

Derleme

Aort Yetersizliğinde Cerrahi Zamanlama

Doç.Dr. Serkan BULUR*, Uzm.Dr. Feyza AKSU*

Öz

Gelişmiş ülkelerde ve Türk toplumunda aort yetersizliği en az görülen sol taraf kalp kapak hastalığıdır. Bu yüzden, diğer kapak hastalıklarına göre yapılan çalışma sayısı sınırlıdır ve genellikle az sayıda hasta içermektedir. Biz bu derlemede akut ve kronik aort yetersizliğinde cerrahi zamanlamayı irdeledik.

Anahtar Kelimeler: Aort kapağı, Cerrahi

Surgical Timing in Aortic Regurgitation

Abstract

Aortic regurgitation is less common the left side heart valve disease in developed countries and Turkish population. Hence the limited number of studies performed in accordance with other valvular disease and usually contain a small number of patients. We analyzed in this review that the timing of surgery in acute and chronic aortic regurgitation.

Keywords: Aortic valve, Surgery

* İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi: Serkan Bulur, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Kadıköy, İstanbul.

e-posta: serkanbulur@gmail.com

Geliş Tarihi: 24.03.2015 Kabul Tarihi: 29.06.2015

Giriş

Gelişmiş ülkelerde kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği veya hipertansiyon kadar yaygın olmasa da, sık görülmesi ve genellikle girişim gerektirmesi nedeniyle önem taşımaktadır. Tüm kalp hastalıklarında uygulanan cerrahinin %10-30'unun nedeni kalp kapak hastalıklarıdır.¹ Ülkemizde yapılan, Türkiye kalp kapak hastalıkları kayıt çalışmasına göre aort yetersizliği, doğal sol kalp kapak hastalıkları arasında en az görülendir ve sıklığı %4'tür.² Aort yetersizliğinde sorun kapak yapraklarının birincil hastalığı ya da aort kökü ve/veya çıkan aort anormalliklerinden kaynaklanmaktadır. Akut ve kronik formu bulunmaktadır. Akut aort yetersizliğinin en sık nedenleri; infektif endokardit, aort diseksiyonu, göğüs travması ve günümüzde sıklığı giderek artan perkütan işlemlere bağlı iyatrojenik travmadır. Kronik aort yetersizliğinde ise aort kökü ve/veya çıkan aort hastalığı, konjenital nedenler (sıklıkla biküspid kapak) ve kalsifik dejenerasyon sayılabilir. Ülkemizde ise kronik aort yetersizliğinin en sık nedenlerini kalsifik dejenerasyon (%40), romatizmal (%24) ve konjenital (%3) sebepler oluşturmaktadır.^{2,3}

1. Akut aort yetersizliği

Akut aort yetersizliği hemodinamik acil bir durumdur. Kronik aort yetersizliğinde zamanla gelişen ekzantrik sol ventrikül hipertrofisi bir uyum mekanizması sağlar. Akut aort yetersizliğinde ise sol ventrikül genişlemesi için yeterli vakit yoktur. Sol ventrikül diyastol sonu basıncında, atriyumdan ventriküle gelen volüm ve regürjitan volüm nedeniyle ani artış görülür. Frank Starling mekanizması ile yüksek sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) sağlanmasına karşın, aortaya doğru etkin ileri atım hacmi ve kalp debisi düşer. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok gelişir. Eşlik eden diyastolik mitral yetersizliği varlığında pulmoner ödem riski artar. Akut aort yetersizliğinde kompanzasyon mekanizmalarının gelişmesi için yeterli vakit yoktur. Taşikardi gelişmesine rağmen çoğunlukla kompanzasyon için yetersiz kalır. Taşikardi, sol ventrikül diyastolik basınç artışı ve aort diyastolik basıncının düşmesi sonucu miyokardiyal iskemi gelişir. Bu olumsuzlukları takiben ani ölüm oluşabilir. Tedavisi, acil cerrahidir. Medikal tedavi ise, cerrahi öncesi hemodinamik stabilite sağlamak ve aort diseksiyonu eşlik ediyorsa diseksiyonun ilerlemesini en aza indirmek için uygulanır.⁴

