



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALSİFİK AORT DARLIĞININ İLERLEMESİNDE  
SERUM HDL DÜZEYİNİN VE FONKSİYONLARININ  
ROLÜ**

**Dr. Hilal OLGUN KÜÇÜK**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. H. Murat ÖZDEMİR**

**ANKARA  
EYLÜL 2012**



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALSİFİK AORT DARLIĞININ İLERLEMESİNDE  
SERUM HDL DÜZEYİNİN VE FONKSİYONLARININ  
ROLÜ**

**Dr. Hilal OLGUN KÜÇÜK**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. H. Murat ÖZDEMİR**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2012-30 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA  
EYLÜL 2012**

## **KABUL VE ONAY**

### **T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**..... Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

**Tez Savunma Tarihi : .../.../20...**

**BASKAN**

**ÜYE**

**ÜYE**

**ÜYE**

**ÜYE**

## **TEŞEKKÜR**

Kardiyoloji ihtisasım süresince bilgi, deneyim ve görgülerini benimle cömertçe paylaşan başta tez danışmanım Prof. Dr. H. Murat ÖZDEMİR olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkürü borç bilirim. Ayrıca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm kardiyoloji kliniğı çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca karşılıksız sevgi ve emeklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak varlığı ile hayatımı güzelleştiren canım eşim Uğur'a başta karşılıksız sevgisi ve desteğı olmak üzere her şey için teşekkür ederim.

**Dr. Hilal OLGUN KÜÇÜK**

**Ankara 2012**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Kalsifik Aort Darlığı .....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Etyopatogenez.....	4
2.1.2.1. Endotel disfonksiyonu.....	6
2.1.2.2. İnflamasyon.....	6
2.1.2.3. Anjiogenez .....	7
2.1.2.4. Ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi.....	7
2.1.2.6. Moleküler mekanizmalar .....	9
2.1.3. Klinik Bulgular .....	11
2.1.3.1. Belirti .....	11
2.1.3.2. Fizik muayene .....	12
2.1.4. Tanı .....	12
2.1.5. Klinik Seyir .....	14
2.1.5.1. Hemodinamik ilerleme.....	14
2.1.6. Tedavi.....	15
2.2. HDL (YÜKSEK YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN).....	16
2.2.1. Ters Kolesterol Transportu .....	17
2.2.2. Antioksidatif ve Antiinflamatuvar Aktivite .....	19
2.2.3. Disfonksiyonel HDL .....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23

3.1. Hasta Seçimi.....	23
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	24
3.3. Biyokimyasal Analizler.....	26
3.4. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA .....	34
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	40
6. SONUÇ .....	41
7. KAYNAKÇA.....	42
8. ÖZET.....	56
9. SUMMARY .....	57
10. ÖZGEÇMİŞ .....	58

## KISALTMALAR

LDL	: Low Density Lipoprotein
HDL	: High Density Lipoprotein
Apo	: Apolipoprotein
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
PON	: Paraoksonaz
PAF-AH	: Platelet Aktive edici Faktör Asit Hidrolaz
KAD	: Kalsifik Aort Darlığı
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
MMP	: Matriks Metalloproteinazları
OPG	: Osteoprotegerin
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
ACC AHA	: American College of Cardiology/American Heart Association
AVR	: Aort Valv Replasmanı
TAVİ	: Transkateter Aortik Valv İmplantasyonu
HL	: Hepatik Lipaz
PLTP	: Plazma Lipid Transfer Protein
TTK	: Ters Kolesterol Transportu
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Protein
OX-LDL	: Oksidize LDL
LOOH	: Lipid Hidroperoksit
OX-PL	: Oksidize fosfolipid
LOH	: Lipid hidroksit
DM	: Diabetes Mellitus
HMG	: Co A 3 Hydroxy 3 Methyl Glutaryl Co A
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVEDD	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVESD	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
IVSD	: İnterventriküler Septum Kalınlığı

PWT	: Posterior Duvar Kalınlığı
VMAKS	: Maksimum Aortik Velosite
VORT	: Ortalama Aortik Velosite
PMAKS	: Zirve Anlık Basınç Gradiyenti
PORT	: Ortalama Basınç Gradiyenti
AKA	: Aort Kapak Alanı
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
SEAS	: Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
ASTRONOMER	: Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin
SALTIRE	: Scottish Aortic Stenosis and Liprd Lowering Trial
TASS	: Tyrolean Aortic Stenosis Study
ALP	: Alkaline Fosfataz



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No:

Tablo 1. Aort Darlığının Ciddiyetinin Belirlenmesi .....	13
Tablo 2. KAD ilerlemede rol alan klinik faktörler .....	15
Tablo 3. Bazal karakteristik ve demografik özellikler .....	28
Tablo 4. Çalışmaya katılan hastaların serum lipid düzeyleri .....	29
Tablo 5. Bazal ve kontrol ekokardiyografik aort kapağı doppler ölçümleri .....	29
Tablo 6. Aort kapağı doppler ekokardiyografik ölçümlerindeki yıllık değişiklik .....	30
Tablo 7. Aort kapağı doppler ekokardiyografik ölçüm değişiklikleri ile serum lipid düzeylerinin korelasyonu .....	31
Tablo 8. Çalışmaya katılan hastaların serum HDL2, HDL3 ve apoA1 düzeyleri .....	32
Tablo 9. Aort kapağı doppler ekokardiyografik ölçüm değişiklikleri ile HDL2, HDL3 ve apoA1 düzeylerinin ilişkisi .....	32
Tablo 10. HDL altgrupları ile apoA1 ilişkisi .....	33
Tablo 11. Aort kapağı doppler ekokardiyografik ölçüm değişiklikleri PON1 ve HDL ilişkili PAF-AH aktivite ilişkisi .....	33

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No:

Şekil 1. Kalsifik Aort Darlığı Etiyopatogenezi .....	5
Şekil 2. HDL altgrupları .....	18
Şekil 3. Ters Kolesterol Transportu .....	19

## 1. GİRİŞ

Kalsifik aort kapak darlığı kan akımına engel oluşturmayan hafif kapak kalınlaşmasından; aort sklerozu, ciddi kapak kalsifikasyonu ve eşlik eden yaprakçık hareket kısıtlılığına kadar devamlılık gösteren ilerleyici bir süreçtir [1, 2]. Prevalansı yaşla birlikte artar. 65 yaş üstü popülasyonun %2-4'ünde görülür [3, 4]. Önceleri yaşlanmaya bağlı pasif dejenerasyon olarak düşünülen hastalığın, günümüzde lipoprotein depolanması ve kronik inflamasyonla giden aktif bir süreç olduğu görüşü güç kazanmaktadır. Mevcut histopatolojik bulgular ve klinik çalışmalar ateroskleroz patogenezi ile olan benzerlikleri ortaya çıkarmıştır [5-7]. Kapak hastalığının öncü lezyonları aterosklerotik plaklara benzer şekilde bazal membran bütünlüğünün bozulması, subendotelyal intrasellüler lipid ve lipoprotein depolanması, köpük hücre/T hücre infiltrasyonu ve inflamasyon ile karakterizedir [6-8]. Yine bu hastalarda erken aterosklerotik vasküler tutulumun göstergeleri olan endotelyal disfonksiyon ve karotis intima media kalınlığında artış mevcuttur [9-11].

Epidemiyolojik çalışmalar aort darlığının hiperkolesterolemi ile olan birlikteliğini açıkça göstermiştir [12]. 1994 yılında Otto ve ark. stenotik aort kapakta normal kapağa kıyasla daha fazla intrasellüler ve ekstrasellüler lipid depolanması olduğunu tespit etmişlerdir [13]. Dahası stenotik aortik yaprakçıklarda LDL yüzey reseptörlerinden LRP5 (low-density lipoprotein receptor related protein-5, LDL reseptör ilişkili protein-5) ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında aort sklerozu gelişimi erken yaşlardan itibaren görülmekte; lipid yüklü köpük hücre infiltrasyonu ve eşlik eden inflamasyonla karakterize plaklar aortik kapak dokusunda bulunmaktadır.

Klinik alışmalar da ateroskleroz risk faktörlerinin aort darlığı gelişimi ve ilerlemesindeki potansiyel rolünü desteklemiş; yüksek total kolesterol ve yüksek LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) seviyeleri risk faktörleri olarak belirlenmiştir [14-16]. Sadece LDL molekülünün değil; ters kolesterol transportu, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile ateroskleroza karşı koruyucu etki gösteren HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) molekülünün de aort stenozu patogenezinde rolü olduğunu destekleyen kanıtlar vardır. Yılmaz ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, düşük HDL, yüksek total kolesterol/HDL oranının hastalık progresyonu ile olan pozitif korelasyonunu göstermiştir [17].

Tüm bu bilgiler, kalsifik aort darlığı patogenezinde lipoproteinlerin rolünü destekleyen güçlü kanıtlardır. HDL partikülünün bu mekanizmadaki yeri ise henüz net değildir. alışmalar aort darlığı progresyonu ile düşük HDL seviyeleri arasındaki ilişkiyi göstermiş olmakla birlikte mevcut literatür tarandığında bu grupta HDL fonksiyonlarını inceleyen bir araştırmaya rastlanmamıştır. Günümüzde HDL apolipoprotein ilişkili peptitler ve rekombinan HDL formülasyonları gibi yeni tedavi yöntemleri gündeme gelmiş; bunlar sayesinde hayvanlarda aterosklerotik lezyonlarda duraklama ve hatta gerileme elde edilmiştir. Busseuil ve ark. HDL molekülünün esas lipoproteini olan apolipoprotein A1 benzeri peptid infüzyonu ile tavşanlarda aort kapak darlığı ciddiyetini geriletmişlerdir [18].

HDL yoğunluk, bileşen, yük ve diğer fizyokimyasal özellikleri bakımından farklı 5 altgruptan oluşur. HDL2 ve HDL3 dolaşımdaki esas HDL partikülleridir. HDL altgruplarının dağılımının aterosklerozdan korunma üzerine toplam HDL miktarından daha etkin olduğu düşünölmektedir[19, 20]. Antiaterojenik, antiinflamatuvar, antioksidatif ve antikoagulan birçok etkinlik sergileyen HDL bu

fonksiyonları yapısında bulundurduğu ya da yakın ilişki içerisinde olduğu enzimler aracılığıyla gerçekleştirir. Apolipoprotein A1 (Apo A1) antioksidatif etkinlikten sorumlu esas apolipoproteinken paraoksonaz 1 (PON1) ve platelet aktive edici faktör asit hidrolaz (PAF-AH) en önemli antioksidan ve antiinflamatuvar enzimlerdir.

Aort darlığında HDL alt gruplarının ve ilişkili enzim aktivitelerinin belirlenmesi yeni tedavi yöntemlerine ışık tutması açısından önemlidir. Bu çalışmada amacımız kalsifik aort darlığı ile takip edilen hastalarda serum total lipid ve HDL düzeylerinin, HDL alt gruplarının, apolipoprotein AI düzeyinin, plazma PON1 ve PAF-AH enzim aktivitelerinin belirlenmesi ve bunların hastalığın ilerlemesi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalsifik Aort Darlığı

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Kalsifik aort darlığı (KAD) Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık rastlanan erişkin kalp kapak hastalığıdır [21, 22]. Her yıl ortalama 50.000 hasta bu patoloji nedeniyle kapak replasmanı cerrahisine gitmektedir [21, 23]. Prevalansı yaşla birlikte artmakta olup 65 yaş üstü populasyonun %2'sinde görülmektedir. Bu oran 80 yaş üstü hastalarda farklı serilerde %13'e kadar çıkmaktadır [3, 24].

