıl	0.004/yıl	0.42
Aort dilatasyonu varlığı	12 (%46.2)	54 (%57.4)	0.43

*Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

AD ve AY olan hastalar kapak disfonksiyonu olmayan hasta grubuna göre 12.7 kat daha fazla çıkan aort dilatasyonu varlığı ile ilişkili bulunmuştur (p:<0.001). Sadece AD ve sadece AY olan hastalar kapak disfonksiyonu olmayan hasta grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında çıkan aort dilatasyonu varlığı için anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri:0.178, 0.068).

Aort darlığı ve aort yetmezliğinin Z skorlarına etkisi

Hastalar AD yok, çok hafif AD, hafif AD ve orta-önemli AD olarak dört gruba ayrılıp A1, A2, A3, A4 ortalama Z skorlarının progresyon hızları kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.112, 0.104, 0.419, 0.266). Bu

dört grubun A1, A2, A3, A4 Z skorlarının ilk ve son ekokardiyografilerindeki değişimleri kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.173, 0.180, 0.540, 0.381) (Tablo 22).

Tablo 22: AD varlığı ve düzeyine göre ortalama Z skor progresyonları

	AD yok	AD (çok hafif)	AD (hafif)	AD (orta-önemli)	P
Hasta sayısı	40	29	17	5	
Ortalama A1 Z skoru progresyonu	-0.16/yıl	0.07/yıl	-0.21/yıl	-0.26/yıl	0.112
Ortalama A2 Z skoru progresyonu	-0.03/yıl	0.12/yıl	0.21/yıl	-0.31/yıl	0.104
Ortalama A3 Z skoru progresyonu	0.07/yıl	0.23/yıl	-0.18/yıl	0.24/yıl	0.419
Ortalama A4 Z skoru progresyonu	-0.02/yıl	0.09/yıl	0.005/yıl	-0.08/yıl	0.266

Hastaların AY olmayan, hafif AY ve orta-önemli AY olarak üç gruba ayrılıp A1 A2, A3, A4 ortalama Z skoru progresyonlarının kıyaslanması sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.422, 0.369, 0.307, 0.793). Bu üç grubun A1, A2, A3, A4 Z skorlarının ilk ve son ekokardiyografilerindeki değişimleri kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.287, 0.384, 0.480, 0.772) (Tablo 23).

Tablo 23: AY varlığı ve düzeyine göre ortalama Z skor progresyonları

	AY yok	AY (hafif)	AY (orta-önemli)	P
Hasta sayısı	36	31	24	
Ortalama A1 Z skoru progresyonu	-0.22/yıl	0.10/yıl	-0.18/yıl	0.422
Ortalama A2 Z skoru progresyonu	0.005/yıl	0.10/yıl	0.03/yıl	0.369
Ortalama A3 Z skoru progresyonu	0.04/yıl	0.18/yıl	0.004/yıl	0.307
Ortalama A4 Z skoru progresyonu	-0.02/yıl	-0.004/yıl	0.09/yıl	0.793

Hastaların en fazla hafif düzeyde AY ya da AD (64 hasta), orta-önemli düzeyde AD (3 hasta), orta-önemli düzeyde AY (22 hasta), orta-önemli düzeyde AD+AY (2 hasta) olarak dört gruba ayrılarak A1, A2, A3, A4 ortalama Z skorlarının progresyon hızları kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.394, 0.176, 0.912, 0.938). Bu dört grubun ilk ve son ekokardiyografi A1, A2, A3, A4 Z skorları arasındaki değişim kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri:

0.386, 0.219, 0.927, 0.910). Takibinde orta-önemli düzeyde AD ve AY birlikteliği olan 2 hastanın verileri Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24: Orta-önemli düzeyde AD ve AY birlikteliği olan 2 hastanın verileri

	Hasta 1	Hasta 2
Cinsiyet	Erkek	Kadın
İlaç kullanımı	Var	Var
Kapak morfolojisi tipi	True BAV	R-N füzyon
İlk ve son ekokardiyografi yaşı (Sıralı)	15 / 20	11 / 15
İlk ve son ekokardiyografi A1 Z skoru (Sıralı)	0.85 / 0.13	2.12 / 0.36
İlk ve son ekokardiyografi A2 Z skoru (Sıralı)	1.18 / 0.61	1.17 / -0.11
İlk ve son ekokardiyografi A3 Z skoru (Sıralı)	1.54 / 0.92	1.77 / 1.66
İlk ve son ekokardiyografi A4 Z skoru (Sıralı)	5.96 / 5.83	4.31 / 4.23
İlk ve son ekokardiyografi AD düzeyleri (Sıralı)	Hafif / Orta	Hafif / Orta
İlk ve son ekokardiyografi AY düzeyleri (Sıralı)	Orta / Orta	Hafif / Orta

Aort dilatasyon tipleri

120 hasta aort dilatasyon tipine göre değerlendirildiğinde; aort dilatasyonu gelişmeyen 54 hasta (%45), tip 1 dilatasyonu olan 24 hasta (%20), tip 2 dilatasyonu olan 33 hasta (%27.5), tip 3 dilatasyonu olan 9 hasta (%7.5) tespit edildi. 120 hasta içerisinde toplam 66 hastada (%55) aort dilatasyonu geliştiği görüldü.

Hastalar AD varlığına göre iki gruba ayrılıp aort dilatasyon varlığı ve aort dilatasyon tipleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.129).

Hastalar AY varlığına göre iki gruba ayrılıp aort dilatasyon varlığı ve aort dilatasyon tipleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.130).

Dilatasyon tipleri kıyaslandığında cinsiyet ve kapak morfolojisi tipi açısından anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.238, 0.736). Tip 1 aort dilatasyonu olan hastalarda ilaç kullanımı açısından anlamlı düzeyde yüksek ilaç kullanımı görülürken (24 hasta içinden 7, %29.2), aort dilatasyonu olmayan hastalarda anlamlı düzeyde düşük ilaç kullanımı görüldü (54 hasta içinden 3, %5.6) (p:0.028). Dilatasyon tipleri kıyaslandığında ortalama A1, A2, A3, A4 Z skorları arasında anlamlı farklılık görüldü (p değeri tüm gruplar için 0.01) (Tablo 25).

Tablo 25: Aort dilatasyon tiplerine göre hastaların kıyaslanması

	Dilatasyon yok	Tip 1 Dilatasyon	Tip 2 Dilatasyon	Tip 3 Dilatasyon	P
Hasta sayısı	54	24	33	9	
Erkek cinsiyet	43 (%79.6)	23 (%95.8)	25 (%75.8)	7 (%77.8)	0.238
İlaç kullanımı	3 (%5.6)	7 (%29.2)	5 (%15.2)	1 (%11.1)	0.043
Ortalama A1 Z*	0.38 ± 0.88	2.62 ± 1.55	0.84 ± 0.99	2.08 ± 0.74	0.01
Ortalama A2 Z*	-0.69 ± 1.07	1.69 ± 1.27	-0.07 ± 1.30	0.86 ± 1.82	0.01
Ortalama A3 Z*	-0.59 ± 0.98	2.04 ± 1.17	0.39 ± 1.38	0.43 ± 0.84	0.01
Ortalama A4 Z*	0.46 ± 1.02	3.53 ± 1.31	3.35 ± 1.21	1.51 ± 0.92	0.01

*Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

İki ya da daha fazla ekokardiyografisi olan 91 hastanın ilk ve son ekokardiyografilerindeki dilatasyon tipleri Tablo 26’da gösterilmiştir. İlk ekokardiyografide aort dilatasyonu olan hasta oranı %59.4 iken ortalama 3.3 yıl takip süresi sonunda aort dilatasyonu olan hasta oranı %57.2 (%22 tip 1, %26.4 tip 2, %8.8 tip 3) görüldü. İlk ekokardiyografisinde dilatasyon olmayan hastaların ortalama 3.1 yıl takip süresi sonunda %19 oranında dilatasyon gelişti. İlk ekokardiyografisinde tip 1 aort dilatasyon olan hastaların ortalama 3.5 yıl takip süresi sonunda %53.8’inde tip 1 aort dilatasyonu görüldü. İlk ekokardiyografisinde tip 2 aort dilatasyon olan hastaların ortalama 3.6 yıl takip süresi sonunda %66.7’sinde tip 2 aort dilatasyonu görüldü. İlk ekokardiyografisinde tip 3 aort dilatasyon olan hastaların ortalama 2.6 yıl takip süresi sonunda %71.4’ünde aort dilatasyonu görülmedi.

Tablo 26: 91 hastanın ilk ve son ekokardiyografisinde aort dilatasyon tiplerinin seyri

İlk ekokardiyografi aort dilatasyon tipi		Son ekokardiyografi aort dilatasyon tipi				
		Dilatasyon yok	Tip 1 dilatasyon	Tip 2 dilatasyon	Tip 3 dilatasyon	Takip süresi*
Dilatasyon yok	37 (%40.6)	30 (%81)	3 (%8.2)	2 (%5.4)	2 (%5.4)	3.1 ± 1.3
Tip 1 dilatasyon	26 (%28.6)	1 (%3.9)	14 (%53.8)	8 (%30.8)	3 (%11.5)	3.5 ± 1.8
Tip 2 dilatasyon	21 (%23.1)	3 (%14.3)	2 (%9.5)	14 (%66.7)	2 (%9.5)	3.6 ± 1.4
Tip 3 dilatasyon	7 (%7.7)	5 (%71.4)	1 (%14.3)	0	1 (%14.3)	2.6 ± 1.6
Toplam	91 (%100)	39 (%42.8)	20 (%22)	24 (%26.4)	8 (%8.8)	3.3 ± 1.5

*Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

Son ekokardiyografi A4 Z skoru 2'den yüksek olan hastalar (çıkan aort dilatasyonu olan) ile A4 Z skoru 2'den düşük olan hastalar karşılaştırıldığında, çıkan aort dilatasyonu olan grupta hem hafif düzeyde AD hem orta-önemli düzeyde AD varlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p:0.005).

Son ekokardiyografi A4 Z skoru 2'den yüksek olan hastalar (çıkan aort dilatasyonu olan) ile A4 Z skoru 2'den düşük olan hastalar karşılaştırıldığında, çıkan aort dilatasyonu olan grupta orta-önemli düzeyde AY varlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p:0.007).

Aort kapağının planimetri ile değerlendirilmesi

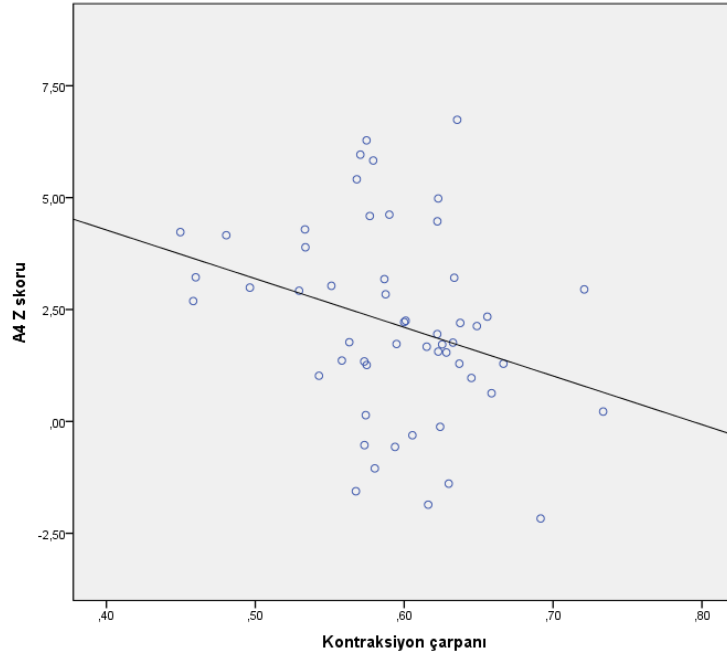
Planimetri kaydı ve aort çapları ölçümleri olan 54 hasta aort kapak planimetrisinin değerlendirilmesinde kullanıldı. iAKA, iEKA, iDKA, DKO değerleri kullanıldı. iEKA/iAKA oranı KÇ olarak tanımlandı. iAKA ortalama 4.01 ± 0.9 , iEKA ortalama 2.3 ± 0.51 , iDKA ortalama 2.09 ± 0.49 , DKO ortalama 0.52 ± 0.06 , KÇ ortalama 0.59 ± 0.05 bulundu. DKO ile A1, A2, A3, A4 Z skorları arasında anlamlı ilişkili bulunmadı (Sırasıyla p değerleri: 0.44, 0.052, 0.60, 0.54). DKO ile AD ve AY arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla p değerleri: 0.32, 0.16). iAKA ile AD ve AY arasında anlamlı ilişki bulunmadı. (Sırasıyla p değerleri: 0.25, 0.29). iEKA ile AD ve AY arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Sırasıyla p değerleri: 0.34, 0.13). KÇ ile AY düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0.28). KÇ ile AD düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu (p:0.008) (Tablo 27).

Tablo 27: Aort darlığı ağırlığına göre ortalama kontraksiyon çarpanları

AD ağırlığı	Hasta sayısı	Ortalama KÇ*
AD yok	22	0.57 ± 0.06
Çok hafif AD	19	0.62 ± 0.04
Hafif AD	10	0.59 ± 0.04
Orta-önemli AD	3	0.51 ± 0.06
Toplam	54	0.59 ± 0.05

*Veriler; Ortalama $\pm$ SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

KÇ ile A1, A2 ve A3 skorları arasında anlamlı ilişkili bulunmadı (sırasıyla p değerleri:0.17, 0.33, 0.55); ancak A4 Z skoru ile anlamlı farklılık bulundu (p:0.027) (Şekil 12).



