

**T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**ATEROSKLEROZ BELİRTECİ OLARAK  
EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI İLE  
DEJENERATİF (KALSİFİK) AORT KAPAK  
HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Selma AKDENİZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Bahri AKDENİZ**

**İZMİR–2011**

## TEŐEKKÜR

Kardiyoloji eğitimim sırasında bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Sema GÜNERİ başta olmak üzere, Prof. Dr. Özhan Göldeli, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi Kaya, Doç. Dr. Bahri AKDENİZ, Doç. Dr. Nezihi BARIŐ ve Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e teőekkür ederim.

Tez araştırması, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aşamasında birlikte çalıştığım tez danışmanım Doç. Dr. Bahri Akdeniz'e, tezin oluşumundaki aşamalarda yardımını esirgemeyen Uzm.Dr. Ebru Özpelit'e ve tez yazımında desteği olan diğer hocalarıma teőekkürü borç bilirim.

Bugüne kadar beraber çalıştığım uzman olmuş ve uzmalık eğitimine devam eden tüm arkadaşlarıma, Anabilim Dalı sekreterimiz sayın Dilek Karataő ve anabilim dalında görevli diğer çalışanlara, koroner yoğun bakım ünitesi sorumlu hemőiresi sayın Aylin Çandarlı başta olmak üzere tüm kardiyoloji servis, yoğun bakım, poliklinik ve anjiyografi çalışanlarına teőekkür ederim.

Bugünlere gelmeme çok büyük emeği olan ananeme, sevgi, emek ve desteklerini hiç esirgemeyen annem ve babam ile kardeőlerim Sevgi ve Arda'ya en içten teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Selma AKDENİZ

**İZMİR- 2011**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ŞEKİL DİZİNİ .....	III
2. TABLO DİZİNİ .....	IV
3.GRAFİK DİZİNİ .....	V
4.KISALTMALAR .....	VI
5.ÖZET.....	1
6. SUMMARY.....	3
7. GİRİŞ VE AMAÇ .....	4
7.1. Epikardiyal yağ dokusu (EYD).....	4
7.2. Dejeneratif ( Kalsifik ) Aort Kapak Hastalığı (DKAKH) .....	5
8.GENELBİLGİLER.....	7
8.1. Ateroskleroz.....	7
8.1.1. Tanım .....	7
8.1.2. Risk Faktörleri.....	9
8.2. Epikardiyal Yağ Dokusu (EYD) Anatomisi ve Fizyolojisi .....	10
8.2.1. Adipoz Doku Patofizyolojisi ve obezitede adipokinlerin rolü .....	.13
8.2.2. Obezitede EYD .....	14
8.2.3. Koroner Arter Hastalığı'nda EYD'nun Rolü.....	15
8.2.4. EYD'nun deneysel koroner arter hasarı üzerine etkisi.....	16
8.2.5. Radyoloji.....	16
8.2.6. Adipokinler vazokrin ve parakrin etkileri.....	16
8.2.7. EYD'nun Klinik Olarak Değerlendirilmesi.....	17
8.2.8. EYD ile ilgili klinik araştırma alanları .....	19
8.2.9. Viseral Yağlanmayı Ölçmede Ekokardiyografik Değerlendirmenin Güvenilirliği.....	20
8.3. Dejeneratif ( Sklerotik) Aort Kapağı .....	21
8.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji .....	21
8.3.2. Aort kapak yapısı ve kalsifikasyon mekanizması.....	23
8.3.3. Genetik.....	25
8.3.4. Ateroskleroz.....	26

8.3.5. Endotel fonksiyonu .....	26
8.3.6. Lipid metabolizması .....	27
8.3.7. İnflamasyon .....	27
8.3.8. Oksidatif stres.....	28
8.3.9. İnfeksiyon .....	28
8.3.10. Kemik metabolizması .....	28
8.3.11. Kalsifik aort darlığı ilerlemesine (gelişimine) farmakolojik yaklaşım .....	29
<b>9. MATERYAL VE METODLAR.....</b>	<b>33</b>
<b>9.1. İstatistiksel Analiz .....</b>	<b>34</b>
<b>10. BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
<b>11. TARTIŞMA.....</b>	<b>47</b>
<b>12. SONUÇ.....</b>	<b>49</b>
<b>13. KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>

**1. ŞEKİL DİZİNİ:**

<b>ŞEKİL 1: Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü .....</b>	<b>12</b>
<b>ŞEKİL 2: EYD 'nun ekokardiyografik görüntüsü .....</b>	<b>18</b>
<b>ŞEKİL 3: Ekokardiyografik EYD kalınlığı .....</b>	<b>19</b>
<b>ŞEKİL 4: MRI ile EYD'nun görüntülenmesi .....</b>	<b>19</b>
<b>ŞEKİL 5: Aort kapak kalsifikasyonunun skorlanması .....</b>	<b>22</b>
<b>ŞEKİL 6: Aort kapağın yapısı.....</b>	<b>23</b>

## 2. TABLO DİZİNİ:

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri.....	35
Tablo 2 : Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri .....	37
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun fizik muayene özellikleri .....	38
Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının TTE ile EYD kalınlığı ölçüm değerleri .....	38
Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının klinik özellikleri .....	39
Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının ilaç öyküsü.....	41
Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar verileri .....	42
Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının TTE ile aort kapak ilişkili parametreleri.....	43
Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri ile ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyon analizi.....	44

### 3. GRAFİK DİZİNİ

<b>Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunda kadın –erkek cinsiyetin yüzde (%) dağılımı.....</b>	<b>36</b>
<b>Grafik 2: Hasta ve kontrol gruplarında yaş ( yıl ) dağılımı .....</b>	<b>36</b>
<b>Grafik 3: Hasta ve kontrol gruplarında bel çevresi ve VKİ ölçümleri (cm).....</b>	<b>37</b>
<b>Grafik 4: Hasta ve kontrol gruplarında ekokardiyografik EYD ölçümleri (cm) .....</b>	<b>38</b>
<b>Grafik 5: Hasta ve kontrol gruplarında klinik risk faktörleri dağılımı (%) .....</b>	<b>40</b>
<b>Grafik 6: Hasta ve kontrol gruplarında ilaç kullanım oranları (%) .....</b>	<b>41</b>
<b>Grafik 7: Bel çevresi ile EYDS-EYDD-EYD en geniş arasındaki korelasyon analizi .....</b>	<b>45</b>
<b>Grafik 8: AVAİ ile VKİ (BMI) ve bel çevresi arasındaki korelasyon analizi.....</b>	<b>46</b>
<b>Grafik 9: VKİ ( BMI) ile EYDS-EYDD ve EYD en geniş ölçümleri arasındaki korelasyon analizi .....</b>	<b>47</b>

#### 4. KISALTMALAR

<b>ADE:</b>	<b>Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim</b>
<b>ADEİ:</b>	<b>Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri</b>
<b>AKŞ:</b>	<b>Açlık Kan Şekeri</b>
<b>AÖ:</b>	<b>Aile Öyküsü</b>
<b>ARB:</b>	<b>Anjiyotensin Reseptör Blokerleri</b>
<b>ASTRONOMER:</b>	<b>Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin</b>
<b>AT:</b>	<b>Anjiotensinojen</b>
<b>ATP III:</b>	<b>III. Yetişkin Tedavi Paneli</b>
<b>AVA:</b>	<b>Aort Kapak Alanı</b>
<b>AVAİ:</b>	<b>Aort Kapak Alan İndeksi</b>
<b>BT:</b>	<b>Bilgisayarlı Tomografi</b>
<b>Ca-D vit:</b>	<b>Kalsiyum- D vitamin preparatları</b>
<b>CEACAM1:</b>	<b>Karsinoembriyonik Antijen İlişkili Hücre Adezyon Molekülü</b>
<b>CSA:</b>	<b>Kesitsel Alan</b>
<b>CRP:</b>	<b>C- Reaktif Protein</b>
<b>DAD:</b>	<b>Dejeneratif Aort Darlığı</b>
<b>DKAKH :</b>	<b>Dejeneratif ( Kalsifik ) Aort Kapak Hastalığı</b>
<b>DKB:</b>	<b>Diyastolik Kan Basıncı</b>
<b>DM:</b>	<b>Diyabetes Mellitus</b>
<b>ECAM-1:</b>	<b>Endotelyal Adezyon Molekülü-1</b>
<b>EYD:</b>	<b>Epikardiyal Yağ Dokusu</b>
<b>EYDK:</b>	<b>Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı</b>
<b>EYDD:</b>	<b>Epikardiyal Yağ Dokusu Diyastolik</b>
<b>EYDM:</b>	<b>Epikardiyal Yağ Dokusu Maksimum (en geniş)</b>
<b>EYDS:</b>	<b>Epikardiyal Yağ Dokusu Sistolik</b>
<b>HDL:</b>	<b>Yüksek Dansiteli Lipoprotein</b>
<b>HL:</b>	<b>Hiperlipidemi</b>
<b>HT:</b>	<b>Hipertansiyon</b>
<b>JNC 7:</b>	<b>Bileşik Ulusal Komite Bildirgesi</b>



<b>ICAM-1:</b>	<b>İnterselüler Adezyon Molekülü-1</b>
<b>IFN <math>\gamma</math>:</b>	<b>İnterferon gama</b>
<b>IL:</b>	<b>İnterlökin</b>
<b>KABG:</b>	<b>Koroner Arter Bypass Greftleme</b>
<b>KAH:</b>	<b>Koroner Arter Hastalığı</b>
<b>KOAH:</b>	<b>Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı</b>
<b>LDL:</b>	<b>Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein</b>
<b>LVOT :</b>	<b>Sol Ventrikül Çıkım Yolu</b>
<b>MCP-1:</b>	<b>Monosit Kemoattractiv Protein-1</b>
<b>MDBT:</b>	<b>Multi Detektörlü Bilgisayarlı Tomografi</b>
<b>MRG:</b>	<b>Magnetik Rezonans Görüntüleme</b>
<b>NCEP:</b>	<b>Ulusal Kolesterol Eğitim Programı</b>
<b>NOS:</b>	<b>Nitrit Oksit Sentetaz</b>
<b>NOX:</b>	<b>NADPH Oksidaz</b>
<b>PAI-1:</b>	<b>Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1</b>
<b>PKG:</b>	<b>Perkutan Koroner Girişim</b>
<b>SALTIRE:</b>	<b>Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial , Impact on Regression</b>
<b>SD:</b>	<b>Standart Sapma</b>
<b>SEAS:</b>	<b>Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis</b>
<b>SKB:</b>	<b>Sistolik Kan Basıncı</b>
<b>SYA:</b>	<b>Serbest Yağ Asitleri</b>
<b>SYD:</b>	<b>Subkutan Yağ Dokusu</b>
<b>RAAVE:</b>	<b>Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium</b>
<b>TG:</b>	<b>Trigliserit</b>
<b>TGF-<math>\beta</math> :</b>	<b>Transforming Growth Faktör-beta</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	<b>Tümör Nekrozis Faktör-<math>\alpha</math></b>
<b>TTE:</b>	<b>Transtorasik Ekokardiyografi</b>
<b>VCAM-1:</b>	<b>Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1</b>
<b>VEGF:</b>	<b>Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü</b>
<b>VKİ ( BMI):</b>	<b>Vücut Kitle İndeksi</b>

<b>VLDL:</b>	<b>Very Low Density Lipoprotein</b>
<b>VTI:</b>	<b>Velosite Zaman İntegrali</b>
<b>VYA:</b>	<b>Vücut Yüzey Alanı</b>
<b>VYD:</b>	<b>Visseral Yağ Dokusu</b>

## 5. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Epikardiyal yağ dokusu (EYD) diğer visseral adipoz doku ile aynı embriyojenik tabakadan köken alan kalbin enerji gereksinimine katkı sağlayan, mekanik olarak kalbi koruyan ve adiponektin, leptin gibi hormonları salgılayan aktif bir dokudur. Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı, obezite, hipertansiyon, insülin direnci gibi klinik durumlarla ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Metabolik sendromu öngördürmekte antropometrik ölçümlerden daha değerli olduğu saptanmıştır. Dejeneratif ( kalsifik ) aort kapak hastalığı ( DKAKH ) aort darlığı etiolojisinde görev alan temel unsurlardan biridir. Yaşlanmayla birlikte sıklığı artar. Ateroskleroz oluşumuna benzer bir inflamatuvar gelişim süreci gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızın amacı epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile aort kapak dejenerasyonu (kalsifikasyonu) arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Materyal ve Metodlar:** Çalışmamıza yeni tanı konulmuş veya bilinen dejeneratif aort darlığı (DAD) olan ve Doppler ekokardiyografide aort zirve akım hızı 1.7 m/sn'nin üzerinde olan hastalar dahil edilmiştir. İki boyutlu ekokardiyografi görüntüsü net olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Görüntüsü net olmayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya hastanemiz kardiyoloji bölümü ekokardiyografi laboratuvarında DAD saptanan ardışık 51 hasta dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet olarak DAD saptanamayan 33 olgu kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Olgular HP HD 211( Philips Hollanda) Ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile değerlendirildi. EYD kalınlığı iki boyutlu ekokardiyografik yöntemle parasternal uzun eksen görüntüde kalbin hem sistol hem de diyastol fazında, hem de en geniş olduğu yerden, aortik anulusun referans kabul edilerek çizilen dik doğrunun geçtiği sağ ventrikül serbest duvar ile perikard arasındaki kalan EYD dansitesi ile uyumlu hiperekojen alandan ölçüm yapıldı. Aort kapağı iki boyutlu ekokardiyografik yöntemle parasternal uzun-kısa eksen ve apikal görüntülerde incelendi. Kapak açıklığı parasternal uzun eksen M-mode yöntemle belirlendi. Parasternal uzun eksen iki boyutlu yöntemle sol ventrikül çıkım yolu (LVOT) çapı ölçüldükten sonra aort kapağının zirve akım hızı sürekli akım doppler ve LVOT velositesi nabız dalga doppler ile ölçüldü

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında EYDD arasında anlamlı fark saptanmadı.( p=0,621). Benzer şekilde hasta ve kontrol grupları arasında EYDS açısından

da fark gözlenmedi (  $p=0,767$ ). Ayrıca EYDM ölçümleri de hasta ve kontrol grupları arasında farklı değildi (  $p=0,775$ ). Bel çevresi ve VKİ gibi antropometrik ölçümler ile EYD arasında anlamlı korelasyon bulundu. Bel çevresi ile AVAİ arasında negatif , AVmaks ile pozitif korelasyon olduğu görüldü. EYD aterosklerotik risk faktörleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları EYD'nun DAD ile ilgili olabileceği hipotezini desteklememiştir. DAD olan hastalarımızın EYD kalınlığı kontrol grubuna göre farklı bulunmadı. AVAİ ile EYD arasında korelasyon saptanmadı. Ancak AVAİ ile bel çevresi arasında ters bir korelasyon olduğu görüldü. Bel çevresi arttıkça AVAİ'in azaldığı saptandı. Bizim çalışmamız gözlemsel bir çalışma olması nedeniyle EYD ve DAD arasındaki ilişkiyi inceleyen prospektif bir çalışma yapılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Epikardiyal yağ dokusu, Dejeneratif aort kapak hastalığı

## **6.SUMMARY**

### **Purpose**

Degenerative aortic stenosis (DAS), increased prevalence with aging, is shown to be associated with inflammation and metabolic abnormalities. Epicardial fat thickness (EFT) is revealed to be associated with the severity of atherosclerosis. It's also related to other atherosclerotic risk factors including obesity, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia. We aimed to investigate whether DAS is related to EFT and other metabolic parameters.

