TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AORT DARLIĞINDA YILLIK PROGRESYON HIZININ VE PROGRESYONA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erkan YILDIRIM
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa KILIÇKAP

ANKARA
2011

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilik yıllarımda ve tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Çetin Erol ve diğer tüm Öğretim Üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar, günün her saati yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Mustafa Kılıçkap'a sonsuz teşekkür ederim.

Özellikle tezimin oluşumunda ekokardiyografik verilerin önemi çok büyük. Bu bağlamda başta emekli hocamız sayın Prof.Dr. Güneş Akgün' e, Prof.Dr. Çetin Erol'a, Prof.Dr. İrem Dinçer'e, Prof.Dr. Mustafa Kılıçkap'a, Doç.Dr. Sibel Turhan'a, Doç. Dr. Aydan Ongun Özdemir'e, Uzm.Dr.Cansın Tulunay'a, Uzm. Dr. Başar Candemir'e, Uzm.Dr. Menekşe Gerede' ye, İbn-i Sina Hastanesi ve Cebeci Kalp Merkezi Ekokardiyografi Personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama, ağabeylerime ve ablama çok teşekkür ederim.

Hayatı birlikte paylaştığım, eşim olduğu için gurur duyduğum Naileciğim'e, ve de evimizin neşe ve güç kaynağı birtanecik oğlum Denize'e …..

.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay ..... **i**
Önsöz ve Teşekkür ..... **ii**
İçindekiler ..... **iii**
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini ..... **v**
Şekiller Dizini ..... **vi**
Tablolar Dizini ..... **vii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Aort Kapağın Anatomisi 3
2.2. Aort Darlığının Etyolojisi 6
2.3. Aort Darlığın Patolojisi 8
2.4.Aort Darlığın Patofizyolojisi 10
2.5. Doğal Seyir ve Semptomlar 13
2.6. Aort Darlığında Klinik Bulgular. 15
2.7. Aort Darlığında Fiziki Bulgular. 16
2.8. Aort Darlığında Labaratuvar Bulguları 18
2.8.1. Elektrokardiyografi 18
2.9.2. Telekardiyografi 18
2.9. Aort DarlığınınEkokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi. 19
2.9.1. Aort Darlığının Ekokardiyografi ile Takibi 19
2.9.2. Aort darlığında Ekokardiyografinin Amacı 19
2.9.3. Kapak Anatomisinin Tanımlanması 20
2.9.4.Aort Darlığının Ciddiyetinin Belirlenmesi 22
2.9.5. Aort Darlığında Sol Ventrikül Cevabı – Sol Ventrikül Yapısı ve Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 24
2.10. Aort darlığının Tedavisi 25
2.10.1. Aort Darlığında Tıbbi Tedavi 25
2.10.2. Aort darlığında Cerrahi Tedavi 25
2.10.3. Trans-kateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ) 27
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER **28**

3.1. Hasta Populasyonu 28
3.2. Klinik ve Biyokimyasal Veriler…… 28
3.3. Ekokardiyografik Ölçüm ve Veriler 29
3.3.1.Doppler Ekokardiyografi ile Aort Darlığının Cididiyetinin Hesap 30
3.3.2. Mitral Kapak Skoru Hesaplanması.....31
3.3.3. Toplam Kapak Skoru Hesaplanması 32
3.3.4. Kapak Yetersizkiklerinin Değerlendirilmesi 34
3.4. Verilerin İstatiksel Analizi…….. 34
4. SONUÇLAR 35
4.1. Hastaların genel özellikleri 35
4.2. Romatizmal AD hastalarının klinik ve biyokimyasal özelikleri.....35
4.3. Romatizmal AD hastalarının ekokardyografik özellikleri.....35
4.4. Romatizmal AD'nın progresyon hızı ve progresyon üzerine etkili faktörler39
4.5. Dejeneratif AD hastalarının klinik ve biyokimyasal özelikleri 41
4.6. Dejeneratif AD hastalarının ekokardyografik özellikleri 42
4.7. DejeneratifAD progresyon hızı ve progresyon üzerine etkili faktörler……42
5. TARTIŞMA.....45
ÖZET 54
SUMMARY 56
KAYNAKLAR.....58

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AD	Aort Darlığı
AKA	Aort Kapak Alanı
AY	Aort Yetmezliği
EKG	Elektrokardiyografi
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
GFR	Glomerül Filtrasyon Hızı
I*QR*	İnterquartile Range
IVGZ	İzovolumetrik Gevşeme Zamanı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MKA	Mitral Kapak Alanı
MY	Mitral Yetmezliği
NHYA	Newyork Kalp Cemiyeti Sınıfı
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
SolV	Sol Ventrikül
SVÇY	Sol Ventrikül Çıkış Yolu
TD	Triküspit Darlığı
TY	Triküspit Yetmezliği
TAVİ	Trans-kateter Aort Kapak İmplantasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Aort kapağının aortik taraftan görünümü.....3
Şekil 2.2: Açık aort kapaklarında kapakçıkların görünümü 4
Şekil 2.3: Aort kapakçıklarındaki deliklerin görünümü 5
Şekil 2.4: Aort kapaklarının yapısı.....6
Şekil 2.5: Aort kapakçıklarının makroskopik görünümü 7
Şekil 2.6: Dejeneratif AD'nın oluşum mekanizması.....9
Şekil 2.7: Dejeneratif AD'nın mikroskopik görüntüsü……9
Şekil 2.8: Dejeneratif AD'nın patofizyolojisi 13
Şekil 2.9: Dejeneratif AD'nın parasternal uzun eksen ekokardiyografik görüntüsü 20
Şekil 2.10: Dejeneratif AD'nın apikal 5 boşluk ekokardiyografik görüntüsü.....21
Şekil 2.11: Dejeneratif AD'nın parasternal kısa eksen ekokardiyografik görüntüsü.....21
Şekil 2.12: Dejeneratif AD'nın apikal 3 boşluk ekokardiyografik görüntüsü … 21
Şekil 3.1: Ekokardiyografik apikal 5 boşluk görüntüsünden maksimal transaortik gradientin hesaplanması.....29
Şekil 3.2: Ekokardiyografik apikal 5 bışluk görüntüsünden ortalama transaortik gradientin hesaplanması 30

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Aort Darlığının etyolojisi.....7
Tablo 2.2: Aort kapak replasman endikasyonları 26
Tablo 3.1: Aort darlığının ağırlık derecesine göre sınıflandırılması.....31
Tablo 3.2: Ekokardiyografik Mitral Kapak Skoru Belirleyicileri 32
Tablo 3.3: Transtorasik Aort ve Triküspit Kapak Skorları 33
Tablo 4.1: Aort darlıklı hastaların genel özellikleri. 36
Tablo 4.2: Romatizmal ve dejeneratif aort darlıklı hastaların başlangıç ve son kontrol ekokariyografik özellikleri.....37
Tablo 4.3: Romatizmal aort darlıklı hastaların başlangıç ve son kontrol ekokariyografik verileri 38
Tablo 4.4: Başlangıç ve son kontrol aort kapak skorlarına göre hasta sıklığı. 38
Tablo 4.5: Başlangıç ve son kontrol toplam kapak skorlarına göre hasta sıklığı .39
Tablo 4.6: Romatizmal AD'nin ciddiyetini gösteren ölçütlerin başlangıç ve son kontroldeki değerleri…….. 40
Tablo 4.7: Romatizmal AD'nin ciddiyetini gösteren ölçütlerin yıllık ilerleme hızı…….40
Tablo 4.8: Romatizmal AD'de progresyonu etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi 41
Tablo 4.9: Dejeneratif AD'nin ciddiyetini gösteren ölçütlerin başlangıç ve son kontroldeki değerleri…….. 42
Tablo 4.10: Dejeneratif AD'nin ciddiyetini gösteren ölçütlerin yıllık ilerleme hızı…….43
Tablo 4.11: Romatizmal AD'de progresyonu etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi 44

1.GİRİŞ

Aort darlığı (AD) en sık görülen kalp kapak hastalığı olup sıklığı yaşlı nüfusun artışı ile birlikte gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır (1,2). Valvüler aort darlığı romatizmal kalp hastalığı, konjenital biküspit, üniküspit aort kapağı ve aort kapağının dejeneratif kalsifikasyonu ile gelişebilir. Dejeneratif aort darlığı oldukça sık rastlanan bir durum olup 65 yaş üstü populasyonda %21-26, 85 yaş üstü populasyonda ise %48 sıklıkta görülmektedir (2,3). Romatizmal AD, sıklığı azalmış olmakla birlikte, AD nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Romatizmal aort darlığında diğer kapakların, özellikle mitral kapağın tutulumu da seyrek olmayarak görülmektedir (1-4).

Dejeneratif aort darlığında ateroskleroz fizyopatolojisinde görülen bazı fizyopatolojik süreçler dikkat çekicidir. Bunlar arasında kronik inflamasyon, lipid birikimi, hücre dışı matriksin yeniden biçimlenmesi, fibrozis ve kalsiyum birikimi sayılabilir. Dejeneratif AD'nin oluşma ve ilerleme mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit düzeylerinin yüksekliği; yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinin düşüklüğü; erkek cinsiyet; sigara kullanımı; hipertansiyon; diyabet gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin AD gelişimi ve ilerleme sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6).

Romatizmal AD'de yaprakçıklarda kalınlaşma, fibrozis, kalsifikasyon ve en önemlisi yaprakların komissur bölgelerinde füzyon gelişir. Romatizmal AD oluşumuna neden olan bu değişiklikler on yıllar içinde gelişir (7). Romatizmal hastalık tekrarlayan alevlenme ve remisyon periyodları ile karekterizedir. Birbirini izleyen kardit atakları sonucunda oluşan fibröz doku birikimi kapaklarda bu tip değişikliklere neden olarak progresyonuna yol açar (8,9). Ancak romatizmal aort darlığının progresyon hızı ve progresyonunu etkileyen faktörler ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır.

Normal bir aort kapağın açık iken yaklaşık olarak alanı 3-4 cm^2' dir. Aort kapak alanı (AKA) 1.0-1.2 cm^2'nin altına inmeden genellikle hemodinamik bozukluklar meydana gelmez (10). AD yavaş progresyon gösteren bir hastalık olduğu için hastalar yıllarca asemptomatik kalabilir. Bu nedenle rutin klinik muayene

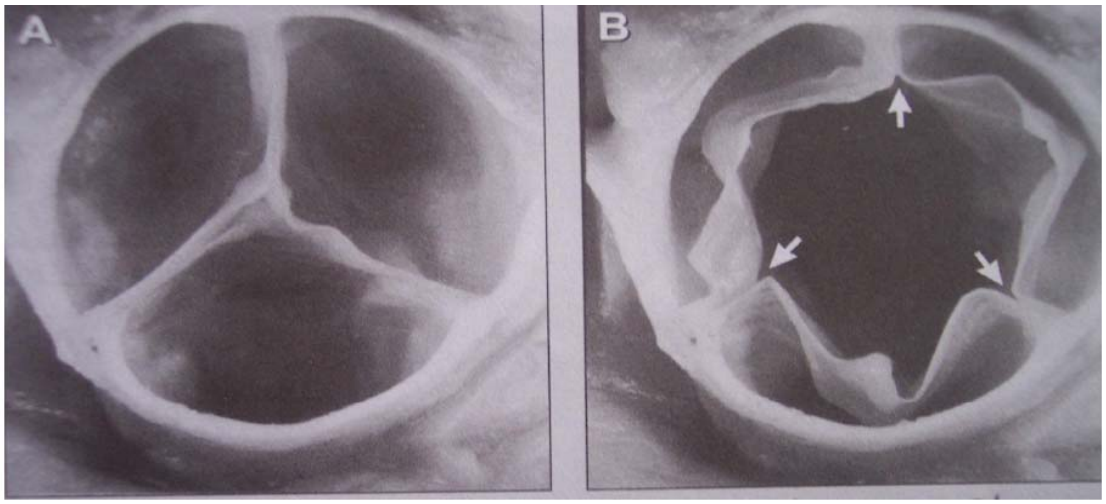
sırasında tesadüfen tanı konulan hastalar olabilmektedir. Semptomların başlangıcı, hastalığın gidişinde dönüm noktası sayılabilir çünkü semptomatik hastaların prognozu cerrahi tedavi yapılmadığında oldukça kötüdür (11).

Aort darlığının progresyon hızı ve bunu etkileyen faktörlerin bilinmesi, gerek hangi hastaların hangi sıklıklarla değerlendirilmesi gerektiğini ve gerekse progresyon hızını etkileyen kontrol edilebilir risk faktörleri varsa bu faktörlere yönelik tedavi yaklaşımlarıyla ilerleme hızının yavaşlatılmasını sağlaması açısından önemlidir. Dejeneratif aort darlığında bu konuda yapılmış araştırmalar mevcut olmasına rağmen romatizmal aort darlığındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Romatizmal kapak hastalıklarının progresyonunun ülkelere göre değişiklik gösterebileceği de bilinmektedir (12). Ülkemizde bildiğimiz kadarıyla bu konu ile ilgili bir araştırma bulunmamaktadır. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada romatizmal ve dejeneratif orta ve ciddi aort darlığı olan hastalarda, aort darlığının ekokardiyografik olarak yıllık progresyon hızının hesaplanması ve progresyon hızını belirleyen ekokardiyografik, demografik ve klinik parametrelerin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

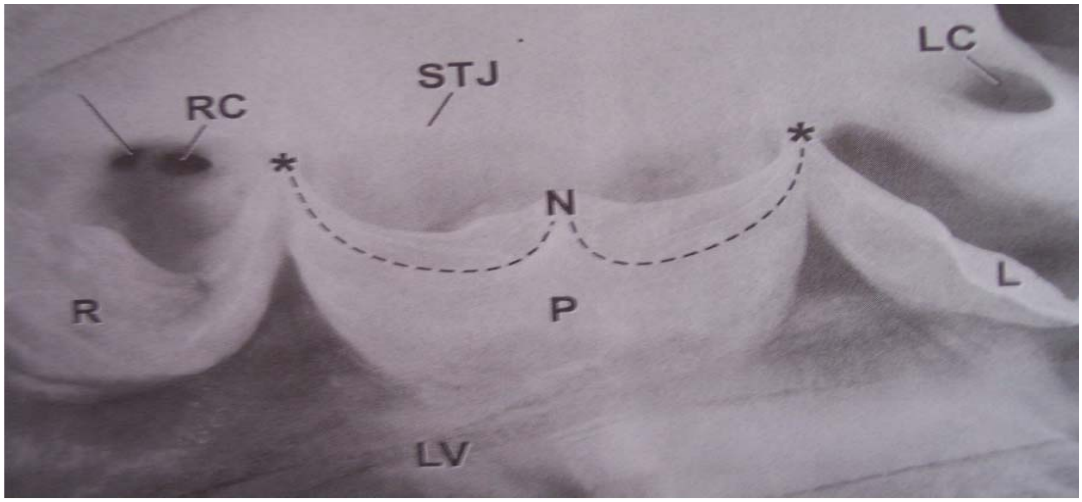
2.1. Aort Kapağının Anatomisi:

Aort kapağı pulmoner kapak gibi üç yapıdan oluşur: anulus, kapakçıklar ve komissürler. Mitral ve triküspit kapağın aksine her iki semilunar kapağın korda tendinea ya da papiller kas gibi tensor aparatusu yoktur. Komissürler kapakçıkların birleşim yerlerinde, uzun, tepecikli boşluklar oluşturur **(Şekil 2.1 ve şekil 2.2).** Çıkan aortanın sinüs ve tubuler yapılarını birbirinden ayıran çıkıntıya sinotubular bileşke (sinotubular junction) denir ve burası komissürlerle aynı seviyede bulunur (13) **(Şekil 2.2).** Aortik kapağın fonksiyonel orifisi sinotubular bileşkede veya sinotubular bileşkenin proksimalinde olabilir (14).



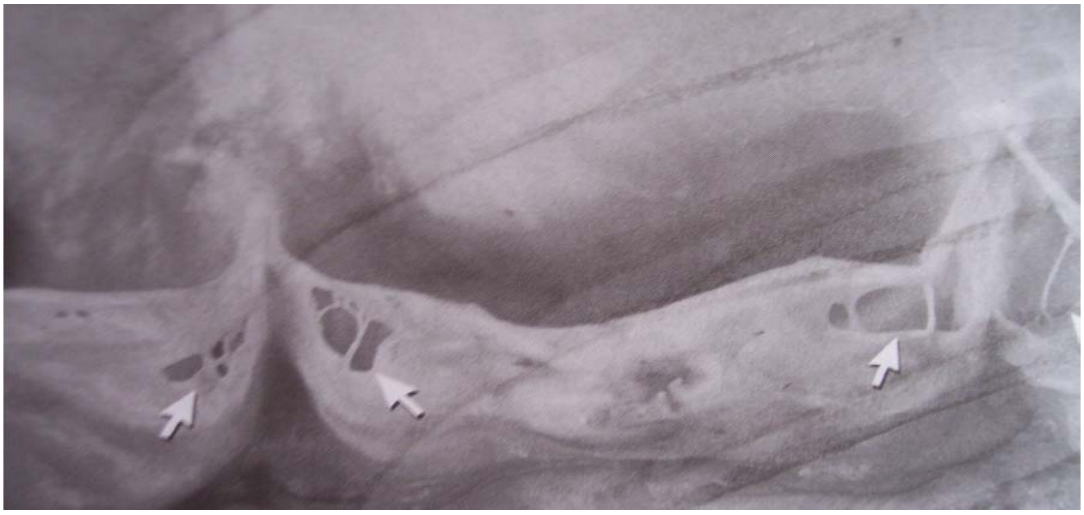
Şekil 2.1: Aort kapağının aortik taraftan görülen kapalı (A) ve açık (B) görüntüsü. Semilunar kapaklar cep şeklindedir. Oklar üç komissürü göstermektedir. Kapanma kenarının uzunluğunun, iki komissürü birleştiren hayali doğrunun uzunluğundan fazla olduğu görülmektedir (13).

.



Şekil 2.2: Açılmış bir aort kapağında sağ, sol ve arka kapakçıklar görülmektedir. Kapanma kenarı kesik çizgilerle gösterilmiştir. Her kapakçığın serbest kenarı ile kapanma kenarı arasında iki adet lunar bölge bulunur. Lunar bölgeler kapak kapanması sırasında kapakçıkların birbirleriyle temas ettiği bölgelerdir. Komissürler (*), sinotubular junction (STJ) ile aynı seviyede bulunurlar. Conus, koroner ostium konusu; LC: sol koroner ostium, LV: sol ventrikül, N: Arantius'un nodülü, RC: sağ koroner ostium (14)

Yarım ay (semilunar) şeklindeki her üç aort kapakçığı cep şeklinde avasküler doku fleplerini oluştururlar. İnsanların sadece %10'unda her üç kapakçık aynı büyüklükte, 2/3' ünde ise sağ ve posterior (nonkoroner) kapakçık sol kapakçıktan daha büyüktür (15). Her kapakçığın serbest kenarının hemen aşağısında kapanma kenarı bulunur **(Şekil 2.2).** Her kapakçığın kapanma kenarı ile serbest kenarı kapakçığın merkezinde birleşerek Arantius nodülü adı verilen küçük fibröz tepeciği oluşturur **(Şekil 2.2).** Nodülün her iki tarafında, serbest kenar ile kapanma kenarı arasında hilal şeklinde bir alan oluşur ki buraya lunula denir. Lunula, kapak kapanması sırasında kapakçıkların birbirlerine temas ettikleri yerlerdir. Yaşlanma ile birlikte lunulaların özellikle komissür yakınlarındaki bölgelerinde delikler (lunular fenestrasyon) oluşur. Yaş ilerledikçe deliklerin sayısı ve büyüklüğü artar (14) **(şekil 2.3).** Delikler yerleşim olarak kapanma kenarının distalinde olduğu için ender olarak kaçağa sebep olurlar (15). Kapakçıklara yukarıdan bakıldığında her kapakçığın kapanma kenarının uzunluğunun o kapakçığın iki komissürünü birleştiren doğrunun uzunluğundan fazla olduğu görülür **(Şekil 2.1).** Bu ekstra kapakçık dokusu kapağın stenotik olmayan açılması ve regürjitasyon yapmayan kapanması için gereklidir (14).



Şekil 2.3: Aort kapakçıklarındaki delikler (oklar), komissürlerin yakınında bulunan lunar bölgede görülmektedir. Bu, yaşa bağlı dejeneratif bir bulgudur ve normalde genellikle aort kapak kaçağına sebep olmaz (14)

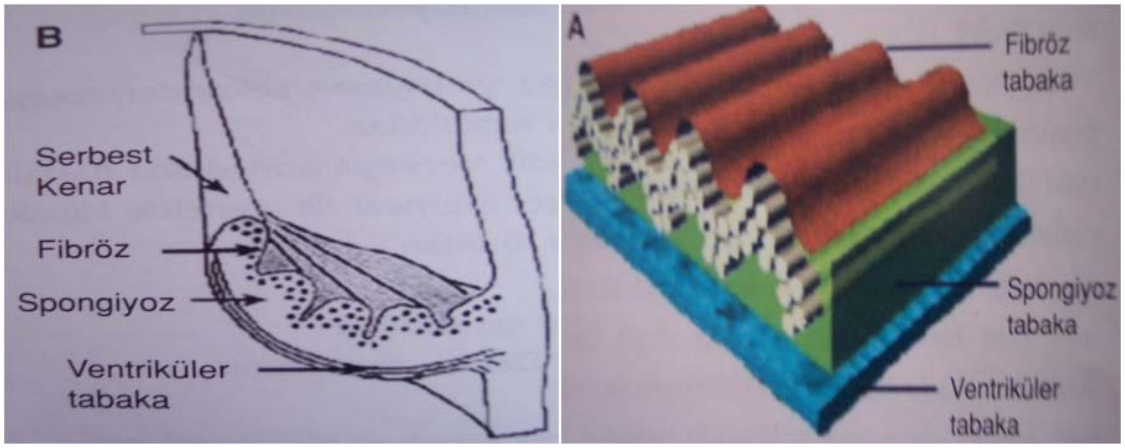
Normalde aortik kapak anulusunun çapı asendan aortanın sinotubular bileşkedeki çapına eşittir (16). Biküspid kapağı olan veya diğer konjenital aort kapak hastalığı olan erişkinlerde anulusun çapı genelde büyümüştür. Tam tersine santral aort kaçağı olan ve kapakçıkları normal olan hastalarda sinotubular bileşkede genişleme görülür (16). Bunlar aort kapak replasmanı yapılacak hastalar hakkında bilinmesi gereken önemli anatomik detaylardır.