2. Kronik aort yetersizliği

Akut aort yetersizliğinin aksine kronik aort yetersizliği yıllar içinde ilerleme gösterir. Kompansatuvar mekanizmalar etkin rol oynar fakat yavaşça geri dönüşsüz ve ölümlü sonuçlanan hasar oluşur. Kronik aort yetersizliğinde, regürjitan akım nedeniyle sol ventrikül diyastol sonu volümü ve strok volüm artarken aortik diyastolik basınç ve etkin ileri akım volümü ise azalmaktadır. Sol ventrikül volümünün artması diyastol sonu basıncı artırır. Basıncı düşürmek için sol ventrikül, kitlesini artırır ve böylece sol ventrikül diyastolik disfonksiyon gelişir. Bu durum miyokardın oksijen isteminin artmasına neden olarak sunum-istem dengesinin bozulmasına yol açar ve miyokard iskemisi oluşur. Strok volümünün artması, sistolik kan basıncını arttırarak miyokardın oksijen ihtiyacını arttırırken, ejeksiyon süresini uzatarak diyastolik sürenin kılmasına neden olur ve miyokarda oksijen sunumunu azaltır. Aort diyastolik basıncının ve etkin ileri akım volümünün düşmesi de miyokarda oksijen sunumunu azaltarak miyokard iskemisini arttırmaktadır. Sonuçta miyokard iskemisi de sol ventrikül yetersizliğine neden olmaktadır.⁴

Kronik aort yetersizliği, cerrahinin optimal zamanlaması için şu alt başlıklar altında incelenebilir.

- 2.1. Aort kökü veya çıkan aort hastalığı ve aort yetersizliği
- 2.2. Başka bir cerrahi gereksinimi ve aort yetersizliği
- 2.3. Hafif-orta aort yetersizliği
- 2.4. Ciddi aort yetersizliği
 - 2.4.1. Semptomatik hasta
 - 2.4.2. Asemptomatik hasta
 - 2.4.2.1. Sol ventrikül normal
 - 2.4.2.2. Sol ventrikül anormal
 - 2.4.2.2.1. Ejeksiyon fraksiyonu düşük
 - 2.4.2.2.2. Ejeksiyon fraksiyonu normal, sol ventrikül çapları geniş

2.1. Aort kökü veya çıkan aort hastalığı ve aort yetersizliği

Gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Kronik aort yetersizliği tespit edilen veya bu nedenle takip edilen bir hastada öncelikle aort kökü ve asendan aort çapı değerlendirilmelidir. Aort kökü ve çıkan aort için önerilen cerrahi sınıra gelinmişse aort cerrahisi ve endikasyon halinde eş zamanlı aort kapak cerrahisi yapılmalıdır. Avrupa kapak hastalıkları kılavuzunun aort kapak cerrahisi için önerileri Tablo 1'de gösterilmiştir.¹

Tablo 1: Aort kökü hastalığında (aort yetersizliği şiddetinden bağımsız) cerrahi girişim endikasyonları

Aort kökü hastalığı bulunan ve maksimum çıkan aort çapı ≥ 5 cm olan Marfan sendromlu hastalarda cerrahi girişim yapılmalıdır.	Sınıf I	Kanıt düzeyi; C
Aort kökü hastalığı ve maksimal çıkan aort çapının; Marfan sendromunda, risk faktörleriyle birlikte ≥ 4.5 cm, Biküspid kapaklı hastalarda risk faktörleri ile birlikte ≥ 5 cm, Diğer hastalarda ≥ 5.5 cm olması durumunda cerrahi girişim düşünülebilir	Sınıf II a	Kanıt düzeyi; C
Risk faktörleri; Marfan için: Ailede aort diseksiyonu öyküsü ve/veya aort çapında yıllık >2 mm artış, şiddetli aort veya mitral yeterizliği, gebelik isteği. Biküspid kapak için: Aort koarktasyonu, hipertansiyon veya aort çapında yıllık >2 mm artış.		