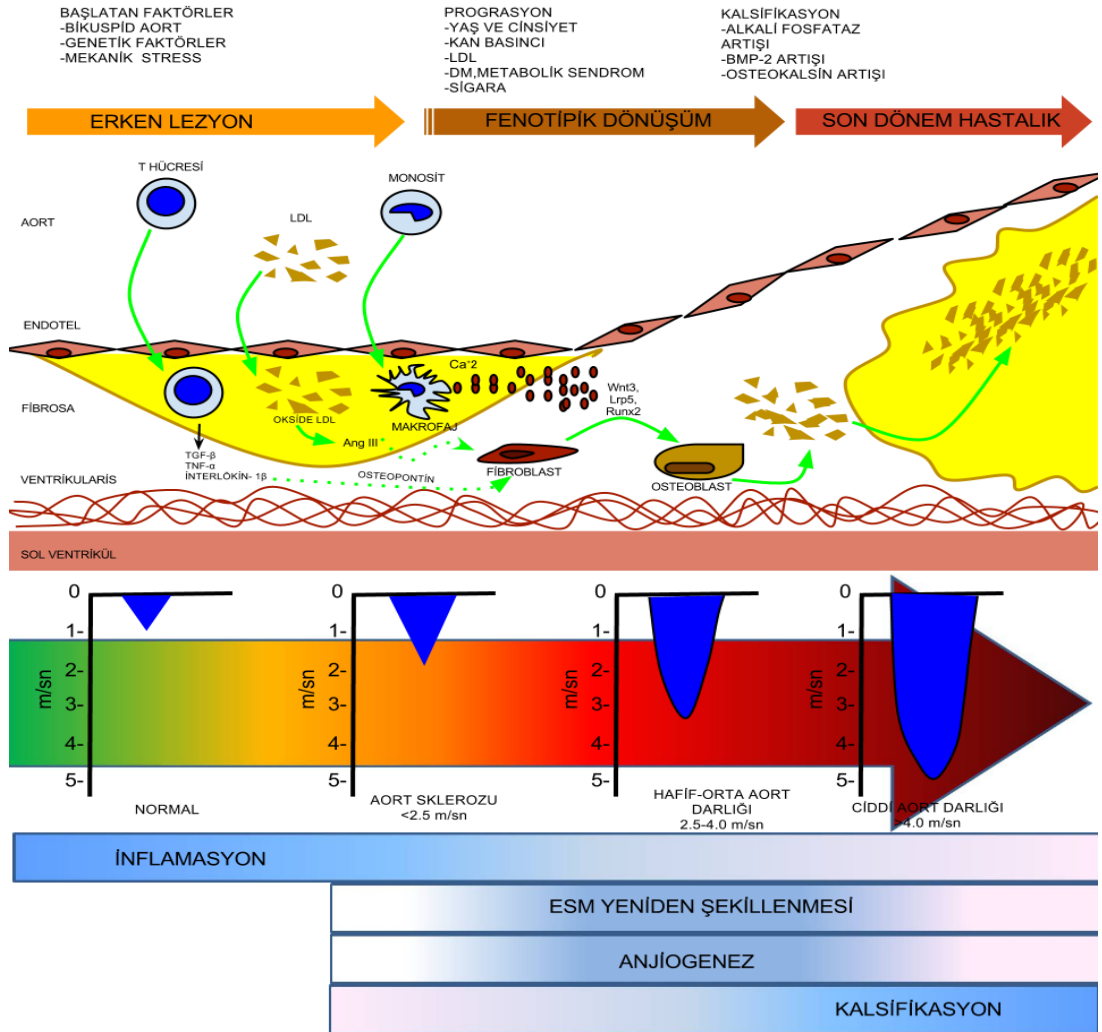
#### 2.1.2. Etyopatogenez

Kalsifik aort darlığı geçmişte, yaprakçıklarda zamanla meydana gelen yıpranma ve eşlik eden Ca birikimi nedeniyle gelişen bir pasif dejenerasyon olarak düşünülürdü (Dejeneratif aort darlığı). Ancak günümüzde, ateroskleroza benzer şekilde, kronik inflamasyon, lipoprotein depolanması ve aktif yaprakçık kalsifikasyonu ile seyreden dinamik bir süreç olduğunu gösterir ikna edici klinik ve histopatolojik kanıtlar mevcuttur.

Normal aort kapak üç tabakadan oluşur. Ventriküler tabaka yaprakçığın ventriküler yüzündedir ve ışınsal tarzda sıralanmış elastinden zengin liflerden oluşur. Fibröz tabaka yaprakçığın aortik tarafındadır ve çevresel olarak sıralanmış fibroblastlardan ve kolajen liflerden meydana gelir. Süngerimsi tabaka ise fibröz ve ventriküler tabakalar arasına yerleşmiş gevşek bağ dokusundan müteşekkildir. KAD'nın erken dönem lezyonlarında ise yaprakçığın aortik yüzünde, komşu fibröz tabakaya uzanan, fokal, subendotelyal plak benzeri lezyonlar vardır. Bu depolanmalar aterosklerotik plaklara benzer şekilde aterojenik lipoprotein (LDL,

lipoprotein a) birikimi, lipid oksidasyonu, inflammatuar hücre göçü ve mikroskopik kalsifikasyon ile karakterizedir [7, 25].

Olası patojenik bir hipoteze göre kapak üzerindeki yüksek mekanik stres, aterosklerotik risk faktörlerinin varlığında, valvüler endotelial disfonksiyona ve geçirgenlik artışına yol açar. İnterstisyel alanda depolanan LDL partikülleri oksidasyona uğrar. Okside LDL inflammatuar hücrelerin varlığında lokal ve sistemik inflamasyonu tetikler. Sonuçta valvüler interstisyel hücreler osteoblastik dönüşüme uğrar ve kapakta aktif kemikleşme süreci başlar. Bu süreçte rol alan en önemli yollar ve moleküller aşağıda tartışılmıştır (Şekil 1).



Braunwald Kalp hastalıkları kitabından uyarlanmıştır.

**Şekil 1.** Kalsifik Aort Darlığı Etiyopatogenezi

#### 2.1.2.1. Endotel disfonksiyonu

Aort darlığı olan hastalarda karotis intima medya kalınlığında artış ve endotel kökenli post-iskemik vasodilatasyonda bozulma tespit edilmiştir [9, 10]. Ayrıca ciddi KAD olan hastalarda plasma E-Selectin düzeylerinde artış olduğu ve kapak replasmanı sonrası düzeyin normale gerilediği bilinmektedir [26]. Yine bu hastalardan elde edilen patoloji preparatlarında kapak yapısında CD31, CD34, von Willebrand faktör ve CEACAM1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule; karsinoembriyonik antijen ilişkili hücre adezyon molekülü) gibi endotelial belirteçlerin ekspresyonunda artış tespit edilmiştir [27].

#### 2.1.2.2. İnflamasyon

Normal aort kapak yapısında, yaşla birlikte artan birkaç makrofaj ve mast hücresi dışında, tipik olarak inflamatuvar hücre bulunmaz. Buna karşın kalsifik aort kapak T lenfosit ve makrofajlar ile karakterize inflamatuvar özellikler gösterir [25, 28]. Bu hücreler terminal kompleman kompleksi C5b-9, interlökin 1b, TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$ ), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , tümör nekrozu faktör  $\alpha$ ), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, hücrelerarası adhezyon molekülü -1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1), HSP-60 (Heat Shock Protein-60, ısı şok proteini), eotaxin-3 ve interferon- $\gamma$  gibi birçok inflamasyon aracısı molekülün açığa çıkmasına yol açar [29-34]. Tetiklenen inflamasyon kaskadı ekstrasellüler matrikste proliferasyona ve yeniden şekillenmeye neden olur.



### 2.1.2.3. Anjiogenez

Normal aort kapak avaskülerdir. Hastalıklı kapakta ise özellikle erken dönemde belirgin neovaskularizasyon vardır ancak kalsifikasyon şiddetlendikçe vaskülerite azalır [35]. Anjiogenez en belirgin olarak hücre nodüllerinin etrafında ve kalsifikasyon alanlarında tespit edilir [36]. VEGF-A (vascular endothelial growth factor A, vasküler endotelial büyüme faktörü A) gibi anjiogenetik faktörler kapak interstisyel hücrelerinden ve lökositlerden salgılanır. Kalsifik kapaklardan alınan interstisyel hücreler normal kapak hücrelerine göre belirgin olarak artmış anjiogenik aktiviteye sahiptirler [37].

### 2.1.2.4. Ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi

Darlığın ilerleyen dönemlerinde kapakta belirgin kalınlaşma ve ekstrasellüler matrikste (ESM) yeniden şekillenme olur. Bu süreçten; artmış hücre proliferasyonu, artmış matriks sentezi ve metalloproteinaz (MMP) ekspresyonu ve aktivasyonundaki artış sorumludur [29]. MMP'lar çinko içeren endopeptidazlardır ve fizyolojik ya da patolojik tüm doku yeniden şekillenmelerinde rol alırlar. Aktivasyonları hücre göçü için boş alan açılmasına, bazal membran ve hücre adezyon moleküllerinin yıkımına, bazı sinyal moleküllerinin aktivasyonuna (TGF-  $\beta$ ) bazılarının ise deaktivasyona yol açar [38]. Kapak MMP'ların kaynağı interstisyel hücreler, monosit-makrofajlar, lenfositler ve endotel hücreleridir [39].

### 2.1.2.5. Kalsifikasyon

İsminde belirtildiği gibi KAD'nın en önemli özelliği ilerleyici kalsifikasyondur. Hastalık bu yönüyle ateroskerozdan belirgin bir şekilde ayrılır.

Erken dönemde dağınık mikrokalsifikasyon kümeleri şeklinde görülen biyomineralizasyon ileri evrelerde mikrofraktür ve hematopoetik dokuları içeren lamellar kemik özelliği gösterir [40]. Stenotik kapakta alkalın fosfotaz, osteopontin, osteokalsin, osteoprotegerin (OPG) ve kemik sialoproteini gibi birçok osteoblastik belirtecin düzeyi artar [41]. Aort kapak kalsifikasyonuna yol açan endokondral kemikleşme fizyolojik matür kemik oluşumu ile ortak birçok özelliğe sahiptir ve inflammasyon ve neoanjiogenez ile yakından ilişkilidir.

Bu sürecin interstisyel hücrelerden ve lökositlerden salgılanan, kolajen olmayan matriks proteinleri (NMP) aracılığıyla yürütüldüğü düşünülmektedir [42]. Sinyal yollarından en sık Wnt sinyal yolağı, anjiotensin/kinin sistemi ve OPG/RANKL/RANK yolağı kullanılmaktadır.

RANKL TNF-a ailesine mensup bir proteindir. Valvüler interstisyel hücrelerin RANKL ile stimülasyonu RANK reseptörü aracılığıyla Nükleer Faktör K $\beta$  (NF-K $\beta$ ) aktivasyonuna sebep olur. Sonuçta Runx2 transkripsiyon faktörünün DNA'ya bağlanması artar [43]. Runx2 ise kemik gelişiminin temel düzenleyici molekülüdür ve valvüler interstisyel hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını uyarır [44]. Tüm bu kaskad OPG tarafından inhibe edilebilir [45]. Stenotik kapakta RANKL/OPG dengesinde bozulma tespit edilmiştir; normal kapakta çok düşük düzeylerde bulunan RANKL stenotik kapakta belirgin olarak artmış, OPG ise anlamlı derecede azalmıştır [45]. OPG'nin koruyucu etkisi OPG-eksik farelerde orta ve büyük çaptaki damarlarda kalsifikasyon geliştiğinin tespit edilmesiyle kanıtlanmıştır [46].

#### 2.1.2.6. Moleküler mekanizmalar

##### *Ca Metaboizması*

Aort darlığında Ca metabolizmasının rolü kesin olarak kabul edilir ve Ca dengesinin bozulduğu kronik böbrek yetmezliği gibi durumlar ile ilişkisi yıllardır bilinmektedir [47]. Yüksek serum iyonize Ca düzeyi, düşük serum total Ca düzeyi, yüksek paratormon ve düşük vit D düzeyi ile KAD arasında direkt ilişki gösteren birçok çalışma vardır [48, 49].

##### *Lipid Metabolizması*

Birçok epidemiyolojik çalışma geleneksel ateroskleroz risk faktörü olan lipid metabolizması bozukluklarının KAD gelişimi ile de yakından ilişkili olduğunu göstermiştir [50]. 1997 yılında Wilmhurst ve ark. aort darlığı olan hastaların daha yüksek LDL düzeylerine sahip olduklarını belirlemiştir [12]. Daha sonra Pohle ve ark. hiperkolesterolemik hastalarda (LDL > 130 mg/dl) aortik kapak kalsifikasyonunun daha hızlı ilerlediğini (yıllık ortalama Ca artışı; 43% vs 9%, p<0.001) tespit etmişlerdir [51]. Sadece yüksek LDL düzeyinin değil, yüksek total kolesterol, düşük HDL ve yüksek total kolesterol/HDL oranının da hızlı ilerleme ile ilişkili olduğu bilinmektedir [17].

Lipidlerin KAD patogenezindeki rolüne histopatolojik kanıtlar 1994 yılından itibaren gelmektedir. Otto ve ark. hastalıklı kapağın subendotelyal bölgesinde fokal ekstrasellüler ve intrasellüler lipid birikimi olduğunu göstermiştir [7]. Daha sonra Helske ve ark. bitki kökenli sterollerin plazma düzeyleri ile doğru orantılı olarak kapaklarda biriktiğini saptamıştır [52]. Bu, dolaşımdaki lipidlerin aortik kapak yaprakçıklarına serbestçe penetre olup interstisyumda lokal etkiye yol açtığına bir kanıt olarak kabul edilmektedir. Ailesel tip IIb hiperkolestrolemi hastalarında yapılan

postmortem çalışmalarda; aort kapakta lipid yüklü köpük hücreler, inflamatuvar hücreler ve kolajen adalarıyla karakterize aterosklerotik plak benzeri birikimlerin erken yaşlardan itibaren oluştuğu saptanmıştır [53].

Stenotik aort kapakta LDL reseptör ailesi yelerinden LRP5 (LDL reseptör ilişkili protein 5) ekspresyonu artmıştır. LRP5 fizyolojik koşullarda lipid metabolizması, nöronal g, iskelet sistemi kemiklerinin gelişimi gibi farklı yollarda görev alırken, sklerotik aort kapakta interstisyel hücrelerin osteoblastik dönüşümüne aracılık eder [54].

Rajamannan ve ark. kolesterolden zengin diyetle beslenen farelerde aort kapakta kalınlaşma olduğunu gözlemlemiş ve bu kalınlaşmayı atorvastatin ile geriletmişlerdir [55]. Busseuil ve ark. ise HDL'nin esas yapıtaşı olan ApoA-I mimetik peptit infüzyonu ile kolesterol aracılı aort kapak darlığında gerileme oluşturmuşlardır [18].

