



**CELAL BAYAR**  
ÜNİVERSİTESİ

**T. C.**

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ KALP VE DAMAR CERRAHİSİ**  
**ANABİLİM DALI**

**AORT STENOZU ETİYOLOJİSİNDE KALSİFİK VE İNFLAMATUAR**  
**MEKANİZMALARIN FARKLI AORT KAPAKÇIKLARINDAKİ ETKİSİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi**

**Dr. ALPER ÖZBAKKALOĞLU**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**DOÇ. DR. ADNAN TANER KURDAL**

**MANİSA**

**2014**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ayaklarım titreyerek başladığım bu yolda bana Kalp ve Damar Cerrahisinin tüm inceliklerini öğreten ve yol boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım; Ana Bilim Dalı Başkanı; Prof. Dr. Ömer Tetik başta olmak üzere, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Adnan Taner Kurdal'a,

İhtisas eğitimim boyunca bana bilgi birikimlerini aktaran sayın hocalarım Prof. Dr. İhsan İşkesen ve Prof. Dr. Mustafa Cerrahoğlu'na,

Bana klinikte ablalık eden ve sonsuz desteğini esirgemeyen Op. Dr. Funda Yıldırım ve klinikte geçirdiğim süre boyunca mesai arkadaşlığı yapan Dr. Özlem Karaarslan Yüksel'e,

Tezimde kullandığım preparatların incelenmesini sağlayan ve bu tezin tamamlanmasında büyük katkısı olan Patoloji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Aydın İşisağ'a,

İhtisas eğitimimdeki yardım ve katkılarından dolayı Anestezi ABD. Öğretim üyesi Doç. Dr. Tülün Öztürk'e ve istatistiksel yardımlarından dolayı Halk Sağlığı ABD. Öğretim üyesi Prof. Dr. Erhan Eser'e,

Klinikte belli bir süre birlikte çalışma şansı bulduğum ve engin deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Hayrettin Şirin'e ve asistanlığımın ilk dönemlerinde bana eşlik eden Op. Dr. Mazhar Eserdağ, Op. Dr. Nail Kahraman, Op. Dr. Barış Tunçer ve Op. Dr. Tolga Badak'a,

Her zaman yardımına koşan ve desteklerini esirgemeyen Kardiyoloji ABD. Öğretim üyeleri, asistan arkadaşlarım ile Kalp Merkezi hemşire ve çalışanlarına,

Hayatımın tüm aşamalarında maddi, manevi desteğini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan Annem ve Babama,

Evimin huzurunun sağlanmasındaki katkılarından dolayı Berna ve Erdal Özgün'e,

Fedakarlığın en büyüğünü yaparak bana bu yolda, en zor günümde bile eşlik eden eşim Yasemin, oğullarım Selim ve Kerem'e

Sonsuz Teşekkürlerimi sunarım...

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLOLAR DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	V
RESİMLER DİZİNİ .....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ .....	VII
GİRİŞ.....	1
I. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Aort Kapak Embriyolojisi .....	3
1.2. Aort Kapak Anatomisi .....	4
1.3. Aort Kapak Histolojisi.....	7
1.4. Aort Kapak Fizyolojisi .....	7
1.4.1. Aort Kapağının Açılması.....	8
1.4.2. Aort Kapağının Kapanması.....	9
1.5. Aort Stenozunun Etiyolojisi .....	10
1.6. Aort Stenozunun Patolojisi .....	12
1.7. Aort Stenozunun Patofizyolojisi.....	15
1.8. Aort Stenozunun Kliniği ve Cerrahi Tedavisi .....	17
1.8.1. Perioperatif Hazırlama.....	20
1.8.2. Kapak Seçimi.....	20
II. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
III. BULGULAR .....	32
IV. TARTIŞMA.....	40
V. SONUÇ.....	45
VI. ÖZET .....	46
VII. SUMMARY .....	49
VIII. KAYNAKÇA.....	51

## **TABLULAR DİZİNİ**

**Tablo 1.** Aort Stenozunun Etiyolojisi

**Tablo 2.** Aort Kapak Stenozunda Cerrahi Endikasyonlar

**Tablo 3.** Aort Kapakçıkların Patolojik Özellikleri

**Tablo 4.** Kalsifikasyon Derecesi

**Tablo 5.** Fibrozis Derecesi

**Tablo 6.** Yangı Derecesi

**Tablo 7.** Kapakçık Tiplerine Göre Kalsifikasyon Derecelerine İlişkin Çapraz Tablolar

**Tablo 8.** Kapakçık Tiplerine Göre Fibrozis Derecelerine İlişkin Çapraz Tablolar

**Tablo 9.** Kapakçık Tiplerine Göre Yangı Derecelerine İlişkin Çapraz Tablolar

**Tablo 10.** Sağ-koroner ve Sol-koroner Kapakçıkların Özellikler Bazında Karşılaştırılmasına Yönelik Mann Whitney U Testi Sonuçları

**Tablo 11.** Sağ-koroner ve Non-koroner Kapakçıkların Özellikler Bazında Karşılaştırılmasına Yönelik Mann Whitney U Testi Sonuçları

**Tablo 12.** Sol-koroner ve Non-koroner Kapakçıkların Özellikler Bazında Karşılaştırılmasına Yönelik Mann Whitney U Testi Sonuçları

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Şekil 1.** Aort Kapağın Embriyolojik Gelişimi

**Şekil 2.** Açılmış Bir Aort Kapağında Sağ, Sol ve Arka Kapakçıklar

**Şekil 3:** Aort kökünün anatomisi

**Şekil 4:** Aort kapağın açık ve kapalı halinin kesitsel görünümü

**Şekil 5.** Değişik Etiyolojik Nedenlerden Kaynaklanan Aort Stenozunun Görüntüsü; Sol Başta Biküspid, Ortada Romatizmal Ve Sağda Dejeneratif Kalsifik Stenotik Aort Kapağı

**Şekil 6.** Dejeneratif Aort Stenozunun Mikroskopisi.

**Şekil 7.** Dejeneratif Aort Stenozunun Şematize Edilmiş Oluşum Mekanizması

## **RESİMLER DİZİNİ**

**Resim I:** Kalp kapakçığında derece 1 kalsifikasyon örneği (H&E, x40)

**Resim II:** Kalp kapakçığında derece 3 kalsifikasyon örneği (H&E, x20)

**Resim III:** Kalp kapakçığında derece 1 fibrozis ve miksoid dejenerasyon (H&E, x100)

**Resim IV:** Kalp kapakçığında derece 3 fibrozis – hyalinizasyon ve kondroid metaplazi (Van Gieson, x100)

**Resim V:** Kalp kapakçığında derece 1 yangısal infiltrasyon (H&E, x100)

**Resim VI:** Kalp kapakçığında derece 3 yangısal infiltrasyon ve miksoid değişiklikler (H&E, x100)

**Resim VII:** CD3 (+) lenfositlerden oluşan yangısal infiltrasyon (DAB, x200)

**Resim VIII:** CD20 (+) lenfositlerden oluşan yangısal infiltrasyon (DAB, x100)

**Resim IX:** CD3 (+)/CD4 (+) lenfositlerden oluşan yangısal infiltrasyon (DAB, x100)

**Resim X:** CD3 (+)/CD8 (+) lenfositlerden oluşan yangısal infiltrasyon (DAB, x100)

**Resim XI:** CD138 (+) boyanan ılımlı plazma hücre infiltrasyonu (DAB, x100)

## **KISALTMALAR DİZİNİ**

**H&E:** Hematoksilen& Eosin

**AS:** Aort Stenozu

**EKG:** Elektrokardiyografi

**CABG:** Koroner Arter Bypass Greft

**RCA:** Sağ-koroner arter

**LMCA:** Sol ana koroner arter

**ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim

**DAB:** Diamino benzidin

**LVEDP:** Sol ventrikül diyastolik sonu basıncı

**TAVI:** Transkateter aort kapak implantasyonu

## GİRİŞ

Aort Stenozu tanısı ile opere edilen hastalar, ülkemizde yapılan kapak replasmanı operasyonları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Aort stenozunun ülkemizdeki bilinen en önemli sebebi akut romatizmal ateşe bağlı aort kapak tutulumu olmakla birlikte, ileri yaş hasta grubunda dejeneratif-kalsifik aort kapak stenozu da sıklıkla görülmektedir (1).

Non-romatizmal aort stenozları konjenital veya dejeneratif olarak sınıflanır. Konjenital stenozlar bu grubun 2/3'ünü oluşturur (2). Konjenital stenozun en sık görülen formunu biküspid aorta oluşturmaktadır (3). Senil, idiyoPATİK kalsifik ve aterosklerotik olarak da bilinen dejeneratif aort stenozu ise; genellikle füzyon olmaksızın kapağın her üç kapakçığında da kalsifikasyonla ilerler ve ileri yaşlarda kendini gösterir. Son yıllarda bu patolojinin sistematik aterosklerozun bir parçası olduğu ve çoğu zaman koroner ve serebral arterlerin aterosklerozu ile birlikte seyrettiği gösterilmiştir. Patolojik değişikliklerin başında lipid birikimi, yangı ve kalsifikasyon gelir (4). Kalsifikasyon, senil dejeneratif aort stenozunun bulgusudur ve tipik olarak kapakçıkların aortik yüzünde fokal diskret lezyonlar şeklindedir.

Aort stenozunun erken evreleri birçok açıdan aterosklerozla benzerlik göstermektedir. Aterosklerozda olduğu gibi olayın başlangıcında artan mekanik stres ve azalan dairesel gerilime bağlı oluşan endotel hasarı yer almaktadır. Bunun sonucunda lezyonların stenotik kapak üzerinde karakteristik dağılımı meydana gelmektedir. Dairesel gerilim, koroner ostiumlara komşu kapakçıklarda koroner arter akımına bağlı olarak daha fazladır. Dolayısıyla Non-koroner kapakçık az miktarda dairesel gerilime maruz kalır ve aort stenozunda en sık etkilenen kapakçıktır. Mekanik stres ise kapakçıkların aort köküne yapıştığı fleksiyon bölgelerinde en fazladır ve stenotik lezyonların %50'si bu bölgede görülür (5).



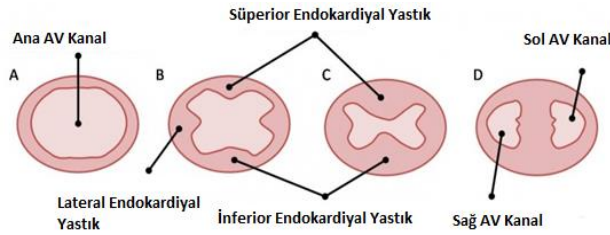
Aort kapağı kalsifik stenozuna neden olan patofizyolojik süreçler halen tam olarak belirlenememiştir ve henüz hastalığın sürecini etkileyecek efektif medikal tedavi bulunmamaktadır. Bunun yanında hastalığın ilerlemesini, ileride oluşabilecek cerrahi gereksinimini veya mortaliteyi belirleyecek güvenilir göstergelere ihtiyaç vardır. Bu nedenle hastalığa sebep olan patofizyolojik süreçlerin tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, kliniğimizde Aort Stenozu nedeniyle uygulanan aort kapak replasmanı olgularından çıkarılan kapak materyalleri kullanılarak, Dejeneratif Aort Stenozunun değişik kapakçıklar üzerindeki etkisinin patolojik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

## I. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Aort Kapak Embriyolojisi

Aort kapak nöral kristadan gelişir ve bu kapağın embriyolojik oluşumu, sol ventriküler çıkım yolunun oluşumuyla ilişkilidir. İlk dönemlerde, primer kalp tüpünün ana arteriyel segmenti (Trunkus arteriozus) primitif sağ ventriküle bağlıdır. Trunkus arteriozusun bölünmesi tamamlanmadan hemen önce, semilunar kapakların primordiası 9. haftada küçük tüberküller şeklinde görülür. Bu tüberküller ana trunkus şişkinlikleri üzerinde yer alır. Çiftlerden, önce pulmoner ve takiben aortik kanallar meydana gelir (Şekil 1). Bunu takiben Aortiko-pulmoner bölmeyi oluşturacak olan iki çıkıntıya ek olarak, arter gövdesi ile bulbusun birleştiği yerde, bunlardan daha küçük iki çıkıntı belirir. Bu iki çıkıntı septumu yapmak üzere birleştikten sonra, aorta ile pulmoner arterde, endokard ile örtülü gevşek bağ dokusundan oluşan üç kalınlaşma görülür. Bu kalınlaşmış kısımların üst yüzeyleri, gittikçe artan bir şekilde derinleşerek semilunar kapakçıkları yapar (6). Bu süreç, embriyo 40 mm boyuna geldiğinde tamamlanmış olur (7).



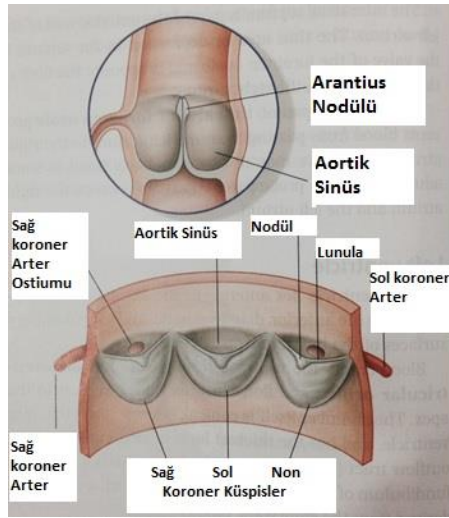
### Şekil 1. Aort Kapağın Embriyolojik Gelişimi

[[http://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=File:A\\_V\\_Canal\\_Division\\_\(Superior\\_View\).jpg](http://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=File:A_V_Canal_Division_(Superior_View).jpg)]

## 1.2. Aort Kapak Anatomisi

Aort kapağı, sol ventrikül çıkım yolunun bir parçası olarak, sol ventrikül ile asendan aort arasında bağlantıyı sağlayacak şekilde, anulus, valsalva sinüsleri ve sinotübüler bileşkeyi içeren bir yapı olarak ele alınmalıdır (8).

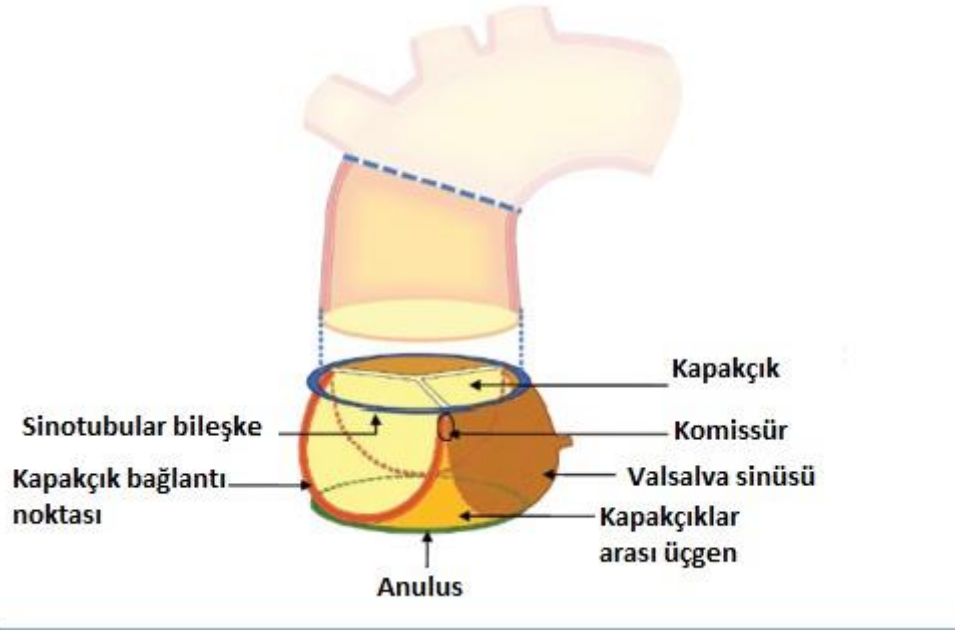
Aort kapağı üç yapıdan oluşur. Anulus, kapakçıklar ve komissürler. Kapakçıkların birleşim yerlerindeki komissürler, uzun ve tepecikli boşluklar oluşturur (Şekil 2). Asendan aortanın sinüs ve tübüler yapılarını birbirinden ayıran çıkıntıya, sinotubular bileşke denir ve bu bölge komissürlerle aynı seviyededir (9) (Şekil 2). Aortik kapağın fonksiyonel orifisi, sinotubular bileşkede veya sinotubular bileşkenin proksimalinde yer alır (10).



