T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SAÇ VE SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN AORT DARLIĞI ŞİDDETİ VE PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru ALTUNEL

KAYSERİ–2015



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

SAÇ VE SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN AORT DARLIĞI ŞİDDETİ VE PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru ALTUNEL

Danışman

Doç. Dr. Nihat KALAY

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2015-5924 kodlu proje ile desteklenmiştir

KAYSERİ–2015

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bana desteklerini esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdurrahman OĞUZHAN' a, başta Prof. Dr.Ali ERGİN olmak üzere bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez konumun belirlenmesinde ve hazırlanmasında vermiş olduğu destek için tez danışmanım, Doç. Dr. Nihat KALAY'a

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum bütün arkadaşlarıma ve kardiyoloji anabilim dalı çalışanlarına,

Yaşamım boyunca hep yanımda olan anneme babama ve kardeşlerime,

Desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Orhan ALTUNEL'e teşekkür ederim.

Dr.Ebru ALTUNEL

Eylül 2015, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1.AORT DARLIĞI 3
2.1.1.Aort Kapağının Anatomisi 3
2.1.2. Aort Kapağının Histolojisi 4
2.1.3.Aort Darlığı Etiyolojisi 6
2.1.4. Kalsifik (Dejeneratif) Aort Kapak Hastalığı (KAKH) Patogenezi 7
2.1.5.AD Fizyopatolojisi 10
2.1.6. Semptom ve bulgular 11
2.1.7. Aort Darlığının Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi 12
2.1.7.1. Aort Kapak Yapısı 13
2.1.7.2. Akım Velositesi ve Basınç Gradienti 13
2.1.7.3. Aort Kapak Alanı (AKA) 14
2.1.8. KAKH doğal seyri ve progresyonu 15
2.1.9.Tedavi 16
2.2. OKSİDATİF STRES 18
2.3. ESER ELEMENTLER 20
2.3.1.Bakır 20
2.3.2. Çinko 21
2.3.3.Demir 22
2.3.4.Krom 22
2.3.5.Manganez 22
2.3.6.Selenyum 23
3. GEREÇ ve YÖNTEM **25**

3.1 Çalışma Protokolü 25
3.2 Ekokardiyografi 26
3.3. Eser element ölçümü 27
3.4. İstatistiksel Analiz 27
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 38
5.1.Selenyum 40
5.2.Çinko 41
5.3.Bakır 43
5.4.Krom 44
5.5.Manganez 45
5.6.Demir 46
5.7.AD Risk Faktörleri ve Progresyonu 47
6. ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI 50
7. SONUÇLAR 51
8. ÇALIŞMANIN OLASI KATKILARI 52
KAYNAKLAR 53

KISALTMALAR

ACE-i	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AD	Aort darlığı
AKA	Aort kapağı alanı
AKAi	Aort kapak alan indeksi
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin aminotransferaz
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
ARE	Antioksidan sorumlu element
AST	Aspartat aminotransferaz
CABG	Koroner Arter Bypas Cerrahisi
Cr	Krom
CRP	C reaktif protein
Cu	Bakır
CW	Continuous wave
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
Fe	Demir
Gag	Glukozamino glikan
GPx	Glutatyon peroksidaz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HDM	Hücre dışı matriks
HT	Hipertansiyon
İVSK	İnterventriküler septum kalınlığı

KAH	Koroner arter hastalığı
KAKH	Kalsifik aort kapağı hastalığı
KİMK	Karotis intima media kalınlığı
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
MMP	Matriks metalloproteinaz
Mn	Manganez
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO	Nitrik oksit
NQO-1	NAD(P) -kinon oksidoreduktaz 1
Nrf2	NF-E2-ilişkili faktör 2
PG	Proteoglikanlar
RNA	Ribonükleik asit
ROÜ	Reaktif oksijen ürünleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
Zn	Çinko

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Aort Darlığının Etyolojisi 6
Tablo 2. Hafif ve orta derece AD olan hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri 28
Tablo 3. Hafif ve orta derece AD olan hastaların ilaç kullanım öyküsü 29
Tablo 4. Hafif ve orta derece AD olan hastaların biyokimyasal parametreleri 29
Tablo 5. Hafif ve orta derece AD olan hastaların bazal ekokardiyografik ölçümleri 30
Tablo 6. Hafif ve orta derece AD olan hastaların serum eser element düzeyleri 31
Tablo 7. Hafif ve orta derece AD olan hastaların saç örneklerinde eser element düzeyleri 32
Tablo 8. Progresyon hızına göre hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri 33
Tablo 9. Progresyon hızına göre hastaların ilaç kullanım öyküsü 34
Tablo 10. Progresyon hızına göre hastaların biyokimyasal parametreleri 34
Tablo 11. Progresyon hızına göre hastaların ekokardiyografi verileri 35
Tablo 12. Progresyon hızına göre hastaların serum eser element düzeyleri 36
Tablo 13. Progresyon hızına göre hastaların saç örneklerinde eser element düzeyleri 37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Aort kapağının aortik taraftan görülen kapalı (A) ve açık (B) görüntüsü. 4
Şekil 2. Aort kapağın histolojik yapısı 5
Şekil 3. Kalsifik aort kapağın makroskopik görünümü. 7
Şekil 4. Aort kapak dejenerasyonu ve kalsifikasyonu 8
Şekil 5. Aort darlığında meydana gelen patofizyolojik değişiklikler 11
Şekil 6. Aortik kapağın iki ve üç boyutlu EKO görüntüleri 13
Şekil 7. Farklı derecede aort darlığı olan hastalarda aort kapaktan ölçülen akım velosite profilleri. 14
Şekil 8. Süreklilik denklemi ile AKA ölçümü 15
Şekil 9. Nitrik oksit/oksidatif stres ve aortik skleroz/stenoz ile ilişkisi 19
Şekil 10. Hafif ve orta derece AD olan hastalarda serum eser element düzeyleri 31
Şekil 11. Hafif ve orta derece AD olan hastaların saç örneklerinde eser element düzeyleri 32
Şekil 12. Progresyon hızına göre hastaların serum eser element düzeyleri 36
Şekil 13. Progresyon hızına göre hastaların saç örneklerinde eser element düzeyleri 37
Şekil 14. Kardiyotoksisitede serbest radikal hipotezi ve demir elementinin rolü 47

SAÇ VE SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN AORT DARLIĞI ŞİDDETİ VE PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Aort darlığı (AD) en sık görülen kalp kapak hastalığıdır ve progresyonunu yavaşlatacak etkin medikal tedavi yoktur. Yeni tedavi alternatifleri için AD patogenezinde ve progresyonunda etkili olan faktörlerin bilinmesi önemlidir. Bazı kardiyovasküler hastalıkların patogenezi saç ve serum eser element düzeylerinde değişiklik ile ilişkili bulunmuştur. Vücudumuzda, oksidan ve antioksidan birçok enzimin yapısına katılarak işlev görmesinde önemli roller üstlenen eser elementlerin AD şiddeti ve progresyonuna etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada kalsifik AD şiddeti ve progresyonu ile saç ve serum eser element değerleri arasınadaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya kalsifik AD olan 55 hasta dahil edildi. Hastalardan eser element ölçümü için saç ve serum örnekleri alındı. İlk ekardiyografi değerlendirmesine göre hafif ve orta derece AD olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol ekokardiyografi sonucuna göre ise yavaş progreyon gösteren grup (Grup 1) ve hızlı progresyon gösteren grup (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında saç ve serum eser element düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hafif AD olan grupta 33, orta derece AD olan grupta 22 hasta bulunmaktaydı. Hastaların demografik özelliklerini incelediğimizde iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Yapılan serum eser element analizinde hafif AD olan grupta krom seviyesi 0.38mg/L±0.33mg/L iken, orta derece AD olan grupta 0.67mg/L±0.41mg/L olarak bulundu. Hafif AD olan grupta krom seviyesi anlamlı olarak düşük saptandı($p<0.001$). Manganez düzeyi hafif AD olan grupta 0.15mg/L±0.20mg/L iken, orta derece AD olan grupta 0.31mg/L±0.27mg/L olarak tespit edildi. Orta derece AD olan grupta manganez seviyesi anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ($p=0.001$). Selenyum seviyesi hafif AD olan hasta grubunda 0.012 mg/L ± 0.006 mg/L iken orta dereceli AD olan hasta grubunda 0.009 mg/L ± 0.005 mg/L olarak izlendi. Hafif AD olan grupta selenyum seviyesi anlamlı olarak yüksek izlendi ($p=0.007$). Çinko düzeyi hafif AD olan grupta 1.17mg/L ± 0.76 mg/L, orta derece

AD olan grupta 0.58 mg/L ±0.65 mg/L saptandı. Hafif AD olan hastalarda çinko düzeyleri anlamalı oranda yüksek bulundu (p= 0.005). Saç eser elementlerinden bakır seviyesi hafif AD olan grupta 1.45±2.13 ppm iken, orta derece AD olan grupta 3.18±3.30 ppm idi. Hafif AD olan grupta saç bakır seviyesi anlamlı olarak düşük izlendi (p=0.032).

Yavaş progresyon görülen Grup 1'de 29, hızlı progresyon izlenen Grup 2'de 26 hasta bulunmaktaydı. Yapılan serum eser element analizinde Grup 1'de krom seviyesi 0.23 mg/L±0.21mg/L iken, Grup 2'de 0.77 mg/L±0.3 mg/L olarak bulundu. Grup 1'de krom seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.001). Manganez düzeyi Grup 1'de 0.19mg/L±0.07mg/L iken, Grup 2'de 0.42mg/L±0.18mg/L olarak tespit edildi. Grup 2'de manganez seviyesi anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0.001). Selenyum seviyesi Grup 1'de 0.19mg/L±0.07mg/L iken Grup 2'de 0.009mg/L±0.005mg/L olarak izlendi. Grup 1'de selenyum seviyesi anlamlı olarak yüksek olarak bulundu (p<0.001). Çinko değeri Grup 1'de 1.4mg/L±0.9mg/L, Grup'2 de 0.59mg/L±0.6mg/L saptandı. Grup 1'de çinko düzeyleri yüksek bulundu (p<0.001). Saç örneklerinde incelenen elementlerden bakır düzeyi Grup 1'de 1.78±1.61 ppm saptanırken Grup 2'de 3.35±2.70 ppm bulundu. (p<0.05) Saç bakır seviyesi Grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Saç bakır seviyeleri ile serum krom, manganez, çinko ve selenyum değerleri ile AD şiddeti ve progresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Eser element düzeyleri AD olan hastalarda progresyonu öngörmede bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: aort darlığı, progresyon, eser element, saç, serum

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM-HAIR TRACE ELEMENTS AND SEVERITY AND PROGRESSION OF AORTIC STENOSIS

ABSTRACT

Aim: Aortic stenosis (AS) is the most common heart valve disease and there is no effective medical treatment to slow its progression. To know the related factors to the pathogenesis and progression of AS is important for new treatment alternatives . The pathogenesis of some cardiovascular disease has been associated with changes in hair and serum levels of trace elements . The role of the trace elements that have pivotal role in the many of oxidant and antioxidant enzymes, on the severity and progression of the aortic stenosis has not been fully elucidated. In this study, we aimed to evaluate the association between severity and progression of the calcific AS and, hair and serum trace element levels.

Materials and methods: A total of fifty five patients with calcific AS were enrolled to the study. Blood and hair samples were obtained for the measurement of trace elements. According to first echocardiography, the study populations were divided in to two groups as mild AS or moderate AS. And according to control echocardiography the study populations were divided in to other two groups as with slow progression (Group 1) or with rapid progression (Group 2). Serum and hair trace elements were examined between groups.

Results: There were 33 patients in mild AS group and 22 patients in moderate AS group. Demographic characteristics did not statistically differ between groups. The elemental analysis of the serum levels, chromium level was 0.38mg/L ±0.33mg/L in mild AS group, while 0.67mg/L±0.41mg/L in moderate AS group. Chromium level was significantly higher in moderate AS group ($p<0.001$). Manganese level was determined as 0.15mg/L±0.20mg/L in mild AS group, while 0.31mg/L±0.27mg/L in moderate AS group.Manganese level was significantly higher in moderate AS group ($p=0.001$). With respect to selenium levels; in mild AS group selenium levels were significantly higher than in moderate AS group (0.012 mg/L±0.006 mg/L vs 0.009 mg/L±0.005 mg/L, $p=0.019$). Zinc level was 1.17mg/L±0.76mg/L in mild AS group, while 0.58 mg/L±0.65 mg/ in moderate AS group. Zinc level was higher in mild AS group.($p= 0.005$). The

elemental analysis of the hair levels, copper level was 1.45±2.13 ppm in mild AS group, while 3.18±3.30 ppm in moderate AS group. Copper level was significantly lower in mild AS group.(p=0.032)

There were 29 patients in slow progression group (Group 1) and 26 patients in rapid progression group (Group 2). The elemental analysis of the serum levels chromium level was 0.23 mg/L±0.21mg/L in Group 1, while 0.77 mg/L±0.3 mg/L in Group 2. Chromium level was significantly higher in Group 2 ($p<0.001$). Manganese level was determined as 0.19mg/L±0.07mg/L in Group 1, while 0.42mg/L±0.18mg/L in Group 2. Manganese level was significantly higher in Group 2.($p<0.001$) With respect to selenium levels; in Group 1 selenium levels were significantly higher than in Group 2 (0,19 mg/L ±0,07mg/L vs 0.009 mg/L ± 0.005 mg/L, $p<0.001$). Zinc level was in 1.4mg/L±0.9mg/L Group 1, while 0.59mg/L±0.6mg/L in Group 2. Zinc level was higher in Group1.($p= 0.005$). The elemental analysis of the hair levels, copper level was 1.78±1.61 ppm in Group 1, while 3.35±2.70 ppm in Group 2. Copper level was significantly higher in Group 2. ($p<0.05$)

Conclusion: Hair copper levels and serum chromium, manganese, zinc and selenium levels were significantly associated with severity and progression of aortic stenosis. Therefore, serum and hair trace element levels can be use as a biomarker for the detection of aortic stenosis progression.

Key words: aortic stenosis, progression,trace elements, hair, serum

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aort kapağı düzeyindeki sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu aort darlığı (AD) olarak tanımlanır. Aort darlığı kalp kapak hastalıkları içerisinde en sık görülendir ve yaşlı nüfusun artışı ile birlikte gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır.(1, 2) Valvüler aort darlığı; konjenital aort kapak anomalileri (biküspit, üniküspit), romatizmal kapak hastalığı ve aort kapağının dejeneratif kalsifikasyonu ile gelişebilir. Dejeneratif/kalsifik aort darlığı gelişmiş toplumlarda oldukça sık görülen bir hastalık olup, 65 yaş üstündeki kişilerde %21-26, 85 yaş üstündeki kişilerde ise %48 sıklıkta görülmektedir.(2, 3)

Normal bir aort kapağın açık iken alanı yaklaşık olarak 3-4 cm^2 dir. Genellikle hemodinamik bozukluklar aort kapak alanı (AKA) 1.0-1.2 cm^2 nin altına inmeden meydana gelmez.(4) AD yavaş progresyon gösteren bir hastalık olduğu için hastalar yıllarca asemptomatik kalabilir. Rutin yapılan muayenelerde ve diğer nedenler için yapılan ekokardiyografilerde tesadüfen tanı konan hasta sayısı çoktur. Hastaların prognozu, semptomlar geliştikten sonra cerrahi tedavi yapılmadığında oldukça kötüdür; bu sebeple semptomların başlangıcı, hastalığın gidişinde dönüm noktası sayılır. (5)

Aort darlığının progresyon hızı ve bunu etkileyen faktörlerin bilinmesi; gerek hangi hastaların ne sıklıkta değerlendirilmesi gerektiğini ve gerekse progresyon hızına etki eden kontrol edilebilir risk faktörleri varsa, bu faktörlere yönelik tedavi yaklaşımlarıyla ilerleme hızının yavaşlatılmasını sağlaması açısından önemlidir.

Dejeneratif/kalsifik aort darlığının gelişiminde ateroskleroz ile ortak olan bazı fizyopatolojik süreçler ortaya konmuştur. Proliferatif ve inflamatuvar değişiklikler, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, lipid birikimi, sitokinlerin artışı, fibrozis ve

kalsiyum artışı bu mekanizmalardandır. Ayrıca ateroskleroz gelişiminde kanıtlanmış risk faktörleri olan; erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit düzeylerinin yüksekliği; yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinin düşüklüğü gibi faktörlerin de AD gelişimi ve progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(6, 7)

Koroner arter hastalığında olduğu gibi dejeneratif aort darlığı patogenezinde de oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin artışı etkin rol oynar.(8) Organizmada normal metabolik süreçte belirli bir düzeyde serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Fakat, antioksidan mekanizmaların devreye girmesi ve oksidan/antioksidan dengenin optimal işleyişi ile hücresel hasar engellenmiş olur. Oksidan moleküllerin savunma mekanizmalarının karşılayamayacağı kadar artması ise hücresel hasar ile sonuçlanır.(9) Aluminyum, kurşun, civa, kadmiyum, kobalt gibi ağır metal iyonlarının serbest formlarda bulunması, oksidatif stresi indükleyerek hücresel düzeyde hasara sebep olur. Demir ve bakır gibi geçiş metal iyonları da canlı sistemde serbest radikal oluşturan güçlü birer oksidatif katalist olarak görev yapmaktadırlar. Selenyum, çinko, krom gibi bazı eser elementler ise serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde görev yapan enzimlerin yapısında ve aktifleşmesinde etkili olarak antioksidan rol oynarlar.(10) Yapılan bazı çalışmalarda aort kapak kalsifikasyonu olan hastalarda normal popülasyona göre eser element düzeylerinde farklılık olduğu gösterilmiştir. Fakat eser element düzeylerinin aort darlığı şiddeti ve progresyonu ile ilişkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmamızda; kalsifik aort darlığı olan hastalarda saç ve serum eser element düzeylerinin, aort darlığı şiddeti ve progresyonundaki öneminin belirlenmesi hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.AORT DARLIĞI

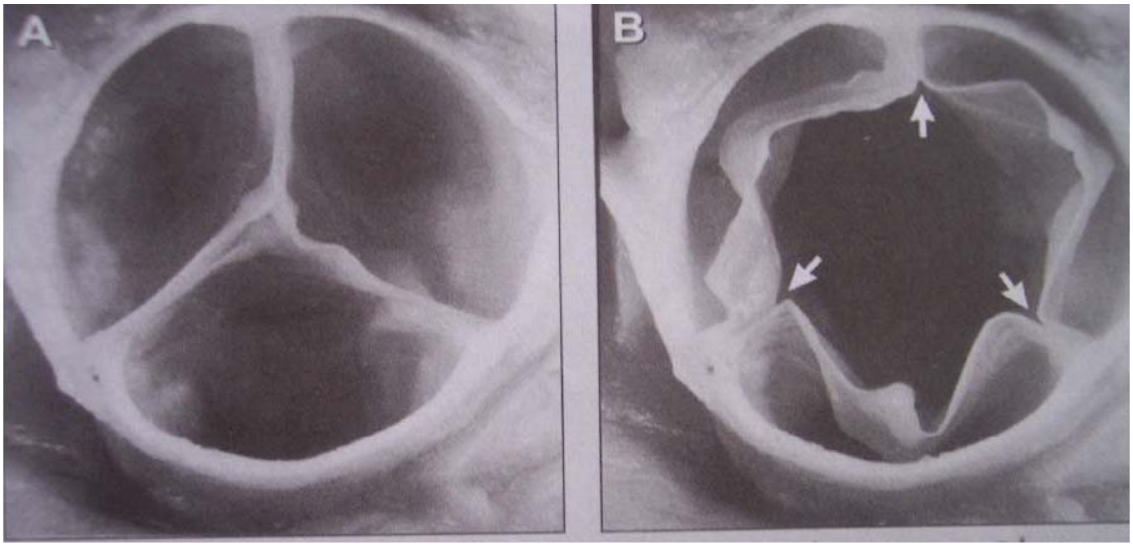
2.1.1.Aort Kapağının Anatomisi:

Aort kapağı anulus, kapakçıklar ve komissürler olmak üzere üç temel yapıdan oluşur. Mitral ve triküspit kapağın aksine her iki semilunar kapağın korda tendinea ya da papiller kas gibi tensor aparatusu yoktur. Komissürler kapakçıkların birleşim yerlerinde, uzun, tepecikli boşluklar oluşturur (**Şekil 1**). Sinotübüler bileşke (sinotubular junction) komissürlerle aynı düzeyde bulunur ve çıkan aortanın sinüs ve tübüler yapılarını birbirinden ayırır.(11) Kapakçıklar sinotübüler bileşkede aort duvarına tutunur. Koroner arterler, sinotübüler bileşkenin ya hemen altından ya da onun hizasından köken almaktadır.(12)

Aort kapakta; sağ, sol ve posterior (nonkoroner) olmak üzere yarım ay (semilunar) şeklinde üç adet kapakçık mevcuttur. İnsanların sadece %10'unda her üç kapakçık aynı büyüklükte, 2/3' ünde ise sağ ve posterior (nonkoroner) kapakçık sol kapakçıktan daha büyüktür.(13)

Sağ ve sol aort kapakçıkları arasında bulunan komissür, infundibüler septumu örter ve pulmoner eşdeğeri olan komissürle temas eder. Sağ ve posterior aortik kapakçıkları arasında bulunan komissür ise, membranöz septumu örter ve triküspid kapağın ön ve septal kapakçıkları arasındaki komissürle temas eder. Sol ve posterior kapakçıklar arasında bulunan komissürdeki intervalvüler fibroza, aort kapağı ve mitral kapağın ön kapakçığını birleştirir. Ön mitral kapakçık, sol dal ileti demeti ya da koroner ostiumun,

aort kapak replasmanında hasar görme riski vardır.(14) Aort kapağın tutulduğu enfektif endokarditde, anüler abseler komşu dokulara yayılarak; diğer kapakların endokarditine, septal tutulum yaparak ileti bozukluklarına, aortoatriyal, aortopulmoner arter ya da aortoventriküler fistüllere, perikardite ya da ölümcül hemoperikardiyuma sebep olabilir. (13)



Şekil 1. Aort kapağının aortik taraftan görülen kapalı (A) ve açık (B) görüntüsü. Semilunar kapaklar cep şeklindedir. Oklar üç komissürü göstermektedir (13).