Lipid metabolizmasının patogenezdeki rolüne bir destek de retrospektif çalışmalardan gelmiştir. Farklı endikasyonlarla statin kullanan KAD'lı hastalarda darlık ciddiyyetinin daha yavaş ilerlediği gözlenmiştir [56]. Epidemiyolojik veriler ve histopatolojik bulgular lipoproteinlerin patogenezdeki yerini pekiştirmiş; buradan yola çıkılarak HMG-coA redüktaz inhibitörlerinin KAD tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Retrospektif alışmalar ve hayvan deneyleri ile desteklenen hipotez prospektif randomize kontrollü çalışmalarda test edilmiş ancak hiçbir alışma (SEAS, ASTRONOMER, SALTIRE, TASS) statinlerin hastalık seyri üzerine olan pozitif ya da negatif etkisini gösterememiştir [57-60]. Bu durum statin tedavisinin doğru zamanda uygulanmaması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Statinlerin antiinflamatuvar etkileri ve endotel fonksiyonlarını düzenledikleri iyi bilinmektedir

[61]. Atorvastatin, kolesterolden zengin diyetle beslenen farelerde aortik kapak kalsifikasyonunu LRP5 ve NOS modülasyonu ile azaltmıştır [62, 63]. Ayrıca atorvastatin osteojenik ortamda çoğaltılmış kapak interstisyel hücrelerinde alkalın fosfataz (ALP) aktivitesini azaltmıştır. Ancak diğer bir çalışma statinlerin aort kapak hücreleri üzerine farklı etkinlikleri olduğunu göstermiş; in vitro ortamda statin uygulanması ile myofibroblast ALP aktivitesinin azalırken osteoblast ALP aktivitesinin arttığı gösterilmiştir [64]. Bu durum 'statin paradoksu' olarak adlandırılmıştır ve statin etkisinde zamanlama hipotezini desteklemektedir. Statinlerin bir başka paradoksik etkisi ise myofibroblastlar üzerine olup G protein ilişkili sinyal proteinlerinden olan RGS5/RGS4/RGS2 aracılığı ile çoğalmayı uyarır [65].

#### *Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)*

Stenotik aort kapakta ACE Apo B ile beraber bulunur. Makrofaj/monosit gibi hücreler tarafından lokal olarak üretilse de büyük kısmı dolaşımdan LDL partikülleri aracılığıyla taşınır. ACE kapakta enzimatik olarak aktiftir ve anjiyotensin II oluşumunu ve bradikinin yıkımını katalizler. Sonuçta profibrotik yolak daha baskın hale gelir. Tavşan modelinde anjiyotensin reseptör blokörü olan olmesartan atorvastatin ile benzer koruyucu etkiler göstermiştir [66].

### 2.1.3. Klinik Bulgular

#### 2.1.3.1. Belirti

Kalsifik aort darlığının ana semptomları egzersiz dispnesi, anjina ve senkoptur. Son dönemde hastalar kalp yetmezliği bulguları ile başvurabilir. Nadir olmakla birlikte ilk belirti ani kardiyak ölüm olabilir. Günümüzde hastalar genellikle

asemptomatik dönemde fizik muayenede tespit edilen sistolik üfürüm sayesinde tanı alır. Semptom başlangıcı biküspit kapakta 50-70 yaş arasında olurken kalsifik triküspit kapak 70 yaş ve üzerinde bulgu verir. Diğer geç belirtiler arasında atriyal fibrilasyon, pulmoner hipertansiyon ve sistemik venöz hipertansiyon sayılabilir. Eşlik eden anjiyodisplazi ve hemostaz bozuklukları nedeniyle gastrointestinal kanama görülebilir. Kanama KAD'ın ciddiyeti ile ilişkilidir ve kapak replasmanı sonrası düzelir.

#### 2.1.3.2. Fizik muayene

Fizik muayenede dikkat edilmesi gereken anahtar bulgular karotis vurusu, sistolik üfürüm ve kalp yetmezliği belirteçleridir. Nabız vurusu yavaş yükselir, geç pik yapar ve düşük amplitütlüdür. Buna 'pulsus parvus et tardus' denir. En belirgin sağ ikinci interkostal aralıkta ve suprasternal çentikte duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü mevcuttur. Üfürüm geç sistolde pik yapar, sıklıkla karotis arterlere yayılır ve A2 sesinden önce sonlanır. Genel kural olarak üfürüm ne kadar şiddetli ve zirve zamanı ne kadar geçse darlık o kadar ciddidir. Valsalva manevrası ve ayağa kalkmakla şiddeti azalırken çömelme ile artar.

#### 2.1.4. Tanı

Transtoraksik ekokardiyografi (TTE) KAD tanısında ve takibinde kullanılan standart yöntemdir. İyi bir ekokardiyografik inceleme ile kapak anatomisi, kalsifikasyon ciddiyeti ve kapak açılım alanı hakkında detaylı bilgi elde edilebilir. Ayrıca sol ventrikül sistolik fonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, ejeksiyon fraksiyonu ve eşlik eden yandaş kapak patolojileri değerlendirilebilir. Doppler

ekokardiyografi transaortik zirve ve ortalama jet akım hızı hesaplamalarına olanak verir ki bu, hastalık ciddiyeti ve klinik gidişat açısından en kıymetli ölçümdür. Devamlılık formülü ile efektif açılım alanı hesaplanabilir. Ekokardiyografik yöntemlerle hesaplanan kapak alanı ve Doppler tekniğine dayanan basınç gradiyentlerinin invaziv hemodinamik veriler ile iyi uyumlu olduğu bilinmektedir. Darlığın ciddiyetinin belirlenmesinde temel olarak yukarıda bahsedilen ekokardiyografik parametreler kullanılır. ACC-AHA 2006 kapak hastalıkları kılavuzuna göre aort darlığı ciddiyetinin sınıflandırılması Tablo 1’de gösterilmiştir [67].

**Tablo 1.** Aort Darlığının Ciddiyetinin Belirlenmesi

	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Ciddi</b>
<b>Jet hızı (m/sn)</b>	<3,0	3,0-4,0	>4,0
<b>Ortalama gradiyent (mmhg)</b>	<25	25-40	>40
<b>Kapak alanı (cm<sup>2</sup>)</b>	>1,5	1,0-1,5	<1
<b>Kapak alanı indeksi (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>			<0,6

Hemen tüm hastalarda detaylı ekokardiyografik inceleme yeterli yapısal ve hemodinamik bilgiyi sağlar. Günümüzde kardiyak kateterizasyon sadece girişimsel olmayan testler ile ikna edici sonuçların elde edilemediği ya da klinik ve test sonuçları arasında uyumsuzluk olduğu durumlarda endikedir. Ayrıca cerrahi öncesi koroner arter anatomisinin detaylandırılması gerektiği durumlarda da önerilir.

Kardiyak tomografi özellikle kapaktaki kalsifikasyon ciddiyetini tespit etmede kullanışlıdır. Kalsifikasyon miktarının progresyon ve prognoz için belirleyici olduğu bilinmektedir [68].

#### 2.1.5. Klinik Seyir

Hafif- orta darlıklarda kapaktaki daralma 10-15 yıl bulan bir süre zarfında kademeli olarak ilerler. Bu durum asemptomatik uzun bir latent döneme neden olur [69]. Ancak darlık orta-ciddi düzeye ulaştığında ilerleme hızı kazanır. Asemptomatik orta-ciddi darlıklarda prognoz iyidir. Hastalar semptom gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Semptom başlangıcının en güçlü öngörücüsü doppler aortik akım hızıdır [70]. Aortik akım hızının 3 m/sn'nin altında olduğu hastalarda 2 yıllık semptomsuz sağkalım %84 iken bu oran akım hızının 4 m/sn'nin üstüne çıktığı hastalarda sadece %21'dir [71]. Diğer bir belirleyici ise kapak kalsifikasyon miktarıdır. Hafif kalsifik kapak varlığında olaysız sağkalım orta-ciddi kalsifikasyon varlığına kıyasla 3 kat fazladır.

Hastalık belirtilerinin görülmesiyle birlikte sağkalım azalır. Eski retrospektif çalışmalardan elde edilen verilere göre semptom başlangıcından itibaren ortalama yaşam süresi kalp yetmezliği gelişen olgularda 2 yıl, senkop olan olgularda 3 yıl ve anjina olan olgularda 5 yıldır. Yakın tarihli çalışmalarda da bu kötü prognoz teyit edilmiş olup semptom başlangıcından sonra ortalama yaşam 1 ila 3 yıldır [72].

##### 2.1.5.1. Hemodinamik ilerleme

Bireysel farklılıklar belirgin olsa da klinik çalışmalarda benzer hemodinamik ilerleme hızları tespit edilmiştir. Kapak alanında yıllık ortalama  $0,12 \text{ cm}^2/\text{yıl}$



azalmayla birlikte aortik akım hızında 0,32 m/sn/yıl artma ve ortalama gradiyentte yıllık 7 mmHg artış olur [71]. Hızlı ilerlemenin öngörücüleri ileri yaş, ciddi kapak kalsifikasyonu, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, sigara, ASKH ve hiperlipidemidir (Tablo 2).

**Tablo 1.** KAD ilerlemesinde rol alan klinik faktörler

Klinik Faktör	
İleri yaş	Kreatinin yüksekliği
Erkek cinsiyet	LDL yüksekliği
DM	ASKH
Başlangıç kapak alanı	Kapak kalsifikasyon miktarı
Hiperkolesterolemi	Sigara içiciliği

#### 2.1.6. Tedavi

Semptomatik ciddi KAD'da medikal tedavinin rolü önemsizdir ve hastalık progresyonu üzerine etkisi yoktur. Cerrahi müdahaleye uygun olmayan ya da cerrahi kabul etmeyen hastalarda gelişen kalp yetmezliği, aritmiler ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yönetiminde standart tedaviler uygulanır.

Günümüzde semptomatik ciddi KAD tedavisinde önerilen tedavi aort kapak replasmanıdır (AVR). Cerrahi mortalite belirgin sol ventrikül disfonksiyonu olmayan olgularda %2 ila %5 arasındadır [73]. 70 yaş altı hastalarda bu oran %1'e kadar düşer. Torasik Cerrahlar Derneği (Society of Thoracic Surgeons- STS) arşiv verilerine göre izole kapak replasmanı yapılan hastalarda genel mortalite %3,2 [74] iken eşlik eden koroner arter bypass cerrahisi varlığında oran %5,6'dır [75].

Başarılı kapak replasmanı ile belirgin klinik ve hemodinamik iyileşme sağlanır. Cerrahi sonrası 10 yıllık sağ kalım ortalama %85'tir.

Cerrahiye uygun olmayan hastalarda uygulanan yeni bir yöntem ise transkateter aortik kapak implantasyonudur (TAVI). Prospektif randomize kontrollü bir çalışma olan PARTNER çalışmasında transkateter kapak replasmanının medikal tedaviye kıyasla semptomlarda belirgin düzelmeye birlikte ölüm ve hastaneye yatış oranlarında azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir [76]. Çalışmanın uzun dönem sonuçları halen beklenmektedir.

## **2.2. HDL (YÜKSEK YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN)**

HDL çapı 5 ila 17 nm aralığında değişen küçük, heterojen bir lipoprotein alt sınıfıdır. Yüksek dansite ile karakterizedir (1.06-1.21 g/mL) ve yapısında çok çeşitli enzim ve protein bulundurur. ApoA1 esas protein bileşenini oluşturur. Yapısında ayrıca apoA-II, apo C-II, apo C-III, apo J ve apo E bulundurur. Enzimatik bileşenlerini ise lesitin kolesterol açıl transferaz (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT), paraoksonaz (PON) ve platelet aktive eden faktör asetilhidrolaz (platelet activating factor acetylhydrolase, PAF-AH) oluşturur.

HDL antiaterojenik lipoprotein olarak bilinir. Bu etki temel olarak üç farklı yolak üzerinden elde edilir; 1- Ters kolesterol transportu, 2- Antioksidatif etkinlik, 3- Antiinflammatuar etkinlik. Bunun dışında antikoagulan ve antitrombotik özelliklerinin de antiaterojenik etkinliğe katkıda bulunduğu bilinmektedir.