2.2. Başka bir cerrahi gereksinimi ve aort yetersizliği

Bu klinik durum sık görülmemekle birlikte önemli bir sorundur ve her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir. Buradaki esas problem aort kapağı değildir. Bu cerrahi işlemler koroner baypas, mitral kapak ve asendan aort cerrahisi olabilir. Orta dereceli aort yetersizliği olan hastalarda, aort yetersizliğindeki ilerleme nedeniyle ileride gerekebilecek ikinci bir operasyon (aort kapak cerrahisi) riskinden dolayı cerrahi önerilmektedir. Asemptomatik ciddi aort yetersizliğinde ise aort yetersizliğinin hemodinamik etkileri ve ileride gerçekleştirilecek ikinci bir operasyondan (aort kapak cerrahisi) dolayı eş zamanlı aort kapak cerrahisi yapılması önerilmektedir.^{1,3}

2.3. Hafif-orta aort yetersizliği

Asemptomatik hafif, orta ve ciddi aort yetersizliği olan hastaların yaklaşık 10 yıl takip edildiği bir çalışmada cerrahisiz sağkalım, hafif (%92) ve orta aort yetersizliğinde (%75) ciddi aort yetersizliğine (%69) göre daha yüksek saptanmıştır. Aort kapak cerrahisi gereksinimi ise hafif yetersizlikte %0, orta yetersizlikte %25 ve ciddi yetersizlikte ise %72 oranında görülmüştür. Kardiyak olay (kardiyak ölüm, konjestif kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon) sıklığı ise hafif aort yetersizliğinde %21, orta yetersizlikte %34 ve ciddi yetersizlikte %63 olarak bulunmuştur. Kardiyak olay sıklığının azlığı ve 10 yıllık yaşam beklentisinin normal popülasyon ile benzerliği nedeniyle hafif ve orta aort yetersizliğinde cerrahi önerilmemektedir.⁵

2.4. Ciddi aort yetersizliği

2.4.1. Semptomatik hasta

Ciddi aort yetersizliğinde semptomlar nefes darlığı,

anjina ve ciddi kalp yetmezliği semptomları olarak sıralanabilir. Ülkemizde aort yetersizliğinde en sık görülen semptom nefes darlığıdır. Ciddi aort yetersizliği olan 246 hastanın 10 yıl takip edildiği bir çalışmada fonksiyonel sınıf III-IV (NYHA III-IV) olan hastaların sağkalım oranı fonksiyonel sınıf I-II (NYHA I-II) olan hastalara göre belirgin olarak daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmaya göre NYHA III-IV olan hastaların yıllık mortalitesi %24, NYHA II olanların %6,3 bulunmuştur ve bu oran izole aort kapak cerrahi mortalitesi (%2,8-%3,7) ile kıyaslandığında yüksektir.⁶ Diğer bir çalışmada ise 289 hastaya aort kapak replasmanı uygulanmıştır. Cerrahi öncesi fonksiyonel sınıfı I-II olanların fonksiyonel sınıf III-IV olanlara göre 10 yıllık sağkalımı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %78'e karşın %45, $p=0,001$).⁷ Ayrıca operasyon öncesi fonksiyonel sınıfın, 10 yıllık sağkalımı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan (EF) bağımsız olarak etkilediği gösterilmiştir (sağkalım $EF \geq 50$ ise NYHA I-II'de %82, NYHA III-IV'te %40 ve $EF \leq 50$ ise NYHA I-II'de %73, NYHA III-IV %40).⁷ Mitral kapak yetersizliğinin aksine, belirgin düşük EF'li aort yetersizliğinde operasyonun faydasının araştırıldığı çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Aort kapak replasmanı yapılmış 450 hastanın post-op incelendiği bir çalışmada, belirgin düşük EF'li hastalar aort kapak replasmanı sonrası kısa ve uzun dönem yüksek mortaliteye sahip olmalarına rağmen, operasyon sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının önemli ölçüde düzeldiği gözlenmiştir.⁸ Yine EF < 30 olan 88 hastanın olduğu 724 hastalık bir seride, EF'si ciddi düşük olan hasta grubunda, daha az ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan gruba göre sağkalım oranları; 1. yılda %81'e karşın %92, 5. yılda %68'e karşın %81, 10. yılda %46'ya karşın %41, 20. yılda %12'ye karşın %24 bulunmuştur.⁹ Buna rağmen, 1985 yılı sonrası yapılan ameliyatlar incelendiğinde (propensity-matched) ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar ile daha az ciddi olanlar arasındaki mortalite farkının istatistiksel önemini kaybettiği saptanmıştır. Bu iki grupta sağkalım; 1. yılda %92'ye karşın %96, 5. yılda %79'a karşın %83 ve 10. yılda ise %51'e karşın %55 ($p=0,9$) saptanmıştır.⁹ Bu nedenle semptomatik ciddi aort yetersizliği cerrahisinde (hasta bazında karar verilmesi gerekmele birlikte) EF için alt sınır yoktur.