2.1.2. Aort Kapağının Histolojisi

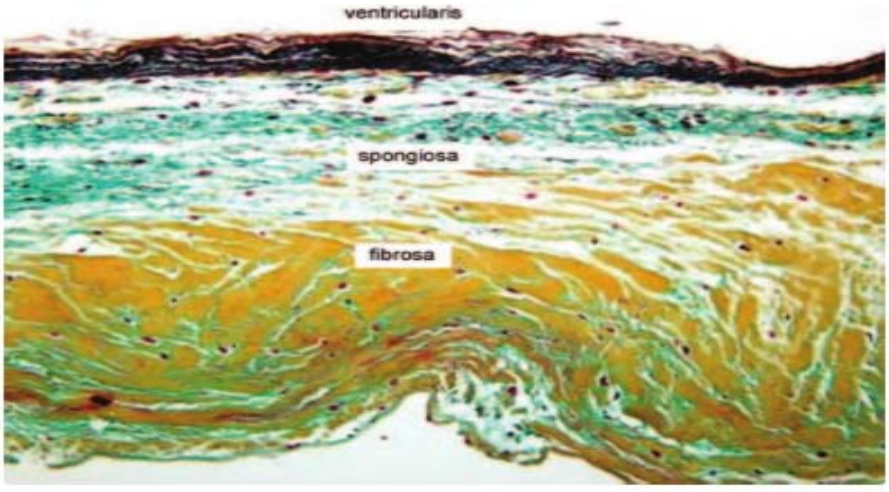
Aort kapağın ventrikül ve aortik yüzeyleri endotel ile kaplıdır. Endotel tabakalarının arasında fibröz, spongioz ve ventriküler olmak üzere üç tabaka daha mevcuttur (**Şekil 2**). Kapağın aortik yüzeyinde fibröz tabaka bulunur. Bu tabakada daha çok fibroblast ve kollajen lifler mevcut olup, bu lifler kapak kenarlarına paralel şekilde dizilim gösterir. Fibröz tabaka aort kapağın mekanik strese en fazla direnç gösterebilen tabakasıdır ve kapağın sertliğini sağlar. Aortik kapakçıklar mekanik strese en fazla diyastolde maruz kalmaktadır. Fibröz yapıyı oluşturan kollajen lifler diyastol sırasında yaklaşık 80 mmHg basıncı taşıyabilmektedir.

Ventriküler tabaka kalbin ventrikül yüzünde yerleşmiştir ve aort kapağın elastikiyetini sağlayan asıl tabakadır. Bu tabaka daha çok kapak ucuna dik şekilde yerleşen elastin liflerden ve az miktarda da kollajen liflerden oluşmaktadır. Elastin lifler diyastolde uzar,

sistolde ise kısalırlar. Sistol sırasında elonge, gerilmiş olan elastin lifler sayesinde kapak gevşeme fazına geçmektedir.

Spongioz tabaka fibröz ve ventriküler tabaklar arasında yer alır. Bu tabaka fibroblast, mezenkimal, mukopolisakkarit ve sudan zengindir. Kapağa hareketlilik ve esnekliğini veren asıl tabakadır. Elastin lifler çoğunlukla kapağın ventrikül yüzünde bulunur, daha az miktarda ise spongioz kat içinde yerleşmişlerdir. Bu lifler mikrofibriller ile kaplanmıştır. Mikrofibriller daha çok Fibrillin-1, az miktarda ise Fibrillin-2 içermektedir. Bu mikrofibriller elastin lifler için esnekliği sağlayan ana yapılardır ve glikoproteinler ile fibulinlerden zengindir. Spongioz katın ana yapısal proteinleri glukozamino glikan (GAG) ve proteoglikanlar (PG) dır. Sulfataz ve karboksilaz aktivitesi ile negatif yük elde ederek su moleküllerininin bir araya gelmesini ve kapağın viskoelastik yapısını sağlar. Esneklik veren GAG ve PG lar aynı zamanda kan akımının sol ventrikülden aortaya doğru tek yönlü olmasını sağlar.

Dejenere olmuş aort kapakta açıklanan tüm bu özellikler bozulmaktadır. Yaşlılıkla birlikte kapak makroskopik olarak diffüz bir kalınlaşma göstermektedir. Elastin ve kollajen liflerin miktarı azalmakta, bu liflerin yerini daha çok proteoglikanlar doldurmaktadır ve elastin liflerin dizilimi bozulmaktadır. Elastaz, matriks metaloproteinaz (MMP) ve katepsin, ekstrasellüler matriksin yapısının bozulmasına ve yeniden şekillenmesine neden olmaktadır. Fibröz tabakada osteokalsin ve osteonektin birikerek kapağın interstisyel hücrelerinde osteoblastik farklılaşmayı başlatmaktadır. Miyofibroblastların toplanması sonucunda elastin yıkımı artmaktadır.(14)



Şekil 2. Aort kapağın histolojik yapısı

2.1.3.Aort Darlığı Etiyolojisi

Aort kapağı düzeyinde olan sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu valvüler aort darlığı olarak tanımlanır. Kalp kapak hastalıkları içinde Avrupa ve kuzey Amerika'da en sık görülenidir.(15,16) Diğer kapak hastalıklarına göre aort kapak darlığı daha yüksek mortaliteye sebep olur. Değişik çalışmalarda ciddi aort darlığında 2 yıllık mortalite %58.2 bulunmuştur.(17,18) AD'nin en sık sebepleri konjenital, romatizmal ve kalsifik (dejeneratif) nedenlerdir. (**Tablo 1**)

Biküspit aort kapağı populasyonun %1-2'sinde bulunur ve erkeklerde daha sık görülür. Etkilenenlerin 1. derece yakınlarının %9'unda biküspit aort kapağı görülür. Darlığa ve/veya yetmezliğe sebep olabilirler. Nadiren erken yaşlarda ciddi darlık gelişebilir, fakat genellikle beşinci ve altıncı dekada kadar ciddi darlık oluşmaz. Biküspit aort kapağı, hastaların bir kısmında aort koarktasyonu, aort kökü dilatasyonu ve aort diseksiyonu eğilimi ile ilişkilidir.(19)

Romatizmal AD sıklığı azalmış olmakla birlikte; aort darlığının nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Komissür füzyonu, kapakçıkların kalınlaşması, sertleşmesi, deformasyon ve kalsifikasyonu ile karakterizedir. Romatizmal aort darlığı diğer kapakların, özellikle mitral kapağın tutulumu ile birlikte görülür.(19,20)

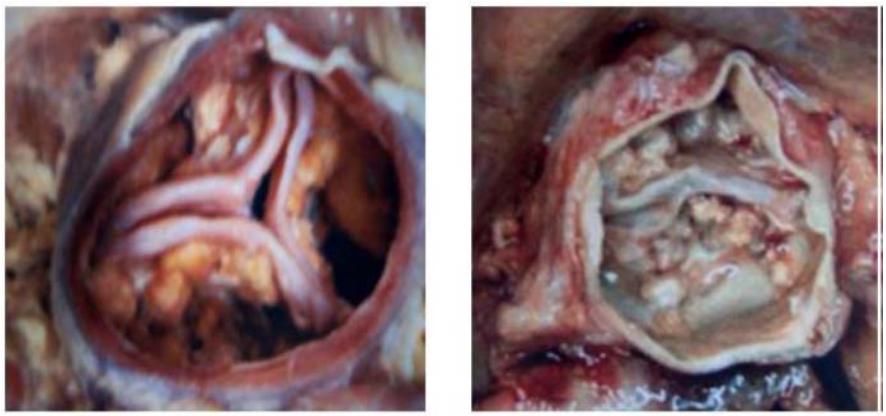
AD'nin nadir nedenlerinden biri enfektif endokardite bağlı büyük vejetasyon varlığıdır. Bu durum fungal endokarditte daha sık görülür.(19,21) Kemiğin Paget hastalığı, son evre böbrek yetersizliği, sistemik lupus eritamatozus, romatoid tutulum, okronozis ve radyasyon maruziyeti AD' nin diğer nadir sebeplerini oluşturur.(22-24)

Tablo 1. Aort Darlığının Etyolojisi

I.Konjenital
II. Edinsel:
A. Romatizmal
B. Kalsifik
C. Nadir Sebepler:
1. Obstrüktif enfektif vejetasyonlar
2. Homozigot tip II hiperlipidemi
3. Kemigin Paget hastalıgı
4. Sistemik lupus eritematozus
5. Romatoid tutulum
6. Okronozis (alkaptonüri)
7. Radyoaktif ısın maruziyeti

2.1.4. Kalsifik (Dejeneratif) Aort Kapak Hastalığı (KAKH) Patogenezi

Kalsifik aort kapak hastalığı ; aort kapağı sklerozundan, yaprakçık hareketlerinin belirgin olarak kısıtlandığı AD'ye kadar uzanan yaşla ilişkili dejeneratif bir süreçtir. (**Şekil-3**) (25) Aort darlığının geçmişteki en sık nedeni romatizmal ve konjenital nedenler iken, şimdi yaşam süresinin uzaması ile dejeneratif aort kapak hastalığı daha sık görülmektedir. Tüm aort darlıklarının yaklaşık %82' si dejeneratif kaynaklıdır. Aort kapağı sklerozu, aort kapağı yaprakçıklarının sol ventrikül çıkış yolu darlığı yaratmadan ve komissürleri tutmadan değişen derecelerde bölgesel kalsifikasyonu ve kalınlaşmasıdır. Normal üç yaprakçıklı kapakta olabileceği gibi biküspid kapak varlığında daha hızlı oluşmaktadır. 65 yaşın üzerinde darlığa sebep olmayan aort kapak sklerozu sıklığı % 25 civarındayken, kalsifik aort darlığı sıklığı ise % 2-% 3 civarındadır.(25,26) İleri yaş ile birlikte aort darlığının prevelansı artar. Gelecekte yaşam süresindeki artışa bağlı olarak, aort darlığı olan hasta sayısında artışın daha fazla olması beklenmektedir.



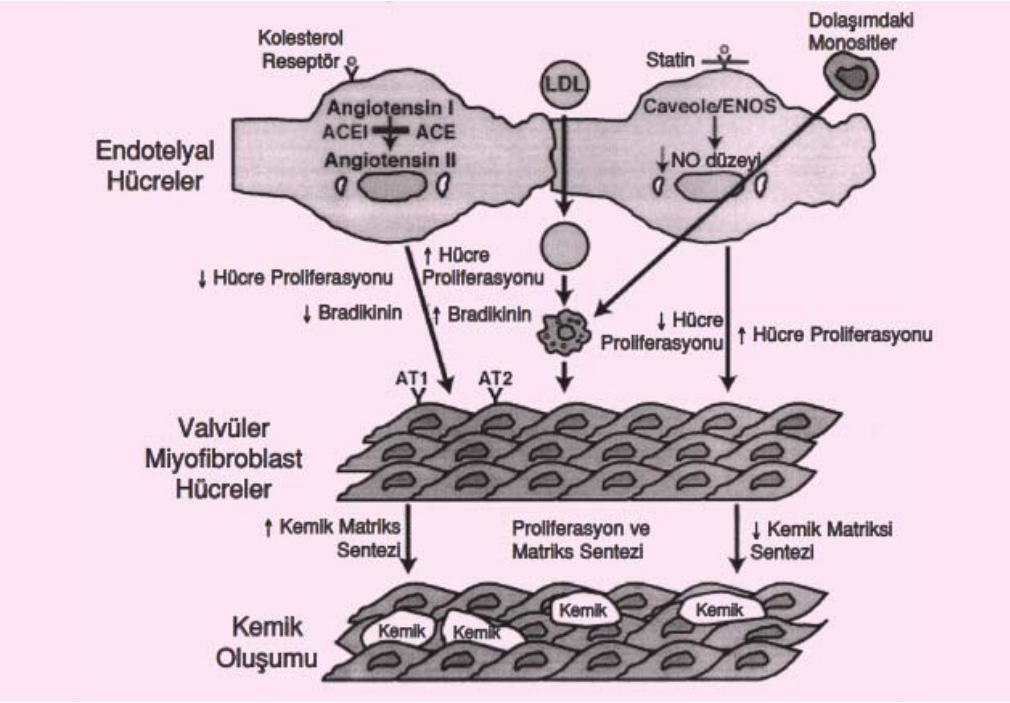
A B

Şekil 3. Kalsifik aort kapağın makroskopik görünümü. **A**: Kalsifikasyonlar kapakları kalınlaştırmış ve açılmaz hale getirmiştir. **B**: İleri derecede kalsifik aort kapağı.

Daha önce yapılan çalışmalarda kalsifik aort kapak hastalığının, kapak üzerinde kalsiyumun pasif olarak toplanmasına bağlı oldugu düşünülsel de, son veriler dejeneratif/kalsifik aort darlığının kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili, aktif inflamatuar bir süreç olduğu yönündedir.(27) Aort kapak darlığı diğer kapak hastalıklarına göre mortalitesi en yüksek olanıdır. Yaşa bağlı aort sklerozu, darlık

oluşturmasa bile kardiyovasküler ölüm ve miyokart infarktüsü riskinde artış ile ilişkilidir ve aort darlığına ilerleme riski vardır.(28) Aort kapak sklerozu; kalsifik aort kapak hastalığının baslangıç evresi olup, kapak hareketlerinde belirgin kısıtlılığın eşlik etmediği kalınlaşma, ekojenite artışı ve kalsifikasyonla karakterizedir. Oskültasyonda sistolik üfürüm duyulabilmekle birlikte, aortik skelerozun spesifik bulgusu yoktur. Aort sklerozunda aort darlığı gelişmeden bile 5 yıl içinde tüm kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm ve miyokard infarktüsü riski %50 artmaktadır, ciddi aort darlığında ise 2 yıllık mortalite %58.2 bulunmuştur. (29-31)

Kalsifik aort kapağı hastalığının normal bir kapakta yıllar süren kullan ve eskit (wear and tear) sürecinden kaynaklandığı düşünülse de yapılan çalışmalar KAKH'nin lipid birikimi, kronik inflamasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), kalsifikasyon, osteogenez, kondrogenez, reaktif oksijen radikalleri ve hücresel sinyal yolakları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (**Şekil 4**). Günümüzde KAKH patogenezinin hücresel ve moleküler süreçlerinin aydınlatılmasına dair yoğun araştırmalar devam etmektedir.(32,33)



Şekil 4. Aort kapak dejenerasyonu ve kalsifikasyonu

Otto ve arkadaşları aort kapak dejenerasyonuna neden olan sürecin, kapakta diffüz kalınlaşmaya, aktif inflamasyona, lipid birikimine ve kalsifikasyona bağlı olduğunu düşünmüştür.(34) Vücutta meydana gelen aterosklerotik sürecin bir parçası olarak değerlendirmiştir. Erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içimi, LDL yüksekliği, Lipoprotein a (Lp(a)), serbest oksijen radikallerinde artış gibi aterosklerotik risk faktörlerinin KAKH için de önemli risk faktörleri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Diyabet (DM), hipertansiyon (HT), obezite, metabolik sendrom da aort kalsifikasyonu gelişiminde etkin rol oynamaktadır.(35)

Aort kapağın aortik yüzünde gelişen subendotelyal plak aort kapak sklerozunun ilk lezyonudur. Kayma geriliminin (shear stres) azalması ve mekanik faktörlerin etkisi ile bu lezyon endotel tabakasının hasarlanmasına neden olmaktadır. Mekanik stres, kapağın aortik yüzünün fleksiyon kısmında, aort köküne bağlandığı yerde daha fazladır. Bu da kapağın aortik yüzünde kan akışının türbülans geliştirmesi ile ilişkilidir. Aort kapaktan geçen akım endotel hücrelerine dik açıda etki etmektedir. Non koroner küspis üzerinde diastolik koroner kan akımı olmadığı için kayma gerilimi (shear stres) daha düşüktür ve bu nedenle dejenerasyon en erken kapağın bu bölgesinden başlamaktadır.(36)

Dejeneratif aort kapak hastalığı ve aterosklerotik hastalıklar benzer özelliklere sahiptir. Her ikisinde de bazal membran hasarı, ilk olarak aktif süreci başlatır. Kalsifik aort kapak hastalığının erken evrelerinde hasar görmüş endotelin olduğu bölgeden plazma lipoproteinleri subendotelyal alana geçer (33). Daha sonra reaktif oksijen radikallerinin de etkisiyle LDL, okside LDL'ye dönüşür. Olsson ve ark. KAKH'li olguların operasyon ile çıkarılan aort kapağı yaprakçıklarında fazla miktarda okside LDL varlığını göstermiştir.(37) Okside LDL artışı ile bu bölgeye makrofajlar yoğun bir şekilde göç eder ve burada köpük hücrelerine dönüşür. Okside LDL aynı zamanda fibroblastları uyararak, kalsifikasyonun meydana gelmesi için maddelerin de salgılanmasına neden olur, vasküler kalsifikasyonda rol alır ve hücre dışı matriks (HDM) sentezini artırır.(33,38)

Dejenere aort kapakta ilerleyen dönemlerde artmış hücre proliferasyonu, matriks sentezi ve matriks metalloproteinaz (MMPs) aktivasyonu görülür. Bu aktivasyon kapakta kalınlaşmayı tetikler ve matriksin yeniden biçimlendirilmesine yol açar.(39) Matriks metalloproteinazları aktive olduktan sonra hücre göçü için yer açar, bazı sinyalizasyon moleküllerini uyarırken (ör: TGF-β) bazılarını inhibe eder, Bazal membran ve hücre

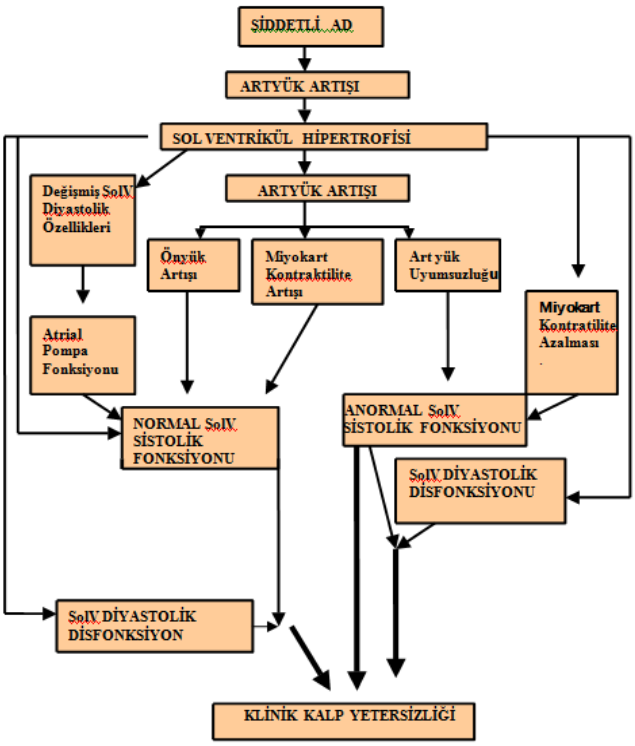
adezyon moleküllerinin yıkılmasına neden olur.(40) İnflamatuar hücreler ve kapak interstisyel hücreleri bu dönemde MMPs üretiminden sorumludur.(41) Matriks metalloproteinazların endojen inhibitörleri olan doku metalloproteinaz inhibitörleri, MMPs'leri inhibe etmenin yanında hücre değişimi ve proliferasyonunda da aktif rol alır. Triküspit aort kapak ile karsılaştırıldığında biküspit aort kapaklarda mekanik stres fazlalığı nedeni ile dejenerasyon basamakları daha erken ve daha sık görülmektedir.