**Şekil 2.** Açılmış Bir Aort Kapağında Sağ, Sol ve Arka Kapakçıklar  
[Gray's Anatomy for Students 2005 Churchill Livingston]

Yarım ay (semilunar) şeklindeki her üç aort kapakçığı, cep şeklinde doku flepleri oluşturur. İnsanların çoğunda Sağ ve Non-koroner kapakçık, Sol-koroner kapakçıktan büyüktür. Her kapakçığın kapanma kenarı, serbest kenarının hemen aşağısında bulunur (Şekil 2). Kapakçıkların kapanma kenarı ile serbest kenarı, kapakçığın merkezinde birleşerek Arantius'un nodülü adı verilen küçük tepeciği oluşturur (Şekil 2). Nodülün her iki yanında, serbest kenar ile kapanma kenarı arasında, hilal şeklinde lunula adı verilen bir alan vardır. Lunula, kapak kapanması sırasında kapakçıkların birbirlerine temas ettikleri bölümdür. Bu ekstra doku, kapağın stenoz yaratmadan

açılması ve regürjitasyon oluşturmadan kapanması için gereklidir (9). Asendan aortanın sinotubular bileşkedeki çapı, aortik kapağın anulusunun çapına eşittir (Şekil 3) (11).



**Şekil 3:** Aort kökünün anatomisi

[<http://www.annalscts.com/article/viewFile/1400/2025/5279>]

Biküspid kapağı olan veya diğer konjenital aort kapak hastalığı olan erişkinlerde, anulusun çapı genellikle artmıştır. Bunun aksine, santral aort kaçağı olan ve kapakçıkları normal olan hastalarda, sinotubular bileşkenin genişlemiş olduğu görülür (12).

Romatizmal kapak hastalıklarında olduğu gibi, komissüral füzyon bulunan hastalarda veya fibrozis ya da kalsifikasyon sebebiyle kapakçık hareketleri sınırlanmış olan hastalarda da aort stenozu oluşabilir (9). Diğer yandan, kapakçık boyutlarının küçüldüğü romatizmal kapak hastalığı veya aort kökünün genişlemesine sebep olan hastalıklar da aort regürjitasyonuna neden olabilirler.

Aortanın, anulusu boyunca tarif edilen anatomik komşulukları önemlidir. Anulusun Non-koroner kapakçık bölümü, aort kapağının sağ atriyal duvarla

direkt olarak ilişkide olduğu tek yerdir ve sol ventrikül çıkım yolunun arka bölümüne yapışıktır. Non ve Sol-koroner kapakçıklar arasındaki kommissürde bulunan fibröz trigon, aortikomitral bileşke boyunca yer alır. Sol-koroner sinüsün lateral bölümü, herhangi bir kardiyak bölgeye bağlı olmayan tek bölümdür ve serbest perikardiyal alanla direkt ilişki içindedir. Medial bölümü ise sol atriyum ile yakın komşudur. Sağ ve Sol-koroner kapakçıklar arasındaki kommissür, sağ ventrikül infundibulumuna ve pulmoner kapağa komşudur. Fibröz trigon bulunmayan bu bölge, ön aort kök genişletmelerinin uygulandığı bölgedir. Sol ve sağ kapakçıkların tutunduğu anulus bölümleri, sağ ventrikül infundibulumu ile ilişki içindedir. Sağ-koroner kapakçık sağ ventrikül ile komşuluk gösterirken, Non ve Sağ-koroner kapakçıklar arasındaki kommissür, sağ fibröz trigonun tepesini oluşturur. Bu bölge, membranöz septumun hemen üstünde yer alır ve buradan geçen atriyoventriküler ileti demeti nedeniyle önemlidir.

Anterior mitral kapakçık, sol dal ileti demeti ve koroner ostiumlar, aort kapak replasmanı esnasında hasar görebilir (10). Aort kapağın enfektif endokarditinde, anulus üzerinde oluşan abseler, komşu dokulara yayılarak diğer kapakların endokarditine, septal tutulum yaparak ileti bozukluklarına, aortoatriyal, aortopulmoner arter ya da aortoventriküler fistüllere, perikardite ya da ölümcül hemoperikardiyuma neden olabilir (9).

### **1.3. Aort Kapak Histolojisi**

Aort kapağının ventriküler ve aortik yüzü endotelle örtülüdür. Bu örtünün altında, kapağın sertliğini sağlayan ve kapak kenarına paralel kollajen liflerden oluşan Fibroza tabakası, kapağın elastikiyetini sağlayan

Ventrikülaris tabakası ve kapağın 1/3 proksimal tarafını yapan gevşek bağ dokusundan oluşan Spongiosa tabakası olmak üzere üç tabaka bulunur (13). Fibrosa tabakası kollajenden zengin, Spongiosa denilen orta katmanda mukopolisakkaritlerden oluşan gevşek bir bağ dokusu yer alır. Her aort kapakçığının atriyal ve ventriküler kısmı, ilgili olduğu aort ve ventrikül duvarı ile ilişki içerisinde. Kapakçıkların dış tabakaları, aortik veya ventriküler endotel ile devamlılık gösterir. Aort kapakçıklarının yapısı kollajen, elastin ve glikozaminoglikanlardan temel alır. Kapakçıkların ventriküler bölümü radyal yönde, serbest kenarları ise dik olarak sıralanmış elastinden zengin fibriller içerir. Elastin, mekanik olarak kollajenle çift oluşturur ve amacı; spesifik bir kollajen fibril oluşumunu sağlayarak, kan akımı azalınca yaprakçıkları ilk yerlerine geri döndürmektir (14). Kapakçığın Fibrosa kısmında endotel hücreleri yer alır.

#### **1.4. Aort Kapak Fizyolojisi**

Diyastol sırasında aort kapakçıklarının histolojik yapısı, biyomekanik etki göstererek, basıncı çevre yapılara yönlendirir. Bunun sebebi; aort kapakçıklarına binen hidrostatik basıncın, esas olarak sol ventriküle doğru bombeleşen kapakçıkların içine doğru etki göstermesidir. Basıncın çevre dokulara yayılımı iki yönde olur. Işınal (radyal) ve dairesel (sirkumferensiyel). Dairesel yayılım kan akımına paralel iken, radyal yayılım diktir. Kapakçıkların fibröz tabakası da radyal ekseninde kıvrımlı bir yapı gösterir. Bunun faydası, kapakçıkların kapanma döneminde radyal düzlemde basıncı karşılaması ve merkeze doğru birleşerek birbirleri üzerine binip koaptasyonu sağlamalarıdır.

Kapakçıkların birbirleri üzerine binerek yükü paylaşması ve kapakçık ortasına binen yükün kommissürlere iletilmesi sayesinde, üzerlerine binen basınç azaltılmış olur. Bu değişim diyastolde; kommissür hizasında içeriye doğru, sinüslerin ortasında dışarıya doğru, bombeleşme meydana getirir.

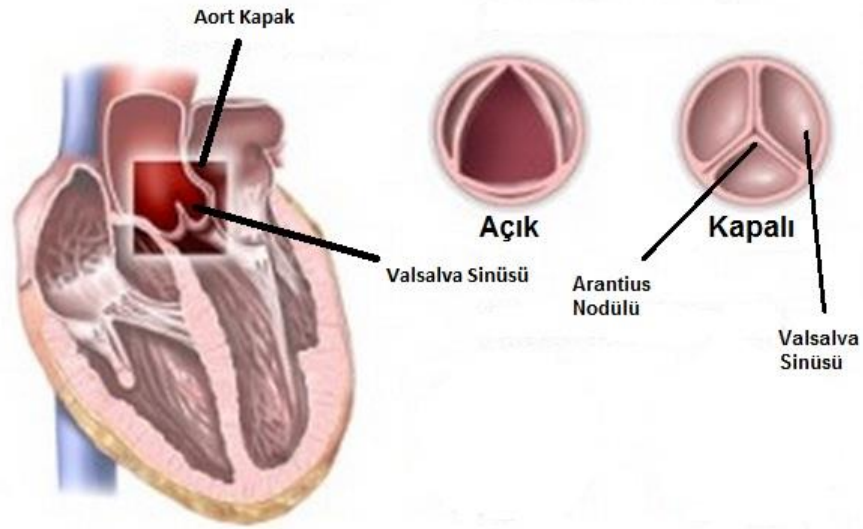
Aort kapağın çalışması, mitral kapaktan farklı olarak pasif bir mekanizmaya sahiptir. Bu pasif mekanizmayı sol ventrikül ve aort arasındaki basınç farkı meydana getirir. Kapanma sırasında bu mekanizma, sistemik

basıncılara dayanabilecek yapısal bütünlüğe sahip olan kapakçıkları, mükemmel bir şekilde aynı hizaya getirerek geri akımı önlemektedir. Aort kökünün sol ventrikül çıkım yolunun bir parçası olması nedeniyle aort kapak fonksiyonları, mitral kapağın fonksiyonel durumu ve sol ventrikül miyokardı göz önünde bulundurulur ve değerlendirilmelidir (15).

#### **1.4.1. Aort Kapağının Açılması**

Diyastol esnasında, sol ventrikül ve aort arasındaki basınç farkı, kapakçıklar üzerinde stres oluşturur. Geç diyastolde, sol ventrikül içine dolan kan volümü ile oluşan gerilme, aort kökünde yaklaşık %12 genişleme meydana getirir. Aort kapakçıklarının açılmasının %20'lik başlangıç kısmı, aort kökünün bu genişlemesi ile karşılanır (16). Kapakçıkların birbirinden bu şekilde uzaklaşması, sol ventrikül sistolü başlarken süratle ve direnç oluşturmadan açılmalarını sağlar. Sol ventrikül içi basınç artışı sonucu, aort kapak üzerindeki gerginlik azalır ve bir noktada tamamen ortadan kalkar. Gerginliğin sıfırlandığı bu noktada sol ventrikül ejeksiyonu, düzgün haldeki kapakçıkların yukarı hareketine sebep olarak, aort kapağının açılmasını sağlar.

Sistol başlangıcında, üç kapakçığın aort lümeninin merkezinden dışarıya ve yukarıya doğru hızla açılması sonucu, dairemsi bir açıklık oluşur. Bu esnada aort kökü ile çıkan aort çapları eşitlenir ve tübüler bir yapı oluşturarak, kan akımının doğrusal yapıda hareketini sağlar. Eş zamanlı olarak valsava sinüslerinde oluşan girdap akımlar sebebiyle, kapakçıkların serbest kenarları daralmaya benzer bir hareket yapmaya başlar ve bu hareket, kapakçıkların tabanına doğru ilerleyerek koroner ostiumların kapanmasını önler (Şekil 4).



**Şekil 4:** Aort kapağın açık ve kapalı halinin kesitsel görünümü

[<http://www.cormedicalgroup.com/wp-content/uploads/2012/08/aortic-valve-stenosis-300x195.jpg>]

#### 1.4.2. Aort Kapağının Kapanması

Diyastolün başlangıcında ise; her üç kapakçık pasif olarak aşağıya doğru yönelir ve aortanın merkezine doğru kapanarak, koaptasyon hattı boyunca bir araya gelir. Bu hareket, ventrikül içerisine geri kaçağı engeller. Sağlıklı bir kapakta, diyastolde üç kapakçığın kapanması tamdır. Her üç Arantius nodülü, merkezde birleşir.

Aort kapağının kapanması ile ilgili diğer bir teori de girdap teorisi. Girdap teorisi; valsalva sinüsünün, oluşan küçük girdaplar için kan sağlayan bir rezervuar olarak önemini vurgular. Ejeksiyon bitiminde kan akımının azalması, küçük girdap akıntıları meydana getirir. Bu küçük girdaplar, sinotübüler bileşkenin hemen altında, valsalva sinüslerinin üst seviyesinde, aort duvarı ile kapakçıkların serbest kenarları arasındaki mevcut aralıktan, kapakçıkların köküne doğru yavaşça ilerleyerek, sistol sonunda aort kapağının kapanmasını sağlar. Sistol fazı bitimine doğru gittikçe azalan ejeksiyon basıncı ile aort kapakçıklarının üzerindeki basınç azalır ve valsalva sinüsleri içindeki girdaplar, kapakçıkları aort duvarından uzaklaştırarak, aortu



merkeze doğru daha fazla itmeye başlar. Kapakçığın kökündeki açının daha fazla genişlemesi, aort kapağının kapanmasını hızlandırır. Sol ventrikül çıkım yolu ile aort arasındaki basınç farkı ortadan kalktığında, aorttaki kan geriye doğru küçük bir akım oluşturur ve kapakçıkların hızla kapanmasına sebep olur.

### 1.5. Aort Stenozunun Etiyolojisi

İzole aort stenozu erkeklerde, bayanlara oranla daha sık görülmektedir. Ekokardiyografiyle tespit edilen aort kapak anormalliğinin prevalansı, yaş ilerledikçe artmaktadır. 85 yaş üzeri yetişkinlerin %4'ünde aort stenozu görülür (17,18).

Aort stenozunun (AS) en sık nedenleri; konjenital (19), romatizmal ve kalsifik (dejeneratif) (Şekil 5) durumlardır (Tablo 1). Kalsifik aort stenozu, 35 yaşın üzerindeki hastalarda görülür ve konjenital ya da romatizmal bir kapağın veya 'dejeneratif' değişikliklerin olduğu normal bir kapağın kalsifikasyonu sonucu oluşur (20). Son dönemde yapılan araştırmalar, dejeneratif/kalsifik aort stenozunun, kapak üzerinde (21) bulunan antijenlere karşı gelişen bir immün reaksiyonu temsil ettiğini ve ateroskleroza bağlı olduğunu iddia etmektedir.



**Şekil 5.** Değişik Etiyolojik Nedenlerden Kaynaklanan Aort Stenozunun Görüntüsü; Sol Başta Biküspid, Ortada Romatizmal Ve Sağda Dejeneratif Kalsifik Stenotik Aort Kapağı

[Wang A. & Bashmore T. 2009 Valvular Heart Disease. New York US: Humana Press p.167]

**Tablo 1. Aort Stenozunun Etiyolojisi**

1. Konjenital
2. Edinsel
a) Romatizmal
b) Kalsifik
c) Nadir Sebepler
i. Obstrüktif enfektif vejetasyonlar
ii. Homozigot tip 2 hiperlipidemi
iii. Kemiğin Paget hastalığı
iv. Sistemik Lupus Eritematozis
v. Romatoid tutulum
vi. Okronozis (alkaptonüri)
vii. Radyoaktif ışın maruziyeti

Aort stenozunun nadir nedenleri şunları içerir; Obstrüktif, Aterosklerotik (en sık olarak şiddetli hiperkolesterolemisi olan çocuklar ve genç erişkinlerde bulunur) (22,23), kemiğin Paget hastalığı (24), son evre böbrek yetersizliği (25), Sistemik Lupus Eritematozis, Romatoid tutulum, Okronozis (26) ve Radyasyon maruziyetidir.

