TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DEJENERATİF KAPAK HASTALIKLARINDA PARATHORMON VE D VİTAMİNİ DÜZEYİ

Dr. Volkan KOZLUCA

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa KILIÇKAP

ANKARA
2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr. Volkan Kozluca	**Tarih:**
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji ABD	15/ 07 / 2014
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Mustafa Kılıçkap	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Dejeneratif kapak hastalıklarında Parathormon ve D Vitamini düzeyi

Tezin Niteliği: ☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☑ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr. Çetin Erol

Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı

Jüri Üyesi(Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Mustafa Kılıçkap

Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Erdem Diker

Hasan Kalyoncu Üniversitesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

(Halen Medicana Hastanesinde Görevli)

ÖNSÖZ

Beş yıllık zorlu eğitim sürecimde bana yol gösteren ve tecrübelerini paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, tezimin her aşamasında büyük emeği olan ve desteğini hiç esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Mustafa Kılıçkap'a,

Yanlarında asistan olarak çalışmaktan onur duyduğum Prof. Dr. Çağdaş Özdöl, Doç. Dr. Aydan Ongun ve Doç. Dr. Cansın Tulunay Kaya'ya,

Asistanlığımda usta çırak ilişkisini bizzat kendisinden öğrendiğim değerli abim Doç. Dr. Timuçin Altın'a,

Tezime hasta alımı aşamasındaki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Demet Menekşe Gerede'ye,

Tezimin laboratuar aşamasındaki yardımlarından dolayı çalışma hemşiremiz Selda Yıldırım ve Laborant Aycan Dilber Alişan'a,

Meslek hayatımdaki bu döneme acısıyla tatlısıyla ortak olan asistan arkadaşlarıma,

Bu zorlu çalışma ortamımızı gerek yardımları gerekse arkadaşlıklarıyla güzelleştiren başta Kalp Merkezi Ekokardiyografi çalışanları ve İbni Sina Poliklink sekreterleri olmak üzere tüm hemşireler ve yardımcı sağlık çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgilerini hiç esirgemeyen, hep yanımda olan sevgili annem, babam ve abime,

En büyük desteğim, her gün bir önceki günden daha fazla sevdiğim biricik eşim Uzm. Dr. Hatice Kozluca'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER VE KISALTMALAR v

ŞEKİLLER DİZİNİ ix

TABLOLAR DİZİNİ xi

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. AORT KAPAĞI 3

2.1.1. Embriyoloji 3

2.1.2. Anatomi 4

2.1.3. Histoloji 7

2. 2. MİTRAL KAPAK 10

2.2.1. Anatomi 10

2.2.2. Histoloji 11

2. 3. PARATHORMON (PTH) VE D VİTAMİNİ 11

2.3.1. PTH 11

2.3.2. D Vitamini 15

2.4. DEJENERATİF (KALSİFİK) AORT KAPAK HASTALIĞI 17

2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji 17

2.4.2. Moleküler Patofizyoloji 19

2.4.3. Klinik Patofizyoloji 24

2.4.4. Tanı 26

2.4.4.1. Ekokardiyografi (EKO) 27

2.4.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 30

2.4.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 30

2.4.5. Prognoz ve Tedavi 31

2.5. MİTRAL ANÜLÜS KALSİFİKASYONU 33

2.6. KEMİK VASKÜLER AKSI 35

3. GEREÇ VE YÖNTEM 39

3.1. HASTA GRUBU 39

3.2. KLİNİK VE BİYOKİMYASAL VERİLERİN ELDE EDİLMESİ 39

3.3. EKOKARDİYOGRAFİK DEĞERLENDİRMELER 40

3.4. ETİK KURUL ONAYI VE PROJE DESTEĞİ 43

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 44

4. BULGULAR 45

4.1. HASTA GRUBUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ 45

4.2. HASTA GRUBUNUN KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE EKOKARDİYOGRAFİK ÖZELLİKLERİ 45

4.3. TOPLAM KAPAK SKORU ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER 47

4.4. YÜKSEK TKS'Yİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER 49

5. TARTIŞMA 53

6. SONUÇLAR 60

ÖZET 61

SUMMARY 63

7. KAYNAKLAR 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD : Aort darlığı

ADA : Amerikan diyabet derneği

ADE : Anjiotensin dönüştürücü enzim

AKA : Aort kapak alanı

AKR : Aort kapak replasmanı

AKS : Aort kapak skoru

ALP : Alkalen fosfataz

AoKS : Aortik kapak sklerozu

Apo : Apolipoprotein

ASE : Amerikan Ekokardiyografi Derneği

AT : Anjiotensin

ATP : Adult Treatment Panel

BAP : Bilimsel Araştırma Projeleri

BMP : Kemik morfojenik protein

BT : Bilgisayarlı Tomografi

Ca : Kalsiyum

cAMP : Siklik adenozin monofosfat

CRP : C-reaktif protein

CW : Sürekli akım

DM : Diabetes mellitus

D_2 : Kalsiferol

D_3 : Kolekalsiferol

DSVB : Diyastol sonu ventrikül basıncı

EAE : Avrupa Ekokardiyografi Derneği

EDTA : Etilendiamin tetraasetik asit

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

eNOS : Endotelyal nitrik oksit sentaz

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği

ESM : Ekstraselüler matriks

GDP : Guanozin difosfat

GFR : Glomerül filtrasyon hızı

GTP : Guanozin trifosfat

HL : Hiperlipidemi

HPLC : High performance liquid chromatography

HT : Hipertansiyon

IL : İnterlökin

IQR : Interquartile range

Kr : Kreatinin

LDL : Düşük dansiteli lippoprotein

LRP_5 : LDL reseptör ilişkili protein

MAK : Mitral anülüs kalsifikasyonu

MAKS : mitral anülüs kalsifikasyon skoru

MGP : Matriks gama-karboksiglutamik asit protein

MMP : Matriks metalloproteinaz

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NB : Nabız basıncı

NCEP : National Cholesterol Education Program

NF-κB : Nükleer faktör kappa B

NPP1 : Nükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz 1

OPG : Osteoprotegerin

OPN : Osteopontin

O_2 : Oksijen

P : Fosfor

P_i : İnorganik fosfat

PKA : Protein kinaz A

Pmax : Maksimum basınç gradienti

P_{ort} : Ortalama basınç gradienti

PP_i : İnorganik pirofosfat

PTH : Parathormon

PTHrP : PTH ile ilişkili protein

RANK : NF-κB'nın reseptör aktivatörü

RANKL : Reseptör aktivatör ligandı

SKB : Sistolik kan basıncı

SolV : Sol ventrikül

TG : Trigliserid

TGF-β_1 : Transforme edici büyüme faktörü β_1

TKS : Total kapak skoru

TNF-α : Tümör nekrozis alfa

TVI : Zaman-hız intervalleri

VA : Ventrikülo-arteriyel

VCAM-1 : Vasküler hücre adhezyon molekül-1

VİH : Vasküler interstisyel hücreler

VKİ : Vücut kitle indeksi

V_{max} : Maksimum hız

1,25 $(OH)_2D_3$: 1.25 dihidroksikolekalsiferol veya kalsitriol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Semilunar kapakların embriyolojik gelişimi [26] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 4

Şekil 2.2. Aort kapak kompleksi [28] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 5

Şekil 2.3. Aortik anülüsün yapısı (A) ve kapakçıkların çıkarıldığı bir örnekte (B) halkaların yerleşimi [32] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 7

Şekil 2.4. Aort kapakçığı ve aort anülüsü histolojisi. [32] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 9

Şekil 2.5. Kapak yapısını oluşturan katmanlar. [6] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 9

Şekil 2.6. PTH geri-besleme mekanizması. [37] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır (Düz çizgiler indüksiyonu, kesikli çizgiler inhibisyonu göstermektedir) 12

Şekil 2.7. D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler sonuçları 16

Şekil 2.8. Kalsifik aort kapağı makroskopik (A) ve mikroskopik (B) görünümü [43] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 18

Şekil 2.9. Aort kapak kalsifikasyonu hücresel patofizyolojisi. [56] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 21

Şekil 2.10. Aort kapak kalsifikasyonu moleküler patofizyolojisi [6] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 23

Şekil 2.11. Aort darlığı patofizyolojisi [1] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. (SolV: sol ventrikül, O_2: oksijen) 25

Şekil 2.12. Aort darlığının parasternal kısa eksen (A) ile apikal beş boşluktan CW doppler görüntüleri (B) 29

Şekil 2.13. Aort darlığı prognozu [10] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 32

Şekil 2.14. Mitral anülüs kalsifikasyonunun ekokardiyografik görüntüsü (A: parasternal kısa aks ve B: parasternal uzun aks) gösterilmektedir. 35

Şekil 2.15. Valvüler kalsifikasyon mekanizmaları 38

Şekil 3.1. Apikal beş boşluk görüntüden CW Doppler ile maksimum akım hızı ve maksimum basınç gradienti ölçümü 41

Şekil 3.2. Apikal beş boşluk görüntüden CW Doppler ile ortalama basınç gradienti ölçümü 42

Şekil 3.3. Parasternal uzun eksen görüntüde mitral anülüs kalsifikasyonu 43

Şekil 4.1. Hastaların risk faktörleri ve ilaç kullanımlarına göre dağılımı 45

Şekil 4.2. Toplam kapak skorlarına göre hasta dağılımı 47

Şekil 4.3. TKS gruplarının klinik özellikleri 50

Şekil 4.4. TKS değeri yüksek olan kategoriyi belirleyen faktörler 52

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Hipoparatiroidi ve hiperparatiroidi nedenleri 14

Tablo 2.2. PTH'un kardiyovasküler etkileri [39] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 15

Tablo 2.3. Aort darlığı nedenleri [16] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 17

Tablo 2.4. AoKS ile ilişkili klinik risk faktörleri. [17] nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. 19

Tablo 2.5. Kalsifik aort kapak hastalığı ile ateroskleroz karşılaştırması 22

Tablo 2.6. Aort darlığı ekokardiyografik ciddiyet kriterleri 30

Tablo 2.7. Aort kapak kalsifikasyonu için potansiyel tedavi hedefi olabilecek yolaklar 33

Tablo 3.1. Ekokardiyografik Aort Kapak Skoru* 41

Tablo 3.2. Ekokardiyografik Mitral Anülüs Kalsifikasyon Skoru 42

Tablo 4.1. Hasta grubunun klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikleri 46

Tablo 4.2. Toplam kapak skorunun kategorik değişkenler ile ilişkisi 48

Tablo 4.3. Toplam kapak skorunun bazı sayısal değişkenlerle ilişkisi 49

Tablo 4.4. TKS gruplarında kategorik verilerin sıklıklarının karşılaştırılması 50

Tablo 4.5. TKS gruplarının sayısal verilerinin karşılaştırılması 51

1. GİRİŞ

Aort darlığı (AD) en sık görülen kalp kapak hastalığı olup tüm kapak replasmanı operasyonlarının yaklaşık üçte ikisinin nedenini oluşturmaktadır. Aort darlığına neden olan sol ventrikül çıkış yolundaki obstrüksiyon supravalvüler, valvüler veya subvalvüler düzeyde olabilir [1]. Valvüler düzeyde aort darlığı nedenleri konjenital, romatizmal ve senil (dejeneratif-kalsifik) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Yetmişbeş yaş üzerinde AD sıklığı %12,4, ciddi AD sıklığı ise %3,4 olarak saptanmıştır [2].

Kalsifik aort kapak hastalığı, öncü lezyonu olan aortik kapak sklerozundan (AoKS) ciddi aort darlığına kadar ilerleyen inflamatuar ve dejeneratif bir süreci içermektedir. AoKS sıklığı yaşla artmakta (65 yaş üstünde %26, 85 yaş üstünde %48) ve son dönem böbrek hastalığı gibi bazı hasta gruplarında daha sık görülmektedir [3, 4]. AoKS olan hastalarda aort darlığına progresyon görülmektedir. Bir çalışmada beş yıl takip sonunda hastaların %8'i ciddi AD olmak üzere, %44'ünde AD görülmüştür [5].

Risk faktörleri zemininde hemodinamik strese maruz kalan aort kapakçıklarında oluşan endotelyal hasar, lipid birikimi ve bunu takiben makrofaj ve T lenfositlerin aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu hücrelerin inflamatuar ve fibrotik süreçleri indükleyerek osteogenezi aktive ettiği ve kalsifikasyon sürecini başlattığı düşünülmektedir [6].

Mitral anülüs kalsifikasyonu (MAK) mitral kapağın fibröz anülüsünü içeren dejeneratif bir hastalıktır. MAK sıklığı da yaşla birlikte artmakta olup 50 ila 60 yaş arasında %3-9 oranında görülmektedir [7]. Son dönem böbrek yetmezliği olan 50 ila 60 yaş arası hastalarda MAK görülme sıklığı ise %35-50 olarak bulunmuştur [8]. Patofizyolojisi ile kısıtlı veri mevcut olmasına rağmen, ateroskleroza ve kalsifik aort kapak hastalığına benzer mekanizmalar tanımlanmıştır.

Aort kapak sklerozu olanlarda toplam mortalite ve kardiyovasküler mortalite oranları artmıştır. Koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilgili düzeltmeler

yapıldıktan sonra dahi AoKS olan hastalarda kardiyovasküler risk 1.5 kat artmış bulunmuştur [9]. AD gelişen semptomatik hastalarda cerrahi tedavi uygulanmazsa hastaların birinci yılda %25'i, ikinci yılda ise %50'si kaybedilmektedir. Sağ kalım süresinin anginası olan hastalarda ortalama beş yıl, senkop olanlarda üç yıl ve kalp yetmezliği bulguları gelişenlerde ise iki yıl olduğu görülmüştür [10]. Ölümlerin %50'sinden fazlası ani ölüm şeklinde olmaktadır. Asemptomatik hastalarda ise %2 ani ölüm riski mevcuttur [11]. MAK olan hastalarla yapılan çalışmalarda kardiyovasküler ölümün 3.5 kat arttığı saptanmıştır. MAK kalınlığında her bir mm artışa karşılık tüm nedenlere bağlı ölüm %10 oranında artmaktadır [12].

Kalsifik aort kapak hastalığı ve MAK gelişimi ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, yüksek dansiteli lipoprotein ve trigliserid yüksekliği gibi koroner arter hastalığında da tanımlanmış olan risk faktörleridir [13-16]. Bunların dışında kalsiyum fosfor metabolizması bozukluğu da hem valvüler hem de anüler kalsifikasyon için risk faktörüdür [4, 17, 18].

Kalsiyum fosfor metabolizması ile ilgili yapılan çalışmalarda kalsifikasyonun progresyonu ile ilişkili mekanizmalar tanımlanmıştır. Valvüler veya mitral anüler kalsifikasyonu fazla olan hastalarda PTH düzeyleri yüksek ve D vitamini düzeyleri düşüktür [19-21]. Fosfor düzeyi ve kalsiyum fosfor ürünü yüksek olan hastalarda kalsifikasyon miktarı ve progresyonu daha fazla saptanmıştır [22, 23]. Primer hiperparatiroidizm olan hastalarda kapak kalsifikasyonu alanının daha büyük olduğu görülmüştür.

Hem aort kapak kalsifikasyonu hem de MAK'ın kısmen de olsa benzer fizyopatolojik süreçleri içermesi nedeniyle bu çalışmamızda aort kapak kalsifikasyonu için tanımladığımız bir skor ile MAK için tanımlanan bir skoru toplayarak toplam kapak skoru adında, ilgili fizyopatolojik süreci daha iyi yansıtabileceğini düşündüğümüz bir skor tanımladık. Çalışmamızda toplam kapak skorunun, başta PTH ve D vitamini olmak üzere sürece etkisi olması düşünülen potansiyel diğer faktörlerle ilişkisinin araştırılması planlandı.

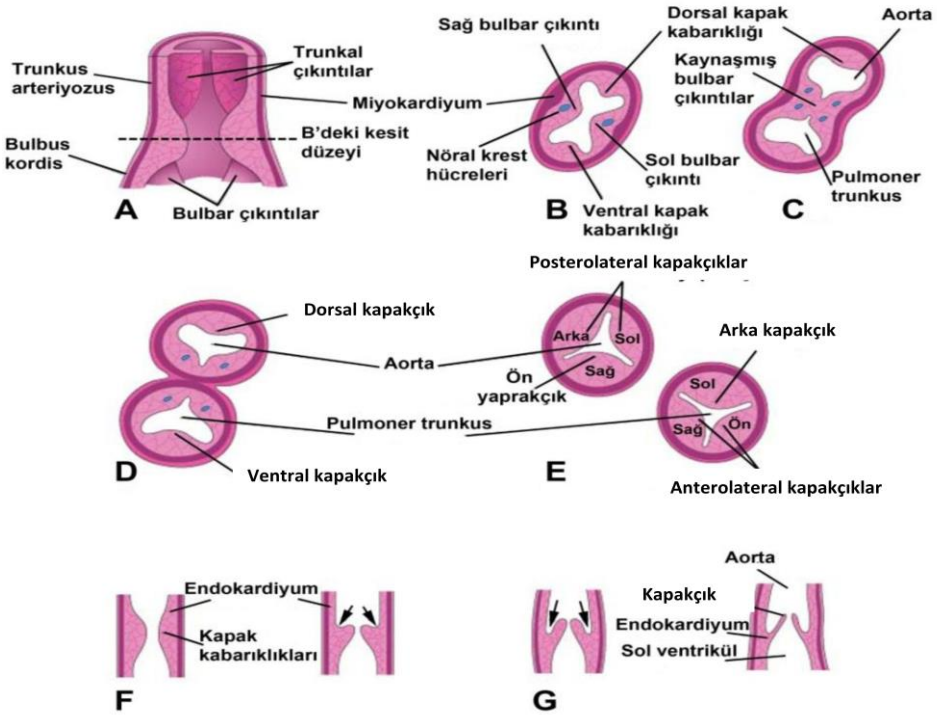
2. GENEL BİLGİLER

2.1. AORT KAPAĞI

2.1.1. Embriyoloji

Aortik kapak, aortanın başlangıcında yer alan, üç semilunar kapakçıktan oluşan ve sol ventrikülden sistemik dolaşıma tek yönlü kan akışına izin veren bir oluşumdur [24].

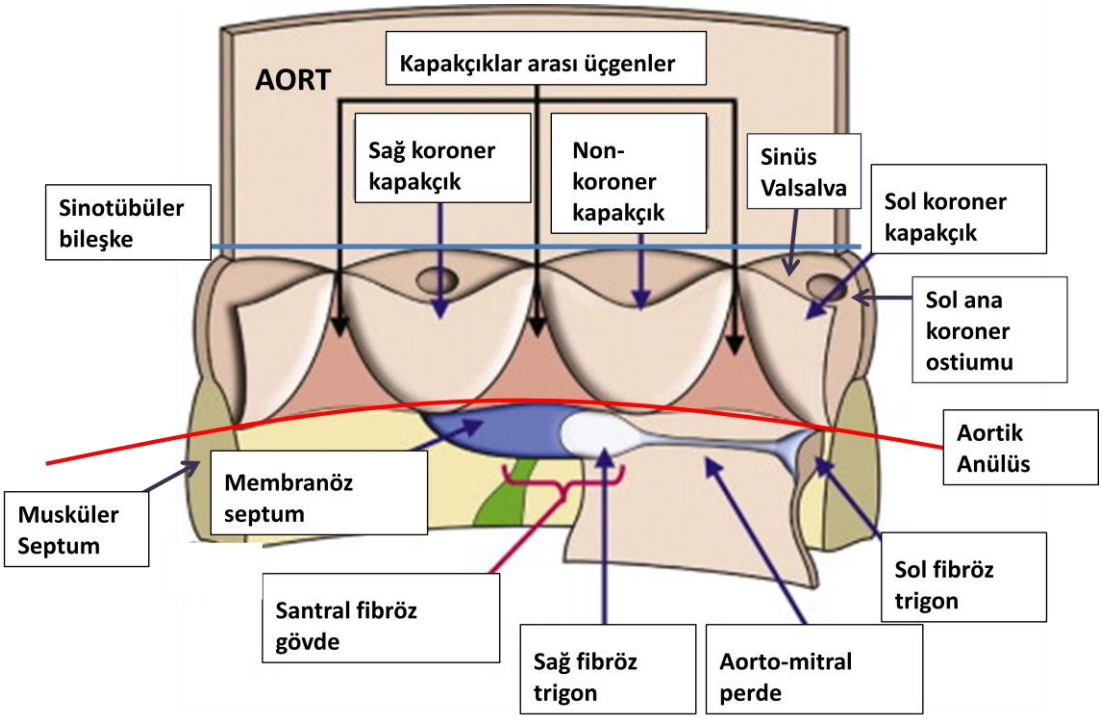
Semilunar kapakların oluşumu gestasyonun dördüncü haftasında başlamaktadır [25]. Bulbus kordis olarak adlandırılan tübüler kalp yapısı, proksimalde aort ve pulmoner trunkusu oluşturacak olan konus arteriozus ve distalde interventriküler septum oluşumu ile ikiye ayrılacak olan trunkus arteriyozustan oluşmaktadır. Valvülogenezin ilk kanıtı çıkış yolunda ve atrioventriküler kanalda endokardiyal kabarıklıkların oluşmasıdır [24]. Sağ ve sol bulber kabarıklıklar trunkus arteriozus bölünmesi ile ikiye ayrılmaktadır; önde kalan trunkus arteriozus bölmesi pulmoner bölümü, arkada kalan trunkus arteriozus bölmesi ise aortik bölümü oluşturmaktadır. Bulber kabarıklıklara ek olarak ventral (pulmoner bölüm) ve dorsal (aortik bölüm) kabarıklıkların oluşumu ile gestasyonun dokuzuncu haftasında primitif semilunar kapak yapısı oluşmaktadır [26] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Semilunar kapakların embriyolojik gelişimi [26] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

2.1.2. Anatomi

Aort kapağı anatomik olarak sol ventrikül çıkış yolu ile aorta arasındaki geçiş zonunda yer almaktadır. Üçüncü kostal kıkırdak arkasında yer alan pulmoner kapağın sağ posteriorunda yer alan aort kapağı, horizontal düzlemle 30 derece açı yapmaktadır. Semilunar kapak sınırlarını proksimal ve distalde miyokard kası ve arteriyel duvar oluşturmaktadır. Aort kapağı aortik annülüs, sinüs valsalva, kapakçıklar arası üçgen bölgeler ve sinotübüler bileşke ile birlikte aort kapak kompleksini (aortik kökünü) oluşturmaktadır. Kalbin merkezinde yer alması nedeniyle aort kapağının anterior mitral kapak, her iki atriyum, sağ ventrikül çıkış yolu, interventriküler septum ve perikard boşluğu ile yakın komşuluğu mevcuttur [27]. Şekil 2.2'de aortik kök anatomisi ve şekil 2.3'de aort kapağının yerleşimi gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Aort kapak kompleksi [28] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

Aortik kapağın luminal yüzünde, tabanı aortik anülüse üst sınırı ise sinotübüler bileşkeye kadar uzanan cep şeklinde sinüs Valsalva adı verilen üç adet boşluk bulunmaktadır. Aortik sinüslerin ve ait oldukları kapakçıkların isimlendirilmesi bu sinüslerden köken alan koroner arterlere göre (sol, sağ ve non-koroner) veya anatomik pozisyonlarına (sol posterior, anterior ve sağ posterior) göre yapılmaktadır. Aortik sinüs yapısı fibröz dokudan oluşmasına rağmen, geçiş zonuna yakın olması nedeniyle aortanın yapısına benzer ve az miktarda elastik lif ve kas dokusu içermektedir. Aortik sinüsler sistolde koroner ostiumun tam kapanmasını engellemekte ve diyastolde daha kolay kapanmasını sağlayacak kan akımlarının oluşmasını kolaylaştırmaktadır [29]. Aortik sinüs hacimleri kapak kapalı iken en yüksek değere ulaşmakta ve koroner kan akımı için rezerv görevini üstlenmektedir. Sinüslerin hacimleri çoğu insanda değişkenlik göstermesine rağmen yapılan bir çalışmaya göre sağ koroner sinüsün daha büyük olduğu gösterilmiştir [27, 30].