2.1.5.AD Fizyopatolojisi

Sağlıklı bireylerde normal aort kapağı alanı (AKA) 3-4 cm^2 dir. Aort kapağı alanına göre yapılan sınıflamada; AKA: 1.5-2 cm^2 ise hafif AD, 1-1.5 cm^2 ise orta AD ve <1 cm^2 ise ciddi AD olarak sınıflandırılır.(42) İnsanlarda ölçülebilir bir gradient saptanabilmesi için AKA'nın normalin yaklaşık yüzde 50'si kadar azalması gerekir.(43) AD'de çıkış yolundaki obtrüksiyon uzun dönemde yavaş yavaş gelişir. Kalbin sol ventrikül (SolV) çıkış yolu obstrüksiyonu ile başa çıkabilmek için kullandığı majör kompanzatuvar mekanizma ventrikül hipertrofisidir. SolV ve çıkan aorta arasında bir basınç gradienti geliştiği zaman, SolV basıncı bu gradiente karşı koymak için daha fazla artış gösterir. SolV basıncı arttıkça ventrikül duvar gerilimi de artar. AD'nin neden olduğu sistolik duvar geriliminin artması sarkomerlerde paralel artışa ve miyokart hipertrofisine neden olur. Basınçdaki bu artışı kompanse etmek için yeterli hipertrofinin olması, pik sistolik duvar gerilimini normale döndürür. Yani kalp duvar gerilimini normale indirmek için hipertrofiye uğrar. AD yıllar içinde yavaş geliştiğinden dolayı, SolV hipertrofisi intraventriküler basınç artışıyla orantılı olarak gelişir ve miyokardiyal gerilim normal sınırlarda kalır.(44) Bu nedenle kronik aort darlığında SolV boşalması, aortik kapak üzerinde büyük basınç gradienti varlığına rağmen, uzun yıllar boyunca kalp debisinde azalma ve SolV'de genişlemeye neden olmaksızın devam ettirilir. Ancak bu durum aort darlığının yavaş geliştiği durumda geçerlidir. AD olan hastalarda duvar gerilimi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında ters bir ilişki vardır ve duvar stresi normal kaldığı sürece ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olur (**Şekil 5**).(45) SolV de meydana helen hipertrofi duvar gerilimini azaltmada ve sol ventrikülün kasılma fonksiyonlarını korumada kullanılan koruyucu bir mekanizma iken ilerleyen süreçte yetersiz kalır. Sonuçta miyokardın hipertorfiye yanıtının yetersiz olduğu durumda ve duvar kalınlaşması intrakaviter basınç artışı ile orantısız ise, duvar gerilimi giderek artar. Yüksek artyük ve artan duvar gerilimi ejeksiyon fraksiyonun düşmesine neden olur.(46)

Aort darlığında sol ventrikül hipertrofisi geliştikten sonra, diyastolde atriyal katkının önemi de giderek artar. Hipertrofik ventrikülde, gerekli sol ventrikül dolumu ve lif uzunluğu atriyal kasılma ile sağlanır. Atriyal kasılma desteğiyle pulmoner venöz ve kapiller basınçta artış engellenmiş olur. Ciddi AD'de atriyal kasılmanın kaybı, sol atriyum basıncında artışa ve kardiyak debinin azalmasına yol açarak akut kalp yetmezliği gelişmesine neden olabilir.(47)

Aort darlığı olan hastalarda, koroner arter hastalığı olmasa bile miyokard kütlesi başına düşen kapiller yoğunluktaki azalma sonucu miyokard perfüzyonu bozulur. Anormal derecede artan basınç, koroner arterlere baskı uygular ve koroner perfüzyon basıncını aşıp koroner kan akımını azaltabilir. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı artarak, diyastolde aort ve sol ventrikül arasındaki basınç farkının azalmasına ve koroner kan akımının bozulmasına neden olur. Ayrıca hipertrofik sol ventrikül kütlesi, sol ventrikül basıncında artış ve ejeksiyon süresinin uzaması miyokardın oksijen tüketimini arttırır. Akımdaki bu azalma ve oksijen ihtiyacındaki artış, subendokardiyal iskemiden sorumludur ve özellikle taşikardi, anemi, enfeksiyon ve gebelik gibi oksijen gereksinimin daha fazla arttığı durumlarda belirginleşir.(48,49)



Şekil 5. Aort darlığında meydana gelen patofizyolojik değişiklikler (45)

2.1.6. Semptom ve bulgular

Aort darlığında genellikle uzun semptomsuz bir latent dönem vardır. Ana semptomları dispne, anjina, senkop ve kalp yetmezliği semptomlarıdır.(50) Pek çok hastanın başvuru nedeni ise egzersiz kapasitesinde düşüş şeklindedir. Günümüzde çok sayıda aort darlığı hastası fizik muayenede duyulan sistolik üfürüm ya da başka nedenlerle yapılan ekokardiyografi sonucu semptomlar gelişmeden tespit edilebilmektedir. Biküspit aort kapak stenozunda semptomlar tipik olarak 50-70 yaş arasında görülürken triküspit aort kapak stenozunda ise semptomların 70 yaşından sonra ortaya çıkması beklenmektedir.(51) Semptomların ortaya çıkması takipteki hastalar için önemli bir dönüm noktasıdır. Hastalar semptomatik olduktan sonra, kapak cerrahisi uygulanamaz ise prognoz kötüdür.(52) Semptomlar başladıktan sonra 2 yıllık mortalite %50 olarak bildirilmiştir.(53)

Ciddi aort darlıklı hastaların yaklaşık üçte ikisinde angina pektoris vardır ve genellikle KAH olan hastalardakine benzer şekilde egzersizle ortaya çıkar ve dinlenmekle geçer. Senkop, yaygın olarak belirli bir kardiyak output varlığında, efor yaparken gelişen sistemik vazodilatasyon sonucu arteriyel kanın perifere yönelmesi ve bunun sonucunda serebral perfüzyonda azalmaya bağlıdır. Ciddi aort darlığında senkobun diğer bir nedeni de egzersiz sırasında aşırı artan sol ventrikül sistolik basıncına refleks vazodepresör cevap gelişmesidir.(54,55) Dispne ise çıkış yolu obstruksiyonunu kompanse edemeyen SolV yetmezliği nedeni ile gelişen ve daha geç ortaya çıkan semptomdur.

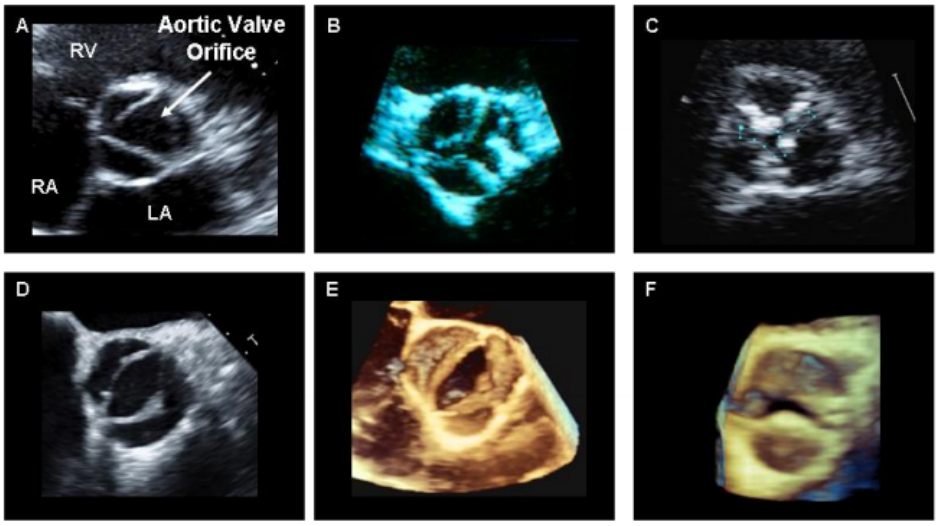
Aort darlığında fizik bulgular darlığın şiddetine, kapak kalsifikasyonuna, SolV fonksiyonlarına göre değişiklik gösterebilir. Oskültasyoda S1 normal veya hafiflemiş olarak duyulur. Sıklıkla S4 eşlik eder.(57) S3, SolV sistolik disfonksiyonu halinde duyulur. Aort darlığında duyulan üfürüm sistolik ejeksiyon üfürümü olarak tanımlanır. En iyi kalbin bazalinde, sternumun sağında, 2. interkostal aralıkta duyulur. Karotis arter trasesi ve kalbin apeksine yayılabilir. Üfürümün A2'den önce kesilmesi mitral yetersizliğin pansistolik üfürümünden ayrılmasına yardımcı olur. Üfürümün süresi darlığın şiddeti ile orantılıdır. Hafif ve orta şiddetteki darlıkta üfürüm pikini erken veya orta sistolde yaparken, ciddi darlıkta üfürüm süresi uzar ve üfürüm pik nokası sistolun sonuna doğru kayar. Nabız muayenesinde karakteristik olarak nabız dalgası zirve basıncına geç ulaşır ve doruk noktası azalır (pulsus parvus et tardus). Karotis arterlerde sistolik tril hissedilebilir.(56)

2.1.7. Aort Darlığının Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

Aort darlığının teşhisi ve takibi için önerilen ilk ve en önemli tetkik transtotorasik ekokardiyografidir (TTE).(4) TTE ile kapak morfolojisi, kapaktaki kalsifikasyonun derecesi, aort boyutunu, sistemik arteriyel akımı, SolV boyutları ve fonksiyonları, sağ ventrikül boyutu, pulmoner arter basıncı (PAB) ve eşlik eden diğer kapak patolojilerinin değerlendirilmesi mümkün olur.

2.1.7.1. Aort Kapak Yapısı

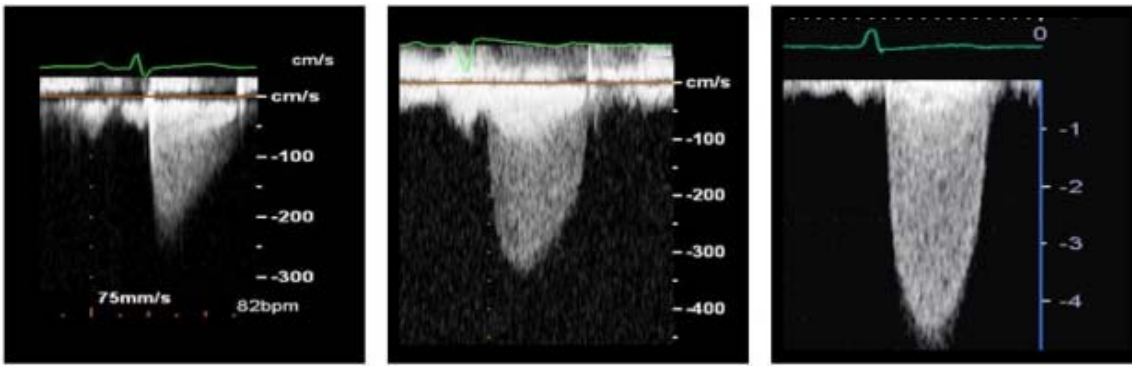
Aort kapak yapısı için uzun ve kısa aks görüntülemeler yapılarak kapakçık sayısı, kapak kalınlaşması, komissür bölgelerinde füzyon ve hareket kısıtlılığı değerlendirilir (**Şekil 6**).(57) Parasternal uzun aks görünümde aort kapak ön arka doğrultuda izlenir ve sağ koroner kapakçık önde, nonkoroner kapakçık arkada görüntülenir. Parasternal kısa aksta, aort kapak yaprakçık sayısı ve orifisi değerlendirilir. Orifis sistolde üçgen şeklinde izlenir. İleri yaşta görülen AD hastalarının çoğunda üç kapakçık vardır ve kapakta değişik oranlarda kalsifikasyon görülür. Kapakta yoğun kalsifikasyon ya da ileri deformasyon yoksa AKA planimetrik olarak kısa aksta ölçülebilir. AKA ile birlikte aort kökü ve proksimal asendan aorta ölçümlerinin yapılması gerekir. Cerrahi ya da transkatater yolla kapak implantasyonu planlanacak ise bu ölçümler protez boyutunun seçiminde yardımcı olabilir. (58)



Şekil 6. Aortik kapağın iki ve üç boyutlu EKO görüntüleri A) Normal aort kapak; B) Azalmış AKA ile orta dereceli AD; C) Düşük AKA ile ciddi AD; D) Hafif AD olan biküspit aort kapak; E) Aynı biküspit kapağın üç boyutlu ekokardiyografik görüntüsü; F) Ciddi AD olan kapağın üç boyutlu görüntüsü (RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atriyum, LA: Sol atriyum)

2.1.7.2. Akım Velositesi ve Basınç Gradienti

Aort kapaktan yapılan doppler ekokardiyografik değerlendirmede maksimum akım velositesine göre yapılan ölçümlerde; <3 m/s, 3.0-3.9 m/s, ve >4 m/s ise sırası ile hafif, orta ve ciddi aort darlığı olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca akım velosite profili de yine darlık ciddiyeti hakkında fikir vermektedir. Hafif ve orta dereceli darlıklarda maksimum velositeye ejeksiyon zamanının erken fazında ulaşılırken; ciddi aort darlığında ise maksimum velositeye ejeksiyon zamanın orta fazında ulaşıldığı görülmektedir (**Şekil 7**).(59)

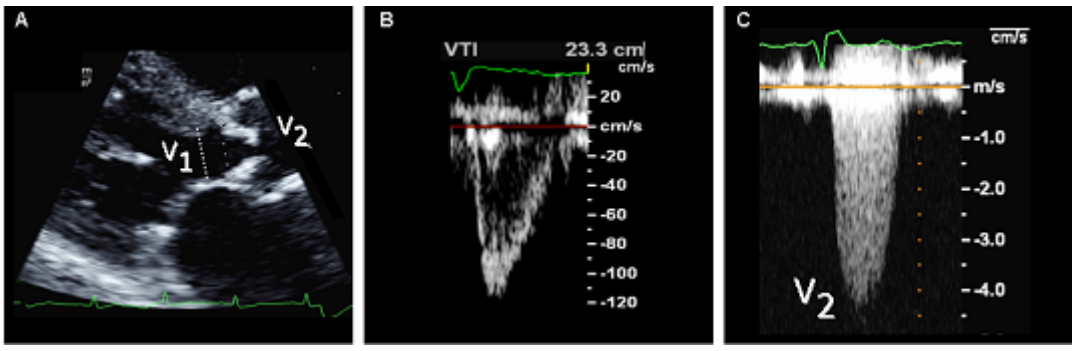


Şekil 7. Farklı derecede aort darlığı olan hastalarda aort kapaktan ölçülen akım velosite profilleri. Gradient artışı ile birlikte pik velositenin ejeksiyon zamanının erken döneminden orta dönemine geçişi görülmekte.

Ekokardiyografik olarak ve kateterizasyon ile yapılan ölçümler karşılaştırıldığında; maksimum basınç gradientleri farklı iken, ortalama basınç gradientleri her iki değerlendirmede uyumlu saptanmaktadır. Maksimum gradientte dopler ile yapılan ölçümler gerçek değerleri yansıtırken, kateter ölçümleri daha düşük değerleri göstermektedir. Yapılan ölçümlerde; ortalama transaortik basınç gradiyenti <25 mmHg ise, aort darlığı derecesi hafif olarak değerlendirilir. Orta dereceli aort darlığında ortalama transaortik basınç gradiyenti 25-40 mmHg arasında, ciddi derecede aort darlığında ise 40mmHg'nin üzerindedir.(60)

2.1.7.3. Aort Kapak Alanı (AKA)

Aort kapak alanı ile birlikte AKA nın vücut yüzey alanına oranı (AKAi) AD ciddiyetini belirlemede önemli bir kriterdir. AKA nın planimetrik olarak ya da dopler verileri ile ölçümü mümkündür. Planimetrik olarak AKA ölçümü parasternal kısa aks görüntülemede yapılır. Sistol sırasında maksimum açıklığa ulaşan kapak orifisinin sınırları çizilir ve alan hesaplaması cihaz tarafından otomatik olarak yapılır. AD olan hastaların yaklaşık %75' inde TTE ile planimetrik ölçüm mümkün olmaktadır. Transözefagial ekokardiyografi ile ise bu oran % 90'dır.(61) Dopler verileri ile AKA hesaplanırken süreklilik denklemi kullanılmaktadır.(**Şekil 8**) Aort kapak jet akımı, sürekli akım doppler (CWD) ile ölçülerek aortik akım hız zaman integrali (VTI) hesaplanır. Sol ventrikül çıkış yolu akım hızı kesintili akım doppler (PWD) ile ölçülür. SolV çıkış yolunun alanı parasternal uzun eksen görüntüden sol ventrikül çıkış yolu çapı alınarak hesaplanır. SolV çıkış yolu alanı ve akım hız zaman integrali (VTI) çarpılarak atım hacmi bulunur. Bulunan değerin aort kapak VTI ye bölünmesi ile AKA hesaplanmış olur (Şekil 8). AKA <1 cm^2 ise ya da AKAi, 0,6 cm^2 / m^2 nin altında ise AD ciddi olarak sınıflandırılır.(62)



AKA = (SolV çıkış yolu alanı*VT1) / VTI2

Şekil 8. Süreklilik denklemi ile AKA ölçümü

2.1.8. KAKH doğal seyri ve progresyonu

AD yavaş ilerleme gösteren bir hastalık olduğu için hastalar önemli derecede darlık gelişmesine rağmen yıllarca asemptomatik kalabilir. Hastalarda bulgular hastalığın son dönemlerinde çıkma eğiliminde olmaktadır. Semptomlar geliştikten sonra prognoz kötüdür ve yaşam beklentisi kısalır. Bu evrede mortaliteyi azaltmak ve yaşam kalitesini artırmak için kapak değişimi tek tedavi seçeneğidir. Dejeneratif AD olan hastalarda darlığın ilerleme hızının konjenital ve romatizmal AD olan hastalara göre daha hızlı

olduğu gösterilmiştir.(63,64) Yapılan prospektif çalışmalarda, aort kapaktaki akım hızının yılda ortalama 0.3m/sn, ortalama gradientin 7 mmHg arttığı, AKA'nın ise 0.1 cm^2 azaldığı gösterilmiştir.(65) Progresyon hızı hastadan hastaya değişkenlik göstermekle birlikte, elli yaş üzerindeki kişilerde ek olarak koroner arter hastalığı varsa ve kalsifikasyon fazla ise, hafif ve orta derecedeki darlıklar ciddi aort darlığına kadar hızlı ilerleyebilir. Cosmi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sklerotik aort kapak hastalığı bulunan 2131 hasta 7 yıl boyunca izlenmiştir. Takip sonucunda hastaların %10.5 'inde hafif AD, %2.9'unda orta AD ve %2.5'inde ise ileri AD gözlenmiş ve sklerotik aort kapağın progresif bir hastalık olduğu sonucuna varılmıştır.(35) Progresyona etki eden faktörler hastalığın ortaya çıkışına benzer şekilde; yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara, lipid metabolizma bozuklukları olarak bildirilmiştir.(66,67) Ayrıca, metabolik sendrom da aort darlığının hızlı progresyonuyla ilişkili bulunmuştur.(68) Yapılan bir çalışmada, hiperkolesterolemisi olan hastaların (LDL>130 mg/dl) kalsifik aort kapak progresyonunda zaman içerisinde artış izlenmiştir.(69) LDL dışında yüksek total kolesterol, düşük HDL düzeyi ve yüksek total kolesterol/HDL oranı da hızlı progresyon ile ilişkisi gösterilmiştir.(70) Yapılan çalışmalarda aort darlığının progresyonunu öngörmede önemli olan etkenler değerlendirilmiştir. Önemli parametrelerden biri maksimum akım hızıdır. Maksimum jet hızı <3m/s olduğunda semptomsuz yaşam %84 iken, hız >4m/s olunca %21'dir.(71) Kapak kalsifikasyonunun derecesi de progresyonu öngördüren bir diğer bulgudur. Hafif kalsifikasyonu olan ciddi AD hastalarında 5 yıllık sağ kalım %75±9 iken orta ya da ciddi kalsifikasyonu olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %20±5'tir (72).