2.4.2. Asemptomatik hasta

2.4.2.1 Sol ventrikül normal

Asemptomatik ciddi aort yetersizlikli hastaların, uzun süreli takipleri sonrası ortaya çıkan verilere göre, semptom, ölüm ve sol ventrikül disfonksiyonu öngördü-

rücüleri; yaş, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapı ve egzersiz sol ventrikül EF'sidir. Egzersizde sol ventrikül EF değişimi (artmaması veya düşmesi) sadece miyokard kontraktilitesi ile ilişkili değil, aynı zamanda yetersizlik volümünün ciddiyeti ve egzersizin tetiklediği ön yük ve periferik dirençle de ilişkilidir.⁴ Bu yüzden egzersiz ile sol ventrikül EF'sinde beklenen artışın olmaması tek başına cerrahi gerekçe oluşturmamaktadır. Asemptomatik ciddi aort yetersizliği bulunan hastaların dahil edildiği 10 çalışmanın sonuçlarına göre; bu hastalarda yıllık mortalite %0,18, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu gelişme riski yıllık %1,2 ve semptom, ölüm ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişme riski de yıllık %4,3 bulunmuştur.¹⁰⁻²⁰ Bu hasta grubunda düşük mortalite ve düşük klinik olay sıklığı nedeniyle cerrahi önerilmemekte fakat bu hastaların semptom gelişimi, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu ve sol ventrikül çap artışı açısından yakın takip edilmeleri önerilmektedir.

2.4.2.2. Sol ventrikül anormal

2.4.2.2.1. EF düşük

Aort kapak replasmanı sonrası sol ventrikül sistolik fonksiyonu; sağkalım ve fonksiyonel durum açısından önemli bir göstergedir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozuk hastaların operasyon sonrası sol ventrikül fonksiyonu düzelebilir. Bu durum semptom düzeyi, sol ventrikül fonksiyonu ve sol ventrikül disfonksiyonunun süresi ile yakından ilişkilidir.²⁰⁻²² Ciddi aort yetersizliği ve sol ventrikül disfonksiyonu olan toplam 37 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar sol ventrikül disfonksiyonunun süresine göre 3 gruba ayrılmış (sol ventrikül disfonksiyonu süresi < 14 ay, > 18 ay ve süresi bilinmeyenler) ve operasyon sonrası sol ventrikül fonksiyonunun geridönüşü incelenmiştir. En tutarlı EF değişikliği (artımı) sol ventrikül disfonksiyonu < 14 ay olan grupta gözlenmiştir ($p < 0,001$).²⁰ Fonksiyonel sınıf I-II'nin grup A, fonksiyonel sınıfın III-IV'ün grup B olarak sınıflandığı toplam 170 hastanın takip edildiği bir diğer çalışmada ise sağkalım, grup A'da belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır.²¹ Aort kapak cerrahisi öncesi sol ventrikül fonksiyonunun operasyon sonrası sağ kalıma etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise sol ventrikül fonksiyonu normal olanların, düşük olanlara göre sağkalım süreleri anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır ($p < 0,01$).²²