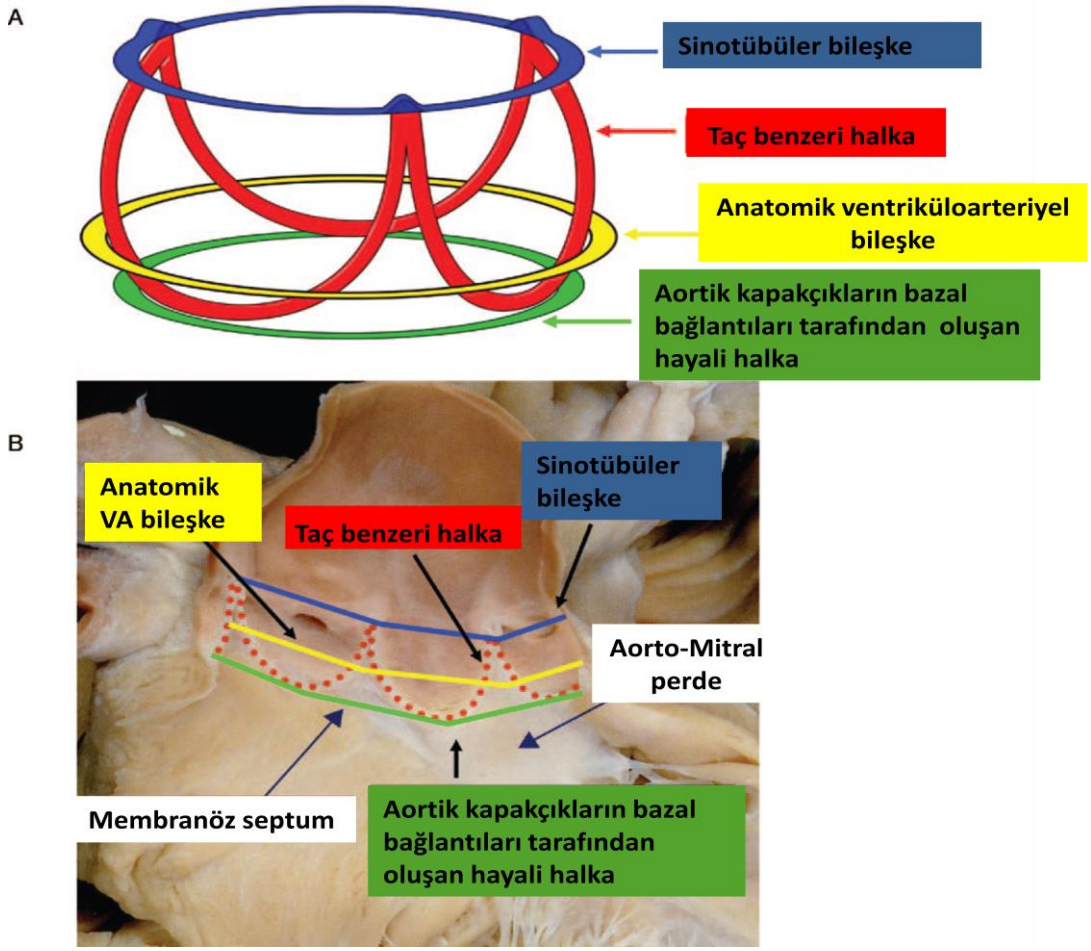
Kapakçıklar aort kapağının en önemli kısmını oluşturmaktadır. Kapakçık yapısı, aort köküne semilunar şekilde bağlandığı menteşe, gövde, serbest kenar

yapısını oluşturan kalınlaşmış bir doku olan lunula ve Arantius nodülü bölümlerinden oluşmaktadır. Komşu kapakçıkların menteşe bölümleri sinotübüler bileşkede komissürleri oluşturmaktadır; menteşe bölümü kapak hareketi sırasında oluşan hemodinamik stresi çevre dokulara iletmektedir. Kapakçığın temel bölümü gövdesidir ve gövde yapısı esnek ve incedir. Serbest kenara doğru kapakçık kalınlaşmakta ve lunula bölümünü oluşturmaktadır. Arantius nodülü ise kapakçık serbest kenarının ortasına denk gelen kalınlaşmış lunuladan oluşmaktadır. Kapakçık ventriküler yüzünde yer alan lunula ve Arantius nodülünün görevi, kapak kapandığında koaptasyonun tam olmasını sağlayarak sol ventriküldeki kanın aortadaki kandan izole olmasını sağlamaktır [27, 31].

Aortik anülüs, miyokard dokusundan aort dokusuna geçiş zonudur ve kalbin fibröz iskeletinin bir parçasıdır. Halka şeklinde tanımlanmış olan anülüs daha çok taç şeklini andırmaktadır. Kapakçıkların menteşe bölümlerinin yani sabit kenarlarının oluşturduğu anülüs, ventrikülo-arteriyel bileşkeyi (cerrahi anülüsü) de içine almaktadır. Sinotübüler bileşke düzeyinde her iki kapakçığın lunulasının birleştiği anülüsün distal kısmını da oluşturan bölgeye komissür adı verilmektedir [32].

Aortik anülüsün aksine anatomik ventrikülo-arteriyel (VA) bileşke daha halkasal bir şekle sahiptir. Bu bölümde ventriküler miyokard dokusundan aortik duvar yapısına geçiş gözlenmektedir. Geçiş zonu dışında kalan aorto-mitral perde (subaortik fibröz perde) ve santral fibröz gövde VA bileşkenin yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. VA bileşke, kapakçıklar arası üçgen bölge adı verilen yapıyı ve kapakçıkları histolojik olarak ikiye ayırmaktadır. Kapakçıklar arası üçgen bölge sol ventrikül çıkış yolunun sinotübüler bileşkeye kadar uzantılarıdır. Proksimalde membranöz septum ile sınırlanan bölgelerin pulmoner kapak, sağ atriyum, sağ ventrikül çıkış yolu ve his demeti ile komşulukları mevcuttur [27] (Şekil 2.3).

Sinotübüler bileşke aort kökü kompleksinin en distalde yer alan parçasıdır. Kapakçık komissürlerinin tutunduğu bölgedir ve aortun tübüler bölümü ile devam etmektedir [27].



Şekil 2.3. Aortik anülüsün yapısı (A) ve kapakçıkların çıkarıldığı bir örnekte (B) halkaların yerleşimi [32] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

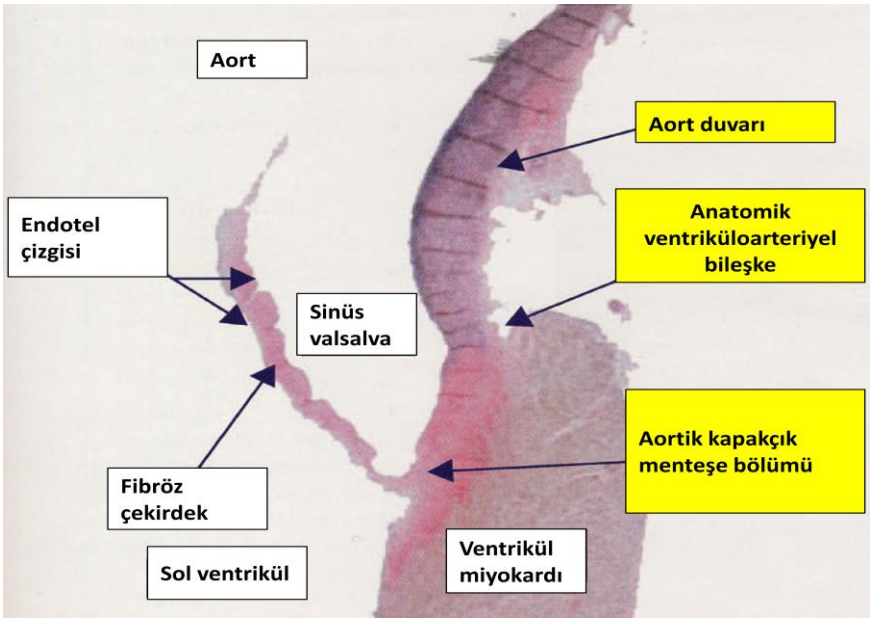
2.1.3. Histoloji

Aort kökü, bir geçiş zonu olması nedeniyle farklı histolojik özelliklere sahip yapılardan oluşmaktadır. Kapakçık yapısına bakıldığında aortik yüzde ve ventriküler yüzde endotel hücre tabakası ve içinde fibröz bir çekirdek yapı izlenmektedir. Endotelyal hücre dizilimi diğer vasküler yapıların tersine kan akımı yönüne dik olarak dizilmektedir. Ventriküler ve aortik yüzeyler arasındaki bağ doku beş katmana ayrılmaktadır ve bu katmanlar sırasıyla lamina ventrikülaris, lamina radialis (radyal katman), lamina spongioza (süngersi katman), lamina fibroza (fibröz katman) ve lamina arterialis olarak isimlendirilmektedir. Radyal, süngersi ve fibröz katmanlar kesitlerde kolaylıkla tanımlanabilmektedir. Arteriyel katman içerisinde kardiyak

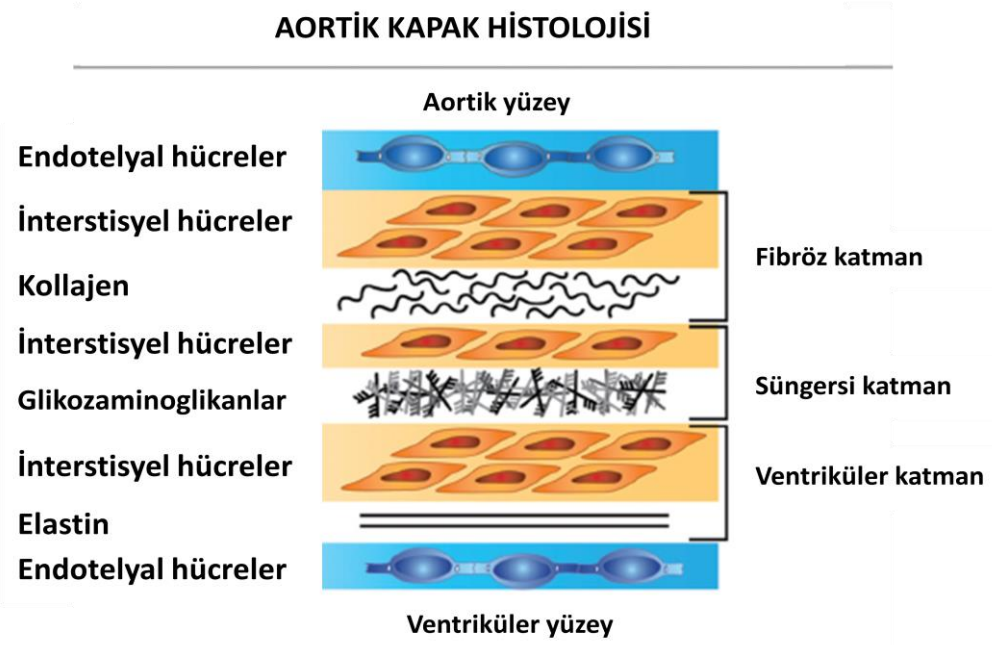
siklus süresince kapağın esnekliğini ve kapak üzerindeki yükün aortik köke yansıtılmasını sağlayan miyofibroblast hücreler bulunmaktadır. Fibröz katman kollajenden zengin içeriği ile kapağın dayanıklılığını sağlamaktadır. Süngersi katman glikozaminoglikandan zengin, merkezde yer alan gevşek bağ dokusunu oluşturmaktadır. Ventriküler ve radyal katman ise elastinden zengin yapıda olup kapağa esneklik sağlamaktadır. Kapakçıkların oksijenasyonu katmanlar arasında yer alan vasküler yapıdan veya kapakçık yüzeyinden difüzyonla olmaktadır [31].

Aortik anülüste miyokarda kadar uzanan yoğun kollajen ağı bulunmaktadır [33]. Kapakçığın ventriküler katmanı, anülüsten itibaren endokardiyal doku ile arteriyel katmanı ise aortun intimal tabakası ile devamlılık göstermektedir. Kapalı konumdaki kapağın üzerindeki yükü taşıyan kollajen lifler komissür bölgesinden orijin almakta ve aortun intima ve media katmanlarına hemodinamik stresi iletmektedir [31].

Sinotübüler bileşke ve distalinde histolojik yapı, vasküler yapıya dönüşmektedir. Endotelyal hücreler, bazal membran ve gevşek bağ dokusundan oluşan intima, düz kas hücrelerinden, proteoglikandan, elastik lif ve kollajenden (Tip II ve III) zengin media katmanı ve membrana elastika eksterna ile ayrılan en dış katman olan adventisya bu yapıyı oluşturan bölümlerdir [31]. Şekil 2.4.'de aort kapakçığı ve aortik anülüs histolojisi ve şekil 2.5'de kapak yapısını oluşturan katmanlar gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Aort kapakçığı ve aort anülüsü histolojisi. [32] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.



Şekil 2.5. Kapak yapısını oluşturan katmanlar. [6] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

2. 2. MİTRAL KAPAK

2.2.1. Anatomi

Mitral kapak (valva atrioventrikularis sinistra ya da valva biküspidalis) sol atriyum ve sol ventrikül arasında yer alan iki kapakçıktan oluşmaktadır. Mitral kapak subvalvular yapısı ile birlikte kardiyak siklus içinde şekil ve büyüklük açısından dinamik değişiklikler göstermektedir. Mitral kapak anülüs, kapakçıklar, korda tendinea ve papiller kaslardan oluşmaktadır [31].

Mitral anülüs kapağın açılma alanını tanımlamaktadır. Anterior bölgede fibröz yapıda olan anülüs, aort kökü yapısına da katılan sağ ve sol fibröz üçgenlerin arasında yer almaktadır. Aort kökü yapısı nedeniyle anterior anülüs konkav yapıdadır. Posterior ve lateral anülüs ise anteriorun aksine daha kontraktildir ve bu sayede mitral kapağın horizontal ve vertikal düzlemde hareketine katkı sağlayarak kardiyak siklus boyunca oluşan hemodinamik stresin çevre dokulara aktarımını sağlamaktadır [31].

Anterior (septal) kapakçık aort kökü ile aorto-mitral bağlantı ile devamlılık halindedir. Kapakçıklar anülüse tutunduğu şeffaf zon, korda tendineaların bağlandığı sert zon ve serbest kenar zonu olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Posterior kapakçık posteromedial, intermediyer ve anteroseptal olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır; intermediyer kısım diğer iki kısımdan daha geniş ve yüksektir. Posterior kapakçık anülüsün yaklaşık üçte ikisine tutunmasına rağmen [34] mitral orifisin kapanmasına katkısı daha azdır. Her iki kapakçık anterolateral ve posteromedial komissürlerle birbirine bağlanmaktadır [31].

Kapakçıklar papiller kaslara korda tendinealar aracılığıyla bağlanmakta ve fonksiyonel bir ünite oluşturmaktadır. Kordalar kollajen ve elastik liflerden oluşmuştur; görevi papiller kas kontraksiyonlarını kapakçıklara iletmek ve aynı zamanda kapak üzerindeki hemodinamik stresi azaltarak dayanıklılığını artırmaktır. Bu özelliği ile çeşitli mitral kapak hastalıklarında anahtar bir role sahiptir [31]. Yapısına bakıldığında kordaların papiller kastan mitral kapakçıklara doğru dallanma sayısı artmaktadır. Kordalar primer (marjinal), sekonder (bazal) ve tersiyer olmak üzere gruplandırılmaktadır. Mitral kapakçıklara bağlanan kordalara primer adı verilirken, papiller kaslara bağlananlara tersiyer adı verilmektedir [35, 36].

2.2.2. Histoloji

Anülüs yapısı fibrokartiloginöz yapıda olup elastik katmanlar içermektedir. Lateral anülüs ise daha çok kollajen lifler içermektedir. Kapakçıkların anülüse tutunduğu bölge olan geçiş zonunda kollajen ve elastik lifler miyokard içine dağılmaktadır. Annülüsün atriyuma bakan yüzünün kapakçıklara tutunduğu zon, elastik lifler nedeniyle kalınlaşmaktadır.

Mitral kapakçıklar endokardiyal yüzeye sahip fibröz iskelet bir yapıdan oluşmaktadır. Işık ve elektron mikroskop çalışmaları kapakçık yapısının atriyal yüze bakan lamina spongioza ve ventriküler yüze bakan lamina fibrozadan oluştuğunu göstermektedir. Lamina spongioza fibrositler, histiositler ve kollajen liflerden oluşmaktadır. Bu katmandaki fibrosit ve kollajen liflerin dizilimi kapakçıkların dayanıklılığına katkıda bulunmaktadır.

Mitral valvular aparat sol atriyal duvar, kapakçık ve anülüs dışında korda tendinea, papiller kas ve sol ventrikül miyokardı tutunma bölgesinden oluşmaktadır. Bu yapının sol ventrikül geometrisinin bütünlüğünü ve kalbin sistolik pompa fonksiyonunu sağlamada önemi büyüktür. Korda tendineaların dağılımı anterior ve posterior gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Kapakçık yapısına benzer şekilde korda tendinea yüzeyel yassı endotel tabakası altında elastik lifler ve en iç kısmında kordaların uzun aksına paralel uzanan kollajen liflerden oluşmaktadır.

2. 3. PARATHORMON (PTH) VE D VİTAMİNİ

2.3.1. PTH

Paratiroid bezi, tiroidin üst ve alt uçlarında yerleşmiş dört adet bezden oluşur. Parankiminde esas hücreler ve oksifil hücreler adı verilen iki farklı hücre yer alır; esas hücrelerden PTH, oksifilik hücrelerden kalsitonin salgılanır. PTH ve kalsitonin birbirine zıt etki eder. Paratiroid bezi salgıladığı hormonlar aracılığıyla kemik, böbrek ve barsaklara etki eder [37].

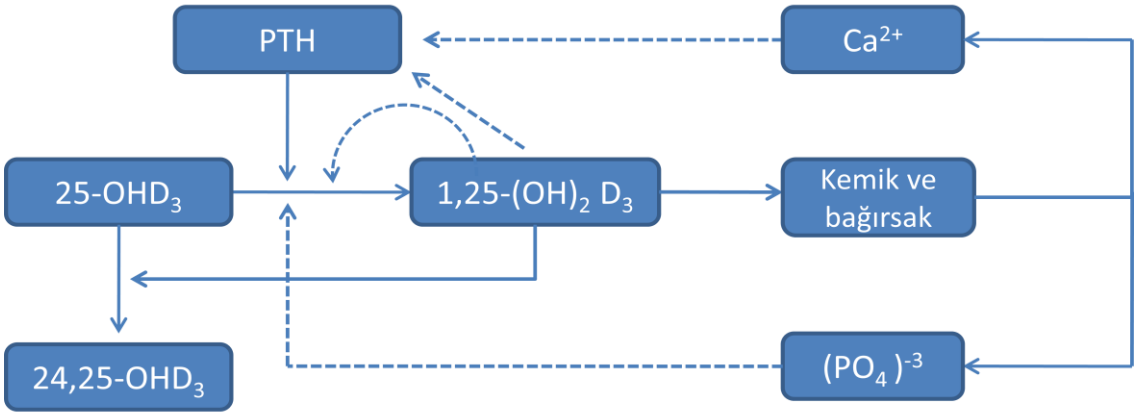
PTH, 84 amino asit kalıtı içeren, molekül ağırlığı 9.5 kDa olan, doğrusal bir polipeptiddir. PTH geni 11. kromozom kısa kolunda yer almaktadır. PTH'un normal

plazma düzeyi 10-55 pg/mL'dir. Yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakika olup, büyük çoğunluğu karaciğer, kemik ve böbreklerde metabolize olur [37].

PTH sekresyonunun en önemli düzenleyicisi iyonize kalsiyum düzeyidir. Sekresyon gece yarısı en yüksek seviyede olup diurnal bir ritm göstermektedir. Paratiroid bezler ancak bir buçuk saat yetecek kadar depoya sahiptir, bu nedenle sürekli sentez gerekmektedir [37].

1.25 dihidroksikolekalsiferol (1,25 $(OH)_2D_3$ veya kalsitriol)'ün PTH sekresyonu düzenleyici etkisi önemlidir; D vitamini ile PTH arasında negatif feedback ilişkisinin olduğu bilinmektedir. 1,25 $(OH)_2$ D_3 gen düzeyinde PTH sentezini bloke etmektedir [37].

PTH salgılanmasında magnezyum da önemli etkilere sahiptir; yüksek Mg konsantrasyonlarında salgılanma baskılanırken ağır hipomagnezemi durumlarında ise PTH sekresyonu azalır. Hipofosfotatemi, lityum, kortizol PTH düzeyini arttıran diğer durumlardır. Alüminyum yüksekliği, alkol ve beta adrenerjik ajanlar da PTH sekresyonunun baskılanmasına yol açar [37] (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. PTH geri-besleme mekanizması. [37] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır (Düz çizgiler indüksiyonu, kesikli çizgiler inhibisyonu göstermektedir)

PTH reseptörü, hem PTH reseptörü hem de PTH ile ilişkili protein (PTHrP) bağladığı için PTH/PTHrP reseptörü olarak adlandırılmaktadır. Bu reseptör G protein reseptör süper ailesindendir. PTH'ın reseptöre bağlanması ile G proteini guanozin difosfat (GDP) yerine guanozin trifosfat (GTP) bağlar; bundan sonra adenilat siklaz ve fosfolipaz C aktivasyonu başlar, intrasellüler siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyinde artış olur, kollajen sentezi azalır. cAMP PTH'un 1-alfa hidroksilaz üzerine olan etkilerine de aracılık etmektedir. Yükselen hücre içi cAMP düzeyleri böbrek tübüllerinden kalsiyum geri emilimini arttırır. cAMP ile birlikte fosfolipaz C stimulasyonu inositoltrifosfat (IP_3) oluşumunu sağlar. IP_3 oluşumu intrasellüler Ca^{+2} düzeylerini artırır [37].

İntrasellüler kalsiyum ile cAMP arasında ters bir ilişki vardır. Hücre içi kalsiyum düzeyi artışı fosfodiesterazı aktive ederek ya da adenilat siklazı inhibe ederek hücre içi cAMP düzeyinin düşmesine neden olmaktadır. PTH vücutta kalsiyum metabolizmasını ayarlayan en önemli hormondur. PTH'a bağlı en hızlı etki böbreklerde, en büyük etki ise kemiklerde gerçekleşir. PTH, doğrudan kemikleri etkileyerek rezorpsiyona yol açar ve plazma kalsiyum düzeyini arttırır. Daha uzun süreçte, PTH osteoklastları ve osteoblastları uyarır, bu etki osteoklastlarda daha baskın olup böylece kemikten daha fazla kalsiyum salınımını artırır [37].