Bugün yaşlı hastalarda görülen kalsifik aort stenozu, kapak replasmanı gerektiren kapak lezyonları arasında en sık görülenidir (20,27). 70 yaşın altındaki hastalarda, konjenital biküspid kapak cerrahi vakaların yarısından sorumlu iken, %18'inin nedeni dejeneratif değişikliklerdir (20). Diğer yandan, 70 yaş üzerindeki kişilerde saptanan aort stenozunda, dejeneratif değişiklikler cerrahi vakaların hemen hemen yarısını oluştururken, konjenital biküspid kapak vakaları ise yaklaşık dörtte birinden sorumludur.

## 1.6. Aort Stenozunun Patolojisi

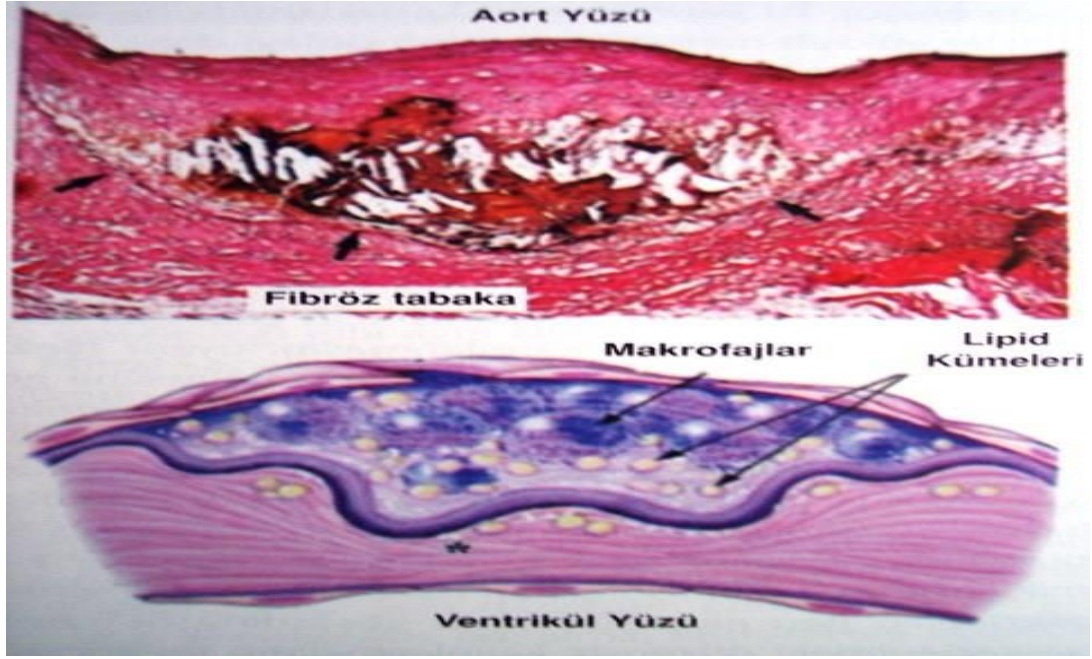
Konjenital aort stenozunda, kapak yapısı üniküspid, biküspid veya triküspid olabilir (28). 15 yaşın altındaki hastalarda stenotik kapakların yüzde 80'inden fazlası ya üniküspid ya da biküspiddir, geriye kalan yüzde 15-20'lik kısım ise triküspiddir. 15-65 yaş grubundaki hastalarda stenotik kapakların yüzde 60'ı biküspid iken, %10'u üniküspid ve %25-30'u triküspiddir. 65 yaşın üstündeki hastalarda ise kapakların %90'ı triküspiddir.

Üniküspid kapaklar, infantil dönemde şiddetli obstrüksiyona neden olur ve bir yaşın altındaki çocuklarda, fatal valvuler aort stenozuna en sık neden olan malformasyondur.

Konjenital biküspid kapaklar, yaşamın ilk birkaç yılından sonra, sol ventrikül dışı akımında şiddetli obstrüksiyon neden olabilir (19). Kapak anormalliğinin oluşturduğu türbülant akım, kapakçıklarda travmaya neden olarak, kapakta fibrozis, sertlik ve kalsifikasyona yol açar.

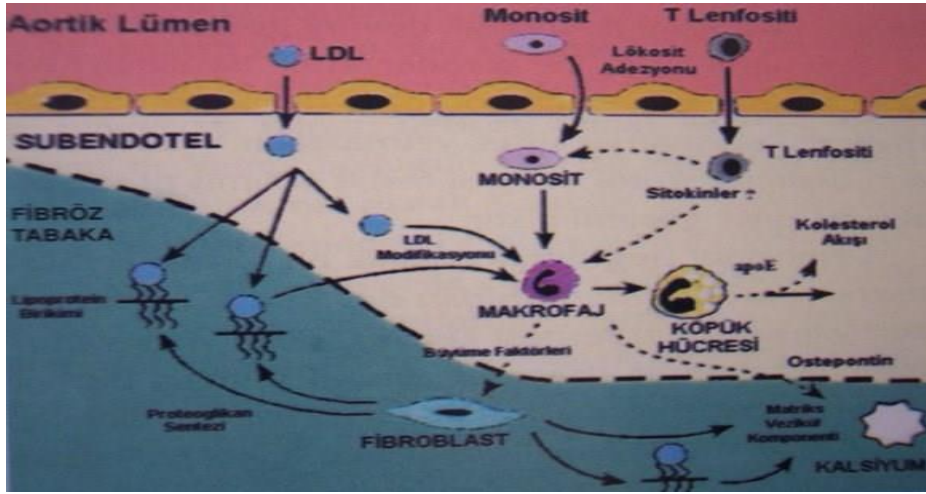
Konjenital anormal triküspid aort kapağında, kapakçıkların boyutları farklıdır. Komissüral füzyon bir miktar mevcuttur ve er ya da geç sol ventrikül dışı akım obstrüksiyonuna neden olur.

Kalsifik dejeneratif aort stenozunda, artmış mekanik strese karşı gelen yerlerde kalsifikasyon görülmesi, mekanik stresin etkisiyle oluşmaktadır. Artan mekanik strese bağlı olarak, lezyon olan yerlerde, kapağın endotelinde hasarlanma oluşur. Erken değişiklikler olarak; makrofaj ve T lenfositlerin oluşturduğu kronik yangısal infiltrasyon, lezyon bölgesinde ve komşu fibröz tabakada lipid birikimi (Şekil 6) ve fibröz tabakanın kollajen ve elastinle kalınlaşması görülür (Şekil 7). İlerleyen dönemde kapak dokusunda; nodüler fibrozis, kalsifik nodüller, makrofaj, lenfosit ve fibroblast infiltrasyonu görülürken, matriks metalloproteinaz üretimi artar (21). T hücrelerinin olayın içinde olması, hastalığın aktif fazda olduğunun göstergesidir. Endotel adhezyon molekülleri, T hücresi ve makrofaj infiltrasyonunu tetikler. Bu lezyonlar, lipid birikimi, makrofaj ve T hücre (21) infiltrasyonu ve endotel hasarı yönünden aterosklerozla benzerlik gösterirken, düz kas hücrelerinin az olması ve ön planda kalsifikasyon olması ile benzerlik göstermemektedir.



**Şekil 6.** Dejeneratif Aort Stenozunun Mikroskopisi.

[Rosario V. Freeman, MD, MS; Catherine M. Otto, MD Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Circulation 2005; 111: 3316-3326.]



**Şekil 7.** Dejeneratif Aort Stenozunun Şematize Edilmiş Oluşum Mekanizması

[Rosario V. Freeman, MD, MS; Catherine M. Otto, MD Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Circulation 2005; 111: 3316-3326]

Ek olarak bu hastaların koroner ateroskleroz için risk faktörleri insidansı da normalden daha yüksektir (29).

Romatizmal aort stenozu, komissürler ve kapakçıkların adezyon ve füzyonundan köken alır. Kapakçıklar ve kapak halkasının uğradığı vaskülarizasyon sonucunda, kapakçıklarda retraksiyon ve sertleşme görülür. Kalsifikasyon oluşması sonrası aort kapağı orifisi, küçük üçgensel veya yuvarlak bir açıklığa dönüşür. Bu durumdaki aort kapağı, stenotik olması yanında sıklıkla regürjittir. Romatizmal hastalığın diğer bulguları olan mitral kapak tutulumu ve miyokarda Aschoff nodüllerinin varlığı kalpte mevcuttur.

Hiperkolesteroleminin şiddetli formunda, aort duvarında oluşan lipid birikimleri burada sınırlı kalmayıp aort kapağında da oluşur ve bazen aort stenozuna yol açar.

Aort stenozu olan hastalarda bir süre sonra konsantrik sol ventrikül hipertrofisi gelişir (30). Hipertrofiye uğramış kalp kası hücrelerinin boyu uzar ve transvers çapları 10-15 mikron, uzunluğu 15-70 mikron aralığına erişir. Bağ dokusunda bir artış söz konusudur (31) ve intersitisyel dokuda, değişken miktarlarda kollajen fibrilleri vardır. Genellikle kalp kası hücrelerinin dejenerasyonu, aort stenozu hastalarında görülmez. Miyokardiyal ultrastrüktürel değişiklikler, hastalığın geç döneminde meydana gelen, sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu açıklayabilir. Genellikle büyük nükleuslar, miyofibrillerin kaybı, mitokondrinin yoğunlaşması, kontraktıl materyalleri içermeyen geniş sitoplazmik alanlar oluşması ve intersitisyel boşluktaki fibroblastlar ile kollajen liflerinin proliferasyonu, hipertrofide oluşan değişikliklerdir.

### 1.7. Aort Stenozunun Patofizyolojisi

Azalan aort kapak alanı sonucu, sol ventrikülden aorta kan taşınması sırasında, enerji israfı oluşur. İnsanlarda ölçülebilir bir gradient saptanabilmesi için, aort kapak alanının normalin yaklaşık yüzde 50'si kadar azalması gereklidir (33). Sol ventrikül ve çıkan aorta arasında bir basınç gradienti geliştiği zaman; sol ventrikül basıncı artarken, son evre kalp yetersizliği oluşana kadar aort basıncı normal aralıkta kalır. Sol ventrikül basıncı arttıkça, bununla beraber ventrikül duvar gerilimi de artar ve bu durum, ventrikül fonksiyonunun bozulmasına yol açar. Kalp, hipertrofiye uğrayarak duvar gerilimini normal seviyeye geriletir. Aort stenozu yavaş geliştiğinden hipertrofi, intraventriküler basınç artışıyla orantılı olarak gelişirken, miyokardiyal gerilim değişmez (34). Yani, kalbin sol ventrikül dışı akım obstrüksiyonu ile başa çıkabilmek için kullandığı en belirgin kompensatuvar mekanizma, ventrikül hipertrofisidir.

Aort stenozunda, sol ventrikülün diyastolik özellikleri de bozulur (34-39). Oluşan diyastolik bozukluğa, sol ventrikül hipertrofisinin doluma karşı bir direnç oluşturması nedeniyle, odacık kompliyansında oluşan değişim ile bozulmuş miyokard relaksasyonunun birlikteliği ve yapısal değişiklikler sonucunda, direncin artması neden olur (39). Sonuç olarak, sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükselir. Gereken sol ventrikül dolumu, güçlü atriyal kontraksiyon ile sağlanır ve diyastol sonu basıncında (LVEDP) bir artışa sebep olur (atriyal destek pompa fonksiyonu) (40). Yeterli atım hacminin elde edilmesi için gereken ventrikül dolumu ve lif uzunluğu, kardiyak siklusun atriyal sistolü ile sağlanmış olur. Sol atriyum basıncında geçici bir artış oluşur, fakat ortalama sol atriyal basınç, normal aralıktadır veya çok az artmıştır.

Bu nedenle sol atriyal kontraksiyon, aort stenozlu hastalarda büyük önem taşır. Atriyal fibrilasyon veya uygunsuz zamanlamayla oluşan atriyal kontraksiyon gibi etkin bir atriyal kontraksiyonun sağlanamadığı durumlarda, etkin atriyal kontraksiyonun kaybedilmesi, ortalama sol atriyum basıncının yükselmesi, kardiyak debinin azalması veya her ikisine birden sebep olarak, pulmoner konjesyonun eşlik ettiği klinik kalp yetersizliğini başlatabilir.

Şiddetli sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar, sol ventrikül sistolik pompa fonksiyonu normal olsa bile, klinik kalp yetersizliği sendromu (paroksizmal noktürnal dispne, ortopne ve hatta pulmoner ödem) oluşturan diyastolik disfonksiyon gösterebilirler.

Sol ventrikül sistolik pompa fonksiyonunu, miyokard fonksiyonu ile önyük ve ardyükün birleşimi belirler. Bozuk sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ardyük-önyük uyumsuzluğunun, bozuk miyokard fonksiyonunun veya her ikisinin sonucunda oluşabilir. Şiddetli aort stenozu hastalarının çoğunda, ejeksiyon fraksiyonu normaldir. Hipertrofinin dışa akım obstrüksiyonuna karşı tek başına yetersiz kaldığı durumlarda, sol ventrikül, sistolik fonksiyonunu sürdürmek için Frank-Starling mekanizmasını kullanır. Önyük rezervi yetersiz kaldığı zaman, sol ventrikül sistolik fonksiyonunda azalma meydana gelir.

Aort stenozu hastalarının çoğunluğunda, kardiyak debi normal aralıktadır ve başlangıçta egzersizle normal düzeylerde artar. Stenozun şiddeti progresif olarak arttıkça, kardiyak debi, normal aralık içinde kalır, fakat egzersizle birlikte orantılı olarak artmaz. Kalp yetersizliğinin gelişmesi ile birlikte, istirahat kardiyak debisinde bir azalma oluşur ve taşikardi başlar. Sonuçta; atım hacmi şiddetli aort stenozu varlığına rağmen, sol ventrikül dışa akım yolu boyunca küçük bir gradient ile sonuçlanacak şekilde düşebilir. Hastanın yaşı ilerledikçe, egzersiz kardiyak debisinde giderek artan bir azalma oluşur ve sol ventrikül diyastol sonu basıncında, aort kapak alanı ile eşit düzeylerde progresif bir artış oluşur (41).

Şiddetli aort stenozunda hipertrofi, sol ventrikül basınçlarındaki artış ve sistolik ejeksiyon zamanının uzaması sebebiyle, miyokard oksijen ihtiyacı artar. Şiddetli hipertrofi nedeniyle total koroner arter kan akımı artar. Bununla birlikte, sol ventrikül kitlesi başına düşen koroner kan akımı azalır (42). Sonuç olarak dinlenme sırasında, subendokarda giden kan akımı (43) yetersiz hale gelir. Koroner vazodilatatör rezervi azaldığından (44), egzersiz sırasında oluşan ihtiyaca göre miyokard kan akımı daha da azalır. Koroner perfüzyon basıncının azalması ve hipertrofiye uğramış miyokardın, subendokarda kan götürmek için miyokardı enine geçen koroner arterlere bası yapması

(intramural arterlerin sistolik "sağılımı") nedeniyle, koroner kan akımı azalır. Sonuç olarak, hastalarda koroner arter hastalığı yokluğunda bile, klasik anjina pektoris oluşabilir. Eşlik eden aterosklerotik koroner arter hastalığı, miyokard oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizliği, daha da artırır.

### **1.8. Aort Stenozunun Kliniği ve Cerrahi Tedavisi**

Aort stenozunun fiziksel bulguları, semptomların başlamasından çok önce görülür. Arter nabzının şekli, stenozun şiddetini yansıtan en önemli fiziksel bulgudur ve karotis arterlerinin palpasyonu ile değerlendirilebilir. Aort stenozunun anlamlı olduğu hastalarda, karotis nabızları uzamış bir süreye ve gecikmiş bir tepe vuruşuna sahiptir. Arter trasesi zayıf ve yavaş artan bir şekildedir (pulsus parvus et tardus). Anakrotik bir çentik ve tril bulunabilir.