Şekil 12: Kontraksiyon çarpanına göre A4 Z skoru

İlaç tedavisi

Tek ekokardiyografisi olan 29 hastanın hiçbiri ilaç kullanmıyordu. İki veya daha fazla ekokardiyografisi olan 91 hasta içinde 75 hasta ilaç kullanmıyordu, 16 hasta ACEİ kullanıyordu. Bu iki grup kapak morfolojisi tipi, cinsiyete göre kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.179, 0.591). Progresyonun uygun şekilde takip edilebilmesi için takipte ilaç başlanan hastaların ilacın başlandığı tarihte yapılan ekokardiyografileri ilk ekokardiyografileri olarak kabul edilerek değerlendirildi. A1, A2, A3, A4 Z skorları hastaların ilk ve son ekokardiyografileri arasında kıyaslanarak değerlendirildi. İlaç kullanan hastalar ilaç kullanmayan hastalar ile kıyaslandığında iki grup arasında başlangıç ortalama A1, A3, A4 Z skorlarının arasında anlamlı farklılık görüldü (Sırasıyla p değerleri: 0.001, 0.012, 0.031), ortalama A2 Z skorları arasında anlamlı farklılık görülmedi (p:0.202). İki grup arasında son ortalama A1 ve A4 Z skorlarının arasında anlamlı farklılık görüldü (Sırasıyla p değerleri: 0.014, 0.04), ortalama

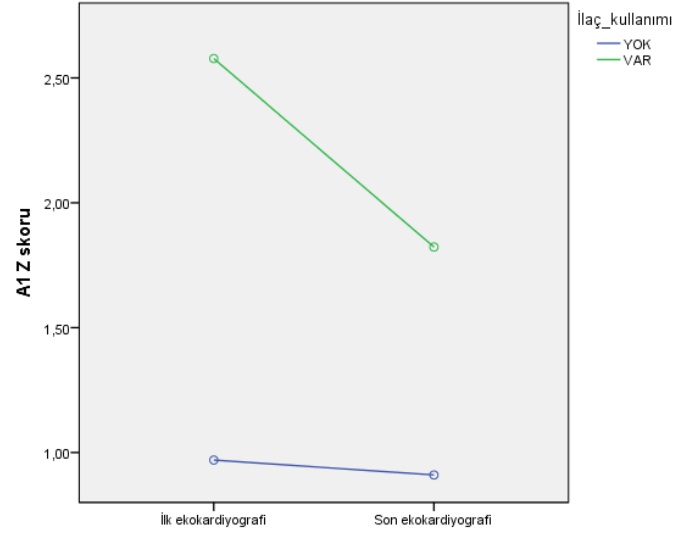
A2 ve A3 Z skorları arasında anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.327, 0.124). İki grup arasında A1, A2, A3, A4 ortalama Z skor progresyon hızları arasında anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.133, 0.754, 0.393, 0.498) (Tablo 28).

Tablo 28: İlaç kullanımına göre ortalama Z skorları ve ortalama Z skor progresyonları

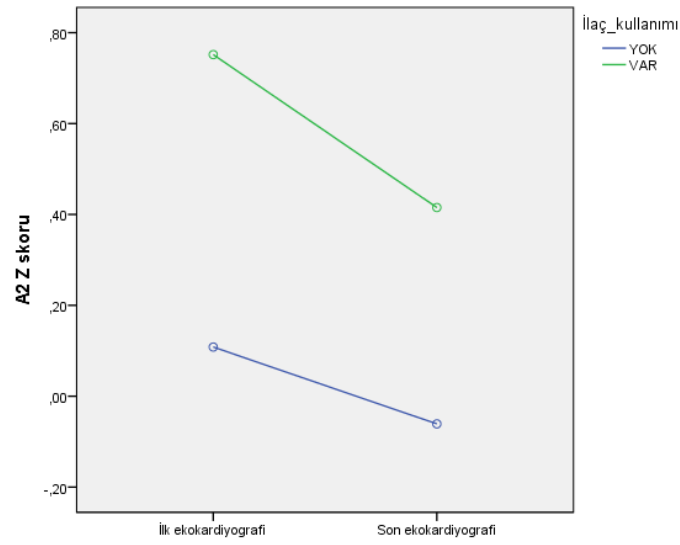
	İlaç kullanan	İlaç kullanmayan	p
Toplam hasta sayısı	16	75	
Başlangıç ortalama A1 Z skoru*	2.58 ± 1.78	0.98 ± 1.31	0.001
A1 Z skoru >2 olan hasta sayısı	12 (%70.6)	17 (%23)	0.002
Başlangıç ortalama A2 Z skoru*	0.71 ± 2.14	0.12 ± 1.55	0.202
A2 Z skoru >2 olan hasta sayısı	3 (%17.6)	8 (%10.8)	0.424
Başlangıç ortalama A3 Z skoru*	1.44 ± 1.93	0.11 ± 1.47	0.012
A3 Z skoru >2 olan hasta sayısı	7 (%41.2)	6 (%8.1)	0.016
Başlangıç ortalama A4 Z skoru*	2.95 ± 1.99	1.84 ± 1.79	0.031
A4 Z skoru >2 olan hasta sayısı	12 (%70.6)	33 (%44.6)	0.053
Son ortalama A1 Z skoru*	1.82 ± 1.51	0.92 ± 1.26	0.014
A1 Z skoru >2 olan hasta sayısı	8 (%47.1)	17 (%23)	0.045
Son ortalama A2 Z skoru*	0.40 ± 2.00	-0.05 ± 1.61	0.327
A2 Z skoru >2 olan hasta sayısı	5 (%29.4)	10 (%13.5)	0.146
Son ortalama A3 Z skoru*	1.28 ± 1.85	0.25 ± 1.68	0.124
A3 Z skoru >2 olan hasta sayısı	5 (%29.4)	13 (%17.6)	0.314
Son ortalama A4 Z skoru*	3.22 ± 2.20	1.74 ± 1.99	0.04
A4 Z skoru >2 olan hasta sayısı	13 (%76.5)	30 (%40.5)	0.028
Ortalama A1 Z skoru progresyonu	-0.34/yıl	-0.05/yıl	0.133
Ortalama A2 Z skoru progresyonu	-0.01/yıl	0.05/yıl	0.754
Ortalama A3 Z skoru progresyonu	-0.12/yıl	0.12/yıl	0.393
Ortalama A4 Z skoru progresyonu	0.16/yıl	-0.01/yıl	0.498

*Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) olarak verilmiştir.

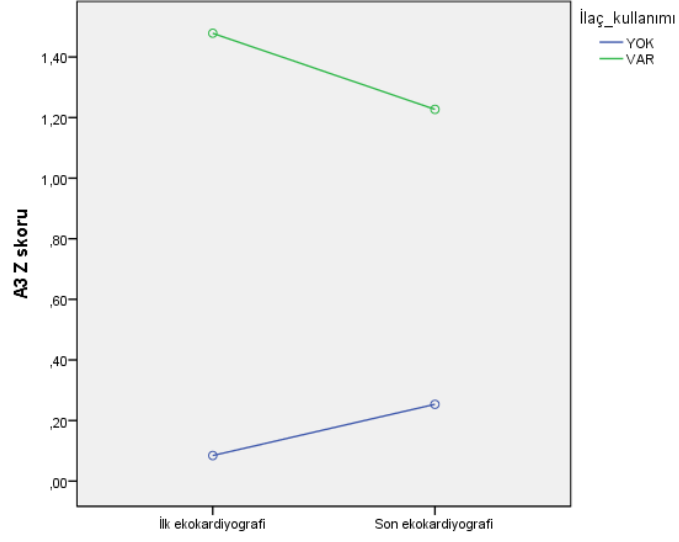
Bu iki gruptaki hastaların başlangıç ve son ekokardiyografi A1, A2, A3, A4 Z skorları arasındaki değişimi kıyaslandığında ilaç kullanan grup ilaç kullanmaya göre A1 Z skorunda istatistiksel anlamlı düzeyde düşüş olduğu görüldü (p:0.041); A2, A3, A4 Z skorlarında istatistiksel anlamlı düşüş görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.996, 0.348, 0.416) (Şekil 13, Şekil 14, Şekil 15, Şekil 16).



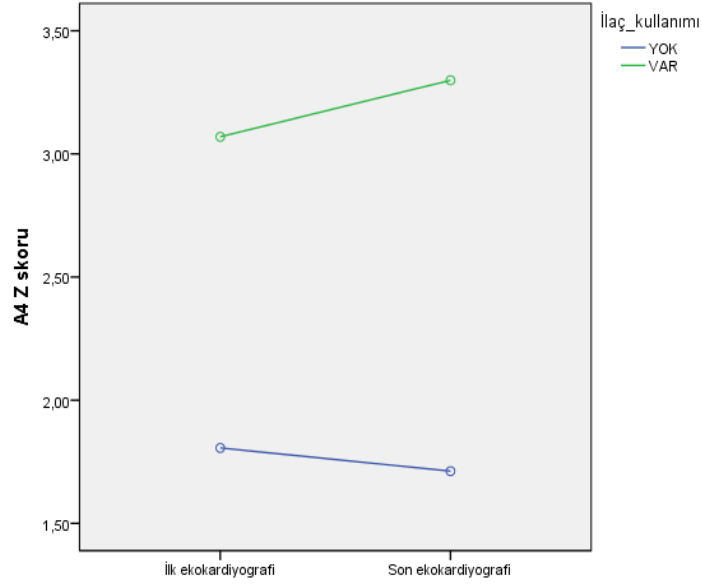
Şekil 13: İlaç kullanımına göre A1 Z skoru değişimi



Şekil 14: İlaç kullanımına göre A2 Z skoru değişimi



Şekil 15: İlaç kullanımına göre A3 Z skoru değişimi



Şekil 16: İlaç kullanımına göre A4 Z skoru değişimi

Müdahale edilen hastalar

15 hastaya takip sürecinde müdahale uygulandı. 12 hastaya sadece balon valvüloplasti, 1 hastaya iki defa balon valvüloplasti uygulamasının başarısız olması sonrasında cerrahi valvotomi, 1 hastaya bir defa balon valvüloplasti uygulamasının başarısız olması sonrasında Ross operasyonu uygulandı, takibinde orta düzeyde AD ve önemli düzeyde AY gelişen 1 hastaya sadece Ross operasyonu uygulandı. Balon valvüloplasti uygulanan 8 hastanın, cerrahi valvotomi uygulanan 1 hastanın ve Ross operasyonu uygulanan 2 hastanın müdahale sonrası takibi mevcuttu. Balon valvüloplasti uygulanan 4 hastanın müdahale sonrası takibi yoktu. Müdahale uygulanan 9 hastanın ise orta-önemli düzeyde AD'si, 2 hastanın ise müdahale öncesinde önemli düzeyde AY'si olduğu görüldü. Ortalama müdahale yaşı 8.0 ± 6.9 yıl (müdahale yaşı aralığı 3 ay-18 yaş 6 ay) olduğu görüldü. Müdahale sonrası ortalama takip süresinin 5.5 ± 3.6 yıl (takip aralığı 1 yıl-11 yıl) olduğu görüldü. Balon valvüloplasti uygulanan 8 hastanın 3'ünün takip sürecinde AY düzeyinde artış olduğu, 5'inin ise AY düzeyinde artış olmadığı ya da AY gelişmediği görüldü. 8 hasta içerisinde balon valvüloplasti sonrasında hem AD düzeyi azalan hem de AY düzeyi artmayan 2 hasta (%25) olduğu görüldü (Tablo 29).

