

BAHAN PENGAJARAN KEPANITERAAN KLINIK
“AORTA STENOSIS DAN AORTA REGURGITASI”



Disusun Oleh :
dr. Febtusia Puspitasari, SpJP, FIHA, FAsCC
NUPTK 8549757658230132

Semester Genap 2025/2026

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
JAKARTA
2026

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI.....	iii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1 Definisi.....	3
2.1.1 Aorta Stenosis	3
2.1.2 Regurgitasi Aorta	4
2.2 Etiologi.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 Etiologi Aorta Stenosis	6
2.2.2 Etiologi Aorta Regurgitasi	7
2.3 Epidemiologi	Error! Bookmark not defined.
2.3.1 Epidemiologi Aorta Stenosis.....	10
2.3.2 Epidemiologi Aorta Regurgitasi	11
2.4 Patofisiologi	Error! Bookmark not defined.
2.4.1 Patofisiologi Molekuler Dan Seluler Aorta Stenosis	12
2.4.2 Patofisiologi Aorta Regurgitasi.....	14
2.5 Manifestasi Klinis	17
2.5.1 Manifestasi Klinis Aorta Stenosis.....	17
2.5.2 Manifestasi Klinis Aorta Regurgitasi.....	18
2.6 Diagnosis.....	23
2.6.1 Diagnosis Aorta Stenosis	23
2.6.2 Diagnosis Aorta Regurgitasi	27
2.6.3 Indikasi Operasi (AVR)	29
2.7 Tatalaksana.....	30
2.7.1 Tatalaksana Stenosis Aorta	30
2.7.2 Tatalaksana Regurgitasi Aorta	34
BAB III KESIMPULAN.....	37
DAFTAR PUSTAKA	39

BAB I

PENDAHULUAN

Penyakit katup jantung merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular di seluruh dunia. Seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup dan bertambahnya populasi lanjut usia, prevalensi penyakit katup degeneratif terus mengalami peningkatan. Di antara berbagai kelainan katup jantung, Aorta stenosis (AS) merupakan penyakit katup primer yang paling sering ditemukan dan paling banyak memerlukan tindakan intervensi berupa penggantian katup, baik melalui pembedahan maupun prosedur transkateter.¹

Peningkatan angka kejadian *aortic stenosis* menjadikannya salah satu masalah kesehatan penting dalam bidang kardiologi modern. Aorta stenosis ditandai oleh penyempitan orifisium katup aorta yang menyebabkan hambatan aliran darah dari ventrikel kiri menuju aorta selama fase sistol. Hambatan tersebut meningkatkan beban tekanan (*pressure overload*) pada ventrikel kiri sehingga memicu hipertrofi ventrikel kiri sebagai mekanisme kompensasi untuk mempertahankan curah jantung. Namun, proses kompensasi ini hanya bersifat sementara. Seiring progresivitas penyakit, hipertrofi miokard menyebabkan penurunan compliance ventrikel kiri, gangguan relaksasi diastolik, peningkatan kebutuhan oksigen miokard, dan akhirnya berkembang menjadi disfungsi ventrikel kiri serta gagal jantung.^{2,3}

Sebagian besar pasien pada stadium awal tidak menunjukkan gejala karena mekanisme kompensasi ventrikel kiri masih mampu mempertahankan fungsi jantung. Akan tetapi, ketika gejala klasik berupa angina pectoris, sinkop, atau dispnea mulai muncul, prognosis pasien memburuk secara signifikan apabila tidak segera dilakukan intervensi. Oleh karena itu, diagnosis dini melalui pemeriksaan klinis dan ekokardiografi sangat penting untuk menentukan waktu intervensi yang optimal sebelum terjadi kerusakan miokard yang ireversibel. Perkembangan teknologi diagnostik dan terapi dalam dua dekade terakhir telah mengubah paradigma penatalaksanaan aortic stenosis. Selain *Surgical Aortic Valve Replacement* (SAVR)

sebagai terapi standar, kini tersedia *Transcatheter Aortic Valve Implantation/Transcatheter Aortic Valve Replacement* (TAVI/TAVR) yang menjadi pilihan efektif pada pasien dengan risiko bedah tinggi maupun kelompok pasien tertentu sesuai rekomendasi pedoman internasional.⁴

Sementara itu, regurgitasi aorta (*aortic regurgitation/AR*) merupakan kelainan katup jantung yang ditandai dengan aliran balik darah secara retrograde dari aorta ascendens ke dalam ventrikel kiri selama fase diastolik akibat kegagalan koaptasi daun katup aorta atau distorsi struktur akar aorta. Secara patofisiologis, AR bukan hanya gangguan mekanik sederhana, tetapi merupakan proses patobiologi dinamis yang melibatkan perubahan molekuler kompleks pada miokardium. Aliran regurgitasi yang berlangsung kronis menyebabkan beban volume berlebih (*chronic volume overload*) pada ventrikel kiri yang kemudian diterjemahkan menjadi sinyal mekanik melalui mekanotransduksi. Mekanoreseptor seperti integrin dan kompleks distrofin-glikoprotein mendeteksi regangan tersebut dan mengaktifkan jalur sinyal intraseluler seperti MAPK dan calcineurin–NFAT. Aktivasi jalur ini menyebabkan remodeling ventrikel kiri berupa hipertrofi eksentrik melalui replikasi sarkomer secara serial. Adaptasi ini awalnya bersifat kompensatorik karena mampu mempertahankan curah jantung dalam jangka panjang. Namun, paparan beban volume kronis yang menetap akhirnya mengaktifkan mediator profibrotik seperti *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), yang mendorong transdiferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas, peningkatan aktivitas *matrix metalloproteinases* (MMPs), serta deposisi matriks ekstraseluler abnormal. Proses ini berujung pada fibrosis miokard ireversibel dan progresi menuju gagal jantung.⁴

Dengan demikian, baik aorta stenosis maupun aorta regurgitasi merupakan dua spektrum penyakit katup aorta yang berbeda secara hemodinamik, AS sebagai *pressure overload* dan AR sebagai *volume overload*, namun keduanya bermuara pada remodeling ventrikel kiri progresif yang menentukan prognosis pasien. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme ini penting bagi klinisi dalam menentukan waktu intervensi sebelum terjadi kerusakan miokard yang ireversibel.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

2.1.1 Aorta Stenosis

Stenosis aorta didefinisikan sebagai kondisi patologis yang ditandai oleh obstruksi aliran darah melalui katup aorta akibat penyempitan orifisium katup, sehingga timbul perbedaan tekanan (*pressure gradient*) yang bermakna antara ventrikel kiri dan aorta ascendens selama fase ejeksi sistolik.⁵ Dalam kondisi normal, katup aorta terdiri dari tiga daun katup (*cusp*) yang tipis dan lentur dengan area orifisium 3,0–4,0 cm. Gejala klinis mulai muncul secara bermakna apabila area katup menyempit hingga kurang dari 1,5 cm, dan stenosis diklasifikasikan sebagai berat apabila area orifisium kurang dari 1,0 cm. Secara anatomis, obstruksi pada aliran keluar ventrikel kiri (*left ventricular outflow tract/LVOT*) dapat terjadi pada tiga level yang berbeda, dan ketiganya perlu dibedakan karena memiliki implikasi tatalaksana yang berbeda pula. Pertama, stenosis valvular, yaitu obstruksi pada level katup aorta itu sendiri, ini merupakan bentuk tersering dan yang dimaksud secara umum ketika menyebut "stenosis aorta". Kedua, stenosis supravalvular, yaitu penyempitan di atas katup aorta pada aorta ascendens proksimal, yang sering berkaitan dengan sindrom Williams. Ketiga, stenosis subvalvular (*subaortic stenosis*), yaitu obstruksi di bawah katup akibat membran fibrosa atau kardiomiopati hipertrofik obstruktif (HOCM). Dalam konteks tinjauan ini, istilah stenosis aorta merujuk khusus pada stenosis valvular.⁶

Penilaian keparahan stenosis aorta secara kuantitatif. Berdasarkan pedoman ACC/AHA 2025, stenosis aorta diklasifikasikan ke dalam tiga derajat:⁵

Tabel 1 Klasifikasi Aorta Stenosis

Derajat	AVA	Peak Velocity (Vmax)	Mean Gradient
Ringan	>1,5 cm ²	<3,0 m/s	<20 mmHg
Sedang	1,0–1,5 cm ²	3,0–3,9 m/s	20–39 mmHg
Berat	≤1,0 cm ²	≥4,0 m/s	≥40 mmHg

2.1.2 Regurgitasi Aorta

Regurgitasi aorta didefinisikan secara anatomis dan fungsional sebagai ketidakmampuan katup aorta untuk menutup secara rapat selama fase diastol, sehingga mengakibatkan kebocoran aliran darah kembali dari aorta ke dalam ventrikel kiri.¹ Secara hemodinamik, keparahan AR ditentukan oleh beberapa variabel kuantitatif ekokardiografi utama, antara lain:^{7,8}

- a) *Regurgitant Volume* (RV): Volume darah yang bocor kembali ke ventrikel kiri per denyut jantung, dirumuskan sebagai: Volume darah yang bocor kembali ke ventrikel kiri per denyut jantung, dirumuskan sebagai:

$$\mathbf{RV = EROA \times VTI_{reg}}$$

Di mana EROA adalah *Effective Regurgitant Orifice Area* (luas lubang regurgitasi efektif) dan VTI_{reg} adalah *Velocity Time Integral* dari jet regurgitasi. AR dikategorikan berat (*severe*) jika $RV \geq 60 \text{ mL/denyt}$.

- b) *Regurgitant Fraction* (RF): Persentase volume sekuncup total yang mengalir balik ke ventrikel kiri, dirumuskan sebagai:

$$\mathbf{RF = \frac{RV}{SV_{total}} \times 100 \%}$$

AR dikategorikan berat jika $RF \geq 50 \%$.

