



**T.C.
KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**BİKÜSPİD AORT KAPAKLI HASTALARDA PLAZMA APELİN
DÜZEYLERİ İLE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİN
İLİŞKİSİ**

Dr. Ersin Çağrı ŞİMŞEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Cem NAZLI

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Selcen YAKAR TÜLÜCE

İZMİR - 2015

ÖNSÖZ

Kardiyoloji ihtisasımı yapmaktan büyük gurur duyduğum ve yüce gönüllülüğü ile beni aralarına kabul eden Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer tüm hocalarıma;

Her zaman hoşgörü ve desteğini hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez sorumlusu hocam Doç.Dr. Cem NAZLI'ya;

Tezin planlanmasında ve yapımında büyük katkıları olan Uzm. Dr. Selcen YAKAR TÜLÜCE ve eşi Uzm. Dr. Kamil TÜLÜCE'ye;

Labaratuvar çalışmalarında emeği olan Biyokimya AD.'dan Dr. Serap ÇUHADAR'a;

Kardiyoloji uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen, asistanlığımın iki yılına yakın zamanını geçirdiğim ve her zaman saygıyla anacağım Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma;

Hayatımın önemli bir parçasını oluşturan uzmanlık eğitim süremi paylaştığım ve birlikte olmaktan her zaman büyük keyif aldığım tüm uzman abi ve ablalarıma, değerli asistan arkadaşlarıma;

Tezim süresince yardım taleplerimi hiç geri çevirmeyen büyük sabır ve özveriyle çalışan başta ekokardiyografi laboratuvar hemşireleri Boratay SEZEN, Sevgi ÇÖRLİ olmak üzere kliniğimizin tüm hemşireleri ve personellerine;

Evladı olmaktan büyük gurur duyduğum Türk İstikbal, İstiklal ve Cumhuriyeti'nin eşsiz lideri Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan aileme, her konuda desteğini ve sevgisini esirgemeyen, bir kardiyolog ile yaşamamın her türlü zorluğuna göğüs geren biricik eşime

sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ersin Çağrı ŞİMŞEK

İZMİR - 2015

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
İÇİNDEKİLER	2
KISALTMALAR DİZİNİ	4
TABLolar DİZİNİ	6
ŞEKİLLER DİZİNİ	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Aort Kapak ve Asendan Aortanın Anatomisi	9
2.2. BİKÜSPİD AORT KAPAĞI	10
2.2.1. Tanımı	10
2.2.2. Biküspid aort kapağının embriyolojik gelişimi.....	11
2.2.3. Tarihçe.....	12
2.2.4. Biküspid aort kapağının epidemiyolojisi	12
2.2.5. Biküspid aort kapağın morfolojisi.....	13
2.2.6. Sınıflama	15
2.2.7. Biküspit aort kapak genetiği.....	17
2.2.8. Histopatoloji.....	18
2.2.9. BAK ve ilişkili patolojiler	19
2.2.9.1. Aort koarktasyonu (AKo)	20
2.2.9.2. Turner Sendromu	20
2.2.9.3. Patent duktus arteriozus (PDA)	20
2.2.9.4. Supravalvüler aort darlığı / William’s sendromu	20
2.2.9.5. Ventriküler septal defekt (VSD)	21
2.2.9.6. Shone’s sendromu	21
2.2.9.7. Konjenital koroner anatomik varyantlar	21
2.2.10. Biküspid aort kapağın tanısı	21
2.2.10.1. Klinik	21
2.2.10.2. Göğüs röntgeni	22
2.2.10.3. Ekokardiyografi	22
2.2.11. Biküspit aort kapağın klinik seyri ve komplikasyonları	23
2.2.11.1. Aort darlığı	24
2.2.11.2. Aort yetmezliği	25
2.2.11.3. İnfektif endokardit	25

2.2.11.4. Aortopati.....	25
2.2.12. Biküspit aort kapaklı hastaların takibi.....	26
2.2.13. Biküspid aort kapaklı hastalarda tedavi.....	28
2.3. BİKÜSPİD AORT KAPAK VE EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELER	29
2.3.1. Aort kapak fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirilmesi.....	29
2.3.2. Sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirilmesi.....	29
2.3.3. Doku Doppler görüntüleme.....	31
2.3.4. Strain	31
2.3.5. Aortanın ekokardiyografik değerlendirilmesi	32
2.4. ADİPOKİN OLARAK APELİN.....	32
2.4.1. Apelinin biyokimyasal yapısı.....	32
2.4.2. Apelin reseptörü (APJ).....	33
2.4.3. Apelinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	35
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	37
3.1. Çalışma ve Kontrol Grupları.....	37
3.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Yapılan İşlemler	38
3.2.1. Biyokimyasal çalışmaların yöntemleri.....	39
3.2.2. Transtorasik ekokardiyografik incelemeler.....	39
3.2.2.1. Aort kapak ve asendan aortanın ekokardiyografik değerlendirilmesi	41
3.2.3. Ekokardiyografik verilere göre hastaların gruplandırılması	42
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43
4. BULGULAR	44
4.1. Hastaların Klinik Özellikleri	44
4.2. Ekokardiyografik ve biyokimyasal bulgular	45
4.3. Değişkenler Arası Korelasyonların Değerlendirilmesi	54
5. TARTIŞMA	56
6. ÖZET.....	62
7. SUMMARY	63
8. KAYNAKLAR.....	64

KISALTMALAR DİZİNİ

A	: A dalgası (geç diastolik A dalgasının hızı)
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
AD	: Aort darlığı
AKo	: Aort koarktasyonu
APJ	: Anjiotensin like-1 reseptör
ARB	: Anjiotensin reseptör blokleri
ASD	: Atrial septal defekt
ASE	: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyet
ASKH	: Aterosklerotik kalp hastalığı
AT1	: Anjiotensin II tip I reseptör
AY	: Aort yetmezliği
A2B	: Apikal 2 boşluk
A3B	: Apikal 3 boşluk
A4B	: Apikal 4 boşluk
BAK	: Biküspid aort kapağı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CABG	: Koroner arter bypass greftleme
CGS	: Sirkumferansiyel global strain
CW	: Continuous wave Doppler
ÇAG	: Çıkan Aort Genişlemesi
DDG	: Doku Doppler görüntüleme
E	: E dalgası (Erken diastolik E dalgasının hızı)
EDV	: Diyastol sonu volüm
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ESM	: Ekstrasellüler matriks
ESV	: Sistol sonu volüm
eNOS	: Endotelial nitrik oksit
FM	: Fizik muayene
Gi	: İnhibitör G protein
HPL	: Hiperlipidemi
IVS	: İnterventriküler septum
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KKB	: Kalsiyum kanal blokleri

KMP	: Kardiyomyopati
KY	: Kalp yetmezliği
LGS	: Longitudinal global strain
LV	: Sol ventrikül
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVOT (SVÇY)	: Sol ventrikül çıkış yolu
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	: Nitrik oksit
PDA	: Patent duktus arteriozus
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PW	: Pulse wave Doppler
Pw	: Arka duvar
sGC	: Solubl guanilat siklaz
S-S	: Sağ Koroner- Sol Koroner
S-N	: Sağ Koroner-Non Koroner
STB	: Sinotubuler Bileşke
STE	: Speckle Tracking Ekokardiyografi
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
TAK	: Triküspid aort kapak
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
TEE	: Transözofageal ekokardiyografi
UFD1L	: Ubiquitin fusion degradation 1 like
VKİ	: Vücut kütle indeksi
VSD	: Ventriküler septal defekt
VTI	: Velocity time integral

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2-1. Otopsi çalışmalarında BAK prevalansı (2).	13
Tablo 2-2. BAK hastalığında aort kökü/asendan aorta cerrahisi için klavuzlar	27
Tablo 2-3. Fraksiyonel kısalma formülü	29
Tablo 2-4. Ejeksiyon fraksiyon formülü	29
Tablo 2-5. Apelin ve APJ mRNA' sının insan, sıçan ve fare dokularındaki dağılımı (8,123)	34
Tablo 4-1. Çalışmamızda BAK'a eşlik eden diğer anomaliler	44
Tablo 4-2. Demografik özelliklerin hasta ve kontrol grubunda dağılımı.....	45
Tablo 4-3.Ekokardiyografik parametrelerin hasta ve kontrol grubunda dağılımı.....	46
Tablo 4-4. BAK hastalarının 3 alt gruba ayrılması sonrası demografik veirlerin dağılımı .	49
Tablo 4-5. BAK hastaları 3 gruba ayrıldığında ilaç kullanımı ve kronik hastalıkların dağılımı	49
Tablo 4-6. BAK 'lı 3 grubun ve kontrol grubun verilerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4-7. BAK' lı 3 grup ve kontrol grubu diyastolik parametrelerin karşılaştırılması	52
Tablo 4-8. Dört grup arasındaki apelin düzeyleri	52
Tablo 4-9. Apelin in dört grup arasındaki ikili karşılaştırılması ve p değerleri.....	53
Tablo 4-10. Hasta grubunda demografik verilerin apelin ile korelasyonları	54
Tablo 4-11. Hasta grubunda ekokardiyografik parametrelerin apelin ile korelasyonları	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2-1. Aort kökü ve aort kapağı	9
Şekil 2-2: Aort kapağın görünümü.....	10
Şekil 2-3: Biküspid aort kapağının şematik görünümü(3).	10
Şekil 2-4. Semilunar kapakların embriyolojik gelişimi	11
Şekil 2-5:Leonardo da Vinci' nin BAK çizimi (sağ üstte)	12
Şekil 2-6.Aort kapak morfolojisi.....	14
Şekil 2-7. BAK tipleri	15
Şekil 2-8. Biküspit aort kapak sınıflması.	16
Şekil 2-9: Biküspit aort kapağın tipleri (31).	17
Şekil 2-10.BAK Parasternal uzun aks görünümü	23
Şekil 2-11.Mitral içe akım ve mitral anulus velositeierinin değerlendirilmesi	30
Şekil 2-12. Diyastolik disfonksiyon sınıflandırılması.(I-II-III)	30
Şekil 2-13. Normal endotel ve disfonksiyone endotelde apelinin etkileri (122).....	36
Şekil 3-1. Transtorasik ekokardiyografi ile BAK'ın parasternal kısa aks görünümü	40
Şekil 3-2.Transözafagiyal ekokardiyografide BAK'ın görüntüsü	40
Şekil 3-3.Farklı BAK tipleri TTE görünümleri (rafesiz). (BAK hasta grubundan).....	41
Şekil 4-1.Hasta grubunda BAK tipi dağılımı	45
Şekil 4-2. BAK ve kontrol grubunda apelin düzeyleri.....	47
Şekil 4-3. BAK hasta grubunda Aort darlığı ve Aort yetmezliği dağılımı	48
Şekil 4-4. Dört grup arasındaki apelin düzeyleri karşılaştırılması	53

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Biküspid aort kapak(BAK), normalde üç kapakçıktan oluşan aort kapağının, anatomik olarak iki kapakçıktan(küspisten) oluşmasıdır. Toplumdaki prevalansı % 0.5 - 2 olup, en sık görülen konjenital kalp malformasyonudur (1,2). Erkeklerde, kadınlara göre 3:1 oranında daha sık görülmektedir (3). BAK hastalığı sadece kapak hastalığı değil, aynı zamanda aorta “ve/veya” kalp dokusu ile ilgili genetik bozuklukların da bulunduğu bir klinik tablodur. Aort koarktasyonu olgularının en az %50’si BAK ile birlikte olup, bu iki hastalık diffuz arteriyopatiler olarak kabul edilmektedir (4).

Apelin, 1998 yılında Tatemato ve ark. tarafından sığır mide öz suyundan izole edilen adipoz doku ailesi için tanımlanmış yeni bir üyedir (5). G-protein kenetli anjiyotensin like-1 (APJ) isimli reseptörüne bağlanarak etkilerini ortaya koymaktadır (5). Apelinin kardiyovasküler fonksiyon düzenlenmesinde, sıvı hemostazında, damar formasyonu ve hücre proliferasyonunda fonksiyonu olduğu gösterilmiştir (6). İnsanlardaki damar endotel hücrelerinde yüksek seviyede apelin ve APJ varlığı tespit edilmiştir (7,8). Endotel hücrelerinde önemli miktarda varlığının gösterilmesi apelinin kardiyovasküler sistemde önemli rollere sahip olabileceğini akla getirmiştir.

Geleneksel klinik ve ekokardiyografik belirteçlere ek olarak, serum belirteçleri, yeni kardiyak görüntüleme yöntemleri ve genetik belirteçler gibi prognostik belirteçlerin saptanması BAK hastalığının yönetiminde önemli olacaktır.

Bu çalışmada; BAK’lı hastalarda, endotel hücrelerinde önemli miktarda varlığı gösterilmiş olan ve damar regülasyonunda rolü olduğu düşünülen apelin ile aort dilatasyonu ve kapak patolojisi arasındaki ilişkili araştırıldı.

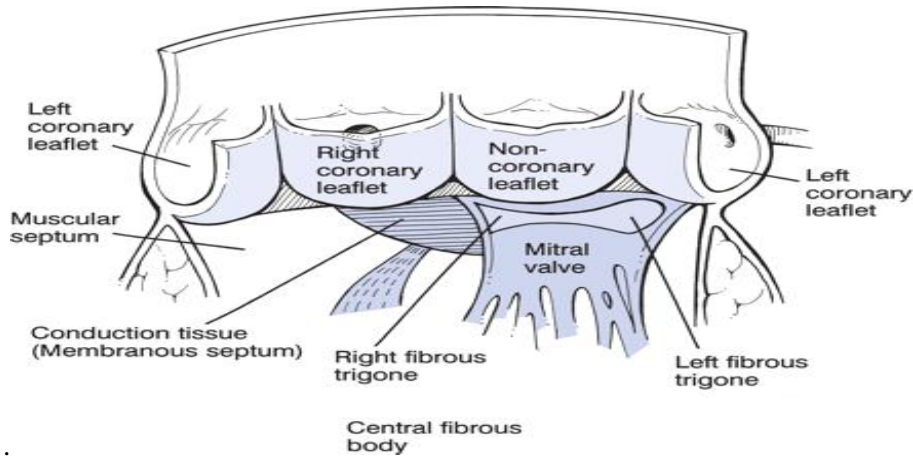
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aort Kapak ve Asendan Aortanın Anatomisi

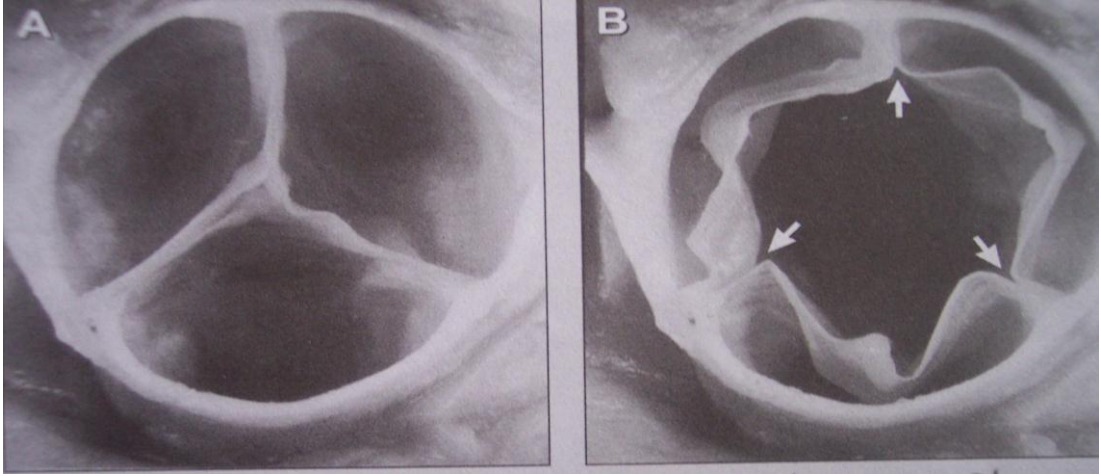
Aort kapağı pulmoner kapak gibi anulus, kapakçıklar ve komissürler olmak üzere üç yapıdan oluşur. Mitral ve triküspit kapağın aksine tensor aparatüsü (korda tendinea ya da papiller adale gibi) yoktur. Aort kapak, aortik valsalva sinüslerinde uzanan üç yaprakçıktan oluşmaktadır. İnsanların sadece %10'unda her üç kapakçığın büyüklüğü aynı, 2/3'ünde ise sağ ve posterior kapakçık sol kapakçıktan büyüktür (9).

Anatomik olarak aort kapağı kompleks üç boyutlu şekle sahiptir ayrıca her bir küspis komissürlerin superiyoruna ve sol ventrikül çıkış yolunun (SVÇY) inferioruna yerleşimli yarı-silindirik aort (valsalva) sinüslerinden oluşmaktadır (10,11). Sinüsler onlardan çıkan arter adına göre sol-anterior, sağ ve non-koroner posterior sinüs olarak adlandırılmaktadır (Şekil-1). Valsalva sinüsleri sistol sırasında açılan leafletlerin aort duvarına yapışmasını önler ve diyastolde içinde bulunan az miktardaki kan (her leaflet için 1 mL) ile kapaklara basınç yaparak kapanmalarını sağlar. Ayrıca içerdikleri koroner ostiumlara kan akımını yönlendirirler (9).

Çıkan aorta hemen tümüyle perikard içinde yer alan, aortanın aort kapağı ile arkus aorta arasında uzanan ilk kısmıdır. Sinotubuler bileşke (STB) tarafından ayrılan sinüs ve tubuler kısımlardan oluşur. Sağ ve sol aortik sinüslerden sağ-sol koroner arterler çıkar. Çıkan aortanın çapı yaş ve vücut ölçüleri ile bağlantılıdır. Çıkan aortadan sonraki aort kısmı arkus aorta olup; trunkus brachiocephalicus (sağsubklavian arter ve sağ ortak karotid arteri verir), sol karotid arter, sol subklavian arter dallarını vererek inen aorta ile devam eder.



Şekil 2-1. Aort kökü ve aort kapağı



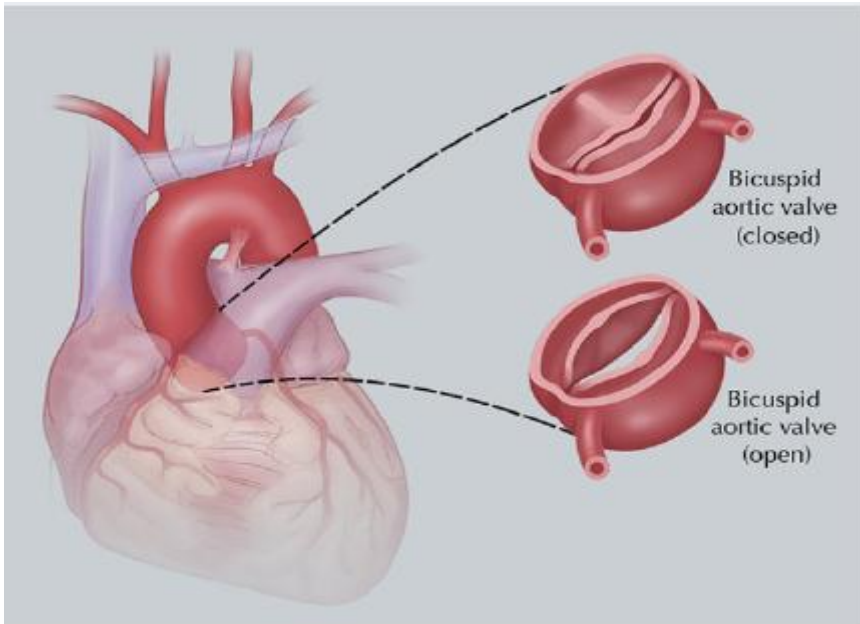
Şekil 2-2: Aort kapağın görünümü

Üstten görünüm kapalı (A) ve açık (B) .Oklar üç komissürü göstermekte

2.2. BİKÜSPİD AORT KAPAĞI

2.2.1. Tanımı

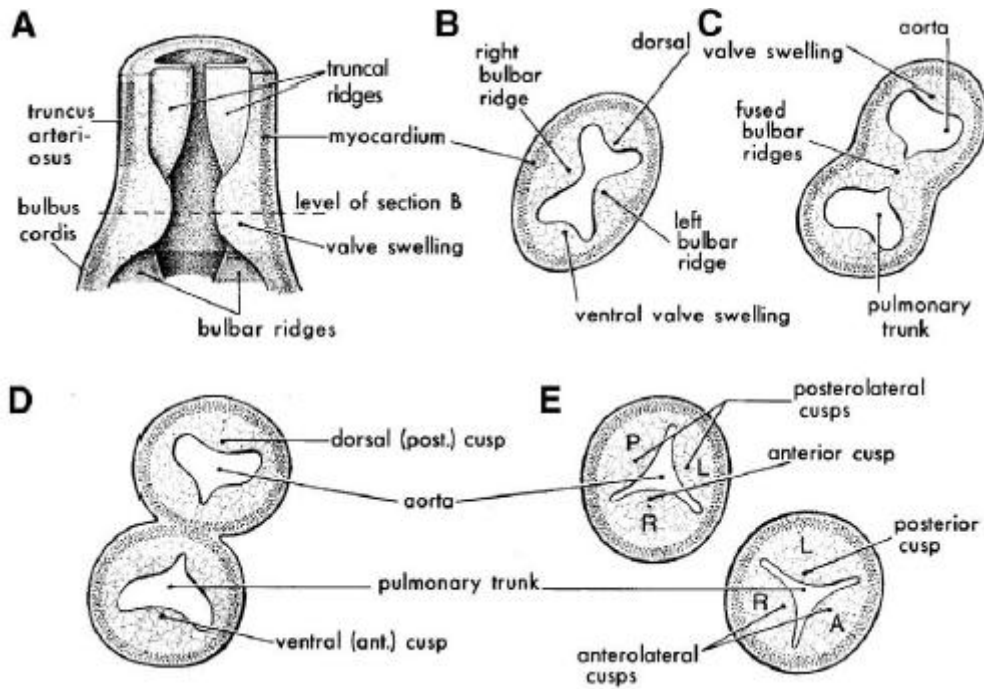
Biküspid aort kapağı; gelişim sırasında aort kapağının üç kapakçığından ikisinin birbirine yapışmasıyla (füzyonu) gelişen, aortun genellikle birbirine eşit boyutta olmayan iki kapakçıktan oluştuğu anomalidir (3,12)(Şekil 3) .