Romatizmal kapak hastalığı gibi komissüral füzyonu olan hastalarda veya fibrözis ya da kalsifikasyon sebebiyle kapakçık hareketleri kısıtlanmış olanlarda aort stenozu oluşabilir (11). Diğer taraftan kapakçık boyutlarının küçüldüğü romatizmal kapak hastalığı veya aort kökünün genişlemesine sebep olan hastalıklar aort regürjitasyonuna sebep olabilirler.

Sağ ve posterior aortik kapakçığın arasındaki komissür, membranöz septumu örter ve triküspid kapağın ön ve septal kapakçıkları arasındaki komissürle temas eder. Sağ ve sol aortik kapakçık arasındaki komissür, pulmoner eşdeğeri olan komissürle temas eder ve infundibular septumu örter. Sol ve arka kapakçık arasındaki komissürdeki intervalvüler fibroza aort kapağını mitral kapağın ön kapakçığı ile birleştirir (13,14). Aort kapak replasmanında ön mitral kapakçık, sol dal ileti demeti ya da koroner ostium hasar görebilir (14). Aort kapağın enfektif

endokarditinde anüler abseler komşu dokulara yayılarak diğer kapakların endokarditine, septal tutulum yaparak ileti bozukluklarına, aortoatriyal, aortopulmoner arter ya da aortoventriküler fistüllere, perikardite ya da ölümcül hemoperikardiyuma sebep olabilir (13).

Aort kapağının ventrikül ve aortik yüzü endotelle örtülüdür. Bunun altında üç tabaka vardır; fibrosa, spongiosa ve ventrikülaris **(Şekil 2.4).** Kapakçıkların aort yüzeyinde bulanan fibröz tabaka kollajen lifleri ve fibroblastlardan oluşur. Kapağın sertliğini fibroza tabakası sağlar, Spongiosa tabakası kapağın 1/3 proksimal tarafını yapar ve gevşek bağ dokusundan oluşur (17). Kapakçıklara esneklik ve plastisite sağlar. Kapakçıkların ventrikül yüzünde bulunan ventrikülaris tabakası elastik liflerden oluşur. Spontan olarak kapakçıkların diyastol esnasında uzamasını ve sistol esnasında elastik recoilini sağlar.



Şekil 2.4: Aort kapağının yapısı. A: Kollajen fibrillerin ve tabakaların dizilişi, B: Aort kapağı oluşturan tabakaların yandan görünüşü. Daha fazla basınca maruz kalan bölgelerde fibröz tabaka hakim durumdadır (18)

2.2. Aort Darlığının Etyolojisi

AD'nin en sık sebepleri konjenital, romatizmal ve kalsifik (dejeneratif) nedenlerdir **(Tablo 2.1).** Kalsifik aort darlığı genellikle yaşlı hastalarda görülen kalp kapak hastalığıdır (19). Son veriler dejeneratif/kalsifik aort darlığının kapakta bulunan antijenlere karşı gelişen bir immün reaksiyonu temsil ettiğini (20) ve ateroskleroza benzer mekanizmalarla oluştuğunu **(şekil 2.5)** göstermektedir (21).

I. Konjenital

II. Edinsel:

A. Romatizmal

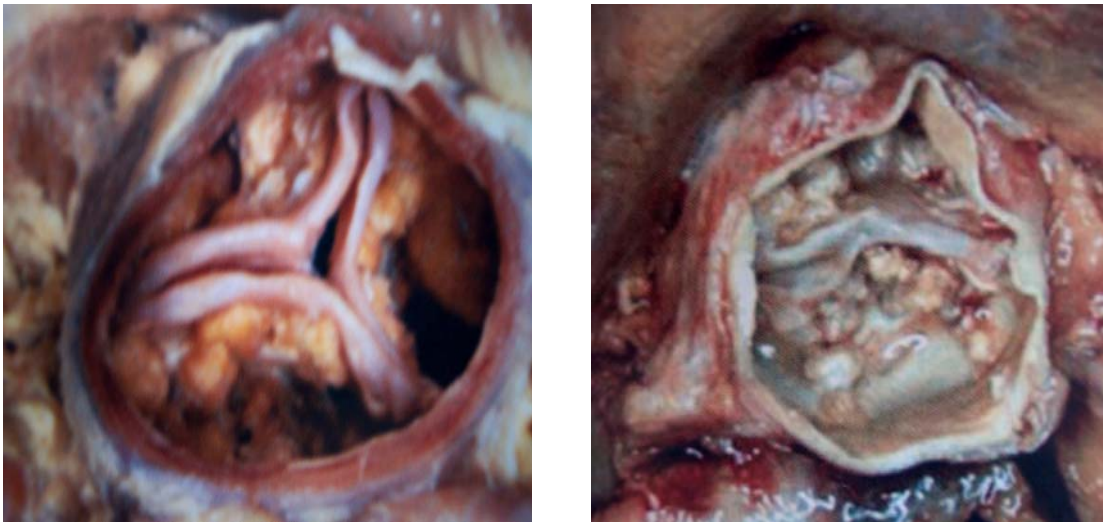
B. Kalsifik

C. Nadir Sebepler:

1. Obstrüktif enfektif vejetasyonlar
2. Homozigot tip II hiperlipidemi
3. Kemigin Paget hastalıgı
4. Sistemik lupus eritematozus
5. Romatoid tutulum
6. Okronozis (alkaptonüri)
7. Radyoaktif ısın maruziyeti

Tablo2.1: Aort Darlığının Etyolojisi

A **B**



Şekil 2.5: A: Dejeneratif aort darlığında, yaprakçıkların bazalini tutarak uca doğru ilerleyen ve komissüral füzyon olmadan (romatizmal aort darlığının aksine) yaprakçıkların hareketini kısıtlayan kalsifikasyon mevcuttur. B: İleri derecede kalsifik iki yaprakçıklı aort kapağın makroskopik görüntüsü (*18*)

Aortik skleroz aort darlığından farklı olarak gradient artışı olmadan aort kapağının kalınlaşması ve kalsifikasyonu ile oluşur. Hem yaşa bağlı aort sklerozu hem de kalsifik darlık sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi geleneksel

ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkilidir. Yaşa bağlı aort sklerozu kardiyovasküler ölüm ve miyokart infarktüsü riskinde artış ile ilişkilidir ve aort darlığına ilerleyebilir. (22)

Biküspit aort kapağı populasyonun %1-2'sinde bulunur ve erkeklerde daha sık görülür. Etkilenenlerin 1. derece yakınlarının %9'unda biküspit aort kapağı görülür. Darlığa ve/veya yetmezliğe sebep olabilirler. Nadiren erken yaşlarda ciddi darlık gelişebilir, fakat genellikle beşinci ve altıncı dekada kadar ciddi darlık oluşmaz. Biküspit aort kapağı, hastaların az bir kısmında aort koarktasyonu, aort kökü dilatasyonu ve aort disseksiyonu eğilimi ile ilişkilidir.(22)

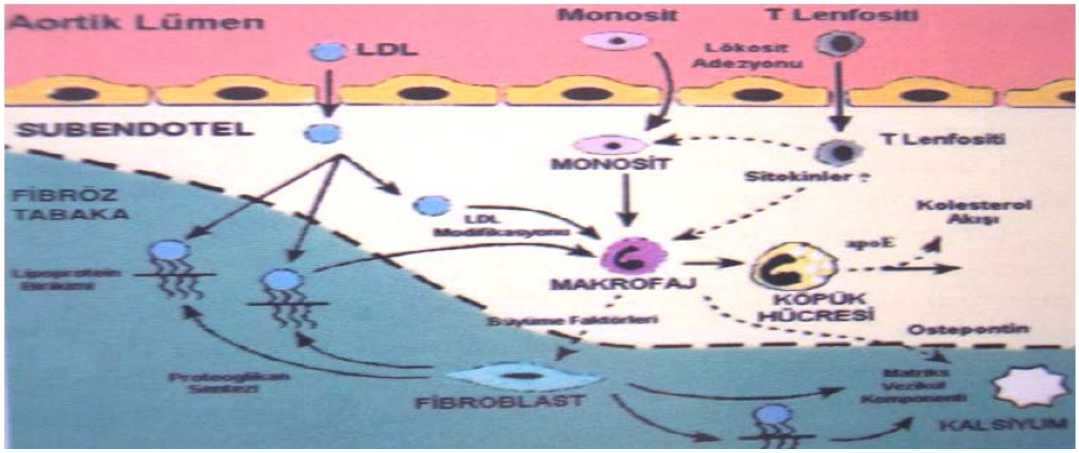
Romatizmal AD, sıklığı azalmış olmakla birlikte, aort darlığının nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Komissür füzyonu, kapakçıkların kalınlaşması, sertleşmesi, deformasyon ve kalsifikasyonu ile karakterizedir. Romatizmal aort darlığında diğer kapakların, özellikle mitral kapağın tutulumu da görülebilir (22,33).

AD'nin nadir nedenlerinden biri enfektif endokardite bağlı büyük vegetasyon varlığıdır. Bu durum fungal endokarditte daha sık görülür. Aterosklerotik AD en sık şiddetli hiperkolesterolemisi olan çocuklar ve genç erişkinlerde bulunur (22, 34). Kemiğin Paget hastalığı (25), son evre böbrek yetersizliği (26), sistemik lupus eritamatozus, romatoid tutulum, okronozis (27) ve radyasyon maruziyeti AD' nin diğer nadir sebeplerini oluşturur.

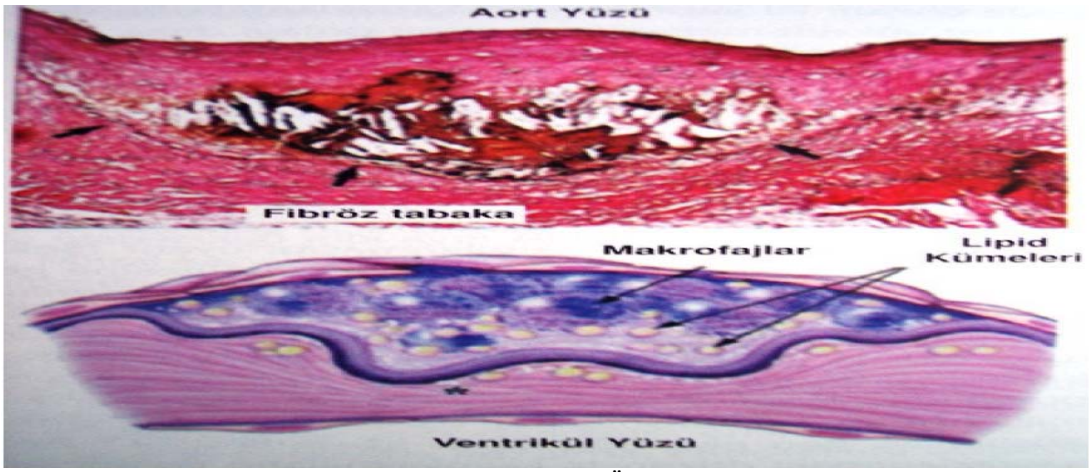
2.3. Aort Darlığının Patolojisi:

Konjenital AD'de kapak uniküspid, biküspid veya triküspid yapıda olabilir (28). Onbeş yaşın altındaki hastalarda stenotik kapakların yüzde 80'inden çoğu ya uniküspid ya da biküspiddir ve yüzde 15-20'si triküspiddir. Onbeş - 65 yaş arasındaki hastalarda yüzde 60'ı biküspid, %10'u uniküspid ve %25-30'u triküspiddir. Altmış beş yaşın üstündeki hastalarda kapakların %90'ı triküspid ve geri kalanı biküspiddir. Uniküspid kapaklar infantlık döneminde şiddetli obstrüksiyona sebep olur ve bir yaşın altındaki çocuklarda fatal valvuler AD'nin en sık bulunan malformasyonudur (30). Konjenital biküspid kapaklar yaşamın ilk birkaç yılından sonra sol ventrikül (SolV) dışa akımında şiddetli obstrüksiyon oluşturabilir (30). Kapak anormalliği türbülans akım oluşturur ve bu akım kapakçıklarda travmaya

sebep olarak kapakta fibrozis, sertlik ve kalsifikasyona yol açar. Konjenital anormal triküspid aort kapağında küspislerin boyutları eşit değildir ve bir dereceye kadar komissüral füzyon vardır ve ergeç SolV dışa akım obstrüksiyonuna sebep olur. Kalsifik AD'de erken değişiklikler olarak; kronik enflamatuar infiltrasyon (makrofajlar ve T lenfositler), lezyonda ve komşu fibrozada lipid birikimi ve fibrozanın kollajen ve elastinle kalınlaşması görülür (21) **(Şekil 2.6, Şekil 2.7).** Bu hastalarda koroner ateroskleroz risk faktörlerinin insidansı yüksek bulunmuştur (31).



Şekil 2.6: Dejeneratif aort darlığının şematize edilmiş oluşum mekanizması. Dejeneratif aort darlığı oluşumunda ateroskleroz patogenezi ile benzerlikler görülmektedir (18)



Şekil 2.7: Dejeneratif aort darlığının mikroskopisi. Üstteki şekilde oklar endotel açıklığını ve subendotel lipid kümelerini göstermektedir. Altaki şekilde görülen "*" işareti fibröz tabakadaki kalsiyum birikimlerini göstermektedir (18)

Romatizmal AD komissürler ve yaprakçıkların adezyon ve füzyonundan kaynaklanır. Kapakçıklar ve kapak halkası vaskülarizasyona uğrar ve küspislerde retraksiyon ve sertleşmeye yol açar. Kalsifikasyon oluşur ve aort kapağı orifisi küçük üçgensi veya yuvarlak bir açıklığa dönüşür ve stenotik olması yanında sıklıkla regürjitandır. Ayrıca, mitral kapak tutulumu ve miyokardda Aschoff nodüllerinin varlığı gibi romatizmal hastalığın diğer bulguları da görülebilir.

Romatoid AD çok nadirdir ve kapakçıkların kalınlaşması ve aortun proksimal kısmının tutulumundan kaynaklanır.

Hiperkolesteroleminin şiddetli formunda lipid birikimleri yalnızca aort duvarında oluşmayıp ayrıca aort kapağında da oluşur ve bazen AD'ına yol açar.

AD'de konsantrik SolV hipertrofisi görülür (32). Hipertrofiye uğramış kalp kası hücreleri genişler ve transvers çapları 15-70 mikronmetre aralığındadır (normali 10-15 μm). Bağ dokusunda bir artış vardır (33-35) ve interstisyel dokuda değişken miktarlarda fibroz doku (kollajen fibrilleri) vardır. AD'de kalp kası hücrelerinde dejenerasyon genellikle görülmez. Ciddi AD'de miyokardiyal yapıdaki değişiklikler nadiren büyük nükleusları, miyofibril kaybını, mitokondri birikimini, kontraktil materyal içermeyen geniş sitoplazmik alanları ve interstisyel alanda fibroblastlar ve kollajen liflerinin proliferasyonunu içerir (36) . Bu ultra-strüktürel değişiklikler hastalığın geç döneminde oluşan SolV sistolik disfonksiyonunu açıklayabilir. Otopside özenle araştırılırsa kalsifik AD'da genellikle subklinik kalsifik emboli bulunur.

2.4. Aort Darlığının Patofizyolojisi :

İnsanlarda ölçülebilir bir gradient saptanabilmesi için AKA'nın normalin yaklaşık yüzde 50'si kadar azalması gerekir (37). Sol ventrikül ve çıkan aorta arasında bir basınç gradienti geliştiği zaman SolV basıncı yükselir. SolV basıncı arttıkça ventrikül duvar gerilimi de artar ve kalp hipertrofiye uğrayarak duvar gerilimini normalleştirir. AD yavaş geliştiğinden hipertrofi intraventriküler basınç artışıyla orantılı olarak gelişir ve miyokardiyal gerilim normal kalır (38). Yani kalbin SolV çıkış yolu obstrüksiyonu ile başa çıkabilmek için kullandığı major kompansatuvar mekanizma ventrikül hipertrofisidir. AD'de çıkış yolundaki

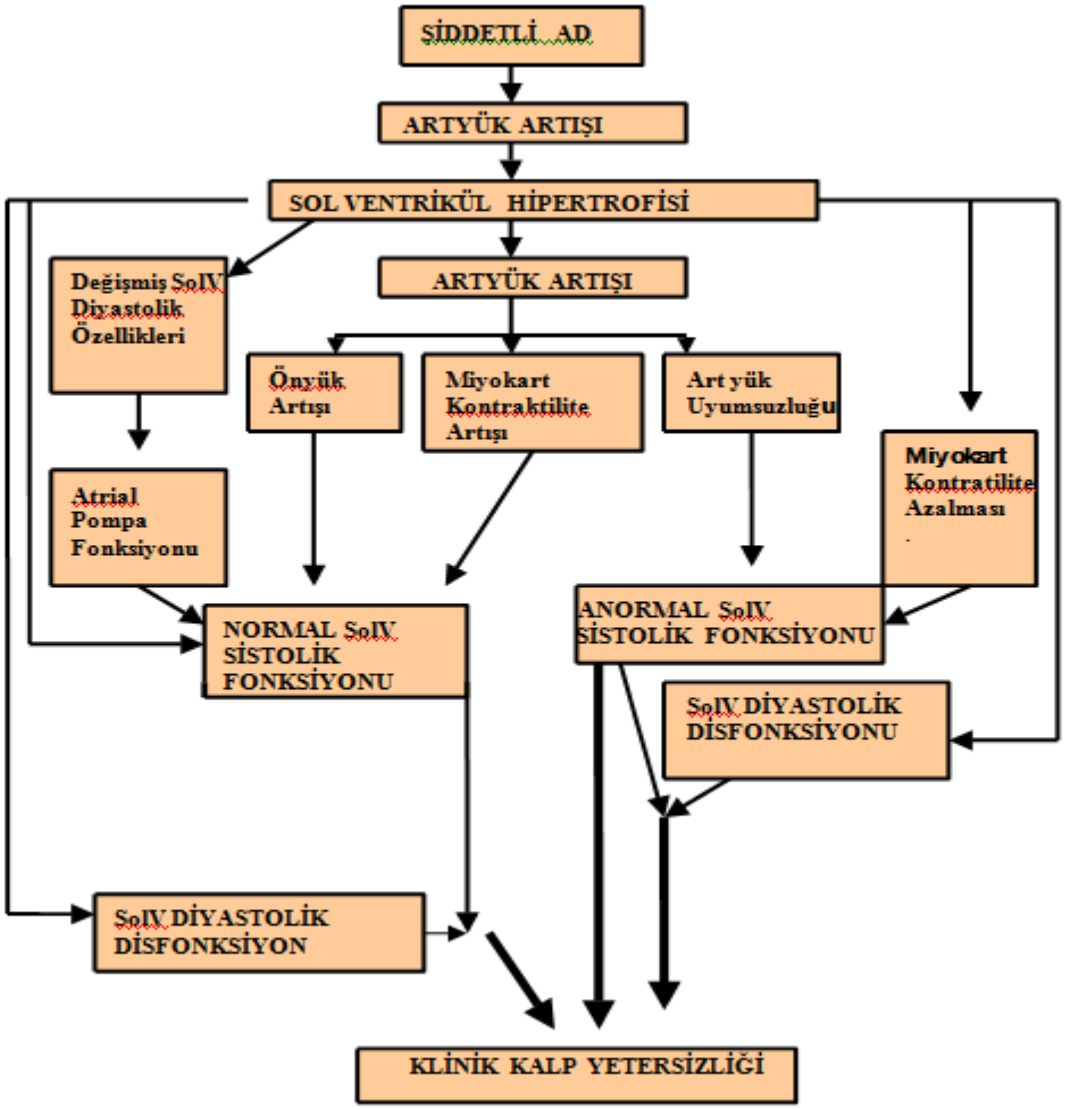
obtrüksiyon uzun dönemde yavaş yavaş gelişir. Bu nedenle kronik aort darlığında SolV boşalması, aortik kapak üzerinde büyük basınç gradienti varlığına rağmen uzun yıllar boyunca kalp debisinde azalma ve SolV'de genişlemeye neden olmaksızın devam ettirilir. Kapak replasmanı geçiren şiddetli AD hastalarında SolV kitlesi ortalama 229g/m^2 bulunmuştur. (normali 105g/m^2) (36); otopside 1000 grama kadar sol ventriküllerin olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte SolV hacmi normal aralıktadır (36).

AD'nin neden olduğu sistolik duvar geriliminin artması sarkomerlerde paralel artışa ve miyokart hipertrofisine neden olur. Basınçdaki bu artışı kompanse etmek için yeterli hipertrofinin olması pik sistolik duvar gerilimini normale döndürür. Ancak bu durum aort darlığının yavaş geliştiği durumda geçerlidir. AD olan hastalarda duvar gerilimi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında ters bir ilişki vardır.(39) duvarstresi normal kaldığı sürece ejeksiyon fraksiyonu korunur. Miyokardın hipertorfiye yanıtı yetersiz ise ve duvar kalınlaşması intrakaviter basınç artışı ile orantısız ise duvar gerilimi giderek artar. Yüksek artyük ejeksiyon fraksiyonun düşmesine neden olur. (40).