Dinlemekle kreşendo-dekreşendo sistolik üfürüm vardır. Bu üfürüm, en iyi ikinci sağ interkostal aralıkta duyulur ve sol prekordiyuma, karotis arterlerine ve kalp tepesine yayılır. Aort kapakçıkları hareketliyse, ikinci kalp sesinin paradoks çiftleşmesi görülebilir (inspiryumda yakınlaşırken, ekspiryumda uzaklaşır). Kapaklar daha sertleştikçe, ikinci kalp sesinin aortik komponenti giderek azalır ve kaybolur. Kalbin apeksinde presistolik bir ses olan dördüncü kalp sesi; sol atriyum hipertrofisi ve güçlü atriyal kasılmalar sonucu oluşur.

Elektrokardiyografide, sol atriyal genişleme ve sol ventrikül hipertrofisi bulguları vardır. Kalsifikasyonun His demetine ulaşması sonucu; tam kalp bloğu, dal blokları ya da interventriküler ileti bozuklukları oluşabilir.

Göğüs radyografilerinde, genellikle kalp gölgesi normal boyutlarda görülür. Son dönem bulgusu olarak, ciddi kardiyomegali görülebilir. Aort kapağında kalsifikasyon görülebilir ve çıkan aortta poststenotik dilatasyon mevcuttur.

Aort stenozunda kapak alanı daraldıkça; konjestif kalp yetmezliği, anjina ve senkop ortaya çıkar. Semptomların oluşmasıyla, klinik malign bir hal alır. Aort stenozu en yüksek mortaliteye sahip kapak lezyonudur (45). Hastaların %20 kadarında ani ölüm ortaya çıkabilir. Cerrahi replasmanın yapılmadığı postmortem araştırmalarda; hastaların konjestif kalp yetmezliği



ortaya çıktıktan 2 yıl, senkop geçirdikten 3 yıl ve anjinaldan 5 yıl sonra kaybedildiği gösterilmiştir.

Elektrokardiyografi (EKG), telekardiyografi ve ekokardiyografi noninvaziv incelemelerdir. M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografi, kapakçıkların yerleşimi ve hareketleri konusunda önemli bilgiler verir. Ancak, stenozun ciddiyetini değerlendirmede yetersizdir. Kapaktaki gradiyentin değerlendirilmesinde, doppler ultrasonografi kullanılır. Ölçülen gradiyent  $> 30$  mmHg ise; iki yılda bir,  $>40$  mmHg ise; yıllık ekokardiyografi takibi önerilir. Ciddi kalsifikasyon varlığında, cerrahi tedavi geciktirilmemelidir. Erişkin aort stenozunda, kapak alanının izlenmesi önemlidir. Kapak alanı  $>1$  cm<sup>2</sup> olduğunda yıllık, bunun altında ise 6 aylık ekokardiyografi takibi yapılmalıdır. Aort stenozunda oluşan hipertrofik değişiklikler, artan basınç ve volüm yüküne bağlıdır. Ancak, belli bir noktadan sonra bu değişim geri dönüşümsüz hale gelerek, sol ventrikül disfonksiyonu gelişmesine neden olur. Sol ventrikül sistol sonu çapı  $>55$  mm olması ile sol ventrikül diyastol sonu çapı  $>75$  mm olması, cerrahi girişim yapılması gerektiğini gösterir.

Stenozun derecesi noninvaziv tetkiklerle tam olarak belirlenemeyen hastalara ve 40 yaşın üzerindeki hastalara, kardiyak kateterizasyon yapılmalıdır. Kardiyak debi değerlendirmesi için, sağ ve sol kalp kateterizasyonu uygulanmalıdır. Erişkinlerde görülen aort kapak hastalıklarına en sık eşlik eden patoloji, iskemik kalp hastalığıdır. Aort stenozunda, tipik anjinal şikayetleri olan hastalarda koroner arter hastalığı riski, %40-50 arasındadır.

Aort kapağında stenozun şiddetinin iyi belirlenmesi, cerrahi tedavinin zamanlaması için en önemli noktalardan biridir. Erişkinlerde normal aort kapak alanı 3-4 cm<sup>2</sup> dir. Aort kapak alanı  $>1,5$  cm<sup>2</sup> ise hafif, 1 ile 1,5 cm<sup>2</sup> arasındaysa orta ve  $< 1$  cm<sup>2</sup> ise ciddi aort stenozu olarak değerlendirilir. Sol ventrikül fonksiyonları normal olan hastalarda ölçülen ortalama transvalvüler aortik gradiyent stenozun şiddetini gösterir.  $<25$  mmHg hafif, 25-50 mmHg arası orta,  $>50$  mmHg ciddi aort stenozu olarak sınıflanır. Erişkin aort stenozunda; progresyon nedeniyle kapak alanı her yıl ortalama 0,12 cm<sup>2</sup> daralırken, aortik gradiyent de; bununla beraber her yıl 10-15 mmHg artış

gösterir. Ciddi efektif aort kapak stenozu tespit edilen hastalarda gradiyentin azalması, sol ventrikül depresyonu gösterdiğinden, en kısa sürede cerrahi tedavi gerektirir.

Erişkinlerde görülen aort stenozunda, en etkili tedavi şekli cerrahidir (46). Ameliyat sonrasında semptomlar hızla geriler ve beklenen yaşam süresi artar (47,48). Özellikle, konjestif kalp yetmezliği semptomları olan hastalar, en kısa sürede mutlaka ameliyat edilmelidir.

Aort kapak replasmanı endikasyonları şu şekilde sıralanabilir; aort stenozu olan ve senkop, anjina ya da konjestif kalp yetmezliği semptomları olan hastalar ve aort kapak alanının  $<0,7 \text{ cm}^2$  olduğu kanıtlanan asemptomatik ciddi aort stenozu olan hastalar. Semptomatik hastaların yıllık ani ölüm riski %10'dan yüksektir (Tablo 2).

#### **Tablo 2. Aort Kapak Stenozunda Cerrahi Endikasyonlar (49)**

1. Ciddi aort stenozunda klinik semptomlar (anjina, dispne, senkop) ortaya çıktığında
2. Asemptomatik ciddi aort stenozu ve
  - a. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu geliyorsa
  - b. Egzersize anormal cevap (hipotansiyon, pulmoner arter kapiller köşe basıncı  $>25 \text{ mmHg}$  gibi)
  - c. Ventriküler taşikardi
  - d. Belirgin sol ventrikül hipertrofisi (sol ventrikül duvar kalınlığı  $>15 \text{ mm}$ )
  - e. Kapak alanı  $<0,7 \text{ cm}^2$
  - f. Aort gradiyenti  $>50 \text{ mmHg}$
3. Bu parametrelerin olmadığı asemptomatik ciddi aort stenozunda ani ölümü önlemek için
4. Asemptomatik ciddi aort stenozu ve cerrahi girişim gerektiren diğer kardiyak patolojiler (CABG, kapak, çıkan aort girişimleri)
5. Orta dereceli aort stenozu ve cerrahi girişim gerektiren diğer kardiyak patolojiler

### **1.8.1. Perioperatif Hazırlama**

Median sternotomi standart biçimde yapılır ve hasta heparinize edilir. En az kalsifik alan burası olduğundan ve kros klemp için yer bırakılması gerektiğinden, asendan aortaya yerleştirilecek arteryel perfüzyon kanülü, mümkün olduğu kadar arkusa yakın veya yan yüze yerleştirilir (50). Porselen aort ya da asendan distal aortanın da tutulduğu anevrizmalarda, femoral arteryel kanülasyon uygulaması tercih edilir. Sağ atriyumdan venöz kanülasyon ile kanülasyon tamamlanır (51). Sağ süperior pulmoner vene, sol atriyum vent kateteri yerleştirilerek, sol ventrikül dekompresyonu ve kandan arınmış temiz cerrahi alan sağlanır. İzole kapak replasmanında, orta derece hipotermi yeterlidir (52).

Aort stenozunda kardiyak debi ayarlanırken, sistemik vasküler rezistans düşürülmelidir, ancak nitrogliserin kullanılmaz. Sistemik vasküler rezistansın ayarlanması için, alfa adrenerjik agonistler kullanılabilir. Aritmi gelişimi önlenmeli ve sinüs ritminin devamı temin edilmelidir (53). Kalp atım hızı 50-70/dk olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Miyokardiyal koruma, çeşitli yöntemlerle yapılabilir. Antegrad kardiyoplejinin yanısıra aort yetmezliği olan olgularda retrograd kardiyopleji kullanılır. Yeterli koruma sağlanırsa, operasyon sonrası sol ventrikül fonksiyonları hızla düzelir. Postoperatif erken dönemde, hipertrofik sol ventrikül, yüksek doluş basıncına ihtiyaç duyar (50).

### **1.8.2. Kapak Seçimi**

İdeal bir protezin özellikleri; kolay takılabilmesi, geniş bir kullanım alanı bulunması, uzun dönem sağlam ve fonksiyonel kalması, trombojenik olmaması, enfeksiyona dirençli olması ve rezidüel gradiyente yol açmamasıdır. Protez kapaklar, mekanik ve biyoprotez olmak üzere 2 gruba ayrılır. Protezin seçiminde cerrahın tercihi, cihazın işleme tarzı, açılım derecesi, elde edilebilirliği, maliyeti önem arzeder (49).

Aort kapak replasmanı yapılacaksa 19 ve 21 numara mekanik kapaklar, vücut yüzey alanı  $\geq 1.5 \text{ m}^2$  olanlarda kullanılmaz. Bunun yerine

stentless biyoprotez, allogreft veya kök genişletme teknikleri kullanılabilir. Transprotez gradiyentin  $< 25$  mmHg olması kabul edilebilirdir (51).

Biyolojik kapaklar; erken dejenerasyondan kaçınmak için yaşlılarda (65 yaş sonrası) kullanılmalıdır. Stentless biyoprotezler subkoroner, inklüzyon silindir veya aort kökü şeklinde takılır. Subkoroner ve kök takma teknikleri, allogreftler gibidir. Inklüzyon silindir tekniğinde; dikişler kapak çevresindeki kumaş dokudan geçirilerek, kapak yerine oturtulur. Kapak ve nativ sinüsler, tam karşılıklı gelmelidir. Kapak ölçüsü büyük ise kapağın distorsiyonuna yol açar. Supraanüler biyoprotezler, daha iyi hemodinamiye sahiptirler (52). Perikardiyal ve stentless porcine biyoprotezler, ufak numaralarda daha iyi hemodinami sağlarlar. Ayrıca mekanik kapak ve antikoagülan kullanımının mümkün olmadığı durumlarda (doğum yapmak isteyen genç bayanlar, yaşam beklentisi düşük olanlar, hematolojik hastalıklar, kanama diyatezi, vb) tercih edilmelidir (53). Erken ve geç dönemde, küçük numaralarda bile oluşturdukları gradiyent çok düşüktür ( $< 15$  mmHg). Efektif orifis alanı, diğer protezlere göre daha fazladır. Bu nedenlerle aort kök genişletme yerine kullanılabilirler (50).

Allogreft; aort kök absesi, kalp boşluklarına fistül bulunan nativ veya prostetik kapak endokarditinde, konjenital dar aortlarda (dar anülüs ve kök), aorto-ventriküler defekt gelişirse,  $< 55$  yaş erişkinlerde tercih edilir.

Mekanik kapaklar; genç hastalarda (16-40 yaş arası), allogreft veya otogreft kullanılmayan durumlarda kullanılır. Mekanik kapak, bileaflet veya monoleaflet olabilir. Bileaflet takılacaksa leaflet açılımları septuma paralel olacak şekilde, leafletler Sağ-koroner arter, Sol-koroner arter (RCA-LMCA) orifisleri arasındaki düzleme paralel olacak şekilde yerleştirilir. Monoleaflet kapaklarda; geniş orifis arkus aortaya, yani Non-koroner kapakçığa doğru yönelmelidir (53).

Pulmoner otogreft; çocuklarda büyüme potansiyeli ve gençlerde uzun durabilitesi için tercih edilebilir. Pulmoner otogreftler ile aortik allogreftler; dejenerasyon ve tromboz enfeksiyona dirençli, en iyi hemodinamik performansla sahip olmaları nedeniyle seçenек olarak karşımıza çıkarlar.

Hastanın yaşına göre seçilecek protez aort kapağı; 55 yaş öncesi aortik allogreft veya pulmoner otogreft, 55-75 yaş arası mekanik, 75 yaş üzerinde biyoprotez şeklinde olmalıdır (51).

Allogreft ve otogreftler aortik anulusta 2 mm'ye varan genişleme sağlayabilirken, biyoprotezler yaklaşık 2 mm ve mekanik kapaklar yaklaşık 5-8 mm daralmaya neden olur. Dikkat edilmesi gereken nokta; stentli biyoprotezlerde kapak ölçüsü, dikiş halkası değil, stentin dış çapıyla korelasyon göstermesidir. Mekanik kapaklarda ise ölçü, dikiş halkasının çapı üzerinden hesaplanır (53).

Mekanik kapaklar, bütün şartlardaki dayanıklılıkları ve iyi performansları nedeniyle en sık tercih edilen kapaklardır (54). Erişkin hastalarda yapılacak aort kapak replasmanı için tercih edilmesi gereken kapak tipi, mekanik bileaflet ve düşük profilli olanlarıdır. Trombojenik riskleri dolayısıyla ömür boyu antikoagülan kullanımına ihtiyaç duyarlar. Yeterli antikoagülan tedavi altında tromboemboli riski, biyolojik kapaklardan daha fazla değildir. Protez kapak dışı nedenlerle antikoagülan almak zorunda olan hastalarda (kronik atriyal fibrilasyon, geçirilmiş tromboembolik hadise, diğer pozisyonlarda mekanik kapak varlığı), mekanik kapak kullanılmalıdır (49).

## II. GEREÇ VE YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 20.478.486.246 sayılı izni ile tek kör gözlemsel çalışmaya başlandı. Celal Bayar Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde, aort stenozu nedeniyle aort kapak replasmanı yapılan hastalar, çalışmamıza dahil edildi. Standart median sternotomiye takiben, kanülasyon ve aortotomi sonrası aort kapaklar çıkarıldı. Biküspid kapaklar, konjenital aort stenozları, romatizmal ateş öyküsü olan hastaların kapakları çalışma dışı bırakıldı. Çıkarılan kapak Sol-koroner, Sağ-koroner ve Non-koroner kapakçık olarak ayrıldı. Sonrasında %10 tamponlu formalin solüsyonu içerisinde sabitlendi. Toplam kapak sayısı 20, kapakçık sayısı 60'ı bulunduğu kapakçıklar karışık olarak 1'den 60'a dek numaralandırılarak patoloji laboratuvarına gönderildi. Cerrahi klinik hangi numaranın hangi kapağı tanımladığını bilirken, patoloji kliniği kör kaldı.

Kapakçıkların elle muayenelerinde aşırı kalsifiye oldukları gözlenenler 12 saat, diğerleri ise 1 saat dekalsifikasyon solüsyonunda tutulduktan sonra başka bir işlem yapılmaksızın tam otomatik doku takip cihazında rutin doku takibine tabi tutuldu. Bu işlemin sonunda gömme cihazı aracılığı ile en geniş inceleme olanağı sağlayacak şekilde, kapakçıklar bir yüzeylerine yatırılarak parafine gömüldü. Bu şekilde elde edilen doku bloklarından standart rotary mikrotom aracılığı ile 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı ve bu kesitler deparafinizasyon ve rehidratasyon çalışmalarından sonra Hematoksilin& Eosin (H&E) ve Van Gieson boyalarıyla boyandı.