Berdasarkan onset terjadinya dan respons adaptif miokardium, AR dibagi menjadi dua entitas klinis yang sangat berbeda.^{9,10}

2.1.2.1 Regurgitasi Aorta Akut (*Acute AR*)

Pada kondisi akut, aliran regurgitasi bervolume besar masuk secara mendadak ke dalam LV yang belum mengalami adaptasi (belum berdilatasi dan kompliansnya masih rendah). Berdasarkan Hukum Laplace, tegangan dinding miokard (σ) dirumuskan sebagai:

$$\sigma = \frac{P \times r}{2h}$$

Di mana P adalah tekanan intraventrikular, r adalah radius ventrikel, dan h adalah ketebalan dinding. Karena onset yang mendadak, radius (r) dan ketebalan dinding (h) tidak berubah. Akibatnya, masuknya darah diastolik secara tiba-tiba langsung meningkatkan tekanan akhir diastolik ventrikel kiri (*Left Ventricular End-Diastolic Pressure* / LVEDP) secara drastis.¹⁰

Ketika LVEDP melonjak melebihi tekanan atrium kiri (*Left Atrial Pressure* / LAP), terjadi penutupan dini katup mitral (*premature mitral valve closure*). Hal ini memicu bendungan masif ke pembuluh darah paru (kongesti pulmonal) dan penurunan drastis pada volume sekuncup efektif (*effective forward stroke volume*), yang secara klinis bermanifestasi sebagai edema paru akut dan syok kardiogenik.^{9,10}

2.1.2.2 Regurgitasi Aorta Kronis (*Chronic AR*)

Pada kondisi kronis, volume regurgitasi yang masuk secara bertahap selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun memberikan waktu bagi LV untuk melakukan remodeling adaptif. Beban volume (*volume overload*) ini meningkatkan tegangan diastolik dinding, memicu sintesis sarkomer baru secara seri (ujung-ke-ujung), sehingga kardiomyosit memanjang. Proses ini menyebabkan ventrikel kiri mengalami hipertrofi eksentrik dan dilatasi progresif.^{8,11}

Dilatasi ini meningkatkan komplians LV, sehingga ventrikel mampu menampung volume diastolik yang besar (gabungan dari volume sekuncup normal dan volume regurgitasi) tanpa mengalami peningkatan LVEDP yang ekstrem. Fase kompensasi ini dapat bertahan selama bertahun-tahun tanpa gejala klinis yang nyata bagi pasien.^{7,11}

2.2 Etiologi

2.2.1 Etiologi Aorta Stenosis

Aortic stenosis dibagi menjadi penyebab kongenital dan penyebab didapat. Masing-masing penyebab memiliki mekanisme patogenesis yang berbeda, namun pada akhirnya menimbulkan penyempitan katup dan hambatan aliran keluar ventrikel kiri. Terdiri dari:

a) Degenerasi Kalsifik

Degenerasi kalsifik merupakan penyebab tersering aortic stenosis pada populasi dewasa dan lanjut usia. Dahulu proses ini dianggap sebagai fenomena degeneratif pasif akibat penuaan, tetapi penelitian terkini menunjukkan bahwa kalsifikasi katup merupakan proses biologis aktif yang melibatkan inflamasi kronik, infiltrasi lipid, stres oksidatif, aktivasi fibroblas, serta diferensiasi sel interstisial katup menjadi sel menyerupai osteoblas yang menghasilkan deposisi kalsium. Akumulasi kalsium menyebabkan daun katup menjadi kaku, kehilangan elastisitas, dan tidak dapat membuka secara sempurna saat sistol sehingga terjadi penyempitan progresif pada orifisium katup aorta. Faktor risiko seperti hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, merokok, dan penyakit ginjal kronik diketahui mempercepat proses tersebut.^{1,7}

b) Katup Aorta Bikuspid Kongenital

Katup aorta normal terdiri atas tiga daun katup (trikuspid). Pada kelainan kongenital, katup hanya memiliki dua daun (bikuspid), sehingga menyebabkan distribusi tekanan dan aliran darah menjadi tidak normal. Turbulensi kronik mengakibatkan kerusakan endotel katup dan mempercepat fibrosis serta kalsifikasi. Pasien dengan katup bikuspid umumnya mengalami aortic stenosis pada usia yang lebih muda dibandingkan pasien dengan katup normal, sering kali pada dekade keempat hingga keenam kehidupan. Selain stenosis, kelainan ini juga berkaitan dengan dilatasi aorta ascendens dan peningkatan risiko diseksi aorta.³

c) Penyakit Jantung Rematik

Demam rematik akibat infeksi *Streptococcus beta-hemolyticus* grup A dapat menyebabkan reaksi autoimun yang menyerang jaringan katup jantung. Proses inflamasi kronik menyebabkan fibrosis, penebalan, dan fusi komisura sehingga luas pembukaan katup berkurang. Walaupun prevalensinya menurun di negara maju, penyakit jantung rematik masih menjadi penyebab penting aortic stenosis di negara berkembang, termasuk beberapa wilayah Asia dan Afrika. Lesi katup aorta akibat rematik sering disertai kelainan pada katup mitral.⁶

d) Endokarditis Infektif

Infeksi pada katup aorta dapat menyebabkan destruksi jaringan katup, pembentukan vegetasi, fibrosis, serta deformitas struktural. Setelah proses penyembuhan, jaringan parut yang terbentuk dapat menyebabkan mobilitas daun katup berkurang dan berkembang menjadi stenosis, meskipun lebih sering menyebabkan regurgitasi aorta.⁸

e) Penyakit Ginjal Kronik

Gangguan metabolisme kalsium dan fosfat pada penyakit ginjal kronik mempercepat proses kalsifikasi jaringan vaskular dan katup jantung. Pasien dengan gagal ginjal stadium lanjut atau yang menjalani hemodialisis memiliki risiko lebih tinggi mengalami aortic stenosis dengan progresivitas yang lebih cepat dibandingkan populasi umum.¹

2.2.2 Etiologi Aorta Regurgitasi

Penyebab terjadinya AR secara umum diklasifikasikan berdasarkan letak kelainan anatomi primernya, yaitu kelainan intrinsik pada daun katup (*leaflet*) atau kelainan pada dinding akar aorta/aorta ascendens (*aortic root*).^{7,9}

2.2.2.1 Kelainan Intrinsik Daun Katup (*Leaflet Pathology*)

1. Degeneratif Kalsifik (Senilis): Penyebab paling sering di negara maju. Proses ini dipicu oleh stres mekanis kronis yang menyebabkan cedera endotel katup.

Hal ini mengaktivasi kaskade inflamasi steril yang melibatkan sel T, makrofag, dan ekspresi sitokin osteogenik (seperti *Osteopontin* dan *Runx2*). Akibatnya, sel-sel interstisial katup (*Valvular Interstitial Cells* / VICs) bertransdifferensiasi menjadi fenotip osteoblastik, menyebabkan kalsifikasi nodular yang mengeraskan daun katup dan mengganggu koaptasi.^{7,8}

2. Katup Aorta Bikuspid (*Bicuspid Aortic Valve* / BAV): Kelainan kongenital kardiak paling umum (prevalensi sekitar 1-2 %). BAV ditandai dengan fusi abnormal dari dua daun katup aorta selama embriogenesis. Secara genetik, hal ini sering dikaitkan dengan mutasi pada gen *NOTCH1* dan jalur pensinyalan *LRP5*. Ketidaksejajaran mekanis daun katup memicu turbulensi aliran darah kronis, mempercepat degenerasi jaringan ikat katup, kalsifikasi dini, serta robekan mikroskopis yang berujung pada regurgitasi.^{7,11}
3. Endokarditis Infektif (*Infective Endocarditis*): Kerusakan katup akut yang disebabkan oleh kolonisasi bakteri (misalnya, *Staphylococcus aureus* atau *Streptococcus viridans*). Bakteri melepaskan enzim proteolitik ekstraseluler (seperti elastase dan kolagenase) serta memicu respons imun inang yang masif. Hal ini menyebabkan destruksi fisik jaringan katup, perforasi daun katup, atau destruksi apparatus penyokong katup, yang berujung pada AR akut yang mengancam nyawa.⁹
4. Penyakit Jantung Reumatik (*Rheumatic Heart Disease* / RHD): Masih menjadi penyebab utama di negara berkembang. RHD dipicu oleh reaksi silang autoimun (*molecular mimicry*) pasca-infeksi *Group A Streptococcus* (GAS). Antibodi terhadap protein M bakteri menyerang antigen miokardium dan katup jantung (seperti laminin dan vimentin). Proses inflamasi kronis yang berulang memicu pembentukan jaringan parut, fusi komisura, neovaskularisasi katup, dan retraksi daun katup, sehingga katup tidak dapat menutup sempurna.⁷

2.2.2.2 Kelainan Akar Aorta dan Aorta Asendens (*Aortic Root Pathology*)

Distorsi atau pelebaran akar aorta menyebabkan komisura katup tertarik ke arah

luar, sehingga daun katup yang sebenarnya normal secara struktural tidak dapat saling bertemu (malcoaptation).

1. Diseksi Aorta (Tipe Stanford A): Merupakan kegawatdaruratan medis di mana terjadi robekan pada lapisan intima aorta ascendens. Darah masuk ke dalam media aorta di bawah tekanan tinggi, menciptakan lumen palsu (*false lumen*). Jika robekan ini meluas ke arah proksimal (retrograde) hingga mencapai cincin katup (*annulus*), ia akan merusak struktur penyokong katup aorta, menyebabkan salah satu atau lebih daun katup jatuh (*flail*) ke dalam LV selama diastol, memicu AR akut.^{9,10}
2. Sindrom Marfan: Penyakit genetik autosom dominan yang disebabkan oleh mutasi pada gen *FBN1* yang mengode protein fibrilin-1. Defisiensi fibrilin-1 mengganggu integritas serat elastis pada tunika media aorta (nekrosis kistik media). Selain itu, hilangnya fibrilin-1 menyebabkan hilangnya kontrol terhadap bioaktivitas TGF- β , sehingga kadar TGF- β bebas meningkat secara signifikan. Hal ini merangsang overproduksi matriks metaloproteinase (MMP-2 dan MMP-9) oleh sel otot polos pembuluh darah, yang secara agresif mendegradasi serat elastin dan kolagen, menyebabkan ektasia anulus aorta dan dilatasi akar aorta yang progresif.^{8,11}
3. Ektasia Anuloaortik Akibat Hipertensi Kronis: Tekanan darah sistemik tinggi yang persisten meningkatkan beban mekanis (*wall stress*) pada dinding aorta. Hal ini memicu remodeling adaptif yang maladaptif berupa hipertrofi sel otot polos pembuluh darah, fragmentasi elastin, dan peningkatan deposisi proteoglikan pada tunika media, sehingga terjadi pelebaran diameter akar aorta secara bertahap.⁸

2.3 Epidemiologi

2.3.1 Epidemiologi Aorta Stenosis

Aortic stenosis (AS) merupakan penyakit katup jantung yang paling sering ditemukan di negara maju dan menjadi indikasi tersering tindakan intervensi katup aorta. Berdasarkan *Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*, sekitar 81,9% kasus AS disebabkan oleh degenerasi kalsifik, sedangkan 11,2% disebabkan oleh penyakit jantung rematik, 5,6% oleh kelainan kongenital, dan 1,3% merupakan komplikasi pasca-endokarditis. Kondisi ini menunjukkan bahwa proses degeneratif akibat penuaan merupakan penyebab utama AS pada populasi dewasa dan lanjut usia. Prevalensi AS meningkat secara bermakna seiring bertambahnya usia. Pada individu berusia di atas 75 tahun, prevalensi sklerosis aorta mencapai sekitar 40%. Meskipun proses degeneratif berlangsung lambat, sekitar 2% kasus sklerosis aorta berkembang setiap tahun menjadi stenosis aorta yang bermakna secara hemodinamik. Analisis oleh Osnabrugge dkk. menunjukkan bahwa prevalensi seluruh derajat AS pada populasi lansia mencapai 12,4%, sedangkan stenosis aorta berat ditemukan pada sekitar 3,4% populasi tersebut. Terdapat variasi geografis dalam penyebab AS. Di negara-negara Barat, degenerasi kalsifik merupakan etiologi dominan, sedangkan di banyak negara Asia penyakit jantung rematik masih menjadi penyebab yang cukup penting. Prevalensi stenosis aorta rematik dilaporkan sebesar 4,54 per 1.000 penduduk di India, 1,86 per 1.000 penduduk di China, dan 1,3 per 1.000 penduduk di Bangladesh.⁷

Selain usia lanjut, beberapa faktor risiko berhubungan dengan peningkatan kejadian dan progresivitas AS. Faktor-faktor tersebut meliputi obesitas, hiperkolesterolemia, hipertensi, diabetes melitus, penyakit ginjal kronik, serta proses inflamasi kronik. Kelainan katup aorta bikuspid juga diketahui mengalami degenerasi lebih cepat dibandingkan katup aorta normal trikuspid sehingga gejala muncul pada usia yang lebih muda. Pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani dialisis, prevalensi AS dilaporkan lebih tinggi dibandingkan populasi umum (7,8% vs 3,5%) dan progresi penyakit berlangsung lebih cepat.⁷