PTH böbrekte distal tübüllerden kalsiyum geri emilimini arttırırken proksimal tübüllerden fosfat geri emilimini azaltarak kanda kalsiyum düzeyini yükseltirken, idrarla fosfat kaybına yol açar. PTH'ın böbrekte en önemli etkilerinden biri de 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırarak 1,25 $(OH)_2D_3$ sentezini artırmasıdır; dolaylı olarak D vitamini aracılığıyla barsaklardan ve kemiklerden kalsiyum absorbsiyonunu arttırır [37].

Plazma kalsiyum düzeyi yüksek olduğunda PTH salgısı inhibe edilir ve kalsiyum kemiklerde depolanır, düşük olduğunda ise salgılama artar ve kemiklerden kalsiyum salınır [37]. Tablo 2.1'de hipoparatiroidi ve hiperparatiroidi nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Hipoparatiroidi ve hiperparatiroidi nedenleri

Hipoparatiroidi:
Primer (otoimmün)
Sekonder (boyun cerrahisini takiben)
Pseudohipoparatiroidizm (biyolojik olarak aktif PTH salınır ancak hedef doku rezistansı vardır)
Plazma iyonize kalsiyum düşüklüğü
Plazma fosfat yüksekliği
Hiperparatiroidi:
Primer (paratiroid adenom (%80), paratiroid hiperplazi, ektopik)
Sekonder (İlerleyici böbrek yetmezliği)
Plazma iyonize kalsiyum yüksekliği
Plazma fosfat düşüklüğü

Hipoparatirodiye bağlı en önemli belirti hipokalsemik sendromlar olup; nöromusküler iletide artışa bağlı tetanik kasılmalar, konvulsiyon ve ölüm gelişebilir [37].

Hiperparatiroidiye bağlı ise hiperkalsemi, hipofosfatemi, kemiklerde demineralizasyon, hiperkalsiüri ve böbrekte kalsiyum taşlarının oluşumu görülür. Kardiyovasküler etki olarak ise inflamasyon, fibrosis ve kalsifikasyon görülmektedir. [37, 38] (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. PTH'un kardiyovasküler etkileri [39] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

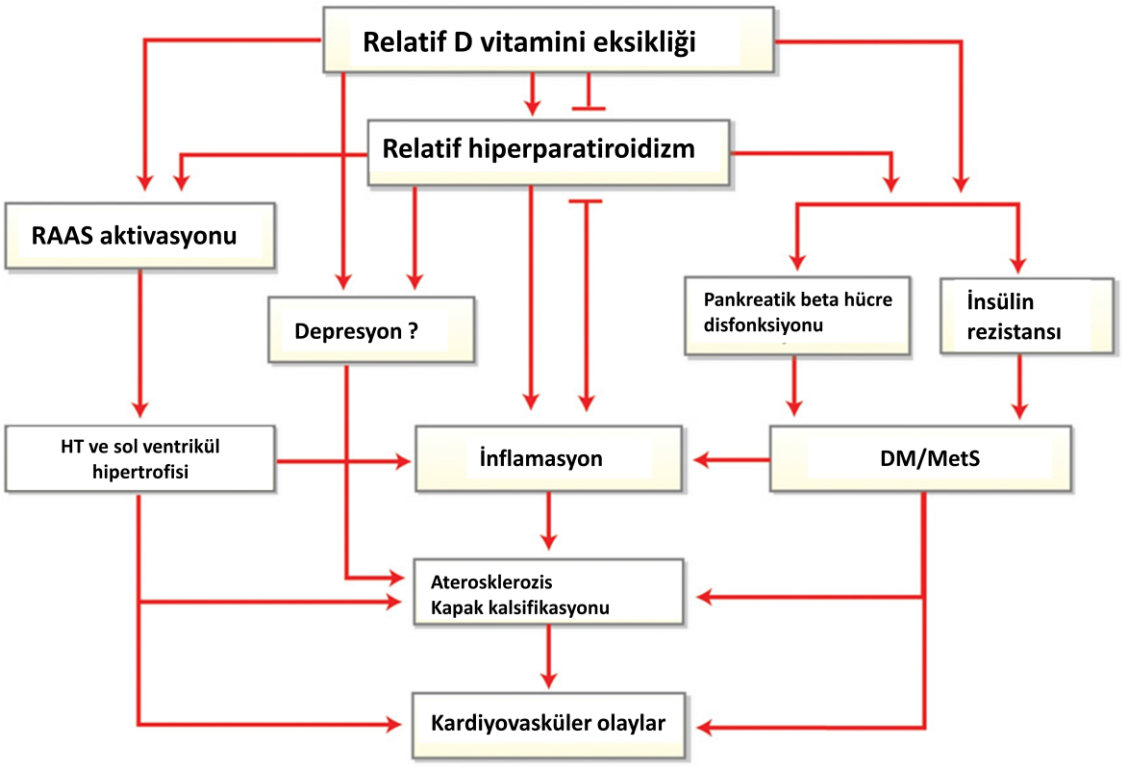
• Kan basıncı	Kan basıncı akut etkide azalır Kan basıncı kronik etkide artar • Vasküler düz kas hücresi kalsiyum içeriği artar • Vasküler düz kas duvar/lümen oranı artar
• Kardiyak kontraktilite	Kontraktil güç ve hız artar (akut etki) Kontraktil güç artar (kronik etki) Uzun süreli Ca^{++} girişi mitokondrial enerji üretimini azaltır
• Artmış sol ventrikül kütlesi	Kardiyomiyosit hipertrofisi İnterstisyel fibrozis
• Aterosklerozis	Lipoprotein metabolizmasında bozukluklar İnsülin direncinde artma Vasküler düz kas hücresi kalsiyum içeriğinin artması Medial tabakada kalsiyum fosfat birikimi Hipertansiyon
• Miyokardiyal kalsifikasyon (kronik)	
• Kalp kapağı kalsifikasyonu **(**kronik)	

2.3.2. D Vitamini

Kalsiferol (D_2) ve kolekalsiferol (D_3) olmak üzere iki tip D vitamini vardır. Kalsiferol bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler ile alınır ve ciltte toplanır, ultraviyole ışınların maruziyeti sonucu ergosterol kalsiferole dönüşür, karaciğerde ve böbrekte hidroksillenmek suretiyle etkin şekli olan kalsitriole çevrilir. Kolekalsiferol dışarıdan alınmaz, vücutta sentez edilir, gerçekte bir vitamin değil bir hormon anoloğunun prekürsörüdür. Karaciğer ve böbrekte biyotranformasyona uğrayarak

etkin şekli olan 1,25 $(OH)_2D_3$'e dönüşür. D_2 ve D_3 vitaminleri ince barsaktan absorbe edilirler, kanda proteine bağlanarak taşınırlar ve karaciğerde sitokrom P450 enzimleri aracığıyla inaktive edilirler. Depo form olan 25-hidroksi D vitamininin ortalama serum değeri 30 ng/ml'dir [37].

D vitamininin iki temel fizyolojik görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp, bunların kan düzeyini yükseltmek ve ikincisi de tutulan bu iki iyonun kemik matriksi döngüsünü sağlamaktır; böylece kemiklerin mineralizasyonu mümkün olur. D vitamini bu ana görevi başlıca üç hedef yapıyı etkilemek suretiyle yapar. Bunlar barsaktan kalsiyum ve fosfat absorbsiyonu, kemikte kalsiyum birikimi ve rezorbsiyonu sağlayan osteoblast ile birlikte osteoklast aktivasyonunu, böbrekte kalsiyum ve fosfat reabsorpsiyonunu artırmaktır [37]. Şekil 2.7'de D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 2.7. D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler sonuçları

2.4. DEJENERATİF (KALSİFİK) AORT KAPAK HASTALIĞI

2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Aort darlığı (AD), sol ventrikül çıkış yolunda supravalvüler, valvüler ve subvalvüler düzeyde oluşan obstrüktif lezyonları tanımlamaktadır. Supravalvüler AD konjenital nedenlerle oluşmaktadır. Subvalvüler AD ise konjenital fibromüsküler obstrüksiyon veya musküler obstrüksiyonla (hipertrofik kardiyomiyopati) oluşmaktadır [40].

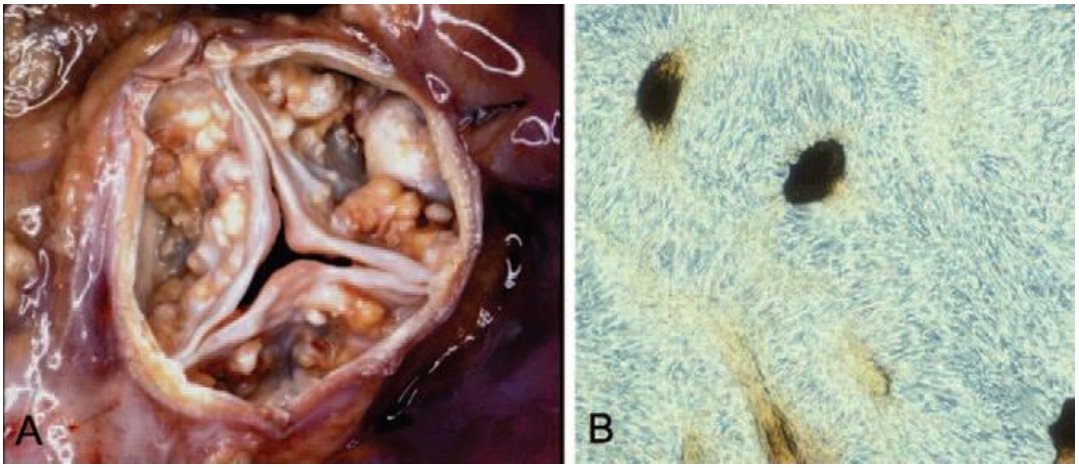
En sık AD nedenleri; konjenital (sıklığı %6-40), romatizmal (sıklığı %2-11) ve dejeneratif veya kalsifik (sıklığı %50-70) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır [41]. Yedi ayrı çalışmadan elde edilmiş verilere göre; 75 yaş üstünde AD sıklığı %12.4, ciddi AD sıklığı %3.4 olarak saptanmıştır [42]. 70 yaş altındaki AD hastalarında dejeneratif aort kapak hastalığı sıklığı %18 iken, 70 yaş üstünde %48 olarak gözlenmiştir [2] (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Aort darlığı nedenleri [16] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

I.Konjenital
II. Edinsel
A. Romatizmal
B.Kalsifik (dejeneratif/otoimmün)
C. Nadir nedenler
1.Tıkayıcı infektif vejetasyonlar
2. Homozigot tip 2 hiperlipidemi
3. Paget Hastalığı (kemik)
4. Sistemik Lupus Eritematozus
5. Romatoid tutulum
6. Okronozis (alkaptonüri)
7. Radyasyon maruziyeti

Kalsifik aort kapak hastalığı, öncü lezyonu olan aort kapak sklerozundan ciddi aort darlığına kadar ilerleyen inflamatuar ve dejeneratif bir süreci içermektedir. Öncü

lezyon aortik kapak sklerozu sol ventrikül çıkış yolunda herhangi bir obstrüksiyon oluşturmadan kapakçıkların kommissür dışında kalan alanlarında görülen kalsifikasyon ve fokal kalınlaşmalar olarak tanımlanmaktadır [4, 40] (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Kalsifik aort kapağı makroskopik (A) ve mikroskopik (B) görünümü [43] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

Aortik kapak sklerozu (AoKS) yaşlılarda sık görülmekle birlikte görülme sıklığı yaşla artmaktadır. Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda aortik sklerozis sıklığı 65 yaş üstünde %26, 75 yaş üstünde %37 ve 85 yaş üstünde %48 olarak bulunmuştur [3]. Başka bir çalışmada AoKS sıklığı %26 olarak bulunmakla birlikte erkeklerin %31 ve kadınların %22'sinde aortik kapak sklerozu izlenmiştir [44]. AoKS bazı altgrup hastalarda sık görülmektedir; örneğin son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda sıklığı %55-69 olarak bulunmuştur [4].

AoKS olan hastalarda aort darlığına progresyon görülmektedir. Cosmi ve ark. AoKS olan 2131 hastayı yedi yıl boyunca takip etmiş ve %2.5'i ciddi olmak üzere %15.9 hastada AD saptamıştır [45]. Yine Faggiano ve ark. çalışmalarında AoKS olan 40 hastada 5 yıl takip sonunda %8'i ciddi olmak üzere %44 hastada AD saptamıştır [5]. AoKS gelişimi aterosklerozis ve koroner arter hastalığının geleneksel risk faktörleri olan yaş, erkek cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara ile ilişkili bulunmuştur. Probst ve ark. çalışmalarında Batı Fransa'da bazı ailelerde sık kalsifik aort kapak hastalığı görülmesi nedeniyle genetik risk faktörlerin de olabileceğini işaret etmektedir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. AoKS ile ilişkili klinik risk faktörleri. [17] nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

• Erkek cinsiyet	• Sigara
• Dislipidemi	• Yaş
• Lp (a) yüksekliği	• Son dönem böbrek hastalığı
• Hipertansiyon	• Paget hastalığı
• Diyabetes Mellitus	• Hiperparatiroidizm

Kalsifik aort kapak hastalığının klinik önemi açısından yapılmış olan çalışmalarda kardiyovasküler mortalite artışı gözlenmiştir. Otto ve ark. [46] tarafından yapılmış 65 yaş üstü 5621 hastalık bir çalışmada; aortik kapak sklerozu olanlarda tüm nedenlere bağlı mortalite %21.9 ve kardiyovasküler mortalite %10.1 olarak gözlenmiştir. Koroner arter hastalığı ile ilgili risk faktörlerinde gerekli düzeltmeler yapılsa dahi AoKS varlığı kardiyovasküler mortalitede %52 relatif risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Olsen ve ark. [9] yaptığı Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) çalışmasının alt grup analizlerinde geleneksel risk faktörleri ile ilgili düzeltmeler yapıldıktan sonra AoKS olan hastalarda kardiyovasküler risk 1.5 kat artmış olarak gözlenmiştir.

2.4.2. Moleküler Patofizyoloji

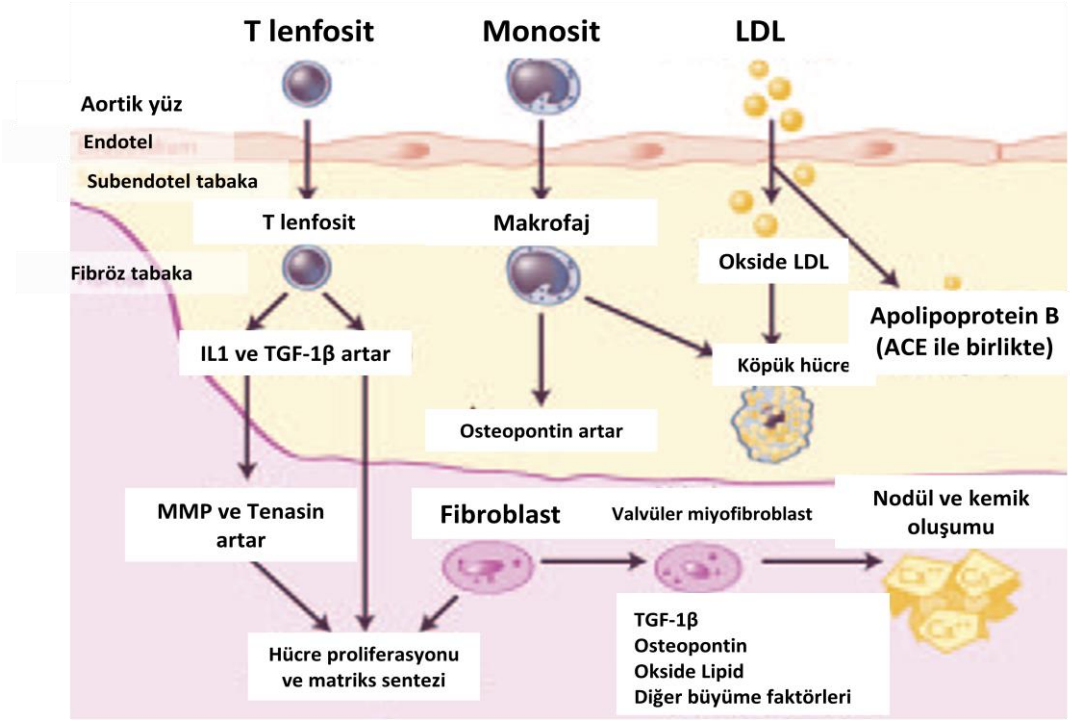
Geçmişte AoKS ve AD, dejeneratif süreçler olarak düşünülmekteydi, halbuki sürecin tamamen basit bir dejenerasyon olmadığını kompleks ve ateroskleroza benzeyen aktif bir süreç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Lipid birikimi, Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi, inflamasyon, oksijen radikalleri, osteogenez, kalsifikasyon, kondrogenez ve hücresel sinyal yolakları kalsifik aort kapak hastalığının oluşumuyla ilişkisi gösterilmiş patofizyolojik mekanizmalardır [47].

Kalsifik aort kapak hastalığı risk faktörleri zemininde oluşan valvüler endotelyal disfonksiyon ve özellikle aortik yüzeyde oluşan mekanik strese bağlı endotel hasarı ile başlamaktadır. Biküspid aort kapağı daha yüksek mekanik strese maruz kaldığından triküspid kapaktan yaklaşık iki dekat kadar önce kalsifik aort kapak hastalığı görülmektedir [48].

Vasküler ateroskleroza benzer şekilde kapakta endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) fonksiyonu anormal olup fizyolojik nitrik oksit düzeyleri azalmıştır. Miller ve ark.'nın [49] bir çalışmasında kalsifik stenotik kapaklarda süperoksit ve hidrojen peroksit düzeyleri belirgin olarak artmış bulunmuştur. Reaktif oksijen radikalleri kapaklarda kalsifik ve fibrotik yolağın indükleyicileridir [50].

Aortik kapak lezyonları erken dönemde subendotelyal kalınlaşma şeklinde görülmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda aortik stenozun erken evrelerinde lezyonlarda Apo B, Apo A, Apo E, köpük (foam) hücreleri, makrofajlar ve okside olmuş LDL birikimi gösterilmiştir. Bazal membran hasarı ile fibröz katmanda çoğunluğunu makrofajların ve T lenfositlerin, lipidlerin ve okside olmuş lipidlerin oluşturduğu inflamatuar infiltratlar pro-fibrotik ve pro-inflamatuar yanıtların oluşmasına neden olmaktadır [47, 48]. Makrofaj ve T lenfosit birikimi için gerekli olan, aortik kapak fibroblastı üzerinde yer alan IL-2 reseptör ekspresyonu artmıştır [51, 52].

Kapak üzerindeki endotelyal hücreler vasküler hücre adhezyon molekül-1 (VCAM-1) gibi adhezyon molekülleri oluşturmaktadır. Bu moleküller sayesinde monositler serbest dolaşımdan subendotelyal boşluğa geçerek makrofajlara dönüşmektedir. Aktive makrofajlar ve T-lenfositler transforme edici büyüme faktörü β1 (TGF-β1) ve IL-1β üreterek lokal matriks metalloproteinaz (MMP) üretimini dolayısıyla hücre apopitozunu, ekstraselüler matriks (ESM) üretimini, yeniden şekillenmesini (remodelling), vasküler interstisyel hücrelerin ve fibroblastların osteoblastik dönüşümünü artırarak lokal kalsifikasyonu artırmaktadır [53]. Yapılan çalışmalarda TGF-β-1 ve IL-1β'ye ek olarak kalsifik aort kapakçıklarında MMP-1 ile aynı lokalizasyonda proinflamatuar bir sitokin olan tümör nekrozis alfa (TNF-α) ve MMP-2 ile birlikte hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, apopitozis ve kemik mineralizasyonu ile ilişkili bir ekstreselüler matriks proteini olan tenasin-C düzeyleri yüksek bulunmuştur [41, 54, 55] (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Aort kapak kalsifikasyonu hücresel patofizyolojisi. [56] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

O'Brien ve ark.'nın bir çalışmasında [57] LDL komponenti olarak lezyonda biriken Apo-B ile birlikte anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) konsantrasyonu da yüksek bulunmuştur. Yüksek ADE aktivitesi dokudaki ve makrofajdaki anjiotensin (AT)-1 reseptörü ile önemli bir inflamasyon ve fibrozis mediatörü olan AT-II düzeyini artırmakta ve kalsifik aort kapak hastalığı progresyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle yapılmış olan bazı hayvan ve insan çalışmalarında AT-1 reseptör blokaji ile hastalık progresyonunda azalma gözlenirken ADE inhibisyonu ile belirgin bir etki gözlenmemiştir [58].