Tablo 29: Müdahale edilen hastaların takibi

Hasta No	Yapılan müdahale	Tanı yaşı	Müdahale yaşı	Müdahale sonrası takip süresi	Müdahale öncesi/sonrası PSEG*	Müdahale öncesi / sonrası AD	Müdahale öncesi / sonrası AY	Hasta klinik seyri
1	Balon valvüloplasti	1 ay	4 ay	7.7 yıl	97 / 21	Önemli / Çok hafif	Yok / Hafif	Bir defa balon valvüloplasti uygulandı, müdahale sonrası AD komplikasyonu geriledi.
2	Balon valvüloplasti	1 ay	5 ay	8.1 yıl	75 / 60	Önemli / Orta	Yok / Orta	Bir defa balon valvüloplasti uygulandı, müdahale sonrası AD komplikasyonu geriledi, ancak orta düzey AY gelişti.
3	Balon valvüloplasti	3 ay	1.5 yaş	11 yıl	100 / 42	Önemli / Hafif	Yok / Hafif	1.5 yaşında PSEG 100 mm Hg ile balon valvüloplasti uygulandı, sonrasında takipte PSEG tekrar 80 mm Hg' ye yükseldi, 12 yaşında tekrar balon valvüloplasti uygulandı, PSEG 42 mmHg' ye geriledi.
4	Balon valvüloplasti	9.1 yaş	12.3 yaş	2.6 yıl	73 / 45	Önemli / Orta	Orta / Orta	Bir defa balon valvüloplasti uygulandı, müdahale sonrası AD komplikasyonu geriledi.
5	Balon valvüloplasti	13 yaş	14 yaş	2.5 yıl	90 / 113	Önemli / Önemli	Hafif / Hafif	Bir defa balon valvüloplasti uygulandı, müdahale sonrası AD komplikasyonu gerilemedi. Müdahale başarısız olarak değerlendirildi.
6	Balon valvüloplasti	11 ay	14.3 yaş	1.7 yıl	84 / 55	Önemli / Orta	Yok / Yok	Bir defa balon valvüloplasti uygulandı, müdahale sonrası AD komplikasyonu geriledi.
7	Balon valvüloplasti	15 yaş	15 yaş	1 yıl	65 / 75	Orta / Önemli	Orta / Orta	Bir defa balon valvüloplasti uygulandı, müdahale sonrası AD komplikasyonu gerilemedi. Müdahale başarısız olarak değerlendirildi.
8	Balon valvüloplasti	11.1 yaş	18.8 yaş	1 ay	81 / 30	Önemli / Hafif	Orta / Orta	Bir defa balon valvüloplasti uygulandı, müdahale sonrası AD komplikasyonu geriledi.
9	Cerrahi valvotomi	1 ay	6 ay	9.5 yıl	61 / 68	Orta / Orta	Yok / Hafif	1 aylıkken PSEG 61 mm Hg ile 1 hafta arayla 2 defa balon valvüloplasti oldu, başarısız olması nedeniyle 2 aylıkken cerrahi valvülotomi oldu, ancak müdahale sonrası PSEG 68 mm Hg' ye yükseldi.
10	Ross operasyonu	1 ay	5.2 yaş	9.8 yıl	45 / 0	Orta / Yok	Önemli / Hafif	Takibinde orta düzeyde AD ve önemli düzeyde AY gelişti, 9.8 yaşında Ross operasyonu uygulandı, müdahale sonrası AD ve AY komplikasyonları geriledi.
11	Ross operasyonu	5 ay	6.7 yaş	7.5 yıl	66 / 60	Orta / Orta	Önemli / Hafif	1.5 yaşında PSEG 90 mm HG ile bir defa balon valvüloplasti uygulandı, sonrasında 6.7 yaşında önemli düzeyde AY ve PSEG 66 mm Hg ile Ross operasyonu uygulandı, sonrasında PSEG 60 mm Hg' ye geriledi, AY hafif düzeye geriledi.

*Tepe sistolik ejeksiyon gradiyenti, mm Hg

5. TARTIŞMA

Cinsiyet

Literatürdeki çalışmalarda BAV'ın erkek/kadın oranı değişebilmekle birlikte, değişmeyen bulgu BAV'ın erkeklerde kadınlardan daha sık görülmesidir. Michelena ve ark.'nın yaptığı çalışmada BAV hastaları içinde %69 erkek cinsiyet oranı görülmüştür (64). Sherrah ve ark.'nın çalışmasında ise erkek cinsiyet oranı %82.7 görülmüştür (65). Tutar ve ark. yenidoğan hastalarda yapılan tarama çalışmasında erkek/kadın oranı 4:1 saptanmıştır (67). 252 BAV tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmamızda 201 erkek (%79.8), 51 kadın (%20.2) hasta vardı; literatürle uyumlu olarak erkek oranı baskın (erkek:kadın oranı 3.95) bulundu.

Ek kardiyak hastalık

Sendromik olmayan BAV başta AK olmak üzere, PDA, VSD, ASD ile sıklıkla birliktelik göstermektedir. Niaz ve ark. kardiyak hastalıklarla BAV'ın birlikteliğinin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmasında AK %36.2, VSD %3.8, ASD %2, PDA %2 oranında BAV ile birliktelik gözlenmiştir (75). Masri ve ark. yaptığı meta-analiz çalışmasında BAV ile AK birlikteliğinin %3 ile %25 arasında değişen sıklıklarda bildirildiği görülmüştür (28). Majör ek kardiyak hastalığı olan 42 hasta çalışmamıza dahil edilmedi; bu hastalıklar içerisinde en sık görüleni AK idi (Sendromik olmayan 326 hasta içerisinde 30'u, %9.2). Çalışmamızda 252 hasta içinde 12 hastada (%4.7) minör ek kardiyak hastalık görüldü. VSD görülen 2 hastanın (%0.78) VSD tipi apikal müskülerdi. ASD görülen 5 hastanın (%1.9) ASD tipi sekundum küçüktü. MVP görülen 5 hastanın hepsinde takipleri boyunca AY eşlik ettiği görüldü, bu hastalarda görülen MVP'nin AY etkisine bağlı olarak geliştiği düşünüldü.

Kapak morfolojisinin demografik özellikleri

BAV kapak morfolojisi tipleri, rafe olanlarda füzyon hattının konumuna göre R-LF, R-NF, L-NF tiplerine, rafe olmayan True BAV'larda ise koronerlere göre kapakçık oryantasyonu temelinde horizontal veya vertikal tiplerine ayrılmaktadır. BAV hastalığında kapak morfolojisi tipleri içinde en sık görüleni R-LF tipi, daha sonra R-NF tipi olarak gösterilmiştir. True BAV ve L-NF daha nadir gözlenmektedir. Blais ve ark. 761 çocuk hasta ile yaptığı çalışmasında %53 R-LF, %31.4 R-NF, %8 True BAV ve %7.6 diğer

morfolojilere sahip kapak yapısı görülmüştür (11). Yakar ve ark. Türk toplumunda BAV tanılı 154 erişkin hasta üzerinde yaptığı çalışmasında R-LF %53.2, R-NF %15.6, L-NF %1.3, True BAV %29.8 (True BAV'lar içerisinde horizontal tip %54.3, vertikal tip %45.7) bulunmuştur (33). Schaefer ve ark. 191 erişkin BAV hastasının kapak morfolojisini incelediği çalışmasında ise R-LF %59.1, R-NF %10.1, L-NF %0.5, True BAV %30.1 (True BAV'lar içerisinde horizontal tip %69.2, vertikal tip %30.8) bulunmuştur (31). Kong ve ark. etnik kökenin kapak morfolojisine etkisini incelediği erişkin BAV hastalarını içeren çalışmasında Avrupalılarda %14.5 True BAV ve Asyalılarda %19.7 R-NF tipi görüldüğünü göstermiştir (32). Literatürdeki çalışmalarda cinsiyet ile kapak morfolojisi tipi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (188), (189). Çalışmamıza katılan hastalarda %47.9 oranı ile en sık R-LF tipi bulunmuş olup hastaların %27.3'ünün R-NF, %22.3'ünün True BAV (horizontal tip %96.3, vertikal tip %3.7), % 2.5'inin L-NF kapak tipinde olduğu saptandı. Çalışmamızda görülen bu bulgular tipik BAV kapak morfolojisi olarak tanımlanan R-LF tipi dışında kalan R-NF, True BAV kapak morfolojisi tiplerinin Türk toplumunda diğer toplumlara göre daha sık görüldüğünü düşündürmektedir. Cinsiyete göre karşılaştırıldığında çalışmamızda kapak morfolojisi tiplerinin sıklığında anlamlı farklılık görülmedi.

Başlangıçta aort darlığı

BAV hastalığının en önemli kapak komplikasyonu AD'dir. BAV hastalığında AD kapak cerrahilerinin birincil nedenidir. AD gelişim sıklığına yönelik verilere örnek olarak, Spaziani ve ark. ortalama takibe başlama yaşının 7.8 olduğu 179 çocuk BAV hastasını takip ettiği çalışmasında ilk ekokardiyografide hastaların %86'sında AD olmadığı bildirilmiştir (190). Takibe başlama yaş ortalamasının 6.6 olduğu çalışmamızda benzer şekilde başlangıçta hastaların %55.5'inde AD yoktu, %19' unda ise çok hafif düzeyde AD görüldü. Spaziani ve ark.'nın çalışmasında ek olarak, aort darlığı derecesi ilk ekokardiyografiye göre %1 hafif düzeyde AD ve %13 orta düzeyde AD olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda ilk ekokardiyografide aort darlığı derecesi %16.3 hafif düzeyde AD, %5.1 orta düzeyde AD, %4 önemli düzeyde AD görüldü. Spaziani ve ark. çalışmasında orta düzeyde AD tanımının eşik gradient değeri daha düşük olması nedeniyle orta düzeyde AD hasta yüzdesinin çalışmamızda olduğundan daha fazla görüldüğü düşünülebilir. Fernandes ve ark. 1135 BAV tanılı çocuk hastayı incelediği çalışmasında R-

NF tipinin AD ile daha fazla birlikteliği olduğu göstermiştir (71). Çalışmamızda ise Fernandes ve ark. çalışmasından farklı olarak kapak morfolojisine göre ilk ekokardiyografide AD varlığı ve düzeyinde anlamlı farklılık görülmedi. Della Corte ve ark. çalışmasında AD'nin kadınlarda daha sık görüldüğünü göstermişlerdir (191). Çalışmamızda ise cinsiyete göre karşılaştırıldığında ilk ekokardiyografide AD varlığı ve düzeyinde anlamlı farklılık görülmedi.

Başlangıçta aort yetmezliği

Çocuk BAV hastalarında aort yetmezliği aort darlığından daha yüksek sıklıkta izlenmektedir. Spaziani ve ark. çalışmasında ilk ekokardiyografide hastaların %51'inde AY görülmediğini bildirmiştir (190). Mahle ve ark. ortalama takibe başlama yaşının 8.3 olduğu, 981 BAV tanılı hastayı incelediği çalışmasında ilk ekokardiyografide hastaların %47'sinde AY görülmediğini bildirmiştir (192). Çalışmamızda incelenen bu literatürle benzer şekilde başlangıçta hastaların %53.6'sında AY görülmedi. Spaziani ve ark. çalışmasında ayrıca, ilk ekokardiyografide hastaların %44 hafif düzeyde AY, %5 orta düzeyde AY görüldüğünü bildirilmiştir. Mahle ve ark. çalışmasında ek olarak, ilk ekokardiyografide hastaların %46'sında hafif düzeyde AY, %6'sında orta düzeyde AY, %1'inde önemli düzeyde AY görüldüğünü bildirmiştir. Çalışmamızda ilk ekokardiyografide %32.9 hafif düzeyde AY, %13.5 orta düzeyde AY görüldü; bu bulgulara göre çalışmamızda incelenen literatürden daha az oranda hafif AY görülürken, daha fazla oranda orta düzeyde AY görüldü. Fernandes ve ark. 1135 BAV tanılı çocuk hastayı incelediği çalışmasında R-LF tipinin AY ile daha fazla birlikteliği olduğu göstermiştir (71). Kong ve ark. 2118 BAV tanılı erişkin hastayı incelediği çalışmasında rafe olmayan (True BAV) morfolojik tipin rafe olan BAV tipine göre daha az AY ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda kapak morfolojisine göre ilk ekokardiyografide AY varlığı incelendiğinde Fernandes ve ark. çalışması ile uyumlu olarak R-N tipinde ise AY sıklığının istatistiksel anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü; Kong ve ark. çalışması ile uyumlu olarak True BAV tipinde AY sıklığının istatistiksel anlamlı düzeyde az olduğu görüldü (193). Della Corte ve ark. çalışmasında AY'nin erkeklerde daha sık görüldüğünü göstermişlerdir (191). Çalışmamızda ise cinsiyete göre karşılaştırıldığında ilk ekokardiyografide AY varlığı ve düzeyinde anlamlı farklılık görülmedi.

Başlangıçta aort dilatasyonu

BAV sadece aort kapağının hastalığı değildir, çeşitli düzeylerde aortopatiye neden olduğu bilinen bir hastalıktır. Literatürde çocuklarda bildirilen aort anevrizması ya da diseksiyon vakası olmamasına rağmen, erişkin dönemde hayatı tehdit eden bu komplikasyonların görülebilmesi BAV'lı çocuklarda aortopatinin izlenmesi ve aydınlatılmasını önemli kılmaktadır. Gautier ve ark.(194) oluşturduğu Z skorlamasını kullanan Spaziani ve ark. çalışmasında ilk ekokardiyografide A1 Z skoru >2 hasta oranı %24.6, A2 Z skoru >2 hasta oranı %15.1, A3 Z skoru >2 hasta oranı %22.4, A4 Z skoru >2 hasta oranı %39.1 bildirilmiştir (190). Çalışmamızda ise ilk ekokardiyografide A1 Z skoru >2 hasta oranı %31.9, A2 Z skoru >2 hasta oranı %12.1, A3 Z skoru >2 hasta oranı %14.3, A4 Z skoru >2 hasta oranı %49.5 bulundu. Spaziani ve ark. çalışması ile karşılaştırıldığında çalışmamızda A4 Z skoru >2 hasta oranının daha yüksek görülmesi dikkat çekmektedir; farklı Z skorlama yöntemlerinin kullanılması nedeniyle sonuçlarda farklılık olabileceği düşünüldü. BAV hastalarında aort dilatasyonunu sınıflandırmak için çok sayıda model öne sürülmüştür; halen üzerinde uzlaşılmış bir aort dilatasyonu sınıflandırma bulunmamaktadır (147). Della Corte ve ark. yaptığı çalışmada çıkan aort ve aort kökü dilatasyonu fenotiplerini içeren sınıflandırmaların aort dilatasyonu progresyonunu tahmin etmeyi sağlayabileceğini göstermişlerdir (195). Çalışmamızda Verma ve ark. tarafından önerilen aort dilatasyon sınıflandırılması kullanılmıştır (116). Bu sınıflandırmada, tip 1 aort dilatasyonu ile R-LF kapak morfolojisi tipi, tip 2 aort dilatasyonu ile R-NF kapak morfolojisi tipi, tip 3 aort dilatasyonu ile erkek cinsiyet ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda ilk ekokardiyografide aort dilatasyonu olan hasta oranı %59.4 bulundu. Hastaların %28.6'sinde tip 1, %23.1'inde tip 2, %7.7'sinde tip 3 aort dilatasyonu görüldü; başlangıçta aort dilatasyonu varlığı ve dilatasyon tipleri kapak morfolojisi ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi. Çalışmamızda görülen bu sonuca dayanarak erişkin hastalarda kullanılan aort dilatasyonu sınıflandırmasında gözlenmiş olan kapak morfolojisi ve cinsiyet özelliklerinin çocuklarda istatistiksel anlamlı düzeyde ilişkili olmayabileceğini düşünülebilir.