### **Methods**

Fiftyone consecutive patients admitted to our outpatient clinic with DAS were enrolled to this study. Age and sex matched 33 patients were selected as control group. Anthropometric measures (body mass index, weight and waist circumference) as well as serum fasting glucose and lipid levels were measured. We examined EFT at both diastole and systole by 2D echocardiography. Aortic peak flow rate (AV max), transaortic peak and mean gradient were also measured and aortic valve area index (AVAi) was calculated by Doppler echocardiography during the same examination.

### **Results**

There were no significant differences between study (mean age: 72.9 years, 45.1% male) and control groups (mean age:69.2 years 48.5% male) regard with anthropometric measures and clinical results except lower hemoglobin levels in study group. EFT was not found to different between study and control group (table 1). EFT was well correlated with waist circumference ( $r= 0.45$   $p<0.001$ ). AVAi was not correlated to both systolic ( $r=-0.05$ ,  $p= 0.62$ ) and diastolic EFT ( $r=-0.03$   $p= 0.80$ ).

### **Conclusion**

Our observational study showed that epicardial fat thickness was associated with waist circumference. However degenerative aortic stenosis is not associated with epicardial fat thickness other metabolic parameters.

## 7. GİRİŞ VE AMAÇ

Epikardiyal yağ dokusu (EYD) diğer visseral adipoz doku ile aynı embriyojenik tabakadan köken alan kalbin enerji gereksinimine katkı sağlayan, mekanik olarak kalbi koruyan ve adiponektin, leptin gibi hormonları salgılayan aktif bir dokudur. Salgıladığı inflamatuvar mediyatörlerin parakrin etkileri aracılığıyla koroner ateroskleroz oluşumuna yol açabileceği öne sürülmüştür (1). EYD'nun koroner aterosklerozun yaygınlığından çok şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Ayrıca hipertansiyon, serum HDL düşüklüğü, artmış serum LDL düzeyleri, hipertrigliseridemi, insulin direnci gibi kardiyovasküler risk belirteçleri ile ilişkili bulunmuş ve metabolik sendromu öngördürmekte antropometrik ölçümlerden daha değerli olduğu saptanmıştır (3). Dejeneratif ( kalsifik ) aort kapak hastalığı aort darlığı etiyojisinde görev alan temel unsurlardan biridir. Yaşlanmayla birlikte sıklığı artar. Ateroskleroz oluşumuna benzer bir inflamatuvar gelişim süreci gösterdiği saptanmıştır (4).

### 7.1. Epikardiyal yağ dokusu (EYD)

EYD mezenterik ve omental yağ dokusu gibi embriyojenik olarak splanoplörik mezodermden köken alan visseral bir yağ dokusudur (5). Anatomik olarak atriyoventriküler ve interventriküler oluklar, koroner arterlerin ana dallarının çevresinde, sağ ventrikül serbest duvarı, sol atriyum ve sol ventrikül apikal bölgesi önünde yer alır (6).

Sistemik yağ depoları kalbin esas serbest yağ asidi kaynağıdır. Miyokard yağ asitlerini koroner arterlerden alır ve metabolize eder. Normal bazal koşullarda EYD'nun lipolizi sonucu oluşan serbest yağ asitleri koroner venöz sisteme salınır. Koroner sinüse serbest yağ asitlerinin salınması EYD'nun miyokard için lokal bir trigliserid deposu olduğu hipotezini destekler (7,8). EYD'nun bazı vazoaaktif ürünleri de salarak koroner arter tonusunu etkilediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (9). Ayrıca yapılan bir çalışmada EYD'nun ateroskleroz ile ilişkili çok sayıda protein ve sitokin salgıladığı saptanmıştır (10). EYD hücresi olan adipositlerden salgılanan adiponektin insulin duyarlılığı sağlar; antiinflamatuvar ve antiaterojenik özelliktedir (11,12). Geniş adipositler daha fazla inflamatuvar sitokinler ve daha az adiponektin salgıyanır. Bu nedenle daha fazla insulin rezistan ve lipolitik olma eğilimindedir (13). EYD ciltaltı yağ

dokusu ile orantılıdır. Görüntüleme teknikleri ile yapılan çalışmalarda perikardiyal, epikardiyal ve visseral yağ dokusu kalınlığının birbiriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Ekokardiyografik ölçümlerde, EYD'nun visseral yağ dokusu, diyastolik kan basıncı artışı, adiponektin ve insülin rezistansı gibi faktörlerle birlikte koroner arter hastalığı için obezlerde risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (15).

## **7.2. Dejeneratif ( Kalsifik ) Aort Kapak Hastalığı (DKAKH)**

DKAKH batılı toplumlarda özellikle yaşlı popülasyonda en sık rastlanan kapak hastalığıdır (16). Yaş ilerledikçe aort kapak kalsifikasyon sıklığı artmaktadır. 55-71 yaş grubunda yapılan toplum bazlı Helsinki Çalışması ve prospektif olarak yapılan Kardiyovasküler Sağlık Çalışması sonuçlarına göre altmış beş yaş üzerinde kişilerde DKAKH sıklığının % 21- 26 , dejeneratif aort darlığı (DAD) sıklığının ise % 2-7 olduğu saptanmıştır (17,18). Seksen beş yaş üstü hasta grubunda DKAKH % 48, DAD ise % 4 görülmektedir (19). DAD olan yaşlı hastalarda koroner arter hastalığı ve yeni gelişen koroner olay insidansı artmıştır (20).

DAD'nın moleküler temeli ile ilgili henüz kesin ve yeterli veri bulunmamaktadır. Kalsifik aort kapağında gelişen patolojik ve histolojik değişikliklerin aterosklerozun patojenezine benzediği saptanmıştır (21). Birçok çalışma ve meta-analiz de bunu desteklemektedir (21, 22). DAD ve ateroskleroz etyopatojenezinde ortak mekanizmalar bulunmaktadır. Heriki hastalık da lezyon subendotelyal alanda başlamaktadır. Kronik inflamasyon ( makrofaj ve T lenfosit birikimi), aterojenik lipoprotein birikimi ( LDL ve Lpa) ve kalsifikasyonun aktif mediyatörleri (osteopontin) heriki durumda da görev almaktadır (23). DAD'nın patojeneziyle ilgili en çok kabul edilen teori 'mekanik stres ' teorisidir. Mekanik stresin aort kapağında daralma ve yırtılma kuvvetleri ile oluştuğu belirtilir. Mekanik stresin arttığı bölgelerde bazal membran hasara uğrar; dejenerasyon ve subendotelyal kalınlaşma başlar. Bu alanda çok sayıda lipid ve protein partikülleri , kollajen ve elastin birikerek hücre dışı mineralizasyon ve hücre içi infiltrasyon oluşmaktadır. Bu lezyonun en önemli bileşeni inflamatuvar hücrelerdir. Bu hücrelerden en çok lipitten zengin köpük hücreleri , T lenfositler ve kontraktıl proteinler (düz kas hücreleri ve miyofibroblastlar) rol almaktadır (24).

İnflamatuvar hücrelerin görev alması , DAD'ın tıpkı koroner aterosklerozda olduğu gibi aktif bir inflamatuvar süreç sonucunda geliştiğini göstermektedir (25).

Bu çalışmada koroner arter hastalığı, obezite, hipertansiyon, insulin direnci gibi klinik durumlarla ilişkisi gösterilen EYD kalınlığının ateroskleroz ile ortak etyopatogeneze sahip olduğu bilinen DAD ile ilişkili olabileceğini öngörmekteyiz. Bu çalışma ile amacımız EYD kalınlığı ile DKAKH arasındaki ilişkiyi ekokardiyografik olarak incelemektir.



## **8. GENEL BİLGİLER**

### **8.1. ATEROSKLEROZ**

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel tahminlere göre morbidite ve mortalite oranı sağlıklı kişilerden çıkarıldığında 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle ateroskleroz, toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir (26). 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır; ateroenez ve sıklıkla eklenen tromboz, alta yatan en sık nedenlerdir (27).

#### **8.1.1. Tanım**

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir. Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır (28). En sık etkilenen damarlar arasında koroner arterler, internal karotis arterler ve abdominal aorta varken bazı arterlerin ise aterosklerozdan çok az veya hiç etkilenmediği bilinmektedir. Örneğin internal mammarian arter aterosklerozdan çok az etkilenen bir atardamardır (29).

Aterosklerozun patojenezinde lokal vasküler hasar, inflamasyon, oksidatif stres bulunmaktadır. Vasküler kalsifikasyonu vasküler endotelyal hasarlanma bu sürecin ilk ve en önemli basamağıdır. Endotelyal hasarlanma sonrası aynı bölgeye lipid birikimi ve trombosit ve lökosit adezyonu oluşmaktadır. Adeze olan hücreler arter etrafına endotelyal kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımına ve düz kas hücrelerinin proliferasyonuna sebep olmaktadır

(30). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hepsi endotel işlev bozukluğuna yol açabilir. Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi, aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Disfonksiyon, endotelin işlevlerinde dengesizliğe neden olur. Gevşeme ile kasılma, antitrombojenite ile protrombojenite ve antiproliferasyon ile proproliferasyon arasındaki denge bozulur (31).

Aktive olmuş endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salgınır. Salgılanan çekici maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler, inflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin 1- $\beta$ , tümör nekroz faktör- $\alpha$  gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanısıra, protrombojenik bir özellik de verirler (32). Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük (foam) hücresine dönüşürler ve büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler, prokoagülan maddeler salgırlar. Aynı zamanda zarar görmüş bölgedeki makrofajlar yakınlarındaki eritrositlerin membranlarında parçalayıp hem oksidatif zararlanmaya hem de oluşan ürünlerle artan kolesterol seviyelerine sebep olmaktadır (29). Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstriksiyona, bu bölgenin trombositleri çağırmasına, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar (31). Tip 1 vasküler yaralanmada yapısal bozulma olmadan fonksiyonel değişiklikler oluşur. Tip 2 vasküler yaralanmada cidarın sadece intima tabakasında zarar sonrası yaralanma oluşur. Tip 3 vasküler yaralanma ise endotel soyulma ve intima ve mediya kısımlarının her ikisinde de yaralanma şeklinde oluşur. Endotel disfonksiyonu gelişmesi aterosklerozun ilk tesbit edilen belirlenebilir fazı olarak sayılabilir (30). En erken damar cidarında yağlı izler (fatty streak) oluşup, daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, fonksiyon bozuklukları gelişir (28). Ateroskleroz patojenezinde vaza vazorumların neden-sonuç ilişkisi de çeşitli otopsi çalışmalarının konusu olmuş ve damar etrafı kılcal damar demek olan vaza vazorumlarında koroner aterosklerozun büyüme ve hassas plak oluşturma safhalarında etkin olabileceği şeklinde hipotezler ileri sürülmüştür. Yine hassas ve nekroza yatkın plak etrafında

oluşan neovaskülarizasyonla ateroskleroz arasında korelasyonda tesbit edilmiştir. DM gibi hastalıklara yanıt olarak da vaza vazorumların morfolojisi ve miktarları değişebilmektedir (29).

### **8.1.2. Risk Faktörleri**

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), risk faktörleri yönünden koroner arter hastalığı aşağıda belirtilen şekilde sınıflandırılmıştır.

#### **Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)**

1. Lipid risk faktörleri (LDL ve trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, aterojenik dislipidemi)
2. Lipid ilişkili olmayan risk faktörleri

#### **A. Modifiye edilebilen risk faktörleri**

- a. Hipertansiyon (HT)
- b. Sigara içimi
- c. Diyabetes Mellitus (DM)
- d. Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

#### **B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri**

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyet
- c. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü

## **Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III)**

1. Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  )
2. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içimi
4. Hipertansiyon ( Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı, JNC 7 bildirgesinde 130-139 mmhg prehipertansif olarak kabul edilmiştir.)
5. Düşük HDL kolesterol düzeyi ( HDL  $< 40$  mg/dl )
6. Yüksek LDL kolesterol düzeyi ( LDL  $\geq 130$  mg/dl )

HDL  $> 60$  mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır. Çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır. DM varlığı, KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

### **Ateroskleroz için yeni risk belirteçleri**

Önüne geçilemeyen hızla artan kardiyovasküler hastalıkların daha önceden algılanıp koruma için zaman kazanılabilmesi yeni biyokimyasal , görüntüleme ve analitik belirteçlere ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda:

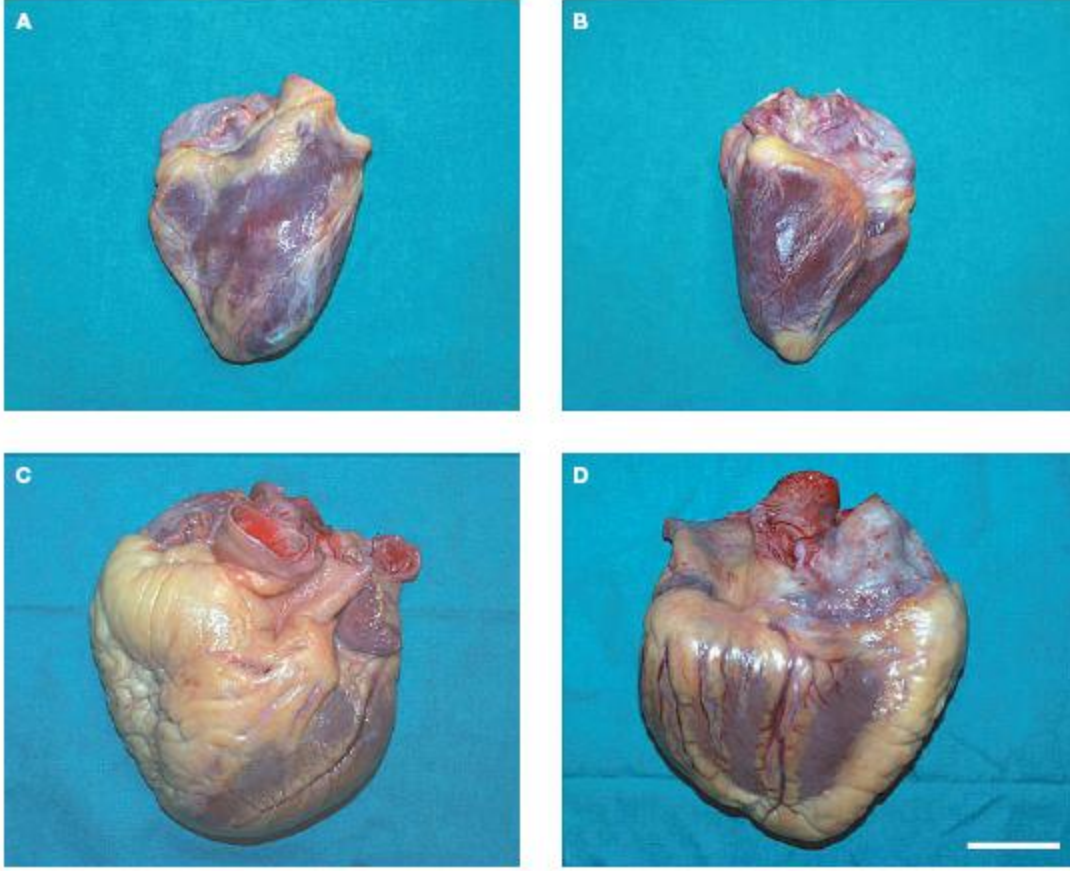
1. Homosistein düzeyi
2. Metabolik sendrom
3. Görüntüleme teknikleri (BT, MSBT, Karotis intima-mediya kalınlığı)
4. Lipoprotein a seviyeleri
5. LDL partikül boyutu (aterojenik dislipidemi)
6. CRP seviyesi gibi belirteçler günümüzde risk skorlaması için kullanılabilen alternatif belirteçlerdir ( 29).