Şekil 2-3: Biküspid aort kapağının şematik görünümü(3).

2.2.2. Biküspid aort kapasının embriyolojik gelişimi

Aort kapasının kökeni, mezodermal kaynaklı miyokarddan farklı olarak nöral kristadır. Kalp ve kapak morfogenezi fetal yaşamın erken döneminde gerçekleşir. Normal fetusta; ekstrasellüler matriks kalınlaşır, endokardiyal yastık oluşur ve dört kardiyak kapak gelişir (Şekil 4). BAK oluşumu ve anormal valvulogeneze yol açan olay tam olarak bilinmemektedir (13). Güncel teoriler; hücre göçü, sinyalizasyon yolu ve genetik duyarlılığın rolü üzerinde durmaktadır. Lee ve ark.'ları endotelial nitrik oksit sentazı eksik farelerde BAK'a yatkınlık saptamış olup, bunun valvulogenez için gerekli hücre içi sinyal iletiminde defekte neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (14). Kapak yastıklarının yapışmasına neden olan anormal nöral krest göçü, BAK gelişimini açıklamaya yönelik kabul gören bir önermedir (12,15,16).

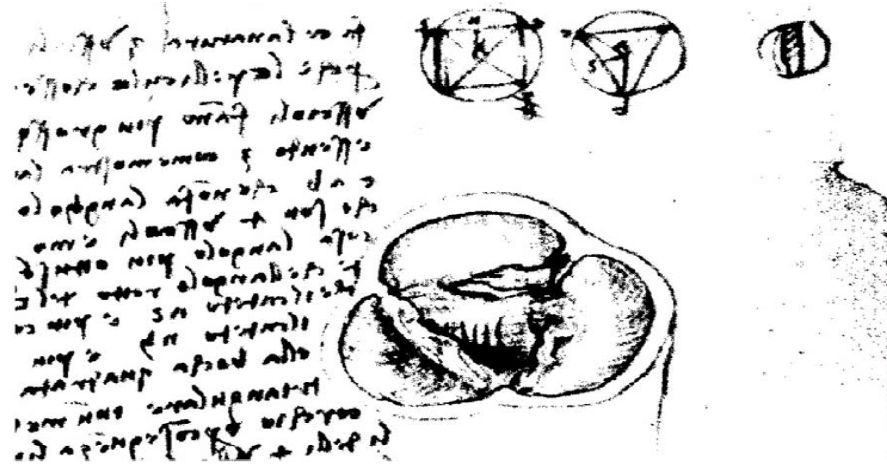


Şekil 2-4. Semilunar kapakların embriyolojik gelişimi

A: Semilunar kapaklar aortikopulmoner gövdeye yakın yerleşimli subendokardiyal çıkıntılardan (‘valve swelling’) gelişir. B-E: Sonucunda ince duvarlı semilunar kapakların oluştuğu doku yıkımı ve yeniden şekillenmeyle giden süreci göstermektedir (17).

2.2.3. Tarihçe

En erken BAK tanımlaması, 400 yıl öncesine, Leonardo daVinci nin çizimlerinde BAK 'ı aort kapak varyantı olarak göstermesine atfedilmektedir (Şekil 5)(18). Biküspid aort kapağı ilk kez 1844'te, Paget tarafından patolojik olarak tanımlanmıştır. Peacock 1866'da BAK'ın kalsifik aort stenozundan sorumlu olduğunu, Osler 1886'da ilk kez BAK ile infektif endokarditin ilişkisini tanımlamıştır (1,19). 1928'de Abbot BAK ile torasik aorta dilatasyonu ve aort diseksiyonu ilişkisini (20), 1972'de McKusick BAK ve Erdheim kistik medial nekrozu ilişkisini tanımlamışlardır (21). Larson and Edwards,1984 yılında BAK'ın aort diseksiyonu için 9 kat daha fazla riske sahip olduğunu belirtmişlerdir (22).



Şekil 2-5:Leonardo da Vinci' nin BAK çizimi (sağ üstte)

2.2.4. Biküspid aort kapağının epidemiyolojisi

Genel popülasyondaki BAK prevalansı ile ilgili bilgiler, noninvaziv görüntüleme öncesinde otopsi çalışmalarına dayanmaktadır (Tablo-1). 21,417 ardışık olgu içeren, bildirilen en büyük otopsi serisinde BAK prevalansı (293 olgu) % 1.37 saptanmıştır (22). Ekokardiyografideki gelişmeler BAK prevalansını dahi iyi anlamamızı sağlamıştır. Sağlıklı popülasyonda prospektif olarak BAK prevalansını araştıran, 817 asemptomatik çocuğun takip edildiği bu konuda ilk olan bir çalışmada BAK, 817 çocuğun 4'ünde (0.5%, 95% CI 0.13 - 1.2%) saptanmış (2). Genel olarak toplumda % 0,5 -2 arasında belirlenen prevalansı ile en sık görülen konjenital kalp defektidir (1,2,23). Erkek/kız oranı; 3: 1'dir (2,3,23). Aort koarktasyonu, Turner sendromu gibi bazı gruplarda BAK prevalansı daha yüksektir (12).

Tablo 2-1. Otopsi çalışmalarında BAK prevalansı (2).

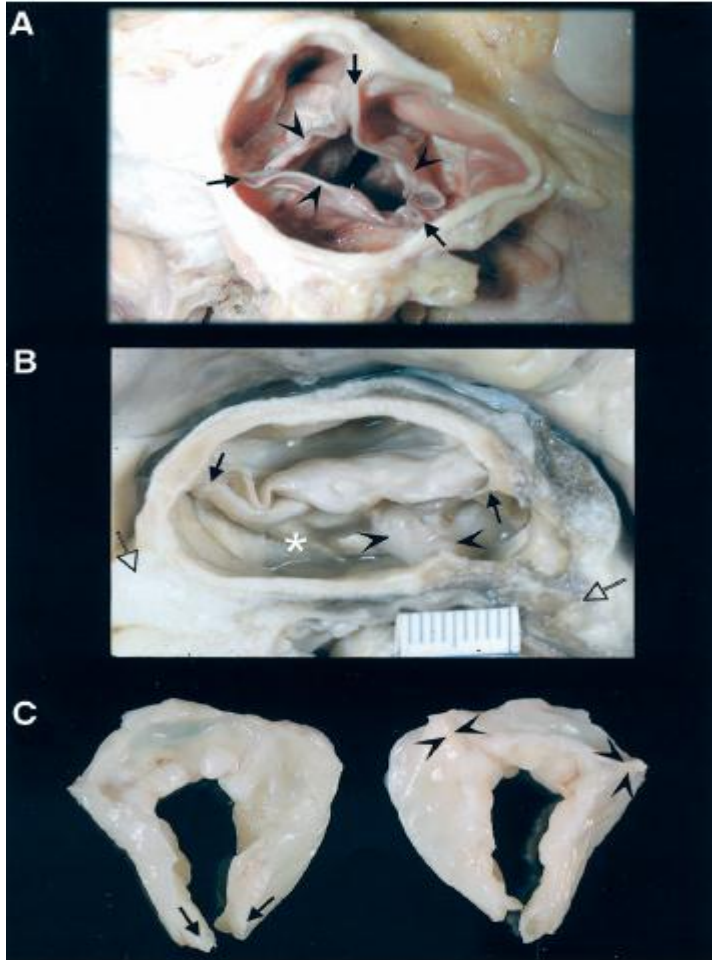
Author (references)	Year	Study population (n)	Male/ female	BAV prevalence (%)	BAV prevalence in males (%)
Osler	1886	800	NA	1.2	NA
Lewis and Grant	1923	215	NA	1.39	NA
Wauchope	1928	9966	NA	0.5	NA
Grant et al	1928	1350	NA	0.89	NA
Gross	1937	5000	NA	0.56	NA
Roberts	1970	1440	NA	0.9	NA
Larson and Edwards	1984	21417	NA	1.37	NA
Datta et al	1988	8800	NA	0.59	NA
Pauperio et al	1999	2000	3/1	0.65	0.87

2.2.5. Biküspid aort kapağın morfolojisi

Biküspid aort kapak tipik olarak, eşit büyüklükte olmayan 2 leafletten oluşur. Büyük olan kapakçıkta, yapışan iki kapakçığın komissürünün oluşturduğu merkezi bir raphe veya sırt mevcuttur. Sıklıkla sağ ve sol kapakçıkların birleşmesi görülür. Sağ ve sol kapakçıkların yapışık olduğu BAK olguları aort koarktasyonu ile ilişkilidir (3,24). Sağ ve nonkoroner kapakçıkların yapışıklığı kapak patolojisi ile ilişkilidir. BAK ve aort koarktasyonu kombinasyonu, aort koarktasyonu olmadan BAK ile karşılaştırıldığında leafletlerin füzyon paterninden bağımsız aort kapak hastalığıyla daha az ilişkili bulunmuştur(24). Nadiren raphe olmaksızın, iki kapakçık simetrik olabilir, bu durum 'pure' (saf) biküspid kapak olarak isimlendirilir (3).

Biküspid kapağın serbest kenarları daha düzdür ve yuvarlak kenarlara göre hareket kabiliyeti daha kısıtlıdır. Darlık, fazladan kapakçık dokusu içermeyen biküspid kapaklarda, yetmezlik ise fazladan kapakçık dokusu ve prolapsus bulunduğu zaman gelişir (25). Kalsifikasyon ilerleyen yaşlarda, dejeneratif kapağa benzer şekilde, büyük oranda raphede ve kapakçığın tabanında gelişir (26,27).

Konjenital aort kapak malformasyonları; ağır form olan uniküspid kapak, ara form olan biküspid kapak, normal olan triküspid kapak ve nadiren kuadriküspid kapak şeklinde olabilir (Şekil 6)(13). Uniküspid veya unikomissüral kapak nadir görülür, biküspid kapaktan ayrımı oldukça zordur ve konjenital aort kapağı malformasyonu aksi ispat edilmedikçe biküspid kapak olarak kabul edilir (27).



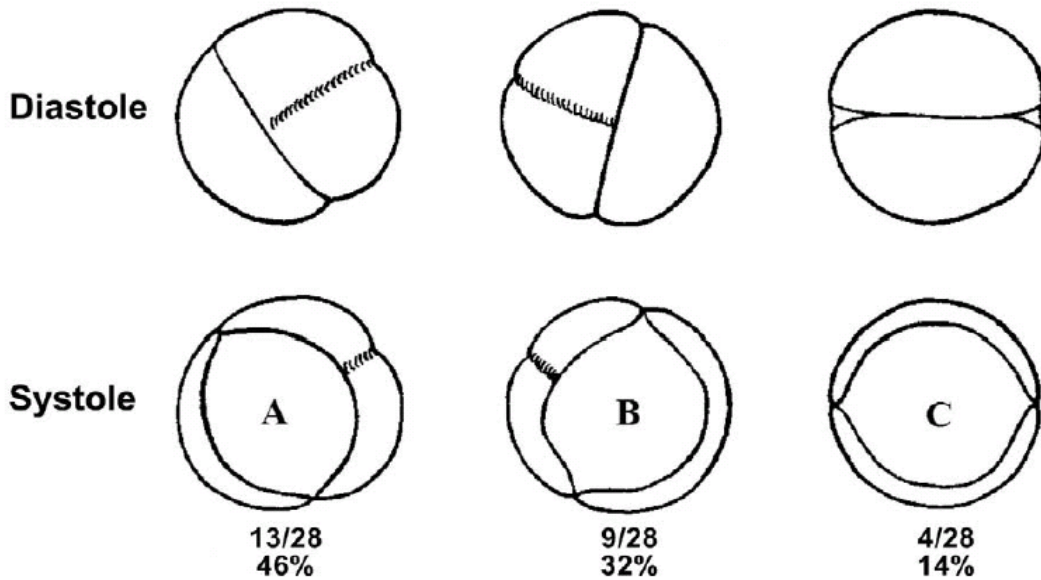
Şekil 2-6.Aort kapak morfolojisi

A:Normal triküspid aort kapak *ok*: üç komissür göstermekte *okucu*: küspisleri göstermekte B:Konjenital biküspid aort kapak, *ok*:2 komissürü göstermekte, *okucu*: tek raphe izlenmekte *açık renkli ok*:sağ ve sol koroner arterleri göstermekte C: konjenital unikomissüral aort kapak(cerrahi olarak çıkarılmış), *ok*: tek komissür izlenmekte, *ok ucu*:2 adet raphe izlenmekte (13).

2.2.6. Sınıflama

Genel olarak bir hastalığı sınıflandırmanın o hastalığın yönetiminde avantaj sağladığı kanıtlanmıştır. BAK heterojen morfolojik fenotiplere ve fonksiyonlara sahip doğumsal bir aort kapak malformasyonu olması nedeni ile bu durum BAK için de geçerlidir. BAK farklı tedavi stratejileri ile sonuçlanmaktadır (28). Kapakçıkların yönelimine, yapışık kapakçıklar arası rapheye göre çok sayıda sınıflama kullanılmaktadır.

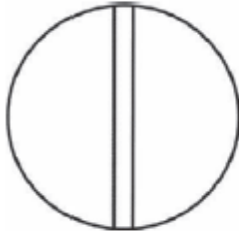


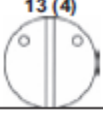

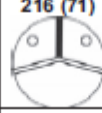
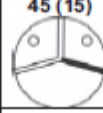
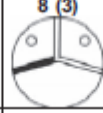

- Tip A: *Tipik BAK*; komissür saat 4 ile 11 arasında veya saat 3 ile 9 arasında ise, sağ ve sol koroner küspisler yapışıktır, anterior ve posterior küspisler söz konusudur. Koroner arterler genellikle anterior küspisten ayrılır.
- Tip B: *Atipik BAK*; komissür saat 1 ile 7 arasında veya saat 12 ile 6 arasında ise, sağ koroner küspis ile nonkoroner küspis yapışıktır, sağ ve sol küspisler söz konusudur.
- Tip C: Sol koroner küspis ile nonkoroner küspisin yapışık olduğu, nadir görülen tip (24,28,29) (Şekil 2-7).



Şekil 2-7. BAK tipleri

Ekokardiyografik parasternal kısa aks sistol ve diyastoldeki görünümüne göre sırasıyla tip A,B,C gösterilmekte

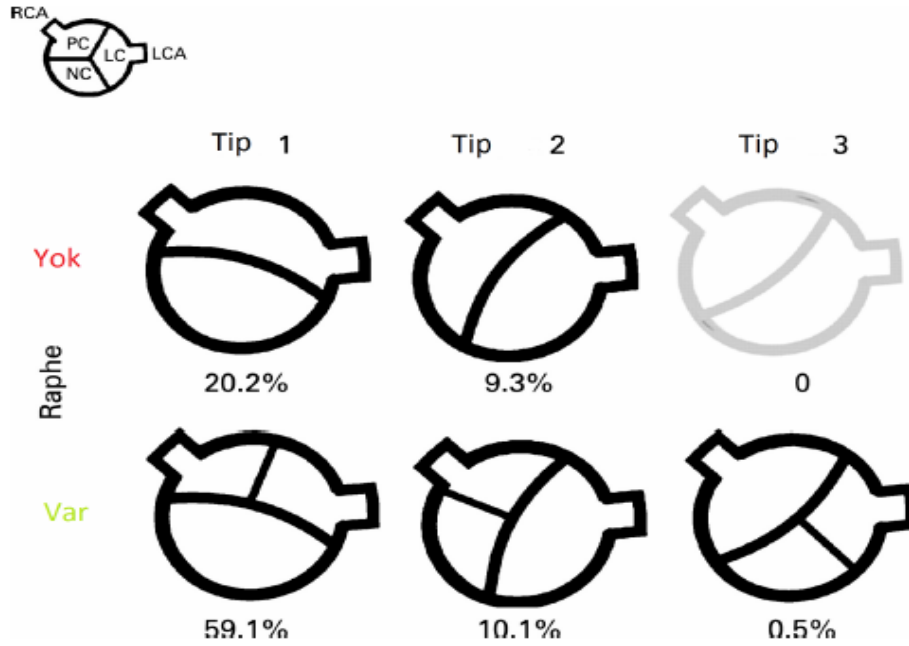
Sievers ver ark. tarafından cerrahi olarak çıkarılmış 304 biküsid aort kapağın değerlendirilmesi sonucu başka bir sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Bu sınıflamada 3 temel özellik dikkate alınmaktadır: Raphe sayısı, küspislerin pozisyonu ve kapak fonksiyonu (Şekil 2-8) (28).

		Tip 0: raphesiz	Tip 1: bir raphe			Tip 2: iki raphe	
Raphe sayısı		0 raphe - Type 0  21 (7)	1 raphe - Type 1  269 (88)			2 raphes - Type 2  14 (5)	
	küspislerin pozisyonu	lat  13 (4)	ap  7 (2)	L - R  216 (71)	R - N  45 (15)	N - L  8 (3)	L - R / R - N  14 (5)
kapak fonksiyonu	Yetmezlik	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
	Darlık	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
	D+Y		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
	Normal			3 (1)	1 (0.3)		

Şekil 2-8. Biküspit aort kapak sınıflması.

Lat; lateral, ap;anteroposterior L;sol koroner R;sağ koroner sinüs N;nonkoroner koroner küspis (28)

Schaefer ve ark. tarafından 191 erişkin BAK hastasının incelendiği başka bir çalışma sonucunda aort kökü şekli ve aort kapak morfolojisinin entegre edildiği bir sınıflama sistemi geliştirmişlerdir. Kapak morfoljisine göre 3 tipe ayırmışlardır: *Tip 1*; sağ ve sol küspis füzyonu (antero-posterior BAK), *Tip 2*; sağ ve nonkoroner küspis füzyonu (sağ-sol BAK), *Tip 3*;sol koroner ile nonkoroner küspis füzyonu(Şekil 9) (30).



Şekil 2-9: Biküspit aort kapağın tipleri (31).

Tip 1: Sağ ve sol kuspis füzyonu, Tip 2: sağ ve nonkoroner kuspis füzyonu, Tip 3: ;sol koroner ile nonkoroner küspis füzyonu (30). *RCA*:sağ koroner *LCA*:sol koroner arter

2.2.7. Biküspit aort kapak genetiği

Biküspid aort kapağı hastalığının kümelenildiği aileleri ve tek yumurta ikizlerini bildiren çok sayıda rapor, BAK'ta genetik patolojii desteklemektedir (32,33). Ailesinde birden fazla kişide aortik hastalığı bulunan ailelerde aort kapak hastalığı prevalansı %24 olarak bildirilmiştir (34). Güncel çalışmalarda; BAK'ın genetiğinin karmaşık olduğu ve kalıtım paterni farklı olan farklı genlerdeki mutasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir (35). Bugüne kadar bunlardan sadece birkaçı tespit edilmiştir. Sinyalizasyon ve transkripsiyon regülörleri NOTCH1 (9q34.3)'deki mutasyonların biküspid kapakta kalsifikasyonun tetiğini çekebileceği ileri sürülmüştür (36,37). Bu önemli bulgu, genetik anormallik ile anormal morfogenez ve sonrasındaki hastalığın ilerlemesi arasındaki bağlantıyı sağlar. 18q, 5q, 13q bölgelerinin BAK ve/veya ilişkili kardiyovasküler malformasyonlardan sorumlu genleri içerdiği gösterilmiştir (38). Ubiquitin fusion degradation 1-like(UFD1L) geninin triküspid aort kapak ile karşılaştırıldığında BAK'ta embriyogenez sırasında ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (3).

Huntington ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada, 39 ardışık BAK'lı hastanın birinci dereceden 210 akrabasına 2D ekokardiyografi yapılmış ve BAK'lı hastaların birinci derece akrabalarında BAK prevalansı %9 olarak bildirilmiştir (39). Bazı ailelerde asimetrik BAK kümelenmesi olması, azalmış penetranslı otozomal dominant kalıtım ile uyumludur (39). Genetik taramanın etkin bir rol alması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmasına rağmen, Amerikan Kardiyoloji Koleji (American College of Cardiology)/Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) (ACC/AHA) erişkin konjenital kalp hastalığı rehberlerinde, BAK'lı hastaların birinci derece akrabalarına ekokardiyografik BAK taraması önerilmektedir(40).

2.2.8. Histopatoloji

Konjenital aort kapak malformasyonlarının patogenezi tam bilinmemektedir (13). Ekstrasellüler matriks (ESM) proteinleri, hücre farklılaşmasına ve valvulogenez sırasında küspis oluşumuna yardım eder. Vaskülogenezis ve küspis oluşumundaki anomali sonucu komşu iki aort küspisinin yapışması ile biri büyük, diğeri küçük iki küspis oluşumu BAK'ı meydana getirir (13). Küspislerin yapışma yerindeki raphenin patolojik incelemesinde kapak dokusu içermediği görülmüştür (41). Aort kökü dokusu değişmez şekilde anormaldir (4).

Biküspid aort kapağı hastalığında medial hastalık; düz kas, ekstrasellüler matriks, elastin ve kollajenin değişik düzeylerde anomalilerini içerir (4). Erdheim ve Gsell tarafından 1930'larda "medianekroz" ve "kistik medial nekroz" olarak tanımlanmış olan medial hastalık, temel olarak 3 histopatolojik bulgu içerir; vasküler düz kas hücrelerinin non-inflamatuvar kaybı, elastik liflerde ayrışma, hücrelerden kalmadığı bölgelerde bazofilik madde artışı (42-44). Mikro fibriller proteinlerden fibrilin ve fibulin, embriyonik hücreler için bir iskele görevi görür ve aort kapaklarında doku oluşumunu düzenlerler. Mezenkimal hücrelerden aort kapak dokusuna dönüşüm, fibrilin ve fibulin adlı mikro fibriller proteinlerin sentezi ile ilişkilidir (45). Valvulogenez sırasındaki yetersiz fibrilin-1 sentezi aort kapak yapısını etkileyip BAK oluşumuna ve aort kökünde zayıflamaya neden olabilir (13). Biküspid aort kapaklı hastalarda matriks elemanlarını kodlayan genlerde defekt tespit edilmemiştir. Fibrilin-1 geni yapısal olarak normal olmasına rağmen, protein üretimini kontrol eden transkripsiyonal elemanlar defektif olabilir. Torasik aortada fibrilin eksikliği, elastinin parçalanması ve apoptoz görülür (46). Fibrilin eksikliği, düz kas hücrelerde ayrışma, matriks parçalanması, hücre ölümü ile sonuçlanır (13). BAK aortaları ile marfan

sendromlu hastaların aortalarındaki histopatolojik değişiklikler benzer olmasına rağmen marfan sendromunda görülen fibrilin-1 gen defekti BAK'ta bulunamamıştır (47).