Vasküler interstisyel hücreler (VİH) kapak katmanlarında yer alan progenitör hücre özelliği gösteren, ESM sentezi yapan ve MMP düzenleyici enzimleri içeren hücrelerdir. VİH'lerin görevi kollajen ve diğer matriks proteinlerinin yapım ve yıkım döngüsünü kontrol etmektir. VİH intrauterin kapak oluşumunda ve mekanik strese karşı fizyolojik sınırlar içinde ESM hasarının tamirinde etkin rol oynamaktadır. Aktive olmamış VİH fibroblast özelliği taşımaktadır. Aktive olduğunda ise

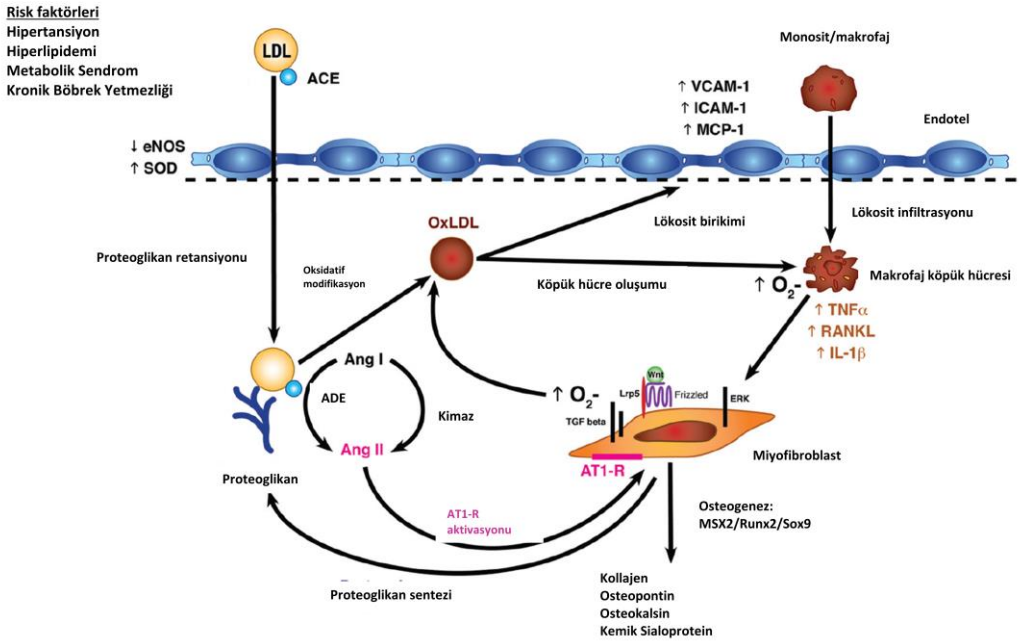
miyofibroblastlara ve osteoblastlara dönüşerek kapakta kalsifikasyon oluşumuna neden olmaktadır. Proinflamatuar sitokinlerin indüklediği fibroblastlar miyofibroblast haline dönüşerek ESM sentezini artırmakta, alfa aktin, vimentin ve desmin ekspresyonunu artırarak aterosklerotik süreçteki düz kas hücresi konumuna yerleşmektedir [6, 53] (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Kalsifik aort kapak hastalığı ile ateroskleroz karşılaştırması

	Kalsifik aort kapak hastalığı	**Aterosklerozis**
Histopatolojik özellikler		
Lipoprotein birikimi	+ + + +	+ + + +
Lipid oksidayonu	+ + + +	+ + + +
Kalsifikasyon	+ + + + +	+ +
İnflamatuar değişiklik	+ + + +	+ + + +
Sistemik inflamatuar gösterge	+	+
C. Pneumoniae ve diğer infeksiyöz ajanlar	+	+
Genetik polimorfizm	+ +	+ + +
Baskın hücre tipi	Fibroblast	Düz kas
Klinik risk faktörleri		
Renal Disfonksiyon	+ + + +	+ + + +
Sigara	+ + +	+ + + +
Hipertansiyon	+ +	+ + + +
Artmış serum lipoprotein düzeyi	+ + +	+ + + +
Diyabetes mellitus	+	+ + + + +
Endotelyal disfonksiyon	+ +	+ + + +

Aktif kalsifikasyon hastalık sürecinde erken dönemde belirgin olup ciddi stenoz gelişmiş hastalarda kapakçık sertliğinin majör belirleyicisidir. Aortik sklerozda lipoprotein ve inflamatuar hücrelerin biriktiği bölgelerde mikroskopik kalsifikasyonlar oluşmaktadır. Okside LDL aracılığıyla uyarılan fibroblastlar matriks üreterek üzerinde erken kalsifikasyon için uygun bir ortam sağlamaktadır. Makrofajlar ise kemik oluşumu için gerekli bir protein olan

osteopontini salgılamaktadır. Kalsifikasyon sürecindeki en önemli hücre, osteoblast fenotipine dönüşen miyofibroblastlar (VİH), oksidize LDL ve TGF-β1 etkisiyle kalsifik nodül oluşumuna neden olmaktadır [59]. Hastalık progrese oldukça aktif kemik oluşumu görülmektedir. Mohler ve ark. yaptığı [60] 347 aort kapak replasmanı (AKR) yapılmış hastanın çıkarılan kapaklarının incelendiği bir çalışmada; en sık (%83) distrofik kalsifikasyon (yani osteogenez olmaksızın doku nekrozu aracılı kalsifikasyon) görülürken, örneklerin %13'ünde kemik iliği yapısı içeren lamellar ve endokondrial kemik dokusu izlenmiştir. Örneklerde ayrıca TGF-β süper ailesinde yer alan osteogenezi indükleyen kemik morfojenik protein 2 ve 4 (BMP 2 ve 4) ekspresyonu izlenmiştir. Çeşitli genetik nedenler de kapak kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmuştur. AD olan 100 hastanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir vaka kontrol çalışmasında, vitamin D reseptör genotipleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Yine IL-10, bağ dokusu büyüme faktörü, kemokin reseptör 5 genetik polimorfizmleri ile valvüler kalsifikasyon derecesi arasında ilişki saptanmıştır [61, 62] (Şekil 2.10).



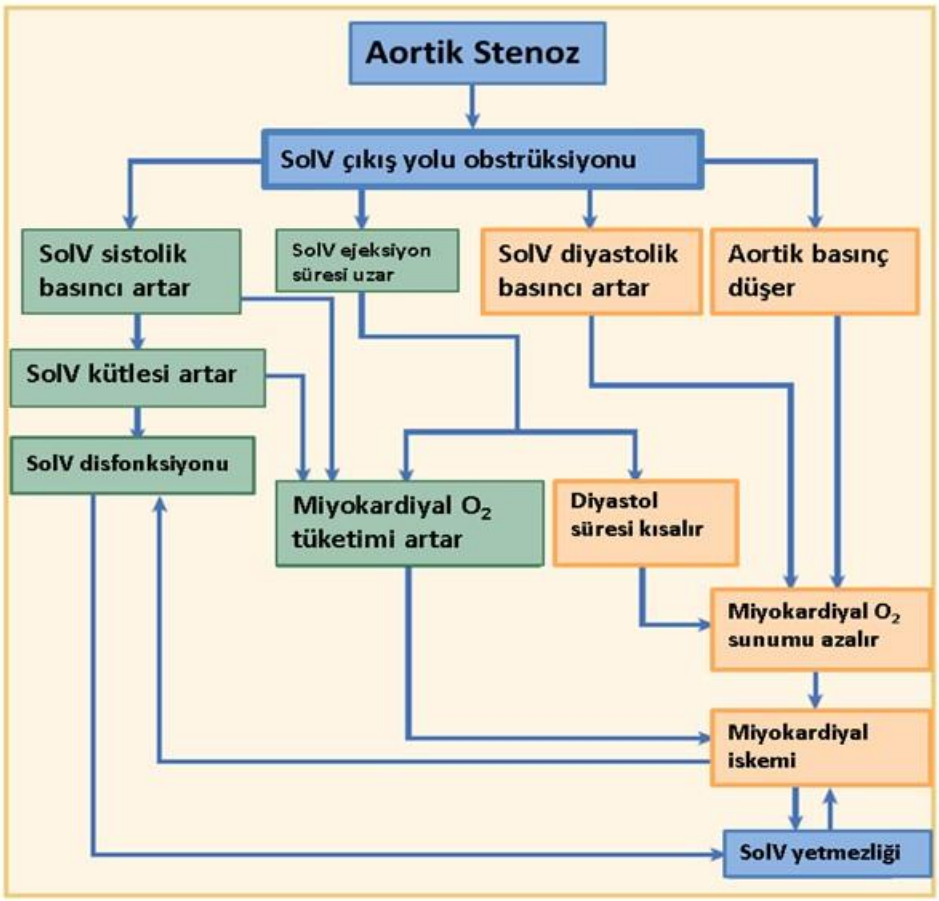
Şekil 2.10. Aort kapak kalsifikasyonu moleküler patofizyolojisi [6] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

Nükleer faktör kappa B (NF-κB), DNA transkripsiyonunu düzenleyen bir protein kompleksidir. Stres, sitokinler, serbest radikaller, okside LDL, radyasyon, bakteriyel veya viral antijenler gibi uyaranlara karşı hücre yanıtını düzenlemektedir. NF-κB'nın reseptör aktivatörü (RANK), reseptör aktivatör ligandı (RANKL) düzeyinin artması ile osteoblast ilişkili genlerin transkripsiyonu artmaktadır [63].

2.4.3. Klinik Patofizyoloji

Normal aortik kapağın üç kapakçığı mevcut olup sistolik açılımında kısıtlanma yoktur. Sağlıklı insanda aort kapak alanı (AKA) 3-4 cm^2 olup açılma ile kapakçıklar arası mesafe 2 cm'dir. Kapak alanı 2 cm^2'den az olduğunda hafif aort darlığı ve 1 cm^2'den az olduğunda ciddi aort darlığı oluşmaktadır. AD'nın en sık formu dejeneratif valvüler kalsifikasyondur [64].

Sistolik açılma kapakçıklarda kalsifikasyon ve kalınlaşma arttıkça azalmaktadır. En önemli patofizyolojik neden sol ventrikül basınç yüklenmesi, buna bağlı diyastolik disfonksiyon ve miyokardiyal oksijen sunu-ihtiyaç dengesizliğidir. Aortik kapak progresif olarak daraldıkça sol ventrikül ile aorta arasında basınç gradiyenti oluşmakta, sol ventrikül basıncı artmasına rağmen aortadaki pik basınç düşmektedir. Periferik kompansatuar mekanizmalarla ortalama arteriyel basınç normal ya da normale yakın iken darlığa bağlı olarak pik sistolik basıncın düşmesi nedeniyle nabız basıncı daralmaktadır. Oluşan basınç gradienti ve yükü sol ventrikülde konsantrik hipertrofiye ve duvar kalınlığında artışa neden olmaktadır. Laplace kanununa göre duvar stresi, basınç ve çapla doğru orantılıyken, duvar kalınlığı ile ters orantılıdır. Böylece çap dilatasyon olmadığı için değişmezken, artan basınç yükü duvar kalınlığı artışı ile kompanse edilmektedir. Hipertrofi erken dönemlerde kardiyak debiyi sağlamada etkiliyken, kronik süreçte bir yandan diyastolik disfonksiyona ve miyokardiyal fibrozise neden olarak diyastol sonu ventrikül basıncını (DSVB) artırmakta, diğer yandan artmış kas kütlesi nedeniyle oksijen tüketimini artırmaktadır. Bununla birlikte ejeksiyon süresinin uzaması da oksijen tüketimini artırmaktadır [65] (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Aort darlığı patofizyolojisi [1] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. (SolV: sol ventrikül, O_2: oksijen)

Sol ventrikül kompliyansı azaldıkça diyastolik basınç hacim eğrisi daha dik hale gelmekte ve belirli bir hacim değerine karşılık daha yüksek bir basınç değeri izlenmektedir. Böylece koroner perfüzyon gradienti olarak tanımlanan aort ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı farkı azalmakta ve sunu-ihtiyaç dengesizliği oluşmaktadır. Total koroner kan akımı artmış olmasına rağmen 100 gram sol ventrikül başına kan akımı azalmıştır; bu azalmadan en çok etkilenen damarlar subendokardiyumu besleyen intramural arterlerdir [40].

AD olan hastalarda egzersizle oluşan periferik vazodilatasyona karşılık kardiyak debi artışı yetersizdir. Kalp hızının artmasıyla debi korunmaya çalışılsa da diyastol süresi kısalacağından kardiyak debi düşmektedir. Egzersiz testi ile sistolik

kan basıncının düşmesi ya da senkop oluşması ciddi aort darlığı ile ilişkili olup cerrahi tedavi endikasyonudur [40].

Sol ventrikülde gelişen diyastolik disfonksiyon ilerledikçe diyastolik doluş atriyal kontraksiyonua bağımlı hale gelmektedir. Atriyal kontraksiyon gücü korunduğu sürece pulmoner venöz basınçta artış gözlenmez. Ancak atriyal fibrilasyon veya ventrikülde sistolik disfonksiyon gelişmesi halinde pulmoner venöz konjesyon ve buna bağlı olarak hastada dispne semptomu ortaya çıkar. Nadiren, ilerlemiş interventriküler septum hipertrofisi sağ ventrikül çıkış yolunda gradient oluşturarak sağ kalp yetmezliği bulguları oluşturur (Bernheim etkisi) [40].

2.4.4. Tanı

Kalsifik aort kapak hastalığı kompanzasyon mekanizmaları nedeniyle uzun süre asemptomatik kalmaktadır. Semptomatik hale geldiği zaman hastalarda angina pektoris, egzersizle presenkop ya da senkop ve kalp yetmezliği bulguları görülmektedir. Semptomlar başladığı andan itibaren hastanın cerrahi tedavi olmaması halinde yaşam süresi çok kısalmaktadır. Ciddi aort darlığı hastalarında %2 ani kardiyak ölüm riski mevcuttur [11]. Tipik angina, eşlik eden koroner arter hastalığına da ait olabilir. Senkop egzersizle oluşan vazodilatasyona yetersiz kardiyak debi nedeniyle yanıt verilememesi sonucu oluşmakla birlikte eşlik eden aritmilere de (geçici AV blok, ventriküler aritmi, paroksismal atriyal fibrilasyon, vb.) bağlı gelişebilir. Efor dispnesi, ortopne, paroksismal noktürnal dispne ve pulmoner ödem pulmoner venöz hipertansiyonun değişik derecelerinde ortaya çıkabilir. AD olan hastalarda gastrointestinal arteriyovenöz malformasyon insidansında artma gözlenmiştir [66]. Bunun sonucu olarak hastalarda gastrointestinal kanamaya eğilim veya anemi görülebilmektedir [40].

Arteriyel nabız yavaş yükselir, geç pik yapar ve amplitüdü azalmıştır (pulsus parvus et tardus). Darlık ilerledikçe sistolik kan basıncı ve nabız basıncı azalır. Nabız dalgasındaki anakrotik çentik en iyi karotid arterlerde hissedilir. Juguler venöz

pulsasyonları normal olabilir. Pulmoner hipertansiyon durumunda belirgin a dalgası, sağ kalp yetmezliği ve triküspid yetmezliği geliştiğinde ise v veya c-v dalgası belirginleşir. Palpasyonda apikal vuru ventrikül dilate olmadığında yer değiştirmemiştir ancak darlık ile birlikte mitral yetmezliği veya sol ventrikül dilatasyonu gelişirse laterale ve inferiora doğru yer değiştirir [67].

Oskültasyonda atriyal kontraksiyona bağlı olarak S4 işitilir. Sol ventrikülün ejeksiyon süresi uzadığı için S2 tek ya da paradoksal çift (P2-A2) olarak duyulabilir. Aort kapağının açılma sesi kalsifik kapakta duyulmaz. Sistolik ejeksiyon üfürümü en iyi aortik odakta duyulur, boyuna ve apekse (Gallavardin fenomeni) yayılır, şiddeti giderek artar ve azalır (kreşendo-dekreşendo). Üfürümün şiddeti ile darlık ciddiyeti arasında ilişki yoktur ancak üfürümün süresi arttıkça ve pik yapma süresi geciktikçe darlık ciddiyeti artar. Sol ventrikül disfonksiyonu eklendiği takdirde S3 duyulur [67].

Ciddi aort darlığı olan hastaların %85'inde elektrokardiyografi (EKG)'de sol ventrikül hipertrofisine ait değişiklikler görülür. Sol atriyum genişlemesini gösteren P mitrale bulgusu bulunabilir. İleti sistemine doğru yayılan kalsifikasyon varlığında atriyoventriküler ve intraventriküler bloklar görülebilir [67].

Telekardiyografide kalp yetmezliği yoksa kardiyotorasik oran normaldir. Poststenotik dilatasyon ve sol ventrikül kavsinde artış görülebilir. Yine sol atriyum genişlemesi ve pulmoner hipertansiyon (sefalizasyon vb.) bulguları görülebilir. Aort topuzunda eş zamanlı kalsifikasyon görülebilir [67].

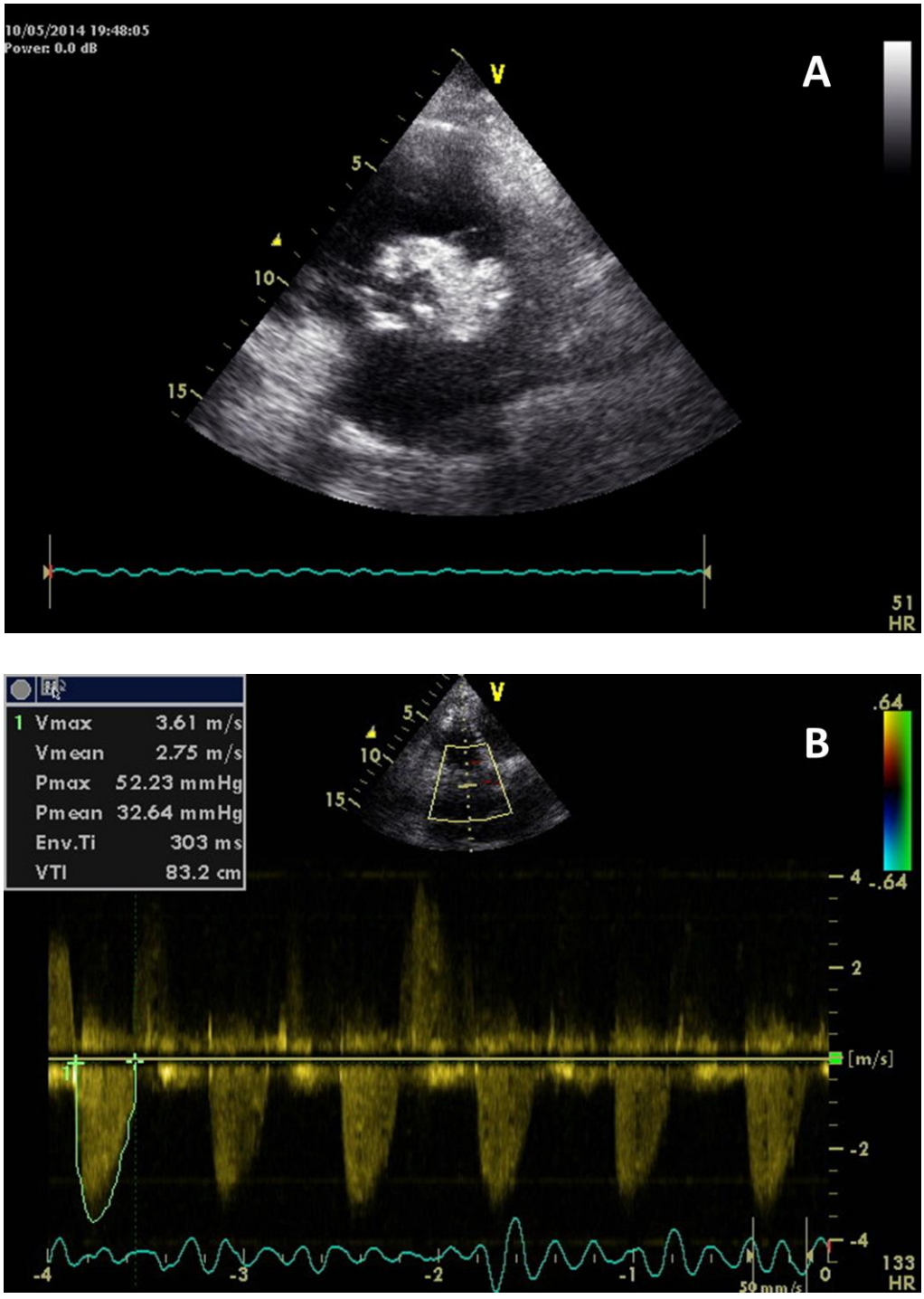
2.4.4.1. Ekokardiyografi (EKO)

Aort darlığının değerlendirilmesinde M-mod, iki boyutlu ve Doppler eko yöntemleri kullanılmaktadır.

Parasternal uzun eksende aynı anda aort kapağı, aort kökü, çıkan aort, ve sol ventrikül değerlendirilebilir. İki boyutlu ekokardiyografide küspislerde kalınlaşma ve hareket kısıtlılığı görülebilir. M-Mod görüntülerde sol ventrikül duvar kalınlıklarının

ve aort çapının arttığı görülebilir. Yine sistol ortasında küspislerin maksimum açılımı 15 mm'den daha az ise orta dereceden daha fazla aort darlığı düşünülür [68]. Parasternal kısa eksen görüntülerden ise aort kapağının enine kesit görüntüsü elde edilmektedir. Bu sayede kapakta biküspid-triküspid ayrımı ve kalsifikasyon derecelendirmesi yapılabilir. Noktasal kalsifikasyon hafif, birden fazla büyük nodül görünümü orta, yaygın kalınlaşma ve kalsifikasyon ağır olarak tanımlanabilir. Dejeneratif aort kapak hastalığında en sık sağ koroner kapakçıkta kalsifikasyon görülür, kommissürlerde füzyon görülmez. Görüntü kalitesi yeterliyse AKA planimetrik olarak ölçülebilir. Transözofageal inceleme transtorasik incelemenin yetersiz olduğu hastalarda alternatif yöntem olarak kullanılmaktadır [64, 69].

Doppler görüntüleme aort darlığında yaygın olarak kullanılan, non invazif uygulanan en önemli tanı metodudur. Genelde apikal görüntü penceresinden yapılan değerlendirmede darlıktan geçen kan akımının maksimum hızı (V_{max}) ve ortalama gradienti ölçülür. Vmax değeri ile sadeleştirilmiş Bernoulli denklemi ($P=4xV^2$) kullanılarak maksimum basınç gradienti (P_{max}) hesaplanabilir. Ortalama basınç gradienti (P_{ort}) ise kapaktan geçen akımın Doppler kaydının sınırlarının çizilmesi ile hesaplanır. En güvenilir AKA ölçüm metodu devamlılık denklemidir. İki devamlı bölgenin zaman-hız intervalleri (TVI) ve silindirik kabul edilen bölgelerin alanları ile aort darlığı ciddiyeti hesaplanabilir [64, 69]. Şekil 2.12'de aort darlığının parasternal kısa eksen (A) ile apikal beş boşluktan CW doppler görüntüleri (B) gösterilmektedir. Tablo 2.6'da aort darlığının ekokardiyografik ciddiyet kriterleri [70, 71] gösterilmiştir.



Şekil 2.12. Aort darlığının parasternal kısa eksen (A) ile apikal beş boşluktan CW doppler görüntüleri (B)

Tablo 2.6. Aort darlığı ekokardiyografik ciddiyet kriterleri

	Hafif	Orta	Ağır
Kapak alanı (cm^2)	>1,5	1-1,5	< 1
Kapak alanı indeksi (cm^2/m^2)	>0,85	0,6-0,85	< 0,6
Ortalama gradient (P_{ort}, mmHg)	< 20	20-40	> 40
Maksimum jet hızı (V_{max}, m/sn)	2,6-2,9	3-4	> 4
Hız oranı (V_{LVOT} / V_{max})	> 0,5	0,5-0,25	< 0,25

2.4.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kapakçıklar ve subvalvüler yapı anatomik olarak değerlendirilmekle birlikte midsistolik evrede AKA planimetrik olarak hesaplanabilmektedir. Feuchtner ve ark. [72] tarafından yapılmış olan bir çalışmada BT ile ölçülen kapak alanı ile EKO'da ölçülen kapak alanı arasında ciddi korelasyon izlenmiştir. Agatston skoru veya volumetrik metodlar kullanılarak kapak kalsifikasyonu ciddiyeti belirlenebilmektedir. Messika-Zeitoun ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre [73] Agatston skorunun 1100 ve üzerinde olması, ciddi aort darlığını (AKA<1cm^2) %93 duyarlılık ve %82 özgüllük ile göstermektedir. Skorlama sistemi sadece ciddiyeti göstermekle kalmayıp aynı zamanda hastalık progresyonunun da bir göstergesi olmaktadır. Radyasyon maruziyeti, hareket artefaktı ve fonksiyonel değerlendirme yapılamaması tomografinin başlıca dezavantajları arasında sayılmaktadır[74].