Aort darlığında konsantrik hipertorfinin gelişmesi başlangıçta faydalı bir adaptasyon mekanizmasıdır. Ancal olumsuz etkileri de beraberinde getirir. (41-46). SolV duvar kalınlığında artış nedeni ile, hipertrofik ventrikülün dolumuna direnç oluşturması, ventrikülün kompliyasında azalma, bozulmuş miyokard relaksasyonunu ve hipertrofiye miyokardda yapısal değişikliklerin kombinasyonu sonucu SolV diyastolik fonksiyonları bozulır.(44). Sonuç olarak SolV diyastol sonu basıncı yükselir. Bu durumda güçlü atriyal kontraksiyon ile sol ventrikül dolumu sağlanır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı, eş zamanlı ortalama sol atrium basıncında artış olmadan yüksek kalır. (atriyal destek pompa fonksiyonu) (45-46). Sol atriyumun güçlü pompa fonksiyonu, pulmoner yatakta konjesyona neden olcak şekilde polmuner ven ve kapliller basıncın artmasına engel olur. Sonuç olarak atriyal kontraksiyon AD olan hastalar için büyük önem taşır. Etkin atryial kontraksiyonun atriyal fibrilasyon veya atriyoventriküler disosiyasyon nedeni ile bozulması, ortalama sol atriyum basıncının artmasına ve kardiyak debide azalmaya sebeb olarak klinik tabloda kötüleşmeye neden olabilir. Şiddetli SolV hipertrofisi olan hastalar SolV sistolik pompa fonksiyonu normal olsa bile klinik kalp yetersizliği sendromu

(paroksismal noktürnal dispne, ortopne ve hatta pulmoner ödem) oluşturabilen SolV diyastolik disfonksiyonu gösterebilirler (39) **(şekil 2.8).**

Konsantrik hipertorfinin diğer olumsuz etkisi de; hipertrofi gelişmiş her gram miyokart dokusuna gelen kan akımını azaltmasıdır. Koroner damarların perfüzyonun aortanın diyastolik basıncı ile SolV diyastol sonu arasındaki basınç belirler (47). Hipertorfinin tetiklediği SolV diyastol sonu basıncının artması koroner perfüzyon basıncını azaltır. Ek olarak SolV art yükte artış ve sistolik ejeksiyon zamanının uzaması nedeniyle miyokard oksijen ihtiyacı artar (49). Şiddetli SolV hipertrofisi nedeniyle total koroner kan akımı artar; ancak 100g SolV kitlesi başına düşen koroner kan akımı azalır (50). Sonuçta dinlenme sırasında subendokarda giden kan akımı göreceli olarak yetersiz hale geldiğinden (51); ve koroner vazodilatör rezervi azaldığından (52) egzersiz sırasında artan ihtiyacı karşılamak güçleşir. Bu hastalarda ayrıca koroner perfüzyon basıncının azalması ve hipertrofiye uğramış miyokardın intramural arterlere bası yapması nedeniyle koroner kan akımı azalır. Sonuç olarak hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) yokluğunda bile klasik angina pektoris oluşabilir. Ateroskleroza bağlı eşlik eden tıkayıcı KAH miyokard oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizliği daha da arttırır.



Şekil 2.8: Şekilde şiddetli AD'nın patofizyolojisinin bazı yönleri görülmekte (39).(metne bkz.) Kalp AD'na hipertrofi ile yanıt verir SV sistolik pompa fonksiyonu normal kalır SV hipertrofisi SV diyastolik özelliklerini değiştirebilir. Sonuçta SolVdiyastol-sonu basıncı yükselir; fakat güçlü atriyum kontraksiyonu, gereken SolV dolumunu ve lif uzunluğunu sağlar. (48).

2.5. Doğal Seyir ve Semptomlar:

Normal bir aort kapağın alanı yaklaşık olarak alanı 3-4 cm^{2}' dir. AKA 1.0-1.2 cm2'den küçük olan kadar hemodinamik bozukluklar meydana gelmez. AKA 1.5-2 cm2, ortalama transaortik basınç gradiyenti <25 mmHg, aort jet hızı <3m/s olursa

aort darlığı derecesi hafif olarak değerlendirilir. Orta dereceli aort darlığında, AKA 1.0-1.5 cm arasında, ortalama transaortik basınç gradiyenti 25-40 mmHg arasında, aort jet hızı 3.0-4.0 m/s arasındadır. Ciddi derecede aort darlığında, AKA <1cm, ortalama transaortik basınç gradiyenti >40mmHg ve aort jet hızı >4m/s'dir (4). Dejeneratif AD'de kalp kateterizasyonu ile yapılan çalışmalarda kapak alanının yılda 0,1-0,3cm2 azaldığını, sistolik basınç gradientinin ise 10-15 mmHg arttığı gösterilmiştir (53-56). Ancak bu çalışmalarda hastaların yarısından fazlasında 3 ile 9 yıllık izlem boyunca çok az progresyon olmuş veya hiç ilerleme gözlenmemiştir. Doppler ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda benzer veriler elde edilmiştir. Bazı hastalarda yıllık 10-15 mmHg gradient artışı ve kapak alanında belirgin azalma olurken bazılarında çok az ilerleme olmuş veya hiç ilerleme gösterilememiştir(57-58). Dejeneratif AD olan hastalarda darlığın ilerleme hızının konjenital ve romatizmal AD olan hastalara göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir (54,59). Bu çalışmaları sayısı az, verileri sınırlı, az sayıda hasta grubunu içermekte ve bu nedenle sonuçları güvenilir değildir.

AD yavaş ilerleme gösteren bir hastalık olduğu için hastalar önemli derecede darlık gelişmesine rağmen yıllarca asemptomatik kalabilir. Hastalarda kardiyovasküler bulgular hastalığın son dönemlerinde çıkma eğiliminde olmaktadır. Bu nedenle rutin klinik muayene sırasında tanı konan hastalar olabilmektedir. Semptomların başlangıcı, hastalığın gidişinde dönüm noktası sayılabilir çünkü semptomatik hastaların prognozu cerrahi tedavi yapılmadığında oldukça kötüdür (11).

Belli bir noktada, çıkış yolundaki darlık egzersiz sırasında kalp debisinin yeterli düzeyde artmasının engeller ve hastalarda semptomlar görülmeye başlar. Semptomatik hastalarda ciddi aort darlığı saptandığında aort kapak replasmanı endikasyonunda görüş birliği vardır (60). Kapak cerrahisinin mümkün olmadığı yıllarda ve günümüzde ciddi semptomatik aort darlığı olmasına rağmen girişimleri reddeden hastaların uzun dönem sonuçlar incelendiğinde prognoz çok kötüdür; semptom başlamasından sonra 2 yıllık yaşam %50, 5-yıllık yaşam %20 dolaylarındadır. Bu nedenle aort darlığının doğal seyrinde semptomların gelişmesi kritik öneme sahiptir (61,62).

Hastaların yönlendirilmesinde karşılaştığımız bir problem, aort darlığı ile uyumlu semptomu olan fakat sol ventrikül çıkış yolunda orta derecede darlığı bulunan hasta grubudur. Çıkış yolu obstruksiyonunun neden olduğu semptomları, diğer komorbid etkenlerin neden olduğu semptomlardan ayırmak zor olabilir. Bu hastalara, egsersiz testi yapmak, hemodinamik paremetreleri ve egzersize toleransı ölçmek faydalı olabilir (63).

Aort darlığının klasik semptomları angina, kalp yetersizliğine bağlı dispne, senkop veya presenkoptur. Ancak semptom başlangıcı sinsi gelişebileceğinden anemnezin dikkatli ve detaylı alınması gereklidir. Hastaların 1-3 yıl önceki aktiviteleri mutlaka sorgulanmalı ve günümüzdeki aktiviteleri ile karşılaştırılmalıdır. Fizik aktivitedeki azalma semptom başlangıcı olarak kabul edilebilir. Hastalar genellikle aktivitelerindeki azalmayı yaşlanmaya bağlarlar (63,64).

2.6. Aort Dalığında Klinik Bulgular:

Obtrüksiyon derecesi ve kalp üzerine olan basınç yükü artmasına rağmen aort darlıklı hastalar uzun dönem asemptomatiktir (65). Aort darlığının başlıca bulguları; angina pektoris, senkop, efor dipnesi ve kalp yetersizliği bulgularıdır (66) ve çoğunlukla bu bu bulgular yaşamın beşinci ve altıncı dekadlarında oluşmaktadır.

Angina pektoris ciddi aort darlıklı hastaların yaklaşık üçte ikisinde vardır ve genellikle KAH olan hastalardakine benzer şekilde egzersizle ortaya çıkar ve dinlenmekle geçer. Senkop, yaygın olarak belirli bir kardiyak output varlığında, efor yaparken sistemik vazodilatasyon gelişimi sonucu arteriyel kanın perifere yönelmesi ve bunun sonucunda serebral perfüzyonda azalmaya bağlıdır. Ciddi aort darlığında senkobun diğer bir nedeni de egzersiz sırasında aşırı artan sol ventrikül sistolik basıncına refleks vazodepresör cevap gelişmesidir (69,70). Dinlenme sırasında senkop genellikle süregen olmayan ventriküler taşiaritmiye bağlıdır. Paroksismal atriyal fibrilasyon atakları sırasında atriyal katkının azalması, ayrıca ileti sistemine kadar uzanan kalsifikasyona bağlı bloklar da senkopa neden olabilir (66,67).

Aort darlığının diğer bir semptomu ise dispnedir. Çoğu kez egzersizle, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun katkısı ile olur. Efor dispnesi, ortopne, paroksismal noktürnal dispne ve pulmuner ödemin nedeni değişik derecelerde

pulmoner venöz hipertansiyondur. Aşikar kalp yetersizliği genellikle geç dönemde ortaya çıkar ve hastalığın son dönem bulgusudur.

Ciddi aort darlığı olan hastalarda kalp debisi uzun yıllar boyunca iyi bir şekilde devam ettirildiği için; yorgunluk, halsizlik ve diğer düşük debi bulguları hastalığın son dönemine kadar ortaya çıkmaz. Aort darlığının diğer geç dönem bulguları atriyal fibrilasyon, pulmoner hipertansiyon ve sistemik venöz hipertansiyondur. Aort darlıklı hastalarda ani kardiyak ölüm oluşabilmektedir. Ani kardiyak ölüm daha çok ciddi aort darlıklı hastalarda gelişir ve bu hastaların çoğunda ölümcül ataktan önce bazı kardiyak semptomlar ortaya çıkar.

İdyopatik veya özellikle sağ kolonda görülen angiodisplaziye bağlı gastrointestinal sistem kanamalarının ve diğer vasküler malformasyonlara bağlı kanamaların sıklığı kalsifik aort darlıklı hastalarda artmıştır (71). Kanama artışının mekanizması; daralmış kapak boyunca türbülan geçiş sırasında von Willebrand multimerlerinin makanik olarak parçalanması ve von Willebrand faktörünün trombositlerle etkileşime girmesi sonucu oluşan edinsel von Willebrand hastalığıdır. Bu değişikliklerin cerrahi tedavi ile geriye döndüğü gösterilmiştir (72).

Aort darlığının erken döneminde kapağın henüz mobil olduğu genç hastalarda, kapağın yoğun kalsifik olduğu yaşlı hastalara kıyasla infektif endokardit riski daha yüksektir. Kalınlaşmış kapak üzerindeki mikrotrombüsler inme veya geçiçi trans iskemik ataklara neden olabilmektedir (73). Kalsifik aort darlığı kalp, beyin ve böbrek gibi çeşitli organlara kalsifik embolizasyona neden olabilmektedir (74).

2.7. Aort Darlığında Fizik Bulgular:

Aort darlıklı hastalarda darlığın şiddetine, atım hacmine, sol ventrikül fonksiyonuna, kapağın sertlik ve kalsifikasyonuna bağlı olarak değişen fiziksel bulgular yelpazesi mevcuttur. Aort nabız dalgası karekteristik olarak yavaş yükselir, zirve basıncına yükselmesi daha uzun bir zaman alır ve doruk noktası azalır (pulsus parvus et tardus) (75). Aort darlığının ileri evrelerinde sistolik basınç ve nabız basıncı azalır. Aort yetersizliği ile birlikte hafif aort darlığı olan hastalar ile arterlerin elastik özelliği azalmış yaşlı hastalarda sistolik basınç ve nabız basıncı normal hatta artmış olabilir. Ciddi aort darlığı olan hastalarda sistolik arter basıncı nadiren 200

mmHg'yı geçebilir. Nabız dalgasındaki anakrotik çentik en iyi karotis arterlerde farkedilir. Kapak darlığı ne kadar ciddi ise arteryel nebızdaki anakrotik çentik o kadar düşüktür. Karotis arterlerde sistolik tril hissedilebilir. Juguler ven dalga trasesinde ventriküler septumun hipertrofiye olması sonucunda sağ ventrilün kompliyansının azalmasını yansıtan "a" dalgası görülebilir (75).

Sol ventrikül hipertorfisi ve normal sol ventrikül boyutları olan aort darlıklı hastalarda apikal impuls yer değiştirmemiş, yaygın ve uzun sürelidir. Çift apikal impuls palpe edilen hastalarda, kompliyansı azalmış SolV nedeni ile oluşan palpabl S4 düşünülmelidir. Kalp yetersizliği geliştiğinde apikal impuls lateral ve inferiora yer değiştirmeğe başlar. SolV'nin hiperdinamik olması aort darlığı ile birlikte aort ve/veya mitral yetersizliği olduğunu düşündürmelidir. Orta ve ciddi AD'de kalbin tabanında genellikle tril alınır. Tril en iyi hasta öne eğilir pozisyonda, ekspirasonun sonunda, sağ ikinci interkostal aralıkta veya suprasternal çentikte palpe edilir ve karotis arterleri boyunca yayılabilir.

Nadir olarak sistemik venöz konjesyon, hepatomegali ve asit gibi sağ kalp yetersizliği bulguları, sol kalp yetersizliğinin önüne geçebilir. Bu durumun muhtemel nedeni, hipertrofik ventrilüler septumun sağ ventriküle doğru yönlenmesi ve bu nedenle sağ ventrikül doluşunun bozulmasıdır. (Bernheim etkisi) Eş zamanlı juguler basınç yükselir ve "a" dalgası belirgin hale gelir.

Oskültasyon: S1 normal veya hafiflemiştir. S4 sıklıkla duyulur (75). Aort kapağındaki kalsifikasyon ve hareketsizlik nedeni ile A2'nin hafiflemesi veya hiç duyulmaması, uzamış aortik ejeksiyon üfürümü nedeni ile P2'nin duyulamaması veya SV sistol süresinin uzamasına bağlı A2 ve P2'nin üst üste binmesi gibi nedenlerden biri veya birkaçının sonucunda ikinci kalp sesinde çiftleşme duyulmayabilir. Erişkinlerde ciddi aort darlığında aort kapağının sert ve hareketsiz olması nedeniyle A2 duyulmazken, doğumsal aort darlığı olan hastalarda kapağın hareketli olması A2'nin sert duyulmasına neden olabilir. S3, SolV sistolik disfonksiyonu halinde duyulur.

Aortik ejeksiyon kliği aort kapağının yukarı doğru hareketinin aniden kesilmesi ile eş zamanlı oluşur. Ejeksiyon sesinin duyulması kapak yaprakçıklarının hareketine bağlıdır ve kapak kalsifikasyonu arttığı zaman duyulmayabilir. Aortik ejeksiyon sesi S1'den 0.06 sn sonra duyulur. Aort darlığında duyulan üfürüm sistolik ejeksiyon

üfürümü olarak tanımlanır. En iyi kalbin bazalinde, sternumun sağı 2. interkostal aralıkta duyulur. Karotis arter trasesi ve kalbin apeksine yayılabilir. Genellikle S1'den çok kısa bir süre sonra başlar ve S2'den önce sonlanır. Üfürümün A2'den önce kesilmesi mitral yetersizliğin pansistolik üfürümünden ayrılmasına yardımcı olur. Üfürümün şiddeti kapaktan geçen kan akım hızı ve miktarına bağlıdır. Darlığın sebep olduğu türbülansı yansıtır ve darlığın siddeti ile güçlü bir korelasyon göstermez. Öte yandan, üfürümün süresi darlığın siddeti ile orantılıdır. Hafif ve orta şiddetteki darlıkta üfürüm pikini erken veya orta sistolde yaparken, ciddi darlıkta üfürüm süresi uzar ve üfürüm pik nokası sistolun sonuna doğru kayar. Kalsifik aort darlığında sistolik üfürüm en şiddetli olarak kalbin bazalinde duyulur, ancak üfürümün yüksek frakanslı kompenentleri özellikle apekse yayılır ve çok belirgin olarak duyulabilir. Bu durum Gallavardin fenomeni olarak adlandırılır. Apeksteki aort darlığı üfürümü mitral yetersizliğinin üfürümü zannedilebilir.

2.8. Aort Darlığının Laboratuar Bulguları:

2.8.1.Elektrokardiyografi (EKG): Tipik elektorkardiyografik değişiklik, ciddi aort darlıklı hastaların yaklaşık %85'inde bulunan SolV hipertrofisidir. QRS voltajının yüksek olduğu derivasyonlarda ST segment depresyonu ve T dalga negatifliği sık olaran görülür. 0,2 mm'den fazla ST segment çökmesi ciddi SolV hipertrofisi olduğunu düşündürmelidir. Hastaların %80'den fazlasında sol atrial büyüme göstergesi olan V1 derivasyonunda belirgin geç negatif P dalgası gözlenir (76). EKG de sol dal bloğu ve seyrek olarak izole sağ dal bloğu görülür (77,78). İleti sistemine aort kapağındaki kalsifikasyonun ilerlemesi ile kalsifik aort darlıklı hastaların %5'inde çeşitli derecelerde atriyoventriküler intraventriküler bloklar saptanmıştır (78).

2.8.2Telekardiyografi: ciddi aort darlığı olan hastaların radyografik bulguları normal olabilir. Karekteristik bulgu dilate proksimal çıkan aort (poststenotik dilatasyon) ile boyutu normal kalp gölgesidir. Hemodinamik olarak ciddi aort darlığı olan erişkin hastaların büyük bölümünde aort kapağında kalsifikasyon görülür (87). Aort kapağında kalsifikasyon lateral filmde görülebilir fakat en iyi floroskopi ile değerlendirilir. Aort kapağında kalsifikasyon 35 yaş üstü erişkinlerde aort darlığının

ayırt edici bulgusudur. Yaşları 45 üzeri olan hastaların aort kapağında kalsifikasyon yoksa aort darlığı tanısı şüphelidir. Kalsifikasyon varlığının kapağın kesinlikle stenotik olduğu veya ciddi aort darlığı anlamına gelmediği de unutulmamalıdır (79).

2.9. Aort Darlığının Ekokardiyografik Değerlendirmesi:

Parasternal uzun aks görünümde aort kapak ön arka doğrultuda kesilir. Sağ koroner yaprak önde, nonkoroner yaprak arkada görüntülenir. Sistolün zirvesinde aortik yapraklar normalde aort anulusunun iç kenarına paralel açılırlar.

Parasternal kısa aks yaklaşımda kapak anulusunun hemen üzerinden kesilir. Vakaların %73'ünde aort kapak komissürlerinin hepsi net olarak görüntülenebilmektedir. Orifis diyastolde eğri kenarlı bir üçgen şeklinde görüntülenebilir. Kısa aks aort kapağın anomalilerini belirlemek için idealdir. Apikal beş boşluk yaklaşım açık aort kapaklarının taban bileşkelerinden uçlarına doğru görüntülenmesini sağlar. Bu durumlarda lezyonlar görüntü planına dik olduğu için görüntülenmeleri kolaylaşır. Apikal aks beş boşluk Doppler değerlendirmesi için ideal bir yaklaşım sağlar.

2.9.1.Aort Darlığının Ekokardiyografi ile Takibi:

Hafif aort darlığında beş yılda bir, orta derecedeki darlıkta iki yılda bir, ileri darlıkta yılda bir ekokardiyografi yapılmalıdır. Klinik bulgularında değişiklik olan hastalarda bu sıklık arttırılabilir (80). Üfürüm şiddetinin 1-2/6 olduğu, karotid amplitüdü ve S_2 'nin şiddeti normal olan bir hastada ciddi aort darlığı ihtimali azdır ve ekokardiyografi gereksizdir (81)

2.9.2.Aort Darlığında Ekokardiyografinin Amacı: (82-84);

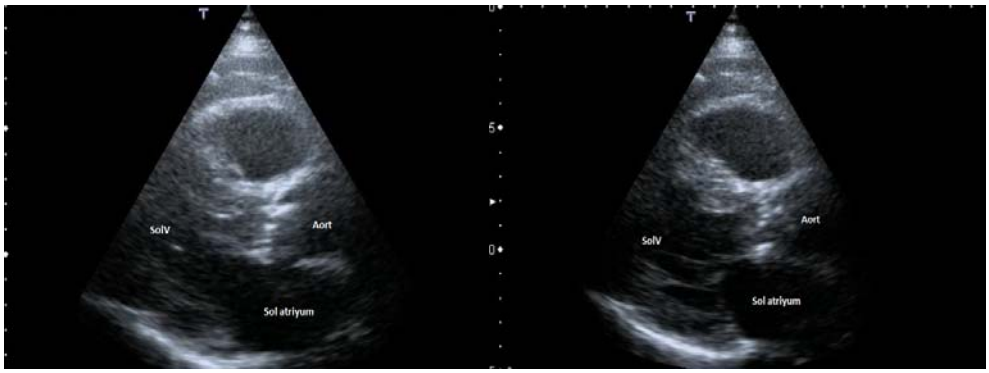
1. Tanının kesinleştirilmesi ve kapak anatomisinin tanımlanması
2. Kapak darlığının kantitatif olarak tespiti ve hemodinamik tablonun tayini
3. İlave kapak lezyonlarının tanımlanması ve
4. Kronik basınç yüklenmesine sol ventrikül cevabının belirlenmesidir.