H&E ile boyanan kesitler konusunda uzman bir patolog tarafından kör olarak standart ışık mikroskopunda incelenerek kalsifikasyon, fibrozis ve yangısal infiltrasyon açısından değerlendirildi. Kalsifikasyon alanları kapakçık yüzeyinin %25'inden daha azsa 1 (Resim I), %25-%50 arasındaysa 2 ve %50'den fazla ise 3 puan (Resim II); fibrozis alanları kapakçık yüzeyinin %25'inden daha azsa 1 (Resim III), %25-%50 arasındaysa 2 ve %50'den fazla ise 3 puan (Resim IV) verilerek kalsifikasyon ve fibrozis skorları belirlendi (1). Fibrozis skorunun belirlenmesinde Van Gieson ile boyalı kesitlerden de yararlanıldı ve parlak kırmızı ile boyanan hücresiz tip I kollagen alanları fibrozis alanları olarak kabul edildi.

Yangısal infiltrasyon düzeyini belirlemek için Stratford (1) ve arkadaşlarınca uygulanan yöntem esas alınarak yangı hücrelerinin (lenfosit, plazma hücresi) görülmemesi derece 0, kesit yüzeyinde saçılmış nadir yangı hücrelerinin ya da tek bir 20'den fazla olmayan yangı hücresi grubunun görülmesi derece 1 (Resim V), kesit yüzeyinde birden fazla 20'yi aşkın yangı hücresi grubunun görülmesi derece II ve çok sayıda 20'yi aşkın grup veya 100 hücreyi aşan bir grup görülmesi de derece III (Resim VI) olarak değerlendirildi.

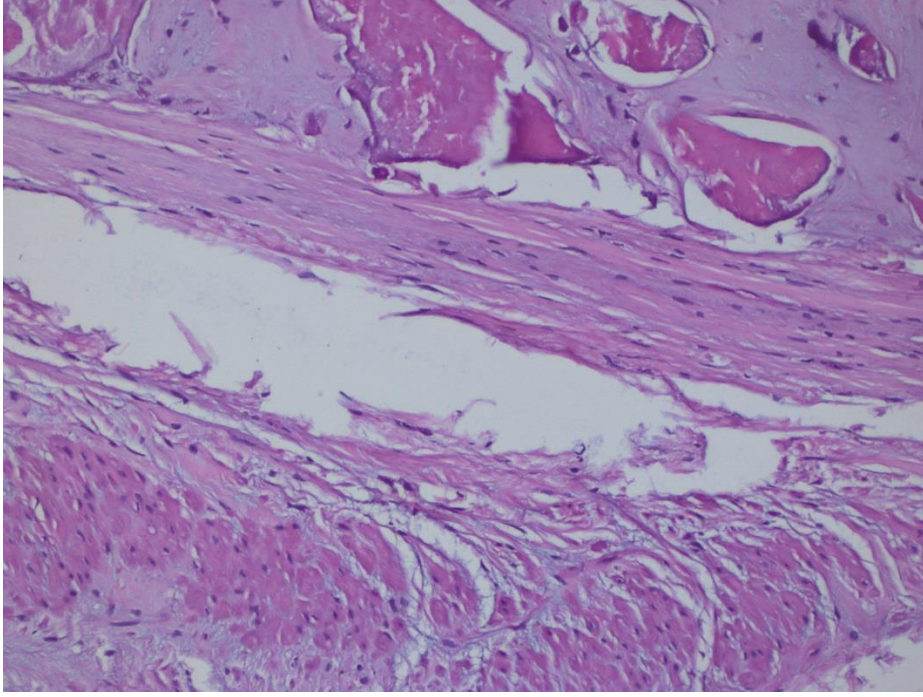
Yangı düzeyi derece II ve III olarak saptanan 6 kapakçık için ayrıca CD3 (Thermo-ABD, klon SP7, 1/150 dilüsyon, inkübasyon süresi 30 dakika) (Resim VII), CD20 (Biocare-ABD, klon L26, 1/200 dilüsyon, inkübasyon süresi 30 dakika) (Resim VIII), CD4 (DAKO-Danimarka, klon 4B12, predilüe, inkübasyon süresi 60 dakika) (Resim IX), CD8 (Thermo-ABD, klon SP16, 1/100 dilüsyon, inkübasyon süresi 60 dakika) (Resim X) ve CD138 (Thermo-ABD, klon MI15, predilüe, inkübasyon süresi 40 dakika) (Resim XI) ile immünohistokimyasal çalışmalar yapıldı. Tüm immünohistokimyasal boyamalar Ventana tam otomatik immün boyama cihazı ve bu makine için standart kitler kullanılarak yapıldı.

### **İstatistiksel Metod:**

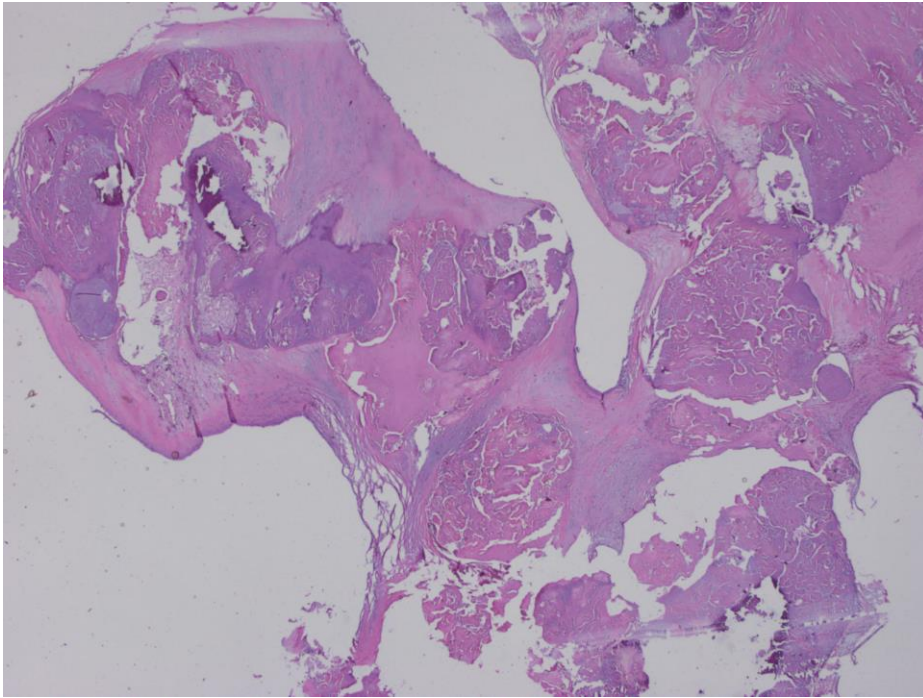
Tüm verilerin analiz yanı sıra yukarıda sayılan üç parametre açısından kapakçıkların durumunu ve varsa birbirlerinden farklılıklarını ortaya koyacak istatistiksel analizler için SPSS programı (Statistical Package for the Social

Sciences, Version 15.0, SPSS Inc.) kullanıldı. Ortalama değerleri ve standart sapmaları saptamakta Student's t-test, non-parametrik testler için Mann-Whitney testi uygulandı. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

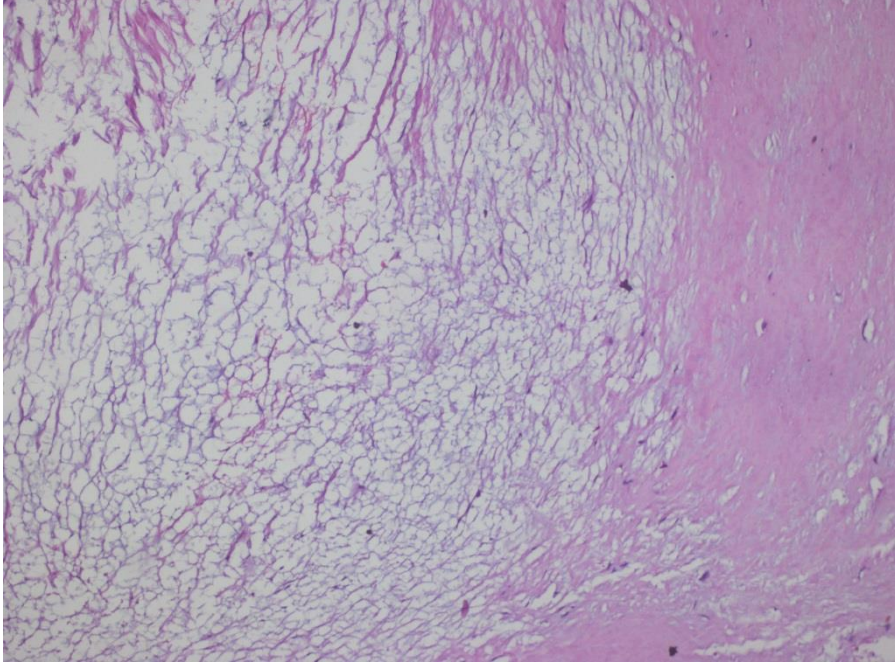




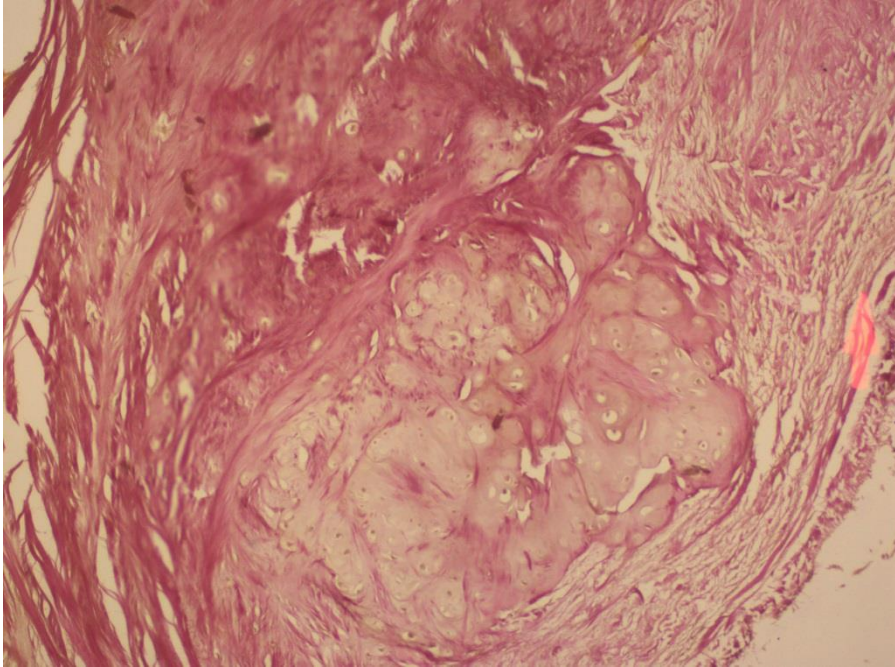
**Resim I:** Kalp kapakçığında derece 1 kalsifikasyon örneği (H&E, x40)



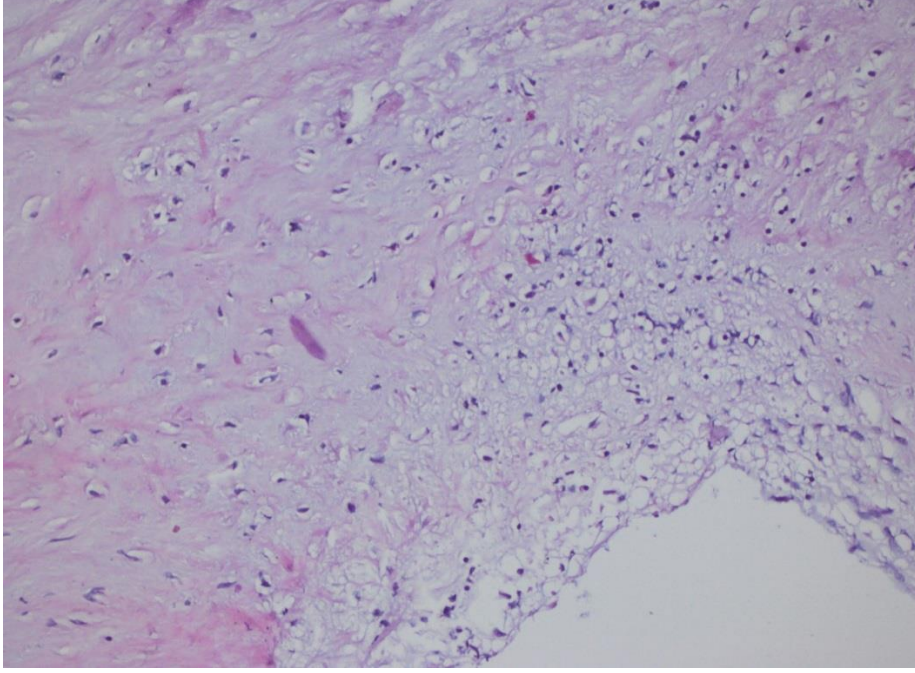
**Resim II:** Kalp kapakçığında derece 3 kalsifikasyon örneği (H&E, x20)



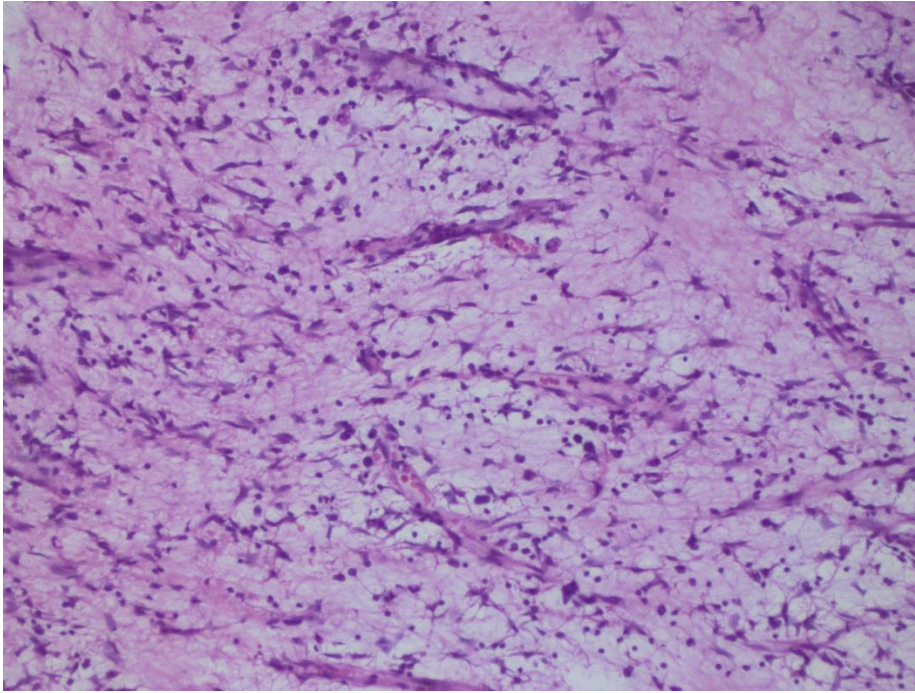
**Resim III:** Kalp kapakçığında derece 1 fibrozis ve miksoid dejenerasyon (H&E, x100)