Düz kas hücrelerinin prematüre apoptozisi matriks metalloproteinaz-2(MMP-2)'nin upregülasyonuna yol açar. Matriks metalloproteinazlar (MMP)'in, özellikle matriks metalloproteinaz-2'nin (hücre matriks döngüsünde endopeptiddir) upregülasyonunun ekstrasellüler matriksin bozulmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (48,49). Pulmoner trunkustada benzer yapısal bozukluklar görülmesine karşın bunun klinik önemi tam aydınlatılamamıştır (50).

Aorta ve aort kapak oluşumunda endotelial nitrik oksit (eNOS)'in üzerinde durulmaktadır. Hayvan modellerinde aortik endotelial hücrelerde eNOS protein ekspresyonundaki azalma ile aortik anevrizma gelişimi arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmış, ilginç olarak eNOS eksik farelerde konjenital BAK daha fazla gözlenmiştir (14). Aort cerrahisine giden, biküspid ve triküspit aort kapaklı toplam 40 hastanın aort duvar örneklerinde eNOS'un araştırıldığı Aicher ve ark. yaptığı bir çalışmada; aort endotel hücrelerindeki eNOS proteini BAK'ta triküspid aort kapaklı gruba göre belirgin azalmış saptanmıştır. Ayrıca BAK hastalarında aort kökü ve asendan aort çapları ile eNOS seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır (51).

BAK'lı kişilerin aortalarının media tabakasında; düz kas hücrelerindeki azalma ve fibrozis, elastik tabakanın düzensizliğine neden olur. Çıkan aorta media tabakasında düz kas hücrelerinin erken apoptozisinin, aortik diseksiyona eğilim oluşturduğu, bu hastalarda aorta dokusunun daha az elastik olduğu bildirilmiştir (25). Desendan aort anevrizmasının tersine, asendan aort anevrizması çoğunlukla ateroskleroz neticesinde gelişmez (44).

2.2.9. BAK ve ilişkili patolojiler

Biküspid aort kapağı sıklıkla diğer konjenital kardiyak lezyonlarla birlikte görülürken, izole bir lezyon olarak da bulunabilir.

2.2.9.1. Aort koarktasyonu (AKo)

Koarktasyon “basit”(izole) veya “kompleks”(intra veya ekstra-kardiyak defektlerle ilişkili) olarak görülebilir. Çoğunlukla kompleks aort koarktasyonu BAK ile birlikte dir. AKo’lu hastaların %50-75’inde BAK bulunur (52). Sağ ve sol kapakçıkların yapışık olduğu BAK olguları aort koarktasyonu ile ilişkilidir (3,24). BAK ve AKo birlikteliği varlığında diseksiyon ve anevrizma gibi aortla ilişkili komplikasyonlar artmaktadır (27,53). BAK ve AKo birlikteliği olan hastaların çoğu AKo nedeni ile erken yaşta opere olmaktadır. Opere AKo hastalarının takip edildiği geniş bir seride hastaların % 41’i öncelikli olarak kapağa bağlı nedenlerle tekrar opere olduğu görülmüş (54). Bu nedenle bu hastalar rutin olarak ekokardiyografik ve radyolojik olarak takip edilmeli ve de beraberinde bu hastalarda risk faktörleri modifikasyonu yapılmalıdır (12).

2.2.9.2. Turner Sendromu

Turner sendromu, gonadal diskinezi ve X kromozomlarından birinin tam veya parsiyel olarak yokluğu ile karakterize bir sendromdur. Çoğunlukla 45XO karyotipine sahiptir. BAK en çok rastlanan kardiyovasküler malformasyon olup vakaların %30’unda izlenmektedir (52,55). Aort koarktasyonu ve anormal pulmoner venöz dönüş anomali si diğer görülen kardiyak malformasyonlardır. Turner sendromunda beklenen yaşam süresi kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm nedeniyle kısalabilir (56). Ekokardiyografi beraberinde MRI veya BT ile değerlendirme gerekir.

2.2.9.3. Patent duktus arteriozus (PDA)

PDA genellikle izole olarak bulunurken, pediatrik popülasyonda BAK ile ilişkilidir (57,58). Tedavi edilmiş erişkin PDA hastaları BAK açısından ileri değerlendirmeyi hakederler.

2.2.9.4. Supravalvüler aort darlığı / William’s sendromu

Supravalvüler aort darlığı izole aortik bir defekten çok diffüz aortopatinin bir parçasıdır. Supravalvüler aort darlığı hastalarının yaklaşık %60 ‘ı peri yüz, kısa boy, periferel pulmoner stenoz, arteryal hipertansiyon, AKo ve renal arter darlığı ile karakterize

William's sendromuna sahiptir (59). Hastaların %30-50'si anormal aort kapağına sahip olup, %30'u BAK'tan oluşur. Cerrahi verilerde supravavüler aort darlığı hastalarında BAK varlığında yüksek tekrar operasyon oranları bildirilmiştir (%59 BAK, %19 TAK) (60).

2.2.9.5. Ventriküler septal defekt (VSD)

Ventriküler septal defekt çocukluk çağındaki en sık saptanan konjenital defektir. Erişkin VSD hastalarının %30'u BAK ile ilişkilidir (61). VSD düzeltici operasyonları aort kapakta yapısal değişikliklere neden olup aort yetersizliğine neden olabilir. Bu nedenle operasyon öncesi BAK varlığını göstermek gereklidir.

2.2.9.6. Shone's sendromu

Shone's sendromu, sol kalp obstruktif lezyonları ile giden bir sendromdur. Tipik bulguları; supravavüler mitral ring, paraşüt mitral kapak, subaortik darlık ve aort koarktasyonudur. Tek bir seride 30 hastanın 19 unda BAK rastlanmıştır (62).

2.2.9.7. Konjenital koroner anatomik varyantlar

Tek koroner arter veya koroner dominansın tersine dönmesi (sol koroner dominans %24-59) eşlik edebilir. TAKlara göre BAK'larda sol ana koroner arterin boyu kısadır (< 5 mm) (63,64). Ancak geniş bir otopsi serisinde bu bulgu gösterilememiştir (65).

2.2.10. Biküspid aort kapağın tanısı

2.2.10.1. Klinik

BAK hastalarının büyük bir kısmı asemptomatiktir. Aort dilatasyonu varlığı nadiren semptom verir. Kronik boyun, sırt ve göğüs ağrısı genişlemiş aortun atipik belirtileri olabilir. Dispne, inspiratuar stridor, tekrarlayan hava yolu enfeksiyonları büyük hava yollarına basının işaretleri olabilir. Özellikle BAK'lı genç erkekleri kapsayan, aort kapak hastalığı izlenmeyen ancak ağırlıklı olarak aort kökü dilatasyonu görülenlerde hiç semptom olmayabilir. Risk altında olan bu hastalar tarama ile tespit edilemediği takdirde tanınması çok zordur.

Rutin fizik muayene sırasında sistolik ejeksiyon kliği ve üfürümden kuşkulanarak tanıya gidilir. Genç hastalarda ve kapak fonksiyonu normal erişkinlerde ejeksiyon kliğini sistolik üfürüm izlerken, kapak disfonksiyonu olan erişkinlerde oskültasyon bulgularını kapaktaki yetmezlik veya darlık belirler. Ejeksiyon kliği sıklıkla apeks ve sol sternal kenardan kalbin tabanına yayılan gürültülü karakterde bir sestir. Ejeksiyon kliği kapak hareketleri azaldıkça kaybolabilir (59).

2.2.10.2. Göğüs röntgeni

Aort kökü dilatasyonu, aort kapakta kalsifikasyon gibi önemli ipuçlarını gösterebilir. Aort kapak kalsifikasyonu en iyi lateral filmde görülür (66). Kalp yetmezliği kliniği gelişmedikçe sol ventrikül boyutları normaldir (67). BAK ile beraber kapak yetmezliği varlığında sol ventrikül ve asendan aort dilatasyonu beraber izlenebilir.

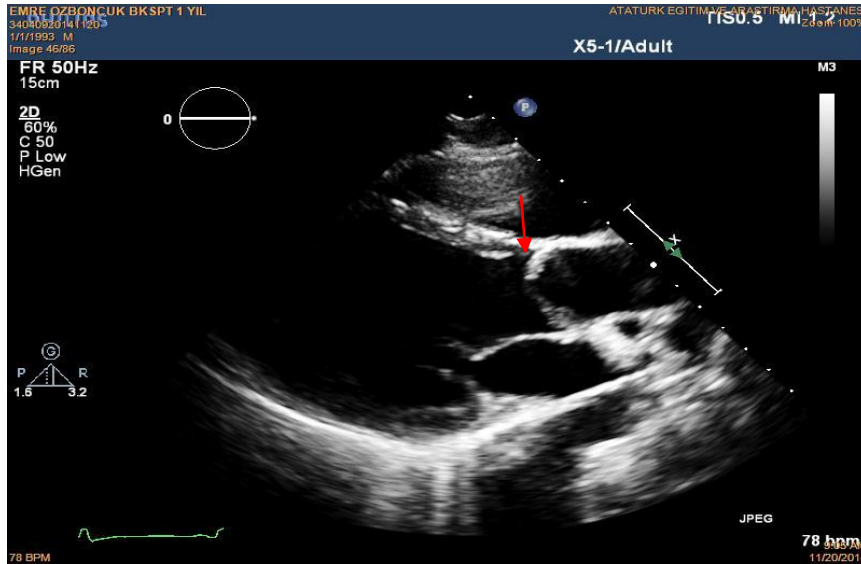
Göğüs röntgeni özellikle aort koarktasyonu gibi diğer konjenital lezyonları göstermede yardımcı olabilir. Kostal çentiklenme, proksimal desandan aortada konveklesme (“3 işareti”) aort koarktasyonun grafi bulgularıdır (66).

2.2.10.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik değerlendirmenin BAK tanısında sensitivite ve spesifitesi %92 ve %96 olarak bildirilmiştir. Kapaklarda ağır kalsifikasyon varlığında transtorasik aortografi ile tanı koymak zorlaşır (68). Ağır biküspid aort stenozunu ağır uniküspid aort stenozundan ayırmak zordur. Transtorasik 2D ekokardiyografi ile BAK tanısı için kapakğın parasternal kısa eksen de sistolde görüntülenmesi gerekir. Parasternal uzun eksen incelemede, BAK sistolde kubbeleşebilir, diyastolde kapak eksantrik kapanma hattına sahiptir (Şekil 13)(66,69). Parasternal kısa eksen de; diastol sırasında asimetric kapakçık ve belirgin rafe varlığı kapağı tirküspidmiş gibi gösterebilir ancak, biküspid kapağın orifisinin sistolde ‘balık ağzı’ görünümünde açılması karakteristiktir ve rafenin fonksiyonel bir komissür olmadığını gösterir (3). Kapakçıklar tam görüntülenemediyse aort kapağın açılma paterni fikir verebilir. BAK merkezden komissürlere doğru yayılan bir eğri şeklinde açılırken (merkezi aniden gevşetilen halat gibi), TAK anüler bağlanma eksenine göre diyastoldeki düz halini sistolde de sürdürür (Şekil 14). Yanlış negatiflik belirgin rafenin üçüncü koaptasyon çizgisi gibi görünmesine bağlı olabilirken, yanlış pozitiflik

kapakçıklardan birinin diğer ikisine göre küçük olması veya tek kapakçık ve koaptasyon çizgisinin iyi görüntülenememesine bağlı olabilir (70).

Uzun aks görüntülemeye aort kapağın eksantrik kapanması her zaman BAK olasılığını akla getirmeli ve kısa aks görüntülemeye kapakçık yapısı dikkatle incelenmelidir (12). Ancak BAK'ın %25'inin normal kapanabileceği veya üç kapakçıklı kapakların da eksantrik kapanabileceği bilinmelidir (71). Transtorasik ekokardiyografi ile kesin tanı konulamıyorsa transözofageal ekokardiyografi uygulanabilir. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile 3mm/yıl'dan fazla genişleyen ve >45 mm den geniş aort çapı olan hastalara başka bir görüntüleme yöntemi (BT veya MRG) uygulanmalıdır. TTE ile asendan aort iyi görüntülenemiyorsa, MRG (yoksa BT) ile yıllık takip yapılabilir (72).



Şekil 2-10.BAK Parasternal uzun aks görünümü

Diyastolde aort kapakta eksantrik kapanma hattı mevcut olup sol ventriküle doğru prolabe olmakta (ok).(BAK hasta grubundan)

2.2.11. Biküspit aort kapağın klinik seyri ve komplikasyonları

BAK çocukluk çağındaki ciddi kapak hastalığından ileri yaştaki asemptomatik aort ve kapak hastalığına kadar geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıksa da tipik olarak erişkin yaşta semptom vermektedir.

BAK hastalarının prospektif takip edildiği 2 büyük seride; Toronto çalışmasında hastaların %25'inde (ortalama 44 yaşında), Olmsted County çalışmasında hastaların %40'ında (ortalama 52 yaş) kardiyak olay (medikal ve cerrahi komplikasyonlar) gelişmiştir (73,74). Kardiyak olay sıklığı şu risk faktörlerinden bir veya daha fazlası varlığında artmaktadır: Yaş>30, orta-ciddi aort darlığı, orta-ciddi aort yetmezliği. Heri iki seride de ölümcül olay oldukça seyrek görülmüştür (73,74).

2.2.11.1. Aort darlığı

En yaygın görülen komplikasyonu aort darlığıdır. BAK ile ilişkili aort darlığı, kapakçıklar asimetrik veya anteroposterior yerleşimli ise daha erken ortaya çıkmaktadır (27). BAK'a sekonder aort darlığında üç kapakçıklı aort kapağı olan kişilere göre kapak replasmanı 5 yıl daha erken gerekmektedir (75). Aort darlığı orta yaşlarda daha sık görülmektedir. Aort darlığı olan 15 yaş üzerindeki hastaların %54'ünden, 60 yaş altı hastaların %40'ından, 60-75 yaş hastaların %59'undan, 75 yaş üstü hastaların %32 sinden BAK sorumludur (41).

1135 BAK'lı çocuk ve adolesanın retrospektif değerlendirmesinde sağ koroner ve nonkoroner küspis yapışıklığı olan olgular aort darlığı ve yetmezliği açısından diğer BAK tiplerine göre iki kat riskli bulunmuştur (24). Sol ventrikül-aorta pik (zirve) gradienti 50 mmHg üzerinde olan çocuklarda ciddi kardiyak olay riski her yıl için %1.2 olarak bildirmiştir. Erken çocuklukta daha az etkilenmiş stenotik kapaklar zamanla progrese olabilir. 25 mmHg'in altında gradienti olan çocukların % 20'sinde ilerleyen yıllarda girişim gerekir. Bu hastalarda sol ventrikül ard yükündeki artış hipertrofiye, zamanla dilatasyon ve sol ventrikül yetersizliğine neden olabilir (76).

Yaş, kapak hastalığının progresyonunda en temel belirleyici faktördür. Ekokardiyografik çalışmalar, kapakta sklerozun ikinci dekatta başladığını kalsifikasyonun dördüncü dekattan sonra önemli ölçüde arttığını ve her on yılda 18 mmhg gradyent artışı olduğunu göstermiştir (75,77). BAK'ta aort darlığı; triküspid aort kapaklarının dejeneratif kalsifikasyonuna benzer ancak, daha erken yaşta gelişmeye eğilimlidir (3). Kötü lipid profili ve sigara içilmesi biküspid kapakta stenoz gelişim riskini arttıracığından önemlidir (68). Potansiyel giderilebilecek risk faktörleri ortadan kaldırılmalıdır.

2.2.11.2. Aort yetmezliği

Aort yetmezliği küspis prolapsu ve/veya kalıntı kapak dokusu bulunduğunda, fibrotik veya endokardit sonrası kapakta çekilme gelişirse, sinotubler genişleme varlığında ve balon valvuloplasti işlemi sonrası gelişebilir. Aort yetmezliği için girişim gereksinimi yüksek değildir. Olmstead ekokardiyografi çalışmasında erişkin BAK ‘lı hastaların başlangıçta %47 sinde değişik derecelerde aort yetmezliği varken bu kohortun takibinde yalnızca %3’ne ciddi aort yetmezliği için girişim uygulanmış(73). Toronto çalışmasında başlangıçta popülasyonun %21’inde orta-ağır düzeyde aort yetmezliği mevcutken bunların sadece %6’sında semptomatik aort yetmezliği için bir girişim veya progresif sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiştir (74).

2.2.11.3. İnfektif endokardit

BAK genelde ocuk ve geç erişkinlerde endokardit için substrat oluşturur. Endokardit, kapak perforasyonu veya ağır kapak yetmezliğine neden olabilir ve kötü tolere edilir. 30 yaş altı hastalarda hastaların %55 in ölümünden sorumluyken 70 yaş üzerinde bu oran %13’tr. BAK’lı hastalarda ciddi aort yetersizliklerinin yaklaşık %50’sinden endokardit sorumludur (26,78). Endokardit, erken serilerde %10 ile %30 arasında rastlanmıştır (26,77). Gelişmiş lkelerde BAK infektif endokardit için en önemli risk faktörüdür (25). Güncel serilerde ise endokardit insidansı yılda %0.3-2 aralığında bildirilmektedir (73). ACC/AHA rehberleri endokardit öyküsü olmayan basit BAK hastalarında endokardit profilaksisinin yapılmasını artık önermemektedir (79).

2.2.11.4. Aortopati

Aort dilatasyonu vücut yüzey alanından bağımsız aort çapının >40 mm veya kısa boylu insanlar için >2.75 mm/m² olarak tanımlanır (80,81). Biküspid aort kapaklı erişkinlerin %50’sinde kapak dışı bulgular izlenir. En çok görüleni torasik aortanın dilatasyonudur. Aort kökü dilatasyonu yaşamın erken dönemlerinde çocukluk çağlarında başlayan bir süreçtir (82). Hem ocuk hem de erişkin BAK’lı hastalarda aortik anulus, sinüs ve çıkan aortanın proksimali, triküspid aort kapaklılara göre daha geniş izlenmiştir (83-86). Aort dilatasyonu Marfan sendromuna benzer şekilde tubuler aortoda en fazladır

(87). Asendan aortadaki yıllık genişleme 0.2 mm-1.2 mm arasında değişebilir (74,87). Arcus aorta nadiren etkilenir (88). Asendan aorta dilatasyonu aort cerrahisi için bağımsız bir risk faktörüdür. Asendan aort dilatasyonu ile ilişkili diğer risk faktörleri; başta yaş olmak üzere artmış sistolik kan basıncı, erkek cinsiyet ve ciddi kapak hastalığıdır (74,85,89).

Aortadaki değişikliklerin bir kısmı poststenotik dilatasyon denilen akım dinamiklerine sekonder olsa da, güncel çalışmalarda hemodinamik lezyondan bağımsız olarak hücresele düzeyde yapısal bozukluklar üzerinde durulmaktadır. Aortik dilatasyon, anevrizma ve diseksiyon riskinin kapak fonksiyonundan bağımsız olarak artmış olduğu bildirilmektedir (85,90). Normal kapak fonksiyonlu BAK'lı genç hastaların % 50'den fazlasında aort kökü dilatasyonu görülür (91). Kapakta ciddi darlık olması veya şiddetli yetmezlik varlığı (stroke volüm artışına bağlı) aort boyutlarında daha hızlı bir artış ile ilişkilidir (92).

En korkulan ve yüksek mortalite ile ilişkili komplikasyonu olan aort diseksiyonunun gerçek sıklığı tartışmalıdır. Çalışma kohortlarına göre değişmekle beraber BAK hastaların yaklaşık %4-6'sında görülürken, marfan sendromlu hastalarda bu oran yaklaşık % 40'tır (22,93-96). BAK, Marfan sendromuna göre daha sık görüldüğünden (%1-2 ye karşı %0.01) diseksiyon için daha yaygın bir etiyolojidir (97). Tip A aort diseksiyonlu hastalarda BAK saptanma sıklığı ise %2-9'dır (98). Son çalışmalarda BAK ile ilişkili diseksiyon riski daha düşük saptanmıştır. Toronto çalışmasında diseksiyon sıklığı %0.1 iken, Olmsted kohortunun takibinde diseksiyon izlenmemiştir (73,74). Diseksiyon için risk faktörleri; aort çapı, erkek cinsiyet, aortik sertlik, aile öyküsü, aort koarktasyonu gibi diğer lezyonların varlığı ve Turner sendromu' dur (99-102).

2.2.12. Biküspit aort kapaklı hastaların takibi

Hastalığın ilerlemesini takip etmek amacıyla seri transtorasik ekokardiyografi tüm hastalara yapılmalıdır. En azından, aort kökü çapı >40 mm ve önemli kapak lezyonu olan hastalara yıllık kardiyak görüntüleme önerilir. Önemli kapak lezyonu olmayan ve aort kökü < 40 mm olan hastalara ise 2 yılda bir kardiyak görüntüleme yapmak uygundur (40,103). Aort kökü çapı, özellikle vücut boyutunun önemli olduğu Turner sendromlu kadınlar gibi hastalarda vücut yüzey alanına göre değerlendirilmelidir(3).