2.1.9.Tedavi

Kalp kapak hastalıklarının etkin bir medikal tedavisin henüz bulunmaması cerrahiye alternatif tedavilerin yoğun bir şekilde araştırılmasına neden olmaktadır. AD progresyonunu engellemek için birçok medikal tedavi denemeleri araştırmacılar tarafından uygulanmaktadır. Örneğin statinlerin kullınımı pek çok çalışmada denenmiştir. Fakat kanıtlanmış yararı bulunmaması nedeni ile asemptomatik aort darlığı olan hastalarda hipertansiyon, kalp yetmezliği, DM gibi eşlik eden hastalıkların tedavisi ve yakın ekokardiyografik takip önerilmektedir.(73)

Semptomatik olan ciddi aort darlığı hastalarında aort kapak replasmanı cerrahisi (AVR), semptomatik, ciddi aort darlığı olan fakat cerrahi riski çok yüksek olan hasta grubu için ise transaortik kapak implantasyonu (TAVI) yapılması önerilmektedir. Buna göre; 12 aydan fazla yaşam beklentisi olan ve aort kapak replasmanı cerrahisi sonrası 30 günlük mortalite ve ciddi morbidite beklentisi %50 ve üzerinde tahmin edilen hastalara TAVI yapılması uygundur.

Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından 2014 yılında yayınlanan kapak hastalıkları ve tedavisi kılavuzuna göre aort darlığında cerrahi kapak replasmanı (AVR) ve TAVI endikasyonları: (73)

Sınıf I Endikasyonlar:

Semptomatik veya egzersiz testinde semptom gelişen ciddi AD olan hastalar

Semptomsuz, ciddi AD olan ve LVEF<%50 olan hastalar

Ciddi AD ve başka bir nedenle kardiyak cerrahi yapılacak hastalar

Sınıf IIa Endikasyonlar:

Semptomsuz, çok ciddi AD olan (aort velositesi ≥5 m/s), cerrahi riski düşük hastalar

Semptomsuz, ciddi AD olan, egzersiz tesi ile yapılan değerlendirmede egzersiz toleransında azalma veya kan basıncında düşme görülen hastalar

Başka bir nedenle kardiyak cerrahiye gidecek, orta derece AD (aort velositesi 3-3.9 m/s) olan hastalar

TAVI endikasyonarı

Sınıf I endikasyonlar

AVR endikasyonu olan, cerrahi risk kabul edilemez düzeyde, TAVI sonrası tahmini yaşam beklentisi >12 ay olan hastalar

Sınıf IIa Endikasyonlar

AVR endikasyonu olan, cerrahi riski yüksek hastalar

Sınıf IIb Endikasyonlar

İleri semptomatik, ciddi AD'li hastada cerrahi veya transkateter AVR'ye köprü amaçlı perkütan aort balon dilatasyonu

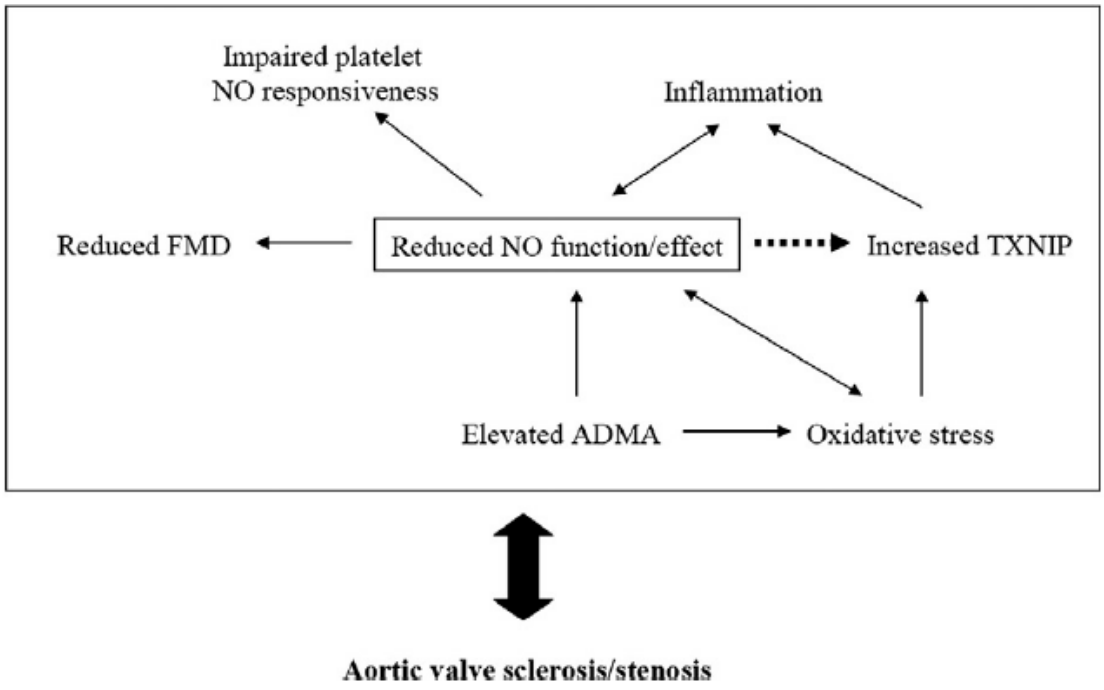
2.2. OKSİDATİF STRES

Oksijen bütün canlılar için vazgeçilmez bir element olup, organik moleküllerin temel yapısal atomlarından birisidir. Bunun yanında, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle, hayati bir öneme sahiptir. Yaşamları için mutlak oksijene ihtiyaç duyan canlılarda oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde bazı toksik ürünler de ortaya çıkmaktadır. Oksijen insan yaşamı için çok elzem olmasına karşın, normal metabolizma sırasında üretilen bu reaktif oksijen türleri vücuda yoğun bir zarar verme potansiyeline sahiptir. Çoğunu serbest radikallerin oluşturduğu reaktif oksijen türleri normal oksijen molekülüyle karşılaştırıldığında, kimyasal reaktivitesi daha yüksek olan oksijen formlarıdır.(10) Bu radikaller vücudumuzdaki birçok antioksidatif mekanizma ile ortadan kaldırılmaktadır. Dolayısıyla bir denge içerisinde bulunmaktadırlar. Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidan/antioksidan denge gerek maruz kaldığımız çevre koşulları gerekse aldığımız ilaçlarla oksidatif sistem lehine değişirse doku düzeyinde hasara yol açarak hücre ölümüne neden olmaktadır.(74)

Reaktif oksijen radikalleri ateroskleroz, hipertansiyon ve tromboz gibi birçok kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisinde rol oynar. Kalp kapak hastalıklarının etiyopataogenezinde son yıllarda gittikçe artan oranda oksidatif stres ile ilişkilendirmeler olmaktadır. İnflamatuar hasar, kalp kapak hastalıklarının etiyopatogenezinde çok önemli bir rol oynarken oksidatif stresin bu etiyopatogenez de yer almaması düşünülemez. Reaktif oksijen radikalleri pro-kalsifik ve pro-fibrotiktir.(75) Hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri , kalsifiye alanlarda ve perikalsifik bölgelerde yoğun olarak bulunur. Proosteojenik ve profibrotik sinyal yolaklarının, reaktif oksijen radikalleri tarafından indüklendiği ve in vitro reaktif oksijen radikallerinin eklenmesi ile vasküler düz kas hücrelerinin kalsifikasyonunda artış olduğu bilinmektedir.(76) Yapılan çalışmalarda lipoik asit ile reaktif oksijen radikalleri

oluşumunun azaltılması sonucunda aort kapağında kalsifikasyonun azaldığı gösterilmiştir.(77)

Kalsifik aort kapak hastalığının erken evrelerinde hasar görmüş endotelin olduğu bölgeden plazma lipoproteinleri subendotelyal alana geçer.(33) Daha sonra reaktif oksijen radikallerinin de etkisiyle LDL, okside LDL'ye dönüşür. Olsson ve ark. KAKH'li olguların operasyon ile çıkarılan aort kapağı yaprakçıklarında fazla miktarda okside LDL varlığını göstermiştir.(37) Okside LDL artışı ile bu bölgeye makrofajlar yoğun bir şekilde göç eder ve burada köpük hücrelerine dönüşür. Okside LDL aynı zamanda fibroblastları uyararak, kalsifikasyonun meydana gelmesi için maddelerin de salgılanmasına neden olur, vasküler kalsifikasyonda rol alır ve hücre dışı matriks sentezini artırır.(33,38)



ADMA: Asimetrik dimetil arjinin, TXNIP: Tiyoredoksin-bağlayıcı protein, FMD: Akım aracılı dilatasyon

Şekil 9. Nitrik oksit/oksidatif stres ve aortik skleroz/stenoz ile ilişkisi

2.3. ESER ELEMENTLER

Karbon, hidrojen, oksijen ve azot dışındaki yirmi biyoelement, organizmada yer alma miktarları açısından "makromineraller" ve "eser elementler" olarak gruplandırılmıştır. Bu elementlerin vücut içindeki miktarı 100 mg/kg' dan fazla ise makro, az ise eser (iz) element olarak kabul edilmektedir. Canlı organizmada son derece düşük miktarlarda bulunması nedeniyle "eser element" adını alan on üç biyoelementten; demir, manganez, kobalt, bakır, çinko, molibden, vanadyum, krom ve kalayın metal olmalarına karşın, flor, silisyum, selenyum ve iyot ametal özelliktedir.

Bu elementlerin vücutta son derece düşük miktarlarda bulunmalarına karşın, organizma için son derece önemli işlevleri vardır. Bu elementlerden herhangi birinin vücutta tümüyle yok olması, ölüme bile neden olabilmektedir. Eser elementlerin vücutta son derece az miktarda bulunmaları işlevlerinin anlaşılmasını zorlaştırmakta ise de, yapılan araştırmalar organizmada önemli görevleri olduğunu ortaya koymuştur. Bunların çoğu enzimlerin önemli bir kısmını oluşturur. Enzimler tekrar tekrar kullanılabileceğinden bu elementlerin hücrelerde çok düşük düzeylerde olmalarına karşın etkinlikleri devam eder.(78)

2.3.1.Bakır

Metalloenzimlerin yapısında yer alan bakırın, insan metabolizmasında biyokatalizör olarak pek çok işlevi vardır. Bakırın vücuttaki rolü 19. yüzyıldan beri bilinmektedir. Toksik bir madde olmasının yanı sıra esansiyel bir besin maddesi olan bakırın vücutta önemli görevleri vardır. Bakırın vücudumuzdaki miktarı çok düşük olsa da, bu değer normal metabolizma için son derece önemlidir. Bakır, biyolojik sistemlerde hem Cu^{+1} hem de Cu^{+2} değerlikli bulunmaktadır. Bu temel özellik sayesinde bakır içeren enzimler moleküler oksijen ile bağlanarak indirgenme yükseltgenme reaksiyonlarında yer alırlar. Bakır, demir metabolizmasında da önemli rol oynar. Bakır eksikliği demir absorbsiyonunu zayıflatır ve şiddetli bakır eksikliği anemiyi beraberinde getirir. Plazma içerisinde bakır içeren bir protein olan seruloplasmin plazma transferrine bağlanmak suretiyle, ferroksidaz aktivitesine sahiptir ve bu sayede ferrous (Fe^{+2} değerlikli) demiri ferrik (Fe^{+3} değerlikli) demire yükseltger. Serbest bakır organizmada hücre membranları üzerine prooksidan bir ajan olarak rol oynamaktadır. Sitokrom C oksidaz, dopamin B

hidroksilaz, tirozinaz, lizil hidroksilaz, ürat oksidaz gibi pekçok enzimin yapısında bulunur. Aynı zamanda hücreleri lipid peroksidasyonundan koruyan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) enziminin yapısında bulunur ve aterosklerotik süreçte koruyucu bir rol üstlenir.(79)

2.3.2. Çinko

Çinko birçok hücresel olayda etkin olan esansiyel bir eser elementtir. Beslenme için gerekli olmasının yanında çoğu enzimin ve transkripsiyon faktörlerinin kofaktörü olarak önemli roller üstlenir ve hücre içi sinyal iletiminde gereklidir. Günümüzde çinko ile aktive olan 300 den fazla metaloloproteinaz ve 2000 den fazla çinko bağımlı transkripsiyon faktörü tanımlanmıştır. Bu nedenle çinko metabolizmasındaki bozukluklar vasküler hastalıkları da içeren pek çok farklı kronik hastalık ile ilişkilidir. Çinko eksikliği sonucu artmış hücresel oksidatif stresin, endotel hücrelerinde belirli lipid ve sitokinlerle meydana gelen inflamatuar yanıtı artırmasının muhtemel sebebi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çinko desteğinin vasküler sistemi oksidatif hasardan koruduğu bilinmektedir. Çinko desteği ile vasküler sistemde meydana gelen oksidatif stresin önlenmesinde önemli bir mekanizma NF-E2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) sentezinin ve fonksiyonunun artırılmasıdır. Antioksidan sorumlu element (ARE) , NAD(P) kinon oksidoreduktaz 1 (NQO-1); hem oksijenaz 1 (HO-1); glutatyon S-transdemirraz ve glutamat-sistein ligaz gibi faz iki detoksifikasyon enzimleri ve antioksidan proteini kodlayan gen düzenleyicisidir. Nrf2 ise çeşitli hücrelerde ARE gibi işlev görerek yine bu genlerin sentezine yardımcı olur. DNA bağlanma bölgelerinde Nrf2 ve ARE dizilimlerinin benzer olması sonucu Nrf2, ARE bölgelerine bağlanarak bu genlerin sentezinin devamına katkı sağlar. Bu nedenle, Nrf2-ARE yolakları hücre ve dokuların oksidatif strese karşı korunmasını sağlayan hücresel antioksidan savunma sistemde önemlidir. Diğer önemli bir antioksidan mekanizma ise metallotiyonin (MT) sentezidir. Metallotiyoninler antioksidan özelliği de içeren pek çok biyolojik role sahip, sisteinden zengin metal bağlayıcı proteinlerdir. MT nin memelilerde doku düzeyinde sentezlenebilir olduğu ve çinko ile sentezinin artırıldığı gösterilmiştir.(80)

2.3.3.Demir

Metabolizma için önemli bir eser element olan demir eritrosit ve diğer hücrelerde bol miktarda bulunur ve oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, hücre büyümesi ve çoğalmasında görev alır. Oksidatif metabolizma ve esansiyel enzimatik reaksiyonlarda kullanılan hayati bir elementtir. Ferritin, demiri hücre içinde depolayan proteindir. Bir akut faz reaktanıdır. Sitrat döngüsünde görev alan enzimlerin çoğu için demir gereklidir. İnsan vücudundaki en önemli metallerden biri olan demir, deoksiribo nükleik asit (DNA), ribo nükleik asit (RNA) ve protein sentezi, gen ekspresyonu, hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. Miyoglobin ve hemoglobin gibi oksijen taşıyan proteinlerin yanı sıra sitokrom oksidaz, ksantin oksidaz, peroksidaz ve katalaz enzimlerinin yapısında demir bulunmaktadır. Vücutta yüksek düzeylerdeki demir birikimi, karaciğerde siroza, pankreasta fibrozise yol açabilmekte, DM ve kardiyovasküler hastalıklara neden olabilmektedir.(81)

2.3.4.Krom

Krom, insanlar ve hayvanlar için esansiyel olan önemli bir iz elementtir. Esansiyel bir eser element olduğu ilk kez 1959 yılında belirlenen kromun; enerji metabolizması, kolesterol, yağ ve protein sentezi için hayati önemi olduğu bilinmektedir. Krom insülinin biyolojik aktivitesi için gereklidir ve eksikliğinde glukoz toleransı bozukluğu görülebilir. Kromun en stabil olan ve biyolojik sistemler içerisinde en fazla yer alan formu, üç değerlikli (Cr^{+3}) olandır. İnvivo ortamda antioksidan özelliğe sahiptir. Cr^{+6} canlılar için toksik etki gösterirken, Cr^{+2} bileşikleri kolayca oksitlenen dayanıksız bileşiklerdir. Diyetle yetersiz düzeylerde alınışı diyabet ve kardiyovasküler risk faktörlerinin artışıyla ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda beslenmede krom ilavesinin; glikoz, kolesterol ve trigliserid plazma seviyesini düşürdüğü, insülinin işlevselliğini önemli oranda artırdığı ve HDL düzeyini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Krom, kan kortizol düzeyini artırarak immün fonksiyonları ve dolayısıyla infeksiyöz hastalıklara karşı direnci arttıran bir faktördür.(82)

2.3.5.Manganez

Manganez organizma için esansiyel bir elementtir. Biyolojik yönden bir çok olumlu etkileri olduğu anlaşılmıştır. Örneğin insanlarda Mn54 ile yapılan çalışmalara göre

manganez, solunum enzimleri için kofaktör olarak gereklidir. Manganez tarafından aktive edilen çok sayıda enzim bulunmaktadır. Başlıca bağ ve kemik dokusu oluşumu, büyüme ve üreme fonksiyonları, karbonhidrat ve lipid metabolizmasıyla ilişkili olan mangan biyolojik sistemlerde proteine bağlı olarak bulunur. Ayrıca laktasyonda, fetal gelişimde, iskelet gelişimi, protein ve polisakkarit sentezinde, hidrolazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazların aktivitelerinde ve kolesterol sentezinde görev almaktadır. Ayrıca manganez organizmalardaki metaloenzimlerin bileşeni olarak yapısal bütünlük açısından da gerekli bir elementtir. Mukopolisakkarit sentezinde görev alan glikozil transferaz enzimi için ve diğer bazı nonspesifik enzimler için özel bir kofaktördür. Piruvat karboksilaz ve hücreleri lipit peroksidasyonundan koruyan enzimlerden süperoksit dismutazın (SOD) aktivasyonunda kofaktör görevi üstlenir. Mangan süperoksit dismutaz özellikle oksidatif strese karşı koruyucu özellikleri nedeniyle, aterosklerotik sürece karşı olumlu etkisi çalışmalarda gösterilmiştir. Bütün dokulara yayılmış manganez 12-20 mg'dır. Günlük gereksinim 3-8 mg'dır. Manganez besinlerde bol miktarda bulunur ve insanlarda diyetle eksikliği pek görülmez. Kalsiyum, fosfor ve soya proteini manganez emilimini azaltır. Kronik manganez zehirlenmesi ağır maden işçilerinde, ilaç sektöründe, seramik-cam sanayinde görülebilir. Manganez zehirlenmesinde parkinson benzeri nörolojik bulgular, şizofreni gibi psikiyatrik semptomlar görülmektedir. Ayrıca manganez eksikliği insanlarda solunum sistemi hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları ve infertiliteye neden olur. Genelde düşük seviyeleri aterosklerotik süreç ile ilişkili bulunmuştur.(83)

2.3.6.Selenyum

Selenyum az miktarda alındığında organizma için önemli fonksiyonları olan bir eser element olmakla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda toksik etki gösterebilir. Selenyum, bir çok vitamin ve sülfür içeren aminoasitler ile etkileşim halindedir. Oksidasyon ve redüksiyon mekanizmalarında rol alan katalizör enzimlerin yapısında bulunur. Biyolojik etkilerini, yapısında selenosistein aminoasidi bulunan selenoproteinler yoluyla göstermektedir. Selenosistein, biyolojik pH'da anyonik halde bulunur ve bu özelliği elektron alışverişi yoluyla biyolojik indirgenme reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlar.(84) E vitamini ile birlikte, antioksidan bir madde olarak tanınır. Böylece hücre yıkımını yavaşlatmak gibi bir etkiye sahip olur. Aynı zamanda arsenik, bakır, civa, gümüş, kadmiyum ve kurşun gibi bir çok ağır metalin toksik etkisini azaltıcı özelliği

vardır. Selenyum, glutatyon peroksidaz ve iyodotironin deiyodinazların bir bileşenidir. Glutatyon peroksidaz hücrede, sitoplazma ve mitokondride yer alan güçlü bir antioksidan enzimdir. İyodotironin deiyodinazlar ise tiroid hormon sentezinde görev alır. Kanda düşük selenyum konsantrasyonu kalp hastalıklarına ve tiroid hastalıklarının gelişmesine yol açar. Selenyum alımı günde 5 mg'den yüksek olduğunda, saç kaybı, tırnak morfolojisinde değişim, ishal, merkezi sinir siteminde bozukluklar (felç, parestezi ve hemipleji), böbrek ve karaciğer hasarları, iştahsızlık gibi belirtiler görülmektedir.(85)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Protokolü

Çalışma Temmuz 2014 ve Haziran 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde yapıldı. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelendi ve kabul edildi.2011-2014 yılları arasında aort darlığı tanısı alan hastaların ekokardiyografi raporları ve telefon numaraları liste halinde çıkarıldı. Aşağıda verilen kriterlere uyan hastalar kontrole çağırılarak tekrar ekokardiyografi ile değerlendirildi ve takibe alındı.