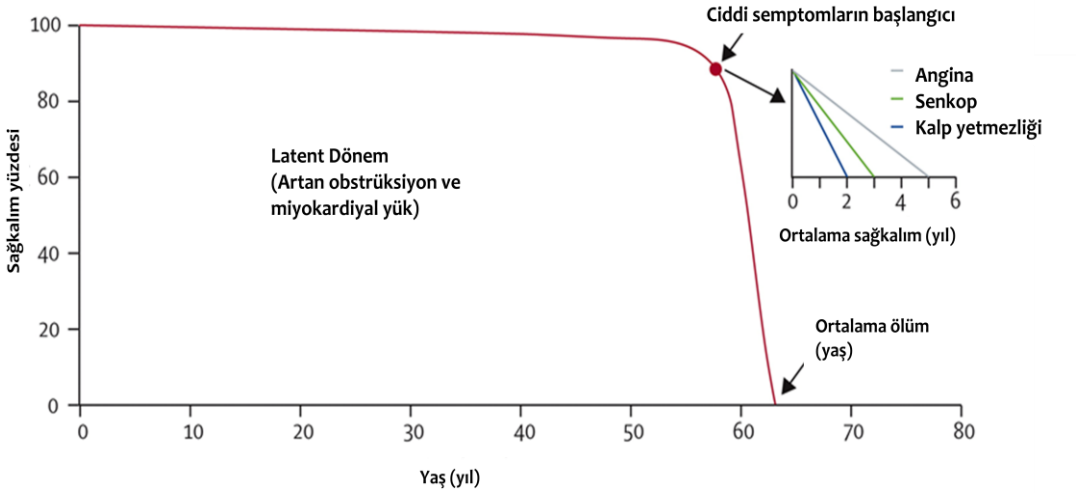
2.4.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, anatomik değerlendirmenin yanı sıra kapak gradiyenti, pik sistolik hız ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi fonksiyonel parametrelerin değerlendirilmesine de olanak sağlamaktadır. Ölçülen parametrelerde EKO ile karşılaştırıldığında yüksek derecede tutarlılık ve korelasyon mevcuttur. Operatör bağımsız olması, geometrik varsayım içermemesi, tekrarlanabilirliği EKO'ya göre

avantajları olmasına rağmen maliyeti, kalsifikasyonu iyi gösterememesi ve yaygın olmaması MRG'nin dezavantajlarıdır [75, 76].

2.4.5. Prognoz ve Tedavi

Önemli aort darlığına rağmen hastalar yıllarca asemptomatik kalabilmektedir. Biküspid aort kapağı veya romatizmal kapak hastalığı olanlar kalsifik kapak hastalığı olanlara göre daha erken semptomatik hale gelmektedir. Semptomların başlamasından sonra cerrahi tedavi uygulanmazsa prognoz kötüdür. Bu durumda sağ kalım angina olan hastalarda beş yıl, senkop olan hastalarda üç yıl ve dispne gelişen hastalarda iki yıl olarak bildirilmiştir [10]. Asemptomatik ciddi darlığı olan hastalarda %2 oranında ani ölüm görülmektedir [11]. Hastalık progresyonu ile ilgili yapılmış çalışmalarda progresyon hızı ortalama basınç gradientinde 7 mmHg/yıl, pik sistolik hızda 0.3 m/sn/yıl artma ve aort kapak alanında 0.1 cm^2/yıl azalma olarak bulunmuştur[77, 78]. AoKS olan hastaların sekiz yıl sonunda %2.5'inde ciddi AD gözlenmektedir. Progresyonun en iyi öngördürücüleri pik sistolik hız ve kalsifikasyon derecesidir. Pik sistolik hız arttıkça semptomsuz dönem azalmaktadır. Rosenhek ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada [79], kalsifikasyon derecesi orta-ciddi olanlarda beş yıllık sağkalım %20 iken, hafif kalsifikasyonda %75 olarak gözlenmiştir. Cerrahi mortalite %1 olmakla birlikte yüksek riskli hastalarda %9'a kadar çıkmaktadır. AKR sonrası uzun dönem verilerde üç yıllık sağ kalım %80 olarak bildirilmiştir. Postoperatif dönemde tromboembolizm, antikoagülasyona bağlı hemorajik komplikasyon, prostetik kapak disfonksiyonu ve endokardit gibi morbiditelerin oranı yıllık %2-3 olarak gözlenmiştir [53, 64, 67] (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Aort darlığı prognozu [10] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

Semptomatik hastalarda AKR'ye üstün farmakolojik tedavi yoktur. Kalsifik aort darlığı fizyopatolojisinin ateroskleroza benzemesi nedeniyle bazı farmakolojik tedavi yöntemlerinin hastalık progresyonuna etkisi araştırılmıştır. Bunlardan en çok araştırılan ilaç grupları statinler ve ADE inhibitörleridir [53].

Atorvastatin ile yapılmış olan bir hayvan deneyinde aort kapakçıklarında hücresel proliferasyon ve kemik matriks üretiminin azaldığı gözlenmiştir [80]. Bazı retrospektif klinik çalışmalarda statin kullanımı ile hastalık progresyonunda azalma izlenmiştir. Örneğin, Novaro ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada [81] statin kullanımı ile daha yüksek AKA ve daha düşük V_{max} değerleri görülmüştür. Shavelle ve ark.'nın [82] BT ile yapmış olduğu bir çalışmada ise yıllık kapak kalsifikasyon miktarlarındaki artış statin grubunda daha az izlenmiştir. Bu çalışmaların bazılarında serum kolesterol düzeyi düşüşleri ile hastalık progresyonunda azalma ilişkili bulunmuşken bazılarında ise bu ilişki saptanmamıştır. Bu farklılıklar retrospektif çalışmaların kısıtlılıklarına bağlı düşünülmekle beraber statinlerin kolesterol düşürme dışındaki plak stabilizasyonu, antitrombotik etkisi, antioksidan özelliği, antiinflamatuar etkisi gibi pleiotropik etkilerine bağlı olabilir. Retrospektif çalışmalardaki olumlu sonuçlara rağmen prospektif dizayn edilen çalışmalarda benzer sonuçlar gözlenmemiştir. Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) çalışmasında rosuvastatin

verilen grupta aort darlığı progresyonu üzerine kontrol grubuyla karşılaştırıldığında herhangi bir etki gözlenmemiştir. Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis *(*SEAS) çalışmasında aort kapak değişimi oranları benzer bulunmuştur [83, 84].

AD'da ADE inhibitörü kullanımına dair güçlü öneriler olması hastalığın progresyonunu yavaşlatmasından çok miyokard dokusunda oluşan hipertrofi ve yeniden şekillenme üzerine olumlu etkilerinin görülmesinden dolayıdır. Rosenhek ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada [79] hastalık progresyonunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Aort kapak kalsifikasyonu için potansiyel tedavi hedefi olabilecek yolaklar

- Kapakçık endotel hasarı
- İnflamatuar kaskad aktivasyonu
- İnflamatuar sitokin salınımı
- Lipoprotein birikimi
- Lipid oksidasyonu
- Anjiotensin aracılı etkiler
- Doku kalsifikasyonu
- Osteogenezis

2.5. MİTRAL ANÜLÜS KALSİFİKASYONU

Mitral anülüs kalsifikasyonu (MAK) mitral kapağın fibröz anülüsünü içeren dejeneratif bir hastalıktır. Ciddi mitral yetmezliği, nadiren mitral darlığı, atriyal fibrilasyon, ileti sistemi hastalığı, ateroskleroz ve inme ile ilişkili olduğu bilinmektedir [85].

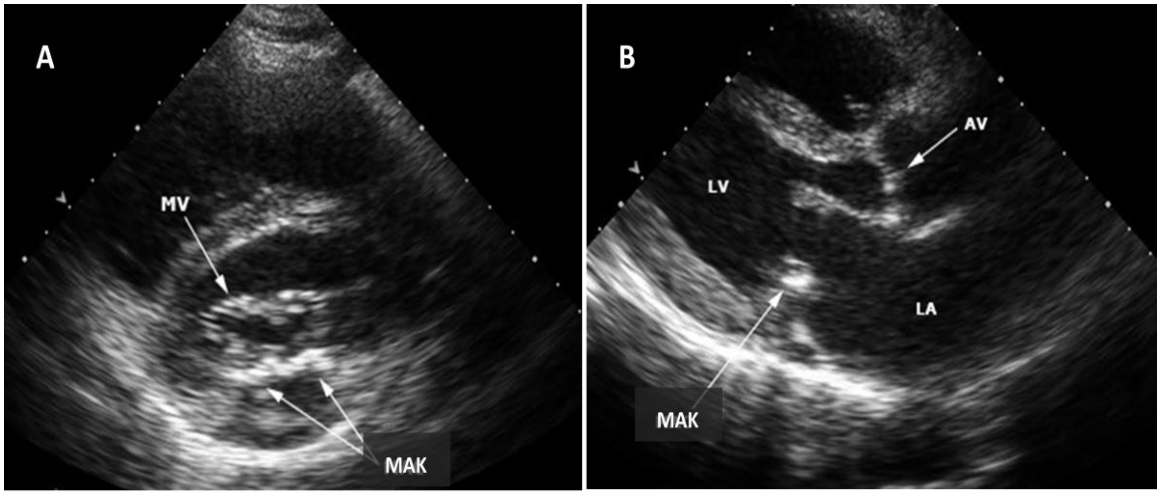
Mitral anülüs kapağın medial, posterior ve lateralini oluşturan C şeklinde bir segmenttir. Anterior bölge nispeten korunmuş olup posterior aort kökü ile fibröz bir yapı aracılığıyla bağlantılıdır (Aorto-mitral perde). EKO'da sıklıkla akustik gölgelenmeye yol açan parlak ekojeniteli kabuk benzeri, düzensiz kalınlaşma gösteren bir yapı olarak izlenmektedir. Kalsifikasyon subvalvüler yapıya ilerleyebilir ancak mitral kapakçık ve korda tendinealar korunmuştur. Komissürlerin ve anterior kapakçığın korunması ile romatizmal tutulumdan ayrılmaktadır. Kazeöz kalsifikasyon ise nadir görülen bir formu olup, tipik MAK lezyonuna göre daha az

ekojenite içeren santral bölgeler içermektedir. Santral bölgelerin mikroskopisinde amorf eozinofilik aselüler materyal ve çevresinde makrofajlar, T lenfositler ve küçük kalsifikasyonlardan oluşan likefaksiyon nekrozu görülmektedir. Sanıldığının aksine kazeöz kalsifikasyon benign bir durumdur ve miyokardiyal abse, intrakardiyak tümör veya trombüsle karıştırılabilmektedir [85, 86].

Çeşitli çalışmalarda MAK'ın 50 ila 60 yaş arasındaki sıklığı %3-9 olarak görülmüştür [7]. Ortalama yaşın 70 ve 76 olduğu iki ayrı çalışmada ise prevalansı %42 olarak belirlenmiştir [12]. Bazı alt grup hastalarda MAK prevalansı daha yüksektir. Son dönem böbrek yetmezliği olan 50 ila 60 yaş arası hastalarda MAK görülme sıklığı %35-50 olarak bulunmuştur [8].

MAK patofizyolojisi ile kısıtlı veri mevcut olmasına rağmen, ateroskleroza ve kalsifik aort kapak hastalığına benzer mekanizmalar tanımlanmıştır. Hemodinamik strese maruz kalan mitral kapak anülüs bölgesinde oluşan endotelyal hasar ile başlayan süreci fokal okside lipid birikimi takip ederek inflamatuar hücreler için uygun ortam oluşturmaktadır. Bu sürecin kronik hale gelmesi ile kalsifikasyon odakları oluşmakta ve MAK makroskopik olarak görünür hale gelmektedir. Benzer patofizyoloji nedeniyle kalsifik aort kapak hastalığı ile MAK birlikteliği sıktır ve MAK aort kapak hastalığı progresyonu için öngördürücüdür [87, 88]. Movahed ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada %15 oranında MAK ve kalsifik aort kapağı hastalığı birlikteliği gösterilmiştir [7].

MAK tanısı genellikle EKO'da insidental olarak konmaktadır. Parasternal ve apikal görüntülerden atriyoventriküler oluk posterior komşuluğunda kalsifikasyon izlenmektedir. MAK ciddiyeti ekokardiyografik olarak değerlendirilebilmektedir. Parasternal uzun akstan yapılan iki boyutlu veya M-mod ölçümlerde 1 mm'den ince kalsifikasyonlar hafif, 1 ila 4 mm olanlar orta ve 4 mm'den kalın kalsifikasyonlar ağır MAK olarak tanımlanmıştır [89]. Doku doppler değerlendirmelerde diyastolik disfonksiyon, renkli doppler görüntülemede eşlik eden mitral yetmezlik veya darlık görüntülenebilir [56] (Şekil 2.13).



Şekil 2.14. Mitral anülüs kalsifikasyonunun ekokardiyografik görüntüsü (A: parasternal kısa aks ve B: parasternal uzun aks) gösterilmektedir.

Framingham Kalp Çalışmasında 16 yıl boyunca takip edilen 1197 hastada, MAK varlığı kardiyovasküler olay insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur [89]. Kardiyovasküler ölümün 1.6 kat ve tüm nedenlere bağlı ölümün 1.3 kat arttığı izlenmiştir. MAK kalınlığındaki her bir mm artış ile tüm nedenler bağlı ölüm oranında %10 artış izlenmiştir. Benzer şekilde Northern Manhattan çalışmasında miyokard infarktüsü riskinde 1.75 kat artış izlenmiştir [90]. Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında serebral infarkt prevalansında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir [89, 90].

MAK için tanımlanmış herhangi bir önleyici veya medikal tedavi seçeneği yoktur. Risk faktörü modifikasyonu, eşlik eden aritminin tedavisi, serebrovasküler olay geçiren hastalarda antitrombotik tedavi önerilmektedir. Sınırlı hastada cerrahi tedavi endikasyonu mevcuttur [56].

2.6. KEMİK VASKÜLER AKSI

Vasküler yapılarda kalsifikasyon 60 yaş üstü popülasyonda kalsiyum depolanma artışı sonucu oluşmaktadır. Kalsifikasyon, aortik kapak yapısı ve arteriyel elastikiyeti bozarak kardiyovasküler hemodinamiyi olumsuz yönde etkilemekte ve kardiyovasküler morbidite ile mortalite artışına yol açan aort darlığı, kardiyak

hipertrofi, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Aslında kapak oluşumu ve yeniden şekillenmesinde fizyolojik olarak rol oynayan ekstrasellüler matriks proteinleri (kollajen, tenasin-c, versikan vb.) ile osteojenik (Wnt, RANKL sinyal yolakları vb.) ve kondrojenik düzenleyici mekanizmalar (BMP2-Sox9 sinyal yolağı vb.) patofizyolojik mekanizmalar haline dönüşmektedir [43].

Önceleri pasif ve dejeneratif olduğu düşünülen süreç, günümüzde embriyonik kemik formasyonu ile sonuçlanan patobiyolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Kemik mineralizasyonu, bazı lipid içerikli veziküller ile düzenleyici proteinler aracılığıyla kontrol edilmektedir. İnorganik kristal yapı organik bileşenlerle entegre edilerek mineralizasyon döngüsü sağlanmaktadır. Bu organik bileşenler kalsiyum, fosfat ve alkalen fosfataz içeren matriks vezikülleri ile kollajen liflerdir. Kristal çekirdeklerin matriks vezikülleri üzerinde oluşumu ve kristal yapıların kollajen lifleri üzerindeki yayılımı, anahtar bir role sahip olan alkalen fosfataz (ALP) enzimi ile kontrol edilmektedir. ALP miktarı arttıkça kristal yayılımı azalmakta ve kristal çekirdek oluşumunu azaltan osteopontin düzeyi artmaktadır. Vasküler yapılardaki mineralizasyon ile kemik doku karşılaştırıldığında bazı benzerlikler göze çarpmaktadır; örneğin intimal ve medial tabakalarda benzer matriks vezikülleri saptanmıştır. Vasküler düz kas hücrelerinin sentezlediği veziküllerin içeriği mineralizasyonu indüklemekte veya inhibe etmektedir. Matriks gama-karboksiglutamik asit protein (MGP) ve fetuin mineralizasyon inhibitörleri olarak tanımlanmıştır. Diğer düzenleyici proteinler arasında BMP-2, osteopontin, kemik sialoproteini, osteonektin, kollajen I ve osteokalsin yer almaktadır [43].

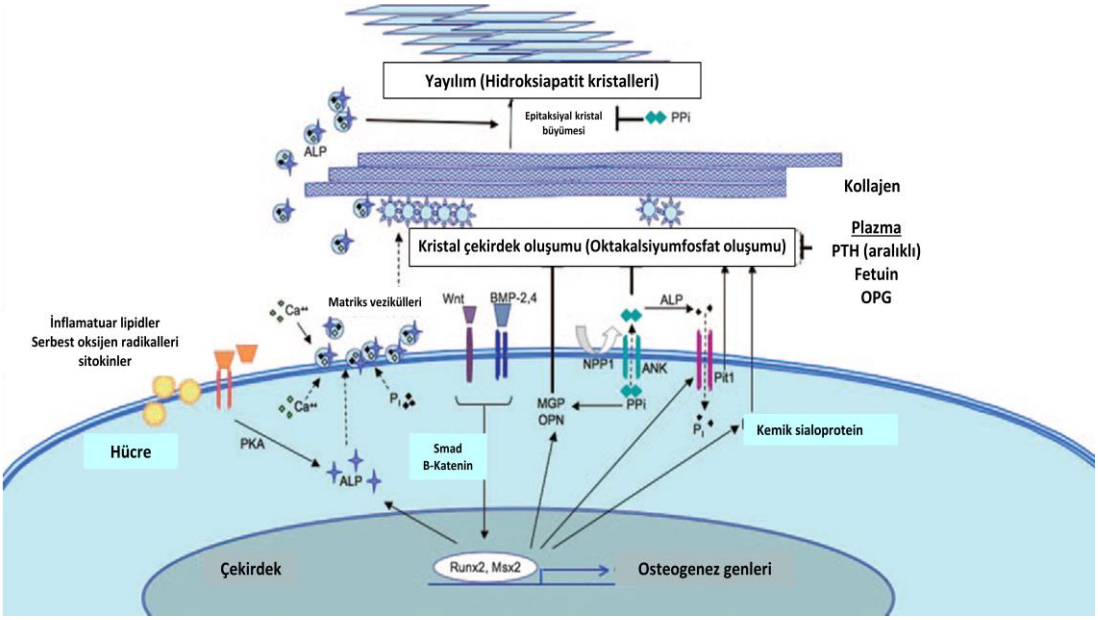
Vasküler dokuda spontan olarak matriks üretimi yapabilen ve osteoblastik farklılaşma gösteren hücreler mevcuttur; bu hücreler perisitler, perisit benzeri kalsifiye edici vasküler hücreler, media tabakasında yer alan düz kas hücreleri ve aort kapağında yer alan miyofibroblastlardır. Multipotent olan birbirlerinin varyantı hücrelerin vasküler yapıya kemik iliği veya komşu dokulardan mı geldiği ya da osteojenik transformasyona mı uğradığı bilinmemektedir. Çalışmalarda vasküler yapılarda en sık farklılaşmış doku türü %5-15 ile kemik dokudur. Kıkırdak, yağ doku ve kemik iliği diğer sık görülen dokulardır [91-93].

Kapaklarda görülen aktif osteokondrojenik farklılaşma ve sinyal yolakları Rajamannan ve ark. tarafından hiperkolesterolemik tavşanlarda tanımlanmıştır [59]. Wnt-3a ve LDL reseptör ilişkili protein (LRP_5) bağımlı Wnt sinyal yolağı ile hücre çekirdeğinde β-katenin birikimi olmakta ve osteoblastik transformasyon için gerekli DNA transkripsiyon faktörleri olan $Runx_2$ ve Osx artmaktadır. Doku mineralizasyonu inhibitörleri olan osteopontin, MGP, fetuin A ve osteoprotegerin (OPG) düzeylerinin görece eksikliği de bu farklılaşmayı indüklemektedir. İndükleyici RANKL ile inhibitör OPG oranı en önemli vasküler kalsifikasyon belirleyicilerindendir [59].

Aort kapakçıklarında ossifikasyona gidiş sık görülürken mitral anülüste kartilagenöz metaplazi daha sık görülmektedir; mitral kapakçıklarda ise tutulum görülmemektedir. Bu durumun nedeni tam olarak açıklanamasa da embriyojenik köken farklılığı ve hemodinamik stres farkları sorumlu tutulmaktadır. Çünkü aort kapakçıkları nöral krest hücrelerinden oluşmakta ve bu sayede kemik dokusu ile benzer düzenleyici mekanizmalar (Örn; Wnt sinyal yolağı gibi) içermektedir. Bu benzerlik beraberinde kemik dokusu ile özdeş stres yanıtı oluşacağını ve kemiği etkileyen patolojilerin kapakçıkları da etkileyeceği sonucunu akla getirmektedir. MAK'da ise kondrojenik farklılaşmaya neden olan Sox-9 transkripsiyon faktörünün etkin rol oynadığı bilinmektedir [43].

PTH'nin kalsifikasyon üzerinde değişken etkileri olduğu bilinmektedir. Kronik PTH yüksekliği vasküler yapılardaki kalsifikasyonu artırırken intermittan PTH azaltmaktadır. Kalsifik aort kapak hastalığında PTH düzeyine bakılan çalışmalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır [19, 20]. Bu yükseklik yaşa bağlı kemik rezorpsiyonunun artmasına (osteoporoz), kronik böbrek hastalığına, vitamin D eksikliğine, östrojen eksikliğine ve kronik inflamasyona bağlı olabilmektedir. Bunun sonucu olarak aort kapak kalsifikasyonu olan hastalarda çeşitli neden sonuç ilişkileri ortaya çıkmaktadır; birincisi vasküler kalsifikasyon PTH düzeylerini artırarak kemik kaybına yol açmaktadır, bu olasılıkla ilgili net veri yoktur. İkincisi kemik kaybı PTH yüksekliğine yol açarak vasküler kalsifikasyonu artırmaktadır. İkinci olasılığı destekleyen veriler mevcuttur, çünkü kemik rezorpsiyonu ile dolaşıma geçen mineralizasyon indükleyici faktörler vasküler

yapılardaki kalsifikasyonu artırmaktadır. Kemik rezorpsiyonu azaltan ilaçlarla (örn; bifosfonatlar) yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyonun azaldığı izlenmiştir. Üçüncüsü ise iki olasılığın birlikteliğidir [43] (Şekil 2.14).



Şekil 2.15. Valvüler kalsifikasyon mekanizmaları

[43] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır. (Düz çizgili oklar indüksiyonu, kesikli çizgili oklar translokasyonu, ucu kapalı düz çizgiler ise inhibisyonu göstermektedir). BMP: kemik morfojenik protein, Ca^{++}: kalsiyum, NPP1: nükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz, OPG: osteoprotegerin, OPN: osteopontin, P_i: inorganik fosfat, PKA: protein kinaz A, PP_i: inorganik pirofosfat, PTH: parathormon)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Mart 2014-Haziran 2014 ayları arasında başvuran ve dejeneratif mitral veya aort kapak hastalığı saptanan 42 hasta çalışmaya alındı. Her hastadan sözlü ve yazılı gönüllü olur formu alındı. Dejeneratif kapak hastalığı saptanan 65 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilirken, biküspid veya romatizmal kapak hastalığı olanlar, onam vermeyenler ve D vitamini kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, rutin laboratuar tetkikleri ve ekokardiyografi verileri kaydedildi.