BAK'lı hastalarda aort kökü veya çıkan aortun profilaktik cerrahi zamanlaması karmaşıktır. Aort diseksiyon veya rüptür riski tek başına aort çapı ile öngörülemez. Aort çapının yanında BAK varlığı, aort anevrizmasının büyüme hızı, yaş, cinsiyet, VKİ, operasyon riski de hesaba katılmalıdır (99). ACC/AHA 2014 kapak hastalıkları klavuzunda BAK hastalarında aort çapı 5,5 cm ulaştığında profilaktik aort kökü değiştirme operasyonu Sınıf I endikasyonla önerilmektedir (104). Aort kökü çapı 5,0 cm üzerindeyken beraberinde ailede aort diseksiyon öyküsü ve aortada hızlı büyüme (>0,5 cm/yıl) gibi aort diseksiyonu açısından risk faktörleri varlığında cerrahi operasyonu Sınıf II endikasyonla önermektedir. Klavuzlardaki BAK 'ta aort cerrahisi önerileri tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2-2. BAK hastalığında aort kökü/asendan aorta cerrahisi için klavuzlar

Klavuzlar	Yıl	BAK 'lı hastalarda aort kökü /asendan aortanın profilaktik cerrahisi için eşik boyut
ACC/AHA Thoracic Aortic Disease Guidelines (105)	2010	40–50mm
European Society of Cardiology Guidelines (106)	2014	≥ 55mm ^a
Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guidelines (107)	2013	>50mm ^b
ACC/AHA Valve Guidelines (104)	2014	>55mm ^c
Canadian Cardiovascular Society Guidelines (108)	2014	50–55mm ^d

^a Aort diseksiyonu için risk faktörlerinden en az birisi varsa 50 mm üzerinde cerrahi önerilir, aile öyküsü, sistemik hipertansiyon, aort koarktasyonu varlığı, yıllık **3 mm** den fazla büyüme hızı.

^b Ailede aort diseksiyonu öyküsü varsa, cerrahi için alt sınır **4,5 cm** kabul edilebilir.

^c Aort diseksiyonu için risk faktörlerinden en az birisi varsa 50 mm üzerinde cerrahi önerilir, aort diseksiyonu için aile öyküsü ve **yıllık 5 mm** in üzerinde büyüme hızı

^d Ameliya zamanına karar verilirken eşik aralığı hasta boyutu ve hastaya özel faktörler içerir. 50 mm iken cerrahi, düşük mortaliteye sahip (<% 1) merkezlerde, aort komplikasyonları için risk faktörleri varlığında (aortada hızlı genişleme, genetik sendromlar, bağ dokusu hastalığı)

Aort kökü >40 mm olan BAK'lı hastalar izometrik egzersiz ile ağır yük egzersizlerinden (örn: halter) kaçınılmadırlar.

BAK ailesel olabileceğinden aile taraması yapılmalıdır (106). ACC/AHA erişkin konjenital kalp hastalığı rehberlerinde, BAK'lı hastaların birinci derece akrabalarına ekokardiyografik BAK taraması önerilmektedir(40).

Gelecekte biomarkırlar kapak ve aort kökü hastalığının değerlendirilmesinde yararlı olabilirler. Örneğin; inflamasyon belirteçlerinin, matriks metallaproteinazların, aminoterminal propeptide tip III kollajenin ve fibrinojenin abdominal aort anevrizmasında arttığı gösterilmiştir (109). Aort dilatasyonu ile seyreden BAK hastalarında serum matriks metalloproteinaz-2 seviyelerinin arttığı saptanmıştır(110).

2.2.13. Biksupid aort kapaklı hastalarda tedavi

Marfan ile ilişkili aort hastalığında etkinliği tartışmalı olsa da ilerleme hızını yavaşlatmak için B-bloker tedavi çoğu merkezde standart olarak kullanılmaktadır (111). ACC/AHA erişkin konjenital kalp hastalıkları (Sınıf IIa) ve ESC aort hastalıkları klavuzunda (sınıf IIb) BAK ile ilişkili aort hastalığında (>40mm), bu amaçlı B-bloker kullanmayı önermektedir (40,106). Marfan sendromunda aort kök dilatasyonunu azaltmada anjiotensin II reseptör blokleri kullanımını olumlu sonuçlandığını gösteren birkaç küçük çalışma vardır(112) . Bu ajanların BAK ilişkili aort hastalığında bir rolü henüz kanıtlanmamıştır. En azından yüksek kan basıncına sahip BAK'lı hastalar agresif tedavi edilmelidir. Uzun dönem vazodilatatör tedavi BAK ilişkili aort yetmezliğinde ancak beraberinde sistemik hipertansiyon varsa kullanılabilir (40).

Çocukluk çağında aort kapak kalsifiye olmadığından ve balon valvuloplasti komsisüral birleşmeyi ayırıp darlığı başarıyla genişletebildiğinden çocukluk çağı ve genç erişkin BAK'lı aort darlığında tercih edilen yöntemdir. Erişkinlerde valvüloplastisi nadiren yapılmaktadır, aort kapak replasmanı hem aort darlığı hem de aort yetersizliğinde en yaygın yapılan girişimsel yöntemdir (74). Cerrahi seçenekler kapak replasmanı (Bioprotez veya mekanik kapak), Ross operasyonu(nativ pulmoner aortaya, homgreft pulmoner pozisyona), kapak yetmezliği için kapak onarımıdır. Güncel klavuzlar >5.0 cm üzerini veya kapak değiştirme endikasyonu varsa >4.5 cm üzerini aort kökü cerrahisi için sınır kabul etmektedirler(Tablo 2.) (113).

2.3. BİKÜSPİD AORT KAPAK VE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER

2.3.1. Aort kapak fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirilmesi

Aort kapak darlığı apikal pozisyonda değerlendirilir. Pulse wave (PW) Doppler'de örnek volüm kapağın alt kısmına, kapak seviyesine ve ötesine yerleştirilerek ölçülen hızlar karşılaştırılır ve pik aortik velosite continuous wave (CW) Doppler ile ölçülür (114). Aort kapak alanı, parasternal kısa eksen kapak komissürleri seviyesinde planimetri uygulanarak ölçülür. Aort kapak alanının $1,5\text{cm}^2$ 'nin üzerinde olması hafif aort stenozu, $1-1,5\text{cm}^2$ orta aort stenozu, 1cm^2 'nin altı ağır aort stenozu kabul edilir (90). Biküspid kapağın eksantrik olup olmadığı her iki küspisin alanı birbirine oranlanarak bulunur.

Aort kapak yetmezliği parasternal uzun ve kısa eksen incelemelerde, apikal uzun eksen ve beş boşluk incelemelerde dopler ekokardiyografi ile değerlendirilir (91). Renkli Doppler incelemede yetmezlik jetinin genişliğinin LVOT çapına oranına bakılarak, aort kaçak orifisi hesaplanarak, ayrıca aort yetmezliği akımının beş boşluk incelemede CW ile alınan sinyalden hesaplanan PHT değeri, mitral akım E velositesi deselerasyon zamanı, vena kontrakta uzunluğu kullanılarak aort yetmezliği düzeyi değerlendirilir (114).

2.3.2. Sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirilmesi

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonları ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve kısalma fraksiyonu (FS) ile ölçülür. EF, FS ölçümleri M-mode ekokardiyografi ile American Society of Echocardiography rehberlerine göre yapılır (Tablo 3 ve 4)(115).

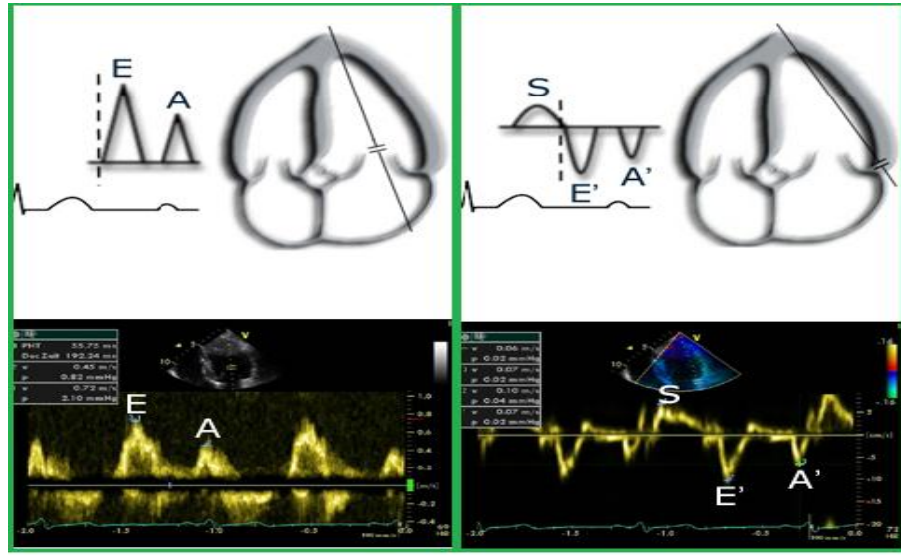
$$\frac{\text{LV diyastol sonu çapı} - \text{LV sistol sonu çap}}{\text{LV diyastol sonu çap}}$$

Tablo 2-3. Fraksiyonel kısalma formülü

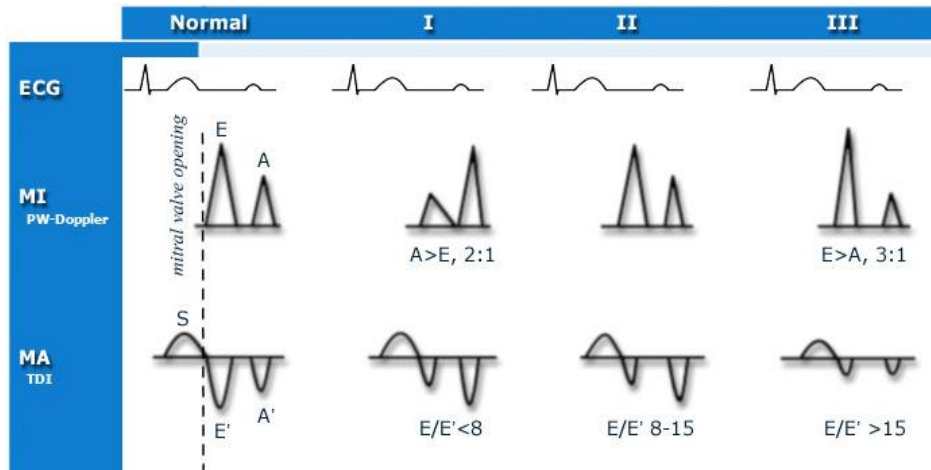
$$\frac{\text{LV diyastol sonu volüm} - \text{LV sistol sonu volüm}}{\text{LV diyastol sonu volüm}}$$

Tablo 2-4. Ejeksiyon fraksiyon formülü

Diyastolik doluş sıklıkla mitral pik akım hızları olan erken hızlı doluş velositesi(E), geç doluş pik velositesi(A) ve E/A oranı gözönüne alınarak sınıflandırılmaktadır(Şekil.10-11) (114).



Şekil 2-11.Mitral içe akım ve mitral anulus velositeilerinin değerlendirilmesi



Şekil 2-12. Diyastolik disfonksiyon sınıflandırılması.(I-II-III)

ECG-Elektrokardiyogram, MI-Mitral içe akım, MA-Mitral anulus

Aort kapak darlığında, sol ventrikül hipertrofisi başlangıçta adaptif bir mekanizma iken daha sonra sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonuna öncülük edebilir. Subendokardiyal lifleri yansıtan kalbin uzunlamasına olan fonksiyonlarını genelde yeni bir metod olan doku Doppler görüntüleme (DDG) ile incelenmektedir. Doku Doppler görüntüleme, kalbin yatay eksenindeki kasılma fonksiyonlarının (Ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma) normal olması durumunda dikey ekseninde kasılma fonksiyonlarının bozulabildiğini göstermektedir.

2.3.3. Doku Doppler görüntüleme

Doku Doppler görüntüleme(DDG) yöntemi, kardiyak siklus sırasında miyokardiyumdan elde edilen kontraksiyon ve relaksasyon hızlarının Doppler prensiplerine göre ölçülmesine dayanır. DDG programı pulsed wave Doppler modunu kullanır. Miyokardiyal hızların ölçülmesi, hem sistolik hem de diastolik ventrikül fonksiyonlarının kantitatif ölçülmesini sağlar. Eş zamanlı EKG'den yararlanılarak, sırt üstü pozisyonda, sessiz yatan hastada ölçümler yapılır. Doku Doppler parametreleri yaş ve kalp hızı ile değişkenlik gösterir (116). Doku hareketleri, kan akımının tersine düşük hızlı ve yüksek amplitüdü hareketlerdir. DDG eritrositlerden gelen düşük amplitüdü, yüksek frekanslı dalgaları süzerek miyokardiyal hızı gösterir. Kürsör miyokard üzerinde ise miyokard hakkında lokal bilgi, kürsör anulusta ise kalp fonksiyonları hakkında global bilgi edinilir. Miyokardiyal velosite (hız) paternleri; erken diastolik (pik E dalgası), atrial kontraksiyon (pik A dalgası) ve sistolik miyokardiyal (pik S dalgası) hızları olarak ölçülür. E/A oranı hesaplanır(Şekil 10.) (117).

2.3.4. Strain

Strain deformasyon anlamına gelir ve değişik formüllerle (doku dopler görüntüleme ve speckle tracking) hesaplanabilir. Klinik kardiolojide strain sıklıkla yüzdesel veya kesirsel (Lanrangian) olarak ifade edilir. Sistolik strain uzun aksta sonra kısalma yüzdesini ve kısa aksta radyal kalınlaşma yüzdesini yansıtır. Sistolik strain rate miyokardiyal kalınlaşma miyokardiyal kısalma ve kalınlaşmanın hızını yansıtır. Miyokardiyal strain ve strain rate bölgesel kontraktilitenin kuantifikasyonu için çok uygun parametrelerdir. Ayrıca strain ve strain rate diyastolik fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler verebilir.

Kardiyak siklus boyunca sol ventrikül miyokardı kompleks üç boyutlu deformasyona uğrar. Uzama ve kalınlaşma strainleri pozitif değerler, kısalma ve incelleme strainleri ise negatif değerlerle ifade edilir. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonu, longitudinal kontraksiyon, sirkumferansiyel kısalma ve radial kalınlaşmanın koordine hareketinden oluşan kompleks bir harekettir. Yeni geliştirilmiş iki boyutlu (2D) strain bazlı speckle tracking yöntemi rotasyon, longitudinal ve sirkumferansiyel hareketleri de içeren çok boyutlu miyokardiyal mekaniklerin değerlendirilmesine olanak sağlar.

2.3.5. Aortanın ekokardiyografik değerlendirilmesi

Aort kökünün ekokardiyografik ölçümleri parasternal uzun ekseninde, diastol sonunda; anulus düzeyinde, sinüs valsalva düzeyinde, sinotubuler bileşke (STB) (supra-aortik ridge) ve proksimal çıkan aorta düzeylerinde (STB'ın 1 cm yukarısı) olmak üzere dört seviyede yapılır (90,91). Ölçümler uzun ekseninde en geniş aort çapının görüldüğü pozisyonda, "edge metodu" ile aortaya dik olarak yapılır. Ölçümler her seviyede beş kez tekrarlanır ve ortalaması alınır.

Suprasternal pencerede aort arkusu değerlendirilmeli ve PW, CW Doppler incelemeleri ile istmusta yer alabilecek koarktasyon araştırılmalıdır.

2.4. ADİPOKİN OLARAK APELİN

Adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan proteinlerin (adipokinler) otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu bilinmektedir (118). Apelin, 1998 yılında Tatemato ve ark. tarafından sığır mide öz suyundan izole edilen adipoz doku ailesi için tanımlanmış yeni bir üyedir (5). G-protein kenetli reseptörü anjiotensin-like 1 (APJ)'ye bağlanarak etkilerini ortaya koymaktadır.

2.4.1. Apelinin biyokimyasal yapısı

Apelin "ters farmakoloji" ile keşfedilmiş bir adipokindir. İlk olarak 1993 yılında reseptörü tespit edilmiş, ardından 1998 yılında bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü izole edilmiştir (119).

Apelin geni Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunmaktadır (120). Apelin 77 aminoasitlik bir preproapelinden köken alır ve farklı kısımlarından parçalanarak değişik sayıda aminoasitlere (apelin-10, apelin-11, apelin-12, apelin-13, apelin-15, apelin-17, apelin-19 ve apelin-36 gibi) sahip fragmanlar oluşturur.

Apelinin etkileri formlarına göre değişiklik göstermektedir. 13 ve 17 aminoasitten oluşan apelinin, 36 aminoasit içeren apelin formundan daha güçlü bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (5). Apelin-13, N-terminal piroglutamat rezidülerine sahip olduğu için biyolojik aktivitesi diğer apelin formlarına oranla daha yüksektir. Apelin-13'ün apelin-17'den 8 kat, apelin-36'dan ise 60 kat daha etkin olduğu ileri sürülmektedir (121). Apelin-13'ün yüksek biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle araştırmalar apelinin bu formu üzerine yoğunlaşmıştır. Her ne kadar biyolojik olarak en aktif form apelin-13 olarak kabul edilmiş olsa da, apelin-36'nın APJ'ye bağlanma affinitesinin apelin-13'ten çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (122). Plazmada bulunan asıl apelin formlarının apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 (apelin-13'e göre daha az oranda) olduğu düşünülmektedir (119). Peptidin insanlardaki plazma seviyesinin $89.8 \pm 5,3$ pg/ml (123), dolaşımdaki yarılanma ömrünün ise yaklaşık 8 dakikada olduğu bildirilmiştir (124). Ancak apelinin plazmadaki konsantrasyonu diğer dokulara göre oldukça azdır. Bu da apelinin dolaşımında bir endokrin faktör olmasının yanında, nörotransmitter olarak da parakrin bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (122)

2.4.2. Apelin reseptörü (APJ)

1993 yılında O'Dowd ve ark. tarafından Anjiyotensin II tip I (AT1) reseptör ile belirgin bezerlikler gösteren bir reseptörün, 700 baz çiftine sahip geni keşfedildi (125). Bulduğunda ligandı olmayan reseptöre anjiyotensin-like 1(APJ) ismi verilmiştir. AT1 reseptör ile benzer olmasına rağmen anjiyotensin II tarafından uyarılmayan ve henüz bir ligandı bulunamadığından, 1998 yılında endojen ligandı tanımlanıncaya kadar kimsesiz anlamında "orphan" reseptör olarak da adlandırılmıştır (5). 380 aminoasitten meydana gelen APJ, yedi transmembran bölgeden oluşan G protein kenetli reseptör ailesindedir (125).

Pitkin ve ark. fare ve sıçanlardaki apelin reseptörünün 377 aminoasitten oluştuğunu ve insanlardaki APJ'nin aminoasit dizilimiyle büyük benzerlik gösterdiğini rapor etmişlerdir (126). Farklı canlılarda yapılan APJ gen tanımlamaları Tablo 5'de sunulmuştur. Apelin ve APJ mRNA'larının serebellum, damar endoteli, kalp, akciğer ve böbrek gibi

dokularda daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir (122). İnsanlarda APJ mRNA'sı dalak, timus, prostat, testis, yumurtalık, bağırsak, kalp ve meme bezi gibi birçok periferik dokuda belirlenmiştir (122,127). Foldes ve ark. insanda apelinin periferik lokalizasyonunun en fazla mide epitel hücreleri ve miyokarda olduğunu ortaya koymuşlardır(123). Birçok canlı türünde ve vücut dokusunda apelin reseptörünün geniş dağılım göstermesi, apelinin vücutta birçok fizyolojik mekanizmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 2-5. Apelin ve APJ mRNA' sının insan, sıçan ve fare dokularındaki dağılımı (8,122)

	APJ			APELİN		
	Sıçan	Fare	İnsan	Sıçan	Fare	İnsan
Beyin	++	+	+++	+	+++	++
Serebellum	+		+	+		+
Hipofiz	+		+	+		++
Spinal Kord	+++	++	+	++	-	++
Adrenal bez	+			+		
Tiroid	++					
Dalak	-	+	+++	-	+	
Timus		+	+		-	
Kalp	++	+++	+	++	++	+
Akciğer	+++	++	++	+++	++	+
Mide	+		+	+		-
İnce bağırsak	+		++	+		
Kalın bağırsak	+		++	+		
Karaciğer	+	+		-	-	-
Pankreas	-		+	-		+
Böbrek	+	+	+	+	+	+
Testis	+	+	+	+	++	+
Ovaryum	+	+	+	+	+	
Uterus	+	+	+	+	-	-
Plesenta	++		++			+++
Adipoz doku	++	++	+	+	+	-

2.4.3. Apelinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

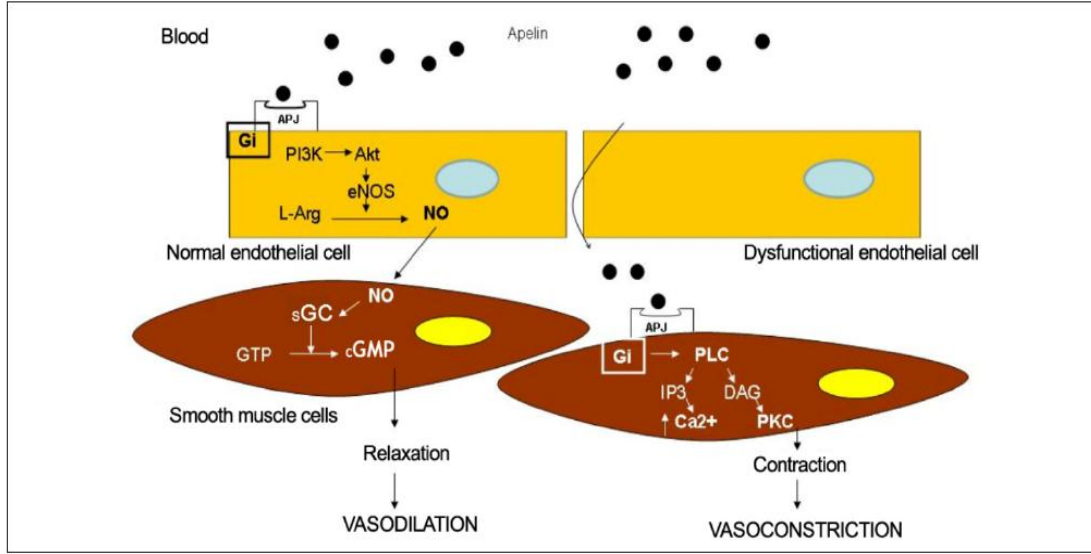
Apelinle ilgili ilk çalışmalar kardiyovasküler sistem üzerinde yoğunlaşmıştır (128). İnsanlardaki kalp, periferik dokularda ve damar endotel hücrelerinde yüksek seviyede apelin ve APJ varlığı tespit edilmiştir (7,8).