HDL primer olarak karaciğerde (%80) ve ileumda sentezlenir. Öncü HDL molekülü apoA1'den zengindir ve ultrasantrifugasyon sırasında pre $\beta$  bölgeye göç eder. Dolaşımında içeriğindeki kolesterol, apoA1 ve fosfolipid miktarı kademeli olarak

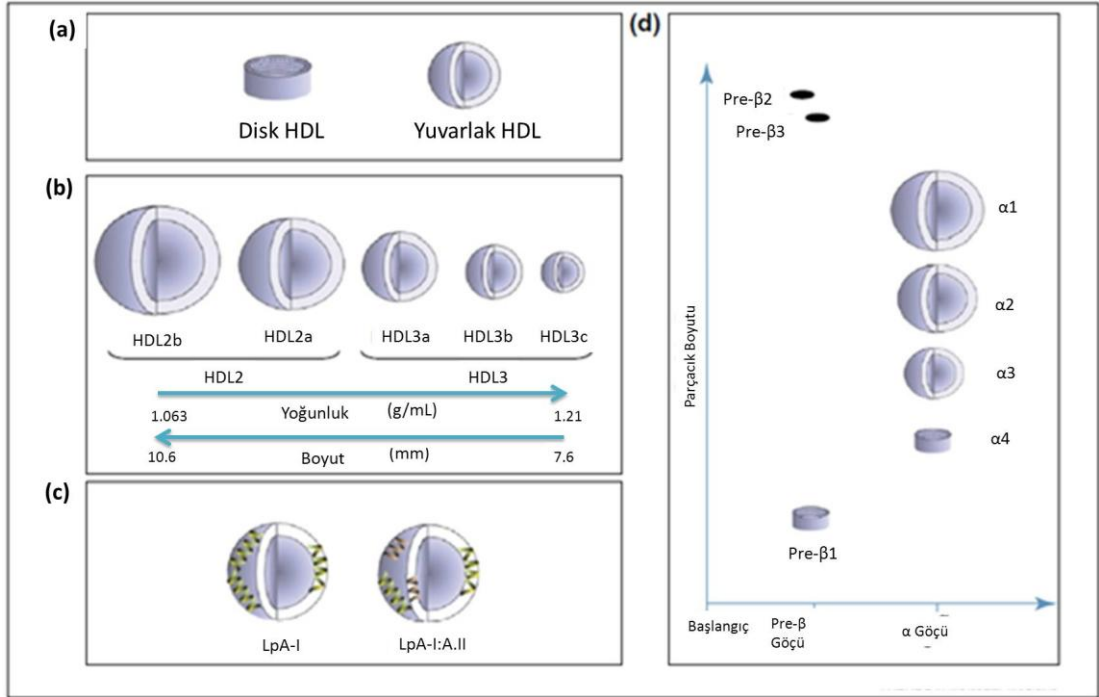
değişir. Buna HDL olgunlaşması adı verilir ve bu sürece hepatik lipaz (HL), LCAT ve plazma lipid transfer protein (PLTP) gibi birçok farklı enzim aracılık eder.

### 2.2.1. Ters Kolesterol Transportu

Ters kolesterol transportu (TKT) periferdeki kolesterol partiküllerinin HDL tarafından toplanarak karaciğere taşınması ve safraya salınmasıyla sonlanan bir mekanizmadır. HDL antiaterojenik etkisini esas olarak bu yolak üzerinden gösterir. Karaciğer ve ileumda sentezlenen öncü HDL dolaşıma salınır ve perifer dokulardaki kolesterol yüklü köpük hücrelerden kolesterol kabul eder. Bu TKT'unda hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur. Kolesterol kabulü farklı ve karmaşık yöntemlerle gerçekleşir;

- 1- Pasif difüzyon
- 2- SR-B1 (scavenger receptor class B type 1, çöpçü reseptör sınıf 2 tip B) aracılıklı endositoz
- 3- ABCA1 (ATP Binding Casette A1, ATP bağlayıcı kaset A1) transportu

Tüm bu yolaklarla kolesterol HDL tarafından progresif olarak alınır ve LCAT enzim aracılığı ile esterifiye edilir. LCAT aktivitesi apoA1 tarafından düzenlenir ve apoA1 en önemli aktivatör olarak kabul edilir. Esterifiye kolesterol HDL molekülünün çekirdeğinde birikir ve daha büyük ve daha yuvarlak HDL partikülleri meydana gelir. Bunlar büyüklük ve rölatif kolesterol konsantrasyonlarına göre sınıflandırılır ve HDL alt grupları olarak adlandırılır (öncü HDL, çok yüksek yoğunluklu HDL, HDL3, HDL2 ve HDL1) (Şekil 2). HDL2 ve HDL3 dolaşımdaki esas alt gruplardır. HDL 2 daha büyük, kolesterolden daha zengin bir partiküldür ve düşük ateroskleroz riski ile koreledir [77].



Trends Mol Med. 2011 Oct;17 (10):594-603'den uyarlanmıştır

## Şekil 2. HDL altgrupları

Olgunlaşan HDL parçacıkları karaciğer SR-B1 reseptörleri tarafından dolaşımdan temizlenir ve safraya salınır. Ayrıca yapısında bulunan apoE sayesinde LDL (apoB/E) reseptörleri tarafından da tanınır ve dolaşımdan uzaklaştırılır. Alternatif olarak HDL'nin içeriğindeki kolesterol apoB100 içeren moleküllere CETP (cholesterol ester transfer protein, kolesterol ester transfer proteini) aracılığıyla aktarılır ve yine karaciğer tarafından elimine edilir (Şekil 3).



LDL'nin makrofajlara girmesi enzimatik kontrol altında değildir ve progresif köpük hücre oluşumuyla sonuçlanır. HDL antioksidan etkinliğini LDL oksidasyonu azaltarak göstermektedir. Bu etkinlik birçok farklı enzim ve yapısal protein ile sağlanır.

Apo A1, esas HDL apolipoproteini, HDL aracılıklı antioksidatif aktivitede merkezi rol oynar. Yapısındaki methionin ile LOOH'u redoks inaktif LOH (lipid hidroksit) gruplarına dönüştürür. Diğer yapısal apolipoproteinler de antioksidan etkinliğe benzer katkıda bulunur. Bunlar arasında apo E ve apo J öne çıkan proteinlerdir.

HDL ilişkili PON ve PAF-AH ana antioksidan enzimlerdir. Etkilerini kısa zincirli oxPL gruplarını hidrolize ederek gösterirler. HDL ilişkili PAF-AH'nin LDL ilişkili PAF-AH'nin tersine antiaterojenik olduğu ve özellikle oxPL hidrolizinde önemli rol aldığı gösterilmiştir [80, 81]. LDL oksidasyonuna ek olarak sürekli oksidatif strese maruz kalan HDL molekülü de oksidasyona uğrayabilir ve ox-HDL oluşabilir. Bu durum antiaterojenik aktivitede azalmaya neden olur ve PON enzim aktivitesi ile önlenir [82].

Son olarak HDL yapısında taşıdığı küçük miktardaki antioksidan lipofilik maddelerle de, en önemlisi tokoferol, antioksidatif rol oynar [83].

### 2.2.3. Disfonksiyonel HDL

Framingham ve Tromso Kalp çalışmaları gibi büyük ölçekli çalışmalar HDL'nin koruyucu etkinliği hakkında ikna edici epidemiyolojik veriler sağlamıştır [84, 85]. Nikotik asit ve fibrin asit deriveleri gibi HDL düzeyini arttıran ilaçlarla yapılan çalışmalar da kardiyovasküler mortalitede azalmaya yol açmıştır. Bu

bulgular HDL düzeyini anlamlı şekilde yükselten CETP inhibitörlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak ILLIMUNATE gibi çalışmalarda HDL düzeyinde önemli artışa rağmen kardiyovasküler olaylarda azalma sağlanmamıştır [86]. Ayrıca yüksek HDL düzeylerine rağmen ateroskleroz gelişen bireylerin olması disfonksiyonel HDL kavramını gündeme getirmiştir. Bu tanıma göre HDL farklı etkenler tarafından modifiye edilebilir ve bu durum antiaterojenik aktivitesinde azalmaya hatta proaterojenik etkinlik göstermesine neden olabilir.

Sistemik inflamasyon HDL modifiye edici faktörlerin en önemlisidir. Klasik ateroskleroz risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, obezite, DM) inflamasyonu tetikleyerek etki gösterir. Kronik inflamatuvar durumlarda HDL'nin hem şeklinde hem de içeriğinde değişiklikler olur. Çekirdeğindeki esterfiye kolesterol miktarı azalırken trigliserit miktarı artar. Bu durum CETP aktivitesinde artma ve/veya HL aktivitesinde azalmayla meydana gelir [87]. Sonuçta molekül daha yuvarlak ve kararsız hale gelir. Serbest yağ asitlerinin HDL çekirdeğine alınmasındaki en önemli güçlerden biri olan yüzey gerilimi, molekül yuvarlak hale geldikçe azalır. Ayrıca apo A1 konformasyonel değişikliğe uğrar, methionin rezidülerinin LOOH'larla etkileşimi azalır [88]. Trigliseritten zenginleşerek kararsız hale gelen HDL'nin apo A1 içeriği azalır. Yine akut ve kronik inflamasyon hallerinde karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanı olan SAA (serum amiloid A) HDL çekirdeğinde birikerek apo A'nın yerine geçer [89]. Sonuçta apo A1 içeriği azalmış, yüzey gerilimi az, daha yuvarlak ve daha kararsız HDL partikülleri oluşur. Ters kolesterol transportunda ve LOOH inaktivasyonunda azalma meydana gelir. Fonksiyonel HDL monosit kemotaksisini inhibe edip adhezyon moleküllerinin sentezini engellerken [90, 91] disfonksiyonel HDL aortik endotelial hücre kültüründe monosit göçünü artırır.

HDL proteomundaki değişiklikler bununla sınırlı değildir. Vaisar ve ark. koroner arter hastalarında HDL apo E içeriğinde %150'ye varan artış saptamışlardır [92]. Metabolik sendromda ise HDL apo J miktarında azalma olduğu tespit edilmiştir.

Yapısal ve biçimsel modifikasyonların yanı sıra ilişkili enzim aktivitelerinde de azalma meydana gelmektedir. Tip 2 DM ve metabolik sendromlu hastalarda PON1 ve HDL ilişkili PAF-AH enzim aktiviteleri azalmıştır [93, 94].

Özetle; HDL'nin ateroskleroza karşı koruyucu etkinliği iyi bilinmektedir. Erken dönem KAD ve ateroskleroz etiyopatogenezindeki benzerlikler de göz önüne alındığında, HDL molekülünün aort stenozu gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayabileceği akla yatkındır. Tüm bu bilgiler ışığında, hafif-orta derecede aort darlığının ilerlemesinde HDL düzeyinin ve ilişkili enzim aktivitelerinin rolünün test edilmesi amacıyla aşağıda detaylandırılan metodolojiyi içeren bir tez çalışması planlanmıştır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışma kapsamında Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü'nün 2009-2011 yılları arasındaki ekokardiyografi kayıtları retrospektif olarak tarandı. Hafif ve orta düzeyde izole kalsifik aort darlığı tanısı konan 42 hasta (26 kadın, 16 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların o döneme ait tam kan sayımı, kreatinin değerleri, serum lipid profili ve açlık kan şekeri değerleri kaydedildi. Tüm denekler çalışma hakkında bilgilendirildi. Aydınlatılmış onam alındı. Bireylerin detaylı sorgulamaları ve fizik muayeneleri yapıldı. Medikal hikayelerinden elde edilen antropometrik ölçümleri, bazal karakteristikleri, ilaç kullanımları ve ateroskleroz risk faktörleri ile rutin tetkikleri arasındaki tam kan sayımı, kreatinin değerleri, serum lipid profili ve açlık kan şekeri değerleri çalışmada kullanılmak üzere tekrar değerlendirildi. Tüm hastaların kontrol ekokardiyografik incelemeleri yapıldı.

Bu tez çalışması Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.10.2011 tarih ve 323 numaralı karar ile onaylandı. Çalışma bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu'ndan 01/2012-30 protokol numarasıyla sağlandı.

Hasta grubu işleme kriterleri

- 18 yaş ve üzerinde
- Çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam veren
- İzole kalsifik aort darlığı tanısı konan
- Son bir ile iki yıl arasında kliniğimizde ekokardiyografik incelemesi yapılmış hastalar

- Aort kapak jet akım hızı  $< 3.5$  m/sn
- Ortalama aort kapak gradiyenti  $< 30$  mmHg
- Aort kapak alanı  $> 1.5$  cm<sup>2</sup>

Hasta Grubu dışlama kriterleri

- Romatizmal aort darlığı
- Biküspit aort kapak yapısı
- Eşlik eden orta-ciddi aort kapak yetmezliği
- Eşlik eden orta-ciddi ek kapak hastalığı
- Ejeksiyon Fraksiyonu  $< 50\%$  olması
- Eşlik eden kronik böbrek hastalığı (BUN  $> 25$ mg/dL, kreatinin  $> 1,4$  mg/dL)
- Son bir ay içerisinde HMG-Co A redüktaz inhibitörü kullanımı
- Eşlik eden kemiğin Paget Hastalığı ya da diğer kemik metabolizması bozuklukları
- Farklı nedenlerle optimal ekokardiyografik inceleme yapılamayan hastalar

### **3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme**

Çalışma dahilinde tüm hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri aynı hekim tarafından, 2.5-3.5 MHz transducer kullanılarak, GE-Vingmed Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ile yapıldı. Tüm hastalardan sol lateral dekübit pozisyonunda standart ekokardiyografik pencerelerden, gerekli durumlarda ek olarak sağ parasternal ve suprasternal pencerelerden, görüntüleme

yapıldı. Değerlendirmede M-mode, iki boyutlu, renkli doppler ve sürekli/pulse doppler teknikleri kullanıldı.

Bütün katılımcıların standart transtorasik pencerelerden sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), diyastol sonu çapı (LVEDD), sistol sonu çapı (LVESD), interventriküler septum kalınlığı (IVS) ve posterior duvar kalınlığı (PWT) ölçümleri alındı.