2.4.2.2.2. EF normal, sol ventrikül çapları geniş

Sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), sol ventrikül volüm yükünün şiddetini ve sol ventrikül EF'sini yansı-

tır. Sol ventrikül sistol sonu çapının geniş ve sol ventrikül EF'sinin normal olması, önemli remodeling olduğunu ve yakında semptom ve/veya sol ventrikül disfonksiyonu gelişeceğini gösterir.³ Yapılan üç farklı çalışmada 5-10 yıl arası takipte bu hastalarda, ölüm, semptom ortaya çıkması ve/veya sol ventrikül disfonksiyonu gelişimi yıllık sırasıyla %19, %7 ve %8 saptanmıştır. Ayrıca daha küçük SVSSÇ, aort kapak replasmanı sonrası daha iyi sağkalım ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Vücut yüzey alanına göre hesaplandığında ise SVSSÇ >25 mm/m² olması asemptomatik hastalarda kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir.⁶ Bazı çalışmalarda sol ventrikül sistol sonu volüm indeksinin cerrahi zamanlamada daha duyarlı bir öngördürücü olduğu öne sürülse de bu çalışmalar arasında eşik değerler değişken bulunmuştur.⁵ Sol ventrikül sistol sonu çapının klinik olaylar ile ilişkisinin araştırıldığı 37 hastalık bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılarak takip edildiler [SVSSÇ: <50mm (Grup 1), 50-55 mm (Grup 2) ve >55 mm (Grup 3)]. Takip esnasında, sırasıyla gruptaki hastaların %20'si, %50'si ve %80'inde semptom gelişmiş ve cerrahi uygulanmıştır.²³ Başka bir çalışmada ise semptom gelişen hastaların geriye dönük incelenmesinde bu hastalarda sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapının arttığı, sol ventrikül EF'sinin ise düştüğü gözlenmiştir. Aynı çalışmada ölüm, semptom veya sol ventrikül disfonksiyonu yıllık gelişim riski grup 1'de %0, grup 2'de %6 ve grup 3'te %19 saptanmıştır.¹¹ Bir başka çalışmada ise sol ventrikül sistol sonu çapı ≥50mm, 41-49 mm ve ≤40 mm olan hastalar incelenmiş. Kestirim değeri 50 alındığında; ≥50mm olan hastalarda klinik olay gelişimi <50mm olanlara göre belirgin oranda daha sık bulunmuştur (p<0,01). Ayrıca SVSSÇ <40mm olan hastaların hiçbirinde takipte klinik olay gelişmemiştir.¹⁰

Sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ)'ndeki artış, sol ventrikül volüm yükünün şiddetini gösterir. Sol ventrikül sistol sonu çapı ile kıyaslandığında asemptomatik hastalarda, semptom ve/veya sol ventrikül disfonksiyonu gelişimini daha az öngördürür. Yapılan 3 çalışmada LVEDD ≥70 mm olan asemptomatik normal EF'li hasta-

larda ölüm, semptom ve/veya LV disfonksiyonu gelişme riski, sırasıyla yıllık %10, %6,3 ve %5,8 bulunmuştur.^{17,3} Başka bir çalışmada da SVDSÇ'nin belirgin artması (≥80 mm) ani ölüm ile ilişkilendirilmiştir.³ Sol ventrikül diyastol sonu çapı kestirim değerinin 70 mm alındığı bir çalışmada, 49 aylık takip sonrası çapın ≥70 mm olması, çapın <70 mm olmasına göre klinik olayları belirgin oranda arttırdığı tespit edilmiştir (%47'ye karşın %4).¹⁰