2.9.3.Kapak Anatomisinin Tanımlanması:

İki boyutlu ekokardiyografide en önemli bulgular kapaklarda kalınlaşma, değişen derecelerde kalsifikasyon ve hareket kısıtlılığıdır. Kapak alanı planimetrik olarak parasternal veya subkostal kısa eksenlerde ölçülebilir.

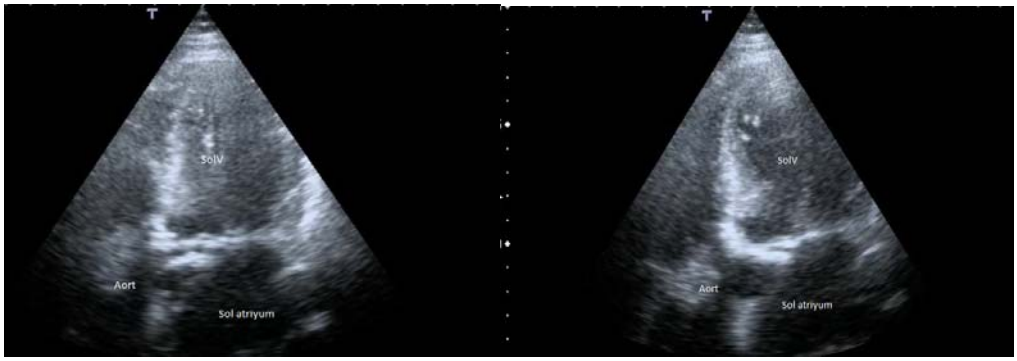
Romatizmal AD'de ekokardiyografik olarak yaprak kenarlarında patolojik kalınlaşma yanında aort komissürlerindeki değişken füzyonla tespit edilir. Füzyon genellikle bütün komissürleri eşit şekilde etkiler. Merkezi üçgen şeklinde bir kapak orifisi meydana getirebileceği gibi sadece tek bir komissürde lokalize olabilir. Kapaktaki darlığın ciddiyeti tutulan komissür sayısına bağlıdır. Dejeneratif AD, (**şekil 2.9 - 2.12**) ekokardiyografik olarak yoğunluğu artmış kalın ve deforme yapraklardan oluşur. Kapak hareketleri azalmış ve orifis çapı küçülmüştür. Sağ koroner yaprak en sık etkilenen yapraktır. Sol koroner yaprak daha nadir olarak kalsifiye olur. Etkilenen yaprağın tabanından serbest ucuna doğru ilerler. Genellikle yaprağın bazali sabit ve kalsifiye görünürken serbest ucu ince ve hareketlidir (85-88).

A. **B.**



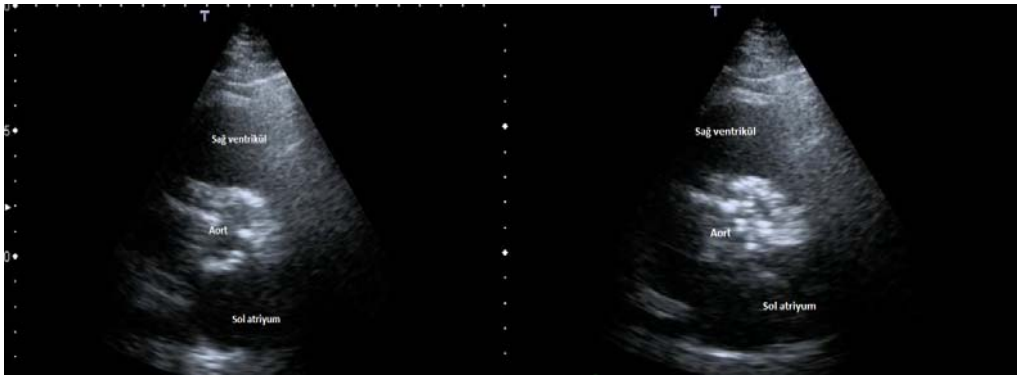
Şekil 2.9: Dejeneratif aort darlıklı hastanın parasternal uzun eksen ekokardiyografi görüntüsü. (A. Kapakçıklar kapalı pozisyonda iken, B. Kapakçıklar açık pozisyonda iken)

A. **B.**



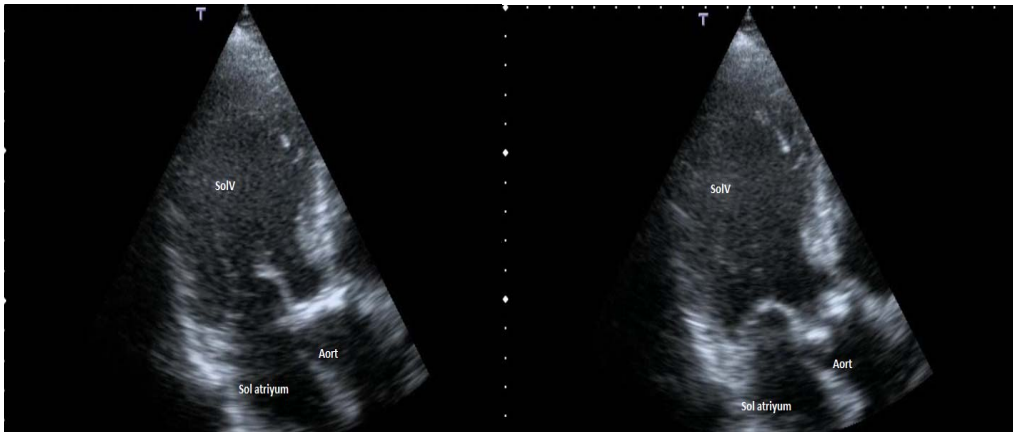
Şekil 2.10: Dejeneratif aort darlıklı hastanın apikal 5 boşluk ekokardiyografi görüntüsü (A. Kapakçıklar açık pozisyonda iken, B. Kapakçıklar kapaklı pozisyonda iken)

A. **B.**



Şekil 2.11: Dejeneratif aort darlıklı hastanın parasternal kısa eksen ekokardiyografi görüntüsü (A. Kapakçıklar açık pozisyonda iken, B. Kapakçıklar kapaklı pozisyonda iken)

A. **B.**



2.12: Dejeneratif aort darlıklı hastanın apikal 3 boşluk görüntüsü (A. Kapakçıklar kapalı pozisyonda iken, B. Kapakçıklar açık pozisyonda iken)

2.9.4.Aort Darlığının Ciddiyetinin Belirlenmesi:

1.Aort kapak alanının doğrudan kısa eksenden ölçümü*:* Aort kapak alanı parasternal veya subkostal kısa eksen görüntülerde planimetrik olarak ölçülebilir. Bazen ciddi kalsifikasyonlara bağlı yansımalar kapak alanı ölçümünü güçleştirebilmektedir. Planimetrik olarak kapak alanı ölçümünün doğru olarak yapılmasında kritik nokta, kapak uçlarından geçen enine kesitin doğru olarak belirlenmesinin gerekliliğidir.

2.Maksimal aort kapağı yaprak açılımı: Orifis geometrisindeki geniş değişkenlik, kapak alanının tek boyutlu bir ölçümle doğru tespitini mümkün kılmamaktadır. Bununla birlikte aort kapak alanının 0.75 cm^2 'nin altında olduğu ciddi AD'de maksimal kapak açılımı daima 11 mm'nin altında olup, maksimal seperasyonun 13 mm'nin üstünde olduğu vakalarda %96'lık prediktif değerle kapak alanı 1 cm^2 'nin üzerinde bulunmuştur (85).

3.Doppler ekokardiyografi ile AD ciddiyetinin belirlenmesi: Kapak alanı, transvalvüler akım hızı ya da akım gradiyenti önemli bir artış göstermeden önce azalmaktadır. Normal istirahat SolV çıkış yolu (SVÇY) akım hızı yetişkinlerde 0.7-1.1 m/sn ve aort kapak seviyesindeki akım hızı 1.0-1.7 m/sn'dir (87). Artmış akım hızı, obstrüksiyonun hemen proksimalinde başlar (akım akselerasyonu) ve maksimum seviyesine obstrüksiyonun distalindeki akımın en dar yerinde (vena kontrakta) ulaşır. Akım hızındaki bu lokal artış AD'nin Doppler ekokardiyografi ile tanısının temelini oluşturur. Doppler, darlığın proksimalindeki bir nokta ile vena kontrakta arasındaki akım hızı değişimini ölçer. Aort kapak basınç gradiyenti, aort darlığı ciddiyetinin belirlenmesinde ve ilerlemesinin takibinde önemli bir parametredir. Ortalama transvalvüler basınç gradiyentinin 50 mmHg'nin üstünde oluşu kapak alanının 0.75 cm^2 'nin altında oluşu ile ilişkili bulunmuştur (86).

4.Süreklilik denklemine göre aort kapak alanı: Gorlin formülü anatomik orifis alanını hesaplarken, Doppler fizyolojik kapak alanını hesaplamaktadır. Süreklilik denklemi akım volümünün korunması prensibine dayalıdır. Buna göre;

Darlık öncesi alan x Akım hızı = Darlık alanı x Akım hızı

Bu durumda SVÇY alanı ile bu noktadan geçen akım hızı çarpımının, dar aort kapaktan geçen maksimal akım hızına oranı bize aort kapak alanını verecektir.

$$\mathbf{AKA = V_{SVÇY} \times A_{SVÇY} \ / \ V_{Aort\ kapak}}$$

SVÇY çapı midsistolde aort ön duvarına dik olacak şekilde kapağın hemen önünden ölçülür. Ölçüm interventriküler septumun iç kenarı ile mitral ön yaprakçığın önde gelen kenarı arasında yapılır. Parasternal uzun aks en doğru ölçümlerin yapıldığı yerdir (84). Süreklilik denkleminde en büyük hata SVÇY çapının ölçümünden kaynaklanmaktadır.

SVÇY akım hızı, apikal yaklaşımda akımın hızlandığı bölgenin hemen proksimaline PW 'sample volümü'nün yerleştirilmesi ile ölçülür (84).

Süreklilik denklemi ile AKA'yı hesaplarken kabul ettiğimiz bazı varsayımlar vardır;

- Süreklilik denklemi anlık olarak geçerlidir ve kapak alanının değişmediği farz edilir.
- Aort yetersizliği varlığında regürjitan volüm hesaba katılmamakta ve AKA olduğundan daha az bulunmaktadır.
- Vena kontraktadaki hız, pik Doppler hızı olduğu için hesaplanan alan akım yolundaki en küçük alandır ve bu alan anatomik alandan daha küçüktür. (88).
- Değişken kalp hızlarına sahip kişilerde problem olabilmekte, bu yüzden sinüs ritmi dışındaki ritimlerde ardışık 5-10 siklus ölçümlerinin ortalaması alınmalıdır.
- Orta/ileri mitral yetersizliği olan kişilerde kapak alanının olduğundan daha küçük hesaplandığı bildirilmiştir (88).

2.9.5. Aort Darlığında Sol Ventrikül Cevabı - Sol Ventrikül Yapısının ve Fonksiyonunun Değerlendirilmesi.

Aort kapak darlığına karşı ventrikül cevabı dilatasyon olmadan duvar kalınlığında artma ile karekterize kalp kitle artışıdır. Bu şekilde gelişmiş olan konsantrik hipertrofi sol ventrikül duvar stresini azaltmaktadır. Hipertrofinin derecesinin en doğru ölçüm yöntemi sol ventrikül kitlesinin hesaplanmasıdır (14).

Kronik basınç yüklenmesine karşı ilk fizyolojik yanıt; erken diyastolik relaksasyon zaman sabitinde (Tau) ve izovolümetrik gevşeme zamanında (IVGZ) uzama ve erken diyastolik doluşta azalmadır. İlerleyen hastalıkla beraber IVGZ kısalmakta erken diyastolik doluş artmakta, deselerasyon hızlanmakta ve atriyumun katkısı azalmaktadır. Bu durum psödonormalizasyon paternine uyar. Aort darlığında diyastolik fonksiyonların ölçümlerinin değeri hakkında tartışmalar vardır (89, 90).

Mitral anulusun uzun aks hareketi aort darlıklı hastalarda azalmaktadır. Azalma semptomatik hastalarda daha belirgindir (15).

Miyokard performans indeksi (Tei İndeksi) sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş aort darlıklı hastalarda artarken, sistolik fonksiyonları korunmuş ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ön planda olan hastalarda azalmaktadır. Bu iki grubu ayıran Tei değeri 0.98±0.03 olarak tespit edilmiştir (91).

Doku Doppler ile incelendiğinde hafif aort darlıklı hastalarda önce IVGZ uzamaktadır. 1 cm^2 'nin altındaki kapaklarda S dalgası kapak alanı ile direkt orantılı olarak azalmaktadır (90).

2.10. Aort Darlığının Tedavisi:

2.10.1. Aort Darlığında Tibbi tedavi:

Ciddi aort darlığı olan asemptomatik hastalar aort darlığı ile ilişkili olabilecek herhangi bir semptom gelişmesi açısından bilgilendirilmelidir. Orta ve ciddi aort darlığı olan hastalar ağır fiziksel aktiviteden sakınmalıdır. Hafif aort darlığında efor kısıtlanması gerekli değildir.

Semptom başlamışsa tedavi cerrahidir. Tıbbi tedavi hastanın cerrahiye uygun olmaması durumunda gerekli olabilmektedir. Ventrikül volümü artmış veya ejeksiyon fraksiyonu azalmış ise klasik kalp yetersizliği tedavisi kullanılır. Sıvı fazlalığı durumunda diüretikler kullanılabilir, ancak hipovolemi ve ortostatik hipotansiyon gelişme riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Aort darlığının fizyopatolojisi ile ilgili yeni bilgiler, bu hastalar için yeni tıbbi seçenekler ortaya çıkarabilecektir. Patolojik araştırmalar endovasküler ateromatöz süreçlerin aort darlığındakine çok benzediğini ve darlık gelişiminin koroner risk faktörleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (92-95). Hastalık derecesinin ekokardiyografi veya kardiyak tomografi kullanılarak ölçüldüğü, kalsifik aort darlığının gelişimi üzerinde lipid düşürücü tedavinin etkilerini inceleyen birkaç küçük retrospektif çalışmada statinlerin yaralı olabileceği gösterilmiştir (96-101). Cowell ve arkadaşlarının yaptığı randomize, prospektif, plasebo kontrollü çalışmada ortalama 3 yıllık takip süresinde aort kapak darlığının ilerlemesini azaltmada atorvastatinin yararlı olmadığını göstermiştir (102). İleri araştırmalarda, statin tedavisinin aort darlıklı hastalarda yararlı olup olmadığının ve eğer yararlı ise bunun düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin düzelmesiyle mi yoksa statinlerin anti-enflamatuar ya da antioksidan özellikleri gibi diğer etkileriyle mi olduğunun açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

2.10.2. Aort Darlığında Cerrahi tedavi:

Aort darlığının klasik tedavisi cerrahi kapak replasmanıdır. ACC/AHA kılavuzlarına göre aort kapak replasmanı endikasyonları **tablo 2.10.1** de özetlenmiştir.(103) Semptomatik aort darlığı bütün hastalarda, ciddi SolV disfonksiyonu hariç, bügün için kabul gören tedavi şekli aort kapak replasmanıdır. Bu hastaların ameliyat sonrası izlemlerinde carrahi tedavi ile semptonlarında ve yaşam sürelerinde düzelme gösterilmiştir (104).

Tablo 2.2 Aort kapak replasmanı endikasyonları	
Endikasyon:	Sınıf
1. Ciddi aort darlığı ve belirtileri olan hastalar (nefes darlığı, göğüs ağrısı ya da senkop)	1
2. Ciddi aort darlığı olup koroner arter bypass cerrahisi uygulanacak hastalar	1
3. Ciddi aort darlığı olup aort veya diğer kalp kapaklarına yönelik ameliyat olacak hastalar	1
4. Ciddi aort darlığı ve SV sistolik fonksiyon bozukluğu (EF< 50) olan hastalar	2a
5. Orta derece aort darlığı olup koroner arter bypass cerrahisi ya da aort veya diğer kalp kapaklarına yönelik cerrahi girişim uygulanacak hastalar	2b
6. Ciddi aort darlığı anormal efor testi olan asemptomatik hastalar	2b
7. Ciddi aort darlığı olup progresyonu hızlı olan asemptomatik hastalar	
8. Hafif aort darlığı olup hastalığın hızlı ilerleme yönünden bulguları olan koroner bypass cerrahisi uygulanacak hastalar	

Aort darlığında kapak replasmanı sonrası yaşam süresini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunlar hasta yaşı, sol ventrikül fonksiyonu, Newyork Kalp Cemiyeti sınıfı (NHYA), düşük gradiyent olması, acil ve/veya kurtarıcı cerahi işlem, yeni kalp krizi geçirmek ve işlemin yapıldığı merkezin tecrübesi sayılabilir. İkinci ameliyan veya böbrek yetersizliği olan hastalarda hastane içi sonuçların kötü olduğu bulunmuştur.

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukuluğu cerrahi sonrası erken ve geç dönem mortalitenin bağımsız belirleyicisidir (105). kapak replasman sonuçları SV fonksiyonu normal ve orta derece de bozuk olan hastalarda (SolV EF'si %40-50 arasında) benzer bulunmuştur. Artmış ön yük sebebi ile SV fonksiyonu orta derecede azalmış düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda kapak replasmanı ameliyatı sonrası kısa sürede düzelme olmaktadır (106). Diyastolik senkronizasyon bozukluğu daha geç dönemde, ancak hipertrofinin gerilemesi ile düzelir (107,108).

Aort kapak replasmanında mekanik ve biyoprotez kapaklar kulanılmaktadır. Mekanik protezler daha uzun ömürlü, tromboemboli gelişmeve uzun süre antikoagülan kullanımı nedeni ile kanam açısından risk taşımaktadır. Biyogreft

kapaklarda tromboemboli ve enfeksiyon riski mekanik protez kapaklara göre daha düşüktür. Antikoagülasyon gerektirmez ancak mekanik protez kapaklara göre daha kısa sürede dejenere olması problem oluşturmaktadır (109,110). Günümüzde aort darlığı nedeni ilekapak replasmanı yapılan hastaların büyük bir kısmında mekanik protez kapak kullanılmaktadır. Warfarin ile antikoagülasyonu kullanamayan, tolere edemeyen, kullanamayacak olan ve 65 yaş üstü tromboemboli açısından risk faktörleri olmayan hastalar biyoprotez kapak replasmanı için uygun aday olarak kabul edilir (109,110).

2.10.3. Transkateter aortik kapak implantasyonu (TAVİ):

Klinik uygulamada semptomatik ciddi aort darlığı olan hastaların en az %30'na ileri yaş, ciddi sol ventrikül disfonsiyonu ve birden fazla komorbid durum olması nedeni cerrahi olarak aort kapak replasmanı yapılamamaktadır (111-114). Bu hastaların cerrahi operatif mortalitesi yüksektir (115,116). Bu hastalar için daha az bir invaziv tedavi seçeneği değerli olabilir (116).

Son yıllarda transfemoral (117,118), transapikal (119) transkateter aort kapak implantasyonu hızla bu grup hastalar için değerli bir alternatfi olarak güvenirliliğini kazanmıştır (120-121). En son yapılan klinik çalışmalar, TAVI yapılmış olan hastalarda herhangi bir nedenle 1 yıllık ölüm oranı yaklaşık %25 saptanmıştır. (122-124).

3. MATERYAL METOD

3.1. Hasta Populasyonu:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kalp Merkezi ve İbn-i Sina hastanesinde 1ocak 1999 – 1 ocak 2011 tarihleri arasında yapılmış olan ekokardiyografi raporları taranarak aort darlığı tanısı olanlar seçildi. Ekokardiyografi raporları 1999 yılından bu yana Microsoft Access programı aracılığıyla geliştirilmiş taslak programda yazılıp saklanmaktadır. Bilgisayar ortamında, ortalama aort kapak gradienti belirtilmiş her aort darlıklı hastanın ekokardiyografik verileri liste halinde çıkarıldı. Hastalar aşağıda belirtilen kriterlere göre çalışmaya alındı.

1. Romatizmal ve dejeneratif orta veya ciddi derecede aort darlığı olan hastalar (ortalama gradient ≥25 mmHg).
2. En az 1 yıllık ekokardiyografik takibi olan hastalar.
3. Daha önce aort kapağına müdahale (cerrahi veya perkütan) yapılmamış hastalar

Takip süresi 1 yılın altında olan, takip sırasında sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalar konjenital biküspit aort darlıklı hastalar ve daha önce aort kapağına müdahale (cerrahi veya perkütan) edilmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Saydığımız kriterlere uygun olan orta derecede veya ciddi aort darlıklı 217 hasta (73 romatizmal AD, 144 senil AD) çalışmaya dahil edildi. Hastaların ilk başvurudaki ekokardiyografik verileri ile kliniğimizdeki takiplerindeki en son ekokardiyografik verileri değerlendirmeye alındı.