Apelin-13'ün sıçanlara intravenöz (iv) infüzyonu ile sistolik ve diyastolik kan basıncında düşüş meydana gelmesi (ortalama arter basıncında bir azalma), apelinin kardiyovasküler sistemdeki fonksiyonları için ilk bulguları oluşturmuştur(8). NO sentaz inhibitörü eklendiğinde bu etki kaybolmuştur (129). APJ sıçanların vasküler düz kas hücrelerinde miyozin hafif zincirlerinin fosforillenmesine neden olur (130). Bu bulgular apelinin vazoaktif etkilerini nitrik oksit (NO) aracılığıyla gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (129). Apelinin düşük dozlarda arteryel basıncı çok fazla etkilemediği, yüksek dozlarda ise bifazik arteryel basınç cevabı oluşturduğu, yani önce hipertansiyon sonrada hipotansiyon meydana getirdiği gösterilmiştir. Ayrıca apelin, disfonksiyone bir endotel varlığında vasküler düz kastaki APJ üzerinden vazokonstrüktif bir yanıt oluşturabilir (Şekil 10.)(121).

Apelinin kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etkileri gösterilmiştir (131). Lone atrial fibrilasyon ve kronik kalp yemtezliğinde apelin seviyeleri azalmıştır (132,133). Kalp yetmezliği(KY) patogenezi ve apelin-APJ sistemi ile ilgili çelişkili veriler bulunmasına rağmen mevcut çalışmalardan çıkarılan sonuç; Apelin ve APJ aksı KY'de downregüle olurken, olumlu sol ventrikül remodelinginde upregüle olmaktadır (6). Kardiyak hipoksi için apelin olası bir belirteç olarak görülmesine rağmen, dolaşımdaki seviyelerinin akut ve kronik kalp yetmezliğinde klinik ve prognostik bir faydası gösterilememiştir (132) .

Hiperlipidemik hayvan modellerinde, apelinin anjiyotensinojen II ile gelişen ateroskerozu antagonize ettiği gösterilmiştir (134). Apelinin, makrofaj infiltrasyonu (muhtemelen kemokin aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ile) baskılayarak fare modellerinde aort anevrizması oluşumunu önlediği bildirilmiştir (135).

İlginç bir biçimde, apelin-36 seviyeleri, kalp fonksiyonları korunmuş kronik parankimal akciğer hastalığı olanlarda azalmıştır. Bu nedenle pulmoner ve kardiyak nedenli dispneleri ayırt etmede proBNP ve apelin-36 düzeylerinin belirlenmesi yeni bir tanı aracı olabilir (136).



Şekil 2-13. Normal endotel ve disfonksiyone endotelde apelinin etkileri (121)

eNOS-endotelyal nitrik oksit sentaz; Gi-inhibitör G protein; sGC-solubl guanilat siklaz; NO-nitrik oksit

Özet olarak kardiyovasküler hastalıklar gözönüne alınırsa apelinin “iyi” bir adipokin olduğu söylenebilir. Ateroskerozu, makrofaj inflamasyonunu, ortalama arteriyel basıncı, atrial fibrilasyon ve kalp yetmezliğini azaltır. Apelin hormonu, lokal ve sistemik etkileri sayesinde enerji metabolizması, kardiyovasküler fonksiyonlar, insülin duyarlılığı ve vasküler cevaplar üzerinde birçok etkilere sahiptir. Ancak bu etkilerin hangi mekanizmalar üzerinden nasıl gerçekleştiği ise çok açık değildir.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma; İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde, Nisan 2015-Ağustos 2015 tarihleri arasında, prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma için T.C. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kuruluna başvuruldu ve 77 karar numarası ile onay alındı. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve çalışma grubu ve kontrol grubu için hazırlanan “bilgilendirilmiş gönüllü onam formları” imzalatıldı.

3.1. Çalışma ve Kontrol Grupları

Çalışma grubu

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Ekokardiyografi laboratuvarında izole biküspit aort kapak tanısı alan veya daha önceden tanı almış rutin kontrol amaçlı başvuran, dahil edilme kriterlerini karşılayan 17-70 yaş arası ardışık 62 hasta alınarak oluşturuldu.

Kontrol grubu

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliğine ayaktan başvurmuş ve herhangi bir kardiyak patoloji saptanmamış, çalışmamızın dışlama kriterlerini karşılamayan aort kapak yapısı net olarak triküspid olduğu belirlenen 22-61 yaş arası 23 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Çalışma grubuna dahil edilme kriterleri

- TTE ile BAK tanısı almak
- TTE ile aort kapak yapısı net değerlendirilememesi durumunda ileri görüntüleme yöntemleri (MRG / TEE / BT) ile BAK saptanmış olmak.

Çalışma grubundan dışlama kriterleri

- Orta-ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olması
- Diğer kapaklarda (aort kapak dışı) ciddi hastalığı olması
- Beraberinde başka konjental kardiyak hastalık (AKo, ASD, VSD...) eşlik etmesi
- Herhangi bir nedenle kalp veya damar cerrahisi geçirmiş olması
- Öncesinde aort kapağına kateter veya cerrahi girişim öyküsü olması
- Revaskülarizasyon gerektiren koroner arter hastalığı öyküsü bulunması
- Diyabet veya kontrolsüz hipertansiyonu olması
- Kronik böbrek hastalığı olması
- Gebe veya emziren anne olması
- Gönüllü olur formu vermeyen hastalar

Kontrol grubuna alınma kriterleri

- Aort kapağının üç kapakçıklı olduğu TTE'de açıkça görülmüş olması
- Herhangi bir kardiyak patolojinin bulunmaması
- Hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği veya kronik parankimal akciğer hastalığı gibi kronik bir hastalığının bulunmaması
- Sigara içmiyor olması

3.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Yapılan İşlemler

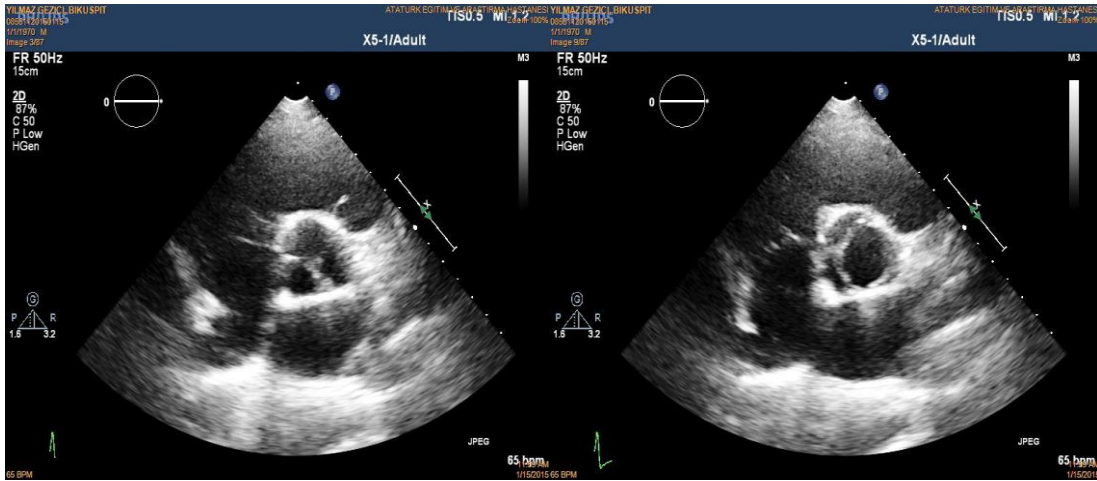
- ❖ Tüm hastalar aynı doktor tarafından değerlendirildi. Rutin fizik muayeneleri yapıldıktan sonra her hasta için "kayıt ve takip formu" dolduruldu.
- ❖ Çalışmaya alınan tüm bireylerin boy, kilo ve kan basınçları aynı aletler kullanılarak ölçüldü.
- ❖ Serum apelin düzeyi için, sekiz saatlik açlığı takiben, en az 20 dakika istirahat sonrası toplam 10 ml venöz kan örneği alındı.

3.2.1. Biyokimyasal çalışmaların yöntemleri

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği Laboratuvarı'nda venöz kanlar 8,5 ml'lik BD vacutainer(Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) tüplere alındı. 2000 x g'de santrüfijlendi, eppendorf tüplere porsiyonlandı ve çalışmaya kadar -20 °C'de dolapta bekletildi. Serum apelin düzeyleri ELISA yöntemi ile YH Biosearch (Yehua Biological Tech. Co. Ltd, Shangai, China) human apelin kitinde çalışıldı. (Lot No:20150518 referans no:YHB20150518415.) Kit okuma aralığı 10-4000 pg/ml, sensitivitesi 5.21 pg/ml, çalışma içi CV:<10% çalışmalar arası CV:<12%.

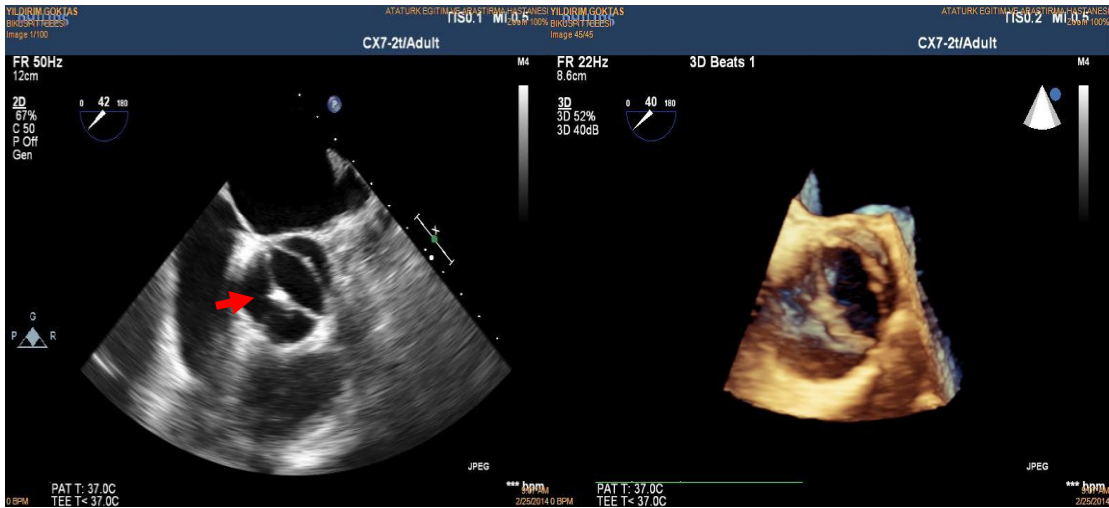
3.2.2. Transtorasik ekokardiyografik incelemeler

TTE değerlendirilmesi Philips iE33×MATRIX transtorasik ekokardiyografi cihazında hastanın sol dekubit pozisyonunda yapıldı. 1-5 MHz erişkin prob kullanılarak parasternal uzun aks, kısa aks: bazal, midventriküler ve apikal seviye, apikal; 2 boşluk, 5 boşluk ve 4 boşluk görüntüleri alındı. İki boyutlu, M mode, renkli Doppler, CW- Doppler ve PW Doppler kullanılarak hastanın nefes tutması sırasında 3 ardışık atım boyunca görüntüler kaydedildi. Renkli akım TDI görüntüler için renkli Doppler frame tarama hızı 100-140Hz olarak ayarlandı. Konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri American Society of Echocardiography (ASE) kılavuzundaki esaslara dayanılarak hesaplandı (137). Parasternal uzun aks aort sinüs valsava seviyesi M mode görüntülerinden, sol atriyum ve aort çapları ölçüldü. Papiller adale seviyesi M mode görüntülerinden ise sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), posteriyor duvar ve interventriküler septum kalınlıkları ölçüldü. Apikal dört boşluk pencereden sol ventrikülün sistol ve diyastol sırasındaki en dar ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Bu görüntülerden endokardiyel sınırlar çizilerek ekokardiyografi cihazında bulunan yazılım aracılığı Modifiye Simpson's metodu kullanılarak hacimler ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu değerlendirilmesinde E zirve velositesi, A zirve velositesi, deselerasyon zamanı, E', A' ve S parametreleri kullanıldı.



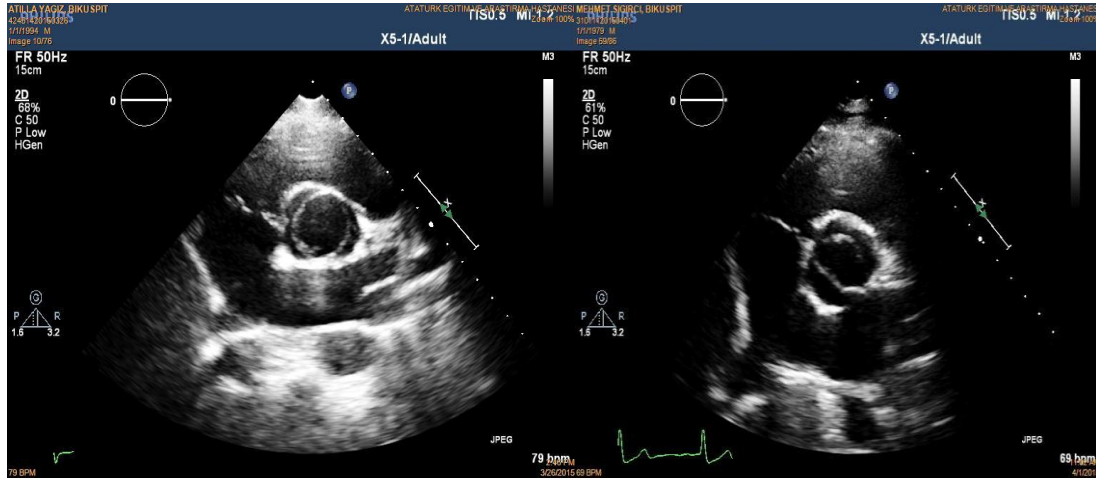
Şekil 3-1. Transtorasik ekokardiyografi ile BAK'ın parasternal kısa aks görünümü

Aynı hastanın solda diyastolde sağda ise sistoldeki görünümü. Nonkoroner ile sağ koroner kusp arasındaki rafe kapağa diyastolde tirküspid imajı vermekte ancak sistolde (sağda) tipik “balık ağzı” görünümü ile BAK tanısı konulmakta.(BAK hasta grubundan)



Şekil 3-2. Transözafagiyal ekokardiyografide BAK'ın görüntüsü

Sağ ve nonkoroner kuspis füzyone görünümde ve arada rafe (ok) izlenmekte. (sağda) aynı hastanın 3D görüntüsü. (BAK hasta grubundan)



Şekil 3-3.Farklı BAK tiplerinin TTE görünüşleri (rafesiz). (BAK hasta grubundan)

Sol ventrikül Speckle Tracking Ekokardiyografi (STE) analizi Philips iE33×MATRIX cihaz üzerine yüklenmiş olan QLAB programı kullanılarak yapıldı. Optimal görüntü için frame hızı 55-90 /sn olacak şekilde ayarlandı. Longitudinal strain ve strain rate analizinde apikal 2, 3 ve 4 boşluk görüntüleri kullanıldı. Kayıtların end sistolik fazında endokardiyal kavite (minimum kavite alanı) tarandı ve tüm endokardiyal segmentler ve epikarda yakın ikinci konsantrik daire otomatik olarak oluşturuldu. A3B, A4B ve A2B kesitleri için programın otomatik olarak oluşturduğu zirve ortalama anlık sistolik longitudinal strain değerleri alındı. Ortalama global longitudinal strain(LGS) değerini yine program otomatik olarak, her üç kesitin aritmetik ortalamasını alarak oluşturdu. Sirküferensiyel strain analizinde parasternal kısa aks bazal, mid ve apikal görüntüler kullanıldı. Benzer şekilde analiz edilerek sirküferansiyel global strain (CGS) hesaplandı.

3.2.2.1. Aort kapak ve asendan aortanın ekokardiyografik değerlendirilmesi

Aort kapak morfolojisi parasternal kısa eksen pozisyonunda sistol ve diastolde değerlendirildi. Biküspid kapakların açılım şekli (ön-arka/sağ-sol), yapışıklık durumu (sağ koroner- sol koroner (S-S) yapışıklığı / sağ koroner- nonkoroner (S-N) yapışıklığı), kapakta kalınlaşma veya kalsifikasyon varlığı not edildi.

Akım hızlarını ölçmek için apikal 5 boşluk pozisyonda sample volüme aort kapağı seviyesine yerleştirilerek, devamlı Doppler kaydı ile maksimum, ortalama hız ve gradient ölçüldü. Basınç gradienti: $4 \cdot V^2$ formülü ile hesaplandı. Aort darlığına göre hafif (hastalık yok) (CW ile aort kapağında jet velosite 250 cm/sn'in altında, pik gradient 25 mmHg'nın altında olanlar) ve orta-ciddi (hastalık var) (CW ile aort kapağında jet velosite 250m/sn ve üstünde, pik gradient 25 mmHg ve üzerinde olanlar) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Aort kapak yetmezliği renkli Doppler ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal beş boşluk pozisyonlarında değerlendirildi. Aort yetmezliği akımının beş boşluk incelemede CW ile pik gradienti, renkli Doppler incelemede yetmezlik jetinin genişliğinin, LVOT çapına oranı hesaplanarak aort yetmezliği düzeyi değerlendirildi. İkinci derecenin altındakiler hafif AY(hastalık yok), ikinci derece ve üstü olanlar hemodinamik önemi olan AY(hastalık var) olarak ikiye ayrılarak gruplandırıldı.

Proksimal çıkan aort genişliği, parasternal uzun eksen pozisyonunda sistol sonunda dört seviyede ölçüldü: Aort anülüsü, sinüs valsava, sinotübüler bileşke ve en geniş olduğu kısımda çıkan aort seviyesi. Bu seviyelerden en az birinde 40 mm den fazla genişleme olması aort genişlemesi olarak değerlendirildi. Bununla birlikte, genişleme olan seviyeler ayrı ayrı da belirlendi. Hastalar asendan aortu genişlemiş (>40 mm) olanlar ve olmayanlar (< 40mm) olarak iki gruba ayrıldı.

3.2.3. Ekokardiyografik verilere göre hastaların gruplandırılması

Ekoakrdiyografik değerlendirme sonrasında hastalar 3 gruba ayrıldı;

- Aort kapak hastalığı olmayan, aort dilatasyonu izlenmeyen BAK'lı hastalar (*yalnızca BAK grubu*) => Grup I
- Aort kapak hastalığı bulunan ($250 \text{ cm/sn} \leq$ Aortik velosite (AD) veya II derece ve üzeri AY) BAK lı hastalar (*BAK+Aort kapak patolojisi grubu*) => Grup II
- Aort kapak hastalığı olmayıp yalnızca aort dilastonu (aort çapı herhangi bir seviyeden > 40 mm) olan BAK'lı hastalar (*BAK+asendan aort anevrizması grubu*) => Grup III

Aort darlığı ve aort dilatasyonu saptanan olgular (örn: poststenotik dilatasyon) II. Gruba dahil edildi. Aort kökü dilatasyonuna bağlı gelişen aort yetersizlikli hastalar III. gruba dahil edildi. Bu hastalar ile demografik olarak benzer özelliklere sahip triküspit kapaklı, sağlıklı olgulardan oluşan kontrol grubu IV. grup olarak belirlendi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizde SPSS version 15.0 programı kullanıldı. Verilere ait ortalama, standart sapma, ortanca ve en küçük / en büyük değerler verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Saphiro-Wilk testleri kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler için nonparametrik testler kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U ve ki-kare testi, çoklu grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için toplam Tip-I hata düzeyi yüzde %5 olarak kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı.

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışma için 80 BAK hastası incelendi. Eşlik eden kardiyak anomlileri olan aort koarktasyonlu üç hasta, ASD'li iki hasta, VSD'li bir hasta olmak üzere altı hasta çalışmaya alınmadı(Tablo 4-1). Ayrıca dışlama kriterlerine göre iki hastada CABG öyküsü, iki hastada gebelik, üç hastada KBY, bir hastada ciddi PHT, bir hastada Asendan aortadan geçirilmiş operasyon, bir hastada Turner sendromu, bir hastada Kallman sendromu olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

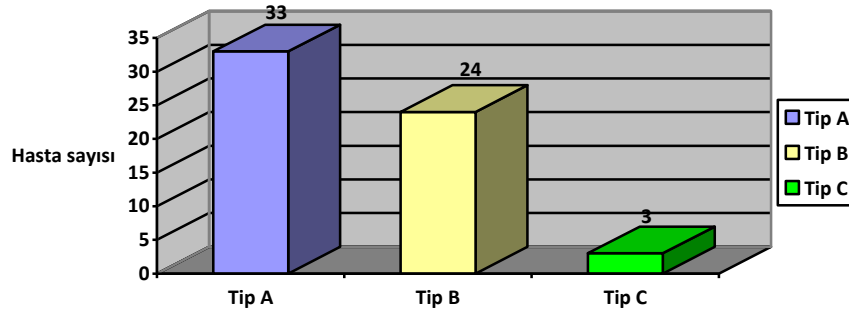
Tablo 4-1. Çalışmamızda BAK'a eşlik eden diğer anomaliler

<i>BAK'a eşlik eden anomaliler</i>	Sayı (%)
Aort koarktasyonu	3 (%3.7)
ASD	2 (%2.5)
VSD	1 (%1.2)
Hipertrofik KMP	1 (%1.2)
Turner Sendromu	1 (%1.2)
Kallman Sendromu	1 (%1.2)
Persistan Sol süperior vena kava sendromu	1 (%1.2)
Atnalı böbrek	1 (%1.2)
Çölyak arter yokluğu	1 (%1.2)

Çalışmamıza yaşları 17 -70 arasında ve yaş ortalamaları 39.3 ± 14.7 yıl olan, 17'si kadın (%27.4), 45'i erkek (%72.6) toplam 62 hasta alındı. Kontrol grubuna ise 22-61 yaş arasında ve yaş ortalaması 38.6 ± 9.9 yıl, 7'si kadın(%30.4) 15'i erkek (%69.6) olmak üzere 23 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve beden kitle indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4-2).