## **8.2. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU (EYD) ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ**

Kalp ve büyük damar yapıları mediastende yer alıp çift katlı perikard ile çepeçevre sarılmıştır. Perikard fibröz (pariyetal) ve seröz olmak üzere iki tabakadır. Fibröz perikard kalbi

ve büyük damarların kalbe yakın kesimlerini güçlü bir dış kese gibi içine alır. Seröz (visseral) perikard, mezotelyal bir tabakadır. Visseral perikardın diğer adı epikarddır. Epikard koroner arterleri ve venleri, otonomik sinirleri, lenfatik kanalları ve değişken miktarda adipoz dokuyu içermektedir.

Epikard ve visseral perikard, diafragmanın da köken aldığı septum transversumdan kalbin yüzeyine göç eden mezotelyal hücrelerden oluşur. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokusunun tümü, barsaklar ile ilişkili olan splanoplörük mezodermden orijin alır (5). Normal erişkinlerde EYD atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda, koroner arterlerin major dalları etrafında, atriyumun çevresinde, sağ ventrikül ve sol ventrikül apikal duvar önünde yer alır (6, 33) ( **ŞEKİL 1**). Perikardiyal yağ dokusu belirtilen tüm bu bölgelerde yer alan EYD'na ek parakardiyal yağ dokusu olarak tanımlanır (34). Parakardiyal yağ dokusu mediasten içinde pariyetal perikardın dış yüzeyinde yerleşir; mediastinal yağ dokusu olarak da tanımlanır (35). Parakardiyal yağ dokusu primitif torakal mezenkimden köken alır ve toraksın dış duvarında pariyetal perikardı oluşturmak üzere ayrılır (36).



**ŞEKİL 1: Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü ( A ) Normal kalbin anterior görünümü ( B ) Normal kalbin posterior görünümü ( C ) Hipertrofik kalbin anterior görünümü ( D ) Hipertrofik kalbin posterior görünümü**

EYD koroner arter dallarına destek olurken parakardial yağ dokusu perikardiyofrenik arter, internal mamarian arter dalları gibi damarsal yapıları destekler (1). Marchington ve ark (37, 38) tarafından EYD'nun koroner arter dolaşımından fazla serbest yağ asitlerini (SYA) alarak depoladığı ve miyositlerde acil enerji ihtiyacı olduğunda ATP kaynağı olarak görev yaptığı belirtilmiştir.

EYD miyokard komşuluğunda yer alır. Olgun adiposit adacıkları sağ ventrikül subepikardiyal miyokardiyal dokusu içinde sol ventrikülde olduğundan daha sık bulunur (33) ve kardiyomiyositler için doğrudan SYA sağlar.

Sağ atriyum duvar kalınlığı yaklaşık 2 mm; sol atriyum 3-5 mm; sağ ventrikül 3-5 mm ve de sol ventrikül 13-15 mm'dir (39). SYA, interstisyel alandaki konsantrasyon gradiyentine göre EYD'dan sağ ventrikül ve atriyum dokusuna ya da tam tersi yönde iki yönlü olarak diffüzyonla geçebilir. Ancak sol ventrikül duvar kalınlığının fazla olması nedeniyle diffüzyon olasılığı düşüktür. Sağlıklı bireylerde kalbin temel enerji deposu dolaşımdaki SYA'dır (40). Miyokard koroner arter dolaşımından sağladığı SYA'ni metabolize eder. Endojen SYA ise koroner vene buradan koroner sinusa salınır (40, 8). Dolaşıma salınan SYA'nin EYD'dan lipolizle ya da intrakardiyomiyositer trigliserit hidrolizi veya koroner dolaşımdaki VLDL hidrolizi ile oluştuğu düşünülür (40). SYA'nin koroner venöz akımına taşınma nedeni açık değildir. Miyositlerde kullanılmayan fazla SYA bulunuşu ile ilişkilendirilebilir. Ek olarak pulmoner arter dolaşımındaki SYA'nin doğrudan kaynağı olabilir. Vazoaktif prostanoidler pulmoner arter endoteli tarafından SYA öncülerinden oluşturulur (41). Aslında koroner sinus aracılığıyla sağlanan SYA'nin sistemik dolaşımdakine göre çok az bir oranda olması EYD'nun miyositler için lokal bir trigliserit deposu olduğu görüşünü destekler (8). EYD koroner arter tonusunu sağlayan adiposit kökenli gevşetici faktör gibi vazoaktif medyatörler üretmektedir (42).

### **8.2.1. Adipoz doku patofizyolojisi ve obezitede adipokinlerin rolü**

Sağlıklı obez ve zayıf bireylerde EYD'nu karşılaştıran çalışmaların yetersiz olmasına karşın elektif intra-abdominal cerrahiye giden zayıf bireyler ve bariatrik ve cerrahi yapılan obez bireylerden alınan patoloji materyallerinden visseral yağ dokusu (VYD) ve subkutan yağ dokusundan (SYD) adipokin ekspresyonu ve salınımı dokümanite edilmiştir (43).

Yapılan başka çalışmalarda obez bireylerdeki omental VYD ve SYD (44,45) zayıf ve obez bireylerdeki SYD (46,47) veya kilo veren bireylerde öncesi ve sonrası SYD (46,48) incelenmiştir. Veriler göstermiştir ki obez bireylerdeki VYD ve SYD'da zayıf bireylerdekine göre daha fazla makrofaj bulunmakta , daha fazla tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, rezistin, monosit kemoatraktif protein-1 (MCP-1), plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI1), angiotensinojen (AT), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), dönüştürücü büyüme faktör  $\beta$ 1 ve daha az oranda adiponektin ve leptin salgılanmaktadır.

Farklı adipokin ve adipositokin tanımları bulunmaktadır (49,50). Adipokin adipoz dokudaki adiposit, adiposit öncül hücreler, makrofaj, lenfosit, mast, bazofil, endotel hücresi ve fibroblastlardan salgılanan, kemokin ve sitokin üreten hormon olarak tanımlanır (48). Adipoz dokudaki stromal- vasküler matriksten IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , resistin ve VEGF salınır. Obez bireylerdeki VYD ve SYD leptin ve adiponektin hariç inflamatuvar sitokinlerin çoğu adiposit dışı hücrelerden salındığı vurgulanmaktadır (48). Obezite sürecinde VYD ve SYD'daki adipositler trigliserit içeriği artarak hipertrofiye giderse TNF- $\alpha$  ve MCP-1 salgılamaya başlar. Bu iki yağ dokusunda da makrofaj sayısı artar ve sonuç olarak inflamatuvar dokulara dönüşür (52). Dolaşımdaki lenfosit ve monositler MCP-1 salgılayan adipositlerde diapedez yoluyla adiposit kapiller endotelden geçerler (53). Stromal vasküler matrikse göç eden monositler M1-polarize makrofaj olarak adlandırılan makrofajlara dönüşerek CCR2 (CCR2+) eksprese ederler (54). Bu makrofajlardan salınan MCP-1 monosit birikimini artırır ve endoteli aktive eder ve proinflamatuvar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, ve IL-8 üretir (52,55). Adiposit kaynaklı TNF- $\alpha$  otokrin etkiyle insulin adipositteki insulin sinyallerini inhibe eder (56). Sonuç olarak adipositte insulin rezitansı gelişir ve depolanmış trigliserit lipolizle serbest yağ asitlerine dönüşür (43,56). Yanıt olarak CCR2- M2-polarize makrofajlar adipositlerden antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 üretimini artırır (54). TNF- $\alpha$  ve IL-6 adiponektin üretimini inhibe eder (55). Endotel tarafından salınan VEGF (57) ve adipositin ürettiği leptin adipoz dokudaki anjiyojenezi stimüle ederek adipositlerin genişlemesine yol açar (52,58). VYD'dan hepatik portal vene salınan serbest yağ asitleri VLDL içeriğinde yer alan aterojenik apoprotein B'nin hepatik sentezine katılır ve periferik dolaşıma salınır (59).

### **8.2.2. Obezitede EYD**

1933 yılında Smith ve Willius (60) tarafından 136 obez hastanın ( ideal vücut ağırlığının ortalama % 43'ünden fazla; % 13-103) otopsi incelemesinde EYD ile genel obesite arasında kesin bir ilişki olduğu belirtilmiştir. EYD arttığında daha fazla sağ ventrikül önünde olmakla beraber sol ventrikül anterior duvar komşuluğunda apikal ile bazal arasında uzandığı gözlenmiştir (33). Koroner arterler genişleyen EYD önünde yer değiştirir ve EYD ile miyokard arasında uzanır (60). Yağ dokusunun miktarı değişkendir. Morbid obezlerde EYD



kalınlığı 2 cm'e ulaşabilir. EYD miktarı arttıkça subepikardiyal bağ dokusu musküler bantlar ve liflere kadar ilerler. Bu durum kalbin yağlanması olarak tanımlanır (60).

### **8.2.3. Koroner Arter Hastalığı'nda EYD'nun Rolü**

Obezite kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (61). Ekokardiyografik olarak sağ ventrikül önünde ölçülen EYD kalınlığı VYD ve bel çevresi, diyastolik kan basıncı, plazma insulin, açlık kan glukozu, serum HDL düşüklüğü , serum LDL yüksekliği, adiponektin gibi kardiyovasküler hastalık risk belirtçleri ile korelasyon gösterir (3).

Iacobellis ve ark (3) tarafından yapılan 2 çalışmanın ışığında EYD kantitatif ölçümünün obesitede kardiyovasküler hastalıklar için risk belirteci olabileceği düşünülmüştür.

Aterojenez apoprotein B'nin plazmadan intimaya transendotelyal geçişi, subendotelyal birikimi, oksidasyonu sonucunda plak oluşumuna yol açan intima, media ve adventisyada kronik inflamatuvar yanıtı bağı gelişir (62).

Hiperkolesterolemik tavşanlarda sol ön inen koroner arterin aterosklerotik lezyonları damarın miyokard içinde yer alan kısmında görülmezken yağ dokusu ile çevrili intraepikardiyal kısmında bulunduğu saptanmıştır (63).

İnsanlardaki 'miyokardiyal körprüleşme' aterosklerotik intimal lezyonları sol ön inen koroner arterin miyokard içinde seyreden kısmında görülmez. Böylece damarın epikardiyal seyreden kısmından ayrılır (64). Koroner arterlerin sinus valsalvadan köken aldığı anormal durumlarda , bireyde koroner arter hastalığı için birçok risk faktörü varlığı ve koroner distal segmentte ateroskleroz bulunmasına ramen koroner arterin başlangıcındaki abberan segmentte intimal aterosklerotik lezyon gözlenmez (65). Tüm bu anatomik deneysel çalışmalar adipokinlerin aterojenez için koruyucu olduğunu düşündürse de kardiyak veya aortik kontraksiyon esnasında intimaya transendotelyal lipid permabilitesini azaltan hemodinamik etkiler olduğu alternatif bir görüş olarak varsayılır. EYD ,VYD ve SYD'nun yokluğu ile tanımlanan konjenital jeneralize lipodistrofisi bulunan koroner arter hastalarının otopsileri ateroskleroz gelişimi için EYD'nun gerekli olmadığını kanıtlar ancak aterojenezdeki ikincil rolünü dışlamaz (66,67).

#### **8.2.4. EYD'nun deneysel koroner arter hasarı üzerine etkisi**

Domuz koroner arterinde olması gerektiğinden fazla basınçta balon inflasyonuna bağı gelişen media tabakasındaki hasar sonucu EYD'da makrofaj, nötrofil sayısı ve adipokin salınımı artar. Bu durum media-adventisya ve EYD arasındaki sinyal iletimini düşündürür. Ancak bu bulgular ile lipoproteine bağı intimal hasarlanma arasındaki patofizyolojik ilişki net değildir (68).

#### **8.2.5. Radyoloji**

Toraks BT'de ölçülen EYD'nu da kapsayan perikardiyal yağ dokusunun hem zayıf (VKİ, ~23) hem de diabetik olmayan kilolu (VKİ, ~28) Japon erkek hastalarda anjiyografik olarak koroner arter lezyonlarının yaygınlığı ile korele olduğu bulunmuştur (69).

#### **8.2.6. Adipokinler vazokrin ve parakrin etkileri**

Aterosklerotik koroner arterlerin etrafında yer alan EYD'dan salgılanan adipokinlerin intimal plağa ulaştığı hipotetik olarak varsayılır. Arteriyal adventisyadan salgılanan IL-1 $\beta$  intimal tabakaya difüzyon yoluyla geçerek inflamatuvar değişikliklere yol açar (70).

Bu nedenle periadventisyal EYD'dan salınan sitokinlerin koroner duvardan difüzyon yoluyla geçmesi ve hücreler arası iletişimi sağlaması mantığa uygundur. Aterojenez, hücre proliferasyonu ve plak oluşumu sürecinde arterial duvar kalınlığı 3-4 mm'e ulaşır.(Normal= 0.55-1.0 mm) (71). Bu nedenle vasküler yolla ulaşımın yanında adipokinlerin difüzyon ile geçişi daha az önemlidir. Adipokin ve serbest yağ asitleri EYD'dan doğrudan vaza vazorumlara salınır ve arteriyal duvara ulaşır. Bu süreç vazokrin sinyal iletimi olarak adlandırılır. Vaza vazorum epikardiyal koroner arterlerin bifurkasyon segmentinde adventisya tabakasında yer alır. Koroner arter duvarına penetre olarak oksijen ve besin ihtiyacının damar dış duvarının 2/3'ünü karşılar. Damar iç yüzey 1/3 'ü ise difüzyon ile sağlanır (72).

İnsanlarda EYD'dan salgılanan temel adipokinler leptin ve adiponektindir. Diğer adipokinler farklı oranlarda adipositler, stromal preadipositler, makrofajlar, lenfosit , fibroblast ve endotelden salgılanabilir. Epikardiyal adipokinler parakrin ve vazokrin sinyal iletim mekanizmalarıyla koroner aterojenezde rol oynayabilir.

1. Parakrin mekanizma: Adipositler ve vasküler stromal hücrelerden salgılanan adipokinler aterosklerotik plaktaki lipid çekirdeğe interstiyel sıvıdan adventisya, media ve intimal tabakalardan difüzyon yoluyla geçerek ulaşır.

2. Vazokrin mekanizma: Epikardiyal adipositler ve vasküler stromal hücrelerden salgılanan adventisyal vazo vazorumlardan damar lümenine ulaşarak medyadaki ve aterosklerotik plağın etrafındaki intimal hücreler arası iletim yoluyla etki gösterir.