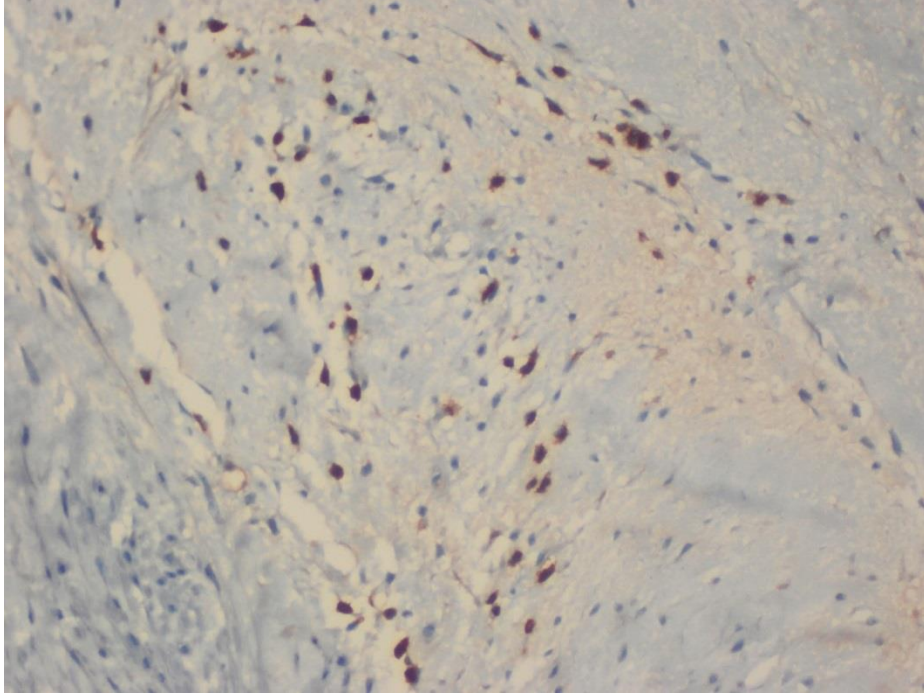
**Resim IV:** Kalp kapakçığında derece 3 fibrozis – hyalinizasyon ve kondroid metaplazi (Van Gieson, x100)



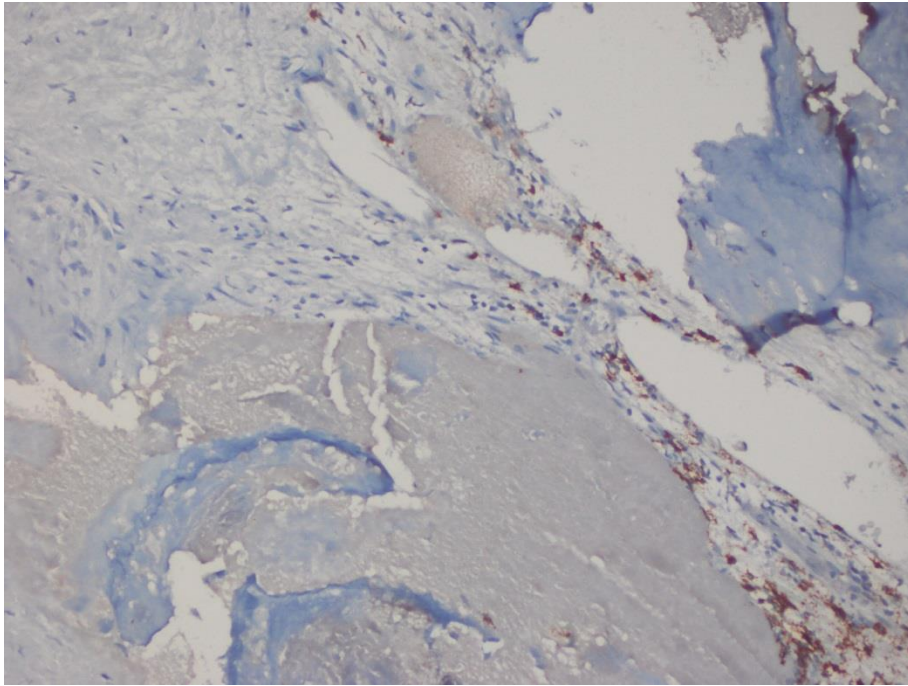
**Resim V:** Kalp kapakçığında derece 1 yangısal infiltrasyon (H&E, x100)



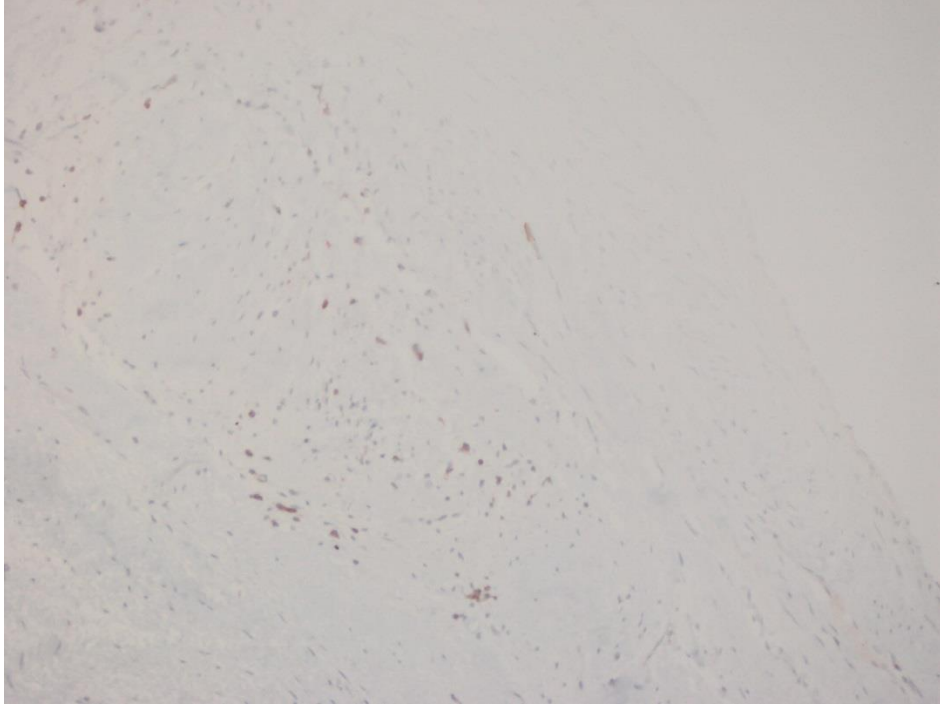
**Resim VI:** Kalp kapakçığında derece 3 yangısal infiltrasyon ve miksoid değişiklikler (H&E, x100)



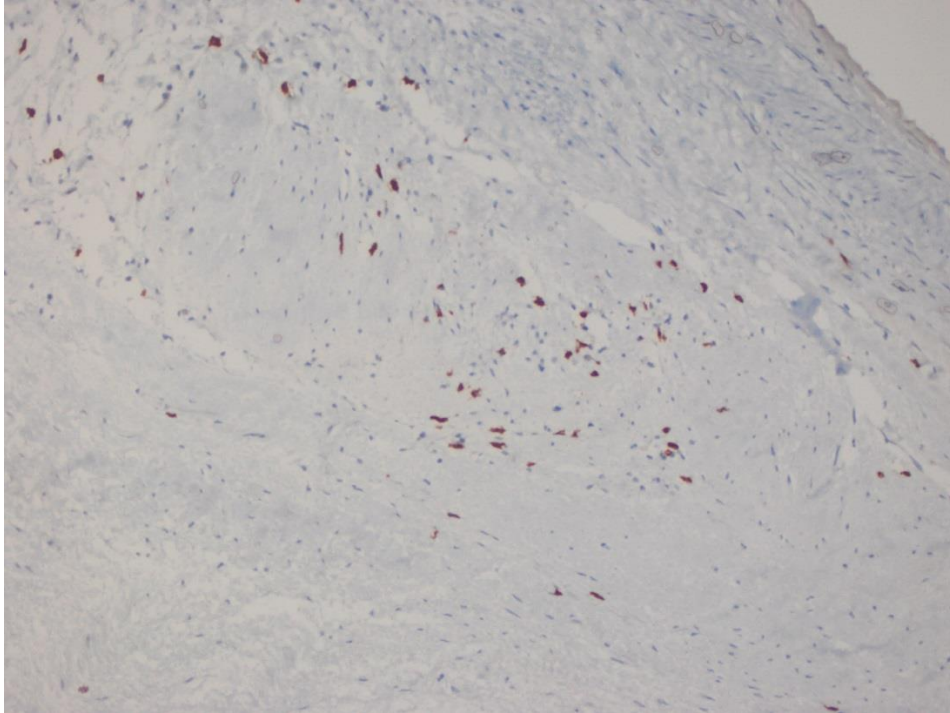
**Resim VII:** CD3 (+) lenfositlerden oluşan yangısal infiltrasyon (DAB, x200)



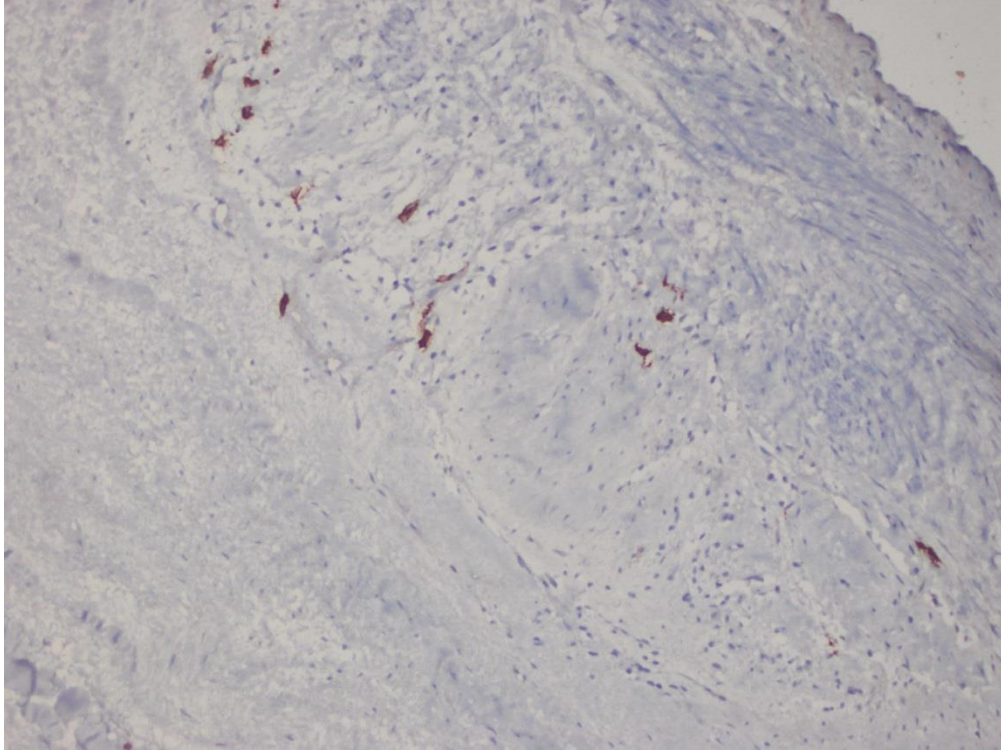
**Resim VIII:** CD20 (+) lenfositlerden oluşan yangısal infiltrasyon (DAB, x100)



**Resim IX:** CD3 (+)/CD4 (+) lenfositlerden oluşan yangısal infiltrasyon (DAB, x100)



**Resim X:** CD3 (+)/CD8 (+) lenfositlerden oluşan yangısal infiltrasyon (DAB, x100)



**Resim XI:** CD138 (+) boyanan ılımlı plazma hücre infiltrasyonu (DAB, x100)

### III. BULGULAR

Elde edilen kapakçıkların patolojik incelenmesi sonucunda ortaya çıkan veriler Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3 – Aort Kapakçıkların Patolojik Özellikleri**

KAPAKÇIK NO:	DEKALSİFİKASYON SÜRESİ (SAAT)	KALSİFİKASYON	FİBROZİS	YANGI
1.	1	1	3	1
2.	1	3	1	0
3.	1	2	2	1
4.	1	2	2	1
5.	12	3	2	1
6.	1	3	2	1
7.	1	3	2	1
8.	1	2	1	1
9.	12	3	2	1
10.	1	1	1	2
11.	12	1	2	2
12.	1	2	2	1
13.	12	1	2	1
14.	1	1	1	2
15.	1	2	2	1
16.	1	1	3	1
17.	1	3	3	0
18.	1	2	2	1
19.	1	3	2	1
20.	1	3	3	0
21.	1	1	2	1
22.	1	3	3	1
23.	1	3	3	1
24.	1	1	2	1
25.	12	2	3	0
26.	1	3	2	1
27.	1	3	2	1
28.	12	3	3	0
29.	1	1	1	1

30.	1	1	1	1
31.	1	1	2	1
32.	12	3	2	2
33.	12	2	3	1
34.	1	3	3	0
35.	1	3	3	1
36.	1	3	3	1
37.	1	3	3	1
38.	12	3	3	0
39.	1	2	2	1
40.	12	3	3	1
41.	12	3	3	1
42.	1	3	3	1
43.	1	3	3	0
44.	12	3	3	0
45.	1	3	3	1
46.	12	1	3	1
47.	1	3	2	1
48.	1	1	2	1
49.	1	3	2	1
50.	12	1	2	2
51.	1	3	2	1
52.	12	3	3	0
53.	1	3	1	1
54.	12	3	2	3
55.	1	3	2	1
56.	1	3	3	1
57.	12	2	2	1
58.	1	3	3	1
59.	12	3	1	3
60.	12	1	3	0



Öncelikle kapakçıkların kalsifikasyon, fibrozis ve yangı derecelerine ilişkin elde edilen sonuçların dağılımları tablolar şeklinde özetlenmiştir.

**Tablo 4. Kalsifikasyon Derecesi**

Değer	Frekans	%	Kümülatif %
1	15	25	25
2	10	16,7	41,7
3	35	58,3	100
Toplam	60	100	

**Tablo 5. Fibrozis Derecesi**

Değer	Frekans	%	Kümülatif %
1	8	13,3	13,3
2	27	45,0	58,3
3	25	41,7	100,0
Toplam	60	100	

**Tablo 6. Yangı Derecesi**

Değer	Frekans	%	Kümülatif %
0	11	18,3	18,3
1	42	70,0	88,3
2	6	10,0	98,3
3	1	1,7	100,0
Toplam	60	100	

Daha sonra bu üç özelliğe ilişkin verilerin kapakçıkların tipine göre dağılımları çapraz tablolar aracılığıyla incelenmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 7. Kapakçık Tiplerine Göre Kalsifikasyon Derecelerine İlişkin Çapraz Tablolar**

		Kalsifikasyon Derecesi			Toplam
		1	2	3	
<b>Sağ-koroner</b>	Frekans	6	2	12	20
	%	30,00%	10,00%	60,00%	100,00%
<b>Sol-koroner</b>	Frekans	8	4	8	20
	%	40,00%	20,00%	40,00%	100,00%
<b>Non-koroner</b>	Frekans	1	4	15	20
	%	5,00%	20,00%	75,00%	100,00%
<b>Toplam</b>	Frekans	15	10	35	60
	%	25,00%	16,70%	58,30%	100,00%

**Tablo 8. Kapakçık Tiplerine Göre Fibrozis Derecelerine İlişkin Çapraz Tablolar**

		Fibrozis Derecesi			Toplam
		1	2	3	
<b>Sağ-koroner</b>	Frekans	2	8	10	20
	%	10,00%	40,00%	50,00%	100,00%
<b>Sol-koroner</b>	Frekans	5	10	5	20
	%	25,00%	50,00%	25,00%	100,00%
<b>Non-koroner</b>	Frekans	1	9	10	20
	%	5,00%	45,00%	50,00%	100,00%
<b>Toplam</b>	Frekans	8	27	25	60
	%	13,30%	45,00%	41,70%	100,00%

**Tablo 9. Kapakçık Tiplerine Göre Yangı Derecelerine İlişkin Çapraz Tablolar**

		Yangı Derecesi				Toplam
		0	1	2	3	
Sağ-koroner	Frekans	5	13	2	0	20
	%	25,00%	65,00%	10,00%	,0%	100,00%
Sol-koroner	Frekans	1	17	2	0	20
	%	5,00%	85,00%	10,00%	,0%	100,00%
Non-koroner	Frekans	5	12	2	1	20
	%	25,00%	60,00%	10,00%	5,00%	100,00%
Toplam	Frekans	11	42	6	1	60
	%	18,30%	70,00%	10,00%	1,70%	100,00%

Kapakçıkların yangısal infiltrasyonuna ilişkin karşılaştırma ve analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmadığı için immünohistokimyasal belirleyiciler ile ayrıca istatistiksel analiz yapılmasına gerek duyulmamıştır.