Aortik jet akım hızı apikal beş boşluk pencereden aort kapak üzerine devamlı dalga Doppler kaydı düşülerek belirlendi. Elde edilen hızın Modifiye Bernoulli denkleminde kullanılmasıyla anlık zirve basınç gradiyenti saptandı.

$$\text{Modifiye Bernoulli Denklemi; } P = 4V^2 \quad \Delta$$

Doppler sinyal kılıfının planimetrik olarak işaretlenmesi ile ortalama basınç gradiyenti ve ortalama akım hızı belirlendi. Aort kapak alanı aşağıda gösterilen devamlılık formülü ile hesaplandı.

$$\text{AKA} = \frac{\text{VTI}_{\text{LVOT}} \times V_{\text{maks LVOT}}}{\text{VTI}_{\text{AK}}}$$

AKA : Aort Kapak Alanı

VTI<sub>LVOT</sub> : Sol ventrikül çıkım yolu hız-zaman integrali

V<sub>maks LVOT</sub> : Sol ventrikül çıkım yolu maksimum hızı

VTI<sub>AK</sub> : Aort kapak hız-zaman integrali

Tüm ölçümler olası hataları ve atımlar arasındaki farkları en aza indirmek için üçer kez tekrarlandı ve elde edilen değerlerin ortalaması alındı. Kontrol ekokardiyografik incelemeden elde edilen veriler ilk ölçümlerden elde edilen verilerden çıkarılıp arada geçen süreye (ay üzerinden) bölünerek her bir parametre

için ilerleme hızı saptandı. Bunların 12 ile çarpılmasıyla yıllık ortalama ilerleme hızları hesaplandı.

### **3.3. Biyokimyasal Analizler**

Tüm hastalardan plazma PAF-AH aktivite ölçümü için EDTA'lı hemogram tüpüne; serum lipid, apo A1, HDL 2, HDL 3 düzeyi ve serum PON1 aktivitesi ölçümleri için katkı içermeyen biyokimya tüplerine 12 saatlik açlığı takiben kan alındı. EDTA'lı hemogram tüpleri 30 dk içinde; biyokimya tüpleri ise pıhtılaşması için 30 dk bekletildikten sonra 15 dk boyunca 4000 rpm hızında santrifüj edildi. Sonrasında ayrılan plazma ve serumlar -80 °C 'de dondurularak çalışma sonunda analiz edilmek üzere saklandı.

Plazma PON aktivitesi ölçümü için Rel Assay Diagnostics markalı RL0031 kodlu Fully Automated Paraoxonase Assay Kit kullanıldı. Bu kit; PON1 enziminin kararlı substratını ve kofaktörünü (Ca) içeren 2 ayrı solüsyondan oluşmaktadır. Teknik PON1 etkinliği ile açığa çıkan paraoxonun oluşturduğu p-nitrofenol absorbansının florometre ile tayin edilmesi esasına dayanmaktadır. P-nitrofenolün molar absorbtivitesi 18.290 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> olup bir ünite PON aktivitesi örneklerin 37°C'de 30-60 dakika inkübasyonunu takiben sonuçlar U/L şeklinde hesaplandı.

Plazma PAF-AH aktivitesi için Cayman Chemical marka 760901 kodlu PAF Acetylhydrolase Assay Kit kullanıldı. HDL ilişkili enzim aktivitesinin saptanabilmesi için tüm apo B içeren lipoproteinler dextran sülfat-magnezyum klorid çözeltisi ile çökertildi. Üstte kalan plazma örneğinin 37°C'de 30-60 dakika inkübasyonunu takiben 1. Ve 5. dakika abzorbanları ölçüldü. Elde edilen değerler zaman aralığına bölünerek mmol/dk/ml şeklinde hesaplandı.

Serum apo A1 düzeyi ölçümü için Usckn Life Science Inc. şirketinin ürettiği E90519Hu koduna sahip elisa kiti kullanıldı. Serum HDL 2 ve HDL 3 düzeyleri ise sırasıyla CUSABIO BIOTECH CO. LTD. şirketinin ürettiği CSB-E15920h ve CSB-E15922h kodlu elisa kitleri ile çalışıldı.

Tüm ölçümler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında yapıldı.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Hastalardan elde edilen bilgiler bilgisayar ortamına aktarıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  1 standart sapma, kesikli değişkenler sayı ve yüzde şeklinde gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Students' t testi kullanıldı. Alt grup analizinde değişkenler, 'Kruskal Wallis" ve " Mann Whitney U" testleri ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonları incelemek için "Spearman" testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar MS-Excel ve SPSS for Win. Ver. 17.00 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programları ile yapıldı. İstatistiksel kararlarda  $p < 0.05$  seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya hafif-orta düzeyde aort darlığı olan 16'sı erkek (%38) 26'sı kadın (%62) toplam 42 hasta alındı. Yaş ortalaması  $76 \pm 8,7$  yılı. 19 hastada (%45) dökümente ASKH mevcuttu. Hastaların %85,7'sinde eşlik eden hipertansiyon (36 hasta); %29'unda ise DM (12 hasta) vardı. Bazal karakteristik özellikler Tablo 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Bazal karakteristik ve demografik özellikler

(n=42)	ortalama±SD ve (%)
Yaş	76,3±8,76 (yıl)
Cinsiyet;Erkek/Kadın	26/16 (%61,9/%38,1) n (%)
Sistolik Kan Basıncı	138±11,7 (mmHg)
Diyastolik Kan Basıncı	85,2±10,6 (mmHg)
Nabız	79,2±6,25 (atım/dk)
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	19 (%45,2) n (%)
Diyabetes Mellitus	12 (%29) n (%)
Hipertansiyon	36 (%85,7) n (%)
Sigara İçiciliği	13 (%31) n (%)

Tüm çalışma grubunda total kolesterol ortalaması  $195 \pm 27,3$  mg/dl, LDL-K ortalaması  $123 \pm 19,1$  mg/dl, HDL-K ortalaması  $44 \pm 10,3$  mg/dl saptandı. Total-K/HDL-K oranı ortalama  $4,64 \pm 1.13$  olarak hesaplandı (Tablo 4).

**Tablo 4.** Çalışmaya katılan hastaların serum lipid düzeyleri

(n=42)	ortalama±SD
<b>Total Kolesterol</b>	195±27,3 (mg/dl)
<b>LDL</b>	123±19,1 (mg/dl)
<b>HDL</b>	44,0±10,3 (mg/dl)
<b>TG</b>	136±54,2 (mg/dl)
<b>Total Kolesterol/HDL Oranı</b>	4,64±1,13

Bazal ekokardiyografik parametreler incelendiğinde çalışma başlangıcında zirve aortik akım hızının ( $V_{maks2}$ ) ortalama  $2,67 \pm 0,39$  m/sn, zirve anlık basınç gradiyentinin ( $P_{maks2}$ )  $29,1 \pm 8,67$  mmHg, ortalama basınç gradiyentinin ( $P_{ort2}$ )  $15,6 \pm 5,5$  ve ortalama akım hızının ( $V_{ort2}$ )  $1,94 \pm 0,34$  m/sn olduğu görüldü (Tablo 5).

Kontrol ekokardiyografik değerlendirmelerde zirve aortik akım hızı ortalama ( $V_{maks1}$ )  $2,99 \pm 0,38$  m/sn iken zirve anlık basınç gradiyenti ( $P_{maks1}$ )  $36,4 \pm 9,24$  mmHg, ortalama basınç gradiyenti ( $P_{ort1}$ )  $19,8 \pm 6,10$  ve ortalama akım hızı ( $V_{ort1}$ )  $2,20 \pm 0,34$  m/sn'dir (Tablo 5).

**Tablo 5.** Bazal ve kontrol ekokardiyografik aort kapağı doppler ölçümleri

	<b>Bazal</b> (n=42) ortalama±SD	<b>Kontrol</b> (n=42) ortalama±SD	<b>P</b>
<b>V maks (m/sn)</b>	2,67±0,396	2,99±0,379	<0.001
<b>V ort (m/sn)</b>	1,94±0,346	2,20±0,339	<0.001
<b>P maks (mmHg)</b>	29,1±8,67	36,4±9,24	<0.001
<b>P ort (mmHg)</b>	15,6±5,55	19,8±6,10	<0.001

Hastaların ortalama takip süresi  $17,9 \pm 3,3$  aydır. Bu süre zarfında progresyon zirve aortik akım hızında ( $V_{maks}$ ) ortalama  $0,23 \pm 0,17$  m/sn olurken zirve anlık basınç gradiyentinde ( $P_{maks}$ )  $5,1 \pm 4,2$  mmHg, ortalama basınç gradiyentinde ( $P_{ort}$ )  $3 \pm 2,1$  ve ortalama akım hızında ( $V_{ort}$ )  $0,18 \pm 0,12$  m/sn oldu (Tablo 6).

**Tablo 6.** Aort kapağı doppler ekokardiyografik ölçümlerindeki yıllık değişiklik

Parametre (n=42)	Yıllık değişim (ortalama±SD)
<b>P maks</b>	5,12±4,22 (mmHg/yıl)
<b>P ort</b>	3,00±2,11 (mmHg/yıl)
<b>V maks</b>	0,228±0,175 (m/sn/yıl)
<b>V ort</b>	0,182±0,123 (m/sn/yıl)

Progresyon hızları lipid parametreleri ile kıyaslandığında  $P_{ort}$ 'daki yıllık ilerleme ile serum LDL seviyesinin istatistiki açıdan anlamlı orta derecede pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (Spearman's korelasyon katsayısı 0,325; p 0,036). Total kolesterol miktarı ile anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ortalama basınç gradiyentindeki artışın HDL düzeyi ile kuvvetli negatif ve total kolesterol/HDL oranı ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiği ve bunun istatistiki açıdan anlamlı olduğu tespit edildi (sırasıyla Spearman's korelasyon katsayısı -0.528 ve +0.505; p değeri 0.001 ve 0.001) (Tablo 7).

$V_{maks}$  değeri üzerinden hesaplanan yıllık ortalama ilerleme hızında ise LDL ile istatistiksel anlamlılığa ulaşan orta derecede pozitif korelasyon (Spearman's korelasyon katsayısı 0,328;p 0,034), HDL ile istatistiksel açıdan anlamlı iyi negatif korelasyon ve total kolesterol/HDL oranı ile yine istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla Spearman's korelasyon katsayısı -0.464 ve



+0.499; p değeri HDL için 0.002, total kolesterol/HDL için 0.001). Total kolesterol ile hiçbir parametre arasında pozitif ya da negatif anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 7).

**Tablo 2.** Aort kapağı doppler ekokardiyografik ölçüm değişiklikleri ile serum lipid düzeylerinin korelasyonu

		<b>Pmaks</b> (mmHg/yıl)	<b>Port</b> (mmHg/yıl)	<b>Vmaks</b> (m/sn/yıl)	<b>Vort</b> (m/sn/yıl)
<b>LDL (mg/dl)</b>	<b>r</b>	0,385*	0,325*	0,328*	0,253
	<b>p</b>	0,012	0,036	0,034	0,106
<b>HDL (mg/dl)</b>	<b>r</b>	-0,490*	-0,528*	-0,464*	-0,524*
	<b>p</b>	0,001	0,000	0,002	0,000
<b>Total Kolesterol</b> (mg/dl)	<b>r</b>	-0,029	-0,060	-0,024	-0,047
	<b>p</b>	0,853	0,705	0,879	0,770
<b>Total</b> <b>Kolesterol/HDL</b>	<b>r</b>	0,536*	0,505*	0,499*	0,490*
	<b>p</b>	0,000	0,001	0,001	0,001

İstatistiki anlamlılığa ulaşan bulgular \* ile işaretlenmiştir.

HDL altgrupları incelendiğinde hastaların HDL2 değerlerinin HDL3'ten anlamlı olarak yüksek olduğu (HDL2 ortalama  $59,0 \pm 15,1$  mg/dl; HDL3  $12,0 \pm 3,57$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) görüldü (Tablo 8). HDL2 düzeyi ile progresyon arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanırken HDL3 ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır (HDL2 için  $p < 0,05$ ) (Tablo 9).

Apolipoprotein A1 düzeyi  $273 \pm 68,3$  mg/dl olarak saptandı. Hiçbir ilerleme parametresi ile korelasyon göstermeyen apoA1 ile HDL2 düzeyi arasında anlamlı orta derecede negatif korelasyon saptandı (Spearman's korelasyon katsayısı  $-0,369$ ; p değeri  $0,016$ ). HDL3- apoA1 arasındaki zayıf-orta negatif ilişki ise istatistiksel

anlamlılığa ulaşmadı (Spearman's korelasyon katsayısı -0,245; p değeri 0,116) (Tablo 8-10).