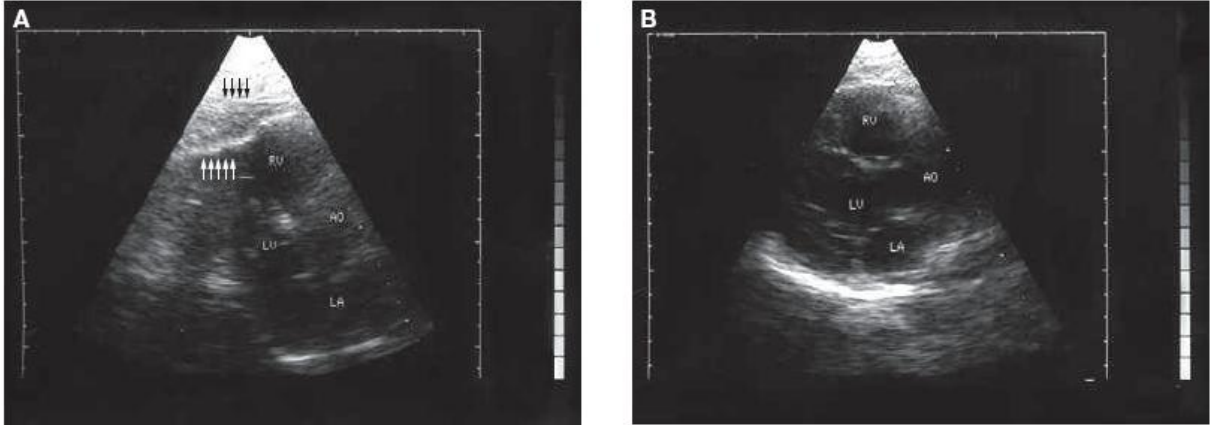
Bu yolla makrofaj ve lenfositler vazo vazorumlardan medya tabakasına ulaşır (73). Diyabetik hayvan modellerinde ve koroner arter hastalığı olan insanlarda, adventisyal inflamasyon ve vazo vazorumlardaki neojenezisin medya ve intimal plaktaki yeni damar oluşumundan sorumlu olduğu görülmüştür (74,75). Adventisyadaki inflamuar yanıt makrofaj ve B lenfosit birikimi ile karakterizedir (73). Medya tabakasında vazo vazorumların oluşturduğu yeni damarların çevresinde T lenfositler ve makrofajlar birikir. (73). Yardımcı T hücrelerden immun yanıt olarak salgılanan interferon gama (IFN  $\gamma$ ) medya tabakasında vasküler düz kas hücre proliferasyonuna yol açar. Aktive T lenfositlerden salınan VEGF aracılığıyla intima-medya tabakasında vazo vazorum neojenezi gerçekleşir. Virmani ve ark. tarafından vazo vazorum neojenezinin plak içi kanama, rüptürü, stabilite açısından kritik rol oynadığı vurgulanmıştır (73).

### **8.2.7. EYD'nun Klinik Olarak Değerlendirilmesi**

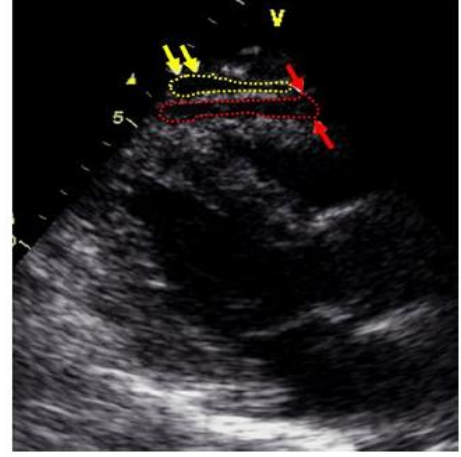
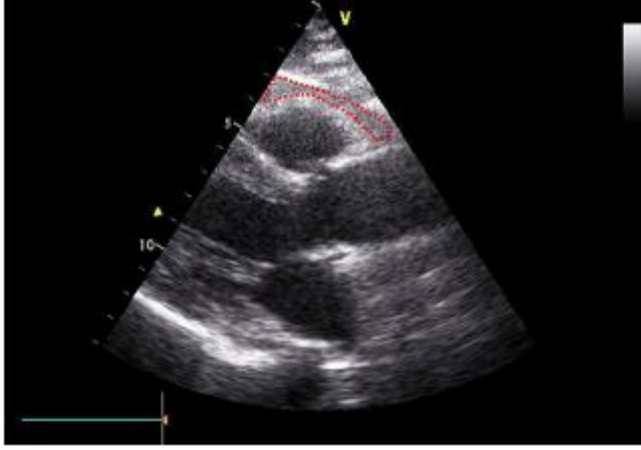
EYD'nun , yüksek hızlı BT ve MRG ile kolaylıkla görüntülenmesi mümkün olmasına karşın bu yöntemlerin adipoz dokuyu görüntülemeye yaygın olarak kullanımı pratik değildir. Iacobellis ve ark. (76,3) EYD'nun doğrudan saptanması için ekokardiyografik kullanılmasını önermişlerdir. EYD kalınlığı her iki parasternal uzun ve kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden ölçülmüştür ( **ŞEKİL 2 ve 3** ). EYD kalınlığının oblik ölçülmediğini kesinleştirmek için görüntüleme sınırlamaları kullanılmıştır. Ölçümler uzunlamasına ışıklı gösterge (cursor) ile tüm iki boyutlu görüntülerden elde edilen M-mode ölçümlerden yapılmıştır. Herhangi bir bölgedeki maksimum değerler ölçülerek ortalama dğerler dikkate alınmıştır. EYD ekosuz veya çok geniş ise hiperekoik alan olarak görünür. EYD'nun sağ ventrikül önündeki kalınlığının ölçümünün iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada EYD net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması (77) ; ikincisi , tüm açılardan uygun

göstergesi (cursor beam) oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru EYD ölçümlerine imkan vermesidir. Varsa sağ ventrikül trabekülünün ve moderatör bandının hipertrofik olması EYD ölçümlerini etkilememektedir. Sağ ventrikül serbest duvar önündeki yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri EYD'nun MRG ölçümleri ile yüksek güvenilirlik göstermiştir (ŞEKİL 4).

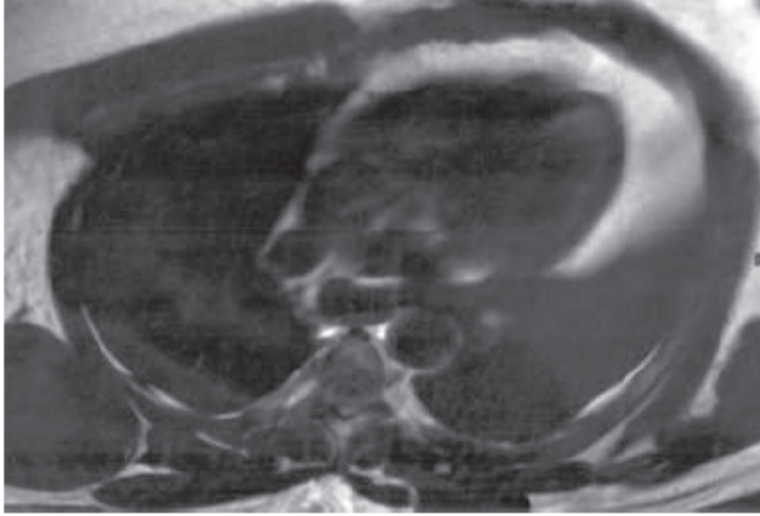
Özetle, bu çalışmalar EYD'nun klinik ve uygulamalar ve araştırmalarda ekokardiyografik olarak saptanmasının basit ve pratik olabileceğini öne sürmüştür.



**ŞEKİL 2: EYD 'nun ekokardiyografik görüntüsü** ( A) Modifiye parasternal pencereden ciddi visseral obesitesi ve KOAH tanısı olan bir hastanın sağ ventrikül serbest duvarına komşu EYD'nun görünümü ( masif yağlanma ok ile gösterilmiştir.) (B) parasternal pencereden subkutanöz yağlanması daha belirgin olan hafif obez bir hastanın EYD'nun görünümü



**ŞEKİL 3: Ekokardiyografik EYD kalınlığı.** EYD (noktalı olarak çizilmiş alan içindeki yapı) parasternal uzun aks görüntüde miyokardın dış duvar ile viseral perikard arasında kalan alan olarak tanımlanır. EYD kalınlığı aortik anulusa dik çizilen doğrunun sağ ventrikül serbest duvarından geçtiği noktada sistol sonunda ölçülür.



**ŞEKİL 4: MRG ile EYD'nun görüntülenmesi**

#### **8.2.8. EYD ile ilgili klinik araştırma alanları**

EYD'nun koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık açısından belirteç olup olmadığı; EYD'nun kardiyovasküler sonlanımların öngördürücüsü olan gelenksel kardiyovasküler risk faktörlerinin değerini artırıcı etkisi olup olmadığına yönelik

çalışmalara ihtiyaç vardır.Yapılan bir çalışmada glitazonların EYD'da makrofaj sayı ve adipokin ekspresyonunu azaltarak KABG yapılan diyabetik hastalarda faydalı olabileceği gösterilmiştir (78). Ayrıca kalori alımının azaltılması, kilo verme ve EYD üzerine etkili farmakolojik ajanlar çok detektörlü kontrastlı tomografi gibi radyolojik yöntemler ile değerlendirilebilir.

### **8.2.9.Viseral Yağlanmayı Ölçmede Ekokardiyografik Değerlendirmenin Güvenilirliği**

Son zamanlarda, artmış bel çevresi uzunluğu visceral karın yağlanmasının ölçülmesi yerine yaygın şekilde kullanılmaya ve kötü metabolik profil ile birlikte yüksek kardiyovasküler riskin işareti olarak kabul edilmeye başlanmıştır (79).

Az miktarda çalışma obezite ile intraabdominal yağ arasındaki ilişkiyi ölçmüş olmasına rağmen, bel çevresi dokusu nedeniyle yanlış değerlendirilebilir (80, 81). Bu çalışmalardan bazıları, özellikle şişman erkeklerde bel çevresi uzunluğu ve intraabdominal yağ arasında zayıf ya da anlamsız ilişkiler bulmuşlardır. Üstelik, araştırmacılar arasında ve aynı araştırmacının değişik ölçümleri arasındaki değişkenlik, abdominal yağlanmadaki hafif varyasyonları saptamada bu özelliğin kullanılabilirliğini sınırlayabilir. Ayrıca, bel çevresi uzunluğunun subkutan yağ miktarını visceral yağ miktarından (82) daha iyi ölçtüğü görülmektedir ve yaşlılarda genç bireylerden daha az güvenilir bir ölçüt olabilir (83)

Viseral obeziteyi daha güvenilir şekilde değerlendirebilecek ölçütler geliştirmek için konuya oldukça fazla ilgi gösterilmiştir (84, 85).

Iacobellis ve ark. (3) artmış epikardiyal yağ miktarı ile metabolik sendromun bazı özellikleri, LDL kolesterol, açlık insülini, adiponektin ve arteriyel kan basıncıyla anlamlı ilişkiler göstermişlerdir. Bozulmuş insülin duyarlılığı ve düşük adiponektin seviyelerine sahip kişiler VKİ'den bağımsız olarak en yüksek epikardiyal yağ kalınlığına sahiptirler. Bel çevresi ölçümlerinin visceral yağlanma ölçütü olarak düşük hassasiyete ve güvenilirliğe sahip olduğu anlaşıldığı için visceral yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümü gerçek visceral yağ miktarını belirlemede daha hassas ve güvenilir bir ölçüt sağlayabilir. Bu metod artmış abdominal subkutan yağ kalınlığının akil karıştırıcı etkisinden kaçınılmasını sağlayabilir (76). Yüksek

riskli kalp hastalarında ekokardiyografinin rutin olarak yapıldığı gerçeği, bu objektif ölçümün kolayca ve ekstra maliyeti olmaksızın yapılabileceği anlamına gelmektedir. Epikardiyal visseral yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirilmesi MRI ve BT'den daha ucuz olacaktır ve metabolik sendromlu hastaların klinik kontrolleri açısından gerekli kardiyak parametrelerle ilgili bilgi sağlayacaktır. Yine de, epikardiyal yağ miktarındaki değişikliklerin ekokardiyografik ölçümlerinin intraabdominal yağ değişikliklerini tam olarak yansıttığını gösteren ve visseral yağlanmayı görüntülemeye bu ölçütü kullanmanın tüm potansiyel etkilerini irdelemek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Epikardiyal yağ ile artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **8.3. DEJENERATİF ( SKLEROTİK) AORT KAPAĞI**

#### **8.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

Sklerotik aort kapağı ekokardiyografik olarak aort kapağında ekojenite artışı ve kalınlaşmanın gözlendiği fakat kapak motilitesinde kısıtlanmanın olmadığı ve doppler ekokardiyografi ile aort ileri akım hızının 2.5 m/sn'yi geçmediği bir durumla karakterizedir (19). Kalsifik aort kapak hastalığı, hafif derece sklerotik aort kapaktan ileri derece aort stenozuna geniş bir yelpazeyi kapsayan bir hastalığı ifade eder.

Kalsifik aort darlığı Batı dünyasında özellikle yaşlı popülasyonda en sık görülen kalp kapak hastalığıdır (4,16). Avrupa ve Amerika'da kalsifik aort darlığına bağlı ortalama 50.000 aort kapak replasmanı yapılmaktadır (86,87). Yaşla birlikte aort darlığının prevalansı artar. 65 yaş üzerindeki kişilerde % 2 (19) 8. dekad bireylerde ise % 4 oranında görülür (18). Transvalvüler gradiyent olmaksızın aortik kapak kalsifikasyonu ve kalınlaşması ile karakterize hafif aort kapak hastalığının prevalansı 65 yaş üzeri kişilerde % 20-30 iken (19,18); 80 yaş grubunda 48-% 57 'ye ulaşır (18,17). Faggiano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (88) , sklerotik aort kapak bulunan ortalama yaşı 68 ve aort ileri akım hızı ortalaması 1.79 m/sn olan 400 hasta 4 yıl boyunca izlenmiştir. Takip sonucunda aort ileri akımında ortalama 0.073 m/sn/yıl artış gözlenmiş bunların % 6'sında aort ileri akımında hızlı artış (> 0.3 m/sn/yıl) izlenmiştir. % 2.5 vakada ileri aort stenozu (aort velositesi >4 m/sn), % 5.2'sinde orta derece aort stenozu ( aort

velositesi  $> 3\text{m/sn}$  ), % 25 vakada ise hafif aort stenozu ( aort velositesi  $>2\text{m/sn}$  ) toplamda 1/3 hastada değişik derecede aort stenozu gözlenmiştir ve sklerotik aort kapağın progresif bir hastalık olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada 70 yaş üzeri, erkek cinsiyet ve artmış vücut kitle indeksi (  $30\text{ kg/m}^2$  ) aort ileri akım hızındaki artış hızı ile ilişkili bulunmamıştır.

Ayrıca morfolojik olarak aort kapağı kalsifikasyon dercesine göre skorlanır. Bu şekilde ekokardiyografik olarak aort kapak dejenerasyonun şiddeti değerlendirilir. Tıpkı diğer kardiyak yapılar için geçerli olduğu gibi aort kapak kalsifikasyonu da şiddetine göre 0-8 arasında skorlanır : Kalsiyum skoru 0; görülebilir kalsifikasyon olmadığını belirtirken , kalsiyum skoru 8; ascdean aorta ve papiller kasları da kapsayacak şekilde şiddetli kalsifikasyonun varlığını ifade eder (**ŞEKİL 5**).