2.3.2 Epidemiologi Aorta Regurgitasi

Karakteristik epidemiologi regurgitasi aorta telah bergeser secara signifikan dalam beberapa dekade terakhir, terutama dipengaruhi oleh transisi demografis, penuaan populasi, serta tingkat keberhasilan pencegahan demam reumatik di berbagai belahan dunia.^{7,14}

2.3.2.1 Prevalensi dan Distribusi Usia

Berdasarkan data kohort populasi berskala besar, seperti *Framingham Heart Study*, prevalensi AR bermanifestasi sebagai penyakit yang sangat erat kaitannya dengan usia (*age-dependent disease*):

1. Prevalensi AR derajat apa pun (*any AR*) pada populasi dewasa usia 28-62 tahun diperkirakan mencapai sekitar 4.9 %, dengan AR derajat sedang hingga berat (*moderate-to-severe*) hanya ditemukan pada 0.5 % populasi.
2. Pada populasi lansia di atas usia 65 tahun, prevalensi AR derajat apa pun melonjak hingga mencapai 13 % - 15 %, dengan kejadian AR derajat sedang-berat meningkat hingga 1.6 % - 2.0 %. Hal ini mencerminkan dominasi etiologi degeneratif kalsifik dan hipertensi pada populasi lanjut usia di era modern.^{7,14}

2.3.2.2 Perbedaan Jenis Kelamin (*Gender Disparity*)

Terdapat perbedaan prevalensi yang cukup konsisten berdasarkan jenis kelamin, di mana pria secara signifikan lebih sering terkena AR dibandingkan wanita:

1. Pada studi epidemiologi komunitas, prevalensi AR derajat apa pun dilaporkan mencapai 13.0 % pada pria, dibandingkan hanya 8.5 % pada wanita.^{7,14}
2. Perbedaan ini sebagian disebabkan oleh tingginya insiden katup aorta bikuspid (BAV) dan aneurisma aorta ascendens pada pria dibandingkan wanita (rasio pria terhadap wanita untuk BAV berkisar antara 3:1 hingga 4:1).^{7,8}

2.3.2.3 Transisi Epidemiologi Global

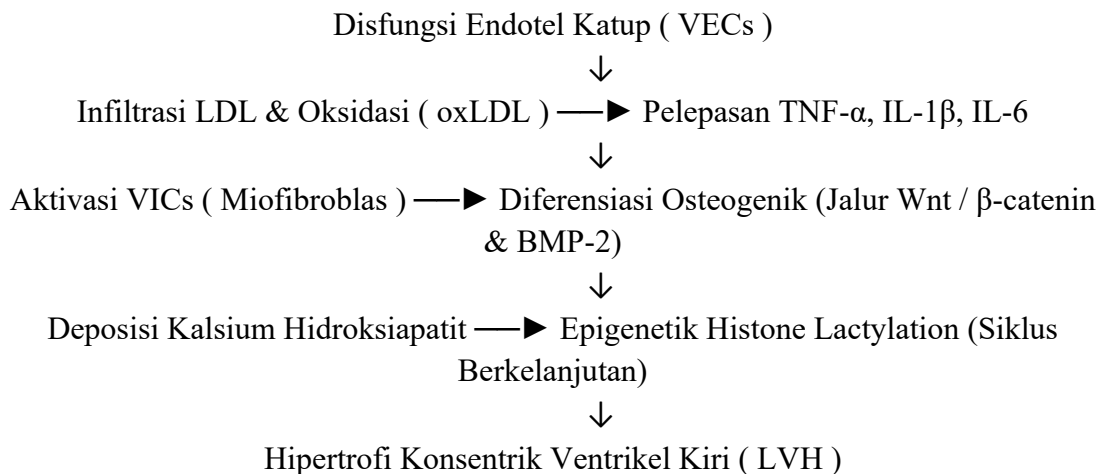
Peta etiologi AR menunjukkan disparitas yang tajam antara negara berpenghasilan tinggi (*high-income countries*) dan negara berpenghasilan rendah-menengah (*low-to-middle-income countries*):

1. Negara Maju: Penyakit katup degeneratif (kalsifikasi senilis) dan kelainan kongenital (BAV) mendominasi lebih dari 75 % kasus AR yang memerlukan intervensi pembedahan.^{7,11}
2. Negara Berkembang: Penyakit Jantung Reumatik (RHD) tetap menjadi penyebab utama AR yang signifikan. RHD sering kali bermanifestasi pada usia yang jauh lebih muda (anak-anak, remaja, hingga dewasa muda) dan sering kali disertai dengan stenosis mitral (*mitral stenosis*) sebagai bagian dari penyakit katup multivalvular.^{7,14}

2.4 Patofisiologi

2.4.1 Patofisiologi Molekuler Dan Seluler Aorta Stenosis

Patofisiologi *Calcific Aortic Valve Disease* (CAVD) yang melandasi Stenosis Aorta (AS) tidak lagi dipandang sebagai proses degeneratif pasif penuaan (*wear-and-tear*), melainkan sebuah kaskade inflamasi dan osteogenik yang aktif, kronis, serta sangat terregulasi. Proses patologis ini dapat dibagi menjadi tiga fase utama yang berkesinambungan¹⁵



2.4.1.1 Fase Inisiasi (Disfungsi Endotel dan Infiltrasi Lipid)

1. Kerusakan Endotel: Katup aorta dilapisi oleh *Valvular Endothelial Cells* (VECs) pada permukaan luarnya dan *Valvular Interstitial Cells* (VICs) di dalam stroma matriks (lapisan *fibrosa*). Gaya gesek hemodinamik mekanis yang abnormal (*mechanical shear stress*) pada katup memicu kerusakan dan disfungsi VECs.¹⁵
2. Kaskade Inflamasi: VECs yang mengalami disfungsi mengekspresikan molekul adhesi seperti *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) [2]. Hal ini memicu penempelan dan infiltrasi sel inflamasi (terutama monosit/makrofag dan sel T) serta low-density lipoprotein (LDL) ke ruang subendotel.¹⁶
3. Modifikasi Lipid: LDL yang terperangkap di dalam matriks mengalami oksidasi menjadi oxLDL. Akumulasi oxLDL merangsang makrofag untuk melepaskan sitokin pro-inflamasi, termasuk *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), *Interleukin-1 β* (IL-1 β), dan IL-6.¹⁵

2.4.1.2 Fase Propagasi (Diferensiasi Osteogenik)

1. Aktivasi VICs: Sitokin inflamasi dan spesies oksigen reaktif (ROS) mengaktifkan VICs, yang dalam kondisi normal bersifat quiesens (mirip fibroblas), untuk berdiferensiasi menjadi fenotip aktif (miofibroblas).¹⁵
2. Transisi Fenotipik Osteogenik: Di bawah pengaruh pensinyalan pro-osteogenik dari *Bone Morphogenetic Protein-2* (BMP-2) dan aktivasi jalur signal Wnt / β -catenin, VICs bertransisi menjadi sel serupa osteoblas (*osteoblast-like cells*).¹⁵
3. Kalsifikasi Aktif: Sel-sel ini mengekspresikan faktor transkripsi spesifik tulang seperti *Runt-related transcription factor 2* (Runx2) dan *Msh homeobox 2* (Msx2). Aktivitas ini memicu sekresi matriks osteoid dan deposisi kristal kalsium hidroksiapatit secara teratur pada daun katup, menyebabkan daun katup menjadi kaku dan tebal.¹⁶

2.4.1.3 Remodeling Epigenetik dan Metabolik (Penelitian Terbaru)

1. Penelitian terbaru menunjukkan adanya pergeseran metabolik (*metabolic shifting*) pada VICs yang teraktivasi, ditandai dengan peningkatan jalur glikolisis anaerobik dan akumulasi laktat intraseluler.¹⁷
2. Laktat ini bertindak sebagai substrat dalam modifikasi epigenetik berupa laktilasi histon (*histone lactylation*). Proses ini menstabilkan serta mengunci ekspresi gen pro-osteogenik, menciptakan siklus kalsifikasi yang terus berjalan (*self-perpetuating*) bahkan ketika stimulasi inflamasi awal sudah mereda.¹⁷

2.4.1.4 Konsekuensi Hemodinamik Kardiak

Obstruksi aliran keluar ventrikel kiri (LV) meningkatkan beban tekanan akhir (*afterload*). Sebagai respons kompensasi untuk mempertahankan curah jantung (*cardiac output*), LV mengalami hipertrofi konsentrik yang diperantarai oleh jalur mekanotransduksi Angiotensin II dan Endotelin-1.¹⁶

Hipertrofi kronis ini disertai dengan akumulasi kolagen (fibrosis miokard) yang dipicu oleh pensinyalan *Transforming Growth Factor-beta 1* ($\text{TGF-}\beta 1$), sehingga menurunkan COMPLIANS LV (disfungsi diastolik) sebelum akhirnya jatuh ke dalam disfungsi sistolik (gagal jantung).¹⁶

2.4.2 Patofisiologi Aorta Regurgitasi

Regurgitasi aorta (RA) terjadi akibat penutupan katup aorta yang tidak sempurna, menyebabkan aliran balik darah dari aorta ke ventrikel kiri (LV) selama fase diastolik. Patofisiologi RA terbagi berdasarkan onset: kronik dan akut, dengan mekanisme kompensasi yang sangat berbeda. Pada RA kronik, tubuh memiliki waktu untuk beradaptasi. Volume regurgitan yang kembali ke LV menambah preload secara bertahap. LV merespons dengan hipertrofi eksentrik, miosit memanjang dan ruang ventrikel melebar, sehingga stroke volume total meningkat untuk mempertahankan curah jantung yang adekuat. Mekanisme kompensasi ini dapat berlangsung bertahun-tahun tanpa gejala bermakna. Namun, seiring waktu, beban volume yang persisten