Takipte aort darlığının seyri

Eroğlu ve ark.'nın %64'ü BAV hastalarından oluşan, ortalama takibe başlangıç yaşı 3 yaş olan, toplam 355 çocuk AD hastasının ortalama 5.9 yıl takibi çalışmasında

başlangıçta çok hafif düzeyde AD olan hastaların ortalama 6 yıl takip süresi sonunda %14'ünün hafif düzeye, %2'sinin orta düzeye, %1'inin önemli düzeye ilerlediği görülmüştür. Bu çalışmada BAV varlığının ve başlangıçta hafif ya da orta düzeyde AD varlığının AD ilerlemesi riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir; ayrıca 355 hastanın ortalama 5.9 yıl takip süresi sonunda 75'inin (%21.1) AD düzeyinde ilerleme olduğu gösterilmiştir (196). Çalışmamızda AD komplikasyonu görülmeden takibine başlanan hastaların ortalama 4.3 yılda %21.2'sinde çok hafif AD, %7.1'inde hafif AD geliştiği görüldü; çok hafif AD ile takibine başlanan hastaların ortalama 5.4 yılda %27.3'ünde hafif AD, %2.2'sinde önemli AD geliştiği görüldü. Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama 4.7 yıl takip sonucunda 209 hasta içerisinde 53 hastanın (%25.3) AD düzeyinde ilerleme olduğu görüldü. Çalışmamızda takibine 1 aydan küçük dönemde başlanan hastaların ilk ekokardiyografide AD varlığı daha büyük yaş gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu sonuçlara bağlı olarak çocuk BAV hastalarında AD'nin Eroğlu ve ark. çalışmasının gösterdiğine benzer hızda ilerleme gösterdiği desteklenmektedir.

Takipte aort yetmezliğinin seyri

Eroğlu ve ark. çalışmasında başlangıç AD düzeyinin takipteki AY düzeyine etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada başlangıçta çok hafif düzeyde AD olan hastaların %22'sinde, hafif düzeyde AD olan hastaların %31'inde, orta düzeyde AD olan hastaların %19'unda, önemli düzeyde AD olan hastaların %38'inde başlangıçta AY olduğu bildirilmiştir. Ortalama 5.9 yıl takip süresi sonucunda başlangıçta çok hafif düzeyde AD olan hastaların %30'unda, hafif düzeyde AD olan hastaların %54'ünde, orta düzeyde AD olan hastaların %45'inde, önemli düzeyde AD olan hastaların %43'ünde AY olduğu görülmüştür (196). Çalışmamızda ise başlangıçta AD komplikasyonu görülmeyen hastaların %35.4'ünde, çok hafif düzeyde AD olan hastaların %34.1'inde, hafif düzeyde AD olan hastaların %65.8'inde, orta düzeyde AD olan hastaların %66.7'sinde, önemli düzeyde AD olan hastaların %20'sinde başlangıçta AY olduğu görüldü. Ortalama 4.7 yıl takip süresi sonucunda başlangıçta AD komplikasyonu görülmeden hastaların %49.6'sında, çok hafif düzeyde AD olan hastaların %34.1'inde, hafif düzeyde AD olan hastaların %76.3'ünde, orta düzeyde AD olan hastaların %77.8'sinde, önemli düzeyde AD olan hastaların %40'ında AY olduğu görüldü. Bu sonuçlar Eroğlu ve ark.'nın takipteki AY

düzeyinin başlangıç AD düzeyine artmasıyla yükselme eğiliminde olduğunu doğrulamaktadır. Eroğlu ve ark. çalışmasında ayrıca, ilk ekokardiyografide hastaların %27'sinde AY (%20 hafif, %7 orta, %1 önemli düzeyde AY) görülmüş olup ortalama 5.9 yıl takip süresi sonunda %42'sinde AY (%24 hafif, %15 orta, %3 önemli) görüldüğü bildirilmiştir (196). Çalışmamızda ise hastaların %41.6'sında başlangıçta AY (%28.7 hafif, %12.9 orta düzeyde AY) görüldü; ortalama 4.7 yıl takip sonrasında hastaların %52.2'sinde AY (%31.1 hafif, %19.1 orta, %2 önemli düzeyde AY) görüldü. Çalışmamızda takibine 1 aydan küçük dönemde ve 1 ay-1 yaş arasında başlanan hastaların ilk ekokardiyografide AY varlığı daha büyük yaş gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu sonuçlara göre Eroğlu ve ark. çalışmasına benzer hızda AY ilerlemesi olduğu desteklenmektedir.

Takipte aort dilatasyonunun seyri

Literatürde BAV'ın ortalama aort çapı progresyon hızları ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Sluysmans ve ark. oluşturduğu Z skoru skorlamasını (197) kullanan Holmes ve ark. yaptığı 112 çocuk izole BAV hastasıyla yaptığı çalışmada çalışmada A2 Z skor progresyonunu 0.09/yıl, A4 Z skor progresyonunu 0.18/yıl olarak bildirmiştir (108). Sluysmans ve ark. oluşturduğu Z skoru skorlamasını (197) kullanan Yamauchi ve ark. en fazla hafif düzeyde AY veya AD disfonksiyonu olan 294 çocuk izole BAV hastası ile yaptığı çalışmada aort kökü Z skor progresyonunu görülmemiş, A4 Z skor progresyonunu 0.1/yıl olarak bildirmiştir (198). Dallaire ve ark. oluşturduğu Z skor skorlamasını (199) kullanan Blais ve ark. çocuk ve genç erişkin BAV hastalarıyla yaptığı çalışmada A2 Z skor progresyonunun 0.01/yıl, A4 Z skor progresyonunun 0.05/yıl olduğunu bildirmiştir (11); ancak bu çalışmada AK eşlik eden hastaların da yer alması izole BAV ortalama Z skor progresyonunun tespitine engel olmuştur. Çalışmamıza katılan iki veya daha fazla ekokardiyografiye sahip 91 BAV hastası değerlendirildiğinde Lopez Z skorlamasına göre A1 Z skoru -0.1/yıl, A2 Z skoru 0.04/yıl, A3 Z skoru 0.08/yıl, A4 Z skoru 0.02/yıl progresyon gösterdiği bulundu. Bu sonuç çocuk ve genç erişkin BAV hastalarında hem aort kökü hem de çıkan aortada takip sürecinde hafif düzeyde progresyon izlendiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda ilk ekokardiyografide A1 Z skoru >2 hasta oranı %31.9, A2 Z skoru >2 hasta oranı %12.1, A3 Z skoru >2 hasta oranı %14.3, A4 Z skoru >2 hasta oranı %49.5 bulundu. Son ekokardiyografide A1 Z skoru >2 hasta oranı %27.5, A2 Z skoru >2 hasta

oranı %16.5, A3 Z skoru >2 hasta oranı %19.8, A4 Z skoru >2 hasta oranı %47.3 bulundu. Çalışmamızda ilk ekokardiyografide aort dilatasyonu olan hasta oranı %59.4 iken ortalama 3.3 yıl takip süresi sonunda aort dilatasyonu olan hasta oranı %57.2 (%22 tip 1, %26.4 tip 2, %8.8 tip 3) görüldü. İlk ekokardiyografisinde dilatasyon olmayan hastaların ortalama 3.1 yıl takip süresi sonunda %19'unda dilatasyon gelişti. Çocuklarda BAV ile ilişkili aort dilatasyonu sınıflandırılması konusunda literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır (21). Verma ve ark. çalışmasına göre tip 1 aort dilatasyonu en yüksek oranda görülen dilatasyon tipidir (116). Ancak çalışmamızda tip 2 aort dilatasyonu tip 1 aort dilatasyonundan daha fazla görüldü. Çalışmamızda izole aort kökü dilatasyonu olarak tanımlanan tip 3 aort dilatasyonunda takip sonucunda aort dilatasyonun gerilemesi dikkat çeken bir başka bulgudur. Bu konularda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda bazı hastalarda Z skorlarındaki gerileme, hastaların boy ve kilolarındaki değişikliklerden ve dolayısıyla vücut yüzey alanı persentil artışlarından kaynaklandığı düşünülmüştür. Aort çapı ölçümlerinde mm cinsinden bir gerileme söz konusu değildir.

Kapak morfolojisi ve cinsiyetin aortopatiye etkisi

Kapak morfolojisi tipi ile ortalama aort Z skorları ve ortalama Z skor progresyon hızları arasındaki ilişki literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda gösterilememiştir. Roman ve ark. erişkin BAV hastaları ile yaptığı çalışmada ise R-LF tipi daha geniş aort kökü çapı ile ilişkilendirildiği için dikkat çekmektedir. (119). Bu çalışmayla benzer şekilde Blais ve ark. çocuk hastalarda yaptığı çalışmasında R-LF tipinin daha geniş aort kökü çapı ve R-NF ve True BAV tipinin daha dar aort kökü çapı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (11). Çalışmamızda ise bu bulgulara karşıt olarak kapak morfolojisi tipine göre A1, A2, A3, A4 ortalama Z skorları arasında anlamlı farklılık görülmedi. Blais ve ark. çocuk hastalarda yaptığı çalışmasında kapak morfolojisi tipinin proksimal aort çaplarındaki dilatasyon hızına etkisi olmadığı gösterilmiştir (11). Benzer şekilde çalışmamızda da kapak morfolojisi tipine göre hastaların A1, A2, A3, A4 ortalama Z skor progresyonları arasında farklılık görülmedi.

Çalışmamızdaki Z skorlamasında kullanılan Lopez ve ark. çalışmasında, cinsiyetin aort Z skorları üzerine etkisi istatistiksel açıdan önemli ancak klinik açıdan önemsiz şeklinde tanımlanmıştır, ayrıca etnik köken ve yaş değişkenleri de aynı şekilde tanımlanmıştır. Dolayısıyla Lopez ve ark. çalışmasındaki Z skor modelinde cinsiyet, etnik

köken ve yaş değişkenleri kullanılmamakta sadece vücut yüzey alanı değişkeni kullanılmaktadır (187). Sonuç olarak çalışmamızda başlangıç A2 ortalama Z skorları erkeklerde istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulunmasının klinik öneminin olmadığı söylenebilir. Ayrıca çalışmamızda cinsiyete göre karşılaştırıldığında A1, A2, A3, A4 ortalama Z skor progresyonlarında anlamlı farklılık görülmedi.

Kapak disfonksiyonu

Roman ve ark. 973 erişkin BAV tanılı hasta ile yaptığı çalışmasında, hastalarda %15 oranında aort kapak disfonksiyonu gelişmediğini göstermiştir (200). Benzer şekilde Kong ve ark. 1992 erişkin BAV tanılı hasta ile yaptığı çalışmasında %15.3 oranında aort kapak disfonksiyonu gelişmediğini göstermiştir (193). 252 hastanın %32.6'sında başlangıçta AD ve/veya AY yani kapak disfonksiyonu mevcut değildi. Ayrıca takip verileri olan 209 hastanın 73'ünde (%34.9) başlangıçta kapak disfonksiyonu görülmemiş iken ortalama 5.5 yıl takip süresi içerisinde 33'ünde (73 hasta içerisinde %45.2) kapak disfonksiyonu gelişti. 209 hasta içerisinde 166 hastanın (%79.4) takibinde kapak disfonksiyonu olduğu görüldü. Erişkin çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamızda daha az oranda kapak disfonksiyonu görülmesi BAV'daki kapak disfonksiyonunun hasta yaşı ilerledikçe daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

Kapak morfolojisi tipi ile aort kapak disfonksiyon gelişimi ilişkisi halen tartışılan bir konudur. Russo ve ark. erişkin BAV hastalarında yaptığı çalışmada kapak morfolojisi tipi ile kapak disfonksiyonu arasında ilişkili bulunmamıştır (106). Öte yandan Kong ve ark. erişkin 2118 BAV hastasında yaptığı çalışmada rafe olan kapak morfolojisi tiplerinde (R-LF, R-NF, L-NF) AD ve AY gelişiminde rafe olmayan kapak morfolojisi tipine (True BAV) göre belirgin artış olduğu göstermiştir (32). Fernandes ve ark. ise 310 adolesan BAV hastası ile yaptığı çalışmasında R-NF tipinin R-LF tipine göre daha fazla oranda kapak disfonksiyonu ile seyrettiğini göstermiştir (97). Çalışmamızda kapak disfonksiyonu olan grup ile olmayan grup kıyaslandığında Fernandes ve ark. çalışması ile uyumlu olarak R-LF tipi daha az kapak disfonksiyonu ile ilişkili olduğu görüldü; R-NF tipi ise daha fazla kapak disfonksiyonu ile ilişkili bulundu.