1- 50 yaşın üzerinde

2- Kalsifik aort kapak yapısı olan

3- Hafif ve orta dereceli AD saptanan

Hastalardan alınan ayrıntılı öykü ve hastanın ilk müracaatındaki tarama testlerine bakılarak aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmadan dışlandı;

1- 50 yaş altında

2- Biküspit aort kapak yapısı

3- Ciddi AD olması

4- Diğer kalp kapaklarında darlık saptanması

5- Ciddi AY olması

6- SolV disfonksiyonu

7- Metabolik, inflamatuar hastalık öyküsü

8- Akut ve/veya kronik böbrek yetmezliği öyküsü

9- Mesleki ve çevresel eser element maruziyeti öyküsü

Tüm hastalara çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı. Çalışma protokolüne uygun olan hastaların, ilk değerlendirmede diyabet (DM), Hipertansiyon (HT), sigara kullanımı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) öyküleri kaydedildi. EKG çekimi yapıldı. İlaç kullanımı açısından sorgulama yapıldı. Katılımcıların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Hastalardan Tripotassium- Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) bazlı tam kan sayımı ve İsotherm-Gel Clot Activator bazlı biyokimya tüplerine kan alınarak standard biyokimyasal parametreler (total lipid profili, açlık kan glukozu, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum değerleri) ve tam kan sayımı çalışıldı. Ayrıca serumda eser element ölçümü için EDTA bazlı tüplere 4-5 ml kan örneği alındı. Saçta eser element tayini için makasla kesilerek 8-10 adet saç teli alındı.

3.2 Ekokardiyografi

Tüm katılımcılar 2.5-MHz transduserin kullanıldığı GE-Vingmed Vivid 7 sistem ekokardiyografi cihazı ile değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda yapıldı. Parasternal uzun aks pencereden M-mode görüntülerinden sinüs valsalva ve sinotübüler bölgeden aort çapları, sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) çapı ölçüldü. Parasternal uzun aks görüntüsünden M-mode çubuğu mitral yaprakçıkların hemen altından geçecek şekilde sol ventrikül çapları (sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları), interventriküler septum (İVS) ve posterior duvar (PD) kalınlıkları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü. Apikal beş boşluk görüntüde sol ventrikül çıkım yoluna PW doppler örnek volümü ve aort kapak yapraklarının açılma hizasına ise

CW doppler örnek volümü yerleştirilerek maksimum ve ortalama gradiyentler, aortik akım hızları (V) ve VTI elde edildi. AKA süreklilik denklemi kullanılarak hasaplandı. Hastalar 9±2 ay aralıklarla iki kez ekokardiyografi ile değerlendirildi. Progresyon değerlendirmesi için maksimum akım hızı ölçümleri kullanıldı. Hastaların progresyonunun bir yıla göre hasaplanması için; akım hızı değişiminin takip edilen ay sayısına göre yıllık ortalaması hesaplandı.

3.3. Eser element ölçümü

Eser element için saç numuneleri ile daha önce alınmış ve -77ºC derin dondurucuda muhafaza edilmiş serum numuneleri buz kalıpları vasıtasıyla Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi'ne nakledildi. Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi'ne gelen serum numuneleri bekletilmeden (Berghof Speedwave, Germany) mikrodalga çözünürleştirme cihazıyla eritilerek çalışmaya alındı. Ölçüm öncesi analizi yapılacak elementleri içeren artan derişimlerde standartlar hazırlandı (0, 1, 5,10, 20, 30,40, 50 ppb). 'Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer (ICP-MS)' markalı cihaz ölçümleme sonrasında eritilmiş numunelerde önerilere uygun olarak (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, United States) eser element seviyesi ölçümü yapıldı. Saç numuneleri ise yıkama işleminden sonra aynı süreçten geçilerek ölçümler yapıldı. Sonuçlar ppm cinsinden elde edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 21 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını kontrol etmek amacıyla Kolmogrow smirnov testi uygulandı. Hastaların bazal karakteristik özellikleri değerlendirilirken gruplar arasında normal dağılım gösteren nümerik değişkenler için Student t testi normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman's rho veya Pearson korelasyon testleri kullanıldı. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan, hafif ve ya orta derece AD olan 55 hasta çalışmaya alındı. İlk ekokardiyografik değerlendirmeye göre hafif aort darlığı olan (Vmax<3) hasta sayısı 33 (% 60), orta dereceli AD (Vmax>3) olan hasta sayısı 22 (% 40) idi. Hafif AD olan grupta hastaların 16'sı (% 48.5) erkek, orta AD olan grupta hastaların 10'u (% 45.5) erkek (p=0.52) olarak izlendi. Gruplar arasında yaş ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark izlenmedi (sırayla p=0.65, p=0.86).

Tablo 2. Hafif ve orta derece AD olan hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri

Yaş, yıl	**Hafif AD (n=33)**	**Orta AD (n=22)**	**p**
Yaş	67.3±5.7	66.5±8.0	0.65
Cinsiyet (erkek)	16 (%48.5)	10 (45.5)	0.52
VKİ, kg/m^2	21.8±1.9	22.1±2.4	0.86
DM, %	12 (%36.4)	7 (%31.8)	0.47
HT, %	21 (%63.6)	18 (%81.8)	0.22
KAH, %	19 (%57.6)	17 (%77.3)	0.15
Sigara, %	14 (%42)	9 (%40)	0.48
KOAH, %	6 (%18.2)	9 (%40	0.12
SVH, %	2 (%6)	1 (%4)	0.72

VKİ: vücut kitle indeksi, KB: Kan basıncı, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık

DM, HT ve sigara kullanımı öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0.47, p=0.22, p=0.48 sırasıyla). KOAH ve SVH öyküsü açısından gruplar benzerdi (p=0.12, p=0.72 sırasıyla). Her iki grup arasında KAH oranları açısından anlamlı fark görülmedi (p=0.15) (**Tablo 2**).

Hastaların ilaç kullanım öyküsü açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 3**).

Tablo 3. Hafif ve orta derece AD olan hastaların ilaç kullanım öyküsü

	Hafif AD n=33	**Orta AD n=22**	**p**
Aspirin, %	22 (%66.7)	16 (%72.7)	0.76
β-Bloker, %	17 (%51.5)	11 (%50)	0.99
ACE-i / ARB, %	15 (%45.5)	14 (%63.6)	0.27
Statin, %	15 (45.5)	9 (%40.9)	0.78
Ca k. Blokeri, %	10 (%30.3)	6 (%27.3)	0.42
Diüretik, %	6 (%18.2)	6 (%27.3)	0.51

İki grup arasındaki biyokimyasal değerlendirmede orta dereceli AD olan hastalarda açlık kan şekeri anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.04). Kreatin, lipid parametreleri, AST, ALT değerleri gruplar arasında benzer idi. Bir makro element olan kalsiyum değerinde ve inflamasyon göstergesi olan nötrofil, lenfosit değerlerinde farklılık izlenmedi.(**Tablo 4**).

Tablo 4. Hafif ve orta derece AD olan hastaların biyokimyasal parametreleri

	Hafif AD n=33	**Orta AD n=22**	**p**
AKŞ, mg/dL	100±15	92±10	**0.04**
Kreatinin, mg/dL	0.91±0.2	1.0±0.19	0.11
AST, u/L	25.09±5.3	26.1±4.73	0.97
ALT, u/L	23.9±5.0	22.5±5.40	0.26
Kalsiyum, mg/dL	9.37±0.64	9.15±0.54	0.19
Nötrofil, 10^3/µL	4.73±1.57	4.88±1.68	0.74
Lenfosit, 10^3/µL	2.17±0.62	1.94±0.68	0.21
LDL, mg/dL	119±27.6	110±25.8	0.23
HDL, mg/dL	45.2±9.8	42.80±8.64	0.34

AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat amino transdemirraz, ALT: Alanin aminotransdemirraz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Hastaların ekokardiyografik incelemesinde aort kapak için yapılan ölçümlerle birlikte sol ventrikül boyutları, duvar kalınlıkları ve ejeksiyon fraksiyonu değerlendirildi. Beklenildiği üzere AKA, aort kapaktan geçen maksimum akım hızı ve ortalama gradient değerleri orta dereceli AD olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). SolV boşluk boyutları, duvar kalınlıkları ve LVEF de anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 5**)

Tablo 5. Hafif ve orta derece AD olan hastaların bazal ekokardiyografik ölçümleri

	Hafif AD n=33	**Orta AD n=22**	**p**
Maks. aort velositesi (m/s))	2.56±0.28	3.29±0.21	**<0.001**
Ortalama gradiyent (mmHg)	16.8±2.81	26.6±4.4	**<0.001**
Aort kapak alanı (cm^2)	2.1±0.57	1.7±0.52	**<0.001**
LV diyastol sonu çapı (cm)	45.6±4.73	46.9±2.92	0.39
LV sistol sonu çapı (cm)	29.5±3.31	30.7±3.40	0.76
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	58.6±4.4	59.2±5.7	0.66
IVS kalınlığı (cm)	1.18±0.14	1.11±0.12	0.31
LV arka duvar kalınlığı (cm)	1.10±0.13	1.12±0.11	0.68

LV: Sol ventrikül, IVS: İnterventriküler septum

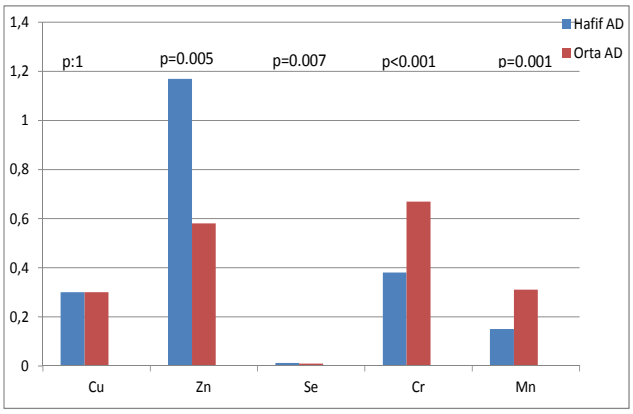
Hafif ve orta dereceli AD olan hastaların saç ve serum örneklerinde eser element düzeyleri karşılaştırıldı. Serum örneklerinde 6 adet eser element (bakır, çinko, demir, krom, manganez ve selenyum) saç örneklerinde ise 5 adet eser element (bakır, çinko, krom, manganez, selenyum) değerlendirildi (**Tablo 6-7, Şekil 9-10)**.

Yapılan serum eser element analizinde hafif AD olan grupta krom seviyesi 0.38 mg/L ±0.33mg/L iken, orta dereceli AD olan grupta 0.67 mg/L ± 0.41 mg/L olarak bulundu. Hafif AD olan grupta krom seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). Hafif AD olan grupta serum manganez düzeyi 0.15mg/L ± 0.20 mg/L iken, orta dereceli AD olan grupta manganez düzeyi 0.31 mg/L ± 0.27 mg/L olarak tespit edildi. Orta dereceli AD olan grupta manganez seviyesi anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edildi ($p=0.001$). Serum selenyum seviyesi açısından yapılan incelemede hafif AD olan hasta grubunda 0.012 mg/L ± 0.006 mg/L iken orta dereceli AD olan hasta grubunda 0.009 mg/L ± 0.005 mg/L olarak izlendi. Hafif AD olan grupta selenyum seviyesi yüksek olarak izlendi ($p=0.007$). Çinko değerleri karşılaştırıldığında hafif AD olan grupta 1.17mg/L ± 0.76 mg/L, orta dereceli AD olan grupta 0.58 mg/L ±0.65 mg/L saptandı. Hafif AD olan

hastalarda çinko düzeyleri anlamalı oranda yüksek bulundu (p= 0.005). Bakır ve demir değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 6. Hafif ve orta derece AD olan hastaların serum eser element düzeyleri

SERUM	**Hafif AD n=33**	**Orta AD n=22**	**p**
Bakır, mg/L	<0.037	<0.037	1.00
Çinko, mg/L	1.17±0.76	0.58±0.65	**0.005**
Demir, mg/L	73.9±21.0	72.5±33.3	0.847
Krom, mg/L	0.38±0.33	0.67±0.41	**<0.001**
Manganez, mg/L	0.15±0.20	0.31±0.27	**0.001**
Selenyum, mg/L	0.012±0.006	0.009±0.005	**0.007**

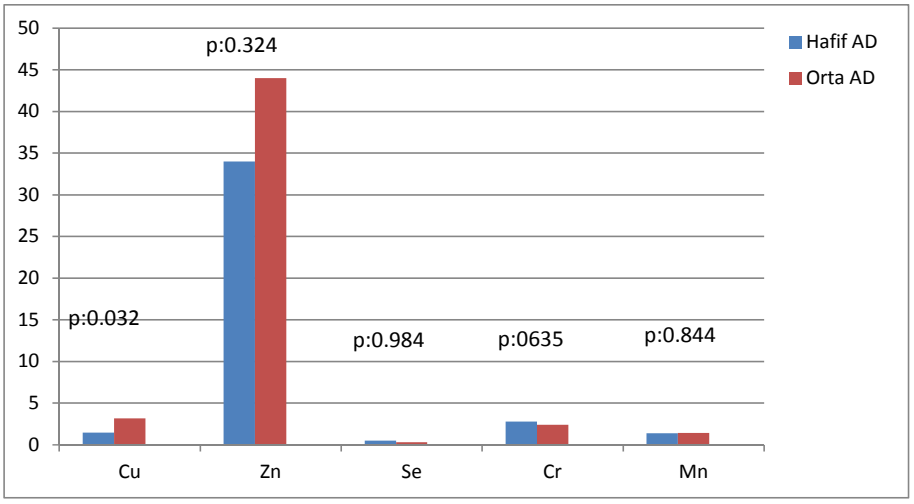


Şekil 10. Hafif ve orta derece AD olan hastalarda serum eser element düzeyleri

Saç örneklerinde incelenen elementlerden bakır düzeyi hafif AD olan grupta 1.45±2.13 ppm saptanırken orta derece AD olan grupta 3.18±3.30 ppm bulundu. (p=0.032) Saç bakır seviyesi orta derece AD olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Krom, çinko, selenyum ve manganez değerlerinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (sırasıyla p=0.635, p=0.324, p=0.984, p=0.844)

Tablo 7. Hafif ve orta derece AD olan hastaların saç örneklerinde eser element düzeyleri

SAÇ	**Hafif AD n=33**	**Orta AD n=22**	**p değeri**
Bakır, ppm	1.45±2.13	3.18±3.30	**0.032**
Çinko, ppm	34.01±30.9	44.61±41.9	0.324
Krom, ppm	2.82±2.38	2.47±2.54	0.635
Manganez, ppm	1.36±1.11	1.42±1.15	0.844
Selenyum, ppm	0.08±0.18	0.09±0.25	0.984



Şekil 11. Hafif ve orta derece AD olan hastaların saç örneklerinde eser element düzeyleri

İlk ekokardiyografi sonucu AD şiddeti ile eser element düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği hastalara, ortalama 9±2 ay sonra kontrol ekokardiyografi yapıldı ve progresyon açısından karşılaştırıldı. Progresyonu belirlemek için aort kapaktaki maksimum velosite artışı kullanıldı. Hastaların velosite değişimi, takip edilen ay sayısına göre yıllık olarak hesaplandı. Tüm hastaların yıllık velosite artışının ortalaması alınarak (0.17 m/s), ortalamanın altında artış gösteren hastalar Grup 1, velosite değişimi ortalamanın üzerinde olan hastalar ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Grup 1 ve Grup 2 arasındaki demografik özellikler, risk faktörleri, biyokimyasal veriler ve ilaç kullanımı tekrar değerlendirildi.

Tablo 8. Progresyon hızına göre hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri

	Grup 1 n=29	**Grup 2 n=26**	**p**
Yaş	65.8±6.5	68.3±6.8	0.17
Cinsiyet, erkek	12 (%41)	14 (%53)	0.25
VKİ, kg/m^2	22.24±1.92	21.96±2.39	0.63
DM, %	12 (%41)	7 (%26)	0.20
HT, %	18 (%62)	21 (%80)	0.10
KAH, %	15 (%51)	21 (%80)	**0.02**
Sigara,%	15 (%51	10 (%38)	0.23
KOAH,%	6 (%23)	9 (%34)	0.49
SVH, %	2 (%7)	1 (%3)	0.19

Grup 1:yavaş progresyon görülen grup, Grup 2:hızlı progresyon görülen grup, VKİ: vücut kitle indeksi, KB: Kan basıncı, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, SVH: serebrovasküler hastalık

Grup 1 de hastaların 12 si (%41) erkek, Grup 2 de hastaların 14 ü (%53) erkek (p=0.25) olarak izlendi. Gruplar arasında yaş ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark izlenmedi (sırayla p=0.17, p=0.63). DM, HT ve sigara kullanımı öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0.20, p=0.10, p=0.23 sırasıyla). KOAH ve SVH öyküsü açısından gruplar benzerdi (p=0.49, p=0.19sırasıyla). Daha hızlı progresyon görülen Grup 2 de KAH oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.02) **(Tablo 8).**

Hastaların ilaç kullanım öyküsü açısından yapılan değerlendirmede Grup1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark izlenmedi **(Tablo 9).**

Tablo 9. Progresyon hızına göre hastaların ilaç kullanım öyküsü

	Grup 1 n:29	**Grup 2 n:26**	**p**
Aspirin, %	20 (%68)	18 (%69)	0.60
β-Bloker, %	15 (%51)	13 (%50)	0.55
ACE-i / ARB	14 (%48)	15 (%57)	0.33
Statin, %	11 (%37)	13 (%50)	0.26
Ca k. blokeri %	9 (%31)	7 (%26)	0.43
Diüretik %	5 (%17)	7 (%26)	0.29

İki grup arasındaki biyokimyasal değerlendirmede Grup 2 de açlık kan şekeri anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.002). Kreatin, HDL, LDL, AST, ALT değerleri gruplar arasında benzer idi. Kalsiyum değerinde, nötrofil, lenfosit değerlerinde farklılık izlenmedi.(**Tablo 10**).