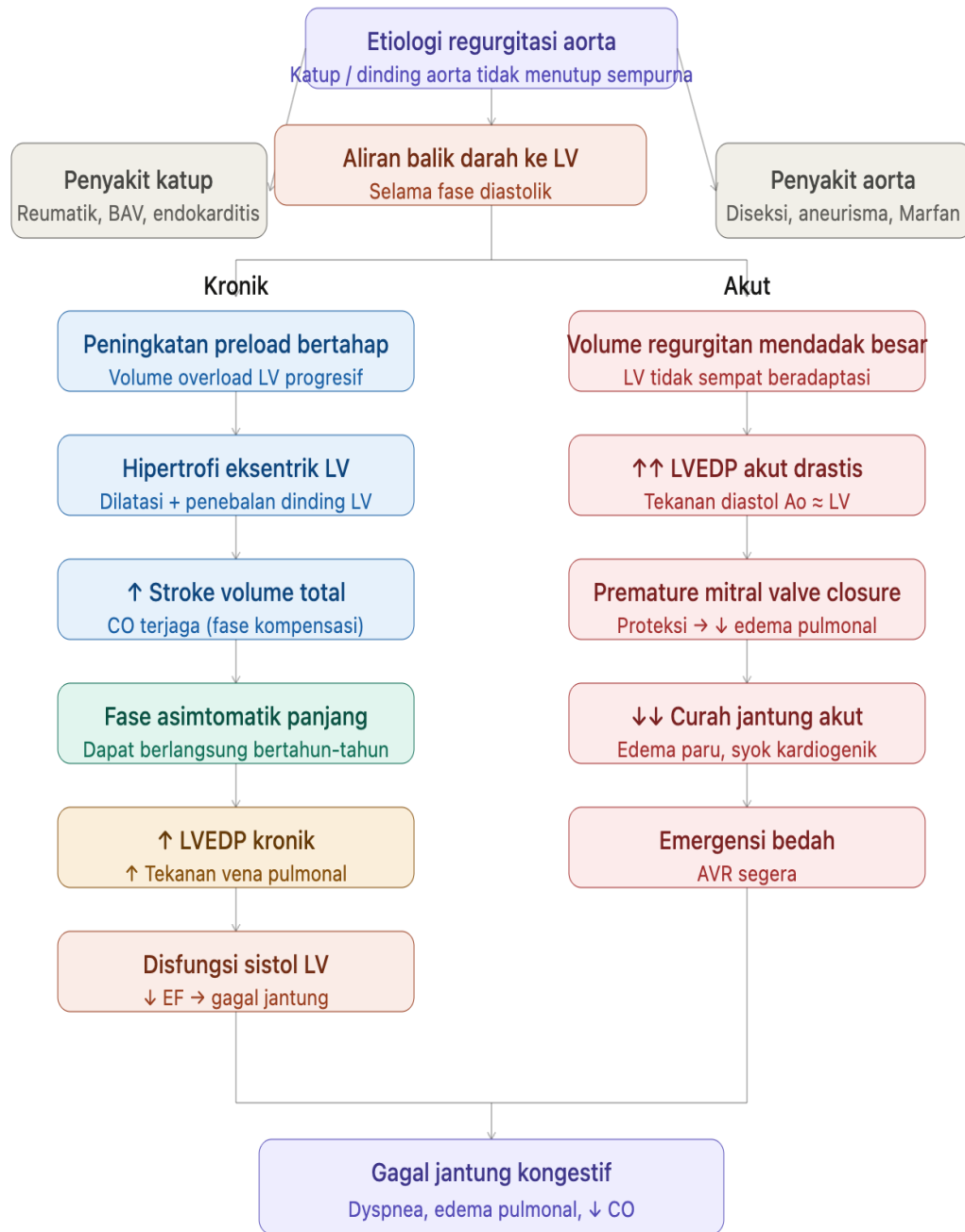
menyebabkan disfungsi kontraktil ireversibel. Tekanan akhir diastolik LV (LVEDP) meningkat perlahan, diikuti tekanan vena pulmonal dan akhirnya gagal jantung. Fraksi ejeksi mulai turun, menandai transisi dari fase kompensasi ke dekomensasi. Penting dicatat bahwa penurunan EF pada RA kronik dapat terjadi bahkan sebelum muncul gejala klinis, sehingga pemantauan ekokardiografi serial sangat krusial.⁴

Pada RA akut (misalnya akibat diseksi aorta atau endokarditis infeksi akut), tidak ada waktu bagi LV untuk beradaptasi. Volume regurgitan yang tiba-tiba besar masuk ke LV yang kaku dan belum mengalami dilatasi, menyebabkan lonjakan LVEDP yang drastis. Kondisi ini menyebabkan tekanan diastolik aorta dan LV menjadi setara, bahkan katup mitral dapat menutup lebih awal (*premature mitral valve closure*) sebagai mekanisme protektif untuk mencegah edema pulmonal masif. Curah jantung turun drastis dan pasien dapat jatuh ke syok kardiogenik dalam waktu singkat, ini adalah kondisi emergensi bedah kardiovaskular.²

Determinan hemodinamik utama meliputi:

- a) luas orifisium regurgitan efektif (ERO)
- b) perbedaan tekanan diastolik antara aorta dan LV
- c) durasi diastolik (dipengaruhi frekuensi jantung)
- d) resistensi vaskular sistemik. Takikardia paradoksnya bermanfaat pada RA akut karena memperpendek waktu regurgitasi per siklus.

Tabel 2 Patofisiologi Aorta Regurgitasi⁴



2.5 Manifestasi Klinis

2.5.1 Manifestasi Klinis Aorta Stenosis

Pasien dengan Stenosis Aorta dapat tetap asimtomatik selama bertahun-tahun karena mekanisme kompensasi LV. Namun, begitu kompensasi ini gagal, muncul triad klinis klasik yang dikenal sebagai S-A-D (*Syncope, Angina, Dyspnea*).¹⁶

2.5.1.1 *Syncope* (Sinkop)

1. Patofisiologi Molekular/Fisiologis: Terjadi terutama saat melakukan aktivitas fisik (*exertional syncope*). Pada saat beraktivitas, otot rangka mengalami vasodilatasi masif yang diperantarai oleh pelepasan *Nitric Oxide* (NO) untuk memenuhi kebutuhan metabolisme.
2. Namun, karena adanya pembatasan anatomis (Fiksasi) pada lubang katup aorta yang stenosis, LV tidak dapat meningkatkan curah jantung secara proporsional. Penurunan curah jantung yang relatif terhadap vasodilatasi sistemik ini memicu penurunan tekanan darah mendadak dan hipoperfusi serebral global.¹⁵
3. Selain itu, tekanan sistolik intraventrikular LV yang melonjak sangat tinggi mengaktifkan baroreseptor mekanosensitif di dinding ventrikel secara berlebihan, mencetuskan refleks *Bezold-Jarisch* paradoksikal yang menyebabkan bradikardia dan vasodilatasi sistemik, sehingga memperburuk sinkop.¹⁶

2.5.1.2 *Angina Pectoris* (Nyeri Dada)

1. Patofisiologi Molekular / Fisiologis: Merupakan konsekuensi langsung dari ketidakseimbangan pasokan dan kebutuhan oksigen miokard (*supply-demand mismatch*).
2. Peningkatan ketebalan dinding LV (hipertrofi) meningkatkan massa otot yang memerlukan suplai oksigen (O₂) lebih besar.¹⁶

3. Sebaliknya, pasokan O₂ miokard menurun drastis akibat:
 - a. Kompresi fisik pembuluh darah koroner intramiokardial oleh tekanan akhir diastolik ventrikel kiri (LVEDP) yang tinggi selama fase diastol.
 - b. Penurunan gradien tekanan perfusi koroner di pangkal aorta (ostium koroner) akibat penurunan tekanan diastolik sistemik dan peningkatan resistensi mikrovaskular koroner.¹⁶

2.5.1.3 *Dyspnea* (Sesak Napas / Gagal Jantung)

1. Patofisiologi Molekular/Fisiologis: Terjadi akibat disfungsi diastolik (gangguan pengisian) dan berlanjut ke disfungsi sistolik (gangguan pompa).¹⁶
2. Penurunan komplians miokard (akibat LVH dan fibrosis) memaksa LV meningkatkan LVEDP secara signifikan untuk mengisi ventrikel selama diastol. Peningkatan tekanan ini diteruskan secara mundur (*retrograd*) ke atrium kiri, vena pulmonalis, dan kapiler paru.¹⁸
3. Ketika tekanan hidrostatik kapiler paru melebihi tekanan onkotik koloid plasma, cairan bertransudasi ke ruang interstisial dan alveoli paru (edema paru). Hal ini mengganggu difusi O₂ dan bermanifestasi klinis sebagai *dyspnea d'effort* (sesak napas saat aktivitas), ortopnea, atau *paroxysmal nocturnal dyspnea* (PND).¹⁸

2.5.2 Manifestasi Klinis Aorta Regurgitasi

2.5.2.1 Aorta Regurgitasi Kronik: Fase Kompensasi (Asimtomatik)

Salah satu karakteristik paling menonjol dari regurgitasi aorta kronik adalah kemampuan pasien untuk tetap asimtomatik selama bertahun-tahun, bahkan ketika ventrikel kiri telah mengalami dilatasi yang bermakna. Hal ini dimungkinkan oleh mekanisme kompensasi berupa hipertrofi eksentrik yang memberikan kapasitas cadangan miokard cukup untuk mempertahankan curah jantung adekuat dalam jangka panjang. Meskipun pasien tidak mengeluhkan gejala subjektif, pemeriksaan fisik yang cermat dapat mengungkap berbagai tanda objektif yang khas, terutama yang berkaitan

dengan pelebaran pulse pressure akibat peningkatan tekanan sistolik dan penurunan tekanan diastolik aorta.⁹

a) Tanda Kardiovaskular Perifer

Tanda-tanda perifer pada regurgitasi aorta kronik berat merupakan konsekuensi langsung dari pulse pressure yang melebar dan termasuk temuan fisik klasik dalam kardiologi. Denyut nadi *Corrigan* atau *water-hammer pulse* adalah tanda yang paling penting, ditandai oleh nadi yang naik secara cepat kemudian kolaps tiba-tiba. Temuan ini paling mudah dirasakan pada arteri radialis, karotis, dan femoralis, terutama saat lengan pasien diangkat ke atas kepala untuk mengurangi resistensi vaskular perifer. Tanda *de Musset* berupa gerakan kepala mengangguk ritmis mengikuti denyut jantung akibat pulsasi arteri karotis yang kuat. Tanda *Quincke* adalah pulsasi kapiler yang tampak pada dasar kuku saat diberikan tekanan ringan. Tanda *Müller* berupa pulsasi uvula yang dapat diamati ketika pasien membuka mulut. Tanda *Duroziez* merupakan murmur sistolik dan diastolik yang terdengar pada arteri femoralis yang ditekan ringan dengan stetoskop, di mana komponen diastoliknya mencerminkan aliran retrograd menuju jantung. Tanda *Hill* memiliki nilai kuantitatif yang penting, yaitu tekanan darah sistolik di tungkai bawah melebihi tekanan darah sistolik di lengan. Pada individu normal selisih ini kurang dari 20 mmHg, selisih lebih dari 40 mmHg mengindikasikan regurgitasi aorta berat, dan selisih lebih dari 60 mmHg mengindikasikan regurgitasi aorta sangat berat, sehingga tanda ini dapat digunakan sebagai penanda derajat keparahan secara noninvasif.⁶

b) Auskultasi Jantung

Temuan auskultasi pada regurgitasi aorta kronik memberikan informasi diagnostik yang sangat penting. Murmur khas berupa murmur diastolik dini dengan karakter *blowing* dan pola *decrecendo*, terdengar paling jelas pada *left lower sternal border*. Pada kasus yang disebabkan oleh dilatasi akar aorta,

murmur cenderung lebih jelas terdengar di tepi sternum kanan. Murmur paling mudah didengar ketika pasien duduk, membungkuk ke depan, dan menahan napas pada akhir ekspirasi, karena posisi ini mendekatkan aorta ke dinding dada sehingga meningkatkan sensitivitas pemeriksaan. Intensitas murmur umumnya berkorelasi dengan derajat regurgitasi, namun pada regurgitasi aorta akut atau regurgitasi aorta kronik stadium lanjut dengan gagal jantung, murmur dapat terdengar lebih lemah akibat penyamaan tekanan yang lebih cepat antara aorta dan ventrikel kiri. Selain murmur utama tersebut, *Austin Flint murmur* merupakan temuan auskultasi yang khas dan penting untuk dikenali. Murmur ini bersifat mid-diastolik hingga presistolik, terdengar di apeks jantung, dan menyerupai murmur stenosis mitral. Mekanismenya adalah jet regurgitan dari aorta yang mendorong *leaflet anterior* katup mitral ke atas sehingga menimbulkan hambatan fungsional terhadap aliran darah dari atrium kiri ke ventrikel kiri. Berbeda dari stenosis mitral organik, *Austin Flint murmur* tidak disertai *opening snap*, bunyi jantung pertama tidak mengeras, dan pada fase awal tidak ditemukan peningkatan tekanan atrium kiri yang bermakna. Bunyi jantung ketiga (S3) dapat muncul apabila telah terjadi disfungsi sistolik ventrikel kiri yang signifikan dan menandakan transisi menuju fase dekompensasi.⁶⁹