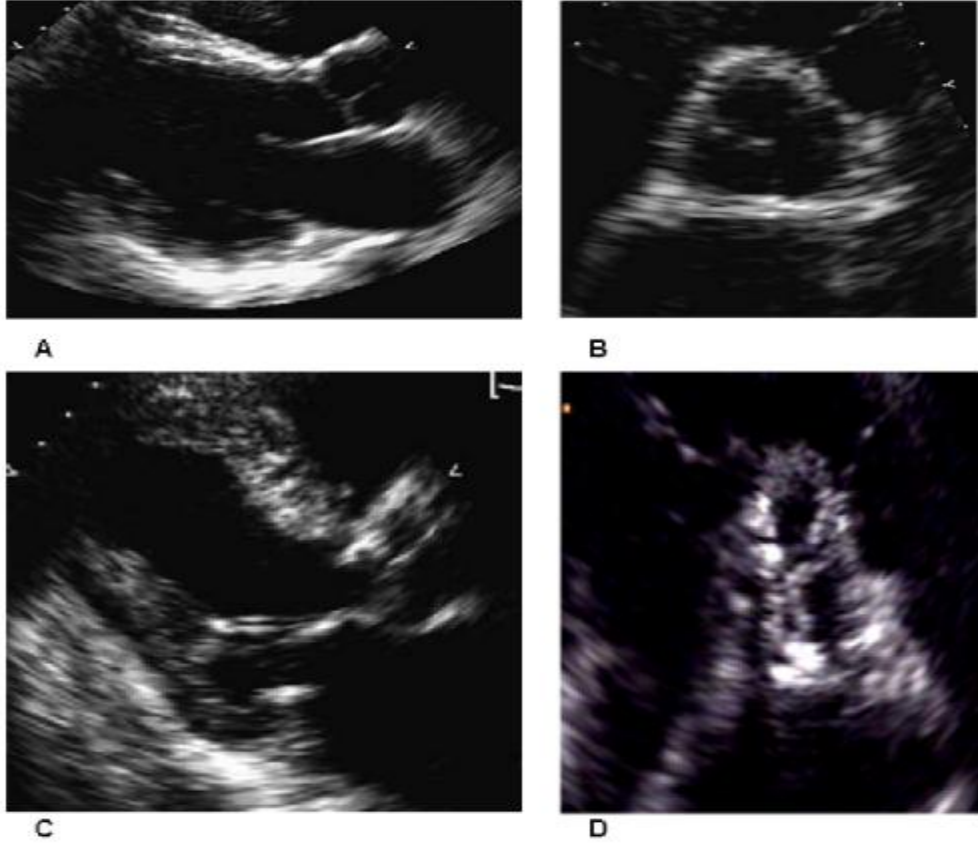


Figure 1

### ŞEKİL 5: Aort kapak kalsifikasyonunun skorlanması

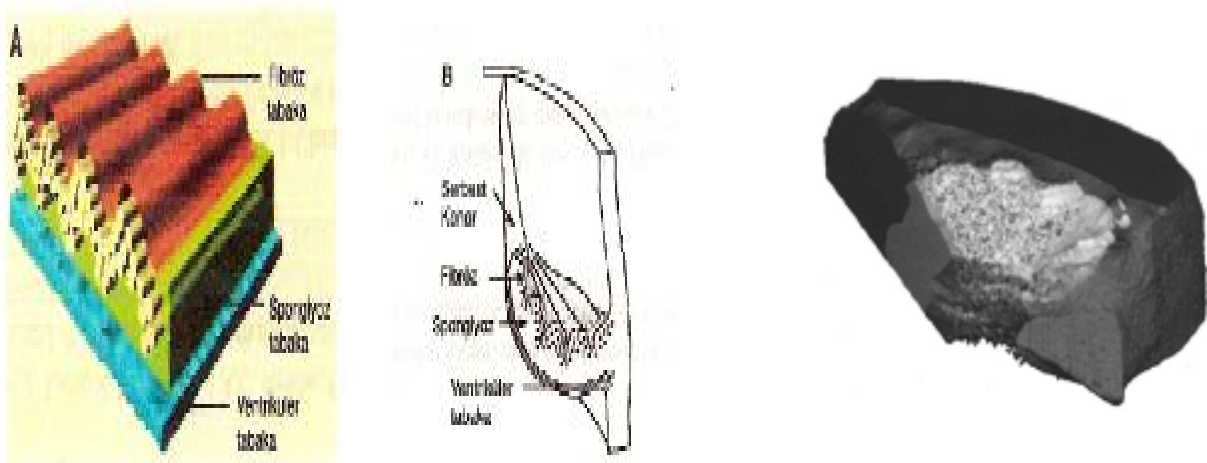
Şekil A ve B'de Aort kapak seviyesinde parasternal uzun ve kısa aks görüntülerde hiç kalsifikasyon bulunmamaktadır ( Kalsiyum skoru 0/8).



Şekil C ve D'de ise parasternal uzun aks ve kısa aks'ta aort ve mitral kapaklarda belirgin kalsifikasyon görülmektedir. (Kalsiyum skoru: 8/8)

### 8.3.2. Aort kapak yapısı ve kalsifikasyon mekanizması

Aort kapağının ventrikül ve aort yüzeyini endotel kaplar. Endotel tabakalarının arasında 3 tabaka daha mevcuttur. Kapağın sertliğini fibroz tabaka sağlar. Serttir ve kapak kenarına paralel kollajen liflerinden oluşur. Ventriküler tabaka kapağın elastikiyetini sağlar, kapağın kenarına dik uzanan elastik liflerden oluşur. Spongiyoza tabakası kapağın 1/3 proksimal tabanını yapar ve gevşek bağ dokudan oluşur (89) olarak yaşlanmayla birlikte aort kapak diffüz olarak kalınlaşır. Arantiüs nodülü (90) belirginleşir. Doku düzeyinde ise aort sklerozunun erken döneminde endotelde bozulma endotel altı bölgede hücre içi ve hücreler arası lipid birikimi ve makrofaj infiltrasyonu gözlenir. Endotele komşu fibroza tabakasında kalınlaşma protein, lipid ve kalsiyum birikimi vardır. Bu değişiklikler özellikle kapağın menteşe gibi çalışan bazal kısmında oluşur. Aort sklerozunun ciddiyeti arttıkça değişim belirgin hale geçer. Kalsifik nodüller kapak hareketinin en fazla olduğu kapağın aort köküyle birleştiği bölgenin aortik yüzeyinde oluşur (ŞEKİL 6).



ŞEKİL 6: Aort kapağının yapısı

## A. Kollajen fibrillerin ve tabakaların dizilişii

## B. Aort kapağı oluşturan yapıların yandan görünüşü ve bu tabakaların kalsifikasyonu

Başlangıçtaki olay özellikle mekanik stres bölgelerinde oluşan endotel hasarıdır. Hasarlı bölgeden plazma lipoproteinleri endotel altı bölgeye infiltre olur. Okside LDL gelişmesiyle bölgeye makrofaj göçü başlar ve bunlar köpük hücrelerine dönüşürler. Okside LDL ayrıca fibroblastlardan kalsifikasyonun başlaması için çekirdek oluşturacak maddelerin de salgılanmasını uyarır. Makrofajlar ile birlikte infiltrasyon bölgesine gelen T lenfositlerinin salgıladığı TGF- $\beta$  (transforming growth faktör beta), ekstraselüler matriks sentezini tetikler. Bu maddenin uyarısı ile osteoblast benzeri hücreler oluşur ve osteopontin, osteonektin sentezi başlar. Osteopontin kemikleşmede rol oynayan bir proteindir. Kalsifiye aort kapaklarında lameller kemik oluşumu ve fibroblastları osteoblastlara çevirme gücü olan gen ekspresyonları gösterilmiştir. Aort yapraklarındaki düzensiz kalınlaşmanın dejeneratif aort darlığının öncüsü olduğuna inanılmaktadır. Kapak kalınlaşması öncül lezyon olup lipid birikimi, hücre infiltrasyonu ve ekstraselüler maddelerin toplanmasıyla açıklanmaktadır. İleri dönemde kalsiyum birikimi ön plana geçmektedir. Lezyonun çapı arttıkça lipit çekirdek belirgin hale gelir. İnflamatuvar hücreler azalır kalsifikasyon başlar. Yaprakların annulusa bağlandıkları yerde biriken kalsiyumun yaprak hareketlerini kısıtlanması ile aort darlığı ortaya çıkar. Dejeneratif aort darlığında tabandan uca doğru ilerleyen ve gerçek bir komissüral füzyon olmadan yaprakların hareketini kısıtlayan bir kalsifikasyon mevcuttur. Artmış toplam kolesterol, LDL, lipoprotein a, trigliserit, düşük HDL kolesterol düzeyi, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, HT, DM gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörleri yapılan araştırmalarda artmış AKS sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (24).

Ayrıca hiperparatroidi, son dönem böbrek yetersizliği, Paget hastalığı ve biküspit aort kapak gibi konjenital aort kapak anomalilerinin de artmış akut koroner sendrom sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92,17).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kalsifik aort darlığının yaş ile ilişkili pasif bir süreç olmaktan çok ateroskleroz ile çok sayıda benzer ve bazı farklı mekanizmalar sonucu geliştiğı görülmüştür. Bu nedenle ateroskleroza önleyici statin gibi ilaçların kalsifik aort darlığı üzerine etkisi incelenmiştir.

### 8.3.3. Genetik

Birçok genetik çalışmada kalsifik aort darlığı ile ateroskleroz ve kemik metabolizması arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ateroskleroza ilişkin önceki yapılan çalışmalarda lipid metabolizması ve aortik kapak hastalığının ilerlemesi arasında olası ilişkiler incelenmiştir. Aort darlığı olan bireylerdeki apolipoprotein E, AI ve B düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (93,94). Kalsifik aort darlığı olanlarda apolipoprotein B'nin X+/X+ alleli sıklığı; ancak apolipoprotein A allelleri de benzer sıklıkta gözlenmiştir. Apo E allelleri aort darlığı olanlar ile kontrol grubu arasında farklılık göstermiştir. Bazı çalışmalarda aort darlığında apo E2 ve apo E4 varyantlarının prevalansının daha fazla olduğu görülmekle beraber diğer çalışmalarda benzer sonuçlar görülmemiştir (94). Tüm bu çalışmaların sonucunda aort darlığı ile farklı lipoprotein allelleri arasındaki ilişki yanıtızsız kalmıştır. Aort darlığında inflamasyonun rolü detaylı araştırılmıştır. Cerrahide stenotik aort kapak materyali incelendiğinde kalsiyum içeriğinin IL-10 gen polimorfizmi ile ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu genetik polimorfizmi taşıyan bireylerde kemokin reseptörü-5 ve bağ dokusu büyüme faktörü etkisi potansiyelize olur (93). D vitamin reseptör polimorfizmi (BsmI B/b) (95) değerlendirilirken kemik yoğunluğu ve mineral kitlesini öngördüren kemik metabolizma genleri incelendi (96). Aort kapak darlığı olan hastalarda azalmış kalsiyum absorpsiyonu, yaşa bağlı hızlı kemik kaybı ve yüksek parathormon düzeyi ile ilişkili B allel sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Kemikten kalsiyum mobilizasyonuna yol açan kemik metabolizmasının aort kapak kalsifikasyonunu hızlandırdığı tahmin edilmektedir.

NOTCH1 gen mutasyonu aort kapak kalsifikasyonunu hızlandıracak şekilde kalsiyum birikimine yol açar (97). NOTCH1 geni hematoonkojenezde rol oynar. Osteoblast aktivitesini sağlayan Runx2 aktivitesini baskılar. Aort kapakta kalsiyum depolanmasını önler. Alfa östrojen reseptörüyle ilişkili PvuII gen polimorfizminin postmenapozal kadınlarda yüksek kolesterol düzeyleri ve aort kapak kalsifikasyonuna yol açtığına dair bulgular saptanmıştır (98) bazı hücre siklus düzenleyici genler aort kapak kalsifikasyonuna katkıda bulunur. Kalsifik aort kapakta transkripsiyon ve translasyon aşamasında p21WAF1/CIP1 (siklin bağımlı inhibitör p21) gen düzeyi azalır (99) Kemik metabolizma polimorfizmi ve lipid metabolizmasıyla ilişkili hücre siklus regülasyonu hipotez aşamasında olsa da bu genetik mekanizmalar gelecekteki tedavilerin hedefi olabilir.

#### **8.3.4. Ateroskleroz**

Erkek cinsiyet, sigara kullanımı, HT ,DM , artmış total kolesterol, LDL, lipoprotein (a), trigliserid ve düşük HDL düzeyi gibi ateroskleroz risk faktörleri yapılan araştırmalarda artmış aort kapak sklerozu sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (24). Bununla birlikte diyalize bağımlı son dönem kronik böbrek yetmezliği, paget hastalığı biküspid aort kapak ve hiperparatiroidi gibi hastalıkların da artmış sklerotik aort kapak sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92,100). Kalsifik aort darlığı gelişimine lokal ateroinflamatuar mekanizmalar ve lezyonda plazma lipoprotein birikimi katkıda bulunur . Bu süreç ateroskleroza benzer özellikler taşımakla beraber bazı önemli farklılıklar gösterir. Aort kapak hastalığı başlangıç lezyonu ateroskleroza benzer. Bazal membran hasarı sonrası subendotelial intraselüler lipid ve lipoprotein birikimi, köpük hücre infiltrasyonu, T hücre lokal ve sistemik aktivasyonu oluşur (101). Bunun yanında aort kapak hastalığındaki kalsifikasyon ateroskerozdan daha kapsamlıdır. Aort kapak hastalığının klinik yansımından fibrokalsifik kalınlaşma sorumludur (102).

#### **8.3.5. Endotel fonksiyonu**

Sklerotik aort kapağı bozulmuş endotelde iskemi sonrası akım ilişkili dilatasyona bağlı gelişir (103). Ek olarak ateroskerozun erken dönem yapısal vasküler değişikliği olarak kabul edilen intima- medyada kalınlığındaki artış sklerotik aort kapağı oluşumunda da görülür (104).

Klasifik aort darlığı olan hastalarda endotel hasarının göstergesi olan plazma E-selektin düzeylerindeki artış kapak cerrahisi sonrasında normale dönmüştür (23). Cerrahiden elde edilen aort kapak materyallerinde CD31, CD34, von Willebrand faktör, CEACAM1 (karsinoembriyonik antijen ilişkili hücre adezyon molekülü) gibi endotelial belirteçlerin normal yapıdaki kapağa göre daha fazla oranda görüldüğü tespit edilmiştir (105). Yeni çalışmalar endotel disfonksiyonu ile kalsifik aort darlığının ilerlemesi arasındaki ilişkiyi destekleyebilir.

### 8.3.6. Lipid metabolizması

Kalsifik aort kapak normal kapak yapısında bulunmayan çok miktarda hücreiçi ve dışı nötral lipid içerir (23). Aort kapak gelişim ve ilerlemesinde hiperlipideminin etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Dolaşımdaki lipidler aort kapak interstisumna ulaşarak birikebilir. Ayrıca sklerotik aort kapak yapısında ADE, LDL ve apolipoprotein B ile birlikte yer alır. (105). Stenotik aort kapak yapısında hücre yüzey resptörü olan lipoprotein reseptör ilişkili protein-5 (LRP5) yer alır (106). LRP5 aortik kapak mezankimal miyofibroblastların osteoblastlara dönüşümünde önemli rol oynar. Lipid metabolizması, ateroskleroz ve aort kapak hastalığı arasındaki güçlü ilişki 1950 yılında tip IIB ailesel hiperkolesterolemi nedeniyle kaybedilen 7 yaşındaki erkek hastanın postmortem incelenmesinde gösterilmiştir. Bu hastanın aort kapak yapısında kollajenden zengin alanlar ve lipid içeriği fazla olan köpük hücreleri saptanmıştır (107).