3.2. KLİNİK VE BİYOKİMYASAL VERİLERİN ELDE EDİLMESİ

Her hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi ile oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra ölçülen kan basıncı değerleri kaydedildi. Ayrıca diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin olup olmadığı ve kullandığı ilaçlar açısından (statin, ADE inhibitörü gibi) sorgulandı. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuzuna uygun olarak diyabetes mellitus tanısı almış veya antidiyabetik ilaç kullanan hastalar diyabetik olarak sınıflandırıldı. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2013 arteriyel hipertansiyon kılavuzuna göre antihipertansif ilaç kullanan veya ölçülen kan basıncı değeri 140/90 mmHg'dan (diyabetiklerde ve kronik böbrek hastalığı olanlarda 140/85 mmHg'dan) yüksek olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Hiperlipidemi için National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III kılavuzundaki kriterler esas alındı. Ayrıca statin kullananlar lipid düzeyine bakılmaksızın hiperlipidemik kabul edildi.

Hastalardan açken antekübital venden girilerek venöz kan örnekleri alındı. Laboratuar verileri serum CRP, LDL, trigliserid, kalsiyum, fosfor, albümin, kreatinin, PTH ve D vitamini düzeylerinden oluşmaktaydı. Hastaların

ekokardiyografik inceleme tarihleri ile eş zamanlı elde edilen klinik veriler ve biyokimyasal parametreler kaydedildi.

İntakt parathormon düzeyi bakmak için gerekli olan kan örneği başvuru esnasında alınan rutin kanlardan elde edildi. 4 ml'lik etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüp içerisine alınan kan örneği 3500 dönüş hızı/dk'da 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Yaklaşık 2 ml plazma örneği temiz bir ependorf tüpe alındı ve analiz işlemlerine kadar -20 $C^{0'}$de saklandı. Analizler sırasında oda sıcaklığında çözülen plazma örneğinden 0.5 ml kullanıldı. Örnekler kemilüminesans immünoanaliz yöntemi (Access PTH, Beckmann Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA) ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuarında değerlendirildi. Parathormon düzeyinin normal sınırları 12-88 pg/ml'dir.

25-hidroksi D vitamini düzeyi bakmak için gerekli olan kan örneği başvuru esnasında alınan rutin kanlardan elde edildi. 4 ml'lik EDTA içermeyen tüp içerisine alınan kan örneği santrifüjde 4000 dönüş hızı/dk'da 10 dakika süreyle döndürüldü. Yaklaşık 2 ml plazma örneği temiz bir ependorf tüpe alındı ve analiz işlemlerine kadar -20 $C^{O'}$de saklandı. Analizler sırasında oda sıcaklığında çözülen plazma örneğinden 0.5 ml kullanıldı. Örnekler HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemi (Immuchrom kit, GmbH, Heppenheim, Germany) ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Endokrin Laboratuarında değerlendirildi. 25 hidroksi D vitamini düzeyinin normal sınırları yaz dönemi için 20-120 ng/ml ve kış dönemi için 10-160 ng/ml'dir.

3.3. EKOKARDİYOGRAFİK DEĞERLENDİRMELER

Ekokardiyografik görüntüler General Electric Vivid S5 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) ve Vivid 7 (Vivid 7, Wipro GE Healthcare, GE Medical Systems Inc, Chicago, U.S.A) ultrasonografi cihazıyla, 3,5 MHz kardiyak prob ile kaydedildi.

Transtorasik ekokardiyografik değerlendirmeler Amerikan ve Avrupa Ekokardiyografi dernekleri (ASE ve EAE) kılavuzları esas alınarak yapıldı.

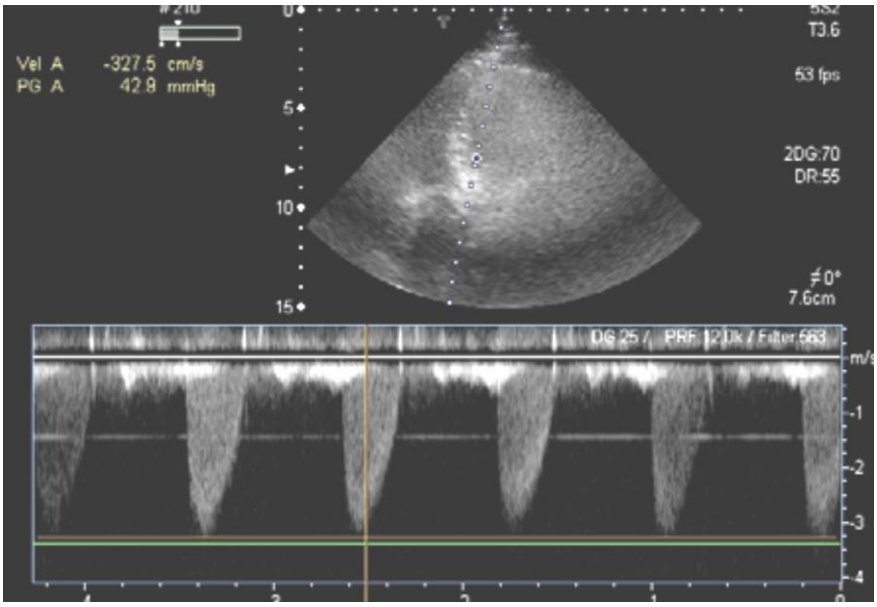
Kapakların kalınlığı, hareketleri ve kalsifikasyonu birçok görüntü ekseninden değerlendirildi. Aort kapak skoru için özellikle parasternal kısa eksen görüntülerden kapakçık kalsifikasyonu görsel olarak değerlendirildi. Her bir kapakçık ayrı ayrı skorlanarak noktasal kalsifikasyon için bir puan, kapakçık alanının yarısını geçmeyen nodüler oluşumlar için iki puan ve kapakçık alanının yarısından fazlasını içeren yaygın kalsifikasyon için üç puan verildi. Kapakçık skorları toplanarak tek bir aort kapak skoru oluşturuldu (Tablo 3.1).

Aort darlığı ciddiyeti açısından apikal beş boşluk görüntülerden kapaklardan geçen kan akımına paralel düşülüp sürekli akım (CW) Doppler ölçümlerle maksimum akım hızı (V_{max}) ve ortalama basınç gradienti (P_{ort}) değerleri kaydedildi (Şekil 3.1 ve 3.2).

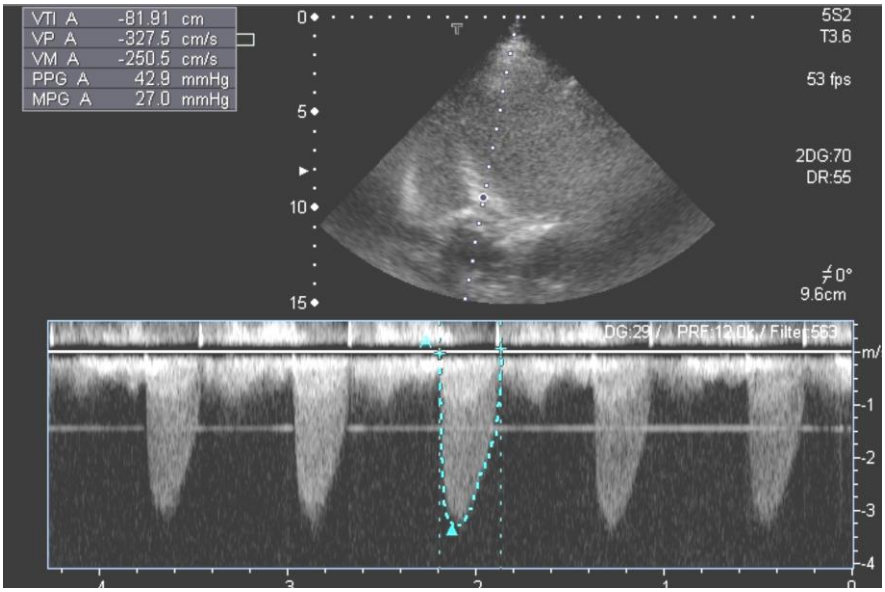
Tablo 3.1. Ekokardiyografik Aort Kapak Skoru*

Kalsifikasyon yok	**0 puan**
Noktasal kalsifikasyon	**1 puan**
Kapakçık alanının yarısını geçmeyen nodüler oluşumlar	**2 puan**
Kapakçık alanının yarısını geçen yaygın kalsifikasyon	**3 puan**

*Üç kapakçık için ayrı skorlama yapıldı ve toplandı (minimum skor: 0, maksimum skor: 9).



Şekil 3.1. Apikal beş boşluk görüntüden CW Doppler ile maksimum akım hızı ve maksimum basınç gradienti ölçümü

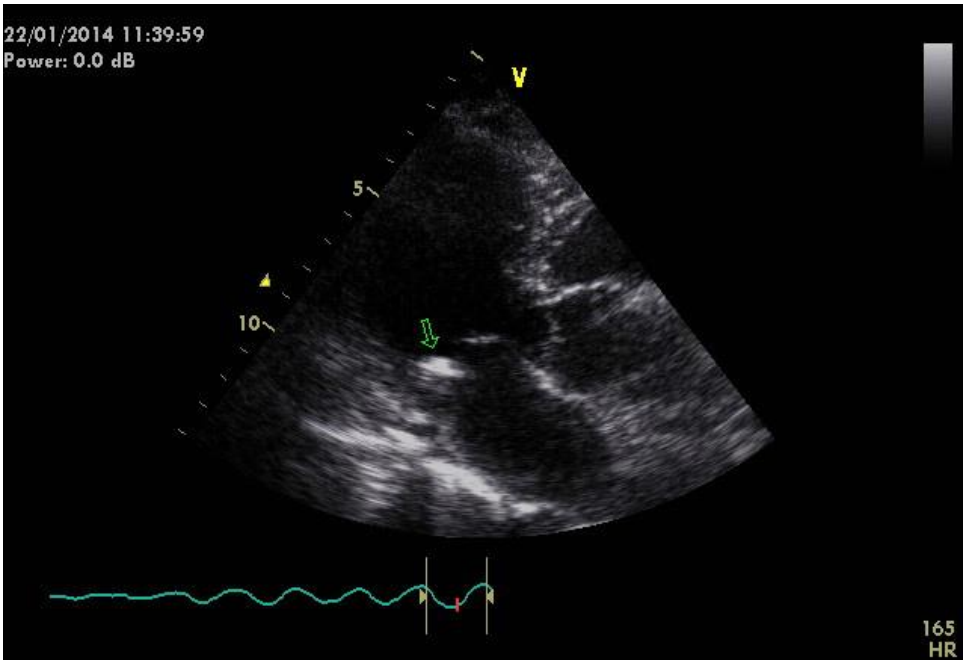


Şekil 3.2. Apikal beş boşluk görüntüden CW Doppler ile ortalama basınç gradienti ölçümü

MAK skoru için parasternal uzun eksen görüntülerden ve iki boyutlu görüntülerden kalsifikasyon kalınlığı ölçüldü ve kalınlığı 1 mm veya daha ince olan MAK için 1 puan, 1-4 mm arasında olan MAK için 2 puan ve 4 mm veya daha kalın olan MAK için 3 puan verildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Ekokardiyografik Mitral Anülüs Kalsifikasyon Skoru

Kalsifikasyon yok	**0 puan**
Kalsifikasyon kalınlığı ≤ 1 mm	**1 puan**
Kalsifikasyon kalınlığı 1-4 mm	**2 puan**
Kalsifikasyon kalınlığı ≥4 mm	**3 puan**



Şekil 3.3. Parasternal uzun eksen görüntüde mitral anülüs kalsifikasyonu

MAK ve aort kapak skoru toplanarak toplam kapak skoru (TKS) elde edildi:

TKS = AKS + MAKS (minimum skor: 0, maksimum skor: 12)

TKS ile kapak kalsifikasyon yükünü yansıtabileceğini düşündüğümüz yeni bir değişken oluşturduk. Dolayısıyla TKS ile PTH ve D vitamini düzeyi öncelikli olmak üzere belirlediğimiz parametreler arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

3.4. ETİK KURUL ONAYI VE PROJE DESTEĞİ

Bu çalışmanın etik kurul onayı 10.03.2014 tarih, 04-180-14 karar numarası ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Çalışma, 05.05.2014 tarih ve 14H0230001 proje numarası ile Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği altında yapılmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sayısal değişkenler ortalama ±standart sapmaya ek olarak ortanca ve "interquartile range (IQR)" olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman testi ile değerlendirildi. Aort ve mitral kapak kalsifikasyonlarının toplamı ile elde edilen toplam kapak skorunun ortanca değerleri sınır alınarak hastalar skoru yüksek ve düşük olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında PTH, D vitamini ve diğer değişkenlerin düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Yüksek kapak skorunu belirleyen bağımsız değişkenleri saptamak amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Olgu sayısının kısıtlı olması nedeniyle bu analize başlangıç olarak tek değişkenli analizde p değeri <0,15 olan değişkenler ile parathormon ve D vitamini eklendi, V_{max} ve P_{ort} olayın nedeninden çok sonucu olduğu için modele eklenmedi. Analiz geriye doğru eliminasyon yöntemi kullanılarak yapıldı. Anlamlı olmayan değişkenler çıkarıldıktan sonra klinik açıdan etkili olması olası diğer değişkenler de (kalsiyum, fosfat, kalsiyum-fosfat çarpımı, glomerül filtrasyon hızı, kreatinin) ayrı modellere alınarak değerlendirildi. Modelin uyum iyiliği Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi. Analizlerde p değeri için anlamlılık sınırı 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

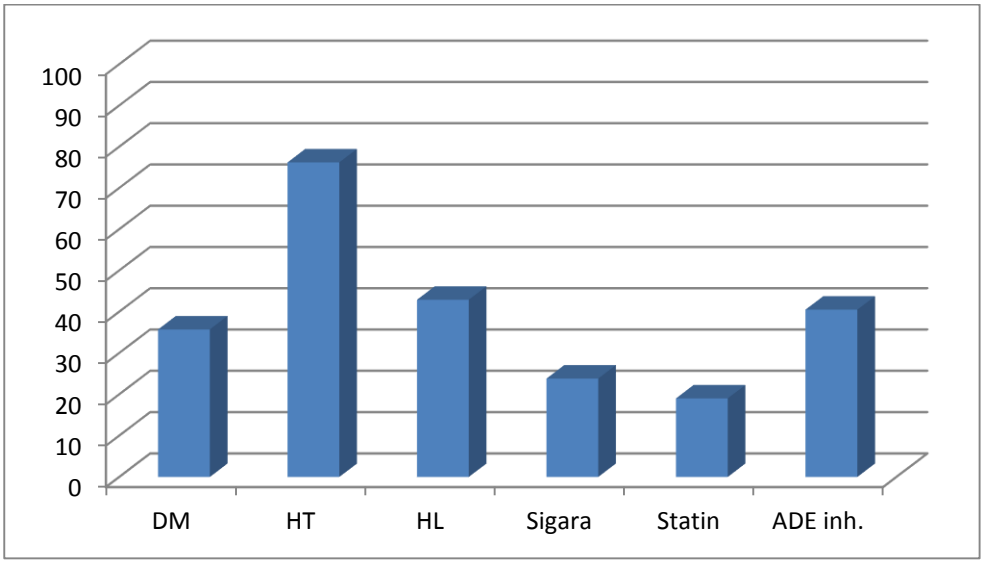
4.1. HASTA GRUBUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubu 33 (%78,6) kadın ve 9 (%21,4) erkek olmak üzere 42 hastadan oluşmaktaydı. Yaş ortalaması (± standart sapma) 80,9±6,6 bulundu.

Toplam kapak skorunun median değerine göre iki grup oluşturulduğunda kapak skoru düşük olan grupta 17 (%77,3) kadın ve 5 (%22,7) erkek; kapak skoru yüksek olan grupta ise 16 kadın (%80) ve 4 erkek (%9,5) olduğu gözlendi (p=0,83). Düşük kapak skorlu grubun yaş ortalaması 80,3±7,2, yüksek kapak skorlu grubun yaş ortalaması ise 81,7±6,1 bulundu (p=0,46).

4.2. HASTA GRUBUNUN KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE EKOKARDİYOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların 15'inde (%35) diyabetes mellitus, 32'sinde (%76) hipertansiyon, 18'inde (%42) hiperlipidemi tanısı mevcuttu ve 10'u (%23) sigara kullanıyordu. Statin alan hasta sayısı 8 (%19) iken, 17 (%40) hasta ADE inhibitörü kullanıyordu. Şekil 4.1'de hastaların risk faktörleri ve ilaç kullanımlarına göre dağılımı gösterilmiştir.



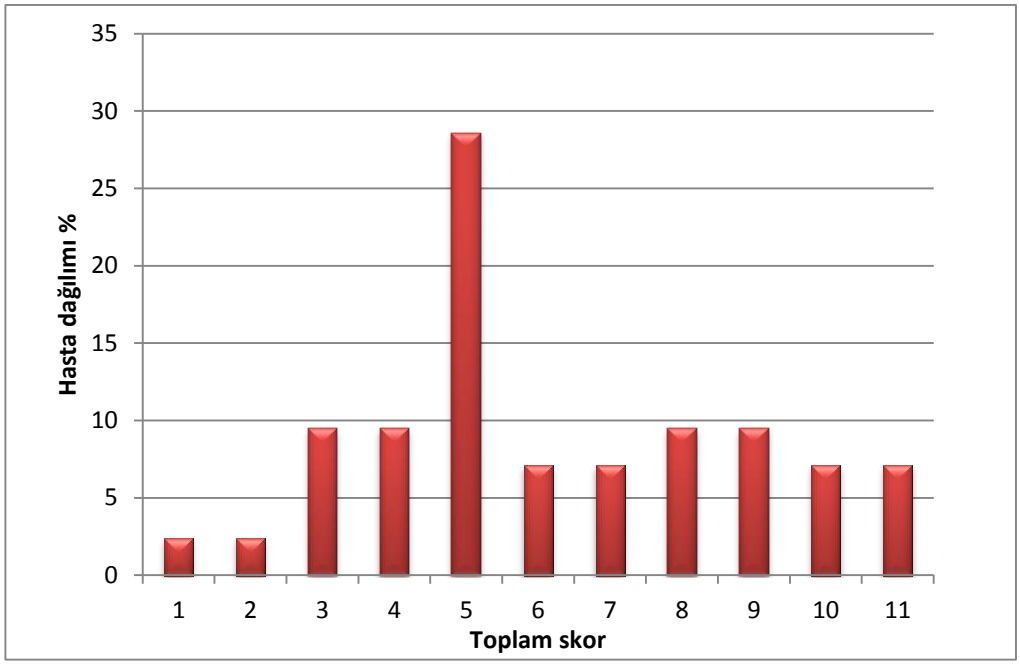
Şekil 4.1. Hastaların risk faktörleri ve ilaç kullanımlarına göre dağılımı

Vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, nabız basıncı, CRP, LDL, trigliserid, MDRD ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (GFR), PTH düzeyi, D vitamini düzeyi ve ekokardiyografik bazı özellikler Tablo 4.1'de toplam kapak skorlarına göre hasta dağılımı ise Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Hastaların 15'inde (%35) PTH değeri normal sınırın üzerinde ve 32'sinde (%76) ise D vitamini düzeyi normal sınırın altındaydı.

Tablo 4.1. Hasta grubunun klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikleri

	Ortalama ± standart sapma	**Median (IQR)**
Yaş	80,9 ± 6,6	81,5 (7)
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	28 ± 5	27,4 (7,2)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	137 ± 21,6	132,5 (24)
Nabız basıncı (mmHg)	58,6 ± 17	55 (26)
CRP (mg/L)	3,8 ± 2,4	3,4 (3,2)
LDL (mg/dl)	107,2 ± 40	104,5 (54)
TG (mg/dl)	114,2 ± 60,3	100,5 (88)
GFR (ml/dk)	68,6 ± 26,6	69,6 (35,9)
Kalsiyum (mg/dl)	9,2 ± 0,4	9,1 (0,6)
Fosfor (mg/dl)	3,79 ± 0,5	3,8 (0,7)
Albümin (g/dl)	3,5 ± 0,4	3,6 (0,7)
Kreatinin (mg/dl)	1,0 ± 0,3	1,0 (0,4)
PTH düzeyi (pg/ml)	88,3 ± 68,1	63,1 (68,6)
D vitamini düzeyi (ng/ml)	12,8 ± 9	8,9 (14,3)
$V_{max\ (}$m/sn)	2,4±1,2	1,9 (2,33)
P_{ort} (mmHg)	19,2±19,2	8,7 (29)
TKS	6,2±2,6	5 (3,5)

AKS: aort kapak skoru, CRP: C-reaktif protein, GFR: glomerül filtrasyon hızı, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, MAKS: mitral anülüs kalsifikasyon skoru, Port: ortalama basınç gradienti, PTH: parathormon, TG: trigliserid, TKS: toplam kapak skoru, Vmax: maksimum akım hızı



Şekil 4.2. Toplam kapak skorlarına göre hasta dağılımı

4.3. TOPLAM KAPAK SKORU ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

Kategorik değişkenler için TKS düzeyleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi hipertansiyonu olmayanlarda TKS'nin daha yüksek olma eğilimi varken (p=0,094), diğer gruplarda TKS düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.2. Toplam kapak skorunun kategorik değişkenler ile ilişkisi

	Toplam Kapak Skoru		
	Ortalama ± SD	**Median (IQR)**	**p**
Cinsiyet			0,81
Kadın	6,1 ±2.5	5 (3,5)	
Erkek	6,4 ±2,8	5 (5)	
HT			0,09
Var	5,8 ± 2,6	5 (4)	
Yok	7,4 ± 2,3	7,5 (4,25)	
DM			0,57
Var	6,4 ±2	5 (3)	
Yok	6,1 ±2,9	5 (5)	
Hiperlipidemi			0,27
Var	6,8 ±2,7	7,5 (5,2)	
Yok	5,7 ±2,4	5 (2)	
Sigara			0,40
Kullanıyor	6,7 ±2,3	7,5 (4)	
Kullanmıyor	6 ±2,7	5 (4)	
Statin			0,29
Kullanıyor	7,2 ±3	7,5 (5,7)	
Kullanmıyor	5,9 ±2,5	5 (3,2)	
ADE inhibitörü			0,19
Kullanıyor	6,6 ±2,4	6 (3,5)	
Kullanmıyor	5,9 ±2,7	5 (4,5)	

Kapak skorları ile kapak skorunu etkilemesi olası olan bazı değişkenlerin korelasyon analizleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir. TKS'nin PTH ve D vitamini ile korelasyonu anlamlı bulunmazken, sistolik kan basıncı ile orta derecede negatif

korelasyon gösterdiği saptandı (r=-0,34, p=0,03). Ayrıca TKS ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan trend şeklinde negatif yönde bir ilişki gözlendi (r=-0,265, p=0,09). Bunun dışında TKS ile CRP, trigliserid, kalsiyum- fosfor çarpımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