Biküspid aort kapağı olgularının 32'si herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Onüç olgu (%21'i) ACE inh./ARB, onüç olgu (%21'i) β bloker, dört olgu (%6'sı) kalsiyum kanal blokeri kullanmakta idi (Tablo 4-6).

Çalışma grubundaki BAK olgularının 33'ü(%55) tipik BAK (tip A), 24'ü(%40) atipik BAK (tip B), 3'ü(%5) tip C şeklinde dağılmaktaydı (Şekil4-1). Yoğun kapak kalsifikasyonu olan 2 hastada tiplendirme yapılamadı.



Şekil 4-1.Hasta grubunda BAK tipi dağılımı

Tablo 4-2. Demografik özelliklerin hasta ve kontrol grubunda dağılımı

	HASTA GRUBU n:62	KONTROL GRUBU n:23	p
Yaş (yıl)	40.5 (17-70)	38.0 (22-61)	0.874
Cinsiyet (K/E) (%)	17/45 (% 27.4 /72.6)	7/16 (% 30.4/69.6)	0.491
Boy (cm)	170 (145-190)	175 (155-184)	0.416
Ağırlık (kg)	77 (40-110)	79 (42-106)	0.706
VKİ (kg/m²)	26.7 (16.4-35.6)	24.7 (15.8-33.5)	0.598

Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.2. Ekokardiyografik ve biyokimyasal bulgular

Ekokardiyografik değerlendirmelerde; sol ventrikül end-diyastolik çap (SVEDÇ) , end-sistolik çap (SVESÇ), diyastol sonu volüm (EDV) ve sistol sonu volüm (ESV) her iki grupta benzer bulundu. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) hasta grubunda daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.(p= 0.082). Sol ventrikül duvar kalınlıkları (IVS, PW) hasta grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.001, p=0.006) (Tablo 4.3).

Mitral inflow ölçümlerinde; pik erken doluş velositelerinde (E dalgası) hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yokken, geç diyastolik doluş (A dalgası) velositeleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. E/A oranı ise hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü($p=0.005$). Doku Doppler yöntemi ile mitral anüler velositelerinin ölçümlerinde; lateral anülüsün sistolik (LS) ve erken diyastolik (LE) velositeleri ile septal anülüs sistolik (SS), ve erken diyastolik (SE) velositeleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptandı. Lateral ve septal anülüs geç diyastolik (LA, SA) velositelerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı(Tablo 4-3)

Tablo 4-3.Ekokardiyografik parametrelerin hasta ve kontrol grubunda dağılımı

	HASTA GRUBU n:62	KONTROL GRUBU n:23	P değeri
SVEDÇ(mm)	46.5(35-61)	46.0(37-52)	0.448
SVESÇ(mm)	27.0(16-39)	24.0(19-31)	0.036
IVS(mm)	10.0 (6-19)	8.0 (6-10)	0.001
PW(mm)	9.0(7-15)	8.0 (6-10)	0.006
Sol atrium(mm)	34.0(25-43)	34.0(23-41)	0.311
E(cm/sn)	74.0(39-128)	74.0(44-110)	0.559
A(cm/sn)	65.5(44-125)	52.0(38-91)	0.003
E/E'	6.27(3.21-16.33)	4.93(2.84-10.89)	< 0.01
E/A	1.15 (0.43-2.67)	1.41 (0.56-2.18)	0.005
LS(cm/sn)	8.8(5.9-18.3)	10.3(7.7-18.0)	0.008
LE(cm/sn)	11.2(4.1-23.4)	14.6(5.7-20.9)	< 0.01
LA(cm/sn)	9.6(4.9-17.4)	9.4(3.0-15.5)	0.863
SS(cm/sn)	7.6(5.0-11.4)	9.2(7.6-11.8)	< 0.01
SE(cm/sn)	8.1(3.3-17.0)	11.0(5.1-17.8)	< 0.01
SA(cm/sn)	9.1(5.3-14.0)	9.2(6.7-12.4)	0.783
EDV(ml)	101 (48-176)	104 (59-153)	0.741
ESV(ml)	36.0(16-79)	34.0(16-58)	0.407
LVEF (%)	63.5(47-76)	66.0 (59-75)	0.082
LGS	-18(-26- -10)	-19(-25- -16)	0.096
CGS	-22(-43- -8)	-21(-31- -15)	0.632
A Vel(cm/sn)	216 (78-524)	125(96-159)	< 0.01
Aort anülüs (mm)	27.0(19.7-38.0)	24.0(19.0-28.0)	<0.01
Aort SVH (mm)	34.0(21.0-45.0)	30.0(22.0-35.0)	0.001
Aort STB (mm)	29.0(20.6-44.5)	26.0(21.0-34.0)	0.003
Asen. aort(mm)	38.7(20.5-52.0)	28.0(24.0-38.0)	<0.01

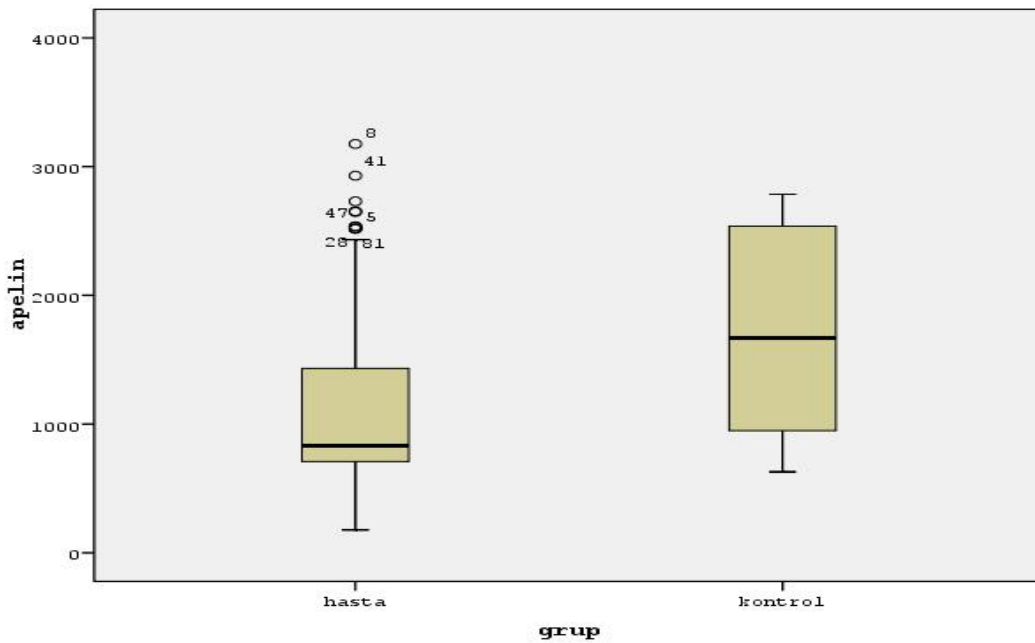
Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

Sol atrium (SA) boyutlarında iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 4-3).

Sol ventrikül longitudinal global strain (LGS) ve sirkümfalansiyel global strain (CGS) değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Aort anulus çapı, sinüs valsalva (SVH) ve sinotubuler bileşke (STB) düzeylerinden ölçülen aort çapı ile asendan aort genişliği hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla $p < 0.01$, $p:0.001$, $p:0.003$, $p < 0.01$) (Tablo 4.3).

BAK'lı hasta grubunda apelin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p = 0.006$) (Şekil 4-2).

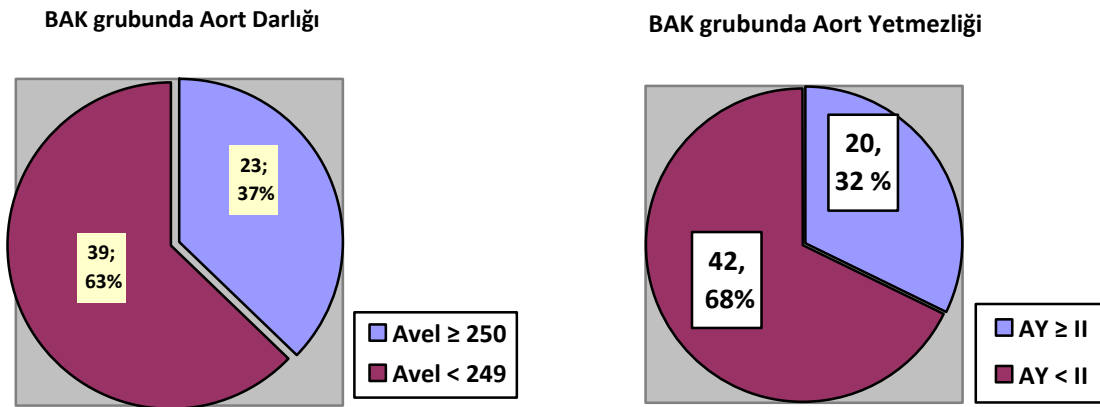


Şekil 4-2. BAK ve kontrol grubunda apelin düzeyleri

	BAK'lı HASTA GRUBU n:62	KONTROL GRUBU n:23	p
Apelin (pg/dl)	831.5 (177 –3176)	1669.0 (629–2785)	0.006

Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

Biküspit aort kapağı olgularının 23'ünde (%37) aort velositesi ≥ 250 cm/sn saptanırken, 39 hastada (%63) kapak üzerinde anlamlı gradyent izlenmedi. BAK hastalarının 20'sinde (%32) II derece ve üzerinde aort yetmezliği izlenirken, 42 hastada (%68) aort kapakta anlamlı kapak yetmezliği izlenmedi (Şekil 4-3). 3 hastada ciddi aort darlığı, 3 hastada da ise ciddi AY olmak üzere toplam 6 hastada müdahale gerektiren kapak hastalığı vardı.



Şekil 4-3. BAK hasta grubunda Aort darlığı ve Aort yetmezliği dağılımı

Çalışma grubundaki olgular, aort çapları ve aort kapak patolojilerine göre 3'e ayrıldı. Ekokardiyografik olarak izole bikuspid aort kapağı olup aort kapak ve asendan aort hastalığı olmayan hastalar Grup I, bikuspid aort kapaklı ve orta veya ciddi aort kapak hastalığı olan hastalar Grup II, ve bikuspid aort kapağı beraberinde aort kapak hastalığı olmaksızın aort genişmesi olan hastalar Grup III olmak üzere gruplara ayrıldı. Bu üç grubun temel demografik verileri karşılaştırıldığında kadın erkek oranları benzerken, VKİ grup III 'te anlamlı olarak fazla saptandı (p:0.005). Gruplar arası yaş dağılımında anlamlı fark vardı (p:0.03) (Tablo4-5).

Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, ASKH açısından değerlendirildiğinde hasta sayılarının çok az olması nedeni ile veriler istatistiki açıdan değerlendirilmedi.

Tablo 4-4. BAK hastalarının 3 alt gruba ayrılması sonrası demografik verilerin dağılımı

	GRUP I <i>(yalnızca BAK)</i> n:22	GRUP II <i>(BAK+aort kapak hast.)</i> n:22	GRUP III <i>(BAK+ aort dilatasyon.)</i> n:18	P^a değeri
Yaş (yıl)	32(17-58)	38.5(17-70)	45.5 (22-59)	0.03
Cinsiyet (K/E), (%)	15/7 (%68.2 / %31.8)	16/6 (%72.7 / 27.3)	14/4 (%77.8 / 22.2)	0.795
VKİ (kg/m²)	25.4(16-32)	25.6(20.8-35.6)	28.9(24-35)	0.005

Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

^a: Üç grup arasındaki istatistiksel farkın p değerini göstermektedir.

Tablo 4-5. BAK hastaları 3 gruba ayrıldığında ilaç kullanımı ve kronik hastalıkların dağılımı

	GRUP I <i>(yalnızca BAK)</i> n:22	GRUP II <i>(BAK+aort kapak hastalığı)</i> n:22	GRUP III <i>(BAK+ aort dilatasyon)</i> n:18	Toplam (%100) n:62
Hipertansiyon (%)	4 (%18.2)	4 (%18.2)	8 (%44.4)	14 (%23)
Diabetes Mellitus	0 (%0)	1(%4.5)	3(%16.7)	4 (%6)
Hipotroidi	1(%4.5)	0 (%0)	3(%16.7)	4 (%6)
Sigara	3(%13.6)	2 (%9.1)	2(%11.1)	7 (%11)
ASKH	1(%4.5)	0 (%0)	1(%5.6)	2 (%3)
HPL	1(%4.5)	1 (%4.5)	1(%5.6)	3 (%4)
İlaç kullanımı (%)				
ACE-İ / ARB	4 (%18.2)	2 (%9.1)	7 (%38.9)	13 (%21)
Beta Bloker	1 (%4.5)	5 (%22.7)	7 (%38.9)	13 (%21)
KKB	0 (%0)	3 (%13.6)	1 (%5.6)	4 (%6)
Diğer ilaç	3 (%13.6)	6 (%27.3)	5 (%27.8)	14 (%23)

BAK'lı 3 grubun ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldığında;

- SVEDÇ, SVESÇ, EDV ve ESV'de dört grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 4-6).
- Sol ventrikül sistolik fonksiyonları (SVEF) tüm gruplarda benzer bulundu. (Tablo 4-6)
- Sol ventrikül duvar kalınlıkları (IVS, PW) yönünden gruplar arasında anlamlı fark vardı (p: 0.001, p: 0.003) (Tablo 4-6). Bu fark grup II ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.
- Sol atrium boyutlarında dört grup arasında anlamlı fark saptandı.(p: 0.019) (Tablo 4-6). Bu fark grup I ile grup III arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.
- Gruplandırma aort kapak hastalığı ve aort dilasyonuna göre yapıldığından beklendiği üzere, aortik anülüs, SVH, STB, asendan aorta çapları ile aort velositesi, vena kontrakta, aort VTI değerleri bu dört grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 4-6). Asendan aort boyutlarındaki fark tüm grupların birbiriyle farkından kaynaklanmaktayken; anülüs, SVH ve STB ölçümlerindeki fark grup III' ten kaynaklanmaktadır
- Sol ventrikül longitudinal global strain (LGS) ve sirkümfalansiyel global strain (CGS) değerlerinde dört grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4-7)
- Mitral inflow ölçümlerinde; pik erken doluş velositelerinde (E dalgası) dört grup arasında anlamlı fark saptanmazken, geç diyastolik doluş (A dalgası) velositeleri dört grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu. (p:0.115, p: 0.003) (Tablo 4-7). Bu fark grup II ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.
- Doku Doppler yöntemi ile mitral anüler velositelerinin ölçümlerinde; lateral ve septal anülüsün sistolik (LS, SS) ve erken diyastolik (LE, SE) velositelerinde dört grup arasında anlamlı fark saptandı. (Tablo 4-8) Bu fark kontrol grubu ile grup II ve grup III arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı.

Tablo 4-6. BAK 'lı 3 grubun ve kontrol grubun verilerinin karşılaştırılması

	GRUP I (yalnızca BAK) n:22	GRUP II (BAK+aort kapak hast.) n:22	GRUP III (BAK+ aort dilatasyon) n:18	GRUP IV Kontrol n:23	p^a
SVEDÇ(mm)	46.0 (36-55)	46.0 (35-61)	49.5 (42-51)	46.0 (37-52)	0.141
SVESÇ(mm)	26.5 (19.4-32)	28.0 (16-39)	28.0(22-38)	24.0(19-31)	0.138
IVS(mm)	9.0 (7-13)	10.5 (6.0-19)	10.0 (8-15)	8.0 (6-10)	0.001 ^c
PW(mm)	8.5 (7-11)	9.5 (7-15)	8.5 (7-12)	8.0 (6-10)	0.003 ^c
Sol Atr.(mm)	32.5 (25-41)	34.0 (29-43)	36.5(27-42)	34.0(23-41)	0.019 ^f
A TVI(cm)	31.1(18.8-50.0)	65.25(46-107)	36.4(20-55)	25.3(18-34)	<0.01 ^{c,e,h}
Vena kont	0.24 (0-0.30)	0.30 (0-0.90)	0.27(0-0.63)	0.0 (0-0)	<0.01
LGS	-19.0(-24- -15)	-17.5(-26- -10)	-17.5(-24- -14)	-19.0(-25- -16)	0.240
CGS	-24.0(-33- -8)	-22.5(-43- -12)	-20.0(-29- -9)	-21.0(-31- -15)	0.211
EDV (ml)	92.0(48-154)	101.0(51-176)	107.5(74-149)	104.0(59-153)	0.296
ESV(ml)	30.0816-61)	36.0(21-71)	40.5(23-79)	34.0(16-58)	0.099
SVEF(%)	66.5 (57-76)	64.0(50-76)	62.5(47-72)	66.0(59-75)	0.156
Aort anülüs (mm)	25.5(19-33)	26.0(22-38)	31.0(24-38)	24.0(19-28)	<0.01 ^{d,f,h}
Aort SVH (mm)	25.5(19-33)	26.0(22-38)	31.0(24-38)	24.0(19-28)	<0.01 ^{d,f,h}
Aort STB (mm)	26.5 (21-34)	27.0(22-36)	32.5(26-45)	26.0(21-34)	<0.01 ^{d,f,h}
Asn. Aort (mm)	32.5(20-39)	39.2(28-52)	44.5(40-529)	28.0(24-38)	<0.01 ^{a-h}
Aort velosite (cm/sn)	172.0(100-242)	316.0(249-524)	179.5(78-277)	125.0(96-159)	<0.01

Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

^a: Dört grup arasındaki istatistikî farkın p değerini göstermektedir.

^b: Grup I ile kontrol grubu arasındaki fark

^c: Grup II ile kontrol grubu arasındaki fark

^d: Grup III ile kontrol grubu arasındaki fark

^e: Grup I ile grup II arasındaki fark

^f: Grup I ile grup III arasındaki fark

^h: Grup II ile grup III arasındaki fark

Tablo 4-7. BAK' lı 3 grup ve kontrol grubu diyastolik parametrelerin karşılaştırılması

	GRUP I (yalnızca BAK) n:22	GRUP II (BAK+aort kapak hast.) n:22	GRUP III (BAK+ aort dilatasyon) n:18	KONTROL n:23	p
E(cm/sn)	75.0 (51-105)	77.5(39-128)	62.0(44-87)	74.0(44-110)	0.115
A(cm/sn)	60.0 (44-92)	69.5(48-125)	65.5(47-80)	52.0 (38-91)	0.003 ^c
E/A	1.3(0.7-2.1)	0.9(0.43-2.7)	0.9(0.7-1.8)	1.4(0.6-2.2)	0.002 ^c
E/E'	5.9(3.2-12.5)	6.4(3.8-16.3)	6.7(3.6-8.9)	4.9(2.8-10.9)	0.001
LS(cm/sn)	9.8 (6.1-18.3)	8.7 (5.9-11.0)	8.4(6.5-11.4)	10.3(7.7-18)	0.008 ^{c,d}
LE(cm/sn)	9.9(6.7-23.0)	11.1(4.1-20.0)	10.1(5.8-13.3.)	14.6(5.7-20.9)	<0.01 ^{c,d}
LA(cm/sn)	9.9(5.0-14.8)	9.6(5.4-14.3)	9.2(4.9-17.4)	9.4(3.0-15.5.)	0.910
SS(cm/sn)	8.8(6.1-11.4)	6.9(5.0-9.8)	7.3(6.3-9.8)	9.2(7.6-11.8)	<0.01 ^{c,d}
SE(cm/sn)	10.8(5.2-17.0)	7.5(3.3-13.0)	8.1(5.4-11.0)	11.0(5.1-17.8)	<0.01 ^{c,d}
SA(cm/sn)	8.7(5.3-12.4)	9.1(5.7-13.4)	9.5(6.0-14.0)	9.2(6.7-12.4)	0.582

Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

- ^a: Dört grup arasındaki istatistiki farkın p değerini göstermektedir.
^b: Grup I ile kontrol grubu arasındaki fark
^c: Grup II ile kontrol grubu arasındaki fark
^d: Grup III ile kontrol grubu arasındaki fark
^e: Grup I ile grup II arasındaki fark
^f: Grup I ile grup III arasındaki fark
^h: Grup II ile grup III arasındaki fark

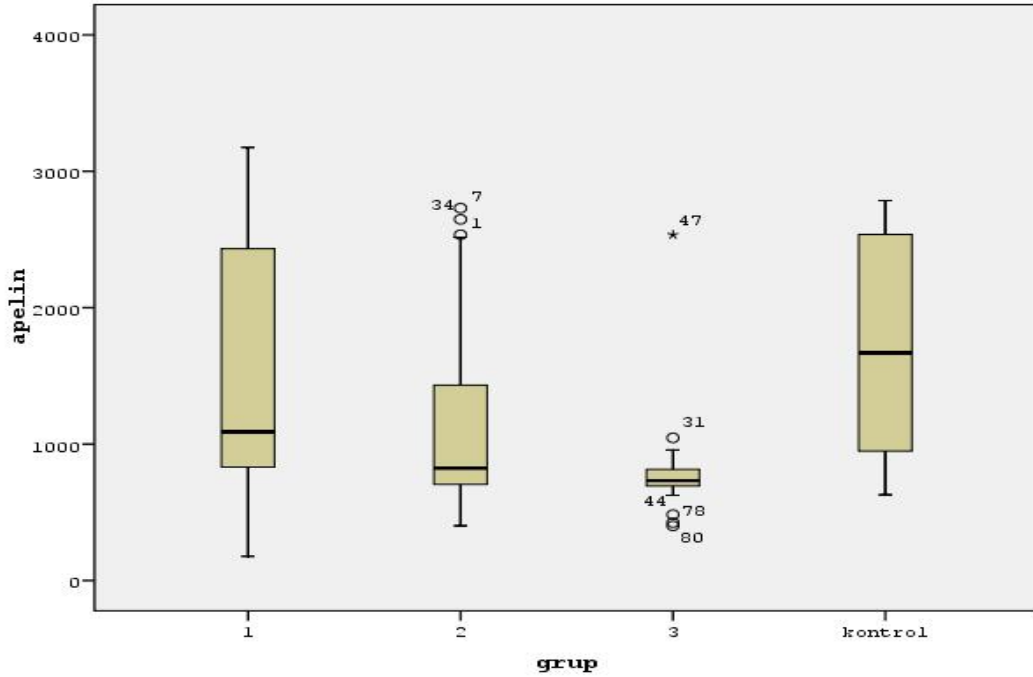
Tablo 4-8. Dört grup arasındaki apelin düzeyleri

	GRUP I (yalnızca BAK) n:22	GRUP II (BAK+ aort kapak hast.) n:22	GRUP III (BAK+ aort dilatasyon) n:18	GRUP IV Kontrol n:23	p^a
Apelin(pg/ml)	1090.0 (177-3176)	823.5 (401-2730)	731.5 (400-2535)	1669 (629-2785)	0.002 ^{d,f}

Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

- ^a: Dört grup arasındaki istatistiki farkın p değerini göstermektedir.
^b: Grup I ile kontrol grubu arasındaki fark
^c: Grup II ile kontrol grubu arasındaki fark
^d: Grup III ile kontrol grubu arasındaki fark
^e: Grup I ile grup II arasındaki fark
^f: Grup I ile grup III arasındaki fark
^h: Grup II ile grup III arasındaki fark

• Apelin düzeyleri açısından dört grup arasında anlamlı fark vardı ($p: 0.002$) (Tablo 4-8) (Şekil 4-4). Bu fark grup III'ün hem kontrol grubu, hem de grup I ile arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Grup I ile kontrol grubu, grup I ile II, grup II ile III, grup II ile kontrol arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-9).