Yapılan çalışmalar yüksek LDL lipoprotein (a) düzeylerinin aort skleroz ve darlığı için risk faktörü olduğuna işaret etmiştir (100,108). Ek olarak yapılan bir çalışmada metabolik sendrom ile aort darlığına progresyon ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum metabolik sendromu olan hastalardaki kontrol grubuna yüksek LDL düzeyleri ( 85-124 mg/ dl) ile açıklanabilir (109). Pohle ve ark. tarafından yapılan çalışmada hiperkolesterolemik (LDL>130) olgularda aort kapak kalsifikasyonundaki ilerlemenin daha fazla olduğu saptanmıştır. Yıllık kalsiyum miktarındaki artış % 43 kontrol grubunda % 9'dur (p<0.001) (110). Aort kapak hastalığında yüksek LDL düzeylerinin yanı sıra yüksek total kolesterol, düşük HDL düzeyleri ve yüksek total kolesterol/ HDL oranının önemli olduğu gösterilmiştir (110, 111).

### 8.3.7. İnflamasyon

Bir dekattan daha fazla bir süredir aort kapağının erken lezyonunun T lenfosit ve makrofajları içeren inflamasyon olduğu bilinmektedir (23) Aort kapak sklerozu oluşumunda birçok inflamatuvar medyatörün görev aldığı görülmüştür. Özellikle terminal kompleman bileşenleri C5-9'un sklerotik ve bundan daha fazla oranda stenotik kapakta bulunduğu; C3a ve C5a ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (112). Ayrıca IL-1, TGF-b, TNF-a , endotelial

adezyon molekülü (ECAM-1) interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM1) , vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ısı şok protein-60, eotaksin-3 miktarı artar (113).

### **8.3.8. Oksidatif stres**

Aort kapak sklerozunda oksidatif stresin artmış olduğu ; kontrol grubuna göre daha fazla oranda süperoksit ve hidrojen peroksit bulunduğu gösterilmiştir (114, 115).

Oksijen radikallerinin artışına karşı olarak antioksidan enzimler olan katalaz ve NADPH oksidaz aktivitesi ( Nox) ve sentezi azalır (114). Nox sinyal iletiminin ateroskleroz ve vasküler yeniden şekillenmede önemli rol oynadığı bilinmektedir (116). Ateroskleroz patogenezine benzer şekilde NADPH oksidaz aktivitesindeki artışın nitrit oksit sentataz (NOS) ile eşleşmemesine bağlı olarak kalsifik aort hastalığında oksidatif stres artar. Süperoksit radikal oluşumunda arjinin yerine elektron alıcısı olarak moleküler oksijen görev alır (114). Aort kapak sklerozunda NADPH oksidaz aktivitesindeki azalma doğrulanmış olmakla beraber diğer oksidatif stresle ilişkili mekanizmaların etkisi hala sorulara açıktır.

### **8.3.9. İnfeksiyon**

Klamidya pnömoni infeksiyonunun ateroskleoroz patojenezine katkısına benzer şekilde aort kapak darlığı gelişimi ve ilerlemesinde rol oynadığı birçok yazar tarafından belirtilmiştir (117,118). Bununla beraber aort kalsifikasyonu ile klamidya infeksiyonu arasındaki ilişki kesin olarak gösterilememiştir (119,120).

Bu konuda gelecek kanıtlara ihtiyaç vardır.

### **8.3.10. Kemik metabolizması**

Yıllar boyunca aort kapak kalsifikasyonunda kalsiyum mekanizmasının rolü kesin olarak düşünülmüştür. Kalsifik aort darlığı da kalsiyum metabolizması kronik böbrek yetmezliği ve hemadiyalize giren hastalardaki kalsiyumun rolü ile ilişkilendirilmiştir (121,122). Kalsiyumun aort kapak kalsifikasyonundaki rolü serum iyonize kalsiyum ile doğrudan ve total kalsiyum ile ters ilişkinin varlığı ile doğrulanmıştır (91). Ek olarak erkeklerde aort darlığı ile yüksek parathormon ve düşük D vitamin serum düzeyleri ilişkili bulunmuştur (123). Aort darlığı

olanlarda D vitamini B allelinin daha yüksek sıklıkta bulunuşu sistemik kalsiyum metabolizması özellikle de artmış kalsiyum mobilizasyonun aort darlığı progresyonundaki önemini doğrulamaktadır.

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir ki aort kapagında kalsiyum depolanması ve kemik formasyonu aktif olarak düzenlenen bir süreçtir. Aort kapak replasmanı operasyonu esnasında alınan örneklerde heterotipik kemikleşme, aktif kemik doku yeniden şekillenmesi ve olgun lamellar kemik dokusu varlığı gösterilmiştir (22).

Ayrıca kalsifik aortik kapakta osteopontin, osteokalsin, osteoprotegerin, kemik siyaloprotein, osteoblasta özgü transkripsiyon faktörü Cbfa1 gibi birçok osteoblast kökenli medyatörlerin düzeyi artar (124,125). Bununla birlikte aort kapak kalsifikasyonuna yol açan kemik dokusu endokondral yapı oluşum süreci olgun kemik yapısına benzer (126,127). Bu süreç inflamasyon ve yeni damar oluşumunu içerir (22). Ayrıca Lrp5/Wnt yolu, kemik gelişiminde primer rol oynayan osteoblasta farklılaşma sinyal iletimi olan osteoprotegerin RANKL reseptör aksı aort kapak kalsifikasyonunu da içerir (128). TNF- a üst ailesinin bir üyesi olan RANKL , osteoblast yüzeyi, stromal hücre, T ve endotel hücresinde üretilen transmembran proteindir. Osteoklastlar üzerindeki RANKL etkileşimi ve NF-kB aracılığıyla osteoklast öncülleri olgun osteoklastlara dönüşür. Bu etkileşim dolaşımdaki osteoprotegerin tarafından engellenir (129,130).

Günümüzdeki veriler göstermektedir ki aort kapak kalsifikasyonu birçok mekanizmadan etkilenen kompleks bir olaydır.

### **8.3.11. Kalsifik aort darlığı ilerlemesine (gelişimine) farmakolojik yaklaşım**

Ateroskleroz oluşumu ile ilişkili birçok mekanizmanın kalsifik aort darlığı gelişimi ile ortak olduğu düşünülmektedir. Ateroskleroz etkisi çok çalışılmış bir ilaç grubu olan statinlerin antiinflamatuvar ve endotel fonksiyonu üzerine etkileri bilinmektedir (131,132). Aterojenik diyetle beslenen farelerde yapılan deneyde atorvastatin aort kapak kalsifikasyonundaki ilerlemeyi ve endotelial NOS modülasyonunu azalttığı görülmüştür. (133).

Ayrıca in vitro koşullarda interstisyel aorttaki hücrelerin osteojenik medya tabakasına inkübasyonu sonrasında osteoblast belirteci olan alkalen fosfataz aktivitesin atorvastatinin

azalttığı saptanmıştır (134). Hayvan hücre kültürlerinde aort kapağının farklı grup hücrelerinde statinlerle yapılan başka çalışmalarda aort kapağındaki miyofibroblastlardaki HGM-CoA aktivitesini azaltarak alkalen fosfataz aktivitesi üzerinde kalsifik nodül formasyonu yol açtığı görülmüştür. Statin paradoksu olarak ifade edilen statinlerin başlanma zamanlamasına ait hipotez hastalığın ilerlemesini önlemede kritik olduğunu vurgular. Statinlerin faydalı başka bir etkisi de proinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu baskılamasıdır ancak bu etki sınırlıdır.

Aslında statinler inflamatuvar mediyatörlerden eotaksin -3 ve interferon- gama ekspresyonunu azaltmasına rağmen TGF- b ve vasküler adezyon protein1 düzeyini azaltmaz (111). Statinlerin paradoksal etkisine bir diğer kanıt da stenotik aort kapağında G protein ilişkili sinyalleri düzenleyi protein (RGS2, RGS3 ve RGS4) ekspresyonunu arttırmasıdır (135). Sadece kolesterol biyosentezini azaltmakla kalmaz osteojenez, hücre siklus ve inflamasyonda görevli izoprenoid derivelerini de azaltır. Bu konuyla ilgili retrospektif ve prospektif tüm çalışmalar statin kalsifik dejenerasyonundaki ilerlemeyi azaltıp azaltmadığı sorusuna yanıt bulmaya yönelik yapılmıştır. Retrospektif çalışmaların çoğunda statinlerin aort kapak darlığına ilerlemeyi azalttığına dair sonuca varılmıştır. Ancak prospektif ve randomize prospektif çalışmalarda benzer sonuca ulaşılamamıştır. Prospektif randomize SALTIRE çalışmasında total kolesterol düzeyleri >150 mg/ dl; aortik jet velositesi >2.5 m/ sn, hastaların ortalama jet velositesinin 3.42 m/ sn , peak gradiyentinin 48 mmHg , aort kapak alanının 1.03cm<sup>2</sup> olduğu hastalar dahil edilmiştir. SALTIRE çalışmasının 25 aylık takip sonuçları gösterdi ki yüksek doz ( 80 mg/ gün) atorvastatin tedavisi aort darlığındaki progresyonu önlemede etkisizdir. Ekokardiyografik olarak jet velositesindeki yıllık değişim atorvastatin kolunda 0.0199 m/ sn iken plasebo kolunda 0.203 m/ sn olduğu gözlemlendi ( p= 0.95) Bunun yanı sıra BT ile kapak kalsiyum skor artışının statin alan grupta 22.3% ve plasebo grubunda %21.7 olduğu saptandı (p=0.93) (136). SALTIRE çalışmasından farklı olarak aort darlığı olan hastaların rosuvastatin ile tedavi edildiği prospektif , açık etiketli bir çalışma olan RAAVE’de statin alan hastalarda aort darlığı progresyonunda anlamlı azalma saptanmıştır. SALTIRE çalışmasına benzer şekilde RAAVE ‘de aortik jet velositesi 3.63 m/ sn ancak kapak alanı daha fazla (1.23 m/ sn) olan hastalar alınmıştır. Çalışma randomize olarak düzenlenmemiştir. LDL kolesterolde düzeyi (>130 mg/ dl) olan hastalara rosuvastatin verilirken bu düzeyin altındaki değerlere sahip olan hastalara verilmemiştir. RAAVE çalışması göstermiştir ki aort kapak alanı heriki grupta bir yılın sonunda daralmaktadır. Ancak statin alan grupta kapak alanındaki



yıllık azalma tedavi edilmeyen gruptakinin yarı oranındadır. (Bir yılda aort kapak alanında azalma 0.05 'e 0.1'dir,  $p= 0.04$ ) (137). SEAS , bu alanda bugüne kadar yapılmış en büyük çalışmadır. Bu çalışmaya LDL düzeyleri  $<236$  mg/dl , ortalama aort kapak alanı  $1.28$   $cm^2$ , ortalama aortik jet velositesi  $3.1$  m/ sn olan 1873 hasta alınmıştır. Hastalar en az 4 yıl süresince plasebo veya ezetimib/ simvastatin kollarına randomize edilerek ortalama 52.2 ay takip edilmiştir. SEAS çalışmasında aort kapağı ve kardiyovasküler olay ilişkili birincil sonlanım noktası (kardiyovasküler nedenli ölüm, aort kapak replasman cerrahisi , aort darlığına bağlı konjestif kalp yetmezliği, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, stabil olmayan anjina nedenli hastaneye yatış, KABG, PKG , hemorajik olmayan inme) açısından ezetimib/simvastatin kolu plaseboya göre daha iyi çıkmıştır.( %35.3'e kontrol grubunda %38.2,  $p=0.59$ ) Ek olarak aort kapağıyla ilişkili ikincil sonlanım noktası ( aort kapak replasmanı cerrahisi, aort darlığına bağlı konjestif kalp yetmezliği, kardiyovasküler nedenli ölüm) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ( %32.6'a kontrol grubunda %35.1,  $p=0.73$ ) Diğer taraftan iskemik olay riski ve KABG ile sonuçlanan ikincil sonlanımdaki azalma açısından tedavi alan grupta plaseboya göre anlamlı fark görülmüştür. ( %15.7 'ye kontrol grubunda %20.1,  $p=0.02$ ) (138).

Ayrıca bu çalışmada kanser riskinin ezetimib/ simvastatin alan grupta 2 kat arttığı görülmüştür. Ancak bir bölgeye özgü yeni kanser oluşumu tespit edilememiştir. Ezetimib/ simvastatin ile yapılan SHARP ve IMPROVE-IT çalışmalarının analizinde kanser riskinde artış gösterilememiştir (139). ASTRONOMER çalışmasında statin tedavisi gerekliliği bulunmayan ortalama jet velositesi  $3.2$  m/sn, aortik kapak alanı  $1.2$   $cm^2$ , ortalama kapak gradiyenti  $22$  mmHg olan 272 hastaya rozuvastatin  $40$ mg/gün dozunda verilerek 5 yıllık takip sürecinde aort kapak darlığındaki ilerleme değerlendirildi (140).

Bu verilere dayanarak statinler aortik kapak darlığını azaltmada etkili bir ilaç grubu olarak kabul edilebilir. Ancak bu kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ayrıca önemli bir nokta da aort kapak sklerozu gelişiminin hangi aşamasında statin başlamanın ilerlemeyi önlemede daha etkili olacağı sorusudur. Bu hipotezi destekler nitelikte Atonini-Canterin ve ark. tarafından yapılan 19 yaş üzeri 1046 hastanın 3.2- 5.6 yıl takibinden elde edilen rektospektif çalışmanın analizinde statinlerin aort stenozunu hafif ( jet velosite  $1.5- 2.0$  m/sn) ve orta (jet velosite  $2.0- 3.0$  m/sn) düzeydeyken azalttığı gösterilmiştir. Ancak aort stenozunun ağır ( jet velosite  $3- 4$  m/sn) olduğu durumda statinler yetersizdir (141). Eğer statinlerin aort kapak üzerine benzer

etikisi başka çalışmalarda da gösterilebilirse statinler primer korumada kullanılabilir. Özellikle bu konuda yapılacak çalışmalar aort kapak jet velositesi  $<3$  m/sn olan hastalar seçilirse statinlerin aort kapak stenozunun ilerlemesi üzerine statinlerin daha etkili olduğu gösterilebilir.

Sonuç olarak aort kapak sklerozunun stenoza ilerlemesi bireysel olarak öngörülemmez . Kimi olgularda bu süreç çok yavaş ilerlerken kimi olgularda ise çok hızlı gerçekleşir (142). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) aort stenozuna olumlu etkisi olabilecek başka bir ilaç sınıfıdır. Aort darlığı gelişiminin hem skleroz hem de stenoz aşamasında kinaz ve ADE görülmüştür (105,143). Her iki enzim de proinflamatuvar ve profibrotik özelliklere sahip anjiyotensin üretiminde görev alır. Ancak ADEİ 'nin aort kapak hastalığı üzerine etkisi klinik çalışmalarda gösterilememiştir (144).

Son olarak sigara bırakılmasının aort stenozunun ilerlemesini önlemede etkilidir. Nikotin ve asetaldehitin fibroblast hücre kültürlerinde TGF-b1 ekspresyonunu indüklediği ve nikotinin mast hücre aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu iki mekanizma aracılığıyla kapak dokusundaki kollajen/ elastin oranı artar (145). Bu bulgular kalsifik aort darlığı gelişimini önlemede sigarayı bırakmanın önemini göstermektedir.

Sonuç olarak kalsifik aort darlığı gelişimi çok etkenli aterosklerotik bir süreçtir. Ancak aterosklerozdan farklı özelliklere sahiptir. Ateroskleroz plak oluşum ve plak instabilitesi ile sonuçlanırken kapak hastalığında sonuç lezyon aort kapaktaki şiddetli kalsifikasyondur. Bu sürecin erken aşamalarında etkileyici olup süreci ilerlemesini önleyecek ilaç sınıflarının etkiliği kesin değildir. Bu ilaçlar ile bu alanda yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **9. MATERYAL-METOD**

Çalışmamıza yeni tanı konulmuş veya bilinen DAD olan ve Doppler ekokardiyografide aort zirve akım hızı 1.7 m/sn'nin üzerinde olan hastalar dahil edilmiştir.