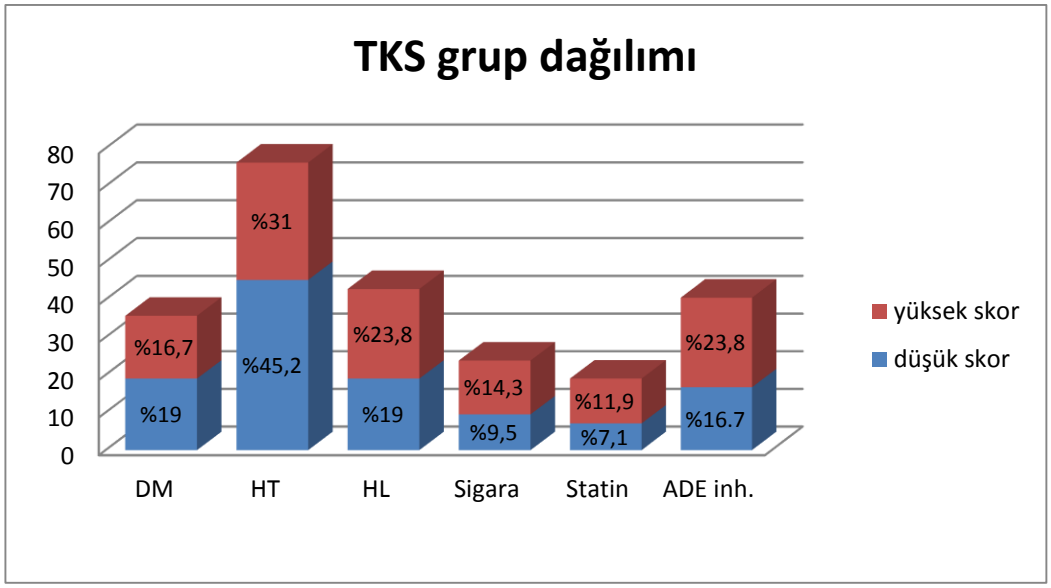
Tablo 4.3. Toplam kapak skorunun bazı sayısal değişkenlerle ilişkisi

		Yaş	PTH	D vit	GFR	Ca	P	Kr	VKİ	SKB	NB	LDL
TKS	r	,059	,223	,001	,016	-,230	,033	,007	,203	-,336*	-,197	-,265
	p	,711	,156	,993	,922	,143	,834	,967	,197	,030	,211	,090

Ca: kalsiyum, D vit: D vitamini, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Kr: kreatinin, NB: nabız basıncı, P: fosfor, PTH: parathormon, SKB: sistolik kan basıncı, VKİ: vücut kitle indeksi

4.4. YÜKSEK TKS'Yİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Hastalar, TKS'nin median değerine göre düşük skorlu grup (toplam kapak skoru≤5) ve yüksek skorlu grup (toplam kapak skoru >5) olarak ikiye ayrıldı. Bu gruplarda bazı klinik özelliklerin dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. TKS gruplarının klinik özellikleri

TKS'ye göre oluşturulan düşük ve yüksek skorlu gruplarda kategorik değişkenlerin dağılımı Tablo 4.4'te özetlenmiştir. HT sıklığı TKS'si düşük olan grupta oran olarak biraz daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diğer kategorik değişkenlerin sıklığı da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. TKS gruplarında kategorik verilerin sıklıklarının karşılaştırılması

		TKS ≤5	**TKS >5**	
		n (%)	**n (%)**	**P değeri**
Cinsiyet	**kadın**	17 (%77,3)	16 (%80)	1
	erkek	5 (%22,7)	4 (%20)	
Diyabetes Mellitus	**(+)**	8 (%36,4)	7 (%35)	0,927
	(-)	14 (%63,6)	13 (%65)	
Hipertansiyon	**(+)**	19 (%86,4)	13 (%65)	0,152
	(-)	3 (%13,6)	7 (%35)	
Hiperlipidemi	**(+)**	8 (% 36,4)	10 (%50)	0,372
	(-)	14 (%63,6)	10 (%50)	
Sigara	**(+)**	4 (%18,2)	6 (%30)	0,477
	(-)	18 (%81,8)	14 (%70)	
Statin	**(+)**	3 (%13,6)	5 (%25)	0,445
	(-)	19 (%86,4)	15 (%75)	
ADE inhibitörü	**(+)**	7 (%31,8)	10 (%50)	0,231
	(-)	15 (%68,2)	10 (%50)	

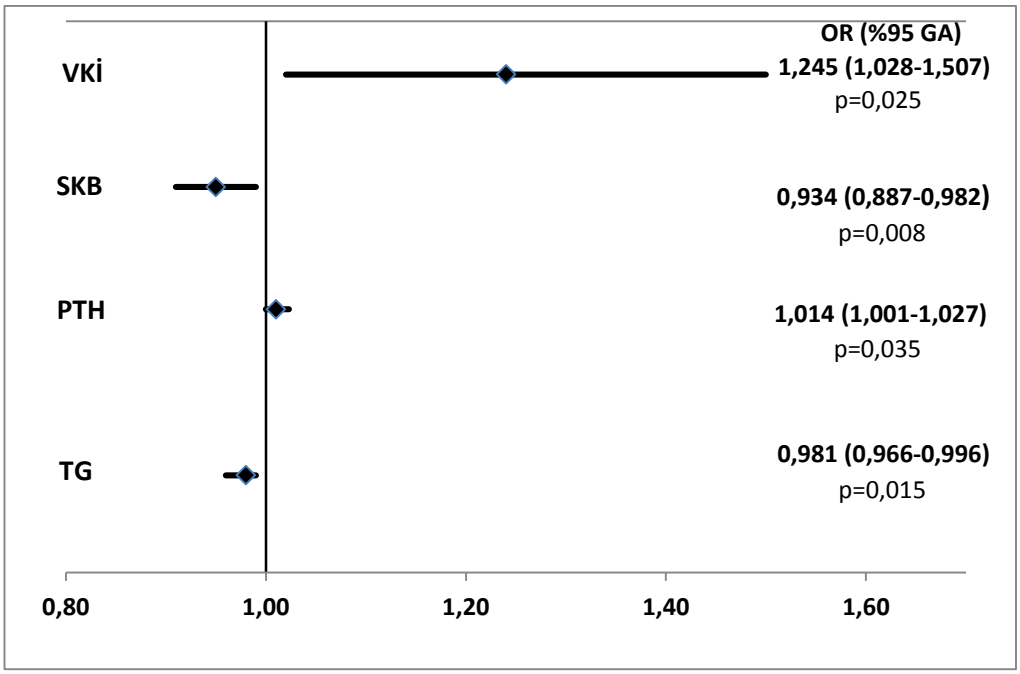
Sayısal değişkenlerin TKS gruplarındaki değerleri Tablo 4.5'te özetlenmiştir. V_{max} ve P_{ort} değerleri beklenildiği gibi kapak skoru yüksek olanlarda anlamlı olarak daha fazla idi (p değeri her ikisi için de <0,001). TKS'si yüksek olan grupta, istatistiksel olarak VKİ'nin daha yüksek, sistolik kan basıncı ve LDL'nin ise daha düşük olma eğilimi vardı (p değerleri sırasıyla 0,057; 0,054 ve 0,087). PTH ve D

vitamini düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,137 ve 0,65).

Tablo 4.5. TKS gruplarının sayısal verilerinin karşılaştırılması

	TKS ≤5		**TKS >5**		
	Ortalama ±standart sapma	**Median (IQR)**	**Ortalama ±standart sapma**	**Median (IQR)**	**P değeri**
Yaş	80,3 ±7,1	80,5 (10)	81,7±6	83 (6)	0,46
VKİ	26,8 ±5.1	26,5 (7,1)	29,6 ±4,6	30,6 (6,7)	0,057
Sistolik kan basıncı	143 ±18,5	140 (27)	130,4 ±23,4	128,5 (33)	0,054
Nabız basıncı	61,3 ±17,6	55 (24)	55,7 ±16,1	54 (27)	0,332
CRP (mg/L)	4 ±2,7	3,4 (2,8)	3,6 ±2,2	3,5 (3,4)	0,87
LDL (mg/dl)	118,4 ±41,6	112 (69)	95 ±35,2	97,5 (43)	0,087
TG (mg/dl)	126 ±57,8	132 (99)	101,3 ±61,8	81,5 (63)	0,115
GFR (ml/dk)	66,1 ±24,4	63,4 (33,9)	71,3 ±29,2	71,2 (39)	0,58
Kalsiyum (mg/dl)	9,1 ±0,5	9,1 (0,6)	8,91 ±0,3	8,8 (0,6)	0,143
Fosfor (mg/dl)	3,7 ±0,5	3,7 (0,7)	3,8 ±0,6	3,8 (0,7)	0,434
Albümin (g/dl)	3,5 ±0,4	3,5 (0,6)	3,5 ±0,4	3,7 (0,8)	0,587
Kreatinin (mg/dl)	1 ±0,3	1 (0,5)	0,9 ±0,3	0,9 (0,45)	0,632
PTH düzeyi (pg/ml)	75 ±52,3	58,4 (44,2)	103 ±80,9	93,8 (74,3)	0,137
D vitamini (ng/ml)	14,2 ±10,1	8,9 (18)	11,2 ±7,6	8,4 (8,9)	0,65
V_{max} (m/sn)	1,5 ±0,7	1,3 (0,57)	3,4 ±1	3,6 (1,95)	<0,001
P_{ort} (mmHg)	6,7 ±7	4,2 (3)	33,7 ±18,9	33,5 (32)	<0,001

Çok değişkenli analizde TKS değeri yüksek olan kategoriyi belirleyen faktörler arasında vücut kitle indeksi ve PTH'nin yüksekliği, sistolik kan basıncı ve trigliserid düzeyinin düşüklüğü anlamlı bulundu (Şekil 4.4). D vitamini düzeyi, kalsiyum düzeyi, kalsiyum-fosfor çarpımı, hipertansiyon varlığı ve ADE inhibitörü kullanımı ayrı ayrı eklenerek yapılan modellemede anlamlı bulunmadı. V_{max} ve P_{ort} değerlerinin skorun nedenlerinden çok sonucu olduğu düşünüldüğünden modele alınmadı.



Şekil 4.4. TKS değeri yüksek olan kategoriyi belirleyen faktörler

5. TARTIŞMA

Kalsifik aort kapak hastalığı en sık görülen kapak hastalığı olup kapakçıklarda fokal kalınlaşma, dejenerasyon ve kalsifik nodül oluşumu ile karakterizedir. Kalsifik aort kapak hastalığı, öncü lezyonu olan aortik kapak sklerozundan ciddi aort darlığına kadar ilerleyen inflamatuar ve dejeneratif bir süreci içermektedir [4]. Sıklığı yaşla artmakla birlikte olup 70 yaş üzerindeki hastalarda %48 gibi bir orana ulaşmaktadır [2].

Mitral anülüs kalsifikasyonu kapak halkasını etkileyen kronik ve dejeneratif bir süreçtir. Önceleri romatizmal kapak hastalığı sekeli olduğu düşünülürken, günümüzde inflamatuar bir sürecin son evresi olarak kabul edilmektedir. Endotel hasarı ile lipid ve inflamatuar hücre birikimi görülmektedir. Kalsifikasyon yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ile birlikte sekonder hiperparatiroidizm ve fibröz iskeleti etkileyen genetik nedenlerle (Örneğin, Marfan ve Hurler sendromları) artmaktadır. Çalışmalar MAK'ın kardiyovasküler hastalık ve ölümün bağımsız öngördürücüsü olduğunu göstermektedir. Sıklığı %8-14 olmakla birlikte 85 yaş üstü hastalarda %60'a çıkmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir.

Kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları ile hem aort kapak kalsifikasyonu hem de mitral anülüs kalsifikasyonu arasında ilişkiler tanımlanmıştır. Serum fosfor düzeyi yüksek hastalarda valvüler ve anüler kalsifikasyon miktarı artmıştır[94]. Son dönem böbrek hastalığı olan sekonder hiperparatiroidizmli hastalarda aort kapak kalsifikasyonu ve MAK sıklığı daha fazladır [95]. Primer hiperparatiroidili hastalarda da aort kapağında ciddi darlık gelişmeksizin kalsifikasyon miktarı daha fazladır [18]. Osteoporoz tanılı hastalarda artmış kemik döngüsü ile birlikte MAK sıklığı artmıştır [96].

Çalışmamızda kalsifikasyon miktarını semikantitatif olarak ölçebilmek için aort kapak skoru (AKS) tanımlandı. Bu skorlamada her bir aort kapakçığı için kalsifikasyon alanının büyüklüğü dikkate alınarak bir puanlama sistemi oluşturuldu. Her bir kapakçık için elde edilen puanların toplamı ile aort kapak skoru hesaplandı.

Aort kapak skorunun, daha önce tanımlandığı şekliyle MAK skoru [12] ile toplanmasıyla toplam kapak skoru (TKS) adında bir değişken oluşturuldu. Kapaklardaki kalsiyum yükünü daha iyi gösterebileceğini düşündüğümüz bu skorun PTH ve D vitamini başta olmak üzere diğer değişkenlerle ilişkisi araştırıldı.

Çalışmamızda TKS'nin PTH ve D vitamini ile korelasyonu anlamlı bulunmadı. TKS'ye göre düşük ve yüksek skorlu gruplar arasında PTH ve D vitamini düzeyi açısından fark izlenmedi. Ancak kapak kalsifikasyonu, PTH ve D vitamini dahil birçok faktörün etkisiyle ve etkileşimiyle oluşabilecek kompleks bir olay olduğundan yüksek kapak skorunu belirleyen faktörleri ortaya koymak için çok değişkenli analiz uygulandı. Çok değişkenli analizde TKS değeri yüksek olan kategoriyi belirleyen faktörler arasında PTH'nin yüksekliği anlamlı bulunurken D vitamini ile ilişki saptanmadı. PTH'nin anlamlılığı sınır değerin hemen üzerinde olduğundan, kapak kalsifikasyonu gelişiminde katkıda bulunan ancak majör bir etkisi olmayan bir faktör olabileceği düşünüldü.

Literatürde MAK ciddiyeti ile aort kapak kalsifikasyonu ciddiyetinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Ancak PTH yüksekliği ile MAK ve aort kapak kalsifikasyonunun ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [18, 21]. Bu konu ile ilgili çalışmalarda kapak skoru kullanılmasa da gruplar hasta ve kontrol veya ciddi (aort darlığı) ve hafif (aortik kapak sklerozu) kapak hastalığı şeklinde sınıflandırılarak analiz edilmişlerdir. Bu nedenle çalışmamız, diğer çalışmaların çoğundan, çalışma grubunun özellikleri açısından farklılık göstermektedir. Sainger ve ark.'nın yaptığı çalışmada [19] çeşitli derecelerde kalsifik aort kapak hastalığı olanlarda (aortik kapak sklerozu veya aort darlığı) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında parathormon düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülüyorken, hasta grupları (aortik kapak sklerozu veya aort darlığı) arasında bir karşılaştırma yapılmamıştır. Linhartová ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada [20] aort darlığı olan hasta grubu aortik kapak sklerozu olan grupla karşılaştırılmıştır. Aort darlığı grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek PTH ve daha düşük D vitamini düzeyi görülmüştür. Ancak bu çalışmada hasta gruplarının dağılımı ekokardiyografide ortalama basınç gradienti ölçümüne dayanılarak

yapılmıştır. Bu durum kalsifikasyon yükü fazla olup da gradienti düşük olan hastaların seçiminde yeterli olmayabilir. Shiraki ve ark.'nın yaptığı kontrol gruplu çalışmada [21] ise mitral anülüs kalsifikasyonu olan grupta PTH daha yüksek ve D vitamini daha düşük bulunmuştur.

Kalsifik aort kapak hastalığı, MAK ve aterosklerozun patofizyolojileri ve risk faktörleri açısından bazı benzerlikleri mevcuttur. Yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve sigara kullanımı ile dejeneratif kapak hastalıkları sıklığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [13-16, 97]. Çalışmamızda TKS'si yüksek olan grupta, istatistiksel olarak VKİ'nin daha yüksek olma eğilimi vardı ve çok değişkenli analizde TKS değeri yüksek olan kategoriyi belirleyen faktörler arasında trigliserid düzeyinin düşüklüğü anlamlı bulundu; ancak erkek cinsiyet, DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Yapılan çalışmalarda trigliserid düzeyleri ile kapak hastalığı arasında ilişki gözlenmemiştir [44, 98]. Linhartová ve ark.'nın yaptığı çalışmada [20] aort darlığı grubu ile aortik kapak sklerozu grubu arasında yaş dışındaki risk faktörleri, VKİ ve LDL düzeyi açısından fark izlenmemiştir. MESA çalışmasında ise MAK olanlarda DM, HT, kadın cinsiyet, sigara kullanımı daha sık ve VKİ ile SKB daha yüksek görülmüş olup LDL düzeyleri açısından fark izlenmemiştir. Çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesinin en önemli nedenlerinden biri hasta gruplarındaki farklılık olarak düşünülebilir. Çalışmaların bir kısmı aort kapak hastalığı olanlarla kontrol grubunun özelliklerini karşılaştırmaktadır. Çalışmamızda hastaların tümünde aort kapak hastalığının olması grupların birçok açıdan benzer olmasıyla sonuçlanmış olabilir. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla farklı derecedeki iki hasta grubunda daha az farklılık beklendiğinden, örneklem büyüklüğümüz bu farkı yeterince ortaya koymada yeterli olmamış olabilir.

Kardiyovasküler sağlık çalışmasında [44] dejeneratif kapak hastalığı gelişimi için her 10 yılda iki kat risk artışı olduğu görülmüştür. Bahler ve ark.'nın yaptığı çalışmada [14] kalsifik aort kapak hastalığı olanlarda yavaş progresyon ve hızlı progresyon gösteren gruplar arasında yaş açısından fark (67 ± 13,3 ve 69.7 ± 13) izlenmemiştir. Başka bir çalışmada [20] ise AD grubunda istatistiksel anlamlı olarak olarak yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur (71 ± 7 ve 66 ± 7). MESA

çalışmasında MAK olan grupta yaş ortalaması daha yüksek saptanmıştır [99]. Bizim çalışmamızda grupların yaş ortalamaları diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek bulundu (80,3 ± 7,1 ve 81,7 ± 6). İstatistiksel değerlendirmede iki grup arasında yaş ortalamaları benzer bulundu ve TKS ile yaş arasında korelasyon izlenmedi.

Ronit Katz ve ark.'nın yaptığı çalışmada aort kapak kalsifikasyonu diyabetes mellitusu olan hastalarda daha fazla görülmüştür. Bunun nedeni kapaklarda inflamatuar süreçleri indükleyen artmış oksidatif stres ve okside LDL düzeyidir. Ancak bu ilişki yapılan diğer çalışmalarda izlenmemiştir [13, 98]. MAK hastalarında DM sıklığının daha yüksek olduğunu düşündüren veriler elde edilmiştir [99]. Çalışmamızda ise hafif ve yüksek TKS skorlu gruplar arasında DM açısından fark izlenmedi.

Kalsifik aort kapak hastalığı önceden pasif ve dejeneratif bir süreç olarak tanımlanırdı. Ancak günümüzde aktif inflamatuar bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyonun neden olduğu hemodinamik stres bu süreci başlatan endotel hasarına yol açmaktadır. Kardiyovasküler Sağlık çalışmasında [44] HT varlığında AoKS riski 1,23 kat artmış olarak bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada [20] AD grubunda AoKS grubuna göre SKB anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak COFRASA çalışmasında [100] HT sıklığı gruplar arasında benzer çıkmış, Bahler ve ark.'nın yaptığı çalışmada [14] ise SKB değerleri açısından fark izlenmemiştir. MAK olan hastalarda da HT sıklığı daha fazla bulunmuştur [23, 99]. Çalışmamızda TKS'nin sistolik kan basıncı ile orta derecede negatif korelasyon gösterdiği saptandı. TKS ile sistolik kan basıncı arasında diğer bazı çalışmaların aksine negatif yönde bir ilişkinin olması, tek bir kan basıncı ölçümünün kompleks fizyopatolojik bir süreci gösterme konusunda yanıltıcı olabileceği ile açıklanabilir. Diğer olası bir açıklama ise ters nedensel ilişki ("*reverse causality*") olabilir. Şöyle ki; hipertansiyonu olanlarda aort kapak hastalığı sıklığı artabilir, ancak bu hastalar daha sıkı kontrol altına alındığı için kontrollerde daha regüle (diğer gruba göre daha düşük) bir kan basıncı ile karşımıza çıkar ve sonuçta TKS ile düşük kan basıncı arasında ilişki varmış gibi görülebilir. Ancak HT sıklığı TKS'si düşük olan grupta oran olarak biraz daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı; SKB ve nabız basıncı değerleri açısından iki grup arasında fark izlenmedi ve TKS değeri yüksek

olan kategoriyi belirleyen faktörler arasında HT varlığı anlamlı bulunmadı. Tüm bu bulgular TKS ve düşük kan basıncı arasındaki olası ilişkinin tek bir ölçümün yetersizliği veya şans faktörüne bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde statin kullanımı ile kalsifik aort kapak hastalığının progresyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur [81, 82]. Bu çalışmaların bazılarında serum kolesterol düzeyi düşüşleri ile hastalık progresyonunda azalma ilişkili bulunmuşken bazılarında ise bu ilişki saptanmamıştır. Bu farklılıklar retrospektif çalışmaların kısıtlılıklarına bağlı düşünülmekle birlikte statinlerin kolesterol düşürme dışındaki endotel fonksiyonlarını iyileştirme, antitrombotik, antioksidan ve antiinflamatuar gibi etkilerini içeren pleiotropik özelliklerine bağlı olabilir. Retrospektif çalışmalardaki olumlu sonuçlara rağmen prospektif dizayn edilen çalışmalarda benzer sonuçlar gözlenmemiştir. ASTRONOMER çalışmasında [84] rosuvastatin verilen grupta aort darlığı progresyonu üzerine kontrol grubuyla karşılaştırıldığında herhangi bir etki gözlenmemiştir. MAK progresyonu üzerine etkili bir ilaç grubu henüz tanımlanmamıştır. Ancak MESA çalışmasında MAK grubunda daha fazla statin kullanımı izlenmiştir. Çalışmamızda TKS değeri yüksek olan kategoriyi belirleyen faktörler arasında trigliserid düzeyinin düşüklüğü anlamlı bulundu. TKS'si yüksek olan grupta, istatistiksel olarak LDL'nin daha düşük olma eğilimi vardı ancak LDL, TG düzeyi ve statin kullanımı açısından iki grup arasında farklılık izlenmedi. Hasta grubunun ortalama yaşının yüksek olması, statin tedavisi süresinin ve yoğunluğunun değerlendirilememesi ve kesitsel bir değerlendirme yapılması nedeniyle ilaç etkisi görülememiş olabilir.

ADE inhibitörü kullanımına dair güçlü öneriler olması hastalığın progresyonunu yavaşlatmasından çok miyokard dokusunda oluşan hipertrofi ve yeniden şekillenme üzerine olumlu etkilerinin görülmesinden dolayıdır. Ancak retrospektif bir çalışmada [79] hastalık progresyonunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda ise çok değişkenli analizde TKS değeri yüksek olan kategoriyi belirleyen faktörlerin yanına ADE inhibitörü kullanımı eklenmesine rağmen fark bulunamadı. ADE inhibitörü kullanımı açısından iki grup arasında fark izlenmedi.