Kong ve ark.'nın BAV hastalarında cinsiyete göre kapak disfonksiyonu varlığı değerlendirildiği çalışmasında cinsiyete göre anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir

(193). Benzer şekilde çalışmamızda da cinsiyete göre karşılaştırıldığında kapak disfonksiyonu varlığında anlamlı farklılık görülmedi.

BAV aortopatisini açıklamakta aort kapak disfonksiyonunun etkisi olduğu düşünülmekle beraber, bu konu halen tartışılmaya devam etmektedir. Blais ve ark. çocuk ve genç erişkin BAV hastalarıyla yaptığı çalışmasında ortaya koydukları model sonucunda hafif düzeyin üstünde AD ve AY olan hastalarda bu komplikasyonlar olmayan hastalara göre 9 kat daha fazla aort dilatasyonu gelişeceği öngörüsünde bulunmuşlardır (11). Çalışmamızda benzer şekilde AD ve AY olan hastalar kapak disfonksiyonu olmayan hastalar ile kıyaslandığında 12.7 kat daha fazla çıkan aort dilatasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca hastalar AD derecesine göre sınıflandırılarak değerlendirildiğinde A1, A2, A3, A4'ün ortalama Z skor progresyonları arasında anlamlı farklılık görülmedi. Ek olarak hastalar AY derecesine göre gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde de A1, A2, A3, A4'ün ortalama Z skor progresyonları arasında anlamlı farklılık görülmedi. Evangelista ve ark.'nın yaptığı çalışmada BAV aort kapak disfonksiyonu varlığının BAV hastalarında aort dilatasyon hızını arttırdığı öne sürmüştür (201). Öte yandan Avadhani ve ark. yaptığı çalışmada aort kapak disfonksiyonu varlığının daha hızlı aort dilatasyonuna neden olmadığı gösterilmiştir (202). Çalışmamızda aort kapak disfonksiyonu olan hasta grubu aort kapak disfonksiyonu olmayan hasta grubuyla kıyaslandığında sadece son ortalama A4 Z skorunda ve son ekokardiyografi A4 Z skoru >2 olan hasta oranı anlamlı yükseklik görülürken; A1, A2, A3, A4 ortalama Z skor progresyon hızlarında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Ayrıca çalışmamızda takibinde aort kapak disfonksiyon olmayan gruptaki hastaların %46.2'sinde ve aort kapak disfonksiyonu olan hastaların %57.4'ünde aort dilatasyonu görülmüş olup, bu iki grup arasında aort dilatasyonu oranı ve aort dilatasyonu tipi sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Son ekokardiyografi A4 Z skoru 2'den yüksek olan hastalar (çıkan aort dilatasyonu olan) ile A4 Z skoru 2'den düşük olan hastalar karşılaştırıldığında, çıkan aort dilatasyonu olan grupta hem hafif düzeyde AD hem orta-önemli düzeyde AD varlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Son ekokardiyografi A4 Z skoru 2'den yüksek olan hastalar (çıkan aort dilatasyonu olan) ile A4 Z skoru 2'den düşük olan hastalar karşılaştırıldığında, çıkan aort dilatasyonu olan grupta orta-önemli düzeyde AY varlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Bu bulgular sonucunda, aort kapak disfonksiyonu varlığının A4 Z skor progresyon hızını arttırdığı gösterilememesine rağmen, aort kapak

disfonksiyonu varlığının çıkan aorta dilatasyonu sıklığının artmasına neden olduğu düşünülebilir. Çocuk hasta grubunda bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Planimetri

Planimetri ölçümü triküspit kapak yapısına sahip hastalarda AD'nin düzeyini ve kapak fonksiyonuna etkisini göstermekte kullanılabilen bir yöntemdir. BAV hastalarında kapak morfolojisi triküspit kapaktan farklı olduğu için planimetri özellikleri de farklılık göstermektedir. KÇ, normal triküspid kapaklarda yüksek bulunurken ($>0,9$), BAV veya triküspid kapak darlığında düşük bulunmuştur (0,6) (90). Çalışmamızda planimetri verisi bulunan 54 hastanın ortalama KÇ'si 0.59 bulundu. Çalışmamızda KÇ azaldıkça aort darlığının sıklığı ve şiddetinin yüksek istatistiksel oranda arttığı görüldü. Ayrıca çalışmamızda KÇ azaldıkça A4 Z skorunun arttığı görüldü. Keane ve ark. erişkin BAV hastalarının planimetri ile değerlendirilmesi çalışmasında disfonksiyone kapak alanı oranının (DKO) BAV aortopatisine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (203). Çalışmamızda benzer şekilde DKO'nun aort Z skorlarına etkisinin olmadığı görüldü.

İlaç tedavisi

BAV hastalarında ilaç tedavisi orta-önemli AD veya AY komplikasyonları olan ya da aort dilatasyonu görülen hastalarda cerrahi tedavi öncesinde denenebilmesine rağmen literatürdeki çalışmalarda ilaç tedavisinin klinik faydası gösterilememiştir. Allen ve ark. erişkin BAV hastalarında BB tedavisinin aortik kan akışına etkisinin araştırıldığı çalışmasında BB kullanan ve kullanmayan hastalar arasında aort duvarı yüzey geriliminde anlamlı farklılık bulunmamıştır; bu çalışma BB tedavisinin BAV aortopatisine faydası konusundaki şüpheleri arttırmaktadır (140). McGee ve ark. BB, ACEİ veya ARB ilaç tedavileri ile takip edilen hastaları ilaç tedavisi almayan hasta grubuyla kıyaslandığında çalışmasında aort duvarı yüzey geriliminde %4.9'luk bir düşüş gözlenmiştir; istatistiksel anlamı olmayan bu sonuç nedeniyle mevcut ilaç tedavilerinin aort duvarı yüzey gerilimini azaltmakta faydasının olmadığı öne sürülmüştür (204). Çalışmamızda 16 hasta kapak yetmezliğine sekonder sol kalp boşluklarında dilatasyon gelişmesi nedeniyle ACEİ ilaç tedavisi ile takip edilmekteydi. Bu hastaların ilk ve son ekokardiyografi A1, A2, A3, A4 Z skorları kıyaslandığında ilaç kullanan grupta ilaç kullanmayan gruba göre sadece A1 Z skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görüldü, A2, A3, A4 Z skorlarında

istatistiksel anlamlı düşüş görülmedi. Çalışmamızda ayrıca, ilaç kullanan hastalar ilaç kullanmayan hastalar ile kıyaslandığında iki grup arasında A1, A2, A3, A4 ortalama Z skor progresyon hızları arasında anlamlı farklılık görülmedi. Çalışmamızda güncel literatürle uyumlu olarak ACEİ tedavisinin BAV aortopatisine faydası gösterilemedi.

Müdahale edilen hastalar

Önemli kapak komplikasyonu gelişmiş çocuk BAV hastalarında balon valvüloplasti; cerrahi valvülotomi ve Ross operasyonu gibi invazif yöntemler öncesinde çoğunlukla zaman kazandırma amacıyla uygulanmaktadır. Boe ve ark. tarafından yapılan çoğunluğu (%92.3) çocuk yaş grubunda ve çoğunluğu (%68.7) BAV tanılı olan 1026 konjenital AD hastasının balon valvüloplasti müdahalesi sonrasında takip çalışmasında önceden AY var olmayan hastalarda hafif düzey üstü AY gelişmemesi veya önceden varolan AY'nin kötüleşmemesi ile birlikte transvalvüler gradiyentin azaltılması sağlandığında müdahale başarılı kabul edilmiştir; bu kriterlere göre hastaların %70'inin müdahalesinin başarılı olduğu gösterilmiştir (169). Çalışmamızda balon valvüloplasti uygulanan 8 hasta içerisinde hem tepe sistolik ejeksiyon gradiyenti azalan hem de AY düzeyi artmayan 5 hasta (%62.5) olduğu görüldü; 3 hastada ise müdahalenin başarısız olduğu görüldü; bu bulgu Boe ve ark. çalışmasıyla benzerdir.

6. SONUÇLAR

1. Toplam 252 BAV tanılı hastanın alındığı çalışmamızda 201 erkek (%79.8), 51 kadın (%20.2) hasta mevcuttu; erkek:kadın oranı 3.95 bulundu.
2. BAV'a eşlik eden minör kardiyak hastalık sıklığı %4.8 bulundu. VSD görülen 2 hastanın VSD tipi apikal müskülerdi. ASD görülen 5 hastanın ASD tipi sekundumdu. MVP görülen 5 hastanın hepsinde takipleri boyunca AY eşlik ettiği görüldü, bu hastalarda görülen MVP'nin AY etkisine bağlı olarak geliştiği düşünüldü.
3. 120 BAV hastasında 58 hastada (%47.9) R-L füzyon, 33 hastada (%27.3) R-N füzyon, 3 hastada (%2.5) L-N füzyon, 19 hastada (%22.3) True BAV saptandı. Çalışmamızda görülen bu bulgular tipik BAV kapak morfolojisi olarak tanımlanan R-LF tipi dışında kalan R-NF, True BAV kapak morfolojisi tiplerinin Türk toplumunda diğer toplumlara göre daha sık görüldüğünü düşündürmektedir.
4. 252 hastanın tanı esnasında %55.5'inde AD olmadığı görüldü. Takip edilen 209 hasta içerisinde başlangıçta AD görülmeyen 113 (%54) hastanın 4.3 yıl takip süresi içinde %28.3'ünde (113 hasta içinde 32'sinde) AD gelişti.
5. 252 hastanın tanı esnasında %53.6'sında AY olmadığı görüldü. Takip edilen 209 hasta içerisinde başlangıçta AY görülmeyen 122 (%58.3) hastanın 4.7 yıl takip süresi içinde %24.5'inde (122 hasta içinde 30'unda) AY gelişti.
6. 209 hastanın ortalama 4.7 yıl takibi sonucunda 53 hastada (%25.3) AD düzeyinde ilerleme olduğu görüldü. Hastaların %45.9'unda (%21 çok hafif AD, %18.1 hafif AD, %4.3 orta AD, %2.3 önemli AD) başlangıçta AD görüldü; ortalama 4.7 yıl takip sonrasında hastaların %61.2'sinde AD (%26.3 çok hafif AD, %25.8 hafif AD, %4.3 orta AD, %4.8 önemli AD) görüldü. Bu sonuçlara göre çocuk BAV hastalarında AD'nin ilerleyici olduğu doğrulanmaktadır.
7. 209 hastanın ortalama 4.7 yıl takibi sonucunda 49 hastada (%23.4) AY düzeyinde ilerleme olduğu görüldü. İlk ekokardiyografi yaş grupları kıyaslandığında yaş ilerledikçe AY sıklığı ve ağırlığının istatistiksel anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Hastaların %41.6'sında (%28.7 hafif AY, %12.9 orta AY) başlangıçta AY görüldü; ortalama 4.7 yıl takip sonrasında hastaların %52.2'sinde AY (%31.1 hafif AY, %19.1 orta AY, %2 önemli

AY) görüldü. Bu sonuçlara bağlı olarak çocuk BAV hastalarında AY'nin ilerleyici olduğu doğrulanmaktadır.

8. 252 hastanın tanı esnasında %32.5'inde kapak disfonksiyonu olmadığı görüldü. Takip edilen 209 hasta içerisinde başlangıçta kapak disfonksiyonu görülmeyen 73 (%34.9) hastanın 5.5 yıl takip süresi içinde %45.2'sinde (73 hasta içinde 33'ünde) kapak disfonksiyonu gelişti.

9. Kapak morfolojisine göre disfonksiyon varlığı karşılaştırıldığında disfonksiyonu olmayan grupta R-LF tipi, disfonksiyonu olan grupta ise R-NF tipi istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık görüldü (p:0.018).

10. İki veya daha fazla ekokardiyografiye sahip 91 BAV hastasının tümü değerlendirildiğinde Lopez Z skorlamasına göre A1 Z skoru -0.1/yıl, A2 Z skoru 0.04/yıl, A3 Z skoru 0.08/yıl, A4 Z skoru 0.02/yıl progresyon gösterdiği bulundu.,

11. 91 hastanın ilk ekokardiyografide aort dilatasyonu olan hasta oranı %59.4 iken ortalama 3.3 yıl takip süresi sonunda aort dilatasyonu olan hasta oranı %57.2 (%22 tip 1, %26.4 tip 2, %8.8 tip 3) bulundu. Dilatasyon tipleri kıyaslandığında cinsiyet, kapak morfolojisi tipi açısından anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla p değerleri: 0.238, 0.736).

12. Erkeklerde başlangıç ortalama A2 Z skoru kadınlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri: 0.028); son A2 Z skoru için anlamlı farklılık görülmedi (p:0.229).

13. Kapak morfolojisi tipine göre başlangıç (sırasıyla p değerleri: 0.161, 0.471, 0.576, 0.839) ve son (sırasıyla p değerleri: 0.866, 0.180, 0.801, 0.580) A1, A2, A3, A4 ortalama Z skorları ve A1, A2, A3, A4 ortalama Z skor progresyonları arasında anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla p değerleri: 0.216, 0.815, 0.704, 0.501).

14. AD varlığı veya düzeyinin yüksek olmasıyla ortalama aort Z skor progresyonunda anlamlı düzeyde artış görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.112, 0.104, 0.419, 0.266). AY varlığı veya düzeyinin yüksek olmasıyla ortalama aort Z skor progresyonunda anlamlı düzeyde artış görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.422, 0.369, 0.307, 0.793).