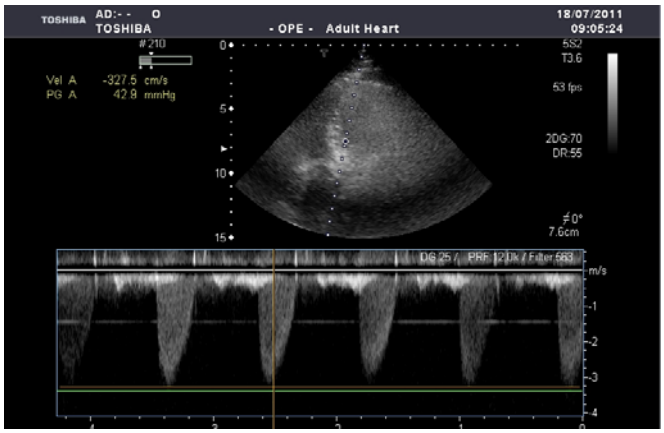
3.2. Klinik ve Biyokimyasal Veriler:

Klinik veriler hastanın yaşı, cinsiyeti, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve hiperlipidemiden oluşmaktaydı. Labaratuar verileri serum kalsiyum, albumin, hemoglobin, kreatinin ve kolesterol düzeylerinden oluşmaktaydı. Hastaların klinik ve biyokimyasal değişkenleri hasta dosya verileri retrospektif incelenerek elde edildi. Hastaların ekokardiyografik inceleme tarihleri ile eş zamanlı

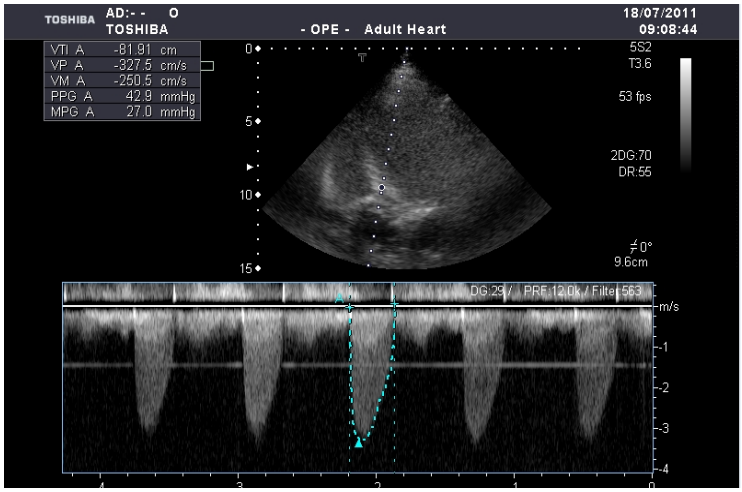
veya yakın tarihli dosya verilerinden elde edilen klinik ve biyokimyasal değerleri kaydedildi. Antihipertansif ilaç kullanan ya da kan basıncı değerleri 140/90'ın (diyabetiklerde 130/80'in) üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. NCEP ATP 3 lipid klavuzuna göre hiperlipidemik olan hastalar belirlendi. Antihiperlipidemik ilaç kullanan hastaların lipid paremetreleri NCEP ATP kılavuzuna göre hiperlipidemi değerlerinin altında olsa bile hiperlipidemik olarak kabul edildi. Labaratuvar verilerinden hemoglobin, serum kalsiyum, kreatinin, total kolesterol, LDL, HDL, VLDL ve trigliserit değerlerine bakıldı. Yaş, cinsiyet, ırk, ve serum kreatinin değeri girilerek MDRD förmülü ile glomerül fitrasyon hızı hasaplandı (125).

3.3. Ekokardiyografik Ölçüm ve Veriler:

Ekokardiyografi laboratuvarlarımızda kapak darlıklarının değerlendirilmesi American Society of Echocardiography kılavuzu esas alınarak yapılmaktadır. (126). Kapakların kalsikasyonu, kalınlığı ve hareketleri birçok pencereden, özellikle de parasternal kısa ve uzun eksenlerden değerlendirildi. Aort kapaklarından geçen akıma paralel düşülüp sürekli akım Doppler ile alınan kayıtlarda maksimum hız, maksimum kapak gradienti ve Doppler akım trasesinin çerçevelenmesi ile ortalama kapak gradienti hesaplanmaktadır **(şekil 3.1-3.2.).** İki boyutlu veya süreklilik denklemi ile hesaplanan kapak alanına ait verilerde çok sayıde eksik veri olması nedeniyle kapak alanı değişkeni analizlerde kullanılmadı.



Şekil 3.1. Apikal 5 boşluk ekokardiyografi görüntüsünden maksimal transaortik gradient hesaplanması



Şekil 3.2. Apikal 5 boşluk ekokardiyografi görüntüsünden ortalama transaortik gradient hesaplanması

Aort kapak küspislerinin sayısı, kapakçıkların kalınlığı, mobilitesi ve diğer kapak tutulum ve kalsifikasyonuna göre ekokardiyografik olarak aort darlığı etyolojisi belirlenebilmektedir. Parasternal kısa eksen görüntülerde aort küspis sayısı 2 olup, parastenal uzun eksen görüntülerinde ekzantrik kapanma gösteren hastalar biküspit aort darlığı olarak kabul edilip çalışma dışı bırakıldı. Parasternal uzun eksen görüntülerde santral kapanma gösteren kapakçıklar kalın ve kalsifik olup, sistolik eğilme (sistolik bowing) göstermeyen, aorta ya da mitral annulüsde eş zamanlı kalsifikasyonu olup diğer kapaklarda romatizmal tutulum bulguları olmayan hastalar dejeneratif aort darlığı olarak kabul edildi. Parasternal uzun eksen görüntülerde santral kapanma olup, sistolik eğilme gösteren, kapakçıklarda komissüral füzyon ve eş zamanlı diğer kapaklarda romatizmal tutulum olan hastalar romatizmal aort darlığı olarak kabul edildi. Çalışmamızda romatizmal nedenli aort darlığı olan 73 hastanın 72 tanesinde değişen derecelerde mitral darlığı da mevcuttu.

3.3.1. Doppler ekokardiyografi ile AD ciddiyetinin belirlenmesi:

Normal istirahat SolV çıkış yolu (SVÇY) akım hızı yetişkinlerde 0.7-1.1 m/sn ve aort kapak seviyesindeki akım hızı 1.0-1.7 m/sn'dir. Artmış akım hızı, obstrüksiyonun hemen proksimalinde başlar (akım akselerasyonu) ve maksimum seviyesine obstrüksiyonun distalindeki akımın en dar yerinde (vena kontrakta) ulaşır. Akım hızındaki bu lokal artış AD'nin Doppler ekokardiyografi ile tanısının temelini

oluşturur. Doppler, darlığın proksimalindeki bir nokta ile vena kontrakta arasındaki akım hızı değişimini ölçer. Aort kapak basınç gradiyenti, aort darlığı ciddiyetinin belirlenmesinde ve ilerlemesinin takibinde önemli bir parametredir (93) Aort darlığının ciddiyetini gösteren Doppler ekokardiyografi bulguları **tablo 3.1**'de özetlenmiştir. Çalışmamızda ortalama transaortik gradiendi 25 mmHg'nın üzerinde olan orta ve ciddi derecede aort darlığı olan hastalar dahil edildi.

Tablo 3.1. Aort darlığı ağırlık derecesine göre sınıflandırılması:

AD Ciddiyeti	Aort Kapak Alanı	Ortalama Gradient	Aortik jet hız
Hafif AD	> 1,5 cm^2	< 25 mmHg	< 3 m/sn
Orta AD	1 - 1,5 cm^2	25-40 mmHg	3-4 m/sn
Ciddi AD	< 1 cm^2	> 40 mmHg	> 4 m/sn

3.3.2. Mitral Kapak Skorunun Hesaplanması:

Mitral kapakta romatizmal hasarın şiddetini gösteren, ekokardiyografik olarak mitral kapağın morfolojik görünümü ile belirlenebilen Wilkins skoru ile mitral kapak skorunu belirledik **(Tablo 3.2).**

Tablo 3.2: Ekokardiyografik Mitral Kapak Skorunun Belirleyicileri:

Derece	Mobilite	Subvalvuler Yapı	Kalınlaşma	Kalsifikasyon
1	Sadece yaprakçık ucunda hareket kısıtlı	Minimal subvalvuler kalınlaşma var veya yok	Yaprakçık uçlarında minimal kalınlaşma var veya yok (kalınlık < 5 mm)	Kalsifikasyon en fazla bir alanda (parlak eko)
2	Yaprakçığın orta ve bazal kesimi mobil	Kordaların 1/3 proksimalinden daha az bir kesiminde kalınlaşma	Yaprakçıkların kenar kesimlerinde, 5-8 mm arasında kalınlaşma	Yaprakçık kenarlarında yer yer kalsifikasyonlar
3	Kapak diastolde öne hareketli	Subvalvuler kalınlaşma 1/3 distal kordalara kadar yaygın	Kapakçık kalınlaşması (5-8 mm)	Yaprakçıkların ortasına dek yayılan birden fazla kalsifikasyonlar
4	Hareketsiz veya minimal hareketli kapak	Papiler kaslara dek kordaların tamamı kalın	Tüm kapakçık dokusu kalınlaşmış (> 8-10 mm)	Kapak dokusu yaygın olarak kalsifik

3.3.3. Toplam Kapak Skorunun Hesaplanması:

Romatizmal kapak hastalığında ilk kardit atağı ne kadar ciddi ise veya tekrarlayan romatizmal atak sıklığı ne kadar fazla ise kapaklardaki tutulumun yaygınlığı, şiddeti ve ilerleme hızının o kadar fazla olacağı şeklinde bir hipotez öne sürdük. Ancak gerek ilk kardit atağının şiddeti ve gerekse tekrarlayan romatizmal atakların sıklığını özellikle de retrospektif bir çalışmada belirlemek çok mümkün görünmemektedir. Bu nedenle bu parametreleri dolaylı olarak yansıtabileceğini düşündüğümüz kapak tutulumunun yaygınlığını ve ciddiyetini gösteren toplam kapak skoru şeklinde yeni bir değişken oluşturduk. Dolayısıyla toplam kapak skorunun yüksek olmasının kapaktaki darlığın ilerleme hızını belirleyen bir ölçüt olup

olmadığını değerlendirmeyi planladık. Bu amaçla mitral kapak Wilkins skoruna ek olarak aort ve triküspit kapaklara ait bir skorlama da belirleyip her bir kapağa ait skorun toplanmasıyla toplam kapak skorunu elde ettik **(tablo 3.3).** Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle, toplam kapak skorunu belirlerken ayrıntılı ve muhtemelen daha hassas olabilecek bir skorlamadan çok tekrarlanabilirliği yüksek olan göreceli olarak daha basit bir skorlamayı geliştirmeği daha çok önemsedik. Nitekim iki kişi tarafından skorlama yapıldıktan sonra sadece 1 hastada 1 puanlık skor farklılığı saptandı ve bu hastada iki kişinin ortak görüşüyle puanlama yapıldı.

Tablo 3.3: Transtorasik Aort ve Triküspit Kapak Skorları

Transtorasik Ekokardiyografik Aort Kapak Skoru
0 puan → Yapısal değişiklik yok
1 puan → Yapısal değişikliklerin olması veya hafif aort darlığı (ort. gradient <25)
2 puan → Orta derecede aort darlığı (ort. gradient 25-40)
3 puan → Ciddi aort darlığı (ort. gradient > 40, hız ≥ 4m/sn)
Kapakta romatizmal tutulumu düşündüren yapısal değişiklikler varlığında:
2. derece, 2-3. derece AY → skora **1 puan** ekle
≥ 3. derece AY → skora **2 puan** ekle

Transtorasik Ekokardiyografik Triküspit Kapak Skoru
0 puan → Yapısal değişiklik yok
1 puan→ Kapak tutulumu (hafif kalınlaşma) var, fonksiyonel bozukluk yok
2 puan → Doming / hafif hareket kısıtlılığı var, darlık ciddi değil
3 puan → Ciddi TD (ortalama gradient > 5mmHg)
Kapakta romatizmal tutulum varlığı ve PAB ≤ 45 mmHg olanlarda:
2 veya 2-3. derece TY varsa → skora **1 puan** ekle
≥ 3. TY varsa → skora **2 puan** ekle

TD: Triküspit darlığı, PAB: Pulmoner arter basıncı, Ort.: ortalama

3.3.4.Kapak yetmezliklerinin derecelendirilmesi:

Triküspit ve mitral kapak yetmezlikleri çoğu hastada renkli Dopplerde regürjitan jet akımının atriyumdaki alanı esasına dayalı olarak görsel olarak derecelendirildi. Aort yetmezliğinin derecesi ise regürjitan jet akımının sol ventrikül çıkış yoluna göre kalınlığı dikkate alınarak görsel olarak belirlendi.

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi:

Analizler romatizmal aort darlığı ve dejeneratif aort darlığı için ayrı olarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma ve median (interquartile range: IQR) ile, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ifade edildi. Yıllık progresyon hızı, ilk ve son takipteki gradientlerin farkının takip süresine bölünmesi ile elde edildi. Sayısal değişkenlerin başlangıç ve son takiplerdeki değerleri arasında farklılık olup olmadığı Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Kapak darlığının progresyon hızını etkileyen faktörlerin belirlenmesinde multipl lineer regresyon analizi uygulandı. Bu analizde bağımlı değişken olarak ortalama kapak gradientinin yıllık değişimi esas alındı. Ancak çok değişkenli bu analizin varsayımındaki ihlali gidermek için romatizmal grupta ortalama gradientin değişim hızının doğal logaritması, dejeneratif grupta ise karekökü bağımlı değişken olarak kullanıldı. Ayrıca takip süresindeki farklılığın olası karıştırıcı etkisini gidermek amacıyla takip süresi de (log(süre_ay)) olarak modele alındı. Romatizmal grupta hiperlipidemi ve statin kullanımı arasında ciddi korelasyon varlığı nedeniyle bu değişkenler aynı modele konmadı, her biri için ayrı modeller oluşturuldu. Her iki değişkenle elde edilen açıklayıcılık değeri benzer bulundu.

Analizlerde SPSS 18.0 kullanıldı. p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunduğu şeklinde yorumlandı.

4. SONUÇLAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri:

Orta ve ciddi derece aort darlığı olan 217 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların etyolojik olarak 73'ünde (%33,6) romatizmal aort darlığı, 144'ında (%66,4) ise dejeneratif aort darlığı vardı. Romatizmal grupta 52 (%71,2), dejeneratif grupta 71 (%49,37) kadın hasta vardı. Yaş ortalaması romatizmal grupta 59,97 ± 11,91 (Median: 60, interquartile range IQR: 18), dejeneratif grupta 73,55 ± 7,64 (Median: 74, IQR: 10) idi **(tablo 4.1).**

4.2. Romatizmal aort darlığı olan hastalara ait klinik ve biyokimyasal özellikler:

Romatizmal grupta hastaların 11'inde (%15,1) diyabet, 24'ünde(%32,9) hipertansiyon, 30'unda (%41,1) hiperlipidemi mevcuttu. Romatizmal grupta 23 (%34,2) hasta antihiperlipidemik statin türevi ilaç kullanmakta idi. Dejeneratif grup, romatizmal gruba göre daha yaşlı ve daha fazla komorbid duruma sahip idi **(Tablo 4.1).** Her iki gruba ait biyokimyasal değerler de **tablo 4.1'de** özetlenmiştir.

4.3. Romatizmal aort darlıklı hastaların ekokardiyografik özellikleri:

Hastaların ekokardiyografik verileri incelendiğinde romatizmal grupta darlığa ek olarak 69 (94,5) kişide değişen derecelerde aort yetersizliği, 72 (%98,6) kişide mitral yetersizliği, 70 (%95,9) kişide triküspit yetersizliği bulunmakta idi. Hastaların kapak yetersizliklerinin dağılımı **tablo 4.2'de** verildi.

Tablo 4.1. Romatizmal ve dejeneratif aort darlığı olan hastaların genel özellikleri

		Romatizmal grup (n=73)	Dejeneratif grup (n=144)
Cinsiyet (K/E)	n	52 / 21	71 / 73
	%	71,2 / 28,8	49,3 /50,7
Başlangıçtaki Yaş	Ortalama ± SD	59,97 ± 11,91	73,55 ± 7,64
	Median (IQR)	60 (18)	74 (10)
	Minimum / maksimum	21/82	55/92
Takip Süresi (ay)	Ortalama ± SD	39,52 ± 21,55	31,69 ±17,5
	Median (IQR)	3,6 (3,2)	26,7 (22,7)
Diyabet	n (%)	11 (%15,1)	59 (%41)
Hipertansiyon	n (%)	24 (%32,9)	80 (%55,6)
Hiperlipidemi	n (%)	30 (%41,1)	103 (%71,5)
Statin kullanımı	n (%)	23 (%34,2)	96 (%66,3)
Kalsiyum (mg/dl)	(ortalama ± SD)	8,92 ± 0,46	9,01 ±0,54
Kreatinin (mg/dl)	(ortalama ± SD)	0,91 ± 0,19	1,10 ±0,37
GFR (ml/dak)	(ortalama ± SD)	78,66 ± 20,91	63,84 ±18,58
LDL kolesterol (mg/dl)	(ortalama ± SD)	113,37 ± 35,68	110 ±37,85
HDL kolesterol (mg/dl)	(ortalama ± SD)	45,45 ±12,55	44,92 ±12,66
Trigiliserit (mg/dl)	(ortalama ± SD)	124,88 ± 49,43	134,22 ± 73,02
Hemoglobin (g/dl)	(ortalama ± SD)	12,92 ± 1,34	12,54 ±1,97

IQR: Interquartile range; SD: Standart sapma, GFR: glomerüler filtrasyon hızı.

Tablo 4.2. Romatizmal ve dejeneratif aort darlıklı hastaların başlangıçta ve son takipteki kapak yetersizlikleri.

	Romatizmal grup (n=73)		Dejeneratif grup (n=144)	
	Başlangıç n (%)	**Son takip n (%)**	**Başlangıç n (%)**	**Son takip n (%)**
MY derecesi				
Yok	1(1,4)	0 (0)	4 (2,8)	0 (0))
Var	72 (98,6)	73 (100))	140 (97,2)	144 (100)
< 2	61(83,6)	50 (68,5)	139 (96,5)	132 (91,7)
≥2	12 (12,4)	23(31,5)	5 (3,5)	12 (8,3)
TY derecesi				
Yok	3 (4,1)	0 (0)	18 (12,5)	13 (9,03)
Var	70 (95,5)	73 (100)	126 (87,5)	131 (90,97)
< 2	61 (83,6)	50 (68,5)	137 (95,14)	126 (87,5)
≥2	12 (12,4)	23 (31,5)	7 (4,86)	18 (12,5)
AY derecesi				
Yok	4 (5,5)	0 (0)	13 (9)	2 (1,4)
Var	69 (94,5)	73 (100)	131 (91)	142 (98,6)
< 2	55 (75,4)	48 (65,7)	134 (93)	125 (86,8)
≥2	18 (24,6)	25 (34,3)	10 (7)	19 (13,2)

MY: Mitral yetersizliği, TY: Triküspit yetersizliği, AY: Aort yetrsizliği

Kliniğimizde en az 1 yıl takibi olan 73 romatizmal aort darlıklı hastanın 72 ‘sinde (%98,6) değişen derecelerde mitral darlığı vardı. Planimetrik mitral kapak alanı 2,00 ± 0,49 cm2’den 1,72 ± 0,52’ye geriledi. Ortalama transmitral gradient 5,87 ± 2,27 mmHg’den 7,53 ±3,1 mmHg’ya yükseldi. Romatizmal grubun başlangıç aort kapak skoru ortalaması 2,22 ± 0,45 idi. Romatizmal grubun transmitral kapak gradientlerinin ve mitral kapak alanın zaman içinde değişimi **tablo 4.3’**te verilmiştir. Romatizmal grubun başlangıçta ve son kontroldeki aort kapak skor değerleri **tablo 4.4’**te verilmiştir. Tablo 4’te aort kapak skorunda anlamlı bir artış olduğu görülmektedir. Romatizmal grubun başlangıç ve son kontrol toplam kapak skor değerleri **tablo 4.5’**te verilmiştir. **Tablo 4.5’**te total kapak skorunda anlamlı bir artış olduğu görülmektedir.

Tablo 4.3. Romatizmal aort darlıklı hastaların başlangıçta ve son kontroldeki bazı ekokardiyografik verileri

	Başlangıç değerleri		Son kontroldeki değerler		
	Ort.±SD	**Median (IQR)**	**Ort.±SD**	**Median (IQR)**	**P değeri**
Planimetrik MKA	2,0± 0,5	1,9 (0,7)	1,72 ± 0,52	1,6 (0,68)	<0,001
Mitral Kapak Ort. Gradienti	5,87 ± 2,27	5 (4)	7,53 ±3,1	7 (5)	<0,001
Mitral Kapak Mak. Gradienti	12,86±3,96	13(7)	16,42±5,28	17(8)	<0,001
Mitral Kapak Skoru	4,07 ±1,32	4 (2)	4,95 ± 1,85	4 (3,5)	0,32
Aort Kapak Skoru	2,22 ±0,44	2 (0)	2,73 ±0,73	3 (1)	<0,001
Toplam Kapak Skoru	6,37 ± 1,51	6 (2,0)	7,7 ± 2,1	7 (4)	<0,001
Sol Atriyum Çapı	4,76 ± 0,62	4,8 (1,1)	5,08 ± 0,7	5,1 (1,05)	<0,001
Pulmoner Arter Basıncı	39,6 ± 9,85	35 (10)	46,3 ±14,4	40 (15)	<0,001

IQR: Interquartile range, Ort: ortalama, SD: standart sapma, MKA: mitral kapak alanı

Tablo 4.4. Başlangıç ve son takip aort kapak skorlarına göre hastaların sıklığı n(%)

	Başlangıç	Son kontrol	
	Hasta sayısı n (%)	**Hasta sayısı n (%)**	**P değeri**
2	58 (79,4)	32 (43,9)	<0,001
3	14 (19,2)	29 (39,7)	<0,001
4	1 (1,4)	12 (16,4)	<0,001
Toplam	73 (100)	73 (100)	

Tablo 4.5. Başlangıç ve son takip total kapak skorlarına göre hastaların sıklığı n(%)

	Başlangıç	Son kontrol	P değeri*
	Hasta sayısı n (%)	Hasta sayısı n(%)	P değeri*
2	1 (1,4)	-	
3	-	-	
4	1 (1,4)	1 (1,4)	
5	22 (30,1)	8 (11)	
6	21 (28,8)	15 (20,5)	
7	12 (16,4)	16 (21,9)	<0,001
8	6 (8,2)	8 (11)	
9	9 (12,3)	5 (6,8)	
10	1 (1,4)	12 (16,4)	
11	-	5 (6,8)	
12	-	2 (2,7)	
13	-	1 (1,4)	
Toplam	73 (100)	73 (100)	

*Wilcoxon testi.