### Sağ-koroner ve Sol-koroner kapakçıkların özellikler bazında karşılaştırılması

Öncelikle Sağ-koroner ve Sol-koroner kapakçıklar 3 özellik bazında karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. Kalsifikasyon derecesine ilişkin z değeri -1,069 ve anlamlılık değeri 0,285, fibrozis derecesine ilişkin z değeri ise -1,759 ve anlamlılık değeri 0,079 iken, yangı derecesine ilişkin z değeri ise -1,285 ve anlamlılık değeri 0,199 olarak saptanmıştır. Olasılık değeri (p) 0,05'ten büyüktür. Bu nedenle elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. İki kapakçık tipi arasında bu özellikler bağlamında farklılık bulunmamaktadır.

**Tablo 10. Sağ-koroner ve Sol-koroner Kapakçıkların Özellikler Bazında Karşılaştırılmasına Yönelik Mann Whitney U Testi Sonuçları**

	<b>Kalsifikasyon Derecesi</b>	<b>Fibrozis Derecesi</b>	<b>Yangı Derecesi</b>
Mann-Whitney U	164	140	164
Wilcoxon W	374	350	374
Z	-1,069	-1,759	-1,285
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	<b>0,285</b>	<b>0,079</b>	<b>0,199</b>
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,341(a)	,108(a)	,341(a)

### **Sağ-koroner ve Non-koroner kapakçıkların özellikler bazında karşılaştırılması**

Sağ-koroner ve Non-koroner kapakçıklar da 3 özellik bazında karşılaştırılmıştır. Kalsifikasyon derecesine ilişkin z değeri -1,341 ve anlamlılık değeri 0,180, fibrozis derecesine ilişkin z değeri ise -0,151 ve anlamlılık değeri 0,880 iken, yangı derecesine ilişkin z değeri ise -0,267 ve anlamlılık değeri 0,789 olarak saptanmıştır. Her üç özellik için de olasılık değerinin (p) 0,05'ten büyük olduğu ve buna bağlı olarak elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. İki kapak tipi arasında bu özellikler bağlamında farklılık bulunmadığı saptanmıştır.

**Tablo 11. Sağ-koroner ve Non-koroner Kapakçıkların Özellikler Bazında Karşılaştırılmasına Yönelik Mann Whitney U Testi Sonuçları**

	<b>Kalsifikasyon Derecesi</b>	<b>Fibrozis Derecesi</b>	<b>Yangı Derecesi</b>
Mann-Whitney U	159,000	195,000	191,500
Wilcoxon W	369,000	405,000	401,500
Z	-1,341	-,151	-,267
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	<b>,180</b>	<b>,880</b>	<b>,789</b>
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,277(a)	,904(a)	,820(a)

### **Sol-koroner ve Non-koroner kapakçıkların özellikler bazında karşılaştırılması**

Son olarak da Sol-koroner ve Non-koroner kapakçıklar 3 özellik bazında karşılaştırılmıştır. Kalsifikasyon derecesine ilişkin z değeri -2,555 ve anlamlılık değeri 0,011, fibrozis derecesine ilişkin z değeri ise -1,995 ve anlamlılık değeri 0,046 iken, yangı derecesine ilişkin z değeri ise -0,880 ve anlamlılık değeri 0,379 olarak saptanmıştır. Kalsifikasyon ve fibrozis dereceleri anlamında olasılık değerinin (p) 0,05'ten küçük olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda Sol-koroner ve Non-koroner kapakçıklar arasında kalsifikasyon derecesi ve fibrozis derecesi anlamında farklılıklar olduğu söylenebilir.

**Tablo 12. Sol-koroner ve Non-koroner Kapakçıkların Özellikler Bazında Karşılaştırılmasına Yönelik Mann Whitney U Testi Sonuçları**

	<b>Kalsifikasyon Derecesi</b>	<b>Fibrozis Derecesi</b>	<b>Yangı Derecesi</b>
Mann-Whitney U	116,000	132,500	174,500
Wilcoxon W	326,000	342,500	384,500
Z	-2,555	-1,995	-,880
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	<b>,011</b>	<b>,046</b>	<b>,379</b>
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,023(a)	,068(a)	,495(a)

#### IV. TARTIŞMA

Kalsifik aort stenozu, batı dünyasında kapak hastalıklarının en önde gelen sınıfını oluşturur ve önemli bir sağlık sistemi sorunudur. Geçtiğimiz 10 yılda literatürde yer alan bazı ülkelerde yapılan aort kapak replasman cerrahi sayısı ikiye katlanmıştır. Artan yaşlı popülasyonuna bakılarak, aort stenozu olgularının; önümüzdeki 20 yıl içerisinde tekrar ikiye katlanacağı ön görülmektedir (55).

Aort stenozu, aort kapağın progresif daralması sonucunda sol ventrikül ard-yükünün artmasıyla karakterizedir. Artan basınç yükü karşısında miyositler büyüyerek hipertrofik bir süreç başlatır, ancak ilk etapta duvar stresini azaltan bu durumun daha sonraları yetersiz kaldığı görülür. Aort stenozlu hastalarda hastalığın progresyonuna bağlı semptomların ortaya çıkması, aksi etkilerin gözlenmesi ve cerrahi gereksinimi kapaktaki daralmaya ve buna bağlı gelişen sol ventrikül hipertrofisine bağlıdır (56,57).

Kalsifik aort stenozunda kapakçıklar progresif olarak kalınlaşır, fibrotik değişikliğe uğrar ve kalsifiye olur. Bunun sonucunda kapakçıklarda sertleşme, hareketinde azalma ve romatizmal kapak hastalıklarında gelişen füzyonun aksine kapak açıklığında daralma görülür. Tarihsel olarak kalsifik aort stenozuna, uzun süre kullanım sonrası aşınma ve yaşa bağlı dejenerasyonun neden olduğu düşünülmüştür. Ancak yakın zamanda ortaya çıkan kanıtlar aort stenozunun biyokimyasal, humoral ve genetik faktörlerin yer aldığı aktif yangı sonucunda oluştuğunu göstermektedir.

Endotelial hasar veya endotel bütünlüğünün bozulması, lipidlerin valvüler endoteli penetre ederek yangının olduğu alanlarda birikmesine neden olabilir (58,59). LDL ve lipoprotein A'nın da içinde bulunduğu aterogenezle ilişkili olduğu düşünülen lipidler erken aort kapak lezyonlarında da görülür (58) ve oksidatif modifikasyona uğrar (59). Bu oksidize olan lipoproteinler yüksek oranda sitotoksiktir ve yoğun yangıyı uyarıcı etkilerinden dolayı mineralizasyona neden olur (60).

Endotelyal hasar ve lipid birikimi kombinasyonu kapak içerisinde yangıyı tetikler. Adezyon moleküllerinin ortaya çıkması endotele monositlerin göç etmesine ve makrofajlara dönüşümüne izin verir (61), bunun yanında T hücrelerden proinflamatuvar sitokinler olan TGF- $\beta$ -1 (62), TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$  (63) salınır. Bu yangısal hücre ve sitokinler, artan kapak sertleşmesine neden olan kalsifik ve fibrotik süreçleri uyarır ve oluşmasına neden olur.

Aort stenozunun yangısal temeli; aort stenozlu hastalarda artmış sistemik C reaktif protein düzeyleri (64), stenotik aort kapak kapakçıklarında artmış sıcaklık (65) ve daha yakın zamanda pozitron emisyon tomografisi ile bilgisayarlı tomografinin birlikte kullanıldığı noninvaziv görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir. Flourine-18 florodeoksiglukoz, pozitron emisyon tomografisinde kullanılan bir ligandır. Yangının olduğu alanlarda makrofaj aktivitesini göstererek aortik ve karotis ateromlarında yangının ölçümünde kullanılır (66). Yakın zamanda Flourine-18 florodeoksiglukoz seviyelerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aort stenozlu hastalarda artmış olduğu ve artan kapak sertleşmesine bağlı olarak aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (67).

Çalışmamızda karşılaştığımız aort kapakçıkları arasında yangısal açıdan belirgin farklılık olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda belirlediğimiz yangı seviyeleri (0, 1, 2, 3) arasında en sık görülenin kapakçıklar arasında %70 ile seviye 1 olduğu görülmüştür. Kapakçıklar arasında yangısal farklılık karşılaştırıldığında Sağ ve Sol-koroner ( $p=0,199$ ), Sol ve Non-koroner ( $p=0,379$ ), Sağ ve Non-koroner ( $p=0,789$ ) arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür. Bunun temel sebebinin yangısal patolojik bulguların aort stenozunun erken evrelerinde daha belirgin olması (21) gösterilebilir.

Stenotik aort kapağı, fibröz doku birikimi ve ekstrasellüler matriksin remodalizasyonu nedeniyle ileri derece kalınlaşmayla karakterizedir. Kapağın her 3 tabakasında çok miktarda fibroblast benzeri hücreler bulunur. Bu hücreler vimentin içerir ve genellikle kapak intersitisyel hücreleri olarak tanımlanırlar. Bu hücrelerin bir kısmı yangı sonucunda aktive olarak miyofibroblastlara dönüşür ve miyofibroblastların bu durumda görülen artmış fibrozisten sorumlu olduğuna inanılmaktadır (68). Bunun yanında yangısal hücrelerden ve miyofibroblastlardan salınan matriks metaloproteinazları,



kapak kapakçık matriksinin yeniden yapılandırılmasında önemli ve kompleks bir rol oynamaktadır (63,69).

Renin-anjotensin sisteminin bu fibrotik süreci modifiye ettiği düşünülmektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve Anjiotensin II'nin stenotik aort kapaklarda artmış olup, miyofibroblastlarda anjiotensin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (70).

Çalışmamızda belirlediğimiz fibrozis seviyeleri (1, 2, 3) arasında en sık görülenin kapakçıklar arasında %45 ile seviye 2 olduğu görülmüştür. Kapakçıklar arasında fibrozis karşılaştırıldığında Sağ ve Sol-koroner (p=0,079), Sağ ve Non-koroner (p=0,880) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülürken, Sol ve Non-koroner kapakçıklar arasında yapılan karşılaştırmada (p=0,046) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Non-koroner kapağın fibrozis açısından Sol-koroner kapaktan daha fazla etkileniyor olması bu çalışmada ortaya çıkan ilginç sonuçlardan bir tanesidir. Aort kapak tamir ve cerrahisinin her gün geliştiği bir ortamda kapakta oluşan patolojik değişikliklerin ortaya konması, hem cerrahi hem de medikal tedavinin geleceği açısından büyük önem arz etmektedir.

Kapak kalsifikasyonu aort stenozunda kilit bir rol oynar ve bilgisayarlı tomografi yardımıyla ölçülebilir. Kalsifikasyonun derecesi kapak sertliği (71), hastalık ilerlemesi (72), semptomların ve yan etkilerin oluşumu ile ilişkilidir (73). Ek olarak Paget hastalığı (74), osteoporoz (75), vitamin D polimorfizmi (76) ve hemodiyaliz (77) gibi mineral metabolizması bozukluklarının aort stenozu prevalansında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Diğer süreçler daha baskın olmasına rağmen, mikroskopik kalsifikasyon alanları aort stenozunun erken dönemlerinde özellikle lipid birikiminin olduğu bölgelerde görülebilir. Hastaların 1/6'sında kalsifikasyon sürecinin hızlanması sonucu hemodinamik obstrüksiyon gelişmesiyle beraber kapak stenotik hal alır (78). Bu progresyonun miyofibroblastların Wnt3-Lrp5- $\beta$  katenin sinyal yolu (79), OPG/RANK/RANKL yolu (80) ve Runx/NOTCH-1 sinyal yolları (81) ile osteoblastlara farklılaşması ile ilerlediği düşünülmektedir. Osteoblastlar yüksek oranda regüle edilen bir mekanizma

ile lokal olarak kemik yapımında rol alan osteopontin, osteokalsin, kemik sialoproteini ve kemik morfojenik protein 2 gibi faktörlerin salınımı yardımıyla kalsifikasyonu koordine ederek yeni kemik oluşumuna neden olur (82-85). Bunun yanında kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin A seviyesi aort stenozlu hastalarda azalmıştır (86).

Aort stenozunun erken dönemlerinde kalsifikasyon; kemiksi matriks kollajenin üzerine birikmiş hidroksiapatid kristalleri, osteopontin ve diğer kemik matriks proteinlerinden meydana gelen nodüller şeklinde görülür (83,84,87). Aort stenozunun ilerleyen safhalarında kalsifikasyonun remodelizasyonu oluşarak finalde; lamellar kemik, mikrofraktürler ve hemotopoetik doku oluşumu kapak üzerinde tanımlanır hal alır (84).

Çalışmamızda belirlediğimiz kalsifikasyon seviyeleri (1, 2, 3) arasında en sık görülenin kapakçıklar arasında %58,3 ile seviye 3 olduğu görülmüştür. Kapakçıklar arasında kalsifikasyon karşılaştırıldığında Sağ ve Sol-koroner ( $p=0,28$ ), Sağ ve Non-koroner ( $p=0,18$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülürken, Sol ve Non-koroner kapakçıklar arasında yapılan karşılaştırmada ( $p=0,011$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Non-koroner kapağın kalsifikasyon açısından Sol-koroner kapaktan daha fazla etkileniyor olması bu çalışmada belirlediğimiz bir başka dikkat çekici sonuçtur. Aort kapak cerrahisi sırasında karşılaşılan en önemli güçlüklerin hemen hemen tamamı, kapakçıklar ve anulus düzeyinde gerçekleştirilen kapakçık eksizyonu sırasında mevcut kalsifikasyonların çıkardığı sorunlardan oluşmaktadır. Kalsifikasyonların sertlik derecesi ve yeri cerrahi esnasında ölümcül komplikasyonlara yol açabileceği gibi takılacak protezin çapının azalmasına da yol açabilmektedir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar, aort kapak cerrahisinin gelişimine katkıda bulunacaktır.

Aort stenozunda en çok etkilenen kapakçığın Non-koroner kapakçık olduğu bilinmektedir. Ancak literatürde bu bilgiyi destekleyecek ve bu kalsifikasyonun derecesini diğer kapakçıklarla karşılaştıran bilginiz dahilinde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmada elde edilen bilgiler ışığında Non-koroner kapakçıkların Sol-koroner kapakçıklara göre

istatistiksel olarak anlamlı bir derecede yüksek kalsifikasyona maruz kaldıkları bilgisi desteklenmektedir. Non-koroner ve Sağ-koroner kapakçıklar arasında kalsifikasyon açısından farklılık olmaması ise elde edilen yeni bir bulgu sayılabilir. Çalışma sonuçlarına göre her ne kadar Non-koroner kapakçık kalsifikasyon toplam skoru daha yüksek olsa da iki kapakçık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bütün bu bulgular hep birlikte ele alındığında kalsifikasyon açısından yapılacak sıralama Non-koroner, Sağ-koroner, Sol-koroner şeklinde gerçekleşmektedir denilebilir. Bu önerme cerrahisi planlanan tüm kapaklara uygulanması mümkün olmamakla beraber operasyon öncesi yapılan ekokardiyografi ve bilgisayarlı tomografi bulgularıyla birlikte ameliyat öncesi planlamada kullanılabilme ihtimali taşımaktadır.