15. Aort kapak disfonksiyonu olan hasta grubu aort kapak disfonksiyonu olmayan gruba göre son ekokardiyografi ortalama A4 Z skorunda anlamlı yükseklik görüldü (p:0.008). Son ekokardiyografi A4 Z skoru >2 olan hasta oranı kapak disfonksiyonu olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek görüldü (p:0.018). Son ekokardiyografisinde çıkan aort dilatasyonu olan ve çıkan aort dilatasyonu olmayan hastalar karşılaştırıldığında, çıkan aort

dilatasyonu olan grupta hem hafif düzeyde AD hem orta-önemli düzeyde AD varlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p:0.005$), orta-önemli düzeyde AY varlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p:0.007$). AD ve AY birlikteliği olan hastalar kapak disfonksiyonu olmayan hastalar ile kıyaslandığında 12.7 kat daha fazla çıkan aort dilatasyonu ile ilişkili olduğu görüldü ($p:<0.001$).

16. Hastalar çok hafif AD ve hafif veya üzeri düzeyde AD olmak üzere iki gruba ayrılıp aort dilatasyon tipleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.129$). Hastalar AY varlığına göre gruplara ayrılıp aort dilatasyonu varlığı ve aort dilatasyon tiplerinin sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.130$).

17. Planimetri incelemesinde DKO'nun ortalama Z skorlarına etkisinin olmadığı görüldü. KÇ azaldıkça aort darlığı sıklığının ve ortalama A4 Z skorunun arttığı görüldü.

18. Çalışmamızda 16 hasta ACEİ ilaç tedavisi ile takip edilmekteydi. İlaç kullanan grupta ilaç kullanmayan gruba göre ilk ve son ekokardiyografiler karşılaştırıldığında sadece A1 Z skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p:0.041$). A2, A3, A4 Z skorlarında istatistiksel anlamlı düşüş görülmedi (sırasıyla p değerleri: 0.996, 0.348, 0.416). A1, A2, A3, A4 ortalama Z skor progresyon hızları arasında anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla p değerleri: 0.133, 0.754, 0.393, 0.498).

7. ÖZET

Biküspit aort kapağı olan çocuklarda klinik izlemin değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi ile 15 yıla varan izlem, doğal seyir

Giriş ve amaç: Biküspit aort kapağı (BAV), toplumun ortalama %1.3'ünü etkileyen, erkek ağırlıklı ve en sık rastlanan kalp kapak hastalığıdır. BAV etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. BAV; aort darlığı, aort yetmezliği, aort dilatasyonu başta olmak üzere cerrahi müdahale gerektirebilen birçok komplikasyonla birlikte seyredebilir. BAV hastalar arasında heterojen seyrin görüldüğü bir hastalıktır; BAV doğal seyri çocuk yaşta önemi aort darlığı olan hastalardan yaşlılık döneminde asemptomatik seyreden hastalara kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Yapılan bu çalışmada amaç; BAV tanısıyla izlenen çocuk ve genç erişkin hastalarda hastalığın doğal seyrinde etkisi olabilecek değişkenleri tespit etmektir.

Yöntem: Nisan 2005-Ağustos 2022 tarihlerinde, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda takip edilen BAV tanısıyla kaydedilmiş 0 ile 18 yaş arasındaki 252 hastanın transtorasik ekokardiyografi verisi çalışmada retrospektif olarak değerlendirildi. Konjenital aort patolojileri, geçirilmiş hastalıklara bağlı muhtemel aort patolojileri, önemli ek kardiyak hastalıklar ve genetik sendrom tanımlı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların cinsiyet, biküspit aort kapağı morfolojisi tipi, ilaç kullanımları, ek kardiyak hastalık varlığı, takip süreleri, hastaların aort anülüs, sinüs valsalva, sinotübüler bileşke ve çıkan aort çap ölçümlerinin vücut yüzey alanına göre standardize edilmiş Z skorları, planimetri ölçümleri, aort darlığı (AD) ve aort yetmezliği (AY) dereceleri, var ise aort dilatasyonu tipi değerlendirildi. $P<0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Değerlendirilen 252 hastanın 201'i erkekti (%79.8) (erkek/kadın oranı 3.95). Tanıda ortalama yaş 6.4 yıl (yaş aralığı, 2 gün-17 yaş 9 ay) bulundu. Minör ek kardiyak hastalık sıklığı %4.8 bulundu. 120 hastada %47.9 R-L füzyon, %27.3 R-N füzyon, %2.5 L-N füzyon, %22.3 True BAV saptandı. 252 hastanın tanıda %55.5'inde AD, %53.6'sında AY, %32.5'inde disfonksiyon saptanmadı. 209 hasta 2 ay-17 yıl 3 ay (ortalama 4.8 yıl) arasında takip edildi. Tanıda hastaların %54'ünde AD görülmedi; 4.3 yıllık

takiplerinde bu hastaların %28.3'ünde AD gelişti. Tanıda hastaların %58.3'ünde AY görülmedi; 4.7 yıllık takiplerinde bu hastaların %24.5'inde AY gelişti. Ortalama 4.7 yıl takip sonucunda hastaların %25.3'ünün AD düzeyinde, hastaların %23.4'ünün AY düzeyinde ilerleme olduğu görüldü. Tanıda hastaların %34.9'unda disfonksiyon görülmedi; 5.5 yıllık takiplerinde bu hastaların %45.2'sinde disfonksiyon gelişti. 120 hastada disfonksiyon olmayan grupta R-LF tipi, disfonksiyon olan grupta R-NF tipi daha sık görüldü. 120 hastanın %59.4'ünde başlangıçta dilatasyon görüldü; ortalama 3.3 yıl takip süresi sonunda %57.2'ünde (%22 tip 1, %26.4 tip 2, %8.8 tip 3) dilatasyon görüldü. Tanıda dilatasyon olmayan hastaların ortalama 3.1 yıl takibi sonunda %19'unda dilatasyon gelişti. A1 Z skorunun -0.1/yıl gerileme gösterdiği, A2, A3, A4 Z skorlarının ise sırasıyla 0.04/yıl, 0.08/yıl, 0.02/yıl progresyon gösterdiği bulundu. Cinsiyet ve kapak morfolojisine göre ortalama Z skorları, ortalama Z skor progresyonları ve dilatasyonu tipleri sıklığında farklılık görülmedi. AD veya AY varlığı ve düzeylerine göre ortalama Z skor progresyonlarında farklılık görülmedi. Aort kapağının herhangi bir disfonksiyonunda, ek olarak herhangi bir düzeydeki AD varlığında çıkan aort dilatasyonu daha sık görüldü. Ayrıca orta-önemli düzeyde AY varlığında çıkan aort dilatasyonu daha sık görüldü. Planimetri incelemesinde kontraksiyon çarpanı azaldıkça aort darlığı sıklığının ve A4 Z skorunun arttığı görüldü. İlaç kullananlarda ortalama Z skor progresyonlarında anlamlı yavaşlama görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda çocuk BAV hastalarında aort darlığının ve aort yetmezliğinin ilerleyici olduğu görüldü. BAV hastalarında kapak morfolojisi tipinden bağımsız olarak, aortopatinin ilerleyici olduğu saptandı. Aort darlığı varlığında çıkan aort dilatasyonu daha sık görülmekte olup planimetri çalışması bu bulguyu desteklemektedir. Ayrıca orta-önemli düzeyde aort yetmezliği ile çıkan aort dilatasyonu ilişkili bulundu. Genel olarak değerlendirildiğinde aort kapak disfonksiyonunun çıkan aort dilatasyonu için bir risk faktörü olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre, kapak morfolojisi tipinden bağımsız olarak, tanı esnasında disfonksiyon görülmeyen hastalar dahil olmak üzere tüm BAV hastalarının rutin takip edilmesi önerilir. Bu çalışma ülkemizde yapılan ve çocuklarda BAV aortopatisinin yıllık artış hızını ortaya koyan ilk çalışmadır.

Anahtar sözcükler: biküspit aort kapağı, aort darlığı, aort yetmezliği, aortopati

8. İNGİLİZCE ÖZET

SUMMARY

Evaluation of the clinical course in children with bicuspid aortic valve: Follow-up up to 15 years with a single center experience, natural history

Introduction and purpose: Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common valvular heart disease that affects 1.3% of the population and it is seen predominantly in the male gender. The etiology of the disease is still unknown. BAV can occur accompanied by aortic stenosis, aortic regurgitation, aortic dilatation, and complications that may require surgical intervention. BAV is a disease with heterogeneous progress among patients; the natural course can vary from patients with aortic stenosis in childhood to asymptomatic patients in old age. The aim of this study is to determine the variables that may have an effect on the natural course of the disease in pediatric and young adult patients followed up with the diagnosis of BAV.

Method: In this study, we retrospectively evaluated transthoracic echocardiography data of 252 patients between 0 and 18 years of age, with a diagnosis of BAV followed in Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology between April 2005 and August 2022. We excluded patients with congenital aortic pathologies, possible aortic pathologies due to previous diseases, significant additional cardiac diseases, and genetic syndromes. Patients' gender, bicuspid aortic valve morphology type, drug use, presence of additional cardiac disease, follow-up periods, Z scores standardized according to body surface area of the aortic annulus, sinus valsalva, sinotubular junction and ascending aortic diameter measurements, aortic valve planimetry, degree of aortic stenosis (AS) and aortic regurgitation (AR) and type of aortic dilatation were evaluated. Results with $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: Two hundred one of 252 patients were male (79,8%) (male/female ratio, 3.95). The median age at diagnosis was 6.4 years (range, 2 days-17 years 9 months). The frequency of minor additional cardiac disease was 4.8%. In 120 patients, 47.9% R-L fusion, 27.3% R-N fusion, 2.5% L-N fusion, 22.3% True BAV were detected. At diagnosis

of 252 patients, 55.5% had AS, 53.6% had AR and 32.5% had no dysfunction. 209 patients were followed between 2 months-17 years and 3 months (median 4.8 years). AS was not seen in 54% of the patients at diagnosis; AS developed in 28.3% of these patients during their 4.3-year follow-up. AR was not seen in 58.3% of the patients at diagnosis; AR developed in 24.5% of these patients during their 4.7-year follow-up. As a result of a mean follow-up of 4.7 years, 25.3% of the patients were found to have progressed in the AS level and 23.4% of the patients at the AR level. Dysfunction was not observed in 34.9% of the patients at diagnosis; dysfunction developed in 45.2% of these patients during their 5.5-year follow-up. In 120 patients, the R-LF type was more common in the non-dysfunctional group, and the R-NF type was more common in the dysfunctional group. Dilatation was seen at baseline in 59.4% of 120 patients, after a mean follow-up period of 3.3 years dilatation was observed in 57.2% (22% type 1, 26.4% type 2, 8.8% type 3). Dilatation developed in 19% of the patients without dilatation at diagnosis, after an average of 3.1 years of follow-up. A1 Z score decreased by -0.1/year and A2, A3, A4 Z scores increased by 0.04/year, 0.08/year, 0.02/year respectively. There was no difference in mean Z scores, mean Z score progressions and frequency of dilatation types according to gender and valve morphology. There was no difference in the mean Z score progressions according to the presence and levels of AS or AR. Ascending aortic dilatation was more common in the presence of any aortic valve dysfunction, additionally in any level of AS. Also, ascending aortic dilatation was more common in the presence of moderate-significant AR. In the planimetry examination, it was observed that the frequency of aortic stenosis and the A4 Z score increased as the contraction coefficient decreased. There was no significant deceleration in mean Z score progressions in drug users.

Conclusion: In this study, aortic stenosis and aortic regurgitation were found to be progressive in pediatric BAV patients. Regardless of the type of valve morphology, aortopathy was determined to be progressive in BAV patients. Planimetry study supports that ascending aortic dilatation is more common in the presence of aortic stenosis. Additionally, moderate and significant aortic regurgitation was associated with ascending aortic dilatation. Given these, aortic valve dysfunction appears to be a risk factor for dilatation of the ascending aorta. Based on these results, routine follow-up of all BAV patients is recommended regardless of the type of valve morphology, including patients

without dysfunction at the time of diagnosis. This is the first study conducted in Turkey to reveal the annual rate of progression of BAV aortopathy in a pediatric population.

Keywords: bicuspid aortic valve, aortic stenosis, aortic regurgitation, aortopathy



Kaynakça

- 1: Messner B ve Bernhard D. Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: where do we stand? *J Mol Cell Cardiol.* 2019;133:76-85.
- 2: Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve: a silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:336–341.
- 3: Fenoglio JJ Jr, McAllister HA Jr, DeCastro CM ve ark. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol.* 1977;39:164–169.
- 4: Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic stenosis: a study of 374 cases. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:683–690.
- 5: Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation.* 2005;111:920–925.
- 6: Roberts WC, Morrow AG, McIntosh CL ve ark. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis: analysis of 13 patients requiring aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 1981;47:206–209.
- 7: Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:835–841.
- 8: Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammass NM ve ark. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:351–356.
- 9: Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol.* 1970;26:72–83.
- 10: Warren AE, Boyd ML, O'Connell C ve ark. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart.* 2006;92(10):1496-1500.
- 11: Blais S, Meloche-Dumas L, Fournier A ve ark. Long-term risk factors for dilatation of the proximal aorta in a large cohort of children with bicuspid aortic valve. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(3):e009675.
- 12: Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(25):2789-2800.
- 13: Braverman AC, Güven H, Beardslee MA ve ark. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30(9):470-522.