2.5.2.2 Aorta Regurgitasi Kronik: Fase Dekompensasi (Simtomatik)

Transisi dari fase kompensasi menuju fase simtomatik menandai titik kritis dalam perjalanan klinis regurgitasi aorta kronik. Ketika cadangan kontraktile miokardium terlampaui akibat volume overload yang berlangsung lama, peregangan berlebihan dinding ventrikel kiri, dan perubahan geometri ventrikel, pasien mulai mengalami gejala yang mencerminkan progresivitas disfungsi sistolik maupun diastolik. Penting untuk dicatat bahwa munculnya gejala tidak selalu sejalan dengan derajat penurunan fraksi ejeksi; sebagian pasien dapat mengalami gejala berat meskipun fraksi ejeksi

masih dalam batas normal, sementara sebagian lainnya tetap asimtomatik meskipun fungsi sistolik telah mengalami penurunan sedang.^{6,9}

Dispnea merupakan gejala yang paling sering dan biasanya menjadi keluhan pertama. Awalnya dispnea hanya muncul saat aktivitas berat, kemudian berkembang secara progresif menjadi dispnea saat aktivitas ringan, orthopnea, dan paroxysmal nocturnal dyspnea, yang semuanya mencerminkan peningkatan tekanan akhir diastolik ventrikel kiri dan tekanan kapiler pulmonal. Palpitasi juga sering dikeluhkan, terutama saat pasien berbaring miring ke kiri karena apeks jantung yang berdilatasi berada lebih dekat dengan dinding dada. Angina pectoris dapat terjadi meskipun tidak terdapat penyakit arteri koroner yang signifikan, akibat berkurangnya perfusi koroner selama diastol karena rendahnya tekanan diastolik aorta di tengah meningkatnya kebutuhan oksigen miokard akibat hipertrofi dan peningkatan tegangan dinding ventrikel kiri. Pada stadium lanjut dapat ditemukan sindrom curah jantung rendah yang ditandai oleh fatigue berat, intoleransi aktivitas, edema perifer bilateral, dan asites sebagai manifestasi keterlibatan ventrikel kanan sekunder akibat hipertensi pulmonal kronik.⁶

2.5.2.3 Aorta Regurgitasi Akut

Regurgitasi aorta akut merupakan kegawatdaruratan kardiovaskular dengan patofisiologi dan manifestasi klinis yang sangat berbeda dibandingkan bentuk kronisnya. Pada kondisi ini, ventrikel kiri tidak memiliki waktu untuk beradaptasi terhadap peningkatan volume regurgitan yang terjadi secara mendadak, sehingga tekanan akhir diastolik ventrikel kiri melonjak sangat cepat dan signifikan. Pasien umumnya datang dengan sesak napas berat yang timbul tiba-tiba sebagai manifestasi edema paru akut, disertai takikardia sebagai respons kompensasi untuk mempertahankan curah jantung.^{6,9}

Berbeda dari regurgitasi aorta kronik, murmur diastolik pada kondisi akut sering kali pendek, lemah, bahkan sulit didengar karena tekanan aorta dan ventrikel kiri dengan cepat menjadi setara selama diastol. Tekanan nadi pun tidak selalu melebar karena ventrikel kiri belum mengalami dilatasi, sehingga tekanan sistolik justru dapat

menurun. Pada kasus berat dapat terjadi syok kardiogenik yang ditandai oleh hipotensi, penurunan perfusi perifer, oliguria, dan penurunan kesadaran. Apabila penyebabnya adalah endokarditis infektif akut, pasien dapat disertai demam, menggigil, manifestasi sepsis, dan emboli sistemik. Kondisi ini memerlukan tindakan penggantian katup aorta segera, karena terapi medikamentosa saja umumnya tidak mampu mengatasi ketidakstabilan hemodinamik yang terjadi.⁶

Tabel 3 Manifestasi Klinis Aorta regurgitasi⁶

Manifestasi klinis regurgitasi aorta Kronik kompensasi · Kronik dekompensasi · Akut		
RA kronik — kompensasi	RA kronik — dekompensasi	RA akut
Tanda perifer (pulse pressure lebar)	Gejala klinis bertahap	Onset mendadak — emergensi
Corrigan pulse (water-hammer)	Dispnea saat aktivitas (awal)	Sesak napas berat mendadak
Tanda de Musset (kepala mengangguk)	Orthopnea (progresif)	Edema pulmonal akut
Tanda Quincke (kapiler kuku)	Dispnea nokturnal paroksismal	Takikardia kompensatorik
Tanda Müller (pulsasi uvula)	Palpitasi (posisi lateral kiri)	Syok kardiogenik
Tanda Duroziez (femoralis)	Angina (non-koroner)	Tekanan nadi tidak melebar
Tanda Hill (TD kaki > lengan ≥20 mmHg)	Fatigue, edema perifer, asites	Demam + sepsis (endokarditis)
Auskultasi	Perubahan fisis	Auskultasi khas akut
Murmur diastolik blowing decrescendo	Apeks bergeser ke laterokaudal	Murmur diastolik pendek + liris
Austin Flint murmur (mid-diastolik)	↓ Intensitas murmur (EF turun)	S1 menutup dini (premature)
S3 (bila ada disfungsi LV)	S3 gallop + ronki basah paru	Takikardia + hipotensi
Monitor ekokardiografi serial Tentukan timing operasi	Evaluasi indikasi AVR EF, dimensi LV, gejala	AVR emergensi segera Stabilisasi hemodinamik

2.6 Diagnosis

2.6.1 Diagnosis Aorta Stenosis

Pendekatan diagnostik Stenosis Aorta dilakukan secara komprehensif berdasarkan Konsensus dan Panduan Klinis ESC/EACTS 2025.¹⁸

2.6.1.1 Pemeriksaan Fisik (Auskultasi)

1. Bising Jantung: Ditemukan *ejection systolic murmur* berkarakteristik *crescendo-decrescendo* (memancar seperti bentuk intan) yang terdengar paling jelas di area aorta (ICS II parasternal dextra) dengan radiasi ke arteri karotis bilateral.
2. Tanda Perifer: *Pulsus parvus et tardus* (denyut nadi karotis teraba lemah dengan amplitudo kecil dan puncak yang lambat) akibat ejeksi LV yang terhambat oleh katup yang sempit.

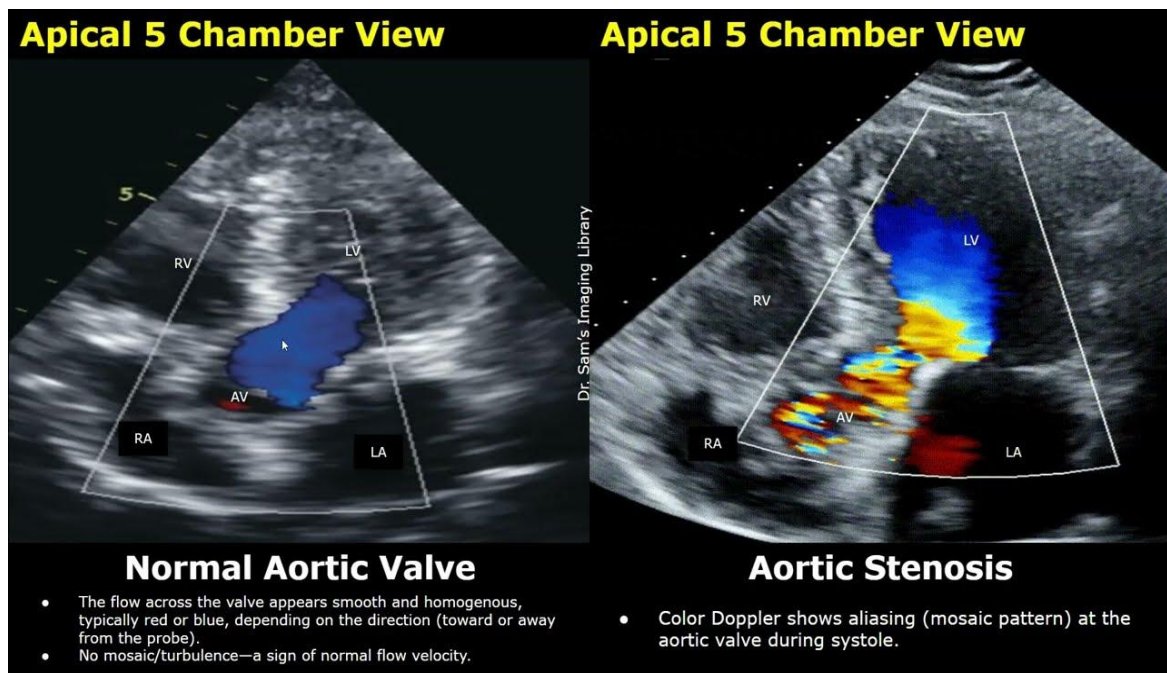
2.6.1.2 Ekokardiografi Doppler (Baku Emas / *Gold Standard*)

Ekokardiografi trans-torakal (TTE) merupakan modalitas utama untuk menilai fungsi katup, derajat keparahan stenosis, serta fungsi LV. Kriteria penegakan Stenosis Aorta Derajat Berat (*Severe AS*) meliputi:¹⁸

PARAMETER EKOKARDIOGRAFI	NILAI BATAS SEVERE AORTIC STENOSIS
<i>Aortic Valve Area (AVA)</i>	$\leq 1,0 \text{ cm}^2$
<i>Indexed AVA</i>	$\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ luas permukaan tubuh
<i>Peak Velocity (Vmax)</i>	$\geq 4,0 \text{ m/s}$
<i>Mean Pressure Gradient (ΔP_{mean})</i>	$\geq 40 \text{ mmHg}$

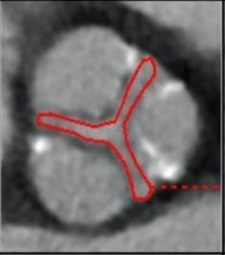
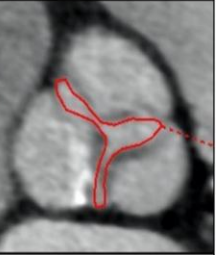
Pada kondisi *Low-Flow, Low-Gradient AS* ($\text{AVA} \leq 1,0 \text{ cm}^2$, namun gradien

tekanan rerata < 40 mmHg dan fraksi ejeksi LV/LVEF < 50 %), pemeriksaan *Dobutamine Stress Echocardiography* (DSE) wajib dilakukan untuk menguji cadangan kontraktile miokard (*contractile reserve*) guna membedakan antara *true-severe AS* dengan *pseudo-severe AS*.¹⁸