**Tablo 3.** Çalışmaya katılan hastaların serum HDL2, HDL3 ve apoA1 düzeyleri

(n:42) ortalama±SD	
<b>HDL2</b>	59,0±15,1 (mg/dl)
<b>HDL3</b>	12,0±3,57 (mg/dl)
<b>ApoA1</b>	273±68,3 (mg/dl)

**Tablo 9.** Aort kapağı doppler ekokardiyografik ölçüm değişiklikleri ile HDL2, HDL3 ve apoA1 düzeylerinin ilişkisi

		<b>Pmaks</b> (mmHg/yıl)	<b>Port</b> (mmHg/yıl)	<b>Vmaks</b> (m/sn/yıl)	<b>VortD</b> (m/sn/yıl)
<b>ApoA1</b> (mg/dl)	r	-0,085	-0,192	-0,088	-0,199
	p	0,592	0,223	0,581	0,207
<b>HDL2</b> (mg/dl)	r	0,316*	0,241	0,405*	0,395*
	p	0,042	0,124	0,008	0,010
<b>HDL3</b> (mg/dl)	r	0,275	0,293	0,258	0,294
	p	0,086	0,066	0,108	0,066

İstatistiki anlamlılığa ulaşan bulgular \* ile işaretlenmiştir.

**Tablo 10.** HDL altgrupları ile apoA1 ilişkisi

<b>ApoA1 (mg/dl) ile korelasyon</b>		
	<b>P</b>	<b>R</b>
<b>HDL2 (mg/dl)</b>	0,016*	-0,369
<b>HDL3 (mg/dl)</b>	0,116	-0,245

İstatistiki anlamlılığa ulaşan bulgular \* ile işaretlenmiştir.

Serum PON1 aktivitesi ortalama  $50 \pm 26$  U/L olarak tespit edildi. HDL ilişkili PAF-AH aktivitesi ise ortalama  $10 \pm 6,6$  mmol/dk/ml idi. PON1 aktivitesi doppler ekokardiyografik ilerleme parametreleri ile orta derecede negatif korele bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 11). PAF-AH aktivitesi ile basınç ve hız ölçümlerinin yıllık değişimi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Aort kapağı doppler ekokardiyografik ölçüm değişiklikleri PON1 ve HDL ilişkili PAF-AH aktivite ilişkisi

		<b>Pmaks (mmHg/yıl)</b>	<b>Port (mmHg/yıl)</b>	<b>Vmaks (m/sn/yıl)</b>	<b>VortD (m/sn/yıl)</b>
<b>PON1 aktivite (U/l)</b>	r	-0,359*	-0,365*	-0,322*	-0,412*
	p	0,02	0,018	0,038	0,007
<b>PAF-AH aktivite (mmol/dk/ml)</b>	r	0,11	0,252	0,121	0,283
	p	0,487	0,108	0,446	0,069

İstatistiki anlamlılığa ulaşan bulgular \* ile işaretlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Hafif-orta KAD'I olan 42 hastanın alındığı bu çalışmada olguların %96'sında en az bir ateroskleroz risk faktörü vardı. Ortalama LDL düzeyleri 123 mg/dl; HDL düzeyleri ise 44 mg/dl'ydi. Darlık ciddiyetinin ilerlemesi bireyler arasında belirgin farklılık göstermekte olup  $V_{maks}$ 'ta ortalama 0,23 m/sn/yıl ve  $P_{ort}$ 'da ortalama 3 mmHg/yıl ilerleme izlendi. Progresyon hızları LDL ile orta pozitif; total kolesterol/HDL ile kuvvetli pozitif; HDL düzeyi ile kuvvetli negatif korele saptandı. HDL'nin büyük çoğunluğunun HDL2 tarafından oluşturulduğu ve HDL2'nin ilerleme ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. HDL2'nin TKT ve antioksidatif etkinlikten sorumlu en önemli HDL yapıtaşı proteini olan apoA1 ile negatif ilişkili olduğu gözlemlendi. ApoA1 ve HDL3 seviyelerinin ilerleme hızıyla istatistiki açıdan anlamlı ilişkisi saptanmadı. HDL ilişkili enzim aktiviteleri incelendiğinde PON1 aktivitesinin ilerleme hızıyla pozitif korelasyonu vardı. HDL ilişkili PAF-AH aktivitesinin ise ilerlemeyle anlamlı ilişkisi tespit edilmedi.

Kalsifik aort darlığı yaşlı popülasyonun hastalığı olup 65 yaş üstü yetişkinlerin %2-4'ünde görülür[3]. Hafif-orta KAD olan hastalarda yapılan statin çalışmalarında yaş ortalaması 58 ile 78 arasındayken çalışmamızda yaş ortalaması 76'dır [95]. Yaşla birlikte semptomatik darlık sıklığı da artmakta olup triküspit aort kapakta semptomlar 70 yaş ve üzerinde başlamaktadır.

Aort stenozunun klasik ateroskleroz risk faktörleri ile olan birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. Bu hastalarda koroner risk faktörleri, ASKH sıklığı ve yeni kardiyovasküler olay insidansı daha fazladır [3, 96, 97]. Erkek cinsiyet, DM, hipertansiyon, LDL yüksekliği ve sigara içiyor olmak KAD gelişimi için risk

faktörleri olarak tespit edilmiştir [98]. Mevcut çalışmada ASKH hastaların %45'inde bilinirken hipertansiyon %86, DM %29 oranında saptanmıştır. Literatürle çelişen kadın hasta predominansı ise ülkemizde beklenen yaşam süresinin kadınlarda daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir.

Statin tedavisinin KAD ilerlemesine etkisini inceleyen randomize kontrollü 4 çalışmada (SEAS, ASTRONOMER, SALTIRE ve TASS) LDL ortalaması sırasıyla 139, 123, 138 ve 136 mg/dl saptanmıştır [57-60]. Aronow ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışma ise 125 mg/dl'nin üzerindeki LDL değerlerini aort stenozu gelişimi için risk faktörü olarak tanımlamıştır [98]. Aynı çalışmada HDL düzeyinin 35 mg/dl'nin altında olması da risk faktörü olarak kabul edilmiş olup SEAS ve ASTRONOMER çalışmalarında HDL ortalamaları ise 58 ve 61 mg/dl'dir. Mevcut çalışmamızdaki hasta popülasyonu düşük LDL ve HDL seviyesi ile karakterizedir.

Hastalık ilerleyici bir klinik seyre sahiptir. Hemodinamik progresyon hızının incelendiği prospektif çalışmalar ortalama basınç gradiyentinde yıllık 7 mmHg; zirve aortik akım hızında 0.3 m/sn artış ve kapak alanında yıllık 0.1 cm<sup>2</sup> azalma bildirmiştir. Stenozun ciddiyeti arttıkça yıllık ilerleme hızı artmakta, orta-ciddi darlığa ulaşıldığında progresyon ivmelenmektedir. Eldeki verilerde görülen yıllık ortalama 3 mmHg'lık görece düşük ilerleme hızı bazal basınç gradiyenti ve akım hızlarının az olması ile açıklanabilir (ortalama  $V_{maks2}$  2,66 m/sn,  $P_{maks2}$  29.07 mmHg,  $P_{ort2}$  15.63 mmHg). SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) çalışması zirve akım hızı ve ortalama basınç gradiyenti düşük (3,09 ve 23 sırasıyla) KAD'lı hastaları içermiş olup yıllık ilerleme hızları  $V_{ort}$ 'ta 0,15 m/sn ve  $P_{ort}$ 'da 2.7 mmHg'dır [58].

İlerleme hızları çalışmalar arasında görece benzer olmasına rağmen bireysel farklılıklar belirgindir. Hemodinamik progresyonla ilişkili faktörler net olarak bilinmediği gibi elde edilen verilerin çoğu retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Tablo 1’de ilerleme risk faktörleri sıralanmıştır.

Aort darlığı ilerlemesinde rol alan faktörlerden üzerinde en çok çalışılan lipoproteinlerdir. Klasik ateroskleroz risk faktörlerinden biri olan LDL, KAD ilerlemesinde en başta gelen etkenlerden biri olarak kabul edilmiştir. Ancak LDL-ilerleme arasındaki ilişki artan yaşla azalmakta, 65 yaş üstü popülasyonda görece zayıf olmaktadır [99].

Ters kolesterol transportu, antiinflamatuar ve antioksidan etkileriyle ateroskleroz patogenezinde önemli rolü olan bir diğer lipoprotein olan HDL KAD patogenezinde daha az dikkati çekmiştir. Epidemiyolojik veriler HDL düşüklüğünü bir risk faktörü olarak sunarken yapılan retrospektif çalışmalar da bunu desteklemiştir [98, 100]. Lommi ve ark. aort kapak replasmanı yapılan hastalardan alınan örneklerde kapak dokusunda HDL miktarının azaldığını göstermiş, HDL’nin OPG salınımını indükleyerek ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu azaltarak kalsifikasyonu engellediğini ileri sürmüştür [101]. Çalışmamızda progresyon ile LDL arasında orta derecede pozitif ilişki saptanırken HDL ile progresyon kuvvetli negatif ilişki göstermiştir. Ateroskleroz ile ilişkisi bireysel lipoprotein düzeylerinden daha sıkı olan total kolesterol/HDL oranı da progresyon ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermiştir. Yılmaz ve ark. tarafından yapılan KAD’da lipid profilinin rolünün incelendiği bir çalışmada benzer şekilde HDL düzeyi ve total kolesterol/HDL oranı ile progresyon sıkı ilişki göstermiş; bu korelasyon diğer lipid parametrelerinin (total kolesterol ve LDL) ilerleme ile gösterdiği korelasyondan daha kuvvetli

olmuştur.[17]. Ancak HDL de LDL ile ortak kaderi paylaşmış; ASTRONOMER çalışmasında rosuvastatin ile serum HDL düzeylerinde anlamlı yükselme sağlanmasına rağmen aort kapak progresyonu geciktirilememiştir [57].

HDL tek form bir molekül olmayıp farklı yoğunluk, çap ve elektroforetik özelliklere sahip heterojen altgruplardan oluşan bir lipoproteindir. Altgruplara ayırmada ultrasentrifügasyon (yoğunluklarına göre; büyük, hafif, kolesterolden zengin HDL2 ve küçük, yoğun, proteinden zengin HDL3); poliakrilamid gradiyent jel elektroforez (yoğunluklarına göre; HDL2a/b ve HDL3a/b/c); iki boyutlu elektroforez (yük ve büyüklüğe göre; pre  $\beta$ 1, pre $\alpha$ ,  $\alpha$ 1/2/3/4); NMR spektroskopisi (büyüklüğe göre; büyük/orta ve küçük) ve son olarak apolipoprotein içeriğine göre (sadece apoA1 içeren LP-A1 ve hem A1 hem A2 içeren LPA1-A2) ayırım kullanılabilir yöntemlerdir. Çalışmamızda HDL2 ve HDL3 ayırımı için enzim bağımlı immunosorbant kit (ELİSA) kullanılmış; HDL2 ve 3'e karşı geliştirilen antikorların immünflorasan yöntem ile okunması baz alınmıştır. HDL'nin büyük çoğunluğunun HDL2 tarafından oluşturulduğu tespit edilmiştir. Bu alt grubun toplam HDL'nin tersine ilerleme ile pozitif korelasyon göstermesi dikkat çekicidir. Plazma HDL3 seviyesi de ilerleme ile pozitif yönde ilişki göstermiş ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. HDL altgruplarını ateroskleroz ve ateroskleroz risk faktörleri varlığında inceleyen birçok çalışma olup sonuçlar oldukça karmaşık ve çelişkilidir. Bu duruma kısmen altgrup analizinde kullanılan farklı yöntemler yol açmıştır. HDL altgruplarının aterosklerozla olan ilişkisi lipid ve apolipoprotein içeriği göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Yukarıda sayılan hiçbir test bu açıdan ideal yöntem değildir. Örneğin Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörleri ve Quebec City Suburbs çalışmalarında HDL2 ASKH riski ile ters ilişki göstermiş;

Physician's Health çalışmasında plazma HDL3 düzeyi aterosklerozdan korunmada güçlü ve bağımsız değişken olarak ortaya çıkmıştır [20, 102, 103]. Ancak Gofman's Livermore Kohort'unda hem HDL2 hem HDL3 ateroskleroz gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir [104]. KAD'nda HDL altgruplarını inceleyen bir çalışma literatürde henüz yoktur.

HDL TKT'yi ve antioksidatif etkinliği çok çeşitli mekanizmalarla sağlamaktadır. Yapısında bulundurduğu apoA1'in miktarı ve konformasyonel özellikleri sayesinde periferik dokulardan serbest yağ asitlerini ve kolesterolü toplar. Kronik inflamasyon hallerinde HDL yapısındaki apoA1 düzeyi azalır; artan fosfolipid içeriği nedeniyle apoA1-kolesterol etkileşimi azalır ve sonuçta TKT etkinliği düşer. Eldeki veriler bu açıdan tekrar incelendiğinde KAD'lı hastaların HDL2 düzeylerinin serum apoA1 düzeyi ile negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. ApoA1 sadece TKT'de rol almayıp HDL ilişkili antioksidatif etkinlikten de sorumludur. Antioksidatif etkiyle HDL, LDL üzerindeki fosfolipidlerin oksidasyonunu engellemekte sonuçta inflamatuvar ox-LDL oluşumunu engellemektedir. Samouilidou ve ark. böbrek yetmezliği olan hastalarda serum HDL2 düzeyinin ox-LDL ile negatif korelasyonunu göstermiştir. Cote ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise artan plazma ox-LDL seviyelerinin KAD'da daha kötü fibrokalsifik yenden şekillenme ile beraber olduğu gösterilmiştir. Ancak serum apoA1 düzeyi ile progresyon veya ox-LDL seviyesi arasında ilişki saptanmamıştır ki bu tez çalışmasında da serum apoA1 düzeyi-ilerleme ilişkisi izlenmemiştir.