Şekil 4-4. Dört grup arasındaki apelin düzeyleri karşılaştırılması

Tablo 4-9. Apelin in dört grup arasındaki ikili karşılaştırılması ve p değerleri

	GRUP I (yalnızca BAK)	GRUP II (BAK+aort kapak hast.)	GRUP III (BAK+ aort dilatasyon)	KONTROL
GRUP I yalnızca BAK				
GRUP II BAK+aort kapak hast.)	0.185			
GRUP III BAK+ aort dilatasyon	0.007*	0.146		
KONTROL	0.312	0.02	<0.01*	

*Dört grupta karşılaştırma sayısı 6 olduğundan p değerinin $0.05/6=0.008$ 'den küçük bulunması istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.3. Değişkenler Arası Korelasyonların Değerlendirilmesi

Yaş ile apelin düzeyi arasında negatif ve düşük düzeyde bir korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r = -0.28$, $p = 0.02$) (Tablo 4-9). Boy, kilo ve VKİ ile apelin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4-10).

Tablo 4-10. Hasta grubunda demografik verilerin apelin ile korelasyonları

BAK hasta grubu	Apelin (pg/dl)	
	Rho	P
Yaş (yıl)	- 0.28*	0.02
Boy (cm)	0.04	0.71
Ağırlık (kg)	-0.09	0.44
VKİ (kg/m ²)	-0.09	0.46

Aort anülüs ve STB'den aort çapı ile apelin düzeyi arasında negatif ve düşük düzeyde bir korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r = -0.26$, $p = 0.02$) (Tablo 4-11).

Aortun SVH'den çapı ile apelin düzeyi arasında negatif ve düşük-orta düzeyde bir korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r = -0.30$, $p = 0.01$) (Tablo 4-11).

Asendan aort çapı ile apelin düzeyi arasında negatif ve orta düzeyde bir korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r = -0.41$, $p < 0.01$) (Tablo 4-11).

CGS (global sirkumfalansiyel strain) ile apelin düzeyi arasında pozitif ve düşük düzeyde bir korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r = 0.22$, $p = 0.03$) (Tablo 4-11).

Tablo 4-11. Hasta grubunda ekokardiyografik parametrelerin apelin ile korelasyonları

BAK hasta grubu	Apelin (pg/dl)	
	Rho	P
SVEDÇ	0.08	0.53
SVESÇ	0.05	0.68
EDV	-0.12	0.38
ESV	-0.17	0.19
IVS	0.05	0.73
PW	-0.02	0.86
SVEF(%)	0.09	0.46
Sol Atrium	-0.08	0.55
Aort TVI	-0.08	0.59
Aort velosite	0.03	0.85
Vena kontrakta	0.08	0.53
LGS	-0.01	0.9
CGS	0.22*	0.03
E	-0.04	0.75
A	-0.26*	0.04
E/A	0.19	0.15
E/E' (lateral)	-0.13	0.53
LS	0.03	0.82
LE	0.11	0.44
LA	-0.12	0.38
SS	0.33*	0.01
SE	0.14	0.29
SA	-0.01	0.96
Aort anülüs	-0.26*	0.02
Aort SVH	-0.30*	0.01
Aort STB	-0.26*	0.02
Asendan Aort	-0.41*	< 0.01

Kontrol grubunun verilerinden sadece CGS (gloabal sirkumfalansiyel strain) ile apelin düzeyi arasında pozitif ve orta düzeyde bir korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r= 0.46$, $p=0.03$). Ekokardiyografik diğer parametreler ve yaş dahil demografik veriler ile apelin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Biküspid aort kapağı en sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. Toplumdaki prevalansı % 0.5 ile 2 arasındadır (1,2). Çocukluk çağında genellikle asemptomatik olmasına rağmen kapağın ilerleyici fibrozis ve kalsifikasyonu ile erişkin yaşlarda kapak disfonksiyonu gelişebilir. BAK hastalarının prospektif takip edildiği 2 büyük seride; Toronto çalışmasında (ortalama 44 yaş) hastaların %25'inde, Olmsted County çalışmasındakilerin (ortalama 52 yaş) %40'ında kardiyak olay (medikal ve cerrahi komplikasyonlar) gelişmiştir (73,74). Kardiyak olay sıklığı şu risk faktörlerinden bir veya daha fazlası varlığında artmaktadır: yaş>30, orta-ciddi aort darlığı, orta-ciddi aort yetmezliği. Heri iki seride de ölümcül olay oldukça seyrek görülmüştür (73,74). Çalışmamızda BAK'lı 20 hastada (% 32) II ve üzerinde AY saptandı. 23 hastada (%37) aort kapakta anlamlı gradyent artışı (Aort velosite \geq 250 cm/sn) bulundu. Ciddi düzeyde AD ve AY sıklığı her ikisi için de % 5 idi. Kesitsel bir çalışmada bu verileri yorumlamak çok doğru olmasa da hastalarımızın %10'unda müdahale gerektiren kapak hastalığı vardı. Hastaların yarısından fazlası kardiyak olay açısından en az bir risk faktörüne sahipti.

Biküspid aort kapağı sıklıkla diğer konjenital kardiyak lezyonlarla birlikte görülürken, izole bir lezyon olarak da bulunabilir. Çalışma için incelediğimiz 80 BAK hastamızın 7'sinde (%8.7) konjenital kardiyak anomali saptandı. Hastaların 3'ünde (%3.7) aort koarktasyonu, 2'sinde (%2.5) ASD, 1'inde (%1.2) VSD, 1'inde (%1.2) Hipertorfik KMP, 1'inde (%1.2) Turner Sendromu saptandı. 622 BAK'lı hastanın takip edildiği Olmsted County çalışmasında konjenital kardiyak anomali sıklığı % 15, en sık görülen anomali (%2.4) aort koarktasyonu bulunmuş. Bizim çalışmamızda da en sık görülen kardiyak anomali aort koarktasyonu (%2.5) olup bu çalışma ile benzer oranda bulunmuştur. Tüm konjenital kardiyak anomali sıklığı (% 8.7) daha düşük saptanmıştır. Bu farklılık hasta sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir.

BAK hastalığı sadece kapak hastalığı değil, aynı zamanda aorta “ve/veya” kalp dokusu ile ilgili genetik bozuklukların da bulunduğu bir klinik tablodur. Marfan sendromu ve BAK hastalığı aort duvarında medial dejenereasyon, artmış metallaoproteinaz aktivitesi ve fibrilin-1 kaybını kapsayan ortak histopatolojik bulgulara sahiptir.

Biküspid aort kapaklı erişkinlerin %50'sinde kapak dışı bulgular izlenir. En çok görüleni torasik aortanın dilatasyonudur (82). Asendan aorta dilatasyonu aort cerrahisi için bağımsız bir risk faktörüdür. Asendan aort dilatasyonu ile ilişkili diğer risk faktörleri; başta

yaş olmak üzere artmış sistolik kan basıncı, erkek cinsiyet ve ciddi kapak hastalığıdır (74,85,89). Hem çocuk hem de erişkin BAK'lı hastalarda aortik anulus, sinüs ve çıkan aortanın proksimali, triküspid aort kapaklılara göre daha geniş izlenmiştir (83-86). Bizim çalışmamızda da aortik anulus, sinüs valsvalva ve sinotübüler bileşke düzeyi ile çıkan aortanın proksimali kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha geniş saptandı (Tablo 4-3). Aort yetersizliği, atım hacmi ve damar duvar gerilimini artırarak aort genişlemesine neden olabilir. Jet akımına neden olan aort darlığı da bazı çalışmalarda çıkan aort genişlemesi(ÇAD) ile ilişkili bulunmuştur (3,27,89). Bununla birlikte, kapak disfonksiyonu olmayan veya olup da kapak replasmanı ile düzeltilen hastalarda da ÇAD görülebilmektedir. Bu da, aort genişlemesinin, aort darlık ve/veya yetersizliğinden çok, arter duvarındaki yapısal bozukluktan kaynaklandığını, kapak disfonksiyonunun da kolaylaştırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir (42,91). ÇAD'ın kapak disfonksiyonundan bağımsız bir bozukluk olduğunu destekleyen başka bir çalışmada Keane ve ark. 'ları darlık ve yetersizlik durumları birbirine benzeyen 118 BAK'lı hasta ile 77 triküspid aort kapaklı hastayı karşılaştırmış ve BAK'lı hastaların aort çaplarını daha fazla ölçmüşler (90). Çalışmamızda BAK'lı 62 hastanın 30'unda (%48,3) aort genişlemesi saptandı. Hastaların %30'unda (18/62) aort kapak hastalığı olmadan yalnız aort genişlemesi vardı. Çıkan aort %46'sında (29/62), %14,5'inde (9/62) sinüs valsvalva düzeyinde, % 5 inde (3/62) sinotübüler bileşke düzeyinde ve %3.2'sinde (2/62) aort anülüs düzeyinde genişleme vardı. Hastaların bir kısmında birden fazla seviyede genişleme gözlemlendi. Nistri ve ark.'nın (91) yaptığı bir çalışmada aort genişleme sıklığı yukarıdaki belirtilen sırayla %43.9, %19.6, %15 ve %7.5 bulunmuş. Hem bizim hem de benzer çalışma sonuçlarının verileri gösterdiği üzere BAK'lı hastalarda en çok asendan aort dilatasyonu görülmekte, bunu sinüs valsvalva düzeyindeki genişleme izlemektedir. Aort anüler dilatasyon oldukça az görülmektedir.

Biküspid aort kapağı morfolojik tipleri içinde en sık görüleni sağ ve sol (S-S) küspis yapışıklığı, daha sonraki sağ ve nonkoroner (S-N) küspis yapışıklığı olan tiptir. Sol koroner-nonkoroner yapışıklığı oldukça nadirdir. S-S yapışıklığı aort koarktasyonu ile ilişkilidir (3,24). S-N yapışıklığı, kapak patolojisi ile ilişkili bulunmuştur. Russo ve arkadaşlarının çıkan aorta cerrahisi uygulanan 115 BAK'lı olguyu içeren çalışmasında; BAK tipi dağılımı; 85 olgu (%73.9) tip A, 28 olgu (%24.3) tip B, iki olgu (%1.8) ise tip C olarak bulunmuştur. Aort duvarında histopatolojik değişiklikler tip A BAK olgularında daha fazla bulunmuş, tip A ve tip B olgularında aort kapak stenozu, yetmezliği sıklığı

açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Schaefer ve ark. tarafından 191 erişkin BAK hastasının incelendiği başka bir çalışmada kapak morfoljisine göre 3 tipe ayırmışlardır. Tip 1; sağ ve sol kuspis füzyonu, Tip 2; sağ ve nonkoroner kuspis füzyonu, Tip 3; sol koroner ile nonkoroner kuspis füzyonu. Bu çalışmada hastaların %79'u Tip 1, %20'si Tip 2, %0.5'i Tip 3 bulunmuştur. Tip 1 ile Tip 2 karşılaştırıldığında Tip 1'de aort sinüs çapı daha geniş saptanırken Tip 2'de aort kavsi daha dilate izlenmiştir (30). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %55'inin kapak tipi S-S (Tip 1), %40'ının S-N (Tip 2), %5'i sol-nonkoroner (Tip 3) yapışıklığı şeklinde idi. Yukarıdaki çalışmalara benzer olarak Tip 3 oldukça nadir görülmesine rağmen Tip 1 kapaklı hasta oranımız daha düşüktü. Tip 1 ile Tip 2 arasında cinsiyet, yaş, aort kökü ve asendan aort çapları arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca S-N yapışıklığı (Tip 2) ile kapak patolojisi arasında ilişki saptanmadı. Çalışmalardaki hasta sayılarının ve hastaların etnik farklılığı bu duruma sebep olmuş olabilir. Nitekim ülkemizde biküspid aort kapaklı çocuklarda yapılan 2 farklı çalışmada sırasıyla Tip 1 kapak %59.1 - %63, Tip 2 kapak %40.9-%37 oranında saptanmıştır.

Demir ve ark. tarafından ciddi kapak hastalığı olmayan 35 BAK'lı hastanın incelendiği çalışmada, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma saptanmış (116). Bizim çalışmamızda sol ventrikül end-diyastolik çap (SVEDÇ), end-sistolik çap (SVESÇ), diyastol sonu volüm (EDV) ve sistol sonu volüm (ESV), her iki grupta benzer bulundu. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) BAK grubunda daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($63.5(47-76)$ karşı $66.0(59-75)$; $p=0.082$). Demir ve ark. çalışmasında diyastolik parametrelerden; E/A oranı ve miyokardiyal erken diyastolik velositeleri (Em) BAK grubunda düşük iken, E/Em oranı yüksek saptanmış, miyokardiyal pik sistolik velositeleri (Sm) miyokardiyal geç diyastolik velositeleri (Am) benzer bulunmuş (116). Bizim çalışmamızda da E/A oranı ise hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($1.15(0.43-2.67)$ karşı $1.41(0.56-2.18)$; $p=0.005$). Em ve Sm BAK grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p<0.01$, $p=0.008$). Am ise her iki grupta benzerdi. Bilen ve ark. (138) tarafından BAK'lı hastalarda yapılan başka bir çalışmada E/e' oranı artmış saptanmış. Çalışmamızda da E/e' oranı benzer şekilde anlamlı olarak artmış saptandı ($6.27(3.21-16.33)$ karşı $4.93(2.84-10.89)$; $p<0.01$). Çalışmamızdaki BAK alt grupları incelendiğinde; kapak patolojisi ya da aort dilatasyonu olmadan yalnızca BAK grubu (Grup-I) kontrol grubu ile kıyaslandığında diyastolik parametreler açısından aralarında anlamlı fark yoktu. Bir başka ifade ile diyastolik fonksiyonlar aort kapak patolojisi veya asendan aort dilatasyonu saptanan BAK

hastalarında bozulmuştu (Tablo 4-7). Bu iki grupta diyastolik fonksiyonları etkileyebilecek parametrelerden biri olan sol ventrikül kalınlıkları anlamlı olarak artmıştı.

Aort stenozu, hipertansiyon gibi durumlarda sol ventrikülde hipertrofi görülebilmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle, LV kompliansındaki azalma ve LV'de pasif diastolik dolumun azalmasına bağlı olarak diastolik disfonksiyon gelişir. Grotenhuis ve arkadaşları (139), nonstenotik BAK'lı hastalarda, EF normal iken sol ventrikül kitlesi artmış olarak bulmuştur. Çalışmamızda sol ventrikül duvar kalınlıkları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ancak bu fark aort kapak patolojisi olan BAK alt grubundan kaynaklanmaktaydı. Başka bir ifade ile aort kapak patolojisi veya asendan aort dilatasyonu olmayan yalnız BAK hastalarında (grup I) sol ventrikül kalınlıkları kontrol grubuna göre farklı değildi.

Santarpia ve ark. (140) tarafından kapak patolojisi olmayan veya minimal kapak patolojisi olan 40 BAK hastasının incelendiği bir çalışmada sol ventrikül longitudinal strain (LGS) ve sirkümfalansiyel strain (CGS) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmış. Kurt ve ark. tarafından dilatasyon ve aort darlığı olmayan 33 BAK'lı hastanın incelendiği başka bir çalışmada da LGS anlamlı olarak düşük saptanmış ($p < 0.001$). Bizim çalışmamızda ise LGS ve CGS değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p: 0.096$, $p: 0.632$). BAK üç grubu ayrılıp (aort dilatasyonu olan grup, kapak patolojisi grubu, yalnızca BAK grubu) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, dört grup arasında da LGS ve CGS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p: 0.240$, $p: 0.211$). Bu bulgu önceki çalışmalar ile uyumsuzdur. Özellikle kapak patolojisi ve aort dilatasyonu grubunda strain değerlerinin düşük olmasını beklerdik.

Apelin, sığır mide öz suyundan izole edilen adipoz doku ailesi için tanımlanmış yeni bir üyedir (5). G-protein kenetli (APJ) reseptörü APJ'ye (anjiotensin-like 1) bağlanarak etki göstermektedir (5). Apelinin kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda, sıvı hemostazında, damar formasyonu ve hücre proliferasyonunda fonksiyonu olduğu gösterilmiştir(6). İnsanlardaki damar endotel hücrelerinde yüksek seviyede APJ ve apelin varlığı tespit edilmiştir (7,8) Apelinin sıçanlara intravenöz (iv) infüzyonu ile sistolik ve diyastolik kan basıncında düşüş meydana gelmesi (ortalama arter basıncında azalma), apelinin kardiyovasküler sistemdeki fonksiyonları için ilk bulgulardır (8). Tatamoto ve ark. tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada apelin infüzyonu yapılmış farelerde ortalama arteriyel basınçlar düşmüş, NO sentaz inhibitörü eklendiğinde apelinin bu etkisi

azalmıştır (129). Bu bulgular apelinin vazoaaktif etkilerini nitrik oksit (NO) aracılığıyla gerçekleştirdiğini düşündürmüştür.

Apelin-APJ yolağı kardiyak fonksiyonlarda pozitif inotrop, vasküler yatakta vazodepresör yanıtı neden olması nedeni ile fizyolojik etkileri bakımından renin-anjiyotensin sisteminin karşında yer almaktadır. Chun ve ark. hiperlipidemik fare modellerinde yaptığı bir çalışmada, anjiyotensinojen II'ye bağılı gelişen ateroskerozun apelin tarafından antagonize edildiğini, farelerin torakoabdominal aortlarında anevrizma formasyonunu azalttığını göstermişlerdir. NO sentaz inhibitörü eklendiğinde apelinin faydalı etkileri kaybolmuştur. Yazarlar apelinin vasküler hastalık durumunda NO sentezini ve biyoyararlanımını artırarak, AngII nin hücre içi sinyalizasyonu bloklayıp Ang II etkilerini engellediğini şeklinde yorumlamışlar (134). Leeper ve ark. tarafından abdominal (infrarenal) arteriyel anevrizma (AAA) oluşturulmuş farelerde yapılan bir çalışmada farelere salın veya apelin infüzyonu verilerek sonrasında anevrizma çapları ile inflamasyon parametrelerine bakılmış. Apelin verilen farelerde anevrizmada küçülme saptanırken, makrofaj inflamatuvar protein (MIP), IL-6, TNF-alfa, monosit kemotraktan protein (MCP) seviyeleri de beraberinde düşük saptanmış. Apelinin makrofaj inflamasyonunu (muhtemelen kemokin aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ile) baskılayarak fare modellerinde aort anevrizması oluşumunu önlediği gösterilmiş (135). Son olarak Peltonen ve ark.'nın aort kapak cerrahisine giden hastalarda yaptıkları bir çalışmada aort kapak dokularında apelin ve APJ reseptörünün stenotik kapaklı grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını saptamışlar (141).

Biz de çalışmamızda aort dilatasyonu ve kapak hastalığına neden olan BAK hastalarında apelinin rolünü inceledik. BAK'lı hasta grubunda serum apelin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulduk ($831.5 (177-3176) \text{ pg/dl}$ karşı $1669.0 (629-2785) \text{ pg/dl}$; $p = 0.006$). BAK'lı hastalardan yalnızca BAK (grup I) ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. BAK+ aort patolojisi (grup II) grubu ile kontrol grubu arasında fark vardı ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Kontrol grubu ile asıl farkı yaratan, BAK+aort dilatasyonu olan grup (grup III) idi. BAK hastalarında asendan aort çapı ile apelin düzeyi arasında negatif, orta düzeyde ve anlamlı korelasyon vardı ($r = -0.41$, $p < 0.01$). SVH'dan aort çapı ile apelin düzeyi arasında ise negatif, düşük-orta düzeyde ve anlamlı korelasyon mevcuttu ($r = -0.30$, $p = 0.01$). Triküspit kapaklı kontrol grubunda ise aort çapları ile apelin düzeyi arasında korelasyon izlenmedi. Başka bir ifade

ile özetleyecek olursak biküspid aort kapaklı hastalarda ancak asendan aort dilatasyonu varlığında serum apelin düzeyleri azalmaktaydı.

Hayvan modellerinde aortik endotelial hücrelerde eNOS protein ekspresyonundaki azalma ile aortik anevrizma gelişimi arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmışken ilginç olarak Lee ve ark.'ı eNOS eksik farelerde konjenital BAK daha fazla gözlemlenmiştir. Yazarlar NO'nun kardiyak gelişimde olası rolünü; erken kardiyomiyogenezis sırasında eNOS ekspresyonunun artması, eNOS inhibitörleri ile terminal kardiyomiyositlere olgunlaşmasını önlemesi şeklinde açıklamışlar (14). Aort cerrahisine giden, biküspid ve triküspit aort kapaklı toplam 40 hastanın aort duvar örneklerinde eNOS'un araştırıldığı Aicher ve ark. yaptığı bir çalışmada; BAK'lı hastalarda aort endotel hücrelerindeki eNOS, triküspid kapaklı gruba göre belirgin azalmış saptanmış. Ayrıca BAK hastalarında aort kökü ve asendan aort çapları ile eNOS seviyeleri arasında korelasyon izlenmiş (51).