İki boyutlu ekokardiyografi görüntüsü net olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Görüntüsü net olmayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya hastanemiz kardiyoloji bölümü ekokardiyografi laboratuvarında DAD saptanan ardışık 51 hasta dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet olarak DAD saptanamayan 33 olgu kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden yazılı onamları alındıktan sonra anamnez bilgileri, antropometrik ölçümleri ve vital bulguları kaydedilmiş; ekokardiyografi cihazı ile EYD kalınlığı ölçülmüştür.

### **Dışlama kriterleri**

Anamnez veya ekokardiyografik bulgu olarak bilinen romatizmal kapak hastalığı veya kardiyomiopati (hipertrofik, dilate, restriktif ) öyküsü bulunan, kronik böbrek yetmezliği olan, ekokardiyografik olarak yetersiz ekojenitede olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

### **Klinik değerlendirme**

Hastaların kabulünde kimlik ve anamnez bilgisi alınarak fizik muayenede her hasta için kan basıncı, nabız ve diğer fizik muayene bulgularının yanı sıra antropometrik ölçümler (boy, ağırlık) kaydedilmiştir. Antropometrik ölçümler alındıktan sonra vücut kitle indeksi (VKİ )  $VKİ = \frac{\text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{boy (m}^2\text{)}}$  formülüyle hesaplanıp kaydedildi. Hastaların son 3 ay içinde hastanemiz laboratuvarında bakılan açlık kan şekeri, lipit, bazal kreatinin, hemogram değerleri kaydedildi.

## **Ekokardiyografik inceleme**

Hastalar hastanemiz kardiyoloji polikliniğinde bulunan HP HD 211( Philips Hollanda) Ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile değerlendirildi.

## **EYD Ölçümü**

EYD kalınlığı iki boyutlu ekokardiyografik yöntemle parasternal uzun eksen görüntüde kalbin hem sistol hem de diyastol fazında, hem de en geniş olduğu yerden, aortik anulusun referans kabul edilerek çizilen dik doğrunun geçtiği sağ ventrikül serbest duvar ile perikard arasındaki kalan EYD dansitesi ile uyumlu hiperekojen alandan ölçüm yapıldı.

## **Aort kapağa yönelik değerlendirme**

Aort kapağı iki boyutlu ekokardiyografik yöntemle parasternal uzun-kısa eksen ve apikal görüntülerde incelendi. Kapak açıklığı parasternal uzun eksen M-mode yöntemle belirlendi. Parasternal uzun eksen iki boyutlu yöntemle sol ventrikül çıkım yolu (LVOT) çapı ölçüldükten sonra aort kapağının zirve akım hızı sürekli akım doppler ve LVOT velositesi nabız dalga doppler ile ölçüldü.

Aort gradiyenti devamlılık denkleminde ( $P_{max} = 4V^2_{max}$ ) göre hesaplandı.

Aort kapak Alanı (AVA) ;  $AVA = CSA_{lvot} \times VTI_{lvot} / VTI_{ao}$  eşitliğinden belirlendi. Aort Kapak Alan İndeksi (AVAİ) =AVA/ VYA formülüyle hesaplandı.

## **9.1. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. EYD ölçümleri için gözlemciler arası değişkenlik belirlendi. Gruplar arası (DKAKH olan ve olmayan) bağımsız değişkenlerin (EYD sıklığı vs) karşılaştırılmasında Chi-square ve Student T testleri kullanıldı. EYD ile aort velositesi arasında Pearson testi korelasyon analizi yapıldı. Anlamlı fark saptanmadığı için regresyon analizi yapılmadı. P değerinin 0,05'den düşük

saptanması istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Ayrıca iki araştırıcı arasında Interclass Corelation( ICC) yöntemiyle uyumluluk bakılmıştır.

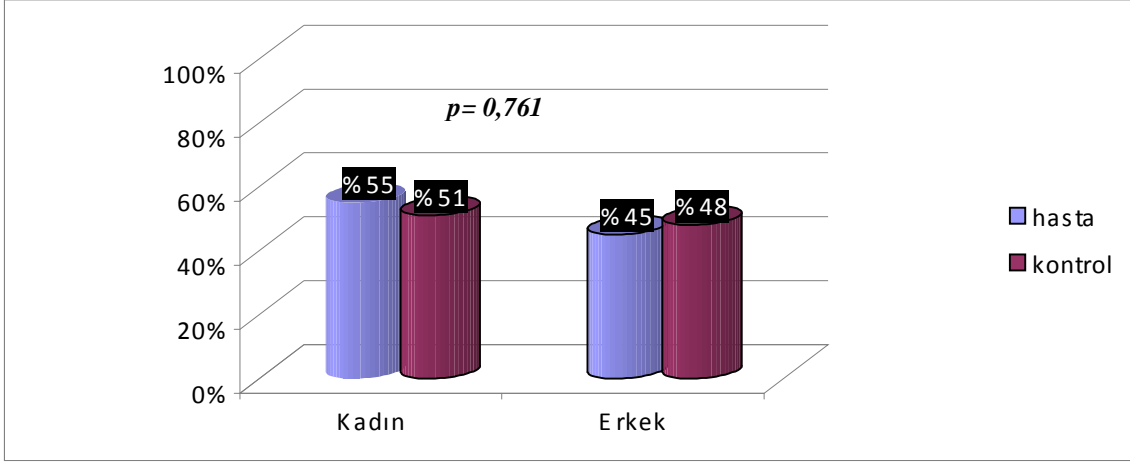
## 10. BULGULAR

Çalışmaya ekokardiyografik görüntüleri net olmayan ve laboratuvar verilerine ulaşılamayan 12 hasta çalışmadan çıkarıldıktan sonra Ekim 2010- Aralık 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Kardiyoloji Bölümü' ne başvuran toplam 84 kişi alındı. Olguların yaşları 55 ile 91 arasında değişmekte olup ortalama yaş hasta grubunda  $72,90 \pm 8,73$  ve kontrol grubunda  $69,24 \pm 8,78$ 'dir (  $p= 0,065$ ). Yaş ve cinsiyet dağılımı hasta ve kontrol gruplarında benzerdi (  $p=0,076$ ).

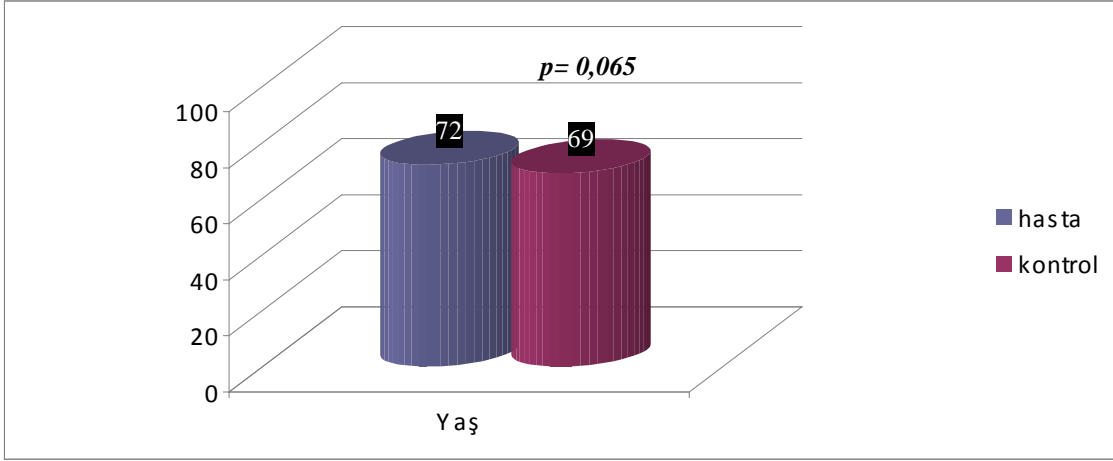
**Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri**

Tanımlayıcı özellikler	Hasta ( n= 51)	Kontrol ( n=33)	P değeri
Yaş (yıl) $\pm$ SD	$72,90 \pm 8,73$	$69,24 \pm 8,78$	<i>0,065</i>
Kadın - erkek cinsiyet (n; %)	28 - 23 (%54,9 - %45,1 )	17- 16 (%51,5 - %48,5)	<i>0,076</i>

**Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunda kadın –erkek cinsiyetin yüzde (%) dağılımı**



**Grafik 2: Hasta ve kontrol gruplarında yaş ( yıl ) dağılımı**

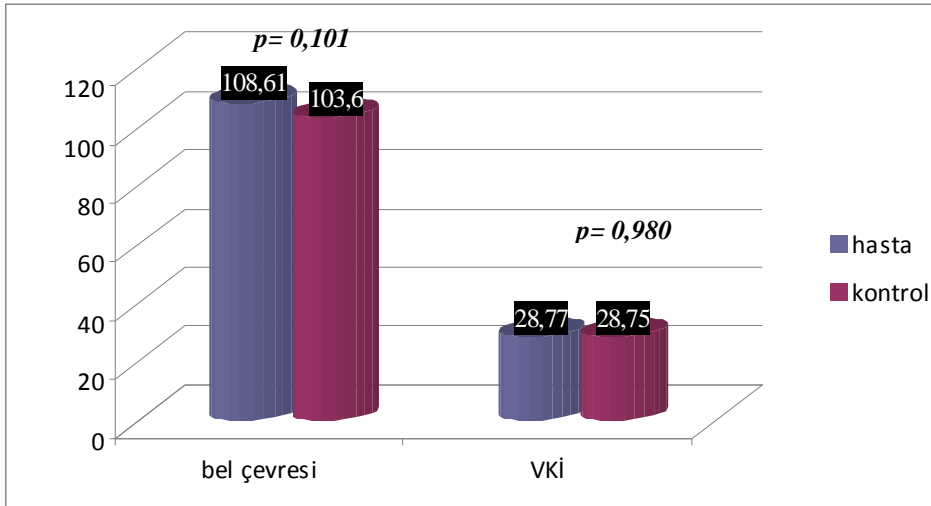


Çalışmaya alınan olguların bel çevresi ölçümleri hasta grubunda  $108,61 \pm 13,95$  cm ve kontrol grubunda  $103,60 \pm 12,78$  cm benzerdir (  $p= 0,101$ ). VKİ düzeyleri hasta grubunda  $28,77 \pm 4,44$  kg / m<sup>2</sup> ve kontrol grubunda  $28,75 \pm 4,42$  kg / m<sup>2</sup> olarak saptandı (  $p= 0,980$ ). VYA ise hasta grubunda (  $1,80 \pm ,156$  m<sup>2</sup>) ve kontrol grubunda (  $1,81 \pm 0,216$  m<sup>2</sup>) farklı bulunmamıştır (  $p=0,807$ ). Antropometrik ölçümler açısından heriki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 2 : Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri**

Antropometrik ölçümler	Hasta ( n= 51)	Kontrol ( n=33)	P değeri
Bel çevresi (cm) ± SD	108,61 ± 13,95	103,60 ± 12,78	0, 101
VKİ ± SD ( kg / m <sup>2</sup> )	28,77 ± 4,44	28,75 ± 4,42	0, 980
VYA (m <sup>2</sup> ) ± SD	1,80 ± ,156	1,81 ± ,216	0, 807

**Grafik 3: Hasta ve kontrol gruplarında bel çevresi ve VKİ ölçümleri (cm)**



Hastaların fizik muayenelerinde bakılmış olan temel vital bulguları olan SKB, DKB ve nabız ölçümleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadı. Aort odağında sistolik üfürüm duyulması ise dejeneratif aort kapağına sahip hasta grubu lehine anlamlı bulundu. (p <0,001) Aort odağında üfürüm 18 hastada ( 35,3%) saptanmıştır. Kontrol grubunda aort odağında üfürüm olan olgu yoktur.

**Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun fizik muayene özellikleri**

Fizik muayene bulguları	Hasta ( n= 51)	Kontrol ( n=33)	P değeri
<b>SKB ± SD (mmHg)</b>	130,88 ± 14,99	136,81 ± 15,75	0,090
<b>DKB ± SD (mmHg)</b>	77,45 ± 11,89	82,42 ± 11,39	0,061
<b>Nabız ± SD (kardiyak vuru/ dk)</b>	81,25 ± 12,46	79,48 ± 14,44	0,552
<b>Aort odağında duyulan sistolik üfürüm ( n; %)</b>	18 ( %35,3)	0; (% 0)	<0,001

### EYD Ölçümleri

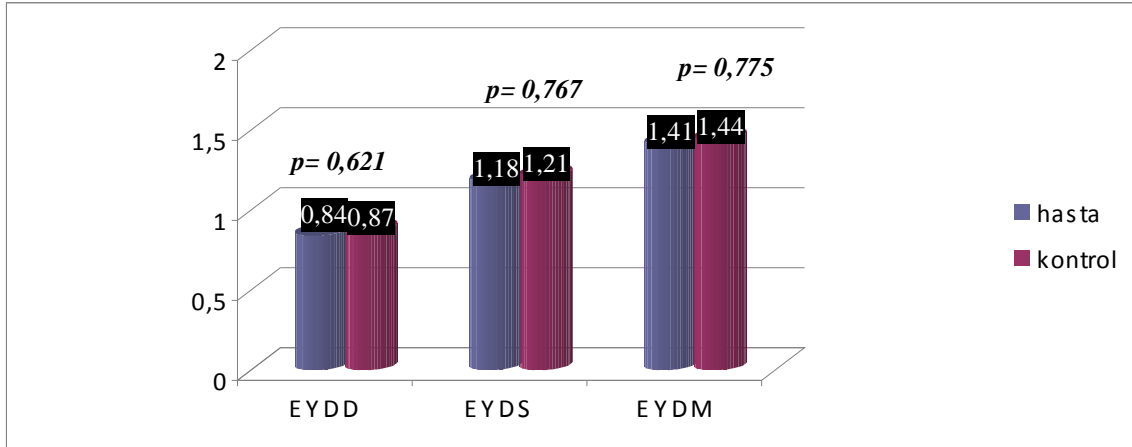
Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında EYDD arasında anlamlı fark saptanmadı. ( p=0,621). Benzer şekilde hasta ve kontrol grupları arasında EYDS açısından da fark gözlenmedi ( p=0,767). Ayrıca EYDM ölçümleri de hasta ve kontrol grupları arasında farklı değildi ( p=0,775).

**Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının TTE ile EYD kalınlığı ölçüm değerleri**

EYD TTE Bulguları	Hasta ( n= 51)	Kontrol ( n=33)	P değeri
<b>EYDD ± SD (cm)</b>	0,84 ± 0,25	0,87 ± 0,31	0,621
<b>EYDS ± SD (cm)</b>	1,18 ± 0,33	1,21 ± 0,36	0,767
<b>EYDM ± SD (cm)</b>	1,41 ± 0,37	1,44 ± 0,42	0,775



**Grafik 4: Hasta ve kontrol gruplarında ekokardiyografik EYD ölçümleri (cm)**



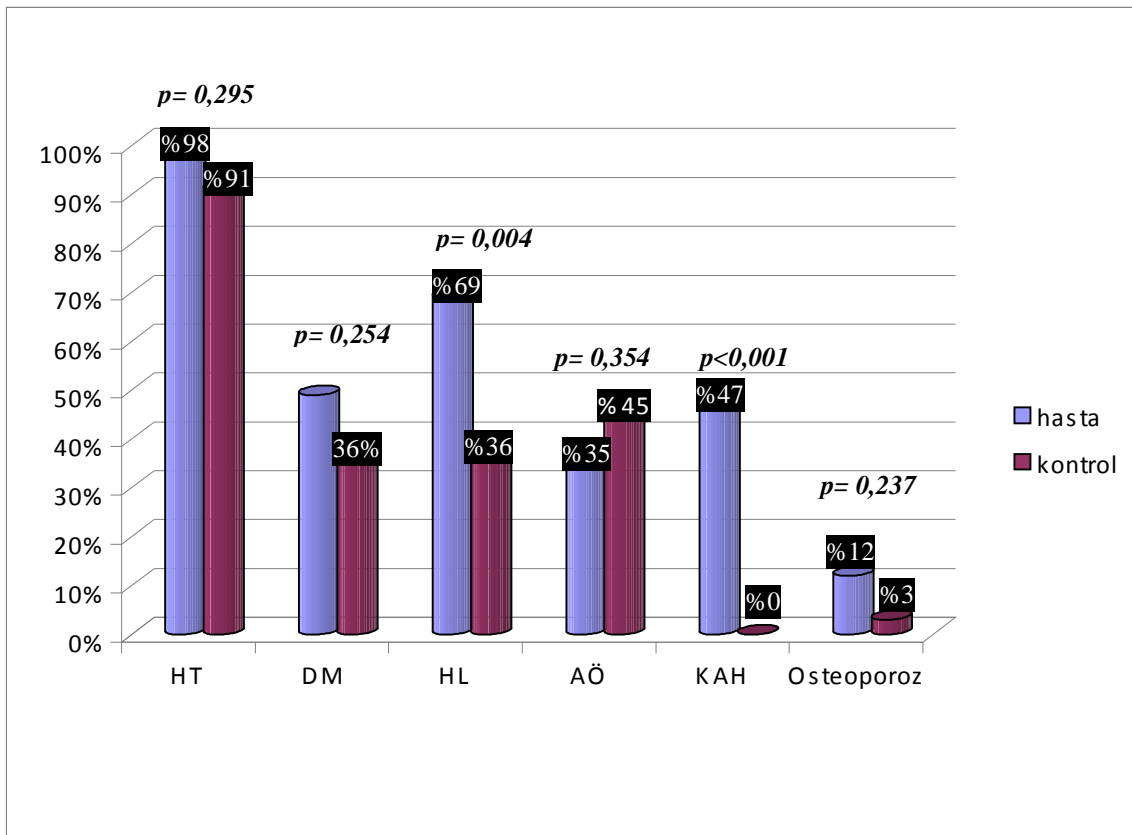
Çalışmaya alınan olgular anamnezleri alınırken ateroskleroz risk faktörleri ve dejeneratif aort kapakla daha önceki yayınlarda ilişkisi olduğu belirtilen osteoporoz varlığı açısından değerlendirildi. Çalışma planlanırken kontrol grubuna bilinen koroner arter hastalığı olanlar dahil edilmediği için koroner arter hastalığı varlığı hasta grubu lehine anlamlı çıkmadı ( $p < 0,001$ ). Ayrıca hasta grubunda bilinen hiperlipidemi bulunuşu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. ( $p = 0,004$ ) Diğer klinik özellikler açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark görülmedi.

**Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının klinik özellikleri**

Klinik özellikleri	Hasta (n= 51)	Kontrol (n=33)	P değeri
HT $\pm$ SD (n;%)	50; (% 98)	30; (% 90,9)	0,295
DM $\pm$ SD (n; %)	25; (% 49)	12; (% 36,4)	0,254
HL $\pm$ SD (n; %)	35; (% 68,6)	12; (% 36,4)	<b>0,004</b>
AÖ $\pm$ SD (n; %)	18; (% 35,3)	15; (% 45,5)	0,352

<b>KAH ± SD (n; %)</b>	24; (% 47,1)	0; (% 0)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Osteoporoz ± SD (n; %)</b>	6; (% 11,8)	1; (% 3,0)	0,237

**Grafik 5: Hasta ve kontrol gruplarında klinik risk faktörleri dağılımı (%)**

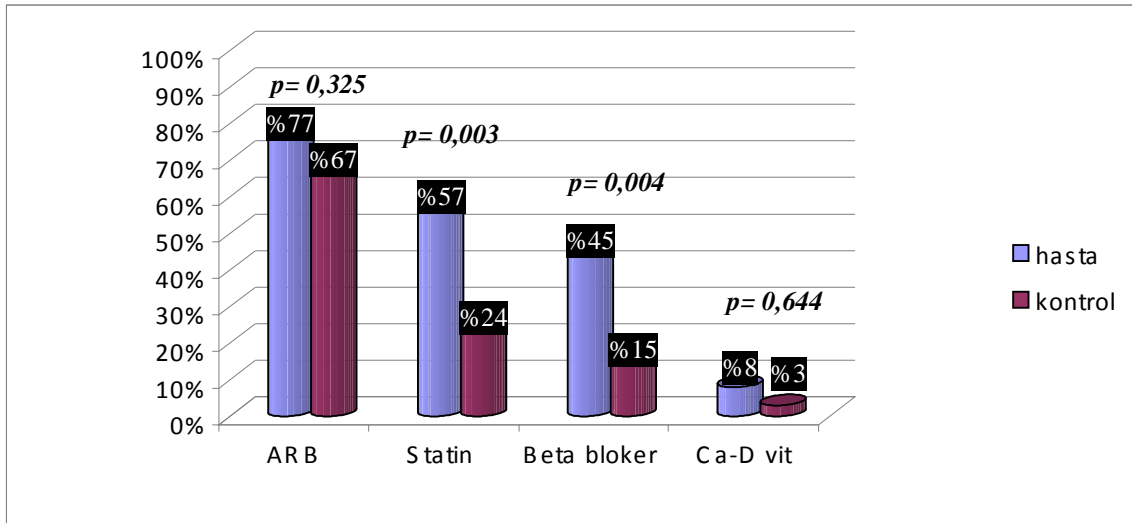


Çalışmaya alınan olgular ateroskleroz risk faktörleri ve dejeneratif aortik kapak etiyopatogeneze etkisi olabilecek ilaç gruplarını mevcut koşullarda kullanımı açısından karşılaştırıldı. Yapılan değerlendirmede mevcut statin kullanımı (  $p=0,003$ ) ve beta bloker alınımları ( $p= 0,004$ ) hasta grubu lehine anlamlı saptandı. Ancak önceki çalışmalarda DAD gelişim süreciyle ilişkisine atıfta bulunan ARB ve Ca-D vitamin preparatlarının mevcut kullanımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının ilaç öyküsü**

İlaç öyküsü	Hasta ( n= 51)	Kontrol ( n=33)	P değeri
ARB (n; %)	39; (% 76,9)	22; (% 66,7)	0,325
Statin (n; %)	29; (% 56,9)	8; (% 24,2)	<b>0,003</b>
Beta bloker (n; %)	23; (% 45,1)	5; (% 15,2)	<b>0,004</b>
Ca-D vit preparatları (n; %)	4; (% 7,8)	1; (% 3,0)	0,644

**Grafik 6: Hasta ve kontrol gruplarında ilaç kullanım oranları (%)**



Çalışmaya dahil edilen olguların laboratuvar verileri incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında hemoglobin değeri hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu.( p=0.003) HDL değeri de anlamlı olarak kontrol grubunda yüksek saptandı (p=0,045). Diğer laboratuvar verileri açısından 2 grup arasında fark gözlenmedi.

**Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar verileri**

	<b>Hasta ( n= 51)</b>	<b>Kontrol ( n=33)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Laboratuvar verileri</b>			
<b>AKŞ (mg/dl) ± SD</b>	114,68 ± 45,29	113,87 ± 39,40	0,933
<b>T Kol (mg/dl) ± SD</b>	174,15 ± 35,92	181,12 ± 38,76	0,407
<b>TG (mg/dl) ± SD</b>	122,39 ± 55,18	119,96 ± 45,86	0, 836
<b>HDL (mg/dl) ± SD</b>	41,37 ± 11,05	46,87 ± 13,34	<b>0,045</b>
<b>LDL (mg/dl) ± SD</b>	108,30 ± 28,01	110,21 ± 32,74	0,777
<b>CRP (mg/l) ± SD</b>	3,65 ± 1,68	3,64 ± 1,72	0,987
<b>Kreatinin (mg/l) ± SD</b>	1,00 ± 0,32	0,89 ± 0,21	0,111
<b>Hb (g/dl) ± SD</b>	12,29 ± 1,74	13,47 ± 1,71	<b>0,003</b>

<b>Trombosit (Ul) ± SD</b>	238,74 ± 74,59	226,06 ± 73,20	0,444
<b>MPV (Fl) ± SD</b>	8,40 ± 1,01	8,62 ± 1,12	0,356
<b>Lökosit (Ul) ± SD</b>	7,58 ± 1,92	7,75 ± 1,74	0,674

Çalışmaya alınan olgular ekokardiyografik olarak bakılan aortik kapak özelliklerine dair diğer parametreler açısından da karşılaştırıldı. Hasta grubunda beklenildiği üzere kontrol grubundan anlamlı farklı bulundu (  $p < 0,001$ ).

**Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının TTE ile aort kapak ilişkili parametreleri**

<b>Aortun TTE Bulguları</b>	<b>Hasta ( n= 51)</b>	<b>Kontrol ( n=33)</b>	<b>P değeri</b>
<b>AVmaks ± SD (m/sn)</b>	2,14 ± 0,39	1,39 ± 0,19	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Lvot maks ± SD (m/sn)</b>	1,27 ± 0,30	1,0 ± 0,22	<b>0,004</b>
<b>Transaortik maks gradiyent ± SD (mmHg)</b>	19,35 ± 7,57	8,54 ± 2,82	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Transaortik mean gradiyent ± SD (mmHg)</b>	10,78 ± 5,28	4,42 ± 1,68	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Aortik kök çapı ± SD (cm)</b>	3,13 ± 0,37	3,13 ± 0,25	0,998

<b>Lvot çapı ± SD (cm)</b>	1,88 ± 0,23	1,85 ± 0,25	0,597
<b>AKA ± SD (cm<sup>2</sup>)</b>	1,71 ± 0,59	2,17 ± 0,61	< 0,001
<b>AVAİ ± SD</b>	0,94 ± 0,31	1,17 ± 0,258	< 0,001

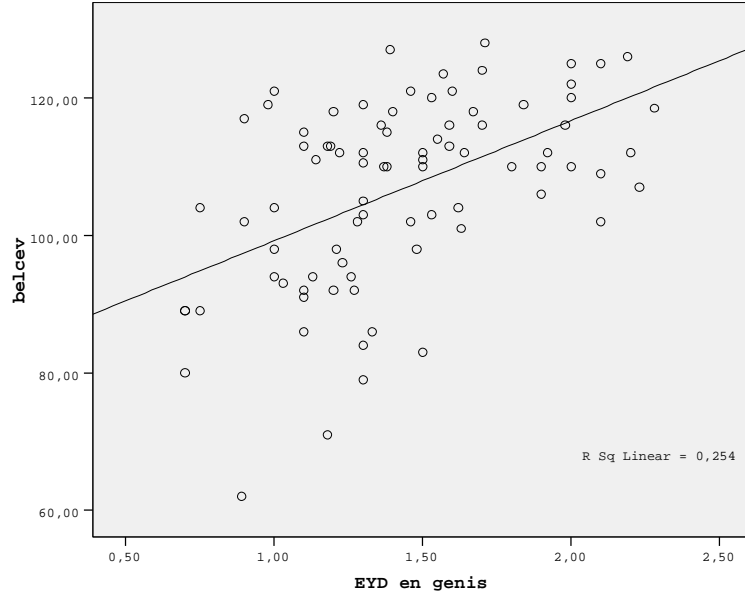
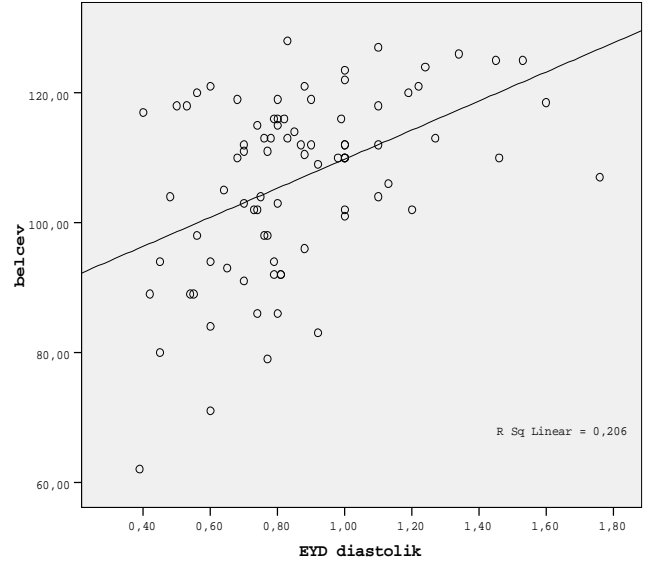
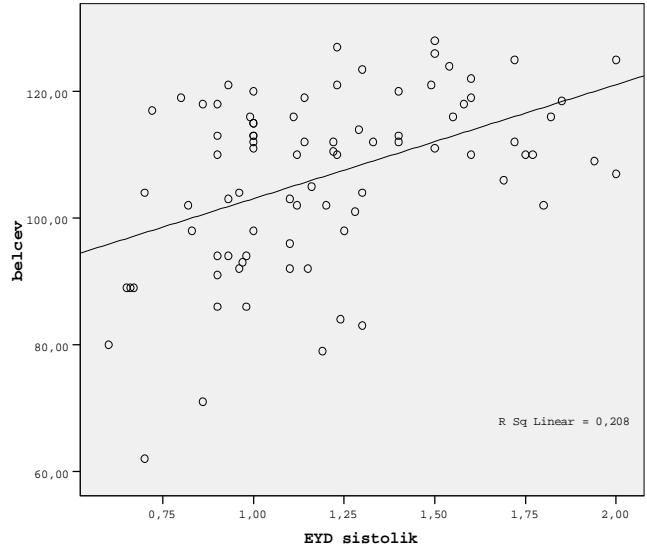
Olguların bel çevresi ölçümleri ile EYDD ve EYDS arasında orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı. Bel çevresi arttıkça EYDD ve EYDS artmaktadır. VKİ ile EYDD ve EYDS arasında bakıldığında bel çevresi ölçümlerine benzer şekilde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon sonucuna varıldı. VKİ arttıkça EYDD ve EYDS artmaktadır. Bel çevresi AV maks ile pozitif korele AVAİ ile negatif korele bulundu. Bel çevresi arttıkça AVAİ anlamlı olarak azalmaktaydı.

Ancak bu çalışma ile EYD ile aterosklerotik risk faktörleri arasında korelasyon bulunamadı.

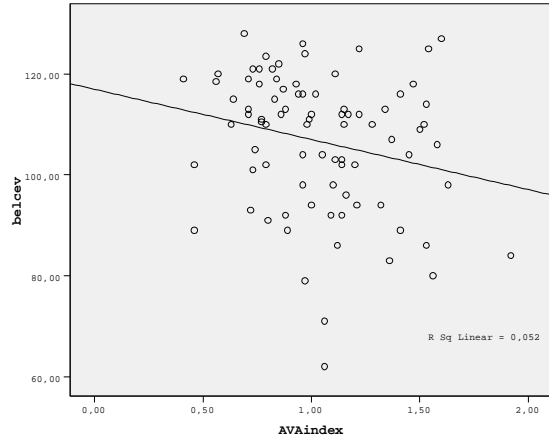