Son yıllarda ileri yaş dejeneratif aort stenozunda sıklıkla tercih edilen transapikal, transfemoral aortik kapak implantasyon (TAVI) tekniklerinde paravalvüler kaçığın araştırıldığı bir çalışmada; preoperatif transözefajial ekokardiyografi sonucunda, Non-koroner kapakçığın bizim çalışmamızda da saptandığı üzere en yüksek kalsifikasyon skoruna sahip olduğu ve postoperatif paravalvüler kaçığın en sık bu bölgede bulunduğu gösterilmiştir (88). Çalışmamızda çıkan sonuçlar, bu minimal invaziv girişimde karşılaşılan bu problemin etiyolojisinin ortaya konmasında rol oynayabilir. Ayrıca popüleritesi giderek artan aort kapak tamir yöntemlerinin gelişmesine katkıda bulunacak yeni bir bilgi izlenimi vermektedir.

## V. SONUÇ

Dejeneratif aort stenozundan aort kapakçıkları farklı etkilenmektedir. Bu sonucu ortaya çıkaran mekanizmalar bunların patolojik ve biyokimyasal nedenleri henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. İnsan ömrünün uzaması ve yaşlı popülasyonunun artması dejeneratif aort stenozunun ilerleyen yıllarda giderek artan ciddi bir sağlık problemi olmasına yol açacaktır. Bu nedenle kapakçıklardaki farklılıkları ortaya koyan ileri patolojik ve biyokimyasal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kalsifikasyon, yangı ve fibrozis düzeylerinin aort kapakçıkları üzerinde etkisinin ölçüldüğü çalışmamızda, veriler Sol ve Non-koroner kapakçıklar arasında fibrozis ve kalsifikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermiştir. Bu farkın pratik açıdan önemi konusunda henüz kesin veriler bulunmamaktadır. Çalışmanın örnek sayısının 20 hastadan oluşması sonuçların genellenmesi konusunda sorun oluşturmakla beraber bulgularımızın uzun dönemde aort stenozuna cerrahi ve medikal yaklaşımda önem arz edeceği düşüncesindeyiz.

## VI. ÖZET

Aort kapağı kalsifik stenozuna neden olan patofizyolojik süreçler halen tam olarak belirlenememiştir ve henüz hastalığın sürecini etkileyecek efektif medikal tedavi bulunmamaktadır. Çalışmamızda, Celal Bayar Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde Aort Stenozu nedeniyle uygulanan aort kapak replasmanı olgularından çıkarılan kapak materyalleri kullanılarak, Dejeneratif Aort Stenozu'nun değişik kapakçıklar üzerindeki etkisinin patolojik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Çıkarılan kapak Sol-koroner, Sağ-koroner ve Non-koroner kapakçık olarak ayrıldı. Sonrasında %10 tamponlu formalin solusyonu içerisinde sabitlendi. Toplam kapak sayısı 20, kapakçık sayısı 60'ı bulunduğu kapakçıklar karışık olarak 1'den 60'a dek numaralandırılarak patoloji laboratuvarına gönderildi. Cerrahi klinik hangi numaranın hangi kapağı tanımladığını bilirken, patoloji kliniği kör kaldı. Preparatlardan rotary mikrotom aracılığı ile 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı ve bu kesitler deparafinizasyon ve rehidratasyon çalışmalarından sonra hematoksilin& eosin (H&E) ve Van Gieson boyalarıyla boyandı. H&E ile boyanan kesitler konusunda uzman bir patoloğ tarafından kör olarak standart ışık mikroskopunda incelenerek kalsifikasyon, fibrozis ve yangısal infiltrasyon açısından değerlendirildi. Kapakçıklar Sağ-Sol, Sağ-Non ve Sol-Non-koroner eşlemeleri şeklinde birbirleriyle karşılaştırıldı.

Yapılan değerlendirme sonucunda yangısal açıdan Sağ-Sol, Sağ-Non ve Sol-Non-koroner kapakçıklar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi (p değerleri sırasıyla 0,199, 0,789, 0,379). Fibrozis açısından yapılan incelemede; Sağ-Sol ve Sağ-Non-koroner kapakçıklar arasında fark saptanmazken (p değerleri sırasıyla 0,079, 0,880), Sol-Non-koroner kapakçıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,046). Kalsifikasyon açısından yapılan incelemede ise; Sağ-Sol ve Sağ-Non-koroner kapakçıklar arasında fark saptanmazken (p değerleri sırasıyla 0,285, 0,180), Sol-Non-koroner kapakçıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,011).

Kalsifik aort stenozunda kapakçıklar arası patolojik farklılıklar literatürde nadir yer alan bir konu olmakla beraber, gelişen cerrahi ve medikal tedavi yaklaşımlarına ileride ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Aort Stenozu, Kalsifikasyon, Fibrozis, Yangı

## VII. SUMMARY

Pathophysiological processes that initiate calcific aortic stenosis are still undefined and there are no currently available treatments that effect disease progression. The aim of this study was to evaluate pathologically, aortic valve cusps of patients with AS who went through aortic valve replacement in Celal Bayar University, Department of Cardiovascular Surgery.

Removed aortic valves were separated into left-coronary, right-coronary and non-coronary cusps and stabilized in %10 formalin solution. When 60 cusps were obtained from 20 aortic valves, the specimens were numbered 1-60 and sent to the pathology laboratory. Pathology department was blinded while the surgery department knew the source of the cusps. 5 mm thick sections were taken from the specimens by rotary microtom and stained with Hematoxylin & Eosin (H&E) and Van Gieson stains. H&E stained slides were examined with standard light microscope for calcification, fibrosis and inflammation by a blinded pathology specialist. Cusps were compared with each other as Right-Left, Right-Non and Left-Non coronaries.

As a result of this comparison there was no statistically significant difference in terms of inflammation between Left-Right, Right-Non and Left-Non Coronary cusps (p values were 0.199, 0.789, 0.379 respectively). In terms of fibrosis comparison of Left-Right and Right-Non coronary cusps did not show any statistically significant difference (p values were 0.079, 0.880 respectively) while Left-Non coronary cusp comparison showed statistically significant difference (p=0.046). In terms of calcification comparison of Left-Right and Right-Non coronary cusps did not show any statistically significant difference (p values were 0.285, 0.180 respectively) while Left-Non coronary cusp comparison showed statistically significant difference (p=0.011).

Although pathological difference between aortic cusps rarely take part in current literature, we believe that it may supply some new information to medical and surgical treatment of calcific aortic stenosis.

Key words: Aortic Stenosis, Calcification, Fibrosis, Inflammation



## VIII. KAYNAKÇA

1. L Wallby, B Janerot-Sjöberg, T Steffensen, M Broqvist. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparison descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002; 88:348-351
2. Ivo Steiner, Lukas Krbal, Thomas Rozkos, Jan Harrer, Jan Laco. Calcific aortic valve stenosis: Immunohistochemical analysis of inflammatory infiltrate. *Pathology-Research and Practise* 2012; 208:231-234
3. Emile R. Mohler III, MD. Mechanism of Aortic valve Calcification. *The American Journal of Cardiology* 2004; 94:1396-1402
4. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in non-rheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1218-22
5. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90:844-53
6. H. Kayabalı, G. Şatıroğlu, M. Taşyürekli. *İnsan Embriyolojisi*: 1992; 105-6
7. Edwards WD. *Anatomy of the Cardiovascular System: Clinical Medicine, Vol 6*. Philadelphia: Harper & Raw 1984; 1-24
8. Anderson RH, Devine WA, Ho SY, et al. The myth of aortic annulus: The anatomy of the subaortik outflow tract. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:640-646.
9. Edwards WD. *Applied Anatomy of the Heart*. In: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al, eds. *Cardiology Fundamentals and Practice*, 2nd ed: Vol 1. St. Louis: Mosby-Year Book 1991; 47-112
10. Stewart W. Intraoperative echocardiography. In: Topol EJ, ed. *Textbook of ,Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-raven; 1998; 1497-1525
11. Seward J. Transesophageal echocardiographic anatomy. In: Freeman W, Seward J, Khandheria B, Tajik AJ, eds. *Transesophageal Echocardiography*. Boston: Little, Brown; 1994; 55-101

12. Otto CM. Aortic Stenosis. Clinical Evaluation and optimal timing of surgery. *Cardiol Clin*. 1998; 16(3):353
13. Moller JH, Nakib A, Elliott RS, Edwards JE. Symptomatic congenital aortic stenosis in the first year of the life. *J. Pediatr* 1966; 69:728-734
14. Vesely I. The role of elastin in aortic valve leaflets. *J Biomech* 1998; 31: 115-123
15. Kırallı K, Tuncer A. Aort Darlığı. In: Paç M, Akçevit A, Aka SA, Büket S, Sarioğlu T, Kalp ve Damar cerrahisi Ankara: Nobel Tıp; 2004; 552-5
16. Gnyaneshwar R, Kumar RK, Balakrishnan KR. Dynamik analysis of the aortic valve using a finite element model. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1122-1129
17. Otto CM: Aortic stenosis; clinical evaluation and optimal timing of surgery. *Cardiol Clin* 1998; 16:354
18. Epperlein S, Mohr-Kahaly S, Erbel R, et al: Aorta and aortic valve morphologies predisposing to aortic dissection: an in vivo assessment with transoesophageal echocardiography. *Eur Heart J* 1994; 15:1520.
19. Passik CS, Ackerman DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathological study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:119-123
20. Olsson N, Dalsgaard C-J, Haegerstrand A, et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in rheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll cardiol* 1994; 23:1162-1170
21. Otto CM, Knusisto J, Reichenbach D, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: Historical and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90:844-853
22. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswani V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis* 1984; 37:407-415
23. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; 82:953-956

24. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: A complication of chronic uraemia. *Nephron* 1987; 47:119-122
25. Dereymaeker L, Van Parijs G, Bayart M, et al. Ochronosis and alkaptonuria: Report of a new case with calcified aortic valve stenosis. *Acta Cardiol* 1990; 45:87-92
26. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987; 31:91-98
27. Roberts WC. The structural basis of abnormal cardiac function: A look at coronary, hypertensive, valvular, idiopathic myocardial, and pericardial heart disease. In: Levine JJ, ed. *Clinical cardiovascular Physiology*. New York: Grune & Stratton; 1976
28. Stewart BF, Siskovick P, Lind B, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29:630-634
29. Kennedy JW, Twiss RD, Blackmon JR, Dodge HT. Quantitative angiography:III. Relationships of left ventricular pressure, volume and mass in aortic valve disease. *Circulation* 1968; 38:838-845
30. Bertrand MD, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Coronary sinus blood flow at rest and during isometric exercise in patients with aortic valve disease: Mechanism of angina pectoris in presence of normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1981; 47:199-205
31. Bonow RO. Left ventricular structure and function in aortic valve disease. *Circulation* 1989; 79:966-969
32. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, et al. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate and later after aortic valve replacement. *Circulation* 1989; 79:744-755
33. Pantley G, Morton MJ, Rahimtoola SH. Effects of successful, uncomplicated valve replacement on ventricular hypertrophy, volume and performance in aortic stenosis and aortic incompetence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75:383-391
34. Hess OM, Ritter M, Schneider J, et al. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after replacement. *Circulation* 1984; 69:855-865

35. Murakami T, Hess O, Gage J, et al. Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1986; 73:1162-1174
36. Dineen E, Brent BN. Aortic valve stenosis: Comparison of patients to those without chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57:419-422
37. Fifer MA, Borow KM, Colan SD, Lorell BH. Early diastolic left ventricular in children and adults with aortic stenosis. *J Am Cardiol* 1985; 5:1147-1154
38. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1993; 87(suppl IV):73-76
39. Braunwald E, Frahm CJ. Studies on the Starling's law of the heart. IV: Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation* 1961; 24:633-642
40. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86:1099-1107
41. Braunwald E. Valvular Heart disease. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1992; 1007-1077
42. Vinten-Johansen J, Weis HR. Oxygen consumption in subepicardial and subendocardial regions of the canine left ventricle- The effect of experimental acute valvular aortic stenosis. *Circ Res* 1980; 46:139-145
43. Marcus ML, Doty DB, Horatzka LF, et al. Decreased coronary reserve: A mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982; 307:1362-1366
44. Assi ER, Tak T. Assessment of valvular heart disease. Why echocardiography is an essential component. *Postgrad Med*. 1998; 104(6):99
45. Roberts WC: Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1005
46. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1486
47. Blitz LR, Gorman M, Herrmann HC: Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients. *Am J Cardiol* 1998; 81: 358

48. Braunwald E: Aortic valve replacement: An update at the turn of millenium. *Eur Heartr J* 2000; 21: 1032-1033
49. Kırallı K, Tuncer A. Aort Darlığı. In: Paç M, Akçevit A, Aka SA, Büket S, Sarıoğlu T, Kalp ve Damar cerrahisi Ankara: Nobel Tıp; 2004; 551-85
50. *Cardiac Surgery in the Adult*. Mcgraw Hill. New York: 2008; 825-841
51. Telli A, İslamoğlu F, Uç H. Aort Kapak Hastalıkları ve Cerrahisi In: Kalp ve Damar Cerrahisi; Enver Duran, Edirne: Habitat Yayıncılık 2004: 1183-92
52. Kaan Kırallı Aort Kapak Fiziopatolojisi Seminerleri; [www.istanbulsaglik.gov.tr](http://www.istanbulsaglik.gov.tr)
53. *Cardiac Surgery*. Kirklin/Barratt-Boyes. Third edition, Saunders:2003; 611-612
54. *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Lippincott Williams&Wilkins 2007; 410-423
55. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a populationbasedstudy. *Lancet* 2006; 368:1005–11
56. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosisduring prolonged follow-up. *Circulation* 2005; 111:3290 –5
57. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severeaortic stenosis. *Heart* 2011; 97:301–7
58. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, AlpersCE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:523–32
59. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1218 –22
60. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A

- possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:680 –7
61. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2257– 62
62. Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER III, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:457– 65
63. Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER III, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:457– 65
64. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1078–82
65. Toutouzas K, Drakopoulou M, Synetos A, et al. In vivo aortic valve thermal heterogeneity in patients with nonrheumatic aortic valve stenosis: the first in vivo experience in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:758–63
66. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet* 2011; 378:1547–59
67. Dweck MR, Jones C, Joshi NV, et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2012; 125:76–86
68. Liu AC, Joag VR, Gotlieb AI. The emerging role of valve interstitial cell phenotypes in regulating heart valve pathobiology. *Am J Pathol* 2007; 171:1407–18
69. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14:80 –7

70. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106:2224–30
71. Cowell SJ, Newby DE, Burton J, et al. Aortic valve calcification on computed tomography predicts the severity of aortic stenosis. *Clin Radiol* 2003; 58:712–6
72. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R. Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study. *Eur Heart J* 1991; 12:10–4
73. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343:611–7
74. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; 82:953–6
75. Aksoy Y, Yagmur C, Tekin GO, et al. Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis* 2005; 16:379–83
76. Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001; 85:635–8
77. Urena P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guedon-Rapoud C, Petrover M. Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999; 20: 217–25
78. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002; 162:2345–7
79. Caira FC, Stock SR, Gleason TG, et al. Human degenerative valvular disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1707–12
80. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36:57–66

81. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437:270–4
82. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 107:2181–4
83. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92:2163–8
84. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103:1522–8
85. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Expression of bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-2 in calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2004; 13:560–6
86. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007; 115:2533–9
87. Mohler ER III, Adam LP, McClelland P, Graham L, Hathaway DR. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:547–52
88. Wendt D1, Plicht B, Kahlert P, Hartmann K, Al-Rashid F, Price V, Konorza T, Erbel R, Jakob H, Thielmann M. A novel calcium scoring system accurately predicts likelihood and location of post-TAVI paravalvular leak. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014 Jun; 55(3):423-33. Epub 2013 Nov; 5