Çalışmamız, apelin ile asendan aort dilatasyonu ilişkisini göstermesine karşın hangi mekanizmalar ile bu sürece katkı sağladığını göstermemektedir. Apelinin aort dilatasyonunda sebep mi yoksa sonuç mu olduğunun araştırılması için de prospektif çalışmalar aydınlatıcı olacaktır. Aortik dilatasyonun eNOS protein ekspresyonundaki azalma ile ilişkili olması apelinin de etkilerini NO aracılığıyla göstermesi en olası mekanizmanın NO aracılığı ile olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka ifadeyle, apelin seviyesinde azalma sonucu NO sentez ve biyoyararlanımındaki değişiklikler aort dilatasyonuna neden oluyor olabilir. Bu hipotezi desteklemek için aynı hasta grubunda apelin ile beraber eNOS seviyelerinin de incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Apelin ve aort anevrizması ile ilgili hayvan çalışmaları olmasına rağmen insanlarda apelin ile BAK veya apelin ile asendan aort dilatasyonu ilişkisinin incelendiği benzer bir çalışmaya rastamadık. Çalışmamızda apelin ile aort dilatasyonu ilişkisini göstermiş olmamız dilatasyonu önleyici veya azaltıcı tedavi stratejileri içinde apelinin de yer almasını sağlayabilir.

Sonuç olarak; aort kapak fonksiyonları normal, asendan aort genişlemesi olan BAK'lı hastalarda diyastolik fonksiyonlar bozulmuştur. Aort dilatasyonu ve kapak patolojisi olmayan BAK'lı hastalarda apelin düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Çalışmamız BAK'lı hastalarda asendan aort dilatasyonu ile apelinin ilişkilisini göstermektedir, aort dilatasyonu varlığında apelin düzeyleri azalmaktadır.

6. ÖZET

Giriş ve Amaç: Biküspid aort kapak (BAK), en sık görülen konjenital kalp hastalığı olup aort darlığı (AD), aort yetmezliği (AY), aort dilatasyonu ve diseksiyonu ile ilişkilidir. Apelin damar endotel hücrelerinde yüksek seviyede bulunan, damar regülasyonunda ve kardiyovasküler fonksiyonlarda rolü olduğu düşünülen bir peptiddir. Çalışmamızın amacı BAK'lılarda aort dilatasyonu ve kapak patolojisi ile apelinin ilişkisini belirlemektir.

Yöntem: Kesitsel çalışmaya; hastalığı nedeniyle bir girişim uygulanmamış izole BAK'lı 62 hasta ve hasta grubu ile karşılaştırmak üzere yaş, cinsiyet, boy, kilo ve beden kütle indeksi bakımından benzer, triküspid aort kapaklı 23 sağlıklı gönüllü alındı. Ekokardiyografi ile sol ventrikül(LV) boyutları, LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları, deformasyon(strain) parametreleri, dört farklı seviyeden aort çapları, aort kapak fonksiyonları ve kapak tipleri değerlendirildi. Hastalar, kapak disfonksiyonu ve aort dilatasyonu olmayanlar, orta-ciddi kapak disfonksiyonu olanlar ve aort dilatasyonu olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalardan venöz kan örneği alınarak, ELISA yöntemi ile serum apelin düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışma grubumuzdaki hastalar 33'ü(%55) tip A(tipik BAK), 24'ü(%40) tip B(atipik BAK), 3'ü(%5) tip C şeklinde dağılmaktaydı. Sol ventrikül end-diyastolik çap (SVEDÇ) , end-sistolik çap (SVESÇ), diyastol sonu volüm (EDV) ve sistol sonu volüm (ESV), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) hasta ve kontrol grubunda benzer bulundu. BAK'lı hasta grubunda apelin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (831.5 (177 –3176) pg/dl karşı 1669.0 (629–2785) pg/dl; $p = 0.006$). BAK grubu üç gruba ayrılıp kontrol grubu ile beraber dördü karşılaştırma yapıldığında aort kapağı normal, aort dilatasyonu olmayan hastalar ile kontrol grubu arasında apelin düzeyleri bakımından fark saptanmadı. Aort dilatasyonlu hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Asendan aort çapı ile apelin düzeyi arasında negatif ve orta düzeyde bir korelasyon saptandı ($r = -0.41$, $p < 0.01$). Sol ventrikül longitudinal global strain (LGS) ve sirkümfalansiyel global strain (CGS) değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Sol ventrikül erken diyastolik (E dalgası), geç diyastolik (A dalgası) velositeleri oranı (E/A oranı) hasta grubunda daha düşüktü(1.15 (0.43-2.67) karşı 1.41 (0.56-2.18); $p = 0.005$).

Sonuç: BAK'lı hastalarda asendan aort dilatasyonu ile apelin ilişkilidir. Aort dilatasyonlu BAK'lı hastalarda hem kontrol grubuna hem de asendan aort dilatasyonu olmayan BAK'lı hastalara göre apelin düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır.

Anahtar kelimeler: Biküspid aort kapak, asendan aort dilatasyonu, apelin, ekokardiyografi

7. SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA APELIN LEVELS AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN BICUSPID AORTIC VALVE PATIENTS

Background and Objective: The bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital heart disease and associated with is aortic stenosis (AD), aortic regurgitation (AR), aortic dilatation and dissection. Apelin is a peptide that found at high levels in vascular endothelial cells and thought to have a role in vascular regulation and cardiovascular function. The aim of our study was to determine the relationship between apelin levels and aortic dilatation, valve pathologies in patients with BAV.

Methods: Cross-sectional study included 62 patients with isolated BAV that hadn't had any interventional treatment for valve disease and to compare with; 23 healthy volunteers with tricuspid aortic valve, that was similar to patient group in terms of age gender, height, weight and body mass index. Echocardiographic left ventricular (LV) diameters, LV systolic and diastolic function, deformation (strain) parameters, aorta diameters from four different levels, the aortic valve function and valve types were evaluated. Patients were divided into three groups; patients that hadn't had any valvular dysfunction or aortic dilatation, patients with moderate-to-severe valvular dysfunction and patients with aortic dilatation. Serum apelin level was analysed with ELISA method from all patients blood samples.

Results: In our study group, 33 patients (55%) had type A (typical BAV), 24 (40%) had type B (atypical BAV) and 3 (5%) had type C. Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), end-systolic diameter (LVESD), end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were both similar in patients and controls. In the patient group, apelin levels were significantly lower than the control group ($831.5 (177-3176) \text{ pg / dL}$ versus $1669.0 (629-2785) \text{ pg / dL}$; $P = 0.006$). When BAV patients divided into three groups, there was no difference in terms of apelin levels between patients with normal aortic valve-without aortic dilatation and the control group, There was a statistically significant difference in terms of apelin levels between patients with aortic dilatation and control group. A moderate negative correlation was found between ascending aortic diameter and apelin levels ($r = -0.41$, $p < 0.01$). Left ventricular longitudinal global strain (LGS) and circumferencial global strain (CGS) values were not significantly different between the two groups. Left ventricular early diastolic (E wave) and late diastolic (A-wave) velocities ratio (E / A ratio) was significantly lower in the patient group ($1.15 (0.43-2.67)$ versus $1.41 (0.56 \text{ to } 2.18)$; $p = 0.005$).

Conclusion: Apelin is associated with ascending aortic dilatation in BAV patients. When compared to both control group and to BAV patients without ascending aortic dilatation; apelin levels are significantly decreased in BAV patients with aortic dilatation.

Key words: bicuspid aortic valve, ascending aorta dilatation, apelin, echocardiography

8. KAYNAKLAR

1. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *The American journal of cardiology* 1970;26:72-83.
2. Basso C, Boschello M, Perrone C et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology* 2004;93:661-3.
3. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:2789-800.
4. Warnes CA. Bicuspid aortic valve and coarctation: two villains part of a diffuse problem. *Heart* 2003;89:965-6.
5. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and biophysical research communications* 1998;251:471-6.
6. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *European journal of heart failure* 2008;10:725-32.
7. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *Journal of neurochemistry* 2003;84:1162-72.
8. Lee DK, Cheng R, Nguyen T et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *Journal of neurochemistry* 2000;74:34-41.
9. Giuliani ERF, V. Gersh, B.J. *Applied Anatomy of the Heart*. In: WD E, editor *Cardiology Fundamentals and Practice*. 2. ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991:47-112.
10. Rosario V. *Valvular Heart Disease* In: Fuster VW, A.R. Harrington, R.A. , editor *Hurst's The Heart: McGraw-Hill*, 2014:1692-1721.
11. Otto CM. *Valvular heart disease : A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3 ed. Philadelphia: Saunders elsevier, 2009.
12. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Current problems in cardiology* 2005;30:470-522.
13. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002;106:900-4.
14. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2000;101:2345-8.
15. Fernandez B, Fernandez MC, Duran AC, Lopez D, Martire A, Sans-Coma V. Anatomy and formation of congenital bicuspid and quadricuspid pulmonary valves in Syrian hamsters. *The Anatomical record* 1998;250:70-9.
16. Duran AC, Frescura C, Sans-Coma V, Angelini A, Basso C, Thiene G. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *The Journal of heart valve disease* 1995;4:581-90.
17. Moore KL. *Clinically Oriented Embryology*, 1997.
18. Mills P, Leech G, Davies M, Leathan A. The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *British heart journal* 1978;40:951-7.
19. Osler W. The bicuspid condition of aortic valves. *Transactions of the Association of American Physicians* 1886;1:185-92.
20. Abbot M. Coarctation of the aorta of adult type. *American heart journal* 1928;3: 574-628.

21. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet* 1972;1:1026-7.
22. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *The American journal of cardiology* 1984;53:849-55.
23. Pauperio HM, Azevedo AC, Ferreira CS. The aortic valve with two leaflets--a study in 2,000 autopsies. *Cardiology in the young* 1999;9:488-98.
24. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44:1648-51.
25. Yener N, Oktar GL, Erer D, Yardimci MM, Yener A. Bicuspid aortic valve. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 2002;8:264-7.
26. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clinic proceedings* 1984;59:835-41.
27. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81-5.
28. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007;133:1226-33.
29. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clinic proceedings* 1999;74:14-26.
30. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94:1634-8.
31. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Byers PH, Otto CM. Usefulness of bicuspid aortic valve phenotype to predict elastic properties of the ascending aorta. *The American journal of cardiology* 2007;99:686-90.
32. Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *American journal of medical genetics* 1996;62:336-8.
33. Brown C, Sane DC, Kitzman DW. Bicuspid aortic valves in monozygotic twins. *Echocardiography* 2003;20:183-4.
34. Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *The American journal of cardiology* 1994;73:400-4.
35. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44:138-43.
36. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochemical and biophysical research communications* 2006;345:1460-5.
37. Garg V, Muth AN, Ransom JF et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270-4.
38. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Human genetics* 2007;121:275-84.
39. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:1809-12.
40. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:e143-263.
41. Pomerance A. Pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age. *British heart journal* 1972;34:569-74.
 42. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999;99:2138-43.
 43. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 2009;119:880-90.
 44. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I et al. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:1076-83.
 45. Eisenberg LM, Markwald RR. Molecular regulation of atrioventricular valvuloseptal morphogenesis. *Circulation research* 1995;77:1-6.
 46. Fedak PW, de Sa MP, Verma S et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003;126:797-806.
 47. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. *Journal of medical genetics* 2000;37:9-25.
 48. Boyum J, Fellingner EK, Schmoker JD et al. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2004;127:686-91.
 49. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007;133:1028-36.
 50. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1999;118:588-94.
 51. Aicher D, Urbich C, Zeiher A, Dimmeler S, Schafers HJ. Endothelial nitric oxide synthase in bicuspid aortic valve disease. *The Annals of thoracic surgery* 2007;83:1290-4.
 52. Roos-Hesselink JW, Scholzel BE, Heijdra RJ et al. Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart* 2003;89:1074-7.
 53. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, Aroca A, Bret M, Mesa JM. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44:1641-7.
 54. Attenhofer Jost CH, Schaff HV, Connolly HM et al. Spectrum of reoperations after repair of aortic coarctation: importance of an individualized approach because of coexistent cardiovascular disease. *Mayo Clinic proceedings* 2002;77:646-53.

55. Miller MJ, Geffner ME, Lippe BM et al. Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome. *The Journal of pediatrics* 1983;102:47-50.
56. Price WH, Clayton JF, Collyer S, De Mey R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *Journal of epidemiology and community health* 1986;40:97-102.
57. Glower DD, Bashore TM, Spritzer CE. Congenital aortic stenosis and patent ductus arteriosus in the adult. *The Annals of thoracic surgery* 1992;54:368-70.
58. Deshpande J, Kinare SG. The bicuspid aortic valve--an autopsy study. *Indian journal of pathology & microbiology* 1991;34:112-8.
59. Perloff JK. *The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*. 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994.
60. Delius RE, Samyn MM, Behrendt DM. Should a bicuspid aortic valve be replaced in the presence of subvalvar or supra-valvar aortic stenosis? *The Annals of thoracic surgery* 1998;66:1337-42.
61. Neumayer U, Stone S, Somerville J. Small ventricular septal defects in adults. *European heart journal* 1998;19:1573-82.
62. Bolling SF, Iannettoni MD, Dick M, 2nd, Rosenthal A, Bove EL. Shone's anomaly: operative results and late outcome. *The Annals of thoracic surgery* 1990;49:887-93.
63. Scholz DG, Lynch JA, Willerscheidt AB, Sharma RK, Edwards JE. Coronary arterial dominance associated with congenital bicuspid aortic valve. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1980;104:417-8.
64. Lerer PK, Edwards WD. Coronary arterial anatomy in bicuspid aortic valve. Necropsy study of 100 hearts. *British heart journal* 1981;45:142-7.
65. Virmani R, Chun PK, Robinowitz M, Goldstein RE, McAllister HA, Jr. Length of left main coronary artery. Lack of correlation to coronary artery dominance and bicuspid aortic valve: an autopsy study of 54 cases. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1984;108:638-41.
66. Steiner RM, Reddy GP, Flicker S. Congenital cardiovascular disease in the adult patient: imaging update. *Journal of thoracic imaging* 2002;17:1-17.
67. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *The New England journal of medicine* 2000;342:334-42.
68. Chan KL, Stinson WA, Veinot JP. Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients. *The Canadian journal of cardiology* 1999;15:48-52.
69. Fowles RE, Martin RP, Abrams JM, Schapira JN, French JW, Popp RL. Two-dimensional echocardiographic features of bicuspid aortic valve. *Chest* 1979;75:434-40.
70. Weyman AE. Left ventricular outflow tract: the aortic valve, aorta and subvalvular outflow tract. In: Weyman AEG, B.P., editor *Principles and Practice of Echocardiography*. 2. ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994:505-8.
71. Tirrito SJ, Kerut EK. How not to miss a bicuspid aortic valve in the echocardiography laboratory. *Echocardiography* 2005;22:53-5.
72. van der Linde D, Rossi A, Yap SC et al. Ascending aortic diameters in congenital aortic stenosis: cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography. *Echocardiography* 2013;30:497-504.
73. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008;117:2776-84.

74. Tzemos N, Therrien J, Yip J et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *Jama* 2008;300:1317-25.
75. Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO, 3rd, Hunsberger SA, Roberts WC. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *The American journal of cardiology* 1993;72:194-8.
76. Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. *Circulation* 1993;87:116-27.
77. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *The American journal of cardiology* 1993;71:322-7.
78. Roberts WC, Morrow AG, McIntosh CL, Jones M, Epstein SE. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis. Analysis of 13 patients requiring aortic valve replacement. *The American journal of cardiology* 1981;47:206-9.
79. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP et al. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:676-85.
80. Reed CM, Richey PA, Pulliam DA, Somes GW, Alpert BS. Aortic dimensions in tall men and women. *The American journal of cardiology* 1993;71:608-10.
81. van Kimmenade RR, Kempers M, de Boer MJ, Loeys BL, Timmermans J. A clinical appraisal of different Z-score equations for aortic root assessment in the diagnostic evaluation of Marfan syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2013;15:528-32.
82. Beroukhi RS, Kruzick TL, Taylor AL, Gao D, Yetman AT. Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology* 2006;98:828-30.
83. Holmes KW, Lehmann CU, Dalal D et al. Progressive dilation of the ascending aorta in children with isolated bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology* 2007;99:978-83.
84. Dore A, Brochu MC, Baril JF, Guertin MC, Mercier LA. Progressive dilation of the diameter of the aortic root in adults with a bicuspid aortic valve. *Cardiology in the young* 2003;13:526-31.
85. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM et al. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003;23:351-6.
86. Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, Marshall AJ. Dilatation of the aorta in pure, severe, bicuspid aortic valve stenosis. *American heart journal* 2004;147:736-40.
87. Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart* 2014;100:126-34.
88. Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS et al. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2008;135:901-7, 907 e1-2.

89. Thanassoulis G, Yip JW, Filion K et al. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine* 2008;5:821-8.
90. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000;102:III35-9.
91. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999;82:19-22.
92. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Grimm RA, Smedira N, Griffin BP. Features and predictors of ascending aortic dilatation in association with a congenital bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology* 2003;92:99-101.
93. Roberts CS, Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;17:712-6.
94. David TE, Armstrong S, Ivanov J, Webb GD. Aortic valve sparing operations: an update. *The Annals of thoracic surgery* 1999;67:1840-2; discussion 1853-6.
95. Guntheroth WG. A critical review of the American College of Cardiology/American Heart Association practice guidelines on bicuspid aortic valve with dilated ascending aorta. *The American journal of cardiology* 2008;102:107-10.
96. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *The Annals of thoracic surgery* 2007;83:1338-44.
97. Spittell PC, Spittell JA, Jr., Joyce JW et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clinic proceedings* 1993;68:642-51.
98. Ando M, Okita Y, Morota T, Takamoto S. Thoracic aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Cardiovascular surgery* 1998;6:629-34.
99. Davies RR, Gallo A, Coady MA et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *The Annals of thoracic surgery* 2006;81:169-77.
100. Svensson LG, Kim KH, Lytle BW, Cosgrove DM. Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003;126:892-3.
101. Friedman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert review of cardiovascular therapy* 2008;6:235-48.
102. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1663-70.
103. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:e1-142.

104. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014;148:e1-e132.
105. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2010;76:E43-86.
106. Diagnosis SECWGfEGo, Treatment of Aortic D, Expert Reviewers for ESCGoD, Treatment of Aortic D, Committee SECCPG. Comments on the 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Revista espanola de cardiologia* 2015;68:179-84.
107. Svensson LG, Adams DH, Bonow RO et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures: executive summary. *The Annals of thoracic surgery* 2013;95:1491-505.
108. Boodhwani M, Andelfinger G, Leipsic J et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on the management of thoracic aortic disease. *The Canadian journal of cardiology* 2014;30:577-89.
109. Golledge J, Tsao PS, Dalman RL, Norman PE. Circulating markers of abdominal aortic aneurysm presence and progression. *Circulation* 2008;118:2382-92.
110. Tzemos N, Lyseggen E, Silversides C et al. Endothelial function, carotid-femoral stiffness, and plasma matrix metalloproteinase-2 in men with bicuspid aortic valve and dilated aorta. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:660-8.
111. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *International journal of cardiology* 2007;114:303-8.
112. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC, 3rd. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *The New England journal of medicine* 2008;358:2787-95.
113. Braverman AC. Guidelines for management of bicuspid aortic valve aneurysms: what's the clinician to do? *Current opinion in cardiology* 2014;29:489-91.
114. OH JSJT, A.J. *The echo manual*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
115. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 1989;2:358-67.
116. Demir M. Left ventricular systolic and diastolic function in subjects with a bicuspid aortic valve without significant valvular dysfunction. *Experimental and clinical cardiology* 2013;18:e1-4.

117. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2002;15:167-84.
118. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert opinion on biological therapy* 2003;3:705-13.
119. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2006;12:RA112-9.
120. Lee DK, Lanca AJ, Cheng R et al. Agonist-independent nuclear localization of the Apelin, angiotensin AT1, and bradykinin B2 receptors. *The Journal of biological chemistry* 2004;279:7901-8.
121. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2008;90:343-9.
122. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica et biophysica acta* 2001;1538:162-71.
123. Foldes G, Horkay F, Szokodi I et al. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and biophysical research communications* 2003;308:480-5.
124. Japp AG, Cruden NL, Amer DA et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:908-13.
125. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136:355-60.
126. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. *Pharmacological reviews* 2010;62:331-42.
127. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [(125)I]-(Pyr(1))Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *British journal of pharmacology* 2001;132:1255-60.
128. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 2005;24:1263-76.
129. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory peptides* 2001;99:87-92.
130. Hashimoto T, Kihara M, Ishida J et al. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2006;26:1267-72.
131. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology & therapeutics* 2005;107:198-211.
132. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure* 2006;8:355-60.

133. Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *European heart journal* 2006;27:222-6.
134. Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *The Journal of clinical investigation* 2008;118:3343-54.
135. Leeper NJ, Tedesco MM, Kojima Y et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2009;296:H1329-35.
136. Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J et al. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. *Regulatory peptides* 2006;133:134-8.
137. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation* 1980;62:212-7.
138. Bilen EA, M. Bayram, NA. Koçak, U. Kurt, M. Tanboğa, IH. Bozkurt, E. Aortic elastic properties and left ventricular diastolic function in patients with isolated bicuspid aortic valve. *The Journal of heart valve disease* 2012;21:189-194.
139. Grotenhuis BO, J. Westenberg, JJ. Bax, JJ. Lucia J.M. . Reduced Aortic Elasticity and Dilatation Are Associated With Aortic Regurgitation and Left Ventricular Hypertrophy in Nonstenotic Bicuspid Aortic Valve Patients *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1660-1665.
140. Santarpia G SG, Di Salvo G, et al. Aortic and left ventricular remodeling in subjects with bicuspid aortic valve without significant valvular dysfunction. *International journal of cardiology* 2012;158:347-52.
141. Peltonen T, Napankangas J, Vuolteenaho O, et al. Apelin and its Receptor APJ in Human Aortic Valve Stenosis. *The Journal of heart valve disease* 2009;18:644-652.