Tablo 10. Progresyon hızına göre hastaların biyokimyasal parametreleri

	Grup 1 n=29	**Grup 2 n=26**	**p**
AKŞ, mg/dL	102.8±15.6	91.1±9.8	**0.002**
Kreatinin, mg/dL	0.96±0.21	0.94±0.19	0.75
AST, u/L	25.3±4.9	24.8±5.2	0.75
ALT, u/L	26.24±4.71	24.76±5.6	0.29
Kalsiyum, mg/dL	9.32±0.57	9.24±0.65	0.62
Nötrofil, 10^3/µL	4.88±1.58	4.69±1.65	0.67
Lenfosit, 10^3/µL	2.14±0.64	2.02±0.67	0.49
LDL, mg/dL	118.3±28.2	112.8±25.8	0.45
HDL, mg/dL	45.1±10.2	43.3±8.43	0.50

AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Hastaların ilk ekokardiyografik verileri ile AD progresyon ilişkisi değerlendirildi. İlk ekokardiyografide ölçülen aort kapak akım hızı ve AKA daha hızlı progresyon görülen Grup 2 de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Hastalarda gözlenen progresyon ile LV boşluk boyutları, duvar kalınlıkları ve LVEF arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

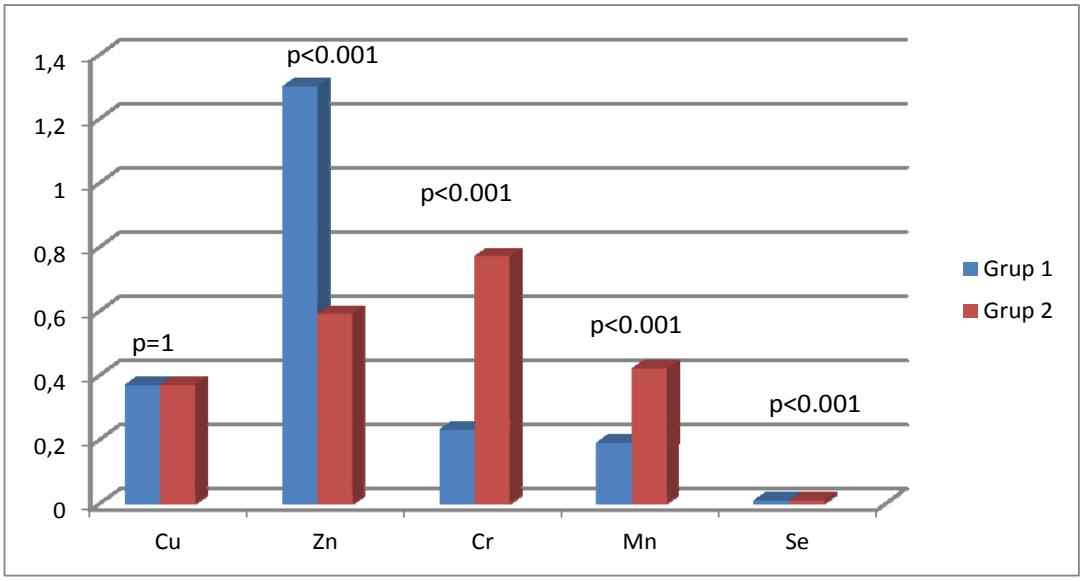
Tablo 11. Progresyon hızına göre hastaların ekokardiyografi verileri

	Grup 1 n:29	**Grup 2 n:26**	**p**
Başlangıç Vmax (m/s)	2.61±0.36	3.12±0.35	**<0.001**
Başlangıç AKA (cm^2)	2.05±0.42	1.8±0.50	**<0.001**
LV diyastol sonu çapı (cm)	45.1±4.5	46.4±3.1	0.38
LV sistol sonu çapı (cm)	29.7±3.2	30.5±3.05	0.71
Ejeksiyon fraksiyonu	59.8±4.6	57.8±5.2	0.14
IVS kalınlığı (cm)	1.1±0.12	1.08±0.11	0.73
LV Arka duvar kalınlığı (cm)	1.09±0.11	1.18±0.12	0.27

Yapılan serum eser element analizinde daha yavaş progresyon gösteren Grup 1 de krom seviyesi 0,23 mg/L ± 0,21mg/L iken, daha hızlı progresyonu olan Grup 2 de 0. 0,77 mg/L ±0,3 mg/L olarak bulundu. Grup 1 deki hastaların krom seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). Grup 1 de serum manganez düzeyi 0,19mg/L±0,07mg/L iken, Grup 2 de manganez düzeyi 0,42mg/L ± 0,18mg/L olarak tespit edildi. Grup 2 de manganez seviyesi anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edildi ($p<0.001$). Serum selenyum seviyesi açısından yapılan incelemede Grup 1 deki hastalarda ortalama 0,19 mg/L ±0,07mg/L iken Grup 2 deki hastalarda 0.009 mg/L ± 0.005 mg/L olarak izlendi. Grup 1 de selenyum seviyesi yüksek olarak izlendi ($p<0.001$). Çinko değerleri karşılaştırıldığında Grup 1 de 0,59 mg/L ±0,6 mg/L, Grup 2 de 1,4mg/L±0,9mg/L saptandı. Grup 1 de çinko düzeyleri anlamalı oranda yüksek bulundu ($p<0.001$). Bakır ve demir değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 12. Progresyon hızına göre hastaların serum eser element düzeyleri

SERUM	**Grup 1 n=29**	**Grup 2 n=26**	**p**
Bakır, mg/L	<0.37	<0.37	1
Çinko, mg/L	1.4±0.9	0.59±0.6	**<0.001**
Demir, mg/L	77.5±31.3	68.8±19.01	0.22
Krom, mg/L	0.23±0.21	0.77±0.30	**<0.001**
Manganez, mg/L	0.19±0.07	0.42±0.18	**<0.001**
Selenyum, mg/L	0.01±0.006	0.008±0.005	**<0.001**

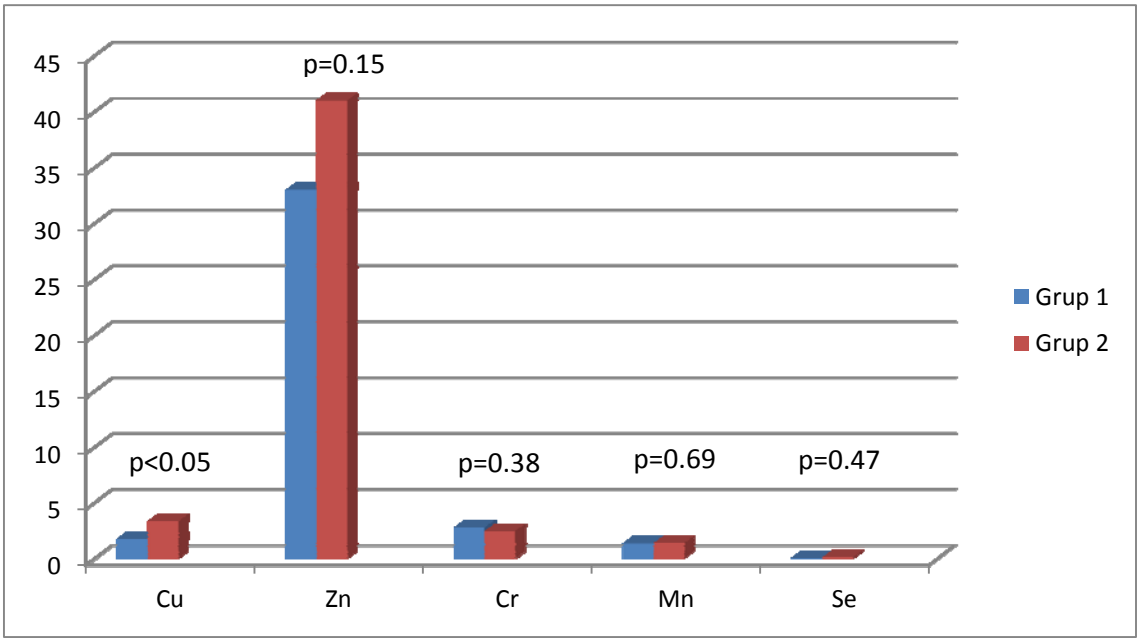


Şekil 12. Progresyon hızına göre hastaların serum eser element düzeyleri

Saç örneklerinde incelenen elementlerden bakır düzeyi Grup 1'de 1.78±1.61 ppm saptanırken Grup 2'de 3.35±2.70 ppm bulundu. ($p<0.05$) Saç bakır seviyesi Grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulundu. Saç örneklerinde incelenen diğer elementlerden krom, çinko, selenyum ve manganez değerlerinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (sırasıyla $p=0.38$, $p=0.15$, $p=0.47$, $p=0.69$)

Tablo 13. Progresyon hızına göre hastaların saç örneklerinde eser element düzeyleri

SAÇ	**Grup 1 n=29**	**Grup 2 n=26**	**p**
Bakır, ppm	1.78±1.61	3.35±2.70	**<0,05**
Çinko, ppm	33.7±32.2	43.3±39.1	0.15
Krom, ppm	2.82±2.38	2.47±2.54	0.38
Manganez, ppm	1.36±1.12	1.40±1.13	0.69
Selenyum, ppm	0.07±0.17	0.11±0.25	0.47



Şekil 13. Progresyon hızına göre hastaların saç örneklerinde eser element düzeyleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kalsifik AD olan 55 hastada; serum ve saç örneklerindeki eser elementlerin, AD şiddeti ve progresyonu ile ilişkisi araştırıldı. Hastalar ilk ekokardiyogarifik incelemede AD şiddetine göre hafif ve orta dereceli AD olmak üzere iki gruba ayrıldı. Serumda demir, manganez, krom, bakır, selenyum ve çinko düzeyleri; saç örneklerinde ise manganez, krom, bakır, selenyum ve çinko düzeyleri analiz edildi. Hafif AD olan hastalarda, orta dereceli AD olan hastalara göre serum selenyum ve çinko değerleri yüksek bulunurken, krom ve manganez seviyeleri düşük tespit edildi. Saç örneklerinde, hafif AD olan grupta bakır düzeyi anlamlı olarak düşük idi. Kontrol ekokardiyografi sonrasında ise hastalar progresyon hızına göre iki gruba ayrıldı. Daha hızlı progresyon gelişen grupta, serum selenyum ve çinko düzeyleri düşük, krom ve manganez düzeyleri yüksek bulundu. Saç bakır seviyeleri daha yavaş progresyon gösteren grupta düşük saptandı. Diğer element düzeyleri iki grup arasında farklılık göstermedi.

Literatürde, kalsifik AD ile benzer patogeneze sahip olan aterosklerozda ve KAH da eser elementlerin etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır.(86-88) Sınırlı sayıda çalışmada ise AD hastalarında sağlıklı bireylere göre eser element düzeylerinde farklılıklar olabileceği bildirilmiştir.(89,90) Fakat eser element değerlerinin AD şiddeti ve progresyonu ilişkisi ile ilgili çalışma yoktur.

Aort darlığı, kalp kapak hastalıkları içerisinde en sık görülendir ve artmış mortalite ve morbidite sebebidir. Özellikle ileri yaştaki hastalarda görülen AD etiyolojisinde kalsifik aort kapak hastalığı önemli rol oynar. KAKH yıllar içerisinde progresyon gösterir ve

ciddi aort darlığı geliştiğinde tek tedavi seçeneği kapak değişimidir. Kapak değişimi yapılmazsa prognoz kötüdür. İleri yaşta, hastalarda komorbiditelerle beraber operasyon riskinin de arttığı düşünülürse AD nın en önemli tedavi hedeflerinden biri progresyonu yavaşlatmak olmalıdır. Günümüzde hastalığın progresyonunu yavaşlattığı kanıtlanmış medikal tedavi yoktur. Yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ve prognoz tayini için; KAKH patogenezi ve progresyona etki eden faktörlerle ilgili araştırmaların yapılması önemlidir. Bugüne kadar yapılan araştırmalar, KAKH nın vücuta meydana gelen aterosklerotik sürecin bir parçası olduğunu ve KAH patogenezi ile benzer bazı özellikleri olduğunu göstermiştir. KAKH; mekanik strese bağlı yıpranmadan ziyade inflamasyonun, lipid birikiminin, kalsifik miyofibroblastların, oksidatif stresin, renin-anjiotensin sistem ve matriks metalloproteinazların eşlik ettiği kompleks ve aktif bir süreç sonrası oluşur.(33) Endotel disfonksiyonu sürecin başlıca mekanizmalarındandır. Osidatif stres, inflamasyon gibi faktörler endotel disfonksiyonunun başlaması ve ilerlemesinde etkin rol oynar. Eser elementlerin ise antioksidan-oksidan dengenin korunmasında, hücre fizyolojisinde, immunitede, enzim ilişkili reaksiyonların devam etmesinde önemli rolleri bulunmaktadır. Son yıllarda eser element düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarla ve ateroskleroz ile olan ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuştur.(86-91) Ancak hala birçok eser elementin fazlalığının veya eksikliğinin patogenezdeki rolü tam olarak bilinememektedir. Bu çalışmalarda; eser elementlerin ateroskleroz gelişimine etkisi, serbest radikallerin seviyesini artırarak ya da antioksidan enzimlerin işleyişini bozarak oksidatif stresi artırmaları şeklinde düşünülmüştür. Eser element düzeylerindeki azalmalar ya da istenmeyen düzeylerdeki artışlar çeşitli fizyolojik mekanizmaların bozulmasına yol açarak, ya da dokulardaki birikim sonucu birçok kronik hastalığa sebep olmaktadır. Serum, saç, tırnak ve idrar örneklerinde eser element ölçümü mümkündür. Başta serum olmak üzere değişik çalışmalarda farklı örnekler kullanılmıştır. Ayrıca hastalıkların etiyopatogenezini belirlemek adına operasyon materyallerinde ve postmortem dokularda da eser element ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışmada eser element düzeyleri serum ile birlikte saç örnekleri kullanılarak incelenmiştir. Saç örneklemesinin avantajı vücut sıvılarına göre elementlerin total vücut miktarını daha iyi yansıtmasıdır. Ayrıca elementler saçta depolanır ve diğer sıvılara göre bu dokuda yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar.(92) Vücut sıvılarında ölçülen metal düzeyleri anlık bir durumu yansıtırken saç ise uzun süreli bir durumu yani depoyu yansıtır.

5.1.Selenyum

Selenyum immun sistem fonksiyonlarını, hücresel savunma sistemlerini ve oksidatif dengeyi korumak için önemli bir eser elementtir. Hem antioksidan hem de antiinflamatuar bir ajan gibi davranır. Hidrojenperoksit, fosfolipit hidroperoksidazı inaktive ederek ve selenosistein ile glutatyon peroksidaz yapısında bulunarak serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerinin azalmasını sağlar.(85) Keshan hastalığı ve viral miyokarditlerde önemli rolü vardır. Miyokarditlerde selenyum desteğinin iyileşmeyi hızlandırdığı, eksikliğinde ise hastalığın progresif seyrettiği bildirilmiştir. Bu hastalıkların farklı evrelerinde doku düzeyinde selenyum seviyesinin aktif olarak değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Erken (preinflamatuar) dönemde miyokard dokusunda selenyum seviyesinin azaldığı, aktif inflamasyon sürecinde ise arttığı gösterilmiştir.(93)

NHANES III çalışmasında; 6 yıl boyunca takip edilen 10.532 katılımcıda, düşük selenyum seviyesi ile kardiyovasküler ölümler ve tüm nedenlere bağlı ölümler arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.(94) Julie A.M ve ark. normal koroner arteri olan bireyler ile tek damar, iki damar ve üç damar tutulumu olanlar şeklinde gruplandırdığı KAH olan bireylerin serum selenyum değerlerinin karşılaştırmıştır. Sonuçta iki ve üç damar hastalığı olanlarda selenyum seviyeleri, normal koroner arteri olanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur($p<0.05$).Tek damar hastalarında ise selenyum değerleri düşük olmakla birlikte, istatiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.(95) Manthey ve ark. da koroner ateroskleroz ciddiyeti ve selenyum ilişkisi açısından yaptıkları çalışmada anlamlı bir ilişki tespit edememiştir.(86) Benzer şekilde CARDIA eser element çalışmasında 3112 genç erişkinde tırnak selenyum seviyeleri ölçülmüş ve koroner kalp hastalığı ile selenyum seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.(96) Koşar F. ve arkadaşlarının romatizmal kapak hastalarında yaptıkları çalışmada ise sağlıklı kontrol grubuna göre serum selenyum konsantrasyonları anlamlı oranda düşük bulunmuştur.(97) C. Nyström-Rosader ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada; kalsifik AD nedeni ile AVR yapılan 46 hasta ile otopsi yapılan ve sağlıklı kapak yapısı olan 15 kişinin kapak dokusunda eser element düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kalsifik kapaklarda, selenyum düzeyleri anlamlı olmamakla birlikte, sağlıklı kapaklara göre düşük bulunmuştur. Serum değerlendirmesinde ise; sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, selenyum seviyeleri kalsifik aort kapak hastalığı olan grupta daha

yüksek saptanmıştır. Kalsifik AD olan hastalarda kapak düzeyinde düşük, serumda ise yüksek selenyum seviyeleri bulunması sonucu, selenyum etkinliğinin doku düzeyinde yetersiz olmasının, dejenerasyonda etkili olabileceği düşünülmüştür.(90) Bizim çalışmamızda AD şiddeti ile serum selenyum seviyesi arasında ters bir ilişki saptandı. Hafif AD olan grupta selenyum seviyesi 0.012 mg/L ± 0.006 mg/L iken orta dereceli AD olan hasta grubunda 0.009 mg/L ± 0.005 mg/L olarak izlendi. Hafif AD olan grupta selenyum seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.007). Ayrıca progresyon hızı yüksek olan hastalarda da serum selenyum düzeylerinin düşük olduğu görüldü. Yavaş progresyon gösteren Grup 1 deki hastalarda ortalama 0,19 mg/L ±0,07mg/L iken, Grup 2 deki hastalarda 0.009 mg/L ± 0.005 mg/L olarak izlendi. Grup 1 de selenyum seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). C.Nyström-Rosader ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ciddi AD olan hastalar ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırılırken, bizim yaptığımız çalışmada hafif ve orta dereceli AD olan hastalar karşılaştırıldı. Sonuçlarda görülen farklılıkların muhtemel sebepleri; hasta popülasyonlarının farklı olması, inflamasyon ve hastalık şiddeti arasında lineer bir ilişki olmaması, inflamasyonun değişik evrelerinde selenyum düzeylerinin farklılık göstermesi ve selenyumun doku ile serum arasında infalamatuar sürece göre aktif olarak yer değiştirmesi olabilir.

Chao Tan ve arkadaşlarının yaptığı ve 100 sağlıklı kişi ile 24 kardiyovasküler hastalığı olan kişinin saç eser elementlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, saç selenyum düzeyleri sağlıklı grupta daha yüksek bulunmuştur.(91) Peter F.ve ark. yaptığı çalışmada ise, yeni tanı konmuş ve statin tedavisi almayan 81 hiperlipoproteinemi hastası ile 43 normal hastanın saç selenyum düzeylerini karşılaştırmış ve selenyum seviyesi hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(98) Bizim çalışmamızda saç selenyum seviyeleri hafif ve orta dereceli AD olan gruplar arasında da, hızlı ve yavaş progresyon gösteren gruplar arasında da benzerdi (p=0.984). Saç selenyum düzeyleri ile AD şiddeti ve prognozu arasında ilişki saptanmadı.