3. Aort Yetersizliğinde Cerrahi Yöntem

Günümüzde aort yetersizliği cerrahisinin çok büyük bölümünü aort kapak replasmanı oluşturmaktadır. Aort kökü hastalığı olan bazı bireylerde aort kökü replase edildiğinde kapaklar korunabilir. Travma sonrası görülen kapak yırtıklarında, infektif endokardite bağlı kapak perforasyonlarında, kapak prolapsusuna bağlı aort yetersizliğinde kapak tamiri yapılabilir. Kapak tamiri deneyim gerektirir, bu yüzden bu işlem günümüzde belli hasta gruplarında ve sınırlı sayıda merkezlerde yapılmaktadır.^{1,3} Son yıllarda özellikle aort darlığı tedavisinde kullanılmaya başlanan transkateter aort kapak replasmanı operasyonu aort yetersizliğinde de denenmiştir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, toplam 43 doğal kapak aort yetersizliği olan hasta transkateter aort kapak replasmanı uygulanmak üzere çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara Corevalve protez kapak uygulanmıştır. Hastaların 42'sine başarılı bir şekilde kapak yerleştirilebilmiştir. Sekiz (%18,6) hastada 2 defa kapak yerleştirme ihtiyacı doğmuştur. Bu hastalar incelendiğinde kapak kalsifikasyonunun olmadığı gözlenmiştir. İşlem sonrası hastaların %79,1'inde, 1. derece ve daha az aort yetersizliği kalmıştır.²⁴

Sonuç olarak, aort yetersizliği cerrahisinde genel itibarıyla cerrahi zamanlama iyi belirlenmiştir. Daha iyi sonuçlar elde edebilmek için daha hassas ölçüm yöntemlerinin (3 boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül ve yetersizlik volümü ölçümü gibi) geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca perkütan yöntemlerin gelişmesi ile de daha iyi sağ kalım ve klinik olay oranları elde edilebilir.

Kaynaklar

1. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti Fet al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;10:2451-96.
2. Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E. The Turkish registry of heart valve disease. Turk Kardiyol Dern Ars 2013;41:1-10.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. American College of Cardiology; American College of Cardiology/American Heart Association. American Heart Association 2014

- AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;63(22):57-185
4. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, 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 (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114:84-231.
 5. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Maalouf J et al. Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic patients with aortic regurgitation: a prospective study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:1-11.
 6. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* 1999;99:1851-1857.
 7. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:746-52.
 8. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106(21):2687-93.
 9. Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS et al. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1465-71
 10. Bonow RO, Rosing DR, McIntosh CL et al. The natural history of asymptomatic patients with aortic regurgitation and normal left ventricular function. *Circulation* 1983;68:509-17
 11. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84(4):1625-35.
 12. Scognamiglio R, Fasoli G, Dalla Volta S. Progression of myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic insufficiency. *Clin Cardiol* 1986;9:151-6.
 13. Siemieniczuk D, Greenberg B, Morris Cet al. Chronic aortic insufficiency: factors associated with progression to aortic valve replacement. *Ann Intern Med* 1989;110:587-92.
 14. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Dalla Volta S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med* 1994;331:689-94.
 15. Tornos MP, Olona M, Permanyer-Miralda Get al. Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: a long-term prospective follow-up study. *Am Heart J* 1995;130:333-9.
 16. Ishii K, Hirota Y, Suwa M, Kita Y, Onaka H, Kawamura K. Natural history and left ventricular response in chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1996;78:357-61.
 17. Borer JS, Hochreiter C, Herrold E. et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. *Circulation* 1998;97:525-34.
 18. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GSet al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1316-24.
 19. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med* 2005;353:1342-9.
 20. Bonow RO, Rosing DR, Maron BJet al. Reversal of left ventricular dysfunction after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation: influence of duration of preoperative left ventricular dysfunction. *Circulation* 1984;70:570-9.
 21. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1012-7.
 22. Bonow RO, Picone AL, McIntosh CL et al. Survival and functional results after valve replacement for aortic regurgitation from 1976 to 1983: impact of preoperative left ventricular function. *Circulation* 1985;72:1244-56.
 23. Henry WL, Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation. II. Serial echocardiographic evaluation of asymptomatic patients. *Circulation* 1980;61:484-92.
 24. Roy DA, Schaefer U, Guetta Vet al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(15):1577-84.