4.4.Romatizmal Aort Darlığının Progresyon Hızı ve Progresyon Üzerine Etkili Faktörler:

Ortalama 39,52 ± 21,55 aylık takip süresi içinde romatizmal grubun ortalama aort kapak gradienti 30,32 ± 7,27 mmHg'dan 38,71 ± 12,19 mmHg 'ya, maksimum aort kapak gradienti 51,0 ± 12,08 mmHg'dan 65,19 ± 18,20, mmHg'ya, aort kapağından geçek akımın maksimum hızı ise 3,55 ± 0,39 m/sn'den 4,00 ± 0,52 m/sn'ye yükseldi (tüm değerler için p<0,001). Romatizmal grubun transaortik gradientlerinin zaman içinde değişimi **Tablo 4.6'** da verilmiştir.

Tablo 4.6. Romatizmal aort darlığının ciddiyetini gösteren ölçütlerin başlangıçtaki ve son kontroldeki değerleri.

		Başlangıç	Son kontrol	P değeri
Ortalama gradient (mmHg)	Ort.± SD Median (IQR)	30,32 ± 7,27 28 (7)	38,71 ±12,19 35 (13)	<0,001
Maksimum gradient (mmHg)	Ort.± SD Median (IQR)	51,0 ± 12,08 48 (11,5	65,19 ± 18,20 60 (20,5)	<0,001
Vmax (m/sn)	Ort.± SD Median (IQR)	3,55 ±0,39 3,46 (0,41)	4,00 ±0,52 3,87 (0,65)	<0,001

Vmax: Aort kapağından geçek akımın maksimum hızı. Ort: ortalama; IQR interquartile range

Romatizmal aort darlıklı hastalarda ortalama transaortik kapak gradientinin yıllık ilerleme hızı median 2,07 (IQR: 3,03) mmHg/yıl, maksimum kapak gradientinin yıllık ilerleme hızı median 3,6 (IQR: 5,37) mmHg/yıl, aort kapaktan geçen akımın maksimum hızının yıllık ilerleme hızı ise median 0,13 (IQR: 0,16) m/sn/yıl olarak bulundu **(Tablo 4.7).**

Tablo 4.7. Romatizmal aort kapak darlığının ciddiyetini gösteren ölçütlerin yıllık ilerleme hızı

		İlerleme hızı
Ortalama gradient (mmHg/yıl)	Ort.±SD Median (IQR)	2,75 ± 2,56 2,07 (3,03)
Maksimum gradient (mmHg/yıl)	Ort.±SD Median (IQR)	4,81 ± 4,56 3,6 (5,37)
Vmax (m/sn/yıl)	Ort.±SD Median (IQR)	0,15 ± 0,14 0,13 (0,16)

Çok değişkenli analizde başlangıç aort kapak skorunun (trend şeklinde), hiperlipidemi varlığı ya da statin kullanmanın romatizmal aort darlığında progresyonu belirleyen bağımsız faktörler olduğunu saptadık **(tablo 4.8).** Hiperlipidemi ve statin kullanımı arasında ciddi korelasyon nedeniyle modele bu değişkenlerden sadece birini koyduk. Gerek hiperlipidemi ve gerekse statin kullanımı için ayrı ayrı yapılan modellemede her iki değişken de benzer derecede anlamlı bulundu. Takip süresindeki farklılıkların olası karıştırıcı etkisini gidermek amacıyla takip süresi de modele eklendi. Bu analizlerde her ne kadar romatizmal aort darlığındaki progresyonu etkileyen istatistiksel olarak anlamlı faktörleri olarak belirlemiş olsak da, progresyondan sorumlu faktörlerin sadece %25'ini açıklayabildik. (R^2=0,25).

Tablo 4.8. Romatizmal aort darlığında progresyonu etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi (bağımlı değişken olarak ortalama aort gradientindeki değişimin doğal logaritması, takip süresi olarak ay cinsinden sürenin logaritması alındı)

	Beta	**Standart hata**	**t**	**p**
Başlangıç AKS	0,440	0,225	1,956	0,055
Hiperlipidemi	0,562	0,185	3,046	0,003
Takip süresi log (süre_ay)	3,058	0,396	3,058	0,003

Başlangıçta modele alınıp geriye doğru eleme yapılan değişkenler: Yaş, cinsiyet, kalsiyum, glomerüler filtrasyon hızı, toplam kapak skoru, ilk aort kapak skoru (2 vs. 3-4), hiperlipidemi, log(süre_ay)

4.5.Dejeneratif aort darlığında klinik ve biyokimyasal özellikler:

Dejeneratif aort darlıklı hastaların genel özellikleri tablo 1 de verildi. Dejeneratif grupta hastaların 59'unda (%41) diyabet, 80'inde(%55,6) hipertansiyon,

103'ünde (%71,5) hiperlipidemi mevcuttu. Dejeneratif grupta 96 (%66,3) hasta antihiperlipidemik statin türevi ilaç kullanmakta idi (**Tablo4.1**). Her iki gruba ait biyokimyasal değerler de **tablo4.1'de** özetlenmiştir

4.6.Dejeneratif aort darlıklı hastaların ekokardiyografik özellikler:

Dejeneratif grupta aort darlığına ek olarak 131 (%91) kişide aort yetersizliği, 140 (%97,2) kişide mitral yetersizliği, 126 (%87,5) kişide triküspit yetersizliği bulunmakta idi. . Hastaların kapak yetersizliklerinin dağılımı **tablo4.2'**de verildi.

4.7.Dejeneratif Aort Darlığının Progresyon Hızı ve Progresyon Üzerine Etkili Faktörler:

Dejeneratif grupta ortalama aort kapak gradient 31,03±6,88 mmHg'dan 44,86 ± 11,12 mmHg'ya, maksimum aort kapak gradienti 52,38 ± 18,20 mmHg'dan 73,32 ± 16,51 mmHg'ya yükseldi. Aort kapağından geçek akımın maksimum hızı ise 3,6 ± 0,34 m/sn'den, 4,26 ± 0,47 m/sn'ye yükseldi. Dejeneratif grupta transaortik gradientlerinin zaman içinde değişimi **tablo 4.9'**da verildi.

Tablo 4.9. Dejeneratif aort darlığının ciddiyetini gösteren ölçütlerin başlangıçtaki ve son kontroldeki değerleri.

		Başlangıç	Son kontrol	P değeri
Ortalama gradient (mmHg)	Ort.±SD Median(IQR)	31,03 ± 6,88 30 (8)	44,86 ±11,12 43 (13)	<0,001
Maksimum gradient (mmHg)	Ort.±SD Median (IQR)	52,38 ± 8,20 60 (20,5)	73,32 ± 16,51 70 (22)	<0,001
Vmax m/sn	Ort.±SD Median (IQR)	3,6 ± 0,34 3,53 (0,39)	4,26 ± 0,47 4,18 (0,65)	<0,001

Vmax: Aort kapağından geçek akımın maksimum hızı

Dejeneratif aort darlıklı hastalarda ortalama transaortik kapak gradientinin yıllık ilerleme hızı median 5,55 (IQR: 3,23) mmHg/yıl, maksimal transaortik gradientinin yıllık ilerleme hızı median 7,96 (IQR: 6) mmHg/yıl, aortik kapaktan geçen akımın maksimum hızının yıllık ilerleme hızı ise median 0,25 (IQR: 0,19) m/sn/yıl olarak bulundu **(tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Dejeneratif aort kapak darlığının ciddiyetini gösteren ölçütlerin yıllık ilerleme hızı

		İlerleme hızı
Ortalama transaortik gradient (mmHg/yıl)	Ort.±SD Median (IQR)	5,34 ± 2,8 5,55 (3,23)
Maksimal transaortik gradient (mmHg/yıl)	Ort.±SD Median (IQR)	8,22 ± 4,77 7,96 (6)
Vmax (m/sn/yıl)	Ort.±SD Median (IQR)	0,26 ± 0,15 0,25 (0,19)

Vmax: Aort kapağından geçek akımın maksimum hızı

Çok değişkenli analizde diyabet, hipertansiyon varlığının, LDL kolesterol düzeyindeki yüksekliğin, GFR'deki düşüklüğün progresyonu belirleyici faktörler olduğu saptandı (**tablo 4.11**). Ayrıca erkek cinsiyette progresyon daha hızlı ilerleme göstermekteydi. Yaş ile progresyon hızı arasında ise negatif yönde trend şeklinde bir ilişki mevcuttu. Bu model dejeneratif aort darlığı progresyonundaki değişimin %64'ünü açıklar nitelikte bulundu (R^2=0,64).

Tablo 4.11. Dejeneratif aort darlığında progresyonu etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi. (bağımlı değişken olarak ortalama aort gradientindeki değişimin karekökü, takip süresi olarak ay cinsinden sürenin logaritması alındı)

	Beta	Standart hata	t	p
GFR (ml/dak)	-0,011	0,004	-2,844	0,005
Cinsiyet*	0,329	0,136	2,408	0,017
Diyabet	0,713	0,134	5,333	<0,001
Hipertansiyon	0,358	0,131	2,734	0,007
LDL kolesterol (mg/dl)	0,005	0,002	2,782	0,006
Yaş (yıl)	-0,015	0,009	-1,759	0,082
Takip süresi log(süre_ay))	3,58	0,291	12,283	<0,001

*Referans grup kadınlar. Başlangıçta modele alınıp geriye doğru eleme yapılan değişkenler: Yaş, cinsiyet, kalsiyum, glomerüler filtrasyon hızı, ilk aort kapak skoru (2 vs. 3-4), hiperlipidemi, HDL, LDL, trigliserid, hipertansyon, diyabet, başlangıç aort yetersizliği (≤1 vs. >1. derece), log(süre_ay)

5. TARTIŞMA

Aort darlığı en sık görülen kapak hastalığı olup yavaş progresyon göstermektedir. Semptomatik olgularda cerrahi tedavi uygulanmaması halinde prognozu kötüdür. Bu hastaların takibinin ne sıklıkta yapılacağı konusunda kılavuz önerileri olmakla birlikte, özellikle romatizmal nedenli aort darlığında progresyon hızı ve progresyona etki eden faktörler ile ilgili çalışmalar çok kısıtlıdır. Romatizmal nedenli kapak hastalıklarının progresyonunun ülkeden ülkeye değişiklik gösterebildiği bilinmektedir. Bu çalışmada 73'ü romatizmal, 144'ü dejeneratif nedenli olan orta ve ciddi art darlığında ekokardiyografik olarak belirlenen darlık derecesinde ilerleme hızı ve ilerleme hızına etki eden faktörleri araştırdık. Bu amaçla yapılmış ülkemize ait bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

Romatizmal AD: Romatizmal kapak hastalığı, sıklığı azalmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Ülkemiz için sık görülmesi, önemli morbidite ve mortalite nedeni olmasından dolayı önem taşımaktadır. Romatizmal kapak hastalığının kronik progresif bir hastalık olduğu bilinmektedir. Sadece romatizmal nedenli aort darlığına spesifik progresyonu belirlemeye yönelik hemodinamik ve ekokardiyografik çalışmalar bildiğimiz kadarı ile yoktur. Bu konuda yapılan çalışmalarda romatizmal veya dejeneratif kapak hastalıklarını içeren hastalar tek bir grup olarak değerlendirilmiştir.

Romatizmal aort darlığı olan hastaları içeren ve darlığın progresyonuna yönelik hemodinamik çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmaların sayısı az, verileri sınırlı, az sayıda hasta grubunu içermekte ve bu nedenle de güvenilir bilgi vermemektedir. Stephan Wagner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (n= 50) hastalar aort darlığı derecesinde hızlı ilerleme olanlar ve hızlı ilerleme olmayanlar diye iki gruba ayrılıp incelenmiştir (127). Bu çalışma aort darlığı etiyolojisi açısından heterojen olup 7 kişide konjenital aort darlığı, 15 kişide romatizmal AD, 21 kişide dejeneratif aort darlığı, 7 kişide ise mikst aort darlığı olan hastaları içermektedir. Hızlı progresyon gösteren grupta dejeneratif etyolojili olanların sayısının fazla olması, dejeneratif aort darlığının diğer nedenli aort darlığına göre daha hızlı ilerlediği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmalarda aort darlığının ilerleme hızı ortalama aort gradienti için 4,8-12 mmHg/yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızda romatizmal aort darlıklı hastalarda ortalama 39,52+21,55 ay takip sonunda ortalama transaortik kapak gradientinin yıllık ilerleme hızını 2,75 ± 2,56 mmHg, maksimum kapak gradientinin yıllık ilerleme hızını 4,81 ± 4,56 mmHg, aort kapaktan geçen akımın maksimum hızındaki yıllık ilerleme hızı ise 0,15 ± 0,14 m/sn olarak saptadık. Her ne kadar romatizmal aort darlığına spesifik değerler daha önceden yapılmış çalışmalarda belirtilmemiş olsa da elde ettiğimiz değerler genel olarak diğer çalışmalardakine göre daha düşüktür. Bunun nedeni olarak aort darlığının progresyon hızının etyolojiye göre değiştiği gösterilebilir. Nitekim etiyolojiyi dikkate alarak yapılan çalışmamızda progresyon hızı romatizmal nedenli grupta dejeneratif nedenli gruba göre daha düşük bulunmuştur. Bunun dışında çalışmalardaki hasta grubunun özelliklerindeki farklılıklar, çalışmaların farklı populasyonlarda yapılmış olmasının etkisi de olabilir.

Çok değişkenli analizde, başlangıç aort kapak skorunun ve hiperlipideminin aort darlığında progresyonu üzerine etkisinin olduğunu saptadık. Başlangıçtaki bir hipotezimiz, ilk romatizimal atak veya devam eden inflamatuvar aktivite ne kadar şiddetli ise kapaklardaki tutulumun yaygınlığı ve ciddiyeti o kadar fazla olur şeklindeydi. Ancak bu amaçla geliştirilen toplam kapak skorunun kapaktaki darlık derecesini belirlemede bağımsız etkili bir değişken olmadığını gördük. Bu durum kapak hastalığının yaygınlığının ve şiddetinin progresyonu göstermede rolü vardır şeklindeki hipotezimiz ile uygun olmayan bir bulgu gibi görünmektedir. Bu bulgu aort darlığının progresyonunda, devam eden inflamatuvar aktivite ve başlangıçtaki atağın şiddeti gibi faktörlerin ön planda olmadığını düşündürebilir. Bir başka neden olarak, geliştirdiğimiz toplam kapak skorunun ilk romatizmal aktivite veya devam eden inflamatuvar aktivite için iyi bir belirleyici olmaması gösterilebilir. İlk romatizmal atak hikayesinin hastaların yaklaşık yarısında bulunmadığı, hikayesinde romatizmal atak olanlarda da başlangıçtaki atağın şiddetini retrospektif bir çalışmada belirlemenin güç olacağı açıktır. Diğer taraftan devam eden inflamatuvar aktivitenin zamansal değişkenliği söz konusu olacağından bunu tesbit etmek de güç olacaktır. Toplam kapak skorunu geliştirirken, verilerimizin retrospektif olması nedeniyle, ayrıntılı ve hassas bir skorlamadan çok tekrarlanabilirliği yüksek bir skor bulmayı hedeflemiştik. Sonuçta toplam kapak skoru geliştirirken birincil kaygımız olan

tekrarlanabilirliği yüksek bir skorlama sistemi elde ettik. Farklı gözlemcilerin skorlamalarında sadece 1 hastada 1 puanlık fark vardı. Ancak tekrarlanabilirliğinin yüksek olması pahasına ayrıntılı skorlamadan kaçındığımız için elde ettiğimiz skorlar hipotezimizdeki ana olayları (devam eden inflamatuvar aktivite ve ilk atağın şiddetini) tam olarak yansıtmamış olabilir. Çalışma grubumuzdaki tüm hastaların görüntüleri kayıtlı olmuş olsaydı daha ayrıntılı bir skorlama geliştirilip daha güvenilir bir sonuç elde edilebilirdi. Aslında sonuçların tam olarak bizim hipotezimizi reddettiğini söylemek de güçtür. Şöyle ki, aort kapak skorunun progresyon üzerine trend şeklinde etkisi var görünmektedir (p=0,055). Diğer taraftan toplam kapak skorunu belirleyen diğer parametrelere baktığımızda, triküspit kapak hastalığı olanların sayısının 4 kişi olması ve mitral darlığı olanların çoğunun skorunun düşük olması nedeniyle total kapak skorunun etkisi bir bakıma dilüe olmuş olabilir.

Çalışmamızda biyokimyasal parametrelerden hiperlipidemi ile (veya statin kullanımı ile) romatizmal aort darlığı progresyonu arasında bir ilişki olduğunu saptadık. Bildiğimiz kadarı ile romatizmal aort darlığı progresyonu üzerine biyokimyasal parametrelerin etkisi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Yaşla beraber sıklığı artan dejeneratif aort darlığının gelişiminde ateroskleroza benzer fizyopatolojik süreçlerin rol oynadığı bilinmektedir. Nitekim çalışmamızda da dejeneratif grupta LDL düzeyi ile progresyon hızı ilişkili bulunmuştur. Romatizmal grupta hiperlipideminin kapak darlığının progresyonunda hangi aşamalarda rol oynadığı bilinmemekle birlikte çalışmamızdaki romatizmal grubun yaş ortalamasının yüksek olması (ortalama 59,97 ± 11,91) hasta grubumuzda kısmen dejeneratif aort darlığında görülen patofizyolojik süreçlerin rol oynadığını düşündürebilir. Çalışmamızda hiperlipidemi ve statin kullanımı arasında ciddi korelasyon olduğundan her iki faktör çok değişkenli analizde aynı modele konmadı. Ayrı ayrı yapılan modellemede her iki değişken de benzer derecede etkili bulundu. Bu durum teorik olarak statinin progresyonu artırıcı etkisi gibi yorumlanabilmekle birlikte, esas olarak hiperlipidemiye eşlik eden karıştırıcı bir etki (confounding) şeklinde yorumlanmıştır.

Dejeneratif aort darlığı: Dejeneratif aort darlığı kapakçıklarda kalınlaşma, ekojenite artışı ve kalsifikasyon ile karakterezidir (1-2). Romatizmal aort darlığının

aksine gelişmiş ülkelerde yaşlanmanın artması ile sıklığı giderek artmaktadır. Seksenbeş yaş üstü populasyonda yaklaşık %50 sıklıkta görülmektedir. Dejeneratif AD, bir ucunda hafif aort sklerozu diğer ucunda semptomatik aort darlığı bulunan klinik spektrumu içerir. Dejeneratif aort darlığı hemodinamik olarak anlam taşımadığı koşullarda bile miyokart enfarktüsü, konjestif kalp yetersizliği, inme ve kardiyovasküler nedenli ölüm sıklığı ile ilişkili bulunmuştur(3).

Daha önce yapılan aort darlığının progresyon çalışmalarında, hemodinamik ve ekokardiyografik veriler kullanılarak aort darlığının progresyon hızı belirlenmiştir. Her iki metod ile yapılan çalışmalarda benzer bulgular saptanmıştır (128-135). Aort darlığının progresyon hızının hastadan hastaya farklı olduğu gösterilen bu çalışmalarda, Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen aort darlığının ilerleme hızı ortalama gradient için 4,8 – 12 mmHg/yıl olarak saptanmıştır. Kılavuz bilgilerine göre ortalama olarak, AKA yılda 0.1-0.2 cm2 azalır iken ortalama transaortik basınç gradienti 7 mmHg, aort jet hızı 0.2-0.3 m/s artış göstermektedir (136-138). Çalışmamızda dejeneratif aort darlıklı hastalarda ortalama transaortik kapak gradientinin yıllık ilerleme hızını 5,34 ± 2,80 mmHg, maksimal transaortik gradientinin yıllık ilerleme hızını 8,22 ± 4,77 mmHg, aortik kapaktan geçen akımın maksimum hızının yıllık ilerleme hızını ise 0,26 ± 0,15 m/sn olarak saptadık.

Peter ve arkadaşlarının yaptığı 49 hastayı içeren bir çalışmada (yaş ortalaması 58 ± 12), ortalama 32 aylık bir takip sonrasında maksimal aort gradientinin 38+ 15 mmHg'dan 60±20 mmHg'ya arttığı saptanmıştır (131). Bu çalışmada maksimal transaortik gradientinin yıllık ilerleme hızı ortalama 11 mmHg bulunmuştur. Peter ve arkadaşlarının çalışmasında altı hastada diyabet, beş hastada hiperlipidemi mevcut idi. Hasta sayılarının azlığı nedeni ile progresyon hızına etkilerinin değerlendirilmesinin yanıltıcı olacağının düşünerek bu şekilde bir analiz yapmamışlar.