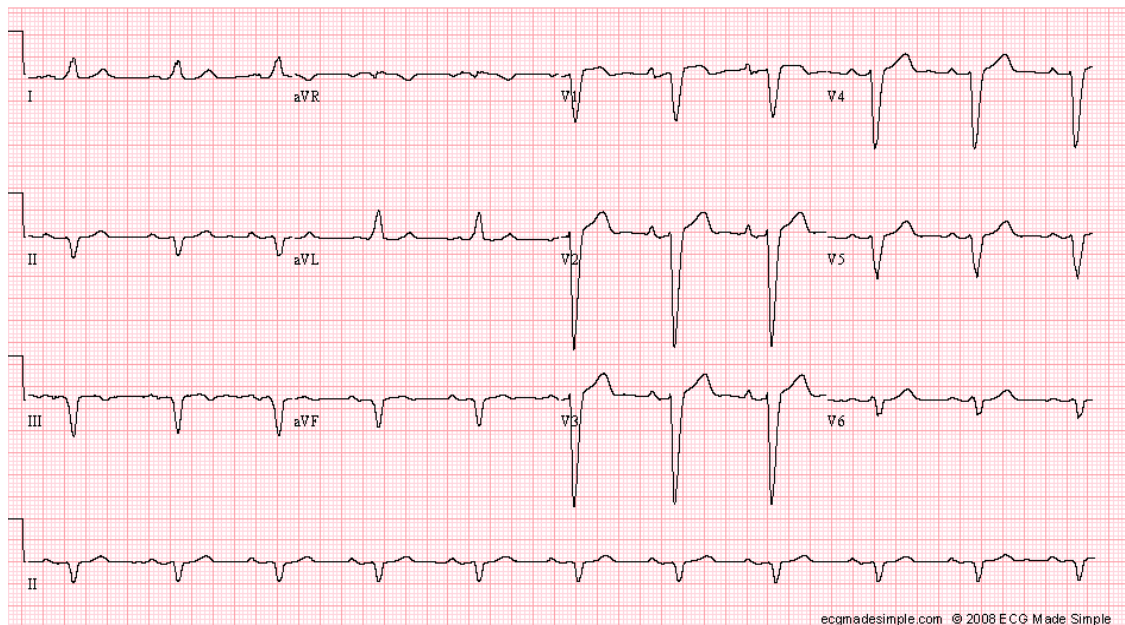
2.6.1.3 CT Scan Cardiac (Aortic Valve Calcium Scoring)

1. Pemeriksaan ini direkomendasikan pada kasus *low-gradient AS* dengan LVEF yang masih normal (*preserved LVEF*) untuk mengonfirmasi derajat keparahan kalsifikasi katup.
2. Berdasarkan skor Agatston pada CT scan, kriteria *severe AS* ditegakkan bila skor menunjukkan:
 - Laki-laki: ≥ 2000 Agatston units
 - Perempuan: ≥ 1200 Agatston units.^{11,18,20}

	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D
Echo Findings	Normal Flow AS AVA_{Echo} 0.88 cm², MG 42 mmHg, SVI 45 ml/m² Presumed Severe	Normal Flow AS AVA_{Echo} 0.90 cm², MG 34 mmHg, SVI 39 ml/m² Presumed Severe	Low Flow AS AVA_{Echo} 0.76 cm², MG 28 mmHg, SVI 22 ml/m² Presumed Severe	Low Flow AS AVA_{Echo} 0.86 cm², MG 22 mmHg, SVI 25 ml/m² Presumed Severe
CT Images				
CT Findings	AVC 2512 AU Severe AS AVA_{CT} 1.32 cm² Moderate AS	AVC 1011 AU Moderate AS AVA_{CT} 1.14 cm² Severe AS	AVC 2186 AU Severe AS AVA_{CT} 0.95 cm² Severe AS	AVC 810 AU Moderate AS AVA_{CT} 0.98 cm² Severe AS

2.6.1.4 Biomarker Laboratoris

Pengukuran kadar plasma *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) atau BNP sangat bernilai dalam mengevaluasi respons miokard terhadap beban tekanan berlebih (*pressure overload*). Peningkatan kadar NT-proBNP mencerminkan peregangan dinding LV dan digunakan sebagai stratifikasi risiko fungsional serta penentu waktu intervensi bedah pada pasien yang asimtomatik.¹⁸



2.6.1.5 Gambaran EKG yang paling sering ditemukan pada Aorta Stenosis²¹

a) Kriteria Hipertrofi Ventrikel Kiri (HVK)

Penebalan otot ventrikel kiri membuat tegangan listrik (voltase) yang terekam oleh EKG menjadi lebih tinggi di sadapan-sadapan (*leads*) tertentu. Dokter sering menggunakan kriteria *Sokolow-Lyon*:

- Voltase Tinggi: Gelombang S di sadapan V1 dan V2 ditambahkan dengan gelombang R di sadapan V5 atau V6 menghasilkan total ≥ 35 mm.
- Kriteria Lain: Gelombang R di sadapan aVL > 11 mm.

b) LVH *Strain Pattern* (Pola Regangan)

Akibat otot yang terlalu tebal, proses pemulihan listrik jantung (repolarisasi) terganggu. Ini terlihat jelas di sadapan lateral (V4, V5, V6, Lead I, dan aVL):

- Depresi segmen ST (garis ST turun).
- Inversi gelombang T (gelombang T terbalik/asimetris).

2.6.1.6 Deviasi Aksis ke Kiri (*Left Axis Deviation* / LAD)

Karena massa ventrikel kiri jauh lebih dominan daripada kanan, arah rata-rata aliran listrik jantung akan bergeser ke arah kiri (aksis antara -30° hingga -90°).

2.6.1.7 Pembesaran Atrium Kiri (*Left Atrial Enlargement* / LAE)

Beban tekanan di ventrikel kiri lambat laun akan "menular" ke atrium kiri (serambi kiri) karena darah mengalami hambatan untuk masuk ke ventrikel. Gambaran EKG-nya meliputi:

- P Mitral: Gelombang P yang melebar (≥ 0.12 detik) dan berbentuk seperti huruf "M" atau memiliki dua puncak (paling jelas di Lead II).
- Gelombang P bifasik (memiliki komponen positif dan negatif yang dalam) di sadapan V1.

2.6.1.8 Gangguan Konduksi (Blok Jantung)

Kalsifikasi (penumpukan kalsium) yang terjadi pada katup aorta dapat menjalar ke sistem listrik jantung yang letaknya sangat dekat dengan katup tersebut. Hal ini bisa menyebabkan:

- *Left Bundle Branch Block* (LBBB).
- *Atrioventricular (AV) Block* derajat 1 (pemanjangan interval PR).

2.6.2 Diagnosis Aorta Regurgitasi

a) Pemeriksaan Fisik

Selalu kombinasikan temuan perifer + auskultasi + tanda Hill.

b) Elektrokardiogram (EKG)

Pada RA kronik berat: gambaran LVH (*Left Ventricular Hypertrophy*) dengan strain pattern (inversi T di V5-V6). Pada RA akut: dapat ditemukan sinus takikardia, tanpa LVH karena belum ada adaptasi. EKG tidak spesifik untuk diagnosis definitif tetapi membantu menilai beban jantung.

c) Foto Toraks

- RA kronik: kardiomegali (pembesaran LV ke lateral-inferior), aorta

asendens dilatasi (*boot-shaped heart*)

- RA akut: ukuran jantung bisa *normal* (LV belum berdilatasi) namun terdapat tanda edema pulmonal (*Kerley B lines*, haziness perihilar)

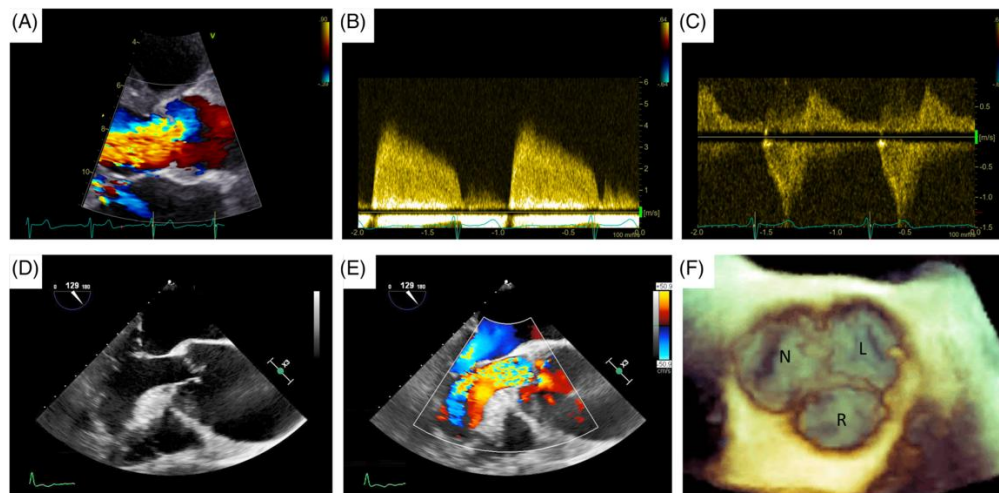
d) *Pressure half time* (PHT)

mengukur kecepatan equalisasi tekanan aorta-LV selama diastolik. Semakin pendek PHT, semakin berat regurgitasi. Nilai <200 ms menunjukkan RA berat. Temuan morfologi yang harus dicari: struktur leaflet (cusp prolaps, perforasi pada endokarditis, fusi komisural reumatik), dimensi dan fungsi aorta asendens, ukuran LV *end-systolic* diameter (LVESD) dan *end-diastolic* diameter (LVEDD).

e) Ekokardiografi Transesofageal (TEE)

Diindikasikan bila TTE suboptimal, kecurigaan endokarditis (vegetasi), diseksi aorta, atau evaluasi pra-operasi. TEE memberikan resolusi superior untuk morfologi katup dan aorta asendens proksimal.

Gambar 1 *Echocardiographic assessment of aortic regurgitation*⁹



(A) TTE (*Transthoracic Echocardiography*) dengan Color Doppler yang difokuskan pada jalur keluar ventrikel kiri (LVOT), memperlihatkan jet regurgitasi aorta yang besar.

(B) TTE dengan *Continuous Wave (CW) Doppler* yang merekam jet regurgitasi aorta.

(C) TTE dengan CW Doppler yang menunjukkan holodiastolic flow reversal (aliran balik sepanjang fase diastol) pada aorta desendens, yang merupakan tanda khas regurgitasi aorta berat.

(D) dan (E) Pemeriksaan TEE (*Transesophageal Echocardiography*) pada pasien dengan regurgitasi aorta berat akibat defek koaptasi (penutupan) katup yang besar, yang terjadi sekunder akibat dilatasi akar aorta (*aortic root dilatation*).