PON1 HDL ilişkili bir plazma esterazıdır. İn vitro ortamda paraokson ve fenilasetatı hidrolize ederken in vivo ortamda LDL oksidasyonu ile oluşan LOOH ve



ox-PL yıkımını katalizler. PON1'in LDL oksidasyonunu engelleyerek ox-LDL ilişkili inflamasyonu baskılayabileceği gösterilmiştir [105]. Literatürde ASKH ve inflamasyonla giden birçok durumda (DM, metabolik sendrom) serum PON1 aktivitesinde azalma bildirilmiştir [106, 107]. PON1 geni silinmiş farelerde HDL'nin koruyucu etkinliği azalmış; PON1 transjenik farelerde ise ateroskleroz daha az gelişmiştir [108]. KAD'ın kronik inflamasyonla giden aktif bir süreç kabul edilerek tasarlandığı bu çalışmada serum PON1 aktivitesi ile darlık ilerlemesi arasında negatif ilişki saptanmıştır. Çağırıcı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ciddi KAD olan hastaların serum PON1 aktivitesi orta ve hafif darlıklara kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır [109]. Benzer bir bulgu PON1 gen polimorfizmi-PON1 aktivitesi-KAD ilişkisinin incelendiği çalışmadan gelmiş; PON1 aktivitesi darlık progresyonu ile negatif korele saptanmıştır. İlginç olarak enzim aktivitesi hasta grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [110]. Çalışmamız verilerine benzer şekilde LDL ve HDL düzeylerinin PON1 aktivitesiyle ilişkisi gözlenmemiştir.

HDL ilişkili antiinflamasyon ve antioksidasyondan sorumlu bir diğer enzim PAF-AH'dir. PAF-AH çift etkinlik gösteren bir enzim olup aterosklerozdaki rolünü taşıyıcı lipoprotein türü belirler. Plazma PAF-AH'nin lipoproteinler arasındaki dağılımı birçok dislipidemi türünde değişir [111]. LDL ilişkili PAF-AH aterojenik iken HDL ilişkili PAF-AH koruyucu etkinlik gösterir [112]. Mackness ve ark. PAF-AH ve PON1'den yoksun kuş HDL'sinin in vitro ortamda LDL üzerinde lipid peroksidleri oluşumunu engelleyemediğini göstermiş; bu türlerde LDL'nin oksidasyona daha duyarlı olduğunu tespit etmiştir [113]. Çalışmamızda plazma PAF-AH aktivitesiyle progresyon arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak ölçülen PAF-AH aktivitesinin 25 ile 75 persentil arası değerlendirmeye alındığında darlık ilerlemesi

ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı aralıktaki PAF-AH aktivitesinin LDL ile pozitif HDL ile negatif ilişkili olduğu gözlenmiştir. Oysa çalışmada HDL ilişkili PAF-AH ölçülmeye çalışılmış bu maksatla tüm apoB içeren lipoproteinler çöktürülmüş; üstte kalan plazmadan enzim aktivitesi tayin edilmiştir. Ancak mevcut enzim LDL ile ilişkili görünmekte olup darlık üzerinde ilerletici etki sergilemektedir. Kalsifik aort darlığında plazma PAF-AH aktivitesinin incelendiği kıyaslama yapılabilecek bir çalışma literatürde henüz yoktur.

### **5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmaya alınan hastaların başlangıç ekokardiyografik değerlendirmeleri ve kontrol incelemeleri farklı araştırmacılar tarafından yapılmış olup bu durum gözlemciler arası değişkenliğe yol açarak ilerleme hızlarının tespitinde yanılmaya neden olmuş olabilir. Görece az olan hasta sayısı parametrik testlerin kullanımını kısıtlamış; istatistiksel anlamlılığa ulaşmayı zorlaştırmıştır. Ayrıca HDL altgruplarını belirlemede kullanılan ELISA yöntemi bu amaç için ideal ve iyi standardize edilmiş bir teknik değildir.

## 6. SONUÇ

Hafif-orta düzeyde kalsifik aort darlığı olan hastaların alındığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1- Darlık ilerleme hızının serum LDL düzeyi ile pozitif korelasyon gösterirken HDL düzeyi ile negatif korelasyon sergilediği tespit edilmiştir.
- 2- HDL altgruplarından HDL2 ile progresyon arasında anlamlı pozitif ilişki vardır. Serum apolipoprotein A1 düzeyi hastalık ilerlemesinden bağımsız görünmekle birlikte HDL2 ile negatif korelasyon sergilemiştir. HDL3'ün progresyonla olan pozitif ilişkisi istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.
- 3- HDL ilişkili enzimlerden olan PON1 aktivitesi progresyon ile anlamlı negatif ilişki içerisindedir. HDL ilişkili PAF-AH aktivitesi ilerleme ile korelasyon göstermemiştir.

Bu sonuçlar ışığında kalsifik aort darlığı ilerlemesinde HDL'nin rolü olabileceği düşünülmüştür. HDL'nin kronik inflamasyon altında değişen apolipoprotein/lipid içeriği ve ilişkili enzim aktivitelerinde meydana gelen azalma antiaterosklerotik etkinliğinde küntleşmeye yol açar. Sonuçta LDL oksidasyona karşı daha duyarlı hale gelir ve bu durum özellikle erken dönem kapak tutulumun ilerlemesinde rol oynayabilir. Bu tez çalışması HDL'nin KAD patogenezindeki rolünün inceleneceği prospektif; geniş katımlı çalışmaların yapılması için bir tetikleyici olabilir. HDL'nin yapı ve fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması ile de günümüzde henüz şekillenmeye başlayan HDL terapötiklerinin KAD tedavisinde kullanımını gündeme gelebilir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Freeman, R.V. and C.M. Otto, Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 2005. 111 (24): p. 3316-26.
2. Parolari, A., et al., Nonrheumatic calcific aortic stenosis: an overview from basic science to pharmacological prevention. *European journal of cardiothoracic surgery: official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery*, 2009. 35 (3): p. 493-504.
3. Stewart, B.F., et al., Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. Journal of the American College of Cardiology*, 1997. 29 (3): p. 630-4.
4. Otto, C.M., et al., Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *The New England journal of medicine*, 1999. 341 (3): p. 142-7.
5. Mohler, E.R., et al., Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clinical cardiology*, 1991. 14 (12): p. 995-9.
6. Novaro, G.M. and B.P. Griffin, Calcific aortic stenosis: another face of atherosclerosis? *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2003. 70 (5): p. 471-7.
7. Otto, C.M., et al., Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Histological and immunohistochemical studies. Circulation*, 1994. 90 (2): p. 844-53.
8. Helske, S., et al., Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Current opinion in lipidology*, 2007. 18 (5): p. 483-91.

9. Poggianti, E., et al., Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. 41 (1): p. 136-41.
10. Baldassarre, D., et al., Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Annals of medicine*, 2008. 40 (1): p. 21-44.
11. Yamaura, Y., et al., Relation of aortic valve sclerosis to carotid artery intima-media thickening in healthy subjects. *The American journal of cardiology*, 2004. 94 (6): p. 837-9.
12. Wilmshurst, P.T., et al., A case-control investigation of the relation between hyperlipidaemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart*, 1997. 78 (5): p. 475-9.
13. Branch, K.R., K.D. O'Brien, and C.M. Otto, Aortic valve sclerosis as a marker of active atherosclerosis. *Current cardiology reports*, 2002. 4 (2): p. 111-7.
14. Gerber, Y., et al., Are triglyceride-rich lipoproteins associated with aortic valve sclerosis? A preliminary report. *Atherosclerosis*, 2003. 170 (2): p. 301-5.
15. Owens, D.S., et al., Interaction of age with lipoproteins as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Archives of internal medicine*, 2008. 168 (11): p. 1200-7.
16. Briand, M., et al., Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. 47 (11): p. 2229-36.
17. Yilmaz, M.B., et al., Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression. *American heart journal*, 2004. 147 (5): p. 915-8.

18. Busseuil, D., et al., Regression of aortic valve stenosis by ApoA-I mimetic peptide infusions in rabbits. *British journal of pharmacology*, 2008. 154 (4): p. 765-73.
19. Asztalos, B.F., et al., High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2004. 24 (11): p. 2181-7.
20. Salonen, J.T., et al., HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation*, 1991. 84 (1): p. 129-39.
21. Iung, B., et al., A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*, 2003. 24 (13): p. 1231-43.
22. Nkomo, V.T., et al., Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 2006. 368 (9540): p. 1005-11.
23. Rajamannan, N.M., Calcific aortic stenosis: medical and surgical management in the elderly. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 2005. 7 (6): p. 437-42.
24. Kupari, M., et al., Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *Journal of internal medicine*, 1997. 241 (5): p. 387-94.
25. Olsson, M., et al., Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Journal of the American College of Cardiology*, 1994. 23 (5): p. 1162-70.
26. Ghaisas, N.K., et al., Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. 36 (7): p. 2257-62.

27. Chalajour, F., et al., Angiogenic activation of valvular endothelial cells in aortic valve stenosis. *Experimental cell research*, 2004. 298 (2): p. 455-64.
28. Wallby, L., et al., T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart*, 2002. 88 (4): p. 348-51.
29. Kaden, J.J., et al., Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*, 2003. 170 (2): p. 205-11.
30. Anger, T., et al., VAP-1, Eotaxin3 and MIG as potential atherosclerotic triggers of severe calcified and stenotic human aortic valves: effects of statins. *Experimental and molecular pathology*, 2007. 83 (3): p. 435-42.
31. Jian, B., et al., Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *The Annals of thoracic surgery*, 2003. 75 (2): p. 457-65; discussion 465-6.
32. Mazzone, A., et al., Biological features (inflammation and neoangiogenesis) and atherosclerotic risk factors in carotid plaques and calcified aortic valve stenosis: two different sites of the same disease? *American journal of clinical pathology*, 2006. 126 (4): p. 494-502.
33. Kaden, J.J., et al., Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovascular pathology: the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 2005. 14 (2): p. 80-7.
34. Helske, S., et al., Complement system is activated in stenotic aortic valves. *Atherosclerosis*, 2008. 196 (1): p. 190-200.
35. Soini, Y., T. Salo, and J. Satta, Angiogenesis is involved in the pathogenesis of nonrheumatic aortic valve stenosis. *Human pathology*, 2003. 34 (8): p. 756-63.

36. Mazzone, A., et al., Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. 43 (9): p. 1670-6.
37. Chalajour, F., et al., Identification and characterization of cells with high angiogenic potential and transitional phenotype in calcific aortic valve. *Experimental cell research*, 2007. 313 (11): p. 2326-35.
38. Page-McCaw, A., A.J. Ewald, and Z. Werb, Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2007. 8 (3): p. 221-33.
39. Fondard, O., et al., Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. *European heart journal*, 2005. 26 (13): p. 1333-41.
40. Mohler, E.R., 3rd, et al., Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 2001. 103 (11): p. 1522-8.
41. Rajamannan, N.M., et al., Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation*, 2003. 107 (17): p. 2181-4.
42. Pohjolainen, V., et al., Noncollagenous bone matrix proteins as a part of calcific aortic valve disease regulation. *Human pathology*, 2008. 39 (11): p. 1695-701.
43. Teitelbaum, S.L. and F.P. Ross, Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nature reviews. Genetics*, 2003. 4 (8): p. 638-49.
44. Kaden, J.J., et al., Influence of receptor activator of nuclear factor kappa B on human aortic valve myofibroblasts. *Experimental and molecular pathology*, 2005. 78 (1): p. 36-40.



45. Kaden, J.J., et al., Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2004. 36 (1): p. 57-66.
46. Bucay, N., et al., osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & development*, 1998. 12 (9): p. 1260-8.
47. Maher, E.R., et al., Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet*, 1987. 2 (8564): p. 875-7.
48. Linhartova, K., et al., Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 2008. 72 (2): p. 245-50.
49. Ortlepp, J.R., et al., Lower serum calcium levels are associated with greater calcium hydroxyapatite deposition in native aortic valves of male patients with severe calcific aortic stenosis. *The Journal of heart valve disease*, 2006. 15 (4): p. 502-8.
50. Peltier, M., et al., Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *The American journal of cardiology*, 2003. 91 (1): p. 97-9.
51. Pohle, K., et al., Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation*, 2001. 104 (16): p. 1927-32.
52. Helske, S., et al., Accumulation of cholesterol precursors and plant sterols in human stenotic aortic valves. *Journal of lipid research*, 2008. 49 (7): p. 1511-8.
53. Rajamannan, N.M., W.D. Edwards, and T.C. Spelsberg, Hypercholesterolemic aortic-valve disease. *The New England journal of medicine*, 2003. 349 (7): p. 717-8.