Palta ve arkadaşlarının yaptığı 170 hastaya içeren bir çalışmada (ortalama yaş 71± 9 yıl) ortalama transaortik gradientin ortalama 23 ay takip sonrasında 20mmHg'dan 27 mmHg'ya yükseldiği saptanmıştır (130). Bu çalışmada serum kolesterol düzeyinin yüksekliği, başlangıç aort kapak alanı, sigara ve serum kalsiyum düzeyinin kapak alanındaki daralmayı belirleyen bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır.

Faggiano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (yaş ortalamasıı 72 ± 10 yıl) 45 hastada ortalama 18 ay takip sonunda aortik kapaktan geçen akımın maksimum hızı 4 +0,7 m/sn'den 4,7 +0,8 m/sn'ye, maksimal transaortik gradientin 64 ± 30 mmHg'dan 80 ± 30 mmHg ' ya yükseldiği görülmüştür (128).

Çalışmamızın bulguları diğer çalışmaların bulguları ile karşılaştırıldığında progresyon hızının diğer çalışmalardaki progresyon hızlarına göre düşük olduğunu saptadık. Bu durum, hastaların ekokardiyografik özelliklerinin farklı olması ve klinik ve biyokimyasal verilerinin farkılı olmasından kaynaklanmış olabilir. Peter ve arkadaşlarının (131) ile Palta ve arkadaşlarının (130) hasta populasyonu hafif ve orta derece aort darlıklı hastalardan oluşurken, Faggiano ve arkadaşlarının (128) hasta populasyonu ciddi aort darlıklı hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmamızın hasta populasyonun orta ve ciddi derece aort darlıklı hastalardan oluşmaktaydı. Palta (130) ve arkadaşalarının çalışma hastalarını biyokimyasal verileri çalışmamızın biyokimyasal verilerine göre daha yüksek değerlere sahip iken Peter ve arkadaşlarının (131) çalışma hastalarında aterosklerotik risk faktörlerine sahip hasta sayısı ihmal edilecek kadar düşüktü.

Birçok çalışmada geleneksel aterosklerotik risk faktörleri olan total kolesterol, LDL, trigliserit yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü, erkek cinsiyet, sigara kullanımı hipertansiyon, diyabet ile dejeneratif AD sıklığı arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6,139,141). Bununla birlikte aort darlığı progresyonunda aterosklerotik risk faktörlerinin etkisinin olmadığının gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. Palta ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada diyabet, hipertansiyon ve yaşın progresyona etkisi olmadığı saptamışlar (130). Helsinki Aging Çalışmasında (140) hipertansiyon, yaş, düşük beden kitle indeksinin aort kapak kalsifikasyonu için bağımsız öngörücü saptanmış. Aksine hiperlipidemi, sigara kullanımı, ve diyabetes mellitus ile ilişki saptanmamıştır. Dejeneratif aort darlığı multifaktöriyel bir hastalık olup progresyonda ateroskleroz dışı risk faktörleri de tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları, hiperparatroidi, son dönem böbrek yetersizliği, Paget hastalığı ve kalsiyum fosfat matabolizma bozukluklarıdır (25,26, 130). Çalışmamızda dejeneratif AD'de progresyonun erkek cinsiyet (p: 0,017), kreatinin artışı (p: 0,005), diyabetes mellitus (p< 0,001), hipertansiyon (p:0,007) ve LDL kolesterol düzeyi ile (p: 0,006) ilişkili

olduğunu saptadık. Bu bulgular aterosklerotik süreçler ile aort darlığı progresyonu arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yaş ile progresyon hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif yönde bir trend saptadık. Peter ve arkadaşları (131), aort darlıklı hastaları hızlı progresyon ve yavaş progresyon gösterenler olmak üzere iki gruba ayırdıklarında, yaş artışı ile hızlı progresyon arasında korelasyon saptamışlar. Hızlı progresyon gösteren grubun yaş ortalamasını 63, yavaş progresyon gösteren grubun yaş ortalamasını 54 saptamışlar. Aynı şekilde, Palta ve arkadaşları da hastaları hızlı progresyon ve yavaş progresyon gösterenler diye iki gruba ayırmışlar (130), yaş ortalamasını hızlı progresyon gösterenlerde 70,2 ± 9,9, yavaş progresyon gösterenlerde ise 71,9 ± 9,3 olarak bulmuşlar. Peter ve arkadaşlarının aksine, istatistiksel anlamlı olmasa da yaş artıkça progresyon hızında azalma saptamışlar. Faggiano ve arkadaşlarnın (128) yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 72 +10 olup yaşın progresyon üzerine etkisinin olmadığı saptamışlar. Peter ve arkadaşlarının hasta populasyonu daha genç olup yaş artıkça progresyonun artması, Palta ve arkadaşları ile Faggiano ve arkadaşlarının hasta populasyonun daha yaşlı olup progresyona etkisinin olmaması, ayrıca çalışmamızda yaş artıkça progresyon hızında azalma trendi gözlenmesi, yaş ile progresyon hızı arasında lineer bir ilişki olmadığını düşündürebilir. Diğer taraftan, yaş ile progresyon arasındaki farklı korelasyon şekillerinin gözlemlenmesi, bu çalışmaların hasta populasyonlarının farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Nitekim, Peter ve arkadaşlarının çalışma pupulasyonu hafif orta derece aort darlıklı hastalardan, Faggiano ve arkadaşlarınınki ciddi derece aort darlıklı hastalardan ve çalışmamızınki orta ve ciddi derece aort darlıklı hastalardan oluşmaktaydı.

Fendley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, erkek cinsiyette 2 kat artmış dejeneratif aort darlığı sıklığı saptanmıştır (142). Birçok çalışmada kapakçıklarda kalsiyum birikiminin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (143-146). Çalışmamızda da erkek hastalarda daha hızlı progresyon saptanmıştır.

Gözlemsel çalışmalarda ailevi hiperkolesterolemili hastalarda, aort darlığının sıklığı ve progresyon hızının kolesterol düzeyleri ile ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir (147). Total kolesterol düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde olanlarda aort darlığı progresyon hızı normal kolesterol düzeyi olanlara göre 2 kat artmıştır (148).

Dejeneratif aort darlıklı hastalarda etkilenmiş aort kapakçıkları normal kapakçıklara göre daha fazla okside LDL kolesterol içerir ve bu kapakçıklarda matalloproteinaz salınımı da daha fazladır (149-152). Tavşan modelinde, diyetle artmış kolesterol alımının, aortik kapak kolesterol içeriğini artırdığı, hücresel proliferasyona neden olduğu, kemik matriks üretimini artırdığı, kapakçıklarda kalınlaşmayı artırdığı gösterilmiş olup bu olumsuz süreçlerin atorvastatin ile inhibe edildiği gösterilmiştir (153). Çalışmamızda da LDL kolesterolun aort darlık progresyonunda bağımsız bir değişken olduğunu ve LDL kolesterol düzeyi artıkça progresyon hızının arttığını saptadık. LDL kolesterol, aterosklerozda olduğu gibi sitotoksik etkilerileri ve inflamutuar aktivite artışı ile aort darlığı progresyonunu hızlandırır.

Birçok retrospektif çalışmada statin tedavisinin aort darlığı progresyon hızını azalttığı gösterilmiştir (154-160). Bu çalışmaların bazılarında statinler kolesterol düzeyinden bağımsız olarak progresyon hızını azaltmıştır (154-156). Aort darlığının progresyon hızının kolesterol düzeyinden bağımsız olarak azalması, statinlerin endotelyal fonksiyonları düzeltmeleri, antitrombotik etkileri, antioksidan etkileri ve antiinflamatuar etkileri gibi pleotropik etkilerine bağlı olabilir. Cowell ve arkadaşlarının (161) yaptığı randomize prospektif bir çalışmada statin tedavisinin aort darlığı progresyon hızı üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır. Statinlerin aort darlığının progresyonuna etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, progresyon üzerinde statinlerin etkisinin bulunmamasının muhtemel sebepleri şöyle sıralanabilir: 1) Çalışmaya alınan hastaların ileri yaşta olması, 2) Çalışma hastalarının ciddi derece aort darlıklı hastalardan oluşması, 3) Takip sürelerinin az olması nedeni ile statin tedavisinin progresyona etkisinin yeterince gözlenememesi. Daha önce yapılmış bazı çalışmaların aksine, çalışmamızda statin kullanımının dejeneratif AD progresyonunu belirleyen faktörlerden biri olmadığını gördük. Bu durumu olası nedenleri 1) Hastaların statin kullanım sebebi hiperlipidemidir. Hiperlipideminin progresyon hızını artırıcı etkisi bilinmektedir. Dolayısıyla hiperlipidemi ve statin kullanımının zıt yöndeki etkileri sonucu etkilemiş olabilir 2) Statin kullanım süresinin bilinmemesi nedeniyle statin tedavisinin progresyona etkisinin gözlenememesi. 3) statin tedavisinin aort progresyonu üzerine etkisinin olmaması. 4) Lipid birikimi erken evre aort kapak lezyonlarında bulunur, inflamasyon ve kalsifikasyon artışı yaparak ciddi darlık gelişimine katkıda bulunur (162). Yaşlı ve ciddi aort darlıklı hastalarda kapak

lezyonları statin ile geri döndürülemeyecek ileri evrede kalsifikasyon ve fibrozis içeriyor olabilir.

Aort kapak lezyonlarının gelişimi eskiden pasif, dejeneratif, değiştirilemeyen süreç olarak bilinirdi. Günümüzde ateroskleroza benzerlik gösteren aktif bir süreç olarak kabul edilir. Ateroskleroza benzer şekilde aort darlığını başlatan olay endotel hasarı olarak kabul edilir. Kapakçık yüzeyini örten endotel tabakasının bozulması öncelikle kapakçıkların aort yüzünde artan mekanik azalan shear stres nedeni ile oluşur(163,164). Çalışmamızda aterosklerotik kalp hastalığı geleneksel risk faktörlerinden biri olan hipertansiyon ile dejeneratif aort darlığı progresyonu arasında ilişki saptadık. Hipertansiyon, yüksek basınç gerilimi ve düşük shear stress nedeni ile endotel zedelenmesi yaparak aort darlığı progresyonuna katkıda bulunur.

Multietnik kohort çalışmalarında diyabetik hastalarda artmış dejeneratif AD sıklığı ve derecesi saptanmıştır(165,166). Ronit Katz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (167), dejeneratif aort darlığı sıklığını, diyabetik olmayan kadın hastalarda %8, diyabetik kadın hastalarda %17, diyabetik olmayan erkek hastalarda %14 ve diyabetik erkek hastalarda %24 olarak saptamıştır. Diyabetik hastalarda, dejeneratif aort kapak histopatolojisinde görülene benzer şekilde oksidatif stres, inflamatuvar stress ve okside kolesterol miktarında artış gösterilmiştir (168,169). Diyabetik hastalarda dejenerattif aort darlığı progresyonun hızlınmasının olası nedenleri artmış oksitadif ve inflamatuar strestir.

Kalsiyum ve fosfat metabolizmasının bozulması nedeni ile kalp kapakçıklarında kalsifikasyon, üremik hastalarda sık görülür ve bu da morbidite ve mortalite artışına neden olur. (170,171). KBY'li hastalarda yapılan çalışmalarda periton diyalizi yapılanlarda(172,173-175) aort kapak kalsifikasyon sıklığı %10-%40, hemodiyaliz yapılanlarda (176,177) %28-%55 saptanmıştır. Hemodiyaliz yapılanlarda daha sık görülmesinin olası sebeplerinden biri arteriyovenöz fistüle bağlı kardiyak debi artmasıyla kapaklarda oluşan mekanik gerilim artışıdır (176-178). Diyaliz hastalarında kalsiyum x fosfat (CaXPO4) çarpımının kapaklarda kalsifikasyon gelişimi için önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. Fosfatın 2,5 mmol/L'nin üzerinde olmasının kapaklarda kalsifikasyon gelişimini artırdığı saptanmıştır (179). KBY'li hastalarda kalsiyum fosfat ve paratroid horman düzeylerinde bozukluk olmasa da kapaklarda kalsifikasyon gelişiminin arttığı

gösterilmiş ve bu durum artmış inflamasyon ve malnutrisyonun tetiklediği kalsiyum fosfat metabolizmasının bozulması ile ilişkilendirilmiştir (179). Ortlepp ve arkadaşları Vitamin D polimimorfizmi B alleline sahip kişilerde, aort kapaklarında kalsifikasyon artışı saptamışlar (180). Çalışmamızda glomerül filtrasyon hızı azaldıkça aort darlığının progresyon hızının arttığını saptadık. Hastalarda GFR azaldıkça, kalsyum fosfat metabolizmasında bozulma, sekonder hiperparatiroid sıklığı, inflamatuar aktivite artışı ve malnütüsyon gelişimi hızlanır. GFR azalmasının bu etkileri aort darlığının progresyonunu hızlandırmış olabilir. Çalışmamızda kalsiyum artışının aort darlığı progresyonuna etkisininin olmadığını saptadık. KBY'li hastalarda sekonder hiperparatroidi gelişmesinini serum kalsiyum değerinden ziyade serum fosfat düzeyi esas olarak belirler. Yapılan çalışmalarda kalsiyum düzeyinden ziyade kalsiyum fosfat çarpımının ve fosfat düzeyinin aort darlık progresyonunu belirleyen esas değişkenler olduğu gösterilmiştir (177-179). Çalışmamızda fosfat düzeyine ait veriler olmaması nedeniyle bu analizi yapamadık. Sonuç olarak serum kalsiyum düzeyinin kalsiyum fosfat metabolizması hakkında yeterli veriyi sağlamadığını düşündük.

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Her ne kadar aort darlığının progresyonundan sorumlu olan faktörleri belirlemeye çalışsak ta, çalışmamız retrospektif olduğundan, aort darlığı progresyonunda rolü olan istatisitiksel olarak anlamlı bulduğumuz parametrelerle aort darlığı progresyonu arasında doğrudan neden sonuç ilişkisi olduğunu söylemek doğru bir yaklaşım olmayabilir.

ÖZET

Aort Darlığında Yıllık Progresyon Hızının ve Progresyona Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Giriş: Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte dejeneratif nedenli aort darlığının (AD) sıklığı artmaktadır. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde ise romatizmal nedenli aort darlığı halen önemini korumaktadır. Bu çalışmada romatizmal ve dejeneratif nedenli aort darlıklarında yıllık progresyon hızını ve progresyon üzerine etkili olan faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Metod: En az 1 yıllık takibi olan 217 aort darlıklı hastanın (73 romatizmal AD, 144 dejeneratif AD) iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik verileri retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından ekokardiyografik incelemenin yapıldığı tarihte veya o döneme yakın bir tarihte yapılmış biyokimyasal veriler elde edildi. İlk ve son değerlendirmelerin yapıldığı tarihlerdeki ekokardiyografik verilerden yıllık progresyon hızı hesaplandı. Progresyon hızına etki eden klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik parametreler analiz edildi. Bu çalışmada kapak hastalığının şiddetini ve yaygınlığını gösteren, toplam kapak skoru adında geliştirdiğimiz bir skorun da progresyona etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Romatizmal AD'li hastalarda yaş ortalaması 59,97 ± 11,91 yıl, ortalama takip süresi 39,52.±21,55 ay idi. Bu hastalarda ortalama transaortik kapak gradientinin yıllık ilerleme hızı 2,75 ± 2,56 mmHg (median: 2,07 IQR: 3,03), maksimum kapak gradientinin yıllık ilerleme hızı 4,81 ± 4,56 mmHg (median: 3,6 IQR: 5,37), aort kapaktan geçen akımın maksimum hızının yıllık ilerleme hızı ise 0,15 ± 0,14m/sn (median: 0,13 IQR: 0,16) olarak bulundu. Çok değişkenli analizde başlangıç aort kapak skorunun (p=0,055), hiperlipidemi varlığı ya da statin kullanmanın romatizmal aort darlığında progresyonu belirleyen bağımsız faktörler olduğu saptandı. Oluşturulan istatistiksel modelin, romatizmal aort darlığı progresyonunu açıklayıcılığı %25 olarak bulundu (R^2= 0,25). Toplam kapak skorunun progresyon üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Dejeneratif AD'li hastalarda yaş ortalaması 73,55 ±7,64 yıl, ortalama takip süresi 31,69±17,54 ay idi. Bu hastalarda ortalama transaortik kapak gradientinin

yıllık ilerleme hızı 5,34 ± 2,8 mmHg (median: 5,55 IQR: 3,23), maksimal transaortik gradientinin yıllık ilerleme hızı 8,22 ± 4,77mmHg (median: 7,96 IQR: 6), aortik kapaktan geçen akımın maksimum hızının yıllık ilerleme hızı ise 0,26 ± 0,15 mmHg (median: 0,25 IQR: 0,19) olarak bulundu. Çok değişkenli analizde erkek cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, LDL kolesterol düzeyindeki yükseklik ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşüklüğün progresyonu belirleyen anlamlı faktörler olduğu belirlendi. Yaş arttıkça progresyon hızında azalma şeklinde bir trend saptandı (p=0,082). Oluşturulan istatistiksel modelin, dejeneratif aort darlığı progresyonunu açıklayıcılığı %64 olarak bulundu (R^2= 0,64).

Sonuç: Bu çalışmada dejeneratif aort darlığında progresyon hızının romatizmal nedenli aort darlığına göre göreceli olarak daha hızlı olduğunu saptadık. Dejeneratif aort darlığının progresyonu aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkili bulundu. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla romatizmal nedenli aort darlığındaki progresyonu spesifik olarak değerlendiren ilk çalışmadır**.**

Anahtar Sözcükler: Ekokardiyografi, aort darlığı, aort kapak, progresyon, skor

ABSTRACT

Evaluation of Annual Progression Rate of Aortic Stenosis and Factors Affecting Progression

Background: The frequency of aortic stenosis increases with the growing elderly population in developed countries. Rheumatic aortic stenosis is still important in less developed or developing countries. In this study, we aimed to identify annual progression rate of degenerative and rheumatic aortic stenosis and factors affecting progression.

Methods: Two hundred and seventeen patients (one hundred and fourty four ones with degenerative aortic stenosis and seventy three ones with rheumatic aortic stenosis) with aortic stenosis and at least 1 year follow-up were retrospectively evaluated with two-dimensional and Doppler echocardiography. Biochemical data obtained at the time of echocardiographic examination or close to that period were received from patient files. The annual progression rate was calculated with echocardiographic data obtained at dates when first and last evaluations were done. The clinical, biochemical and echocardiographic parameters affecting the rate of progression were analyzed. In this study, the effect of a score we developed with the name "Total Valve Score" that points the diffuseness and severity of valve disease on progression was also evaluated.

Results: Mean follow-up duration was 39,52 ± 21,55 months, and mean age was 59,97 ± 11,91 years for patients with rheumatic aortic stenosis. For these patients, the annual rate of progression of average transaortic gradient was 2,75 ± 2,56 mmHg (median: 2,07 IQR: 3,03), that of maximum transaortic gradient was 4,81 ± 4,56 mmHg (median: 3,6 IQR: 5,37) and that of maximum flow speed through the aortic valve was 0,15 ± 0,14 m/sec (median: 0,13 IQR: 0,16).

In multivariable analysis, the higher initial aortic valve score, hyperlipidemia or statin utilization were found to be the independent predictors of progression of rheumatic aortic stenosis. The statistical model generated was found to be 25% successful on explaining the rheumatic aortic stenosis progression (R^2= 0,25). The effect of total valve score on progression was not found to be statistically significant.

Mean follow-up duration was 31,69 ± 17,54 months, and mean age was 73,55 ± 7,64 years for patients with degenerative aortic stenosis. For these patients, the annual rate of progression of average transaortic gradient was 5,34 ± 2,8 mmHg (median: 5,55 IQR: 3,23), that of maximum transaortic gradient was 8,22 ± 4,77mmHg (median: 7,96 IQR: 6) and that of maximum flow speed through the aortic valve was 0,26 ± 0,15 mmHg (median: 0,25 IQR: 0,19). In multivariable analysis, the higher LDL level, male gender, hypertension, diabetes mellitus and the lower GFR were found to be the significant predictors of progression of degenerative aortic stenosis. A decrease in progression rate was detected as a trend with increasing age (p=0,082). The statistical model generated was found to be 64% successful on explaining the degenerative aortic stenosis progression (R^2= 0,64).

Conclusion: In this study, we observed that the progression rate of degenerative aortic stenosis is is higher than that of rheumatic aortic stenosis. Additionally, it was observed that degenerative aortic stenosis progression is associated with atherosclerotic risk factors. As far as we know, this is the first study evaluating the progression of rheumatic aortic stenosis specifically.

Key Words: Echocardiography, aortic stenosis, aortic valve progression, score

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1997;29: 630-4.

2. National Health Care for Health Statistics: Vital and Health Statistics, Series 13. Hyattsville MD, National Center for Health Statistics, 1995, p.127

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

4. Robert WC. Valvular, subvalvuler and supravalvular aortic stenosis: Morpholgic features. Cardiovasc. Clin. 1973;5: 97-126

5. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1997;29: 630-4.

6. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, et al. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. Eur Heart J 1994;15: 865-70.

7. Horstkotte D, Niehues, R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, a etiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. European Heart Journal 1991; 12 Suppl B: 55-60

8. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. Circulation. 1972; 45(4):878–890

9. Marcus RH, Sareli Pocock WA. The spectrum of severe rheumatic valve disease in a developing country. Ann Intern Med 1994; 120:177.

10. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: areport of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients

With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2006;114:e84-231.