- 14: Ratib O, Perloff JK, Child JS. Images in cardiovascular medicine, bicuspid aortic valve aneurysm. *Circulation*. 2004;109(5):671.
- 15: Peacock TB. Valvular disease of the heart. London: Churchill. 1865:pp 2–33.
- 16: Osler W. The bicuspid condition of the aortic valves. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1886;1:185–192.
- 17: Abbott ME. Coarctation of the aorta of the adult type: II. a statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases with autopsy, of stenosis or obliteration of the descending arch in subjects above the age of two years. *American Heart Journal*. 1928;3:574-618.
- 18: McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet*. 1972;1:1026-1027.
- 19: Loukas M, Bilinsky E, Bilinsky S ve ark. The anatomy of the aortic root. *Clin Anat*. 2014;27(5):748-756.
- 20: Anderson RH, Lal M, Ho SY. Anatomy of the aortic root with particular emphasis on options for its surgical enlargement. *J Heart Valve Dis*. 1996;5:Suppl 3:S249-S257.
- 21: Mart CR, McNerny BE. Shape of the dilated aorta in children with bicuspid aortic valve. *Ann Pediatr Cardiol*. 2013;6(2):126-131.
- 22: Losenno KL, Goodman RL, Chu MW. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysms: gaps in knowledge. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:145202.
- 23: Kappetein A, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH ve ark. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:830-836.
- 24: Laforest B, Nemer M. Genetic insights into bicuspid aortic valve formation. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:180297.
- 25: Anderson RH, Webb S, Brown NA ve ark. Development of the heart: (3) formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks. *Heart*. 2003;89:1110–1118.
- 26: Jain R, Engleka KA, Rentschler SL ve ark. Cardiac neural crest orchestrates remodeling and functional maturation of mouse semilunar valves. *J Clin Invest*. 2011;121:422–430.
- 27: Lee TC, Zhao YD, Courtman DW ve ark. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2000;101:2345–2348.

- 28: Masri A, Svensson LG, Griffin BP ve ark. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. *Heart*. 2017;103(17):1323-1330.
- 29: Yuan SM. Quadricuspid aortic valve: a comprehensive review. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(6):454-460.
- 30: Sievers HH, Stierle U, Mohamed SA ve ark. Toward individualized management of the ascending aorta in bicuspid aortic valve surgery: the role of valve phenotype in 1362 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):2072-2080.
- 31: Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK ve ark. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart*. 2008;94(12):1634-1638.
- 32: Kong WKF, Regeer MV, Poh KK ve ark. Inter-ethnic differences in valve morphology, valvular dysfunction, and aortopathy between asian and european patients with bicuspid aortic valve. *Eur Heart J*. 2018;39(15):1308-1313.
- 33: Yakar Tülüce S, Tülüce K, Şimşek EÇ ve ark. Assessment of bicuspid aortic valve phenotypes and associated pathologies: a transesophageal echocardiographic study. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(8):690-701.
- 34: Fedak PW, Verma S, David TE ve ark. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2002;106(8):900-904.
- 35: Fedak PWM, de Sa MPL, Verma S ve ark. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(3):797-806.
- 36: Sticchi E, de Cario R, Magi A ve ark. Bicuspid Aortic Valve: role of multiple gene variants in influencing the clinical phenotype. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8386123.
- 37: Junco-Vicente A, del Río-García Á, Martín M ve ark. Update in biomolecular and genetic bases of bicuspid aortopathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5694.
- 38: Theodoris CV, Li M, White MP ve ark. Human disease modeling reveals integrated transcriptional and epigenetic mechanisms of NOTCH1 haploinsufficiency. *Cell*. 2015;160(6):1072-1086.
- 39: Kerstjens-Frederikse WS, van de Laar IM, Vos YJ ve ark. Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families. *Genet Med*. 2016;18(9):914-923.

- 40: Balistreri CR, Crapanzano F, Schirone L ve ark. Deregulation of NOTCH1 pathway and circulating endothelial progenitor cell number in patients with bicuspid aortic valve with and without ascending aorta aneurysm. *Sci. Rep.* 2018;8(1):13834.
- 41: Yang B, Zhou W, Jiao J ve ark. Protein-altering and regulatory genetic variants near *gata4* implicated in bicuspid aortic valve. *Nat Commun.* 2017;8:15481.
- 42: Laforest B, Andelfinger G, Nemer M. Loss of GATA5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2876-2887.
- 43: Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A ve ark. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the international bicuspid aortic valve consortium (BAVCon). *Circulation.* 2014;129(25):2691-2704.
- 44: Giusti B, Sticchi E, De Carlo R, Magi A ve ark. Genetic bases of bicuspid aortic valve: the contribution of traditional and high-throughput sequencing approaches on research and diagnosis. *Front Physiol.* 2017;8:612.
- 45: Hirata Y, Aoki H, Shojima T ve ark. Activation of the AKT pathway in the ascending aorta with bicuspid aortic valve. *Circ J.* 2018;82(10):2485-2492.
- 46: Qu XK, Qiu XB, Yuan F ve ark. A novel NKX2.5 loss-of-function mutation associated with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol.* 2014;114(12):1891-1895.
- 47: Matura LA, Ho VB, Rosing DR ve ark. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation.* 2007;116(15):1663-1670.
- 48: Bondy C, Bakalov VK, Cheng C ve ark. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med Genet.* 2013;50(10):662-665.
- 49: Corbitt H, Morris SA, Gravholt CH ve ark. TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome. *PLoS Genet.* 2018;14(10):e1007692.
- 50: Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM ve ark. Task force on the management of grown-up congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2915-2957.

- 51: Milleron O, Ropers J, Arnoult F ve ark. Clinical significance of aortic root modification associated with bicuspid aortic valve in Marfan syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):e008129.
- 52: Nistri S, Porciani MC, Attanasio M ve ark. Association of Marfan syndrome and bicuspid aortic valve: frequency and outcome. *Int J Cardiol*. 2012;155(2):324-325.
- 53: MacCarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S ve ark. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014;16(8):576-587.
- 54: Loeys BL, Schwarze U, Holm T ve ark. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. 2006;355(8):788-798.
- 55: Loeys BL, Chen J, Neptune ER ve ark. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005;37(3):275-281.
- 56: Delius RE, Samyn MM, Behrendt DM. Should a bicuspid aortic valve be replaced in the presence of subvalvar or supravalvar aortic stenosis? *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998;66:1337-1341.
- 57: Yau EKC, Lo IFM, Lam STS. Williams-Beuren syndrome in the Hong Kong chinese population: retrospective study. *Hong Kong Med J*. 2004;10:22-27.
- 58: Bolling SF, Iannettoni MD, Dick II M ve ark. Shone's anomaly: operative results and late outcome. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:887-893.
- 59: Niaz T, Poterucha JT, Olson TM ve ark. Characteristic morphologies of the bicuspid aortic valve in patients with genetic syndromes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(2):194-200.
- 60: Al-Jarallah AS. Down's syndrome and the pattern of congenital heart disease in a community with high parental consanguinity. *Med Sci Monit*. 2009;15(8):CR409-412.
- 61: John AS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH ve ark. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(5):939-942.
- 62: Basso C, Boschello M, Perrone C ve ark. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2004;93(5):661-663.
- 63: Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol*. 1984;53(6):849-855.
- 64: Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D ve ark. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2011;306(10):1104-1112.

- 65: Sherrah AG, Andvik S, van der Linde D ve ark. Nonsyndromic thoracic aortic aneurysm and dissection: outcomes with Marfan syndrome versus bicuspid aortic valve aneurysm. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):618-626.
- 66: Chandra S, Lang RM, Nicolarsen J, Gayat E ve ark. Bicuspid aortic valve: inter-racial difference in frequency and aortic dimensions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(10):981-989.
- 67: E. Tutar, F. Ekici, S. Atalay ve ark. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J*. 2005;150(3):513-515.
- 68: Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ ve ark. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):138-143.
- 69: Tessler I, Albuissou J, Goudot G ve ark. Bicuspid aortic valve: genetic and clinical insights. *Aorta*. 2021;9(4):139-146.
- 70: Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO ve ark. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):e25-e197.
- 71: Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P ve ark. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1648-1651.
- 72: Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE ve ark. Risk of aortic root or ascending aorta complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):1001-1006.
- 73: Hinton RB Jr, Lincoln J, Deutsch GH ve ark. Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves. *Circ Res*. 2006;98(11):1431-1438.
- 74: Webb S, Qayyum SR, Anderson RH ve ark. Septation and separation within the outflow tract of the developing heart. *J Anat*. 2003;202(4):327-342.
- 75: Niaz T, Poterucha JT, Johnson JN ve ark. Incidence, morphology, and progression of bicuspid aortic valve in pediatric and young adult subjects with coexisting congenital heart defects. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(3):261-269.
- 76: Braverman AC, Güven H, Beardslee MA ve ark. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30(9):470-522.
- 77: Glower DD, Bashore TM, Spritzer CE. Congenital aortic stenosis and patent ductus arteriosus in the adult. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(2):368-370.

- 78: Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation*. 2002;105(20):2449-2454.
- 79: Lerer PK, Edwards WD. Coronary arterial anatomy in bicuspid aortic valve. necropsy study of 100 hearts. *Br Heart J*. 1981;45(2):142-147.
- 80: Higgins CB, Wexler L. Reversal of dominance of the coronary arterial system in isolated aortic stenosis and bicuspid aortic valve. *Circulation*. 1975;52(2):292-296.
- 81: Fox C, Davies MJ, Webb-Peploe MM. Length of left main coronary artery. *Br Heart J*. 1973;35(8):796-798.
- 82: Presbitero P, Demarie D, Villani M ve ark. Long term results (15-30 years) of surgical repair of aortic coarctation. *Br Heart J*. 1987;57(5):462-467.
- 83: Perloff JK ed. *The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*, 4. basım. Philadelphia: Saunders. 1994:153.
- 84: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PE ed. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2003:258.
- 85: Steiner RM, Reddy GP, Flicker S. Congenital cardiovascular disease in the adult patient: imaging update. *J Thorac Imaging*. 2002;17:1-17.
- 86: Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med*. 2000;342:334-342.
- 87: Brandenburg RO, Tajik AJ, Edwards WD ve ark. Accuracy of 2 dimensionalechocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *Am J Cardiol*. 1983;51:1469-1473.
- 88: Fowles RE, Martin RP, Abrams JM ve ark. Two dimensional echocardiographic features of bicuspid aortic valve. *Chest*. 1979;75:434-440.
- 89: Nanda NC, Gramiak R. Echocardiographic recognition of the congenital bicuspid aortic valve. *Circulation*. 1974;49:870-875.
- 90: Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL ve ark. Influence of orifice geometry and flow rate on effective valve area: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):1173-1180.
- 91: Weyman AE, Griffin BP. Left ventricular outflow tract: the aortic valve, aorta and subvalvular outflow tract. *Principles and Practice of Echocardiography*, 2. basım. Philadelphia: Lea and Febiger. 1994:505-508.

- 92: Espinal M, Fuisz AR, Nanda NC ve ark. Sensitivity and specificity of transesophageal echocardiography for determination of aortic valve morphology. *Am Heart J*. 2000;139:1071-1076.
- 93: Fenoglio JJ, McAllister HA, DeCastro CM ve ark. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol*. 1997;39:164-169.
- 94: Roberts W. The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1970;26:72-83.
- 95: Lewin MB, Otto CM. The Bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation*. 2005;111:832-834.
- 96: Kong WK, Delgado V, Poh KK ve ark. Prognostic implications of raphe in bicuspid aortic valve anatomy. *JAMA Cardiology*. 2017;2(3):285-292.
- 97: Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2211–2214.
- 98: Roberts WC, Ko JM, Jm K. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920–5.
- 99: Mordi I, Tzemos N. Bicuspid aortic valve disease: a comprehensive review. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:196037.
- 100: Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM ve ark. Second natural history study of congenital heart defects: results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. *Circulation*. 1993;87(2):I16–I27.
- 101: Pachulski RT, Chan K-L. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by doppler echocardiography. *Heart*. 1993;69:237-240.
- 102: Masri A, Kalahasti V, Alkharabsheh S ve ark. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(6):1650-1659.
- 103: Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD ve ark. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(1):14-26.

- 104: Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF ve ark. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation*. 2008;117:2776–2784.
- 105: Egbe AC, Luis SA, Padang R ve ark. Outcomes in moderate mixed aortic valve disease: is it time for a paradigm shift? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2321–2329.
- 106: Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M ve ark. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(4):937-942.
- 107: Nistri S, Sorbo MD, Marin M ve ark. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart*. 1999;82:19–22.
- 108: Holmes KW, Lehmann CU, Dalal D ve ark. Progressive dilation of the ascending aorta in children with isolated bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2007;99:978–983.
- 109: Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE ve ark. Dilatation of the aorta in pure, severe, bicuspid aortic valve stenosis. *Am Heart J*. 2004;147(4):736–740.
- 110: Thanassoulis G, Yip JWL, Filion K ve ark. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(12):821–828.
- 111: Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK ve ark. Usefulness of bicuspid aortic valve phenotype to predict elastic properties of the ascending aorta. *Am J Cardiol*. 2007;99(5):686–690.
- 112: Aydin A, Desai N, Bernhardt AM ve ark. Ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction in bicuspid aortic valve disease. *Int J Cardiol*. 2013;164(3):301-305.
- 113: Kim JB, Spotnitz M, Lindsay ME, MacGillivray TE ve ark. Risk of aortic dissection in the moderately dilated ascending aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1209-1219.
- 114: Spaziani G, Girolami F, Arcieri L ve ark. Bicuspid aortic valve in children and adolescents: a comprehensive review. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1751.
- 115: Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A ve ark. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1641-1647.
- 116: Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1920-1929.