(F) Pemeriksaan katup aorta menggunakan TEE tiga dimensi (3D TEE) yang memperlihatkan anatomi katup aorta secara detail.⁹

f) *Cardiac MRI (CMR)*

Modalitas terbaik untuk kuantifikasi volume regurgitan secara akurat (gold standard volumetrik), terutama bila ekokardiografi tidak konklusif. CMR juga unggul dalam menilai fungsi dan massa LV serta fibrosis miokard.

g) Kateterisasi Jantung / Aortografi

Dilakukan bila terdapat diskordansi antara gejala klinis dan data ekokardiografi, atau bila diperlukan evaluasi arteri koroner sebelum operasi (pada pasien >40 tahun atau faktor risiko koroner).⁹

2.6.3 Indikasi Operasi (AVR)

Berdasarkan *European Society of Cardiology (ESC)* tahun 2021 :

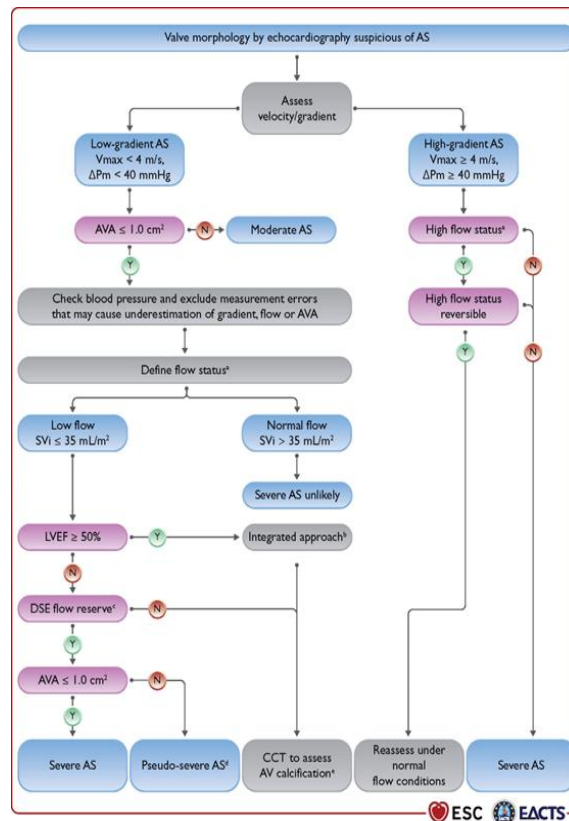
Operasi direkomendasikan pada semua pasien dengan regurgitasi aorta berat yang menunjukkan gejala, tanpa memandang fungsi sistolik ventrikel kiri. Pada pasien asimtomatik, operasi diindikasikan apabila terdapat penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri yang ditandai dengan *left ventricular ejection fraction (LVEF)* $\leq 50\%$ atau diameter akhir sistolik ventrikel kiri (*left ventricular end-systolic diameter/LVESD*) > 50 mm. Pada individu dengan ukuran tubuh kecil atau besar, nilai LVESD juga dianjurkan untuk diindeks terhadap luas permukaan tubuh, dengan batas ≥ 25 mm/m² sebagai

indikasi operasi. Selain itu, operasi juga direkomendasikan pada pasien dengan regurgitasi aorta berat yang akan menjalani operasi jantung lain, seperti operasi aorta asendens, operasi katup jantung lain, atau *coronary artery bypass grafting* (CABG). Pada pasien asimtomatik dengan risiko operasi rendah, tindakan bedah dapat dipertimbangkan lebih dini apabila ditemukan penurunan progresif fungsi ventrikel kiri, peningkatan ukuran ventrikel kiri yang bermakna, atau LVEF antara 50–55%. Evaluasi serial menggunakan ekokardiografi diperlukan untuk memantau perubahan ukuran dan fungsi ventrikel kiri sehingga waktu operasi dapat ditentukan secara optimal sebelum terjadi kerusakan miokard permanen.⁶

2.7 Tatalaksana

2.7.1 Tatalaksana Stenosis Aorta

Gambar 2 Algoritma manajemen pasien dengan aorta stenosis⁶



2.7.1.1 Tatalaksana Non-Bedah dan Medikamentosa

ESC/EACTS 2021 dan ACC/AHA 2020 menegaskan bahwa hingga saat ini belum terdapat terapi farmakologis yang terbukti dapat memperlambat progresi stenosis aorta degeneratif maupun menggantikan kebutuhan intervensi mekanis pada SA berat. Terapi statin secara spesifik tidak direkomendasikan dengan tujuan memperlambat progresi kalsifikasi valvular pada pasien dengan SA kalsifikasi, karena beberapa uji klinis acak besar tidak menunjukkan manfaat tersebut.^{10,11} Tatalaksana medikamentosa pada pasien dengan SA difokuskan pada pengendalian faktor risiko kardiovaskular (hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus) sesuai pedoman umum, serta tatalaksana gagal jantung berdasarkan pedoman gagal jantung yang berlaku pada pasien yang belum atau tidak dapat menjalani intervensi.^{10,11} Pada pasien dengan hipertensi dan SA berat, kontrol tekanan darah tetap direkomendasikan namun harus dilakukan secara hati-hati (titrasi bertahap) untuk menghindari penurunan tekanan darah yang berlebihan akibat preload/afterload yang sensitif pada SA berat. Profilaksis endokarditis infeksi dan vaksinasi rutin juga ditekankan pada seluruh pasien dengan penyakit valvular, sesuai rekomendasi umum kedua pedoman.^{10,11}

2.7.1.2 Indikasi Intervensi

Intervensi pada SA berat berupa SAVR maupun TAVI merupakan satu-satunya tatalaksana definitif yang terbukti memperbaiki kelangsungan hidup dan kualitas hidup. Indikasi intervensi dibedakan berdasarkan status simptomatik pasien.

Tabel 1. Indikasi Intervensi pada Stenosis Aorta Berat – Pasien Simptomatik

Kriteria Klinis	ESC/EACTS 2021 ¹⁰	ACC/AHA 2020 ¹¹
SA berat gradien tinggi simptomatik ($V_{max} \geq 4$ m/s atau $MG \geq 40$ mmHg, Stadium D1)	I / B	I / A
SA berat <i>low-flow low-gradient</i> dengan LVEF <50%	I / C	I / B

dan bukti <i>flow reserve</i> pada ekokardiografi stres dobutamin (Stadium D2)		
SA berat <i>low-flow low-gradient</i> dengan LVEF normal setelah konfirmasi keparahan sesungguhnya (Stadium D3, <i>paradoxical</i>)	IIa / C	IIa / B
SA sedang yang menjalani CABG atau bedah jantung/aorta lain	IIa / C	IIa / B

Tabel 2 Indikasi Intervensi pada Stenosis Aorta Berat – Pasien Asimptomatik

Kriteria Klinis	ESC/EACTS 2021 ¹⁰	ACC/AHA 2020 ¹¹
SA berat asimptomatik dengan disfungsi sistolik LV (LVEF <50% pada ACC/AHA Stadium C2; LVEF <55% tanpa penyebab lain pada ESC/EACTS)	IIa / B	I / B
SA berat asimptomatik yang menjalani CABG, bedah aorta, atau bedah valva jantung lain	I / C	I / B
Tes latihan beban (<i>exercise test</i>) menimbulkan gejala atau respons abnormal (mis. penurunan tekanan darah)	IIa / C	IIa / B
SA sangat berat ($V_{max} > 5$ m/s) dengan risiko bedah rendah	IIa / B	IIa / B
Peningkatan kadar BNP >3 kali nilai normal sesuai usia dan jenis kelamin, risiko bedah rendah	IIa / B	IIa / B
Progresi hemodinamik cepat (peningkatan $V_{max} \geq 0,3$ m/s/tahun) disertai kalsifikasi valvular berat, risiko bedah rendah	IIa / C	IIb / B†

2.7.1.3 Pemilihan Modalitas Intervensi: SAVR versus TAVI

Kedua pedoman menekankan pentingnya pendekatan multidisiplin melalui Tim Jantung (*Heart Team*) dalam memilih antara penggantian valva aorta secara bedah (SAVR) dan implantasi valva aorta transkateter (TAVI). Faktor utama yang dipertimbangkan meliputi usia pasien, risiko bedah (dinilai antara lain dengan STS-PROM atau EuroSCORE II), anatomi akses vaskular, harapan hidup, status fungsional/kerapuhan (*frailty*), serta preferensi pasien setelah edukasi yang memadai mengenai durabilitas valva.^{10,11}

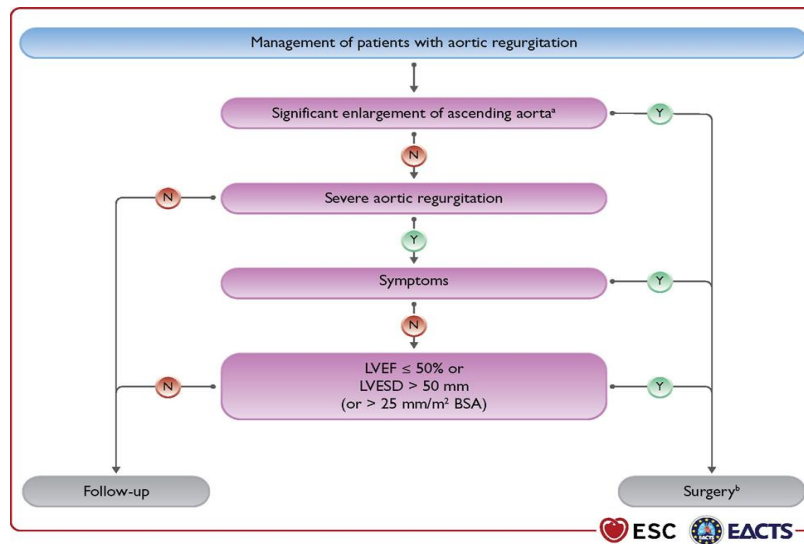
Tabel 3 Perbandingan Kriteria Pemilihan SAVR vs TAVI

Skenario Klinis	ESC/EACTS 2021 ¹⁰	ACC/AHA 2020 ¹¹
Pasien usia muda dengan risiko bedah rendah	Usia <75 tahun dan risiko bedah rendah (atau anatomi tidak sesuai untuk TAVI transfemoral) → SAVR (I/B)	Usia <65 tahun atau harapan hidup >20 tahun → SAVR (I/B)
Pasien usia lanjut atau risiko bedah tinggi	Usia ≥75 tahun, atau risiko bedah tinggi/inoperabel dengan anatomi sesuai → TAVI transfemoral (I/A)	Usia >80 tahun atau harapan hidup <10 tahun, anatomi sesuai TF → TAVI (I/A)
Kelompok usia menengah / risiko menengah	Pasien yang tidak termasuk kedua kategori di atas (umumnya risiko menengah, usia mendekati 75 tahun) → SAVR atau TAVI berdasarkan karakteristik klinis, anatomi, dan prosedural individu, didiskusikan oleh Heart Team (I/C)	Usia 65–80 tahun → SAVR atau TAVI dapat dipertimbangkan berdasarkan pengambilan keputusan bersama (<i>shared decision-making</i>) (I–IIa/A–B)
Pertimbangan jenis prosthesis pada usia muda	Pada pasien usia <60 tahun yang membutuhkan AVR, valva mekanik dapat dipertimbangkan setelah diskusi mengenai risiko-	Pemilihan antara valva mekanik dan bioprosthesis pada usia muda mengikuti proses <i>shared decision-</i>

	manfaat antikoagulasi jangka panjang vs durabilitas bioprostesis (I/B)	<i>making</i> dengan pertimbangan antikoagulasi jangka panjang (I/B
--	--	---

2.7.2 Tatalaksana Regurgitasi Aorta

Gambar 3 Algoritma manajemen pasien dengan aorta regurgitasi



2.7.2.1 Tatalaksana Medikamentosa

Pada regurgitasi aorta kronik, terapi vasodilator khususnya penghambat enzim konversi angiotensin (ACE-inhibitor), penyekat reseptor angiotensin (ARB), atau penghambat kanal kalsium dihidropiridin direkomendasikan (Kelas I) untuk mengendalikan hipertensi sistemik (target tekanan darah sistolik <140 mmHg) pada pasien dengan RA derajat apa pun, karena hipertensi dapat memperberat volume-overload ventrikel kiri.^{10,11} Pada pasien dengan RA berat dan disfungsi sistolik LV (Stadium C2/D) yang bukan kandidat pembedahan karena komorbiditas berat atau menolak operasi, terapi gagal jantung sesuai pedoman (*guideline-directed medical therapy*, termasuk ACE-inhibitor/ARB/ARNI, penyekat beta, dan antagonis reseptor mineralokortikoid bila terindikasi) dapat diberikan (Kelas I).^{10,11}