5.2.Çinko

Çinko da selenyum gibi immün sistem üzerine benzer etkilere sahiptir. Serbest radikallerin yok edilmesinde görevli bir çok enzimin yapısında bulunur. Çinko eksikliği lipid, protein ve DNA oksidasyonunu içeren oksidatif hasarın artışıyla ilişkili bulunmuştur. NO; endotel yapısının korunması, lökosit ve platelet fonksiyonları için

önemli bir role sahiptir. Çinko, endoteliyal NO sentaz'ın önemli bir yapıtaşıdır. Çinkonun, enflamasyon durumunda akut faz proteinlerinin sentezi için dolaşımdan karaciğere alındığı ve serum seviyelerinin viral enfeksiyonlarda düşük saptandığı bulunmuştur. Çinko ayrıca T hücre fonksiyonlarının optimal devam etmesi için gereklidir. Viral miyokarditte kalp dokusunda çinko seviyeleri artmış olarak izlenmiştir ve en yüksek seviyelere aktif inflamasyon döneminde ulaşır.(99) Çinko düzeylerinin aterokleroz ile ilişkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Yang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 4564 hasta incelenmiş ve serum çinko düzeyi ile ateroskleroz arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Aterosklerotik hastalık için karotis intima media kalınlığı (KIMK) değerlendirilmiş ve KIMK yüksek bulunan grupta serum çinko düzeyleri düşük bulunmuştur.(100) Yapılan başka bir çalışmada çinko eksikliği olan hastalarda KAH prevalansının yüksek olduğu görülmüştür.(101) Romatizmal kapak hastalığı olan postmortem vakalarda, kalp kapaklardan alınan örneklerdeki çinko seviyelerinin, kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir.(102) Bir başka çalışmada ise postmortem 71 kadavranın aortasında bulunan aterosklerotik plaklar analiz edilmiş ve değerlendirme sonucunda aterosklerotik dokuda çinko seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(103) C. Nyström-Rosader ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal popülasyona göre ciddi dejeneratif aort darlığı olan hastalarda serum çinko seviyeleri düşük bulunurken, kapak çinko düzeyleri ise yüksek bulunmuştur. Kalsifik kapaklarda çinko değerlerinde yaklaşık on kat artış görülmesi inflamasyon bölgesinde çinko ile immun desteğin artırılmaya çalışıldığını düşündürmüştür.(89,90) Bu üç çalışma değerlendirildiğinde aterosklerotik dokuda ve kalsifik kapakta benzer sonuçlar bulunmuş, romatizmal kapaklarda ise zıt sonuçlar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda sağlıklı grup ile karşılaştırma veya kapakta eser element değerlendirmesi yapılmadı. Fakat çalışmalara benzer olabilecek şekilde, hafif AD olan hastalarda çinko düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulundu ($p= 0.005$). Serum çinko düzeyleri hafif AD olan grupta 1.17mg/L±0.76 mg/L, orta dereceli AD olan grupta 0.58 mg/L ±0.65 mg/L idi. Progresyon açısından bakıldığında, Grup 1 de 0,59 mg/L ±0,6 mg/L , Grup 2 de 1,4mg/L±0,9mg/L saptandı. Daha yavaş progresyon gösteren Grup 1 de çinko düzeyleri anlamalı oranda yüksek bulundu ($p<0.001$). Bu sonuçlarla birlikte serum çinko seviyelerinin düşük olmasının AD progresyonunda, artmış inflamasyonda önemli bir etken olabileceği düşünülebilir. Başka çalışmalarla desteklenmesi halinde AD

progresyonunu yavaşlatmak için çinko replasmanı yapılması ya da benzer tedavi alternatifleri geliştirilmesi mümkün olabilir.

5.3.Bakır

Bakırın aterosklerotik süreç üzerine bifazik bir etki gösterdiği savunulmaktadır. Artmış seviyeleri oksidatif stres oluşturan bir oksidan gibi davranırken, eksikliği ise antioksidan enzimlerin yetersizliğine yol açarak yine oksidatif stresi artırmaktadır. Bakır yokluğunda, güçlü bir antioksidan olan süper oksit dismutaz etkinliği azalarak LDL oksidasyonu artar. Yapılan çalışmalarda bakırın kardiyovasküler sistemin sağlığı için önemi belirtilmiş ve sağlıklı düzeylerde HT, ateroskleroz ve pıhtılaşmanın engellenmesinde etkin olduğu gösterilmiştir.(104) Manthey ve ark. yaptıkları çalışmada aterosklerotik hastaları, ciddiyetine göre gruplamış ve normal koroner arteri olan grupla beraber serum bakır seviyelerini karşılaştırmıştır. Ciddi ateroskleroz gösteren grupta bakır seviyeleri normal koroner arterleri olan kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Fakat orta derecede aterosklerozu olan grup ile normal koroner arter grubunda ise anlamlı fark saptanmamıştır.(86) Stadler ve ark. karotis endarterektomi yapılan hastalardan alınan aterosklerotik doku örnekleriyle, koroner arter by-pass graft (KABG) yapılan hastaların radial ve mamarian arterlerinden alınan sağlıklı doku örneklerini karşılaştırdıkları çalışmada hastalıklı karotis dokusunda bakır seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir.(105) C.Nyström-Rosader ve ark. kalsifik aort kapakları normal kapaklarla karşılaştırdığında dokuda bakır seviyelerinin azaldığı, serumda ise arttığı görülmüştür. Az sayıda çalışma net bilgi vermemekle birlikte, doku ve serum ölçümlerinde alınan farklı sonuçlar bakırın aterosklerozda ve kalsifik kapak hastalıklarındaki rolünün aynı yönde olmadığını düşündürmektedir.(89,90) Koşar F. ve arkadaşlarının romatizmal kapak hastalıklarında yaptıkları çalışmada sağlıklı gruba göre serum çinko konsantrasyonlarının düşük, bakır seviyesi ve bakır/çinko oranları belirgin olarak artmış olup inflamatuar proçesin gelişmesinde önemli parametreler olduklarını gözlemlemişlerdir. Serum bakır seviyesinin yüksekliği ve çinko seviyesinin düşüklüğü, dolayısıyla bakır/çinko oranının yüksekliğinin kalsifik aort kapağı olan hastalarda aktif inflamasyonun bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca bu bulgu benzer hasta grupları ile yapılan çalışmalarda C-reaktif protein seviyelerinin hafif artışı ile desteklenmiştir.(97) Bu çalışmada bakır, doku ve serumda selenyum ile aynı dağılımı göstermiştir. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda bakır seviyeleri düşük saptandı

(<0,37). AD şiddeti ve progresyonu ile ilişkisi net değerlendirilemedi. Fakat bakır/çinko oranının sadece çinko seviyeleri ile ilişkili olarak, orta dereceli AD hastalarında ve daha hızlı progresyon gösteren grupta yüksek olduğu görüldü. Daha önceki çalışmalarda bakır/çinko oranı AD olan hastalarda yüksek saptanırken, bizim çalışmamızda AD şiddeti ve progresyon hızında da bakır/çinko oranının etkili olabileceği görüldü. Cho Tan ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı grupta kardiyovasküler hasta grubuna göre saç bakır oranları düşük saptanmıştı.(91) Bizim çalışmamızda saç örneklerinde bakır seviyesi hafif AD olan grupta 1.45 ± 2.13 ppm iken, orta dereceli AD olan grupta 3.18 ±3,30 olarak tespit edildi. Hafif AD olan grupta saç bakır seviyesinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p=0.032). Az sayıda çalışma olması nedeni ile net fikir elde edilememekle birlikte, mevcut sonuçlara göre; saç bakır seviyelerinin yüksek olmasının daha ciddi bir inflamatuar aktivite ve daha hızlı bir progresyonun göstergesi olabileceği düşünülebilir.

5.4.Krom

Krom özelikle lipit ve karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan esansiyel bir elementtir. Vücuta krom eksikliği, artmış glukoz, insülin, trigliserid ve LDL kolesterol seviyesi ve azalmış HDL seviyesi ile kendini göstermektedir. Aynı zamanda krom artmış oksidatif stres durumlarında antioksidan etki gösterek ROÜ seviyelerini azaltmaktadır.(106) Krom düzeyleri ve KAKH ile ilgili yapılan çalışma yoktur. Ateroksleroz ile ilişkisini araştıran çalışmalara baktığımızda; Alissa ve ark. anjiografik olarak tanı almış 137 KAH hastasıyla 130 sağlıklı bireyi karşılaştırmış. KAH olan grupta serum ve idrar krom seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük (p < 0.0001) bulunmuştur.(107) Lind ve ark. KİMK üzerine serum eser elementlerinin etkisini araştırdıkları çalışmalarında, serum krom seviyeleri düşük olan hastalarda artmış KİMK tespit etmişlerdir.(108) Bu çalışmadaki verilere göre serum krom seviyesi azalması ateroskleroz riskini artırmaktadır. Tümü AD hastalarından oluşan çalışmamızda AD şiddeti ve progresyon hızı ile serum krom seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Hafif AD olan grupta krom seviyesi 0.38 mg/L ±0.33mg/L iken, orta dereceli AD olan grupta 0.67 mg/L ± 0.41 mg/L idi. Serum krom seviyesi hafif AD grubunda anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.001). Daha yavaş progresyon gösteren Grup 1 de serum krom seviyesi 0,23 mg/L ± 0,21mg/L iken, Grup 2 de 0. 0,77 mg/L ±0,3 mg/L olarak bulundu. Grup 1 deki hastaların krom seviyesi anlamlı olarak düşük

bulundu ($p<0.001$). Orta dereceli AD olan grupta ve hızlı progresyon gösteren grupta krom seviyeleri yüksek idi. Sonuçlarımız ateroskleroz ile ilgili bahsedilen çalışmalar ile farklı görünmekte olup bu durum; kromun, bakıra benzer şekilde ateroskleroz ve KAKH patogenezinde farklı yönde etkileri olabileceğini düşündürebilir. Chao Tan ve ark. yaptığı ve kardiyovasküler hastalığı olan 24 birey ile 100 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı çalışmada, saçta krom düzeyleri sağlıklı grupta yüksek bulunmuştur.(91) Çalışmamızda gruplar arasında saç krom düzeyleri açısından farklılık izlenmedi. AD şiddeti ve progresyonu ile saç krom seviyeleri arasında ilişki saptanmadı. Her iki çalışmada da hasta sayısının az olması ve karşılaştırılan popülasyonların farklı olması nedeni ile bu konuda bir sonuç çıkarılması mümkün değildir.

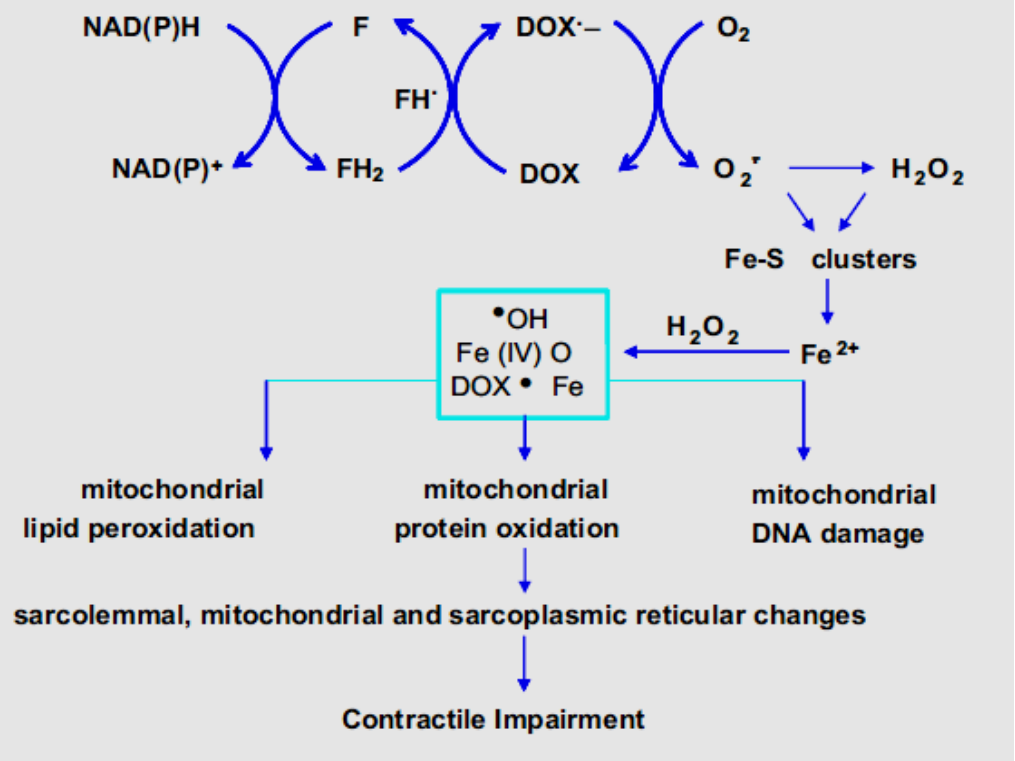
5.5.Manganez

Manganez, özellikle aterosklerotik süreçte önemli olan SOD enziminin yapıtaşını oluşturması sebebiyle önemli bir eser elementtir. Ateroskleroz ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Cebi ve ark.'nın yaptığı çalışmada anjiografik olarak tanı alan KAH hastaları ile normal koroner arteri olan hastaları karşılaştırmış ve manganez açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Manthey ve ark. normal koroner arter olanları ve KAH olan hastaları ciddiyetine göre sınıflandırarak eser element seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir.(86) Ciddi aterosklerozu olan grupta; orta şiddette aterosklerozu olan ve normal koroner arterleri olan hastalara göre manganez seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.(109) KAKH olan hastalar ile normal bireylerin kapak ve serum manganez düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada, kapak düzeyinde anlamlı fark gözlenmezken serum seviyeleri hasta grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.(89,90) Çalışmamızda doku düzeyinde değerlendirme yapılmadı ve sağlıklı grup yoktu. Fakat AD şiddeti ve hızlı progresyonu ile yüksek serum manganez değerleri arasında bir ilişki saptandı. Hafif AD olan grupta serum manganez düzeyi 0.15mg/L ± 0.20 mg/L iken, orta dereceli AD olan grupta manganez düzeyi 0.31 mg/L ± 0.27 mg/L olarak tespit edildi. Orta dereceli AD olan grupta manganez seviyesi anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.001$). Yavaş progresyon gözlenen Grup 1 de serum manganez düzeyi 0,42mg/L ± 0,18mg/L, Grup 2 de ise 0,19mg/L±0,07mg/L idi. Grup 2 de manganez seviyesi anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edildi ($p<0.001$). Saç örneklerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu sonuçlar serum Manganez yüksekliğinin artmış inflamatuar süreçle ve

AD hastalarında hızlı progresyon ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Yeni çalışmalarla bu konuda daha net sonuçlar elde edilecektir.

5.6.Demir

Demir, insan vücudu için esansiyel olan bir eser elementtir. Vücutta birçok enzimin katalitik bölgesinde ve oksijen transport eden hücrelerin yapısında bulunmaktadır Serbest demir yükü fazlalığında süperoksid iyonu ile hidrojen peroksidin hidroksil radikallerine dönüşümü katalizlenir ve fenton reaksiyonu yoluyla oksidatif hasar meydana gelir. Reaktif oksijen ürünleri de doymamış yağ asitleri, proteinler, DNA ile etkileşerek hücre ölümü ve apopitoz yaparlar. Ayrıca reaktif oksijen ürünleri lipid peroksidasyonu ve protein peroksidasyonu yapmakta ve ateroskleroza neden olmaktadır.(110) Hayvan deneylerinde demirden zengin beslenme ile ateroskleroz gelişiminde artış gözlenmiştir.(111) Aterogenezde ve reperfüzyonda LDL oksidasyonuna neden olarak endotel hasarı oluşturur. Homosistein bilinen bir kardiyovaskuler risk faktörüdür ve demir bağımlı LDL oksidasyonunu artırmaktadır. Serbest demir insanlarda miyokard infarktüsü artışı ile ilişkili bulunmuştur. Altekin ve ark. yaptıkları çalışmada akut koroner sendromlu olguları değerlendirmiş, yüksek kardiyak troponin seviyesi bulunan hastalarda, troponin düşük hastalara göre yüksek serum demir seviyeleri tespit etmişlerdir.(112) Cebi ve ark. ise yaptıkları çalışmada anjiografik olarak KAH bulunan hastalarda, normal hasta grubuna göre daha düşük demir seviyeleri tespit etmişlerdir.(109) C.Nyström-Rosader ve ark. kalsifik aort kapakları normal kapaklarla karşılaştırdığında kalsifik kapaklarda demir değeri anlamlı oranda yüksek bulunurken, serum demir seviyelerinde farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da AD şiddeti ve proresyonu ile serum demir değerleri arasında ilişki saptanmadı.(89,90) Kalsifik AD patogenezinde, serumdaki demirden çok dokudaki demirin sorumlu olduğu ve kapaktaki demir düzeyinin önemli olduğu düşünülebilir. AD de saçta demir seviyelerin değerlendiren çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda ise saç örneklerinde demir değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.



Şekil 14. Kardiyotoksisitede serbest radikal hipotezi ve demir elementinin rolü

5.7.AD Risk Faktörleri ve Progresyonu

Çalışmamızda AD olan hastalarda, AD şiddetine etki eden diğer faktörler ve kısa süreli de olsa progresyon hızı ile progresyona etki eden paramatreler de değerlendirildi. Birçok çalışmada geleneksel aterosklerotik risk faktörleri olan LDL yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet ile kalsifik AD sıklığı arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte aort darlığı progresyonunda aterosklerotik risk faktörlerinin etkisinin olmadığının gösterildiği çalışmalar da mevcutur. Mohler ve ark. yaptığı çalışmada erkek cins ve sigara içiciliği AD gelişimi için önemli olduğu görülürken, kolesterol düzeylerinin etkisiz olduğu saptanmıştır.(113) Helsinki Aging Çalışmasında yaş, hipertansiyon, düşük beden kitle indeksinin aort kapak kalsifikasyonu için bağımsız öngörücü olduğu saptanmış. Aksine hiperlipidemi, sigara kullanımı, ve diyabetes mellitus ile ilişki saptanmamıştır. (114) Aronow ve ark. ise LDL kolesterol değerinin yüksekliği ve HDL kolesterol değerinin düşük oluşunun AD progresyonunun bağımsız öngördürücüsü olduğunu bildirmişlerdir.(115) Bizim çalışmamızda AD ciddiyeti ile aterosklerotik risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; yaş, sigara içimi, diyabet, hipertansiyon, LDL

düzeyi, HDL düzeyi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmada sadece hafif ve orta dereceli AD olan ve belirli yaş aralığında hastaların seçilmiş olması, hasta sayısının az olmasının bu sonuçları etkilemiş olabileceği düşünüldü. Ciddi AD olan hastaların ve sağlıklı bireylerin de değerlendirildiği, daha fazla hasta sayısı ile yapılan çalışmalar daha doğru sonuçlar alınmasını sağlayabilir.