11. Oakley CM. Managment of valvuler stenosis. Curr Opin Cardiol 1995;10: 117-123

12. Chopra P, Bhatia ML. Chronic rheumatic heart disease in India: a reappraisal of pathologic changes. J Heart Valve Dis 1992; 1(1): 92-101

13. Edwards WD. Anatomy of the Cardiovascular System: Clinical Medicine, Vol 6. Philadelphia: Harper & Raw; 1984:1-24

14. Edwards WD. Applied Anatomy of the Heart. In: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al, eds. Cardiology Fundamentals and Practice, 2nd ed: Vol 1.St. Louis: Mosby-Year Book; 1991: 47-112.

15. Stewart W. Intraoperative echocardiography. In: Topol EJ, ed. Textbook of ,Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-raven; 1998:1497-1525

16. Seward J. Transesophagial echocardiographic anatomy. In: Freeman W, Seward J, Khandheria B, Tajik AJ, eds. Transesophageal Echocardiography. Boston: Little, Brown; 1994: 55-101.

17. Otto CM. Aortic Stenosis. Clinical Evaluation and optimal timing of surgery. Cardiol Clin. 1998; 16(3):353

18. Rosario V. Freeman, MD, MS; Catherine M. Otto, MD. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. Circulation. 2005;111:3316-3326

19. Passik CS, Ackerman DM, Pluth JR, et al. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical ppathological study of 646 cases. Mayo Clin Proc 1987; 62: 119-123

20. Olsson N, Dalsgaaro C-J, Haegerstrand A, et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in rheumatic stenotic aortic valves. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1162-1170

21. Otto CM, Knusisto J, Reichenbach D, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: Historical and immunohistochemical studies. Circulation 1994; 90: 844-853

22. Bonow RO, Carabello B, De leon AC Jr, et al. Guidelines for management of patients with valvuler heart dissease; A report of ACC/AHA Task forceon parctiseGuidelines. J Am Coll Cardiol 1998;32: 1496

23. Narang NK, Andrew AMR, Chaudhury HR. Aortic stenosis due to familial hypercholesterolemic xanthomatosis: A case report with brief review of literature. Indian Heart J 1978; 30: 189-192

24. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswani V.Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. J Chronic Dis 1984; 37: 407-415

25. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. Am J Med 1987; 82: 953-956

26. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: A complication of chronic uraemia. Nephron 1987; 47: 119-122

27. Dereymaeker L, Van Parijs G, Bayart M, et al. Ochronosis and alkaptonuria: Report of a new case with calcified aortic valve stenosis. Acta Cardiol 1990; 45: 87-92

28. Roberts WC. The structural basis of abnormal cardiac function: A look at coronary, hypertensive, valvular, idiopathic myocardial, and pericardial heart disease. In: Levine JJ, ed. Clinical cardiovascular Physiology. New York: Grune & Stratton; 1976.

29.Moller JH, Nakib A, Elliott RS, et al. Symptomatic congenital aortic stenosis in the first year of the life. J. Pediatr 1966; 69: 728-734

30. Braunwald E, Golldblatt A, Aygen MM, et al. Congenital aortic stenosis: I. Clinical and hemodynamic findings in 100 ppatients. II. Surgical treatment and the results of operation. Circulation 1963; 27: 426-462

31. Stewart BF, Siskovick P, Lind B, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. J Am Coll Cardiol. 1997; 29: 630-634.

32. Kennedy JW, Twiss RD, Blackmon JR, et al. Quantitative angiography: III. Relationships of left ventriküler pressure, volume and mass in aortic valve disease. Circulation 1968; 38: 838-845.

33. Bertrand MD, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Coronary sinus blood flow at rest and during isometric exercise in patients with aortic valve disease: Mechanism of angina pectoris in presence of normal coronary arteries. Am J Cardiol 1981; 47: 199-205

34. Bonow RO. Left ventricular structure and function in aortic valve disease. Circulation 1989; 79: 966-969

35. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, et al. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate and later after aortic valve replacement. Circulation 1989; 79: 744-755

36. Schwarz F, Flameng W, Schaper J, et al. Myocardial structure and function in patients with aortic valve disease and their relation to postoperative results. Am J Cardiol1978; 41: 661-669

37. Tobin JR Jr, Rahimtoola SH, Blundell PE, et al. Percentage of left ventricular stroke work loss: A simple hemodynamics concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. Circulation 1967; 35: 868-879.

38. Pantley G, Morton MJ, Rahimtoola SH. Effects of successful, uncomlicated valve replacement on ventricular hypertrophy, volume and performance in aortic stenosis and aortic incompetence. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 75: 383-391.

39. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, et al. Sex- associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. Circulation 1992; 86: 1099-1107.

40. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. Prog Cardiovasc Dis 1976; 18: 255-264.

41. Stott DK, Marpole DGF, Bristow JD, et al. The role of left atrial transport in aortic and mitral stenosis. Circulation 1970; 41: 1031-1041.

42. Hess OM, Ritter M, Schneider J, et al. Diyastolik stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after replacement. Circulation 1984; 69: 855-865.

43. Murakami T, Hess O, Gage J, et al. Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis. Circulation 1986; 73: 1162-1174.

44. Dineen E, Brent BN. Aortic valve stenosis: Comparison of patints to those without chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1986; 57: 419-422

45. Fifer MA, Borow KM, Colan SD, et al. Early diastolic left ventricular in children and adults with aortic stenosis. J Am Cardiol 1985; 5: 1147-1154.

46. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic disfunction in aortic stenosis. Circulation 1993; 87(suppl IV):73-76.

47. Braunwald E, Frahm CJ. Studies on the Starling's law of the heart. IV: Observations on the hemodynamic functions of the left atriyum in man. Circulation 1961; 24: 633-642.

48. Boudoulas H, Gravanis MB. Valvular Hear Dissease. In Gravanis (ed): Cardiovascular Disorders: Pathogenesis and Pathophysiology. St Louis, CV Mosby, 1993, p 64

49. Bache RJ, Wang Y, Jorgensen CR. Hemodynamic effects of exercise in isolated valvular aortic stenosis. Circulation 1971; 44: 1003.

50. Braunwald E. Valvular Heart disease. In: Braunwald E, ed. Heart Disease, 4th ed. Philedelphia: Saunders; 1992:1007-1077.

51. Johnson LL, Sciacca RR, Ellis K, et al. Reduced left ventricular myocardial blood flow per unit mass in aortic stenosis. Circulation 1978; 57: 582-590.

52. Vinten-Johansen J, Weis HR. Oxygen consumption in subepicardial amd subendocardial regions of the cannie left ventricle- The effect of expperimental acute valvular aortic stenosis. Circ Res 1980; 46: 139-145

53.Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage EH et al. Rate of progression of severity of valvuler aortic stenosis in the adult. Am Heart j 1979; 98: 689-700

54. Wagner S, Selzer A, Patterns of prograssion of aortic stenosis: a longititudinal hemodinamic study. Circulation 1982; 65: 709-712

55. Cha SD, Naeem SM, Maranhao W, et al. Seguential study of left ventriculer functionin aortic valvular stenosis. Cathet Cardiovasc Diagn 1982; 8: 145-154

56. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R, Progression of valvular aortic stenosis: a long term retrospective study. Eur Heart J 1991; 12: 10-14

57. Otto CM, Peurlman AS, Gardner CL, Prograssion of valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 545-550

58. Brener SJ, Duffy CL, Thomas JD, et al. Prograssion of aortic stenosis in 394 patient: relation to changes in myocardial and mitral valve disfunction. JACC 1995; 25: 305-310

59. Selzer A. Changing aspect of the naturel history of valvular aortic stenosis. N Eng J 1987; 31: 91-98.

60. Levine JR. Akins CW, Bucley MJ, et al. Octogenerians with aortic stenosis: Outcome after aortic valve replecement. Circulation 1989;80: 49-56

61. Bonov RO. Carbello B. deLeon AC jR: ACC/AHA guidelines for the management of patients valvuler heart dissease. Circulation 1998;98: 1949-84

62. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C. Gaasch WH. Progresyon of valvuler aortic stenosis in adults: An Heart J 1996:132;408-417.

63. Kennedy KD. Nishumura RA. HolmesDr et al. Naturel history of moderate aortic stenosis. JACC 1991;17: 313-319

64. Gould KL. Why angina pectoris in aortic stenosis? .Circulation 1997; 95: 892-898

65. Oakley CM. Managment of valvuler stenosis. Curr Opin Cardiol 1995;10: 117-123

66. Marcus ML, Doty DB, Horatzka LF, et al. Decreased coronary reserve: A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. N.Engl J Med 1982; 307:1362-1366.

67.Hakki AH. Kimbiris D. Iskandrian As et al. Angina pectoris and coroner arter dissease in patient with severe aortic valuler dissease. Am Heart J 1980; 100: 441-449

68. Julius BK. Spillman M. Vassali et al. Angina pectoris in patients wirh aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanism and pathophyiologic concepts. Circulation 1997; 95: 892-898

69. Gould KL. Why angina pectoris in aortic stenosis? .Circulation 1997; 95: 892-898

70. Carabello BA. Aortic stenosis. Cardiol. Rev 1993;1: 59-78

71. Lowe JW. The syndrome of calcific aortic stenosis and gastrintestinal bleeding. J Thorac Cardiovasc surg 1982; 83: 779-783

72. Pareti Fİ. Lattuada A. Bressi C et al. Proteolysis of von willebrand factor and shear stres-induced platelet aggregation in with patient aortic valve stenosis. Circulation 2000; 102: 1290-1295

73. Pleet AB. Massey EW. Vengrow ME. TIA, stroke and biküspit aortic valve. Neurology 1981; 31: 1540-1542

74. Brockmeler LB. Adolph RJ. Gustin BW et al. Calcium emboli to the retinal artery in calcific aort stenosis. Am Heart J 1981; 101: 32-37

75. Fowler NO. Aortic stenosis. İn Fowler NO: Diagnosis of heart dissease. New York, Springer-Verlag 1991, pp131-145

76. Gooch AS. Calatayud JB. Rogers PA. et al. Analysis of the P wave in severe aortic stenosis. Dis Chest 1966; 49: 459-463

77. Thompson R Mithcell A. Ahmed M. et al. Conduction defect in aortic valve dissease. Am Heart J 1979; 98: 3-10

78. Nair CK. Aronov WS. Stokke K, et al. Cardiac conduction defect in patient older than 60 years with aortic stenosis and without mitral annuler calcium. Am j Cardiol 1984; 53: 169-172

79. Szamosi A. Wassberg B. Radiologic detectionof aortic stenosis. Acta Radiol Diag 1983; 24: 201-207

80. Murakami T, Hess O, Gage J, et al. Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis. Circulation 1986; 73: 1162-1174.

81. Assi ER, Tak T. Assesment of valvular heart disease. Why echocardigrphy is an essential component. Postgrad Med. 1998;104(6):99

82. Bonow RO, Carabello B, De Leon AC Jr, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). Circulation. 1998; 98(18):1949.

83. Otto CM. Aortic stenosis. Clinical evaluation and optimal timing of surgery. Cardiol Clin. 1998; 16(3):353

84. Otto CM. Valvular stenosis: diagnosis, quantitation, and clinical approach. In: Otto CM (ed): Textbook of Clinical Echocardiography. Philedelphia, WB aunders, 2000, pp 229

85. Fifer MA, Borow KM, Colan SD, et al. Early diastolic left ventricular in

children and adults with aortic stenosis. J Am Cardiol 1985; 5: 1147-1154.

86. Otto CM, Shavelle M, Aortic stenosis; Echocardiographic Evaluation of Disease Severity, Disease Progression, and the role of Echocardiography in Clinical Decision Making. In: Otto CM (ed): The Practice of Clinical Echocardiography, 2nd ed. Philedelphia, WB Saunders, 2002, pp 469.

87. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Ch. 9 Valvular Heart Disease. In: The Echo Manuel. Hongkong: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. pp 104.

88. Berglund H, Kim CJ, Nishioka T, et al. Influence of ejection fraction and valvular regurgitation on the accuracy of aortic valve area determination. Echocardiography 2001; 18(1): 65.

89. Handke M, Schafer DM, Heinrichs G, et al. Quantitative assessment of aortic stenosis by three-dimensional anyplane and three-dimensional volume rendered echocardiography. Echocardiography. 2002;19(1): 45.

90. Bruch C, Schmermund A, Dagres N, et al. Severe aortic valve stenosis with ppreserved and reduced systolic left ventricular function: diagnostic usefullness of the Tei index. J Am Soc Echocardiogr. 2002; 15(9):869.

91. Obregon R, Garcia E, Riera JS, et al. Aortic valve area can determine myocardial contractile deterioration in severe aortic stenosis: Study with tissue doppler. Echocardiography. 2004; 21(2):210.

92. Pelda S, Pai AM, Gill KS, et al. New insight into progressionof aortic stenosis: implications for secondary provention. Circulation 2000; 101: 2497

93. Wilmshurts PT, Stevenson RN, Griffiths H, et al. A case-control investigationof the relation between hyperlipidemia and calcific aortic valve stenosis. Heart 1997; 78: 475-479

94. Ngo MV, Gottdiener JS, Fletcher RD, et al. Smoking and obezity are associated with the prorassion of aortic stenosis. Am J Geriatr Cardiol 2001; 10: 86-90

95. Chandra HR, Goldstein JA, Ckhoudhary N et al. Adverse aotcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery dissease and inflamation. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 169-175

96. Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. Circulation 2001; 104:1927-1932

97. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, et al. Association of coronary risk factor and use statin with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons Am J Cardiol 2001; 88: 693-695

98.Novaro GM, Tiong IY, Pearge GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progressionof calcific aortic stenosis. Circulation 2001; 104: 2205-2209.

99. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, et al. HMG KoA reductase inhibitor and aortic valve calcium. Lancet 2002; 359: 1125-1126.

100. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1723-1730.

101. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzymeinhibitors delay progression ofaortic stenosis. Circulation 2004; 110: 1291-1295.

102. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med 2005; 352: 2389-2397.

103. Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K, et al. 2008 Focused updated incorporated in to the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patient with valvular heart dissease: a report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practise Guidelines. J Am Coll Cardiol 2008; 52:e1-142.

104. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors aotcomein severe, asymptomatic aortic stenosis. N Eng J Med 2000; 343: 611-617.

105.Lund O, Flut C, Jenssen FT, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. Eur Heart J 1997; 18: 1977-1987.

106. Villari B, Vassalli G, Betocchi S, et al. Normalization left ventricular nonuniformity later afteraortic valve replacement for aortic stenosis. Am J Cardiol 1996; 78: 66-71.

107. Smith N, McNulty JH, Rahimtoola SH. Severeaortic stenosis with impaired left ventricular function and clinicalheart failure: Results of valve replacenment. Circulation 1978; 58: 255-264.

108. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular disfunction. Prognostic indicator. Circulation 1997; 95: 2395-2400.

109.Kirklin JK, Smith D, Novick W, et al. LOng-term function of cryopreserved aortic homografts. A ten year study. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 154 -165.

110. Williams TB, Takkenberg JJ, Steyerberg EW, et al. Human tissue valves in aortic position: determinants of reoperation and valve regurtation. Circulation 2001; 103: 1515-1521.

111. Bouma BJ, van den Brink RBA, van der Meulen JHP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: thedecision and its consequences. Heart 999; 82: 143-8

112. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? Eur Heart J 2005; 26: 2714-20.

113. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, et al. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. Ann Thorac Surg 2006; 82: 2111-5.

114. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, et al. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:180-7.

115. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, et al. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135: 180-7.

116. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, et al. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2010 July 2

117. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002;106:3006-8.

118. Webb JG, Chandavimol M, Thompson C, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. Circulation. 2006;113:842-50.

119. Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, et al. Transapical aortic valve implantation in humans. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131:1194-6.

120. 7. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the Core- Valve Revalving System. Circ Cardiovasc Intervent. 2008;1: 167-75.

121. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al. Transcatheter aortic valve implantation impact on clinical and valve-related outcomes. Circulation. 2009; 119: 3009-16.

122. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve revalving system. Circ Cardiovasc Interv 2008; 1: 167-75.

123**.** Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. Circulation 2009;119:3009-16.

124**.** Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1080-90.

125. . Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by 2-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 1989; 2: 358 –367.

126. Swart MJ, Bekker AM, Malan JJ, et al. The simplified modification of diet in renal disease equation as a predictor of renal function after coronary artery bypass graft surgery. Cardiovasc J Afr. 2010; 21(1): 9-12

127. Wagner S, Seizer A. Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. Circulation 1982;65: 709-12

128. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. Am J Cardiol 1992; 70: 229-33.

129.Shub C, Tajik AJ, Holmes DR, et al. Doppler echocardiography in aortic stenosis: feasibility and clinical impact. Int J Cardiol 1990; 28: 57-66.

130. Palta S. Anita M, et al. New Insights Into the Progression of Aortic Stenosis: Implications for Secondary prevention. *Circulation* 2000, 101:2497-2502

131. Peter M, Hoffman A, Parker C. et al. Progression of aortic stenosis. Chest 1993; 103: 1715-19.

132.Cheitlin MD, Ciertz EW, Brundage BH, et al. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. Am Heart J 1979; 98: 689-700.

133. Nestico PF, DePace NL, Kimbiris D, et al. Progression of isolated aortic stenosis: analysis of 29 patients having more than 1 cardiac catheterization. Am J Cardiol 1983; 52: 1054-8.

134.Davies SW, Gershlick AH, Balcon R. Progression of valvular aortic stenosis: a long-term retrospective study. Eur Heart J 1991; 12: 10-4.

135.Jonasson R, Jonsson 8, Nordlander R, et al. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis. Acta Med Stand 1983; 213: 51-4.

136. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 545-50

137.Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR, et al. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. Am Heart J 1990;119:331-8.

138. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. Am Heart J 1996;132:408-17

139. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. Am J Cardiol 1987;59: 998 –9.

140. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, et al. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. Eur Heart J 1994;15: 865–70.

141. Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M, et al. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). Am J Cardiol 1995;76: 928 –32.

142. Fendley SB, Catherina M et al. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. J Am Coll Cardiol 1997;29: 630–4.

143. Roberts WC, Perloff JK, Costantino T. Severe valvular aortic stenosis in patients over 65 years of age. Am J Cardiol. 1971;27: 497–506.

144. Waller BF, Roberts WC. Cardiovascular disease in the very elderly. An analysis of 40 necropsy patients aged 90 years or over. Am J Cardiol. 1983; 51: 403– 421.

145. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of aortic cuspal and aortic root disease with aortic systolic ejection murmurs and with mitral anular

calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. Am J Cardiol. 1986; 58: 651– 652.

146. Aronow WS, Kronzon I. Prevalence and severity of valvular aortic stenosis determined by Doppler echocardiography and its association with echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy and physical signs of aortic stenosis in elderly patients. Am J Cardiol. 1991;67: 776 –777.

147. Rallidis L, Naoumova RP, Thompson GR, et al. Extent and severity of atherosclerotic involvement of the aortic valve and root in familial hypercholesterolaemia. Heart 998; 80: 583–90.

148. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 630–634.

149. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach D, et al. Characterisation of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. Circulation. 1994; 90: 844–853.

150. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19: 1218–1222.

151. Mehrabi MR, Sinzinger H, Ekmekcioglu C, et al. Accumulation of oxidized LDL in human semilunar valves correlates with coronary atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2000; 45: 874–882.

152. Edep ME, Shirani J, Wolf P, et al. Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis. Cardiovasc Pathol. 2000; 9: 281–336.

153. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. Circulation 2002;105:2660-5.

154. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. Am J Cardiol. 2001; 88: 693– 695.

155. Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. Circulation.2001; 104: 1927–1932.

156. Yilmaz MB, Guray U, Guray Y, et al. Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression. Am Heart J. 2004; 147: 915–918.

157. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcitic aortic stenosis. Circulation. 2001; 104: 2205–2209.

158. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in community. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 1731–1734.

159. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. Lancet. 2002; 359: 1125–1126.

160. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensinconverting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. Circulation. 2004; 110: 1291–1295.

161. Cowell SJ, David E,Newby MD, et al. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. N Engl J Med 2005; 352: 2389-97.

162. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. Circulation 1994; 90: 844-853.

163. Sauren AAHJ, Kuijpers W, Van Steenhoven AA, Veldpaus FE. Aortic valve histology and its relation with mechanics: preliminary report. J Biomech 1980; 13: 97–104.

164. Thubrikar MJ, Nolan SP, Aouad J, Deck JD. Stress sharing between the sinus and leaflets of canine aortic valves. Ann Thorac Surg 1986;4 2: 434–40.

165. Arad Y, Newstein D, Cadet F, et al. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 2051–2058.

166. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 1547–1553.

167. Ronit Katz, PhD; Nathan D. Wong. Features of the Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus as Predictors of Aortic Valve Calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circulation. 2006; 113: 2113-2119.

168. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19: 1218 –1222.

169. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. Cardiovasc Pathol. 2005; 14: 80–87

170. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, et al: Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. Am J Med 85: 651–657, 1988

171. Huting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. Chest 105: 383–388, 1994

172. Lombard JT, Selzer A: Valvular aortic stenosis: A clinical and hemodynamic profile of patients. Ann Intern Med 106: 292–298, 1987

173. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S, et al: Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. Nephrol Dial Transplant 8: 335–340, 1993

174. Straumann E, Meyer B, Misteli M, et al: Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. Br Heart J 67: 236–239, 1992

175. Covic A, Goldsmith DJA, Georgescu G, et al: Echocardiographic findings in long-term, long hour haemodialysis patients. Clin Nephrol 45: 104–110, 1996

176. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, et al: Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. Lancet 2: 875–877, 1987

177. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 27: 394–401, 1996

178. London GM, Pannier B, Marchais SJ, et al: Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. J Am Soc Nephrol 11: 778–783, 2000

179. Association of Inflammation and Malnutrition with Cardiac Valve Calcification in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. J Am Soc Nephrol 12: 1927–1936, 2001

180. Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, et al. The vitamin D receptor genotype predisposes the development of calcific aortic valve stenosis. Heart 2001; 85: 635–638.