54. Caira, F.C., et al., Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. 47 (8): p. 1707-12.
55. Rajamannan, N.M., et al., Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation*, 2002. 105 (22): p. 2660-5.
56. Rosenhek, R., et al., Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*, 2004. 110 (10): p. 1291-5.
57. Jassal, D.S., et al., Evaluating the effectiveness of rosuvastatin in preventing the progression of diastolic dysfunction in aortic stenosis: A substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) study. *Cardiovascular ultrasound*, 2011. 9 (1): p. 5.
58. Rossebø, A.B., et al., Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England journal of medicine*, 2008. 359 (13): p. 1343-56.
59. Cowell, S.J., et al., A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *The New England journal of medicine*, 2005. 352 (23): p. 2389-97.
60. Dichtl, W., et al., Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *The American journal of cardiology*, 2008. 102 (6): p. 743-8.
61. Gelosa, P., et al., The role of HMG-CoA reductase inhibition in endothelial dysfunction and inflammation. *Vascular health and risk management*, 2007. 3 (5): p. 567-77.

62. Rajamannan, N.M., et al., Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. *Circulation*, 2005. 112 (9 Suppl): p. I229-34.
63. Rajamannan, N.M., et al., Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart*, 2005. 91 (6): p. 806-10.
64. Wu, B., et al., Paradoxical effects of statins on aortic valve myofibroblasts and osteoblasts: implications for end-stage valvular heart disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2005. 25 (3): p. 592-7.
65. Anger, T., et al., Statins stimulate RGS-regulated ERK 1/2 activation in human calcified and stenotic aortic valves. *Experimental and molecular pathology*, 2008. 85 (2): p. 101-11.
66. Arishiro, K., et al., Angiotensin receptor-1 blocker inhibits atherosclerotic changes and endothelial disruption of the aortic valve in hypercholesterolemic rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. 49 (13): p. 1482-9.
67. Bonow, R.O., et al., ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2006. 114 (5): p. e84-231.
68. Lancellotti, P., et al., Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart*, 2010. 96 (17): p. 1364-71.

69. Otto, C.M., Calcific aortic valve disease: outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process. *European heart journal*, 2009. 30 (16): p. 1940-2.
70. Rosenhek, R., et al., Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *European heart journal*, 2004. 25 (3): p. 199-205.
71. Otto, C.M., Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. 47 (11): p. 2141-51.
72. Bach, D.S., et al., Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 2009. 2 (6): p. 533-9.
73. Brown, J.M., et al., Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2009. 137 (1): p. 82-90.
74. O'Brien, S.M., et al., The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 2009. 88 (1 Suppl): p. S23-42.
75. Shahian, D.M., et al., The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 2009. 88 (1 Suppl): p. S43-62.
76. Leon, M.B., et al., Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*, 2010. 363 (17): p. 1597-607.
77. Lewis, B., Relation of high-density lipoproteins to coronary artery disease. *The American journal of cardiology*, 1983. 52 (4): p. 5B-8B.

78. Stocker, R. and J.F. Keane, Jr., Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological reviews*, 2004. 84 (4): p. 1381-478.
79. Navab, M., et al., The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *Journal of lipid research*, 2004. 45 (6): p. 993-1007.
80. Marathe, G.K., G.A. Zimmerman, and T.M. McIntyre, Platelet-activating factor acetylhydrolase, and not paraoxonase-1, is the oxidized phospholipid hydrolase of high density lipoprotein particles. *The Journal of biological chemistry*, 2003. 278 (6): p. 3937-47.
81. Tsimihodimos, V., et al., Fenofibrate induces HDL-associated PAF-AH but attenuates enzyme activity associated with apoB-containing lipoproteins. *Journal of lipid research*, 2003. 44 (5): p. 927-34.
82. Aviram, M., et al., Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *The Journal of clinical investigation*, 1998. 101 (8): p. 1581-90.
83. Goulinet, S. and M.J. Chapman, Plasma LDL and HDL subspecies are heterogenous in particle content of tocopherols and oxygenated and hydrocarbon carotenoids. Relevance to oxidative resistance and atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1997. 17 (4): p. 786-96.
84. Miller, N.E., et al., The Tromso heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet*, 1977. 1 (8019): p. 965-8.
85. Gordon, T., et al., High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *The American journal of medicine*, 1977. 62 (5): p. 707-14.
86. Barter, P.J., et al., Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *The New England journal of medicine*, 2007. 357 (21): p. 2109-22.

87. Sparks, D.L., et al., Effects of the neutral lipid content of high density lipoprotein on apolipoprotein A-I structure and particle stability. *The Journal of biological chemistry*, 1995. 270 (45): p. 26910-7.
88. Curtiss, L.K., D.J. Bonnet, and K.A. Rye, The conformation of apolipoprotein A-I in high-density lipoproteins is influenced by core lipid composition and particle size: a surface plasmon resonance study. *Biochemistry*, 2000. 39 (19): p. 5712-21.
89. Van Lenten, B.J., et al., The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends in cardiovascular medicine*, 2001. 11 (3-4): p. 155-61.
90. Nicholls, S.J., et al., Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. 48 (4): p. 715-20.
91. Navab, M., et al., Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *Journal of lipid research*, 2000. 41 (9): p. 1481-94.
92. Vaisar, T., et al., Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *The Journal of clinical investigation*, 2007. 117 (3): p. 746-56.
93. Hansel, B., et al., Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2004. 89 (10): p. 4963-71.
94. Nobecourt, E., et al., Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia*, 2005. 48 (3): p. 529-38.
95. Parolari, A., et al., Do statins improve outcomes and delay the progression of non-rheumatic calcific aortic stenosis? *Heart*, 2011. 97 (7): p. 523-9.

96. Mautner, G.C. and W.C. Roberts, Reported frequency of coronary arterial narrowing by angiogram in patients with valvular aortic stenosis. *The American journal of cardiology*, 1992. 70 (4): p. 539-40.
97. Aronow, W.S., et al., Comparison of frequency of new coronary events in older persons with mild, moderate, and severe valvular aortic stenosis with those without aortic stenosis. *The American journal of cardiology*, 1998. 81 (5): p. 647-9.
98. Aronow, W.S., et al., Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *The American journal of cardiology*, 2001. 88 (6): p. 693-5.
99. Rajamannan, N.M., et al., Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*, 2011. 124 (16): p. 1783-91.
100. Swierszcz, J., et al., [Smoking, increase in plasma lipoprotein (a) and triglycerides, as well as decrease in plasma HDL-cholesterol concentrations seem to be linked with aortic valve stenosis and its progression]. *Przegląd lekarski*, 2009. 66 (4): p. 159-65.
101. Lommi, J.I., et al., High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification. *Atherosclerosis*, 2011. 219 (2): p. 538-44.
102. Lamarche, B., et al., Associations of HDL2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1997. 17 (6): p. 1098-105.

103. Gaziano, J.M., et al., Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *The New England journal of medicine*, 1993. 329 (25): p. 1829-34.
104. Williams, P.T. and D.E. Feldman, Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort. *Atherosclerosis*, 2011. 214 (1): p. 196-202.
105. Mackness, M.I., et al., Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis*, 1993. 104 (1-2): p. 129-35.
106. Mackness, M.I., B. Mackness, and P.N. Durrington, Paraonase and coronary heart disease. *Atherosclerosis. Supplements*, 2002. 3 (4): p. 49-55.
107. Rosenblat, M. and M. Aviram, Paraonases role in the prevention of cardiovascular diseases. *BioFactors*, 2009. 35 (1): p. 98-104.
108. Getz, G.S. and C.A. Reardon, Paraonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Current opinion in lipidology*, 2004. 15 (3): p. 261-7.
109. Cagirci, G., et al., Paraonase activity might be predictive of the severity of aortic valve stenosis. *The Journal of heart valve disease*, 2010. 19 (4): p. 453-8.
110. Moura, L.M., et al., Relationship of PON1 192 and 55 gene polymorphisms to calcific valvular aortic stenosis. *American journal of cardiovascular disease*, 2012. 2 (2): p. 123-32.
111. Tellis, C.C. and A.D. Tselepis, The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochimica et biophysica acta*, 2009. 1791 (5): p. 327-38.
112. Oei, H.H., et al., Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*, 2005. 111 (5): p. 570-5.



113. Mackness, B., P.N. Durrington, and M.I. Mackness, Lack of protection against oxidative modification of LDL by avian HDL. *Biochemical and biophysical research communications*, 1998. 247 (2): p. 443-6.

## 8. ÖZET

Kalsifik aort kapak darlığı kan akımına engel oluşturmayan hafif kapak kalınlaşmasından; aort sklerozu, ciddi kapak kalsifikasyonu ve eşlik eden yaprakçık hareket kısıtlılığına kadar devamlılık gösteren ilerleyici bir süreçtir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar ateroskleroz risk faktörlerinin aort darlığı gelişimi ve ilerlemesinde rolü olduğunu göstermiştir. Özellikle lipoprotein metabolizması bozukluklarının, yüksek total kolesterol ve yüksek LDL düzeylerinin, patogenezdaki rolüne ait güçlü histopatolojik kanıtlar bulunmaktadır. Ancak HDL partikülünün bu mekanizmadaki yeri henüz net değildir. Çalışmalar aort darlığı progresyonu ile düşük HDL seviyeleri arasındaki ilişkiyi göstermiş olmakla birlikte mevcut literatür tarandığında bu grupta HDL fonksiyonlarını inceleyen bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu grupta HDL-kalsifik aort darlığı ilişkisini detaylandırabilmek için hafif –orta kalsifik aort darlığı ile takip edilen toplam 42 hastada (26 kadın, 16 erkek) serum HDL düzeyleri, HDL alt grupları, apolipoprotein AI düzeyi ve HDL ilişkili enzimler olan plazma PON1 ve PAF-AH aktiviteleri belirlendi ve bunların hastalık ilerlemesiyle olan ilişkisi değerlendirildi. Darlık ilerleme hızının serum LDL düzeyi ile pozitif korelasyon gösterirken HDL düzeyi ile negatif korelasyon sergilediği tespit edildi. HDL altgruplarından HDL2 ile progresyon arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Serum apolipoprotein A1 düzeyinin hastalık ilerlemesinden bağımsız görünmekle birlikte HDL2 ile negatif korelasyon sergilediği görüldü. HDL3'ün progresyonla olan pozitif ilişkisi istatistiki anlamlılığa ulaşmadı. HDL ilişkili enzimlerden olan PON1 aktivitesi progresyon ile anlamlı negatif ilişki içerisindeyken HDL ilişkili PAF-AH aktivitesi ilerleme ile korelasyon göstermedi.

**Anahtar Kelimeler:** Kalsifik aort darlığı, HDL, İlerleme

## 9. SUMMARY

Calcific aortic stenosis is a disease continuum ranging from mild valve thickening to impaired leaflet mobility with extensive calcification. Clinical and epidemiological data well defines the role of atherosclerotic risk factors in pathogenesis of aort stenosis. Especially dyslipidemia with elevated total and LDL cholesterol levels exerts certain histopathological changes on calcified valve tissue. Low HDL levels were also demonstrated as a risk factor yet the exact role of HDL in this process is unkown. In an effort to evaluate calcific aortic stenosis-HDL relationship 42 patients (26 female; 16 male) with mild to moderate isolated aortic valve stenosis were evaluated in terms of demographic features; progression rates, serum lipid profiles with special focus on HDL; HDL subspecies, serum apoA1 levels and HDL related PON1 and PAF-AH enzyme activities. Progression rates were found to be positively correlated with serum LDL levels while negatively correlated with serum HDL levels. HDL2 subset demonstrated positive correlation with progression while HDL3 and serum apoA1 levels were independent of disease progression. A strong negative relationship was documented between HDL2 AND apoA1. Among HDL related enzymes serum PON1 activity declines as stenosis progresses. No correlation between PAF-AH activity and progression was documented.

**Keywords:** Calcific aortic stenosis, HDL, Progression

## 10. ÖZGEÇMİŞ

**Adı** : Hilal

**Soyadı** : Olgun Küçük

**Doğum tarihi ve yeri:** 27.01.1983 Adıyaman

**Eğitim** :  
İlkokul Cumhuriyet İlkokulu; Ağrı  
Ortaokul Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi, Ankara,  
Lise Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi, Ankara,  
Üniversite Hacettepe Üniversitesi

**Uzmanlık** : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji

**Yabancı dil** : İngilizce

**Mesleki Üyelikler** : Ankara Tabip Odası

### **Katıldığı Bilimsel Toplantılar:**

Aritmi 2011 Toplantısı

27. Ulusal Kardiyoloji Kongresi

28. Ulusal Kardiyoloji Kongresi

### **Yayın Bilgileri** :

1- Sahinarslan A, Kocaman SA, Olgun H, Kunak T, Kiziltunç E, Ozdemir M, Timurkaynak T The reliability of fractional flow reserve measurement in patients with diabetes mellitus. Coron Artery Dis. 2009 Aug;20(5):317-21. 58

- 2- Tanindi A, Olgun H, Tuncel A, Celik B, Pasaoglu H, Boyaci B electrocardiographic responses and serum cystatin C levels among metabolic syndrome patients without overt diabetes mellitus..Vasc Health Risk Manag. 2011;7:59-65. Epub 2011 Feb 6. Exercise
  
- 3- Olgun H, Yokokawa M, Baman T, Kim HM, Armstrong W, Good E, Chugh A, Pelosi F Jr, Crawford T, Oral H, Morady F, Bogun F The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2011 Jul;8(7):1046-9. Epub 2011 Mar 3.