- 117: Ruzmetov M, Shah JJ, Fortuna RS ve ark. The association between aortic valve leaflet morphology and patterns of aortic dilation in patients with bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(6):2101-2108.
- 118: Krieger EV, Hung J. Bicuspid aortic valve type: it takes two. *Heart*. 2018;104(7):544-545.
- 119: Roman MJ, Pugh NL, Devereux RB, Eagle KA ve ark. Aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: relation to sex, hemodynamics, and valve morphology (the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions). *Am J Cardiol*. 2017;120(7):1171-1175.
- 120: Paloschi V, Kurtovic S, Folkersen L ve ark. Impaired splicing of fibronectin is associated with thoracic aortic aneurysm formation in patients with bicuspid aortic valve. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:691–697.
- 121: Nataatmadja M, West M, West J ve ark. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II329-34.
- 122: Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS ve ark. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(2):504-511.
- 123: Lehoux S, Tedgui A. Cellular mechanics and gene expression in blood vessels. *J Biomech*. 2003;36(5):631-643.
- 124: Della Corte A, Quarto C, Bancone C ve ark. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:8–18.
- 125: Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2789-800.
- 126: Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83:81–85.
- 127: Zegri-Reiriz I, de Alarcón A, Muñoz P ve ark. Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis infecciosa en España (GAMES). infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(24):2731-2740.

- 128: Liu T, Xie M, Lv Q ve ark. Bicuspid aortic valve: an update in morphology, genetics, biomarker, complications, imaging diagnosis and treatment. *Front Physiol.* 2019;9:1921.
- 129: Grotenhuis HB, Ottenkamp J, Westenberg JJM ve ark. Reduced aortic elasticity and dilatation are associated with aortic regurgitation and left ventricular hypertrophy in nonstenotic bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1660-1665.
- 130: Demir M. Left ventricular systolic and diastolic function in subjects with a bicuspid aortic valve without significant valvular dysfunction. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(1):e1-4.
- 131: Somerville J, McDonald L. Congenital anomalies in the heart with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1968;30(5):713-722.
- 132: Padang R, Gersh BJ, Ommen SR ve ark. Prevalence and impact of coexistent bicuspid aortic valve in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2018;27(1):33-40.
- 133: Treibel TA, López B, González A ve ark. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and non-invasive study in 133 patients. *Eur Heart J.* 2018;39(8):699-709.
- 134: Dweck MR, Joshi S, Murigu T ve ark. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):50.
- 135: Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K ve ark. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:e1– e148.
- 136: Wang J, Deng W, Lv Q ve ark. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *Front Physiol.* 2021;12:615175.
- 137: Yetman AT. Cardiovascular pharmacotherapy in patients with Marfan syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7:117–126.
- 138: Shores J, Berger KR, Murphy EA ve ark. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 1994;330:1335–1341.
- 139: Gersony DR, McCloughlin MA, Jin Z ve ark. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007;114:303–308.

- 140: Allen BD, Markl M, Barker AJ ve ark. Influence of beta-blocker therapy on aortic blood flow in patients with bicuspid aortic valve. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(4):621-628.
- 141: Nagashima H, Sakomura Y, Aoka Y ve ark. Angiotensin II type 2 receptor mediates vascular smooth muscle cellapoptosis in cystic medial degeneration associated with Marfan's syndrome. *Circulation*. 2001;104:I282–I287.
- 142: Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation inpatients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;95:1125–1127.
- 143: Brooke BS, Habashi JP, Judge DP ve ark. Angiotensin II blockade and aortic root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:2787–2795.
- 144: Sellers SL, Milad N, Chan R, Mielnik M, Jermilova U, Huang PL, de Crom R, Hirota JA, Hogg JC, Sandor GG, Van Breemen C ve ark. Inhibition of Marfan syndrome aortic root dilation by losartan: role of angiotensin II receptor type 1-independent activation of endothelial function. *Am J Pathol*. 2018;188(3):574-585.
- 145: Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation*. 2009;119(6):880-890.
- 146: Boodhwani M., Andelfinger G., Leipsic J ve ark. Canadian cardiovascular society position statement on the management of thoracic aortic disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(6):577-589.
- 147: Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH ve ark. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(2):e41-e74.
- 148: Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE ve ark. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(3):407-411.
- 149: Nataatmadja M, West J, Prabowo S ve ark. Angiotensin II receptor antagonism reduces transforming growth factor beta and Smad signaling in thoracic aortic aneurysm. *Ochsner J*. 2013;13(1):42-48.

- 150: Chiu HH, Wu MH, Wang JK ve ark. Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(3):271-276.
- 151: Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA ve ark. atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(22):2061-2071.
- 152: Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK ve ark. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-2116.
- 153: Goel SS, Tuzcu EM, Agarwal S ve ark. Comparison of ascending aortic size in patients with severe bicuspid aortic valve stenosis treated with versus without a statin drug. *Am J Cardiol.* 2011;108(10):1458-1462.
- 154: Taylor AP, Yadlapati A, Andrei AC ve ark. Statin use and aneurysm risk in patients with bicuspid aortic valve disease. *Clin Cardiol.* 2016;39(1):41-47.
- 155: Nagashima H, Aoka Y, Sakomura Y ve ark. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses production of matrix metalloproteinase-9 in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg.* 2002 Jul;36(1):158-163.
- 156: Verma S, Szmitko PE, Fedak PW ve ark. Can statin therapy alter the natural history of bicuspid aortic valves? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(6):H2547-2549.
- 157: Hatzaras I, Tranquilli M, Coady M ve ark. Weight lifting and aortic dissection: more evidence for a connection. *Cardiology.* 2007;107:103–106.
- 158: Williams MA, Haskell WL, Ades PA ve ark. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2007;116:572–584.
- 159: Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ ve ark. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 7: aortic diseases, including Marfan Syndrome: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation.* 2015;132:e303–e309.
- 160: Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista JA ve ark. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 4: congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation.* 2015;132:e281–e291.

- 161: Bonow RO, Nishimura RA, Thompson PD ve ark. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 5: valvular heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2015;132:e292–e297.
- 162: Baleilevuka-Hart M, Teng BJ, Carson KA ve ark. Sports participation and exercise restriction in children with isolated bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol.* 2020;125(11):1673-1677.
- 163: Maron BJ, Zipes DP. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-general considerations. *J Am Coll Cardiol.* 2005;;1318-1321.
- 164: Delise P, Mos L, Sciarra L ve ark. Italian Cardiological Guidelines (COCIS) for Competitive Sport Eligibility in athletes with heart disease: update 2020. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2021;22(11):874-891.
- 165: Monda E, Fusco A, Della Corte A ve ark. Impact of regular physical activity on aortic diameter progression in paediatric patients with bicuspid aortic valve. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(5):1133-1140.
- 166: Zaidi M, Premkumar G, Naqvi R ve ark. Aortic valve surgery: management and outcomes in the paediatric population. *Eur J Pediatr.* 2021;180(10):3129-3139.
- 167: Lababidi Z. Neonatal transluminal balloon coarctation angioplasty. *Am. Heart J.* 1983;106:752–753.
- 168: Ewert P., Bertram H., Breuer J ve ark. Balloon valvuloplasty in the treatment of congenital aortic valve stenosis-a retrospective multicenter survey of more than 1000 patients. *Int. J. Cardiol.* 2011;149:182–185.
- 169: Boe BA, Zampi JD, Kennedy KF ve ark. Acute success of balloon aortic valvuloplasty in the current era: a national cardiovascular data registry study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(17):1717-1726.
- 170: Balmer C, Beghetti M, Fasnacht M ve ark. Balloon aortic valvoplasty in paediatric patients: progressive aortic regurgitation is common. *Heart.* 2004;90(1):77-81.
- 171: Hill GD, Ginde S, Rios R ve ark. Surgical valvotomy versus balloon valvuloplasty for congenital aortic valve stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):e003931.

- 172: Rosenfeld HM, Landzberg MJ, Perry SB ve ark. Balloon aortic valvuloplasty in the young adult with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1994;73(15):1112–1117.
- 173: Michelena HI, Corte AD, Evangelista A ve ark. International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2021;3(4):e200496.
- 174: Ehrlich T, de Kerchove L, Vojacek J ve ark. State-of-the art bicuspid aortic valve repair in 2020. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(4):457-464.
- 175: Alsoufi B. Aortic valve replacement in children: options and outcomes. *J Saudi Heart Assoc.* 2014;26(1):33–41.
- 176: Lupinetti FM, Warner J, Jones TK ve ark. Comparison of human tissues and mechanical prostheses for aortic valve replacement in children. *Circulation.* 1997;96(1):321–325.
- 177: Moroi MK, Bacha EA, Kalfa DM. The Ross procedure in children: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg.* 2021;10(4):420-432.
- 178: Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD ve ark. Evolution of aortic valve replacement in children: a single center experience. *Int J Cardiol.* 2006;113(2):194-200.
- 179: Ivanov Y, Drury NE, Stickley J ve ark. strategies to minimise need for prosthetic aortic valve replacement in congenital aortic stenosis-value of the Ross procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;32(3):509-519.
- 180: Siddiqui J, Brizard CP, Konstantinov IE ve ark. Outcomes after operations for bicuspid aortic valve disease in the pediatric population. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(6):2175-2183.
- 181: Ozaki S, Kawase I, Yamashita H ve ark. Mid term outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(6):2379–2387.
- 182: Baird C, Myers P. Aortic valve reconstruction with ozaki neo-cuspidization in unicuspid disease. 2020;CTSNet, Inc. Media. <https://doi.org/10.25373/ctsnet.12828962.v1>
- 183: Eroglu AG, Babaoğlu K, Saltik L ve ark. Echocardiographic follow-up of congenital aortic valvular stenosis. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(6):713-719.

- 184: Oztunç F, Babaoğlu K, Yılmaz E ve ark. Predictive value of cardiothoracic ratio as a marker of severity of aortic regurgitation and mitral regurgitation. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7(2):146-149.
- 185: Lopez L, Colan SD, Frommelt PC ve ark. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(5):465–495.
- 186: Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr.* 1978;93:62–66.
- 187: Lopez L, Colan S, Stylianou M ve ark. Relationship of echocardiographic z scores adjusted for body surface area to age, sex, race, and ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(11):e006979.
- 188: Andrei AC, Yadlapati A, Malaisrie SC ve ark. Comparison of outcomes and presentation in men versus women with bicuspid aortic valves undergoing aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2015;116(2):250-255.
- 189: Michelena HI, Suri RM, Katan O ve ark. Sex differences and survival in adults with bicuspid aortic valves: verification in 3 contemporary echocardiographic cohorts. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10):e004211.
- 190: Spaziani G, Ballo P, Favilli S ve ark. Clinical outcome, valve dysfunction, and progressive aortic dilation in a pediatric population with isolated bicuspid aortic valve. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(5):803-809.
- 191: Della Corte A, Bancone C, Quarto C ve ark. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(3):397-404.
- 192: Mahle WT, Sutherland JL, Frias PA. Outcome of isolated bicuspid aortic valve in childhood. *J Pediatr.* 2010;157(3):445-449.
- 193: Gautier M, Detaint D, Fermanian C ve ark. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 2010;105(6):888-894.
- 194: Della Corte A, Bancone C, Dialetto G ve ark. The ascending aorta with bicuspid aortic valve: a phenotypic classification with potential prognostic significance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:240–247.

- 195: Eroğlu AG, Atik SU, Çınar B ve ark. Echocardiographic follow-up of congenital aortic valvular stenosis II. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(8):1547-1553.
- 196: Sluysmans T, Colan SD. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *J Appl Physiol.* 2005;99(2):445-457.
- 197: Yamauchi MSW, Puchalski MD, Weng HT ve ark. Disease progression and variation in clinical practice for isolated bicuspid aortic valve in children. *Congenit Heart Dis.* 2018;13(3):432-439.
- 198: Dallaire F, Bigras JL, Prsa M ve ark. Bias related to body mass index in pediatric echocardiographic z scores. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:667–676.
- 199: Roman MJ, Pugh NL, Bavaria JE ve ark. Aortic aneurysm associated with bicuspid aortic valve: relation to gender, hemodynamics, and valve morphology: The NHLBI GenTAC Registry. *Circulation.* 2015;132:A12308.
- 200: Kong WK, Regeer MV, Ng AC ve ark. sex differences in phenotypes of bicuspid aortic valve and aortopathy: insights from a large multicenter, international registry. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3):e005155.
- 201: Evangelista A, Gallego P, Calvo-Iglesias F ve ark. Anatomical and clinical predictors of valve dysfunction and aortic dilation in bicuspid aortic valve disease. *Heart.* 2018;104(7):566-573.
- 202: Avadhani SA, Martin-Doyle W, Shaikh AY ve ark. Predictors of ascending aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: a five-year prospective study. *Am J Med.* 2015;128(6):647-652.
- 203: Keane MG, Wiegers SE, Plappert T ve ark. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl 3):III35-39.
- 204: McGee K, Bollache E, Barker AJ ve ark. Impact of beta-blocker, ACE inhibitor, and ARB therapy on thoracic aorta wall shear stress in bicuspid aortic valve patients. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(Suppl 1):P345.