Kalsifik aort kapak hastalığında ve mitral anülüs kalsifikasyonunda ateroskleroz dışı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar son dönem böbrek yetmezliği ve kalsiyum-fosfor metabolizması bozukluklarıdır. Aort kapak kalsifikasyonu sıklığı diyaliz hastalarında %55-69 olarak bulunmuştur [4]. MAK sıklığı ise %36-64 olarak bulunmuştur[17]. Bu durumun nedeni olarak sekonder hiperparatiroidizm ve buna bağlı kalsiyum-fosfor metabolizmasının bozulması olarak gösterilmektedir. İnorganik fosforun ekstraselüler ortamda artması ile vasküler veya valvüler hücre membranından geçerek kalsiyum ile birlikte matriks vezikülleri oluşturduğu bilinmektedir. Matriks vezikülleri ise kalsifikasyonun ilk basamağı olan kristal çekirdek oluşumunu indüklemektedir. Yapılan çalışmalarda son dönem böbrek hastalığı olanlarda kalsifikasyonun progresyonu kontrol grubuna göre daha hızlı olmasına rağmen kalsiyum veya fosfor değerlerinde fark izlenmemiştir [20, 95, 101]. MAK ile ilgili kısıtlı veri mevcuttur ancak yapılan çalışmalarda kalsifikasyon sıklığı serum fosfor düzeyi ve kalsiyum fosfor çarpımı yüksekliği ile artmaktadır [17, 22]. Wongpraparut ve ark.'nın yaptığı çalışmada [102] kapak kalsifikasyonu açısından hızlı progresyon gösteren grupta kreatinin değerleri daha yüksek izlenmiştir. COFRASA çalışmasında [100] GFR değerleri açısından gruplar arasında farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda kalsiyum, fosfor, GFR ve kreatinin değerleri ile TKS arasında korelasyon saptanmadı. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi. Çok değişkenli analizde TKS değeri yüksek olan kategoriyi belirleyen faktörlerin yanına kalsiyum-fosfor çarpımı eklenerek yapılan modellemede anlamlı bulunmadı. Bu durum TKS açısından düşünüldüğünde kalsiyum ve fosfor düzeylerinin sıkı kontrol altında tutulması ve saatler içerisinde değişen değerler olması nedeniyle kronik süreci tam yansıtamayabileceğini göstermektedir.

Gunduz ve ark.'nın yaptığı çalışmada [103] aort darlığı olan hastalar Doppler ekokardiyografi bulgularına göre üç gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında CRP düzeyleri açısından farklılık görülmemiştir. Başka bir çalışmada ise [104] beş yıllık takip sonucunda kontrol, AoKS ve AD grupları arasında fark izlenmemiştir. Kontrol grup karşılaştırmalı MAK çalışmalarında CRP düzeyi açısından fark izlenmemiştir [99, 105]. Çalışmamızda da düşük skorlu ve yüksek skorlu grup arasında CRP düzeyleri açısından fark izlenmedi.

Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle neden-sonuç ilişkisi net olarak değerlendirilememiştir. Kalsifikasyon yükünü göstermek için oluşturduğumuz TKS değeri semikantitatif bir yöntem olması nedeniyle kantitatif yöntemlerle desteklenmesi gerekebilir. İntakt parathormon ölçümü inaktif olan PTH N-terminal parçalarını ayırt edememesi nedeniyle 10 pg/ml ile 99 pg/ml aralığında ölçüm hatasına neden olabilmektedir. Çalışmamızda bu aralıkta 27 (%64) hasta mevcuttur.

Sonuç olarak TKS'nin D vitamini ile ilişkisi gösterilememiştir. Çok değişkenli analizde PTH ile ilişki saptansa da çok güçlü bir ilişki gibi görünmemektedir. İlişkinin değerlendirilebilmesi için daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalşımamızda dejeneratif kapak hastalıklarında PTH ve D vitamini düzeyini alt gruplar arasında karşılaştırmayı hedefledik. Tüm analiz sonuçlarının özeti aşağıda belirtildiği gibidir:

1- Hastaların 15'inde (%35) PTH değeri normal sınırın üzerinde ve 32'sinde (%76) ise D vitamini düzeyi normal sınırın altındaydı.

2- TKS'nin PTH ve D vitamini ile korelasyonu anlamlı bulunmadı. Hastalar yüksek skorlu ve düşük skorlu olarak iki gruba kategorize edildiğinde, tek değişkenli analizde PTH ve D vitamini düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken çok değişkenli analizde PTH değeri anlamlı bulundu. Ancak bu etki çok belirgin gibi görünmemektedir (OR: 1,014).

3- Kalsiyum fosfor metabolizması ile ilişkili diğer faktörlerle (Ca, P, CaxP, kr veya GFR) TKS arasında ilişki bulunmadı.

4- TKS'nin sistolik kan basıncı ile orta derecede negatif korelasyon gösterdiği saptandı. HT sıklığı TKS'si düşük olan grupta oran olarak biraz daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

5- TKS ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan trend şeklinde negatif yönde bir ilişki gözlendi. Statin kullanımı ile kapak skoru arasında ilişki saptanmadı.

6- Çok değişkenli analizde TKS değeri yüksek olan kategoriyi belirleyen faktörler arasında vücut kitle indeksi ve PTH'nin yüksekliği, sistolik kan basıncı ve trigliserid düzeyinin düşüklüğü anlamlı bulundu. D vitamini düzeyi, kalsiyum düzeyi, kalsiyum-fosfor çarpımı, hipertansiyon varlığı ve ADE inhibitörü kullanımı anlamlı bulunmadı.

7- Vmax ve Port değerleri beklenildiği gibi kapak skoru yüksek olanlarda anlamlı olarak daha fazla idi.

ÖZET

Kalsifik aort kapak hastalığı en sık görülen kapak hastalığıdır. Mitral anülüs kalsifikasyonu ise fibröz anülüsün kronik dejenerasyonu ve kalsifikasyonu ile oluşan bir süreçtir ve her iki hastalık için de dejeneratif bir süreçten çok aktif inflamasyonun rol oynadığı osteoblastik süreçlerin indüklendiği patofizyolojik mekanizmalar tanımlanmıştır. Çalışmamızda dejeneratif kapak hastalığı olanlarda parathormon ve D vitamini düzeyi başta olmak üzere çeşitli klinik ve biyokimyasal parametrelerin, hastalık ciddiyetinin farklı olduğu gruplarda karşılaştırılmasını amaçladık.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Mart-Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran aort kapak kalsifikasyonu veya mitral anülüs kalsifikasyonu olan 65 yaş üzeri 42 hasta bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmasının ardından çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ile önceden belirlenmiş biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Alınan kan örneklerinde kemolüminesans yöntemi ile PTH ve HPLC yöntemi ile D vitamini düzeyi tespit edildi.

Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapmaya ek olarak ortanca ve "interquartile range (IQR)" olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman testi ile değerlendirildi. Aort ve mitral kapak kalsifikasyonlarının toplamı ile elde edilen toplam kapak skorunun ortanca değerleri sınır alınarak hastalar skoru yüksek ve düşük olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında parathormon, D vitamini ve diğer değişkenlerin düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Yüksek kapak skorunu belirleyen bağımsız değişkenleri saptamak amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı.

Hasta grupları arasında yaş ortalaması açısından fark izlenmedi. Risk faktörleri (DM, HT, HL, sigara kullanımı) gruplar arasında benzerdi. Gruplar arasında PTH (75 ±52,3 ve 103 ± 80,9, p=0,137) ve D vitamini düzeyi (14,2 ±10,1 ve 11,2 ± 7,6, p=0,65) açısından fark izlenmedi. Çok değişkenli analizde TKS değeri yüksek olan kategoriyi belirleyen faktörler arasında vücut kitle indeksi ve PTH'nin

yüksekliği, sistolik kan basıncı ve trigliserid düzeyinin düşüklüğü anlamlı bulundu. D vitamini düzeyi, kalsiyum düzeyi, kalsiyum-fosfor çarpımı, hipertansiyon varlığı ve ADE inhibitörü kullanımı ile yüksek TKS arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: kalsifik aort kapak hastalığı, mitral anülüs kalsifikasyonu, kapak skoru, ekokardiyografi, parathormon, D vitamini

SUMMARY

Calcific aortic valve disease is the most common valvular disease. Mitral annular calcification is the chronic degeneration and calcification of fibrous anulus. For each disease inflammatory process plays an active role rather than a degenerative one and pathophysiological mechanisms involving osteoblastic activation have been described. In our study we aim to compare clinical and biochemical parameters, especially parathormone (PTH) and vitamin D between groups of different severity in patients with degenerative valve disease.

Between March 2014 and June 2014, 42 elderly patients with aortic valve calcification or mitral annular calcification were included after taking informed consent. Patients'demographic characteristics, risk factors and pre-determined biochemical parameters were recorded. In blood samples, PTH level is detected by chemiluminescent method and vitamin D level is detected by HPLC method.

Quantitative variables specified as median and interquartile range in additon to mean ± standard deviation, categorical variables are specified as frequency and percentage. The correlation between variables was assessed with Spearman test. Patients were divided into two groups according to median value of total score which is formed by the sum of aortic and mitral valve calcification. Mann-Whitney U test was used for the comparison of, Parathyroid hormone, vitamin D levels and other variables between two groups. Logistic regression analysis was used to identify the independent variables that predict high valve score.

There was no difference in mean age between the groups. Risk factors (diabetes, hypertension, hyperlipidemia, cigarette smoking) were similar between groups. PTH (75 ±52,3 ve 103 ± 80,9, p=0,137) and vitamin D levels (14,2 ±10,1 ve 11,2 ± 7,6, p=0,65) showed no difference between groups. In multivariate analysis, the factors that significantly determine high total valve score were elevated PTH level, elevated body-mass index, decreased systolic blood pressure and decreased trigliserid level. Relation between total valve score and vitamin D level, calcium

level, calcium-phosphorus product, hypertension, the use of ACE inhibitor was not statistically significant.

Key words: calcific aortic valve disease, mitral annular calcification, valve score, echocardiography, parathyroid hormone, vitamin D

7. KAYNAKLAR

1. Braunwald, E. and R.O. Bonow, *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. 2012, Philadelphia: Elsevier Saunders.

2. Passik, C.S., et al., *Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases.* Mayo Clin Proc, 1987. **62** (2): p. 119-23.

3. Lindroos, M., et al., *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample.* J Am Coll Cardiol, 1993. **21** (5): p. 1220-5.

4. Lee, J.C., X.-Q. Zhao, and C.M. Otto, *Aortic valve sclerosis.* age, 2005. **65** (75): p. 85.

5. Faggiano, P., et al., *Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis.* Am J Cardiol, 2003. **91** (1): p. 99-101.

6. Rajamannan, N.M., et al., *Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update.* Circulation, 2011. **124** (16): p. 1783-91.

7. Movahed, M.R., et al., *Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities.* Cardiovasc Ultrasound, 2007. **5**: p. 14.

8. Varma, R., et al., *Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease, and all-cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure.* Am J Cardiol, 2005. **95** (6): p. 742-3.

9. Olsen, M.H., et al., *Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy).* Am J Cardiol, 2005. **95** (1): p. 132-6.

10. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis.* Circulation, 1968. **38** (1 Suppl): p. 61-7.

11. Carabello, B.A., *Evaluation and management of patients with aortic stenosis.* Circulation, 2002. **105** (15): p. 1746-50.

12. Fox, C.S., et al., *Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study.* Circulation, 2003. **107** (11): p. 1492-6.

13. Nassimiha, D., et al., *Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons.* Am J Cardiol, 2001. **87** (11): p. 1313-4.

14. Bahler, R.C., et al., *Factors leading to progression of valvular aortic stenosis.* Am J Cardiol, 1999. **84** (9): p. 1044-8.

15. Palta, S., et al., *New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention.* Circulation, 2000. **101** (21): p. 2497-502.

16. Yilmaz, M.B., et al., *Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression.* Am Heart J, 2004. **147** (5): p. 915-8.

17. Maher, E.R., et al., *Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease.* Lancet, 1987. **2** (8564): p. 875-7.

18. Iwata, S., et al., *Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97** (1): p. 132-7.

19. Sainger, R., et al., *Comparison of transesophageal echocardiographic analysis and circulating biomarker expression profile in calcific aortic valve disease.* J Heart Valve Dis, 2013. **22** (2): p. 156-65.

20. Linhartova, K., et al., *Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis.* Circ J, 2008. **72** (2): p. 245-50.

21. Shiraki, M., et al., *Evidence of hypovitaminosis D in patients with mitral ring calcification.* Jpn Heart J, 1988. **29** (6): p. 801-8.

22. Nair, C.K., et al., *Clinical characteristics of patients younger than 60 years with mitral anular calcium: comparison with age- and sex-matched control subjects.* Am J Cardiol, 1984. **54** (10): p. 1286-7.

23. Aronow, W.S., K.S. Schwartz, and M. Koenigsberg, *Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral anular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility.* Am J Cardiol, 1987. **59** (4): p. 381-2.

24. Combs, M.D. and K.E. Yutzey, *Heart valve development: regulatory networks in development and disease.* Circ Res, 2009. **105** (5): p. 408-21.

25. Mackie, B.D. *Aortic Valve Anatomy*. 2013; Available from: http://emedicine.medscape.com/article/1922899-overview.

26. Sadler, T.W. and J. Langman, *Langman's medical embryology*. 2010, Lippincott William & Wilkins: Philadelphia. p. ix, 385 p.

27. Ho, S.Y., *Structure and anatomy of the aortic root.* Eur J Echocardiogr, 2009. **10** (1): p. i3-10.

28. Frank W. Sellke, Pedro J. del Nido, and S.J. Swanson, *Surgical Anatomy of the Heart,* in *Sabiston and Spencer's Surgery of the Chest*. 2010.

29. Katayama, S., et al., *The sinus of Valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **136** (6): p. 1528-35, 1535 e1.

30. Berdajs, D., P. Lajos, and M. Turina, *The anatomy of the aortic root.* Cardiovasc Surg, 2002. **10** (4): p. 320-7.

31. Misfeld, M. and H.H. Sievers, *Heart valve macro- and microstructure.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2007. **362** (1484): p. 1421-36.

32. Piazza, N., et al., *Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve.* Circ Cardiovasc Interv, 2008. **1** (1): p. 74-81.

33. Missirlis, Y.F. and C.D. Armeniades, *Ultrastructure of the human aortic valve.* Acta Anat (Basel), 1977. **98** (2): p. 199-205.

34. Kunzelman, K.S., et al., *Anatomic basis for mitral valve modelling.* J Heart Valve Dis, 1994. **3** (5): p. 491-6.

35. Kunzelman, K., et al., *Anatomic basis for mitral valve modelling.* The Journal of heart valve disease, 1994. **3** (5): p. 491-496.

36. Bollen, B.A., et al., *A Systematic Approach to Intraoperative Transesophageal Echocardiographic Evaluation of the of the mitral valve apparatus with anatomic correlation.* 2000.

37. Ganong, W.F., *Review of medical physiology*. 20th ed. 2001, New York: McGraw Hill. x, 870 p.

38. Hörl, W.H., *The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes.* Nephrology Dialysis Transplantation, 2004. **19** (suppl 5): p. v2-v8.

39. Rostand, S.G. and T.B. Drueke, *Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure.* Kidney Int, 1999. **56** (2): p. 383-92.

40. Fuster, V., et al., *Hurst's the Heart, 12th Edition*. 2007, McGraw-Hill Education. p. 1697-1730.

41. Sverdlov, A.L., et al., *Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear.* Am J Cardiovasc Dis, 2011. **1** (2): p. 185-99.

42. Osnabrugge, R.L., et al., *Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62** (11): p. 1002-12.

43. Demer, L.L. and Y. Tintut, *Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease.* Circulation, 2008. **117** (22): p. 2938-48.

44. Stewart, B.F., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study.* J Am Coll Cardiol, 1997. **29** (3): p. 630-4.

45. Cosmi, J.E., et al., *The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening.* Arch Intern Med, 2002. **162** (20): p. 2345-7.

46. Otto, C.M., et al., *Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly.* N Engl J Med, 1999. **341** (3): p. 142-7.

47. Otto, C.M., et al., *Characterization of the early lesion of'degenerative'valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies.* Circulation, 1994. **90** (2): p. 844-53.

48. Mohler, E.R., 3rd, *Mechanisms of aortic valve calcification.* Am J Cardiol, 2004. **94** (11): p. 1396-402, A6.

49. Miller, J.D., et al., *Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans.* J Am Coll Cardiol, 2008. **52** (10): p. 843-50.

50. Rajamannan, N.M., et al., *Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve.* Heart, 2005. **91** (6): p. 806-10.

51. O'Brien, K.D., et al., *Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of'degenerative'valvular aortic stenosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16** (4): p. 523-32.

52. Olsson, M., J. Thyberg, and J. Nilsson, *Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19** (5): p. 1218-22.

53. Freeman, R.V. and C.M. Otto, *Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies.* Circulation, 2005. **111** (24): p. 3316-26.

54. Kaden, J.J., et al., *Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis.* Cardiovasc Pathol, 2005. **14** (2): p. 80-7.

55. Jian, B., et al., *Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis.* Am J Pathol, 2001. **159** (1): p. 321-7.

56. Freeman, R.V. *Mitral Annular Calcification*. 2012 Nov 26, 2012; Available from: http://www.uptodate.com/contents/mitral-annular-calcification.

57. O'Brien, K.D., et al., *Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma.* Circulation, 2002. **106** (17): p. 2224-30.

58. Arishiro, K., et al., *Angiotensin receptor-1 blocker inhibits atherosclerotic changes and endothelial disruption of the aortic valve in hypercholesterolemic rabbits.* J Am Coll Cardiol, 2007. **49** (13): p. 1482-9.

59. Rajamannan, N.M., et al., *Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype.* Circulation, 2003. **107** (17): p. 2181-4.

60. Mohler, E.R., 3rd, et al., *Bone formation and inflammation in cardiac valves.* Circulation, 2001. **103** (11): p. 1522-8.

61. Ortlepp, J.R., et al., *The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis.* Heart, 2001. **85** (6): p. 635-8.

62. Ortlepp, J.R., et al., *The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis.* Eur Heart J, 2004. **25** (6): p. 514-22.

63. Kaden, J.J., et al., *Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification.* J Mol Cell Cardiol, 2004. **36** (1): p. 57-66.

64. Otto, C.M., *Textbook of clinical echocardiography*. 2009, Saunders/Elsevier,: Philadelphia, PA. p. 1 online resource (xv, 519 p.).

65. Kusumoto, F.M., *Cardiovascular Pathophysiology*. 1999. p. 139-173.

66. Warkentin, T.E., J.C. Moore, and D.G. Morgan, *Gastrointestinal angiodysplasia and aortic stenosis.* N Engl J Med, 2002. **347** (11): p. 858-9.

67. Pamir, G. and Y. Atmaca, *Kardiyoloji*, İ. Candan and D. Oral, Editors. 2002, ANTIP A.Ş. Yayınları. p. 805-817.

68. Chang, S., S. Clements, and J. Chang, *Aortic stenosis: echocardiographic cusp separation and surgical description of aortic valve in 22 patients.* Am J Cardiol, 1977. **39** (4): p. 499-504.

69. Erol, C. and M. Ozkan, *Klinik Ekokardiyografi*. 2007, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi. p. 261-272.

70. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol, 2014. **63** (22): p. 2438-88.

71. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).* European heart journal, 2012. **33** (19): p. 2451-2496.

72. Feuchtner, G.M., et al., *Multislice computed tomography for detection of patients with aortic valve stenosis and quantification of severity.* J Am Coll Cardiol, 2006. **47** (7): p. 1410-7.

73. Messika-Zeitoun, D., et al., *Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography.* Circulation, 2004. **110** (3): p. 356-62.

74. Novaro, G.M., *Electron beam computed tomography: the latest "stethoscope" for calcific aortic valve disease.* Mayo Clin Proc, 2004. **79** (10): p. 1239-41.

75. Caruthers, S.D., et al., *Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography.* Circulation, 2003. **108** (18): p. 2236-43.

76. Zamorano, J.L., et al., *The ESC Textbook of Cardiovascular Imaging*. 2010, Springer-Verlag London,: London.

77. Otto, C.M., A.S. Pearlman, and C.L. Gardner, *Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography.* J Am Coll Cardiol, 1989. **13** (3): p. 545-50.

78. Faggiano, P., et al., *Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications.* Am Heart J, 1996. **132** (2 Pt 1): p. 408-17.

79. Rosenhek, R., et al., *Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis.* Circulation, 2004. **110** (10): p. 1291-5.

80. Rajamannan, N.M., et al., *Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve.* Circulation, 2002. **105** (22): p. 2660-5.

81. Novaro, G.M., et al., *Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis.* Circulation, 2001. **104** (18): p. 2205-9.

82. Shavelle, D.M., et al., *HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium.* Lancet, 2002. **359** (9312): p. 1125-6.

83. Rossebo, A.B., et al., *Design and baseline characteristics of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study.* Am J Cardiol, 2007. **99** (7): p. 970-3.

84. Chan, K.L., et al., *Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial.* Circulation, 2010. **121** (2): p. 306-14.

85. Fulkerson, P.K., et al., *Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy.* Am J Med, 1979. **66** (6): p. 967-77.

86. Harpaz, D., et al., *Caseous calcification of the mitral annulus: a neglected, unrecognized diagnosis.* J Am Soc Echocardiogr, 2001. **14** (8): p. 825-31.

87. Adler, Y., et al., *Mitral annulus calcification--a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system.* Atherosclerosis, 2001. **155** (1): p. 1-8.

88. Jassal, D.S., et al., *Association of mitral annular calcification and aortic valve morphology: a substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) study.* Eur Heart J, 2008. **29** (12): p. 1542-7.

89. Fox, C.S., et al., *Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality the Framingham Heart Study.* Circulation, 2003. **107** (11): p. 1492-1496.

90. Kohsaka, S., et al., *Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community: the Northern Manhattan Study*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2008. **1** (5): p. 617-623.

91. Bostrom, K., et al., *Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions.* J Clin Invest, 1993. **91** (4): p. 1800-9.

92. Hunt, J.L., et al., *Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study.* Stroke, 2002. **33** (5): p. 1214-9.

93. Proudfoot, D., et al., *Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. **18** (3): p. 379-88.

94. Linefsky, J.P., et al., *Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study.* J Am Coll Cardiol, 2011. **58** (3): p. 291-7.

95. Asselbergs, F.W., et al., *Association of renal function with cardiac calcifications in older adults: the cardiovascular health study.* Nephrol Dial Transplant, 2009. **24** (3): p. 834-40.

96. Davutoglu, V., et al., *Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women.* Am Heart J, 2004. **147** (6): p. 1113-6.

97. Ngo, M.V., et al., *Smoking and obesity are associated with the progression of aortic stenosis.* Am J Geriatr Cardiol, 2001. **10** (2): p. 86-90.

98. Peltier, M., et al., *Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve.* Am J Cardiol, 2003. **91** (1): p. 97-9.

99. Kanjanauthai, S., et al., *Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).* Atherosclerosis, 2010. **213** (2): p. 558-62.

100. Hekimian, G., et al., *Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients--the COFRASA study.* Eur Heart J, 2013. **34** (25): p. 1915-22.

101. Perkovic, V., et al., *Accelerated progression of calcific aortic stenosis in dialysis patients.* Nephron Clin Pract, 2003. **94** (2): p. c40-5.

102. Wongpraparut, N., et al., *Determinants of progression of aortic stenosis in patients aged > or =40 years.* Am J Cardiol, 2002. **89** (3): p. 350-2.

103. Gunduz, H., et al., *Can serum lipid and CRP levels predict the "severity" of aortic valve stenosis?* Acta Cardiol, 2003. **58** (4): p. 321-6.

104. Novaro, G.M., et al., *Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50** (20): p. 1992-8.

105. Qasim, A.N., et al., *Cardiovascular risk factors and mitral annular calcification in type 2 diabetes.* Atherosclerosis, 2013. **226** (2): p. 419-24.