Daha önce yapılan ve çok sayıda hastanın değerlendirildiği çalışmalarda, hemodinamik ve ekokardiyografik veriler kullanılarak aort darlığının progresyon hızı belirlenmiştir. Her iki metod ile yapılan çalışmalarda benzer bulgular saptanmıştır. Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen aort darlığının ilerleme hızı ortalama gradient için 4,8 – 12 mmHg/yıl olarak saptanmıştır. Aort darlığının progresyon hızı hastadan hastaya farklılıklar göstermekle birlikte kılavuz bilgilerine göre ortalama olarak, AKA yılda 0.1-0.2 cm2 azalırken, ortalama basınç gradienti 7 mmHg, maksimum aort velositesi 0.2-0.3 m/s artış göstermektedir.(116) Faggiano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (yaş ortalaması 72 ± 10 yıl) 45 hastada ortalama 18 ay takip sonunda aortik kapaktan geçen akımın maksimum hızı 4±0,7 m/sn'den 4,7±0,8 m/sn'ye yükseldiği görülmüştür.(117) Çalışmamızda aortik kapaktan geçen akımın maksimum hızının yıllık değişim ortalaması 0,17±0,1 m/s olarak saptandı. Bu çalışmada ciddi AD olan hastalar takip edilirken, bizim çalışmamızda hafif ve orta dereceli AD olan hastalar değerlendirildi. Daha önceki çalışmalara göre düşük bir progresyon hızı saptanmasının, takip süresinin kısa olması, hastaların ekokardiyografik özelliklerinin farklı olması ve klinik ve biyokimyasal verilerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Palta ve arkadaşlarının yaptığı ve 170 hastanın ortalama 23 ay takip edildiği çalışmada (ortalama yaş 71± 9 yıl) başlangıç aort kapak alanının, progresyonu belirleyen bağımsız faktör olduğu saptanmıştır.(118) Bizim çalışmamızda da başlangıç AKA ve başlangıç aort kapak velositesi ile progresyon hızı arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Progresyona etki eden faktörlerle ilgili Palta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabet, hipertansiyon ve yaşın progresyon ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Peter ve arkadaşları ise (119), hızlı progresyon ve yavaş progresyon gösteren aort darlıklı hastaları değerlendirmiş ve yaş artışı ile hızlı progresyon arasında korelasyon saptamıştır. Hızlı progresyon gösteren hastalarda yaş ortalaması 63, yavaş progresyon

gösteren grupta yaş ortalaması 54 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda yaş ile progresyon arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmaya 50 yaşın üzerindeki hastaların dahil edilmesi, ciddi AD olan hastaların alınmaması ve hasta sayısının az olması, ya da AD progresyonu ile yaş arasında aslında lineer bir ilişkinin olmaması düşüncesi sonuçlardaki farklılıkların muhtemel sebebi olabilir. Mohler ve ark. çalışmasında dejeneratif ve biküspit AD hastalarında, sadece erkek cinsiyeti progresyon hızına etki eden faktör olarak bildirilmiştir.(113) KAH ile progreyon arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda daha hızlı progresyon gösteren grupta KAH olan hasta sayısı ise anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.02). Yaş ile ilişki bulunmadı. Sonuçlardaki farklılılrın nedeni çalışmamıza sadece dejeneratif AD olan ve belli yaş grubundaki hastaların alınmış olması olabilir.

Cowell ve ark. tarafından yapılan prospektif Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) çalışmasında hastalar 80 mg atorvastatin ve plasebo grubuna randomize edilmiştir. 155 hastanın yaklaşık 2 yıllık izlemi sonrasında maksimum akım hızı, maksimum gradient ve AKA değerlerindeki yıllık artış açısından gruplar arasında fark gözlenmemiştir.(120) Bizim çalışmamızda da progresyon hızlarına göre gruplandırılan hastalarda statin kullanımında fark saptanmadı.

6. ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI

1. Çalışmada değerlendirilen hasta sayısının az olması nedeniyle genel populasyonu objektif olarak yansıtmamaktadır.

2. Eser element normal referans aralıkları yaşanan bölgelere ve ülkelere göre farklılık göstermektedir.

3. Eser element düzeyleri, diyetle alımdan ve çevresel maruziyetlerden etkilendiği için kişiler arasındaki farklılıklar sadece klinik faktörlerle ilişkili olmayabilir.

4. Eser element analiz yöntemlerinin, çalışmalar arasında farklılık göstermesi sebebiyle eser element düzeyleri doğru tespit edilemeyebilir.

6. Serum ve saç eser element değerleri hastalıklarla ilgili olan eser element yükünü yansıtmayabilir. Eser element düzeylerinin doku örneklerinde, deri ve tırnakta beraber incelenmesi daha doğru bilgiler verebilir.

7. Progresyon açısından yapılan değerlendirmede hastaların takip süresi kısa idi.

8.Çalışmaya sadece hafif ve orta dereceli AD olan hastalar alındı. Sağlıklı kontrol grubu yoktu ve ciddi AD olan hastalar dahil edilmedi.

7. SONUÇLAR

1. Hafif AD olan hastalarda orta dereceli AD olan gruba göre, serum selenyum ve çinko düzeyleri yüksek, krom ve manganez düzeyleri düşük saptandı.
2. Bu iki grup arasında serum demir ve bakır değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi
3. Saç eser element değerlerinde; bakır, hafif AD grubunda düşük bulundu. Çinko, selenyum, krom ve manganez düzeylerinde farklılık görülmedi
4. Daha yavaş progresyon görülen Grup I de, progresyon hızı daha yüksek olan Grup II ye göre; serum selenyum ve çinko değerleri yüksek, krom ve manganez değerleri düşük saptandı.
5. Bu iki grup arasında serum demir ve bakır değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi
6. Saç eser element değerlerinde bakır Grup II de yüksek bulundu. Çinko, selenyum, krom, manganez düzeylerinde farklılık görülmedi
7. Grup II de koroner arter hastalığı olan hasta sayısı daha fazla idi.

8. ÇALIŞMANIN OLASI KATKILARI

Çalışmamızda serum ve saç eser element düzeylerinin kalsifik AD şiddeti ve progresyonu ile ilişkisinin anlaşılmasına yardımcı olabilecek bazı bulgular elde edilmiştir. Eser elementlerin düzeylerindeki değişimler oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna neden olarak kalsifik AD gelişiminde etkili olabilir. Eser element düzeyleri kalsifik AD olan hastalarda gelişecek hızlı progresyonun bir belirteci olabilir. Düşük düzeylerdeki eser elementlerin yerine konulması ya da yüksek eser element düzeyleri olan bireylere diyet ve medikal tedavi verilmesi AD ilerlemesini yavaşlatarak ve/veya durdurarak mortalite ve morbidite azalmasına katkı sağlanabilir. Bu bağlamda çalışmamız bir ön çalışma olarak tasarlanmış ve uygulanmıştır. Bu hipotezi destekleyecek geniş kapsamlı, uzun takip süreli ve daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1997;29: 630-4.
2. National Health Care for Health Statistics: Vital and Health Statistics, Series 13. Hyattsville MD, National Center for Health Statistics, 1995, p.127
3. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol 1993;21: 1220-5.
4. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Circulation 2006;114:e84-231.
5. Oakley CM. Managment of valvuler stenosis. Curr Opin Cardiol 1995;10: 117-123
6. Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. Heart Nov 2012;98(Suppl 4):iv7–iv13.
7. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis. A disease of the valve and myocardium. J Am Coll Cardiol Nov 6 2012;60:1854–63.
8. Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I., Sicks J.D., O'Fallon W.M., Wiebers D.O., Whisnant J.P., Seward J.B., Tajik A.J., Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study . J Am Coll Cardiol (2001) 38:pp 827-834 .
9. Anderson TJ. Assesment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll cardiol 1999; 34:3:631-8
10. Free Radic Res. Defense against reactive oxygen species. 1998; Dec;29(6):463-67.
11. Edwards WD. Anatomy of the Cardiovascular System: Clinical Medicine, Vol 6. Philadelphia: Harper & Raw; 1984:1-24
12. 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.

13. Stewart W. Intraoperative echocardiography. In: Topol EJ, ed. Textbook of, Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-raven; 1998:1497-1525
14. Anderson, Clinical anatomy of the aortic root 670. Heart 2000, 670-673.
15. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Ba¨rwolf C, Levang OW,et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003;24:1231–1243.
16. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG,Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005–1011.
17. Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbuehl HP. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. Circulation. 1984;69(5):855-865. 53
18. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. Circulation. 1993;87(5 suppl):73-76.
19. Bonow RO, Carabello B, De leon AC Jr, et al. Guidelines for management of patients with valvuler heart dissease; A report of ACC/AHA Task forceon parctiseGuidelines. J Am Coll Cardiol 1998;32: 1496
20. 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
21. Bonow RO. Left ventricular structure and function in aortic valve disease. Circulation 1989; 79: 966-969
22. 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
23. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: A complication of chronic uraemia. Nephron 1987; 47: 119-122
24. 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
25. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG,Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005–1011.

26. Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbuehl HP. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. Circulation. 1984;69(5):855-865.
27. Olsson N, Dalsgaaro C-J, Haegerstrand A, et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in rheumatic stenotic aortic valves. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1162-1170
28. Bonow RO, Carabello B, De leon AC Jr, et al. Guidelines for management of patients with valvuler heart dissease; A report of ACC/AHA Task forceon parctise Guidelines. J Am Coll Cardiol 1998;32: 1496
29. Poggianti, E, Venneri, L, Chubuchny, V, Jambrik, Z, Baroncini, L. A, & Picano, E Disease of the Aortic Valve or Aorta Aortic Valve Sclerosis Is Associated With Systemic Endothelial Dysfunction. Journal of the American College of Cardiology 2003, 41(1).
30. Taylor J, Clark BL, Garrison RJ, et al. Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans. Am J Cardiol 2005; 95:401–4.
31. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). Am J Cardiol 2005;95:132–6.
32. Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: methods,models, and mechanisms. Circ Res 2011;108:1392-412.
33. Rajamannan NM. Cellular, Molecular, and Genetic Mechanisms of Valvular Heart Disease. In: Otto CM, Bonow RO, eds. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 3 ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009:41-47.
34. Freeman, R. V, Crittenden, G, Otto Acquired aortic stenosis. Expert review of cardiovascular therapy 2004, 2(1), 107–16.
35. 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.
36. Rosario V. Freeman and Catherine M. Otto Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. Circulation 2005; 111:3316-3326

37. 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.
38. Demer LL. Cholesterol in vascular and valvular calcification. Circulation 2001;104:1881-3.
39. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. Atherosclerosis 2003;170:205-11.
40. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. Nat Rev Mol Cell Biol 2007;8:221-33.
41. Charest A, Pepin A, Shetty R, et al. Distribution of SPARC during neovascularisation of degenerative aortic stenosis. Heart 2006;92:1844-9.
42. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur J Echocardiogr 2009;10:1-25.
43. Tobin JR , Rahimtoola SH, Blundell PE, et al. Percentage of left ventricular stroke work loss: A simple hemodynamics concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. Circulation 1967; 35: 868-879.
44. Pantley G, Morton MJ, Rahimtoola SH. Effects of successful, uncomlicated valve replacement on ventricular hypertrophy, volume and performance in aortic stenosis and aortic incompetence. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 75: 383-391.
45. 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.
46. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. Prog Cardiovasc Dis 1976; 18: 255-264.
47. Otto CM, Bonow RO. Valvular Heart Disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9 ed. Philadelphia: Elsevier - Saunders, 2012:1468-1478.
48. Nadell R, DePace NL, Ren JF, Hakki AH, Iskandrian AS, Morganroth J. Myocardial oxygen supply/demand ratio in aortic stenosis: hemodynamic and

echocardiographic evaluation of patients with and without angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1983;2:258-62.

49. Garcia D, Camici PG, Durand LG, Rajappan K, Gaillard E, Rimoldi OE, Pibarot P. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. J Appl Physiol 2009;106:113-21.
50. Otto CM: Valvular aortic stenosis: Disease severity and timing of intervention. J Am Coll Card 47:2141,2006
51. Roberts WC, Ko JM:Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without aortic regurgitation. Circulation 111:920, 2005
52. Tobin JR Jr, Rahimtoola SH, Blundell PE, Swan HJ. Percentage of left ventricular stroke work loss. A simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. Circulation. 1967;35(5): 868-879.
53. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD,; PARTNER Trial Investigators. Two year outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement. N Engl J Med 2012;366:1686-95
54. Gould KL. Why angina pectoris in aortic stenosis? .Circulation 1997; 95: 892-898
55. Carabello BA. Aortic stenosis. Cardiol. Rev 1993;1: 59-78
56. Fowler NO. Aortic stenosis. İn Fowler NO: Diagnosis of heart dissease. New York, Springer-Verlag 1991, pp131-145
57. Oh JK, Deward JB, Tajik AJ: The Echo manual (ed 2). Philadelphia, PA, Lippincott, 2006
58. Stoddard MF, Arce J, Liddell NE, et al: Two-dimensional trans-esophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. A Heart J 122:1415, 1991
59. Hatle L, Angelson A, Tromsdal A: Non-invasive assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. Br Heart J 43:284-292, 1980
60. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al: Continuous wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: A simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. Circulation 71:1162-1169, 1985

61. Stoddard MF, Arce J, Liddell NE, et al: Two-dimensional trans-esophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. Am Heart J 122:1415, 1991
62. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard L: Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. Circulation 112:1377-82, 2005
63. Wagner S, Selzer A, Patterns of prograssion of aortic stenosis: a longititudinal hemodinamic study. Circulation 1982; 65: 709-712
64. Selzer A. Changing aspect of the naturel history of valvular aortic stenosis. N Eng J 1987; 31: 91-98.
65. Freeman, R. V, Crittenden, G, Otto, C. Acquired aortic stenosis. Expert review of cardiovascular therapy, 2004 Jan;2(1):107-16
66. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies.Circulation 2005;111:3316-26.
67. Mohler ER, 3rd. Are atherosclerotic processes involved in aortic-valvecalcification? Lancet 2000;356:524-5.
68. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2006;47:2229-36.
69. Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. Circulation 2001;104:1927-32.
70. Yilmaz MB, Guray U, Guray Y, et al. Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression. Am Heart J 2004;147:915-8.
71. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. J Am Coll Cardiol 2006;47:2141-51.
72. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S,Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. Circulation 2010;121:151-6.
73. 2014 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline .JACC Vol. 63, No. 22, 2014 June 10, 2014:e57–185150
74. Nawar W.W. Lipids. In “Food Chemistry”, O.R. Fennema (Ed),. Marcel Dekker, New York. pp: 1996; 225-319

75. Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms. Circ Res 2011;108:1392-412.151

76. Mody N, Parhami F, Sarafian TA, Demer LL. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. Free Radic Biol Med 2001;31:509-19.

77. Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, Lario FC, Wosniak J, Jr., Pomerantzeff PM, Laurindo FR. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:463-70.

78. Copius Peereboom JW. General aspects of trace elements and health. Sci Total Environ 1985;42:1-27.

79. Schauss, Alexander. Minerals and Human Health: The Rationale for Optimal and Balanced 73 Trace Element Levels. Life Sciences Press: 1995, pp. 1, 5.

80. Xiao Miao, Yonggang Wang, Jian Sun, Zinc protects against diabetes-induced pathogenic changes in the aorta: roles of metallothionein and nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 . Miao et al. Cardiovascular Diabetology 2013, 12:54

81. Belce A. Mineraller In Onat T, Emerk K, Sözmen E. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006:593-608.

82. Vincent J.B (Editor).: The Nutritional Biochemistry of Chromium (III) Department of Chemistry The University of AlabamaTuscaloosa, USA , Sf. 1-27583.

83. Aswathanarayana, U. Professor. Trace Substances Environment and Health. Science Reviews, London, 1:1994, pp.222-3.

84. Hardy G, Hardy I. Selenium: the Se-XY nutraceutical. Nutrition. 2004;20:590-3.

85. Alcock N.W. Trace elements In: Clinical Chemistry. Kaplan LA, Pesce AJ (Ed). 3.baskı, Mosby, Missouri, 1996;746-759.

86. Manthey J, Stoeppler M, Morgenstern W, et al. Magnesium and trace metals: risk factors for coronary heart disease? Association between blood levels and angiographic findings. Circulation 1981;64:722-9.

87. Ferns GA, Lamb DJ, Taylor A. The possible role of copper ions in atherogenesis: the Blue Janus. Atherosclerosis 1997;133:139-52.

88. Islamoglu Y, Evliyaoglu O, Tekbas E, et al. The relationship between serum levels of Zn and Cu and severity of coronary atherosclerosis. Biol Trace Elem Res 2011;144:436-44.

89. Chrıstına nyström-rosander,ulf lındh, Stefan thelın, Trace Element Changes in Sclerotic Heart Valves from Patients Undergoing Aortic Valve Surgery Biological Trace Element Research, *Vol. 88, 2002*

90. Chrıstına Nyström-Rosander,Ulf Lındh, Göran Friman,.Trace element changes in sclerotic heart valves from patients expressed in their blood .BioMetals 17:121-128, 2004

91. Chao Tan & Hui Chen & Chengyun Xia The Prediction of Cardiovascular Disease Based on Trace Element Contents in Hair and a Classifier of Boosting Decision Stumps. Biol Trace Elem Res (2009) 129:9–19

92. Senofonte O, Violante N, Caroli S. Assessment of reference values for elements in human hair of urban schoolboys. J Trace Elem Med Biol. 2000; 14(1): 6-13.

93. N-G. Ilbäck, J. Fohlman, and G. Friman, Effects of selenium supplementation on virusinduced inflammatory heart lesions. Biol. Trace Element Res. **63,** 51–66 (1998).

94. Eaton CB, Abdul Baki AR, Waring ME, Roberts MB, Lu B. The association of low selenium and renal insufficiency with coronary heart disease and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. Atherosclerosis 2010;212:689-94.

95. Julie Anne Moore, Robert Noiva, Ibert C. Wells, Selenium Concentrations in Plasma of Patients with Arteriographically Defined Coronary Atherosclerosis. Clinical Chemistry,Vol. 30, No. 7, 1171-1173 (1984)

96. Xun P, Liu K, Morris JS, Daviglus ML, He K. Longitudinal association between toenail selenium levels and measures of subclinical atherosclerosis: the CARDIA trace element study. Atherosclerosis 2010;210:662-7

97. Feridun Koşar, İbrahım Şahin, Nusret Açıkgöz, Significance of Serum Trace Element Status in Patients with Rheumatic Heart Disease. Biol Trace Elem Res 2005;107:1–10.

98. Peter Fulop, Ildiko Seres, Zoltan Jenei, Imre J. Increased hair selenium concentration in hyperlipidemic patients. J. Cell. Mol. Med. Vol 17, No 3, 2013 pp. 350-355

99. C. Driessen, H. Hirv, and L. Rink, Zinc regulates cytokine induction by superantigens and lipopolysaccharide. Immunology 84, 272–277 (1995).

100. Yang YJ, Choi BY, Chun BY, et al. Dietary zinc intake is inversely related to subclinical atherosclerosis measured by carotid intima-media thickness. Br J Nutr 2010;104:1202-11.

101. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Bajaj S, Gaoli Z, Shoumin Z. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. J Am Coll Nutr 1998;17:564-70.

102. Govindaraju V, Prabhudev N, Gurappa M, et al. Zinc in rheumatic heart valves. J Assoc Physicians India 1993;179:653–654.

103. Mendis S. Magnesium, zinc, and manganese in atherosclerosis of the aorta. Biol Trace Elem Res 1989;22:251-6.

104. Lamb DJ, Avades TY, Ferns GA. Biphasic modulation of atherosclerosis induced by graded dietary copper supplementation in the cholesterol-fed rabbit. Int J Exp Pathol 2001;82:287–94.

105. Stadler N, Lindner RA, Davies MJ. Direct detection and quantification of transition metal ions in human atherosclerotic plaques: evidence for the presence of elevated levels of iron and copper. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:949-54.

106. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. Toxicology 2011;283:65-87.

107. Alissa EM, Bahjri SM, Ahmed WH, Al-Ama N, Ferns GA. Chromium status and glucose tolerance in Saudi men with and without coronary artery disease. Biol Trace Elem Res 2009;131:215-28.

108. Lind PM, Olsén L, Lind L. Circulating levels of metals are related to carotid atherosclerosis in elderly. Sci Total Environ 2012;416:80-8.

109. Cebi A, Kaya Y, Gungor H, et al. Trace elements, heavy metals and vitamin levels in patients with coronary artery disease. Int J Med Sci 2011;8:456-60.

110. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. Hypertension 2008;51:982-8.54

111. Meyers DG. The iron hypothesis: does iron play a role in atherosclerosis? Transfusion 2000;40:1023–9.

112. Altekin E, Coker C, Sişman AR, Onvural B, Kuralay F, Kirimli O. The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes. J Trace Elem Med Biol 2005;18:235-42.

113. Emıle R. Mohler, M. J. Sherıdan.R. Nıchols, M.D. Development and Progression of Aortic Valve Stenosis: Atherosclerosis Risk Factors-a Causal Relationship? A Clinical Morphologic Study. Clin. Cardiol. 14, 995-999 (1991)

114. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, et al. Factors associated with calcific aortic

115. valve degeneration in the elderly. Eur Heart J 1994;15: 865–70.

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

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

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

119. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. Circulation 2000;101:2497–2502.

120. Peter M, Hoffman A, Parker C. et al. Progression of aortic stenosis. Chest1993; 103: 1715-19

121. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB and Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med 2005; 352: 2389-2397.