Penting untuk ditekankan bahwa terapi vasodilator tidak direkomendasikan secara rutin untuk memperlambat kebutuhan penggantian valva pada pasien asimtomatik dengan RA berat, fungsi LV normal, dan tanpa hipertensi, karena beberapa penelitian tidak menunjukkan manfaat dalam menunda progresi penyakit pada kelompok tersebut.^{10,11}

2.7.2.2 Indikasi Pembedahan pada Regurgitasi Aorta Berat

Berbeda dengan stenosis aorta yang telah memiliki pilihan terapi transkateter berupa TAVI sebagai alternatif yang telah terbukti efektif, tatalaksana definitif regurgitasi aorta berat pada kedua pedoman masih mengandalkan tindakan bedah.^{10,11} Pilihan terapi meliputi penggantian katup aorta (AVR) dan perbaikan katup aorta (*aortic valve repair*) atau operasi penggantian akar aorta dengan preservasi katup (*valve-sparing aortic root replacement*).^{10,11}

Tabel 4 Indikasi Pembedahan pada Regurgitasi Aorta Berat

Kriteria Klinis	ESC/EACTS 2021 ¹⁰	ACC/AHA 2020 ¹¹
RA berat simtomatik (Stadium D), terlepas dari nilai LVEF, dengan risiko operasi tidak prohibitif	I / B	I / B
RA berat asimtomatik dengan disfungsi LV: LVEF $\leq$ 50% (ESC/EACTS) atau LVEF <55% (ACC/AHA, Stadium C2)	I / B	I / B
RA berat asimtomatik dengan dilatasi LV berat: LVESD >50 mm, atau LVESD terindeks >25 mm/m ² BSA (Stadium C2)	I / B	I / B
RA berat (simtomatik maupun asimtomatik) pada pasien yang menjalani CABG, bedah aorta asendens, atau bedah valva jantung lain	I / C	I / B
RA berat asimtomatik dengan LVESD	IIb / C	-

terindeks >20 mm/m ² BSA atau LVEF istirahat 50–55%, risiko bedah rendah (Stadium C1, batas ambang)		
RA berat asimtomatik (Stadium C1) dengan penurunan progresif LVEF pada pencitraan serial menuju rentang rendah-normal (55–60%), risiko bedah rendah	-	IIa / B
RA berat asimtomatik dengan dilatasi progresif LV (LVEDD >65 mm), risiko bedah rendah	IIb / C	IIa / B
Pasien usia muda dengan dilatasi akar aorta dan RA – bedah penyelamatan valva (<i>valve-sparing root replacement</i>) di pusat berpengalaman	I / C	IIa / B
Reparasi valva aorta (<i>aortic valve repair</i>) pada pasien terpilih di pusat berpengalaman, sebagai alternatif AVR	IIb / C	IIa / B–NR

BAB III

KESIMPULAN

Aorta stenosis (AS) dan regurgitasi aorta (AR) merupakan dua bentuk penyakit katup aorta yang paling sering dijumpai dalam praktik klinis kardiologi dan menjadi kontributor utama morbiditas serta mortalitas kardiovaskular, terutama pada populasi lanjut usia. Meskipun keduanya melibatkan katup aorta, kedua kondisi ini memiliki dasar hemodinamik yang berlawanan, AS menimbulkan beban tekanan (*pressure overload*) akibat obstruksi aliran keluar ventrikel kiri, sedangkan AR menimbulkan beban volume (*volume overload*) akibat aliran balik darah ke ventrikel kiri saat diastol. Perbedaan mekanisme ini menentukan pola remodeling ventrikel kiri yang berbeda, yaitu hipertrofi konsentrik pada AS dan hipertrofi eksentrik dengan dilatasi pada AR, namun pada akhirnya keduanya dapat berujung pada disfungsi ventrikel kiri progresif dan gagal jantung apabila tidak ditangani tepat waktu.

Dari segi etiologi dan epidemiologi, terdapat pola yang konsisten antara AS dan AR, yaitu pergeseran dominasi penyebab dari penyakit jantung rematik di negara berkembang menuju proses degeneratif kalsifik dan kelainan kongenital (terutama katup aorta bikuspid) di negara maju, sejalan dengan transisi demografis dan peningkatan usia harapan hidup. Prevalensi kedua penyakit ini meningkat tajam pada kelompok usia lanjut dan lebih sering ditemukan pada laki-laki, terutama yang berkaitan dengan kelainan katup bikuspid.

Secara patofisiologi, baik AS maupun AR tidak lagi dipandang sebagai proses degeneratif pasif, melainkan sebagai kaskade biologis aktif yang melibatkan disfungsi endotel, inflamasi kronik, aktivasi jalur mekanotransduksi, serta perubahan fenotipik sel interstisial katup maupun miokardium. Pada AS, proses ini bermuara pada kalsifikasi progresif daun katup melalui diferensiasi osteogenik, sedangkan pada AR, beban volume kronik mengaktivasi jalur profibrotik yang berujung pada fibrosis miokard ireversibel. Pemahaman mengenai onset akut maupun kronik, khususnya pada AR, sangat penting karena keduanya memiliki manifestasi klinis dan urgensi

penatalaksanaan yang sangat berbeda.

Diagnosis kedua kelainan ini bertumpu pada ekokardiografi Doppler sebagai modalitas baku emas, dengan parameter kuantitatif yang telah terstandarisasi (area katup, gradien tekanan, kecepatan jet, vena contracta, pressure half time, dan volume regurgitan) untuk menentukan derajat keparahan dan stadium penyakit. Pemeriksaan tambahan seperti CT scan kalsium skor, kateterisasi jantung, dan *cardiac MRI* berperan penting pada kasus-kasus dengan diskordansi klinis-ekokardiografi atau pada kondisi *low-flow low-gradient* yang sering menimbulkan kesulitan diagnostik.

Dalam aspek penatalaksanaan, hingga saat ini belum terdapat terapi farmakologis yang terbukti dapat menghambat progresi AS maupun AR derajat berat, sehingga intervensi mekanis tetap menjadi pilar utama. Pada AS berat, baik SAVR maupun TAVI merupakan terapi definitif yang efektif, dengan pemilihan modalitas yang ditentukan secara individual oleh *Heart Team* berdasarkan usia, risiko bedah, dan anatomi pasien. Pada AR berat, pembedahan berupa penggantian atau perbaikan katup aorta tetap menjadi terapi standar, mengingat belum tersedianya pilihan transkateter yang setara dengan TAVI pada AS. Oleh karena itu, deteksi dini melalui evaluasi klinis dan ekokardiografi berkala, pemantauan progresivitas penyakit, serta penentuan waktu intervensi yang tepat sebelum terjadi kerusakan miokard ireversibel merupakan kunci utama dalam memperbaiki prognosis dan kualitas hidup pasien dengan aorta stenosis maupun regurgitasi aorta.

DAFTAR PUSTAKA

1. Otto CM NDHG. Calcific Aortic Stenosis: A Review 2014-2026. JAMA. 2024;332(23).
2. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zöller B, et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. Heart. 2017 Nov 1;103(21):1696–703. doi:10.1136/heartjnl-2016-310894 PubMed PMID: 28432156.
3. Bulut HI, Arjomandi Rad A, Syrengela AA, Ttofi I, Djordjevic J, Kaur R, et al. A Comprehensive Review of Management Strategies for Bicuspid Aortic Valve (BAV): Exploring Epidemiology, Aetiology, Aortopathy, and Interventions in Light of Recent Guidelines. Journal of Cardiovascular Development and Disease. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi:10.3390/jcdd10090398
4. Ravalli F, Kossar AP, Takayama H, Grau JB, Ferrari G. Aortic Valve Regurgitation: Pathophysiology and Implications for Surgical Intervention in the Era of TAVR. Structural Heart. 2020 Mar;4(2):87–98. doi:10.1080/24748706.2020.1719446
5. Weir L, Meredith T, Hayward C, Muller D, Feneley M, Namasivayam M. Low-flow Low-gradient Aortic Stenosis: Foundations, Challenges, and Solutions. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. Springer; 2025. doi:10.1007/s11936-025-01082-6
6. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022 Feb 14;43(7):561–632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395 PubMed PMID: 34453165.
7. Aghayev A, et al. Aortic regurgitation: from mechanisms to management. Eur Heart J. 2024;45(32):2911-2924. PMC11352546
8. Lancellotti P, et al. Asymptomatic Aortic Regurgitation: Evolving Imaging Markers and Contemporary Intervention Strategies. Biomedicines. 2025;13(1):145.

PMC12786793

9. Decker JM, et al. Aortic Regurgitation: An Updated Review of Etiologies, Diagnostic Strategies, and Clinical Management. *J Clin Med*. 2024;13(12):3511. PMC12230845
10. Vavalle JP, et al. Acute aortic regurgitation: a call for urgent intervention. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(8):e032115. PMC11980511
11. Nitsche C, et al. Assessing Cardiac Remodeling in Aortic Regurgitation Using Indexed Extracellular Volume. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(8):1411-1422. PMC9353718
12. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Medical sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*; 2022. doi:10.3390/medsci10020032 PubMed PMID: 35736352.
13. Miro JM, Ambrosioni J. Infective endocarditis: An ongoing global challenge. *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2019. p. 3233–6. doi:10.1093/eurheartj/ehz694 PubMed PMID: 31589743.
14. Vahanian A, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. PMC9725093.
15. Cinezan C, Magureanu DC, Hiceag ML, Rus CB, Ilias IT, Bogdan ID, Buzle AM, Cozma A. Shared Risk Factors and Molecular Mechanisms Between Aortic Stenosis and Atherosclerosis: A Rationale for Therapeutic Repositioning. *Int J Mol Sci*. 2025;26(17):8163.
16. Banceu CM, Cristutiu D, Gurzu S, Harpa MM, Banceu D, Suciu H. Aortic Stenosis: Diagnosis, Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies—A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2025;14(14):4949.
17. Molecular mechanisms of aortic stenosis: Deciphering the role of cellular metabolism in the pursuit of novel therapeutic targets. *ResearchGate*. 2026.
18. European Society of Cardiology (ESC) / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2025;46(44):4635-4737.

19. Siani A, Perone F, Costantini P, Rodolfi S, Muscogiuri G, Sironi S, et al. Aortic regurgitation: A multimodality approach. *Journal of Clinical Ultrasound*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1041–50. doi:10.1002/jcu.23299 PubMed PMID: 36218214.
20. Ash J, Sandhu GS, Arriola-Montenegro J, Agakishiev D, Clavel MA, Pibarot P, Duval S, Nijjar PS. Performance of Computed Tomographic Angiography–Based Aortic Valve Area for Assessment of Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(16):e029973.
21. Vranic II. Electrocardiographic appearance of aortic stenosis before and after aortic valve replacement. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(4):e12457.
22. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC / EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561–632.
23. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JPI, Gentile F, et al. Circulation ACC / AHA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2020 ACC / AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease : Executive Summary. *Circulation*. 2021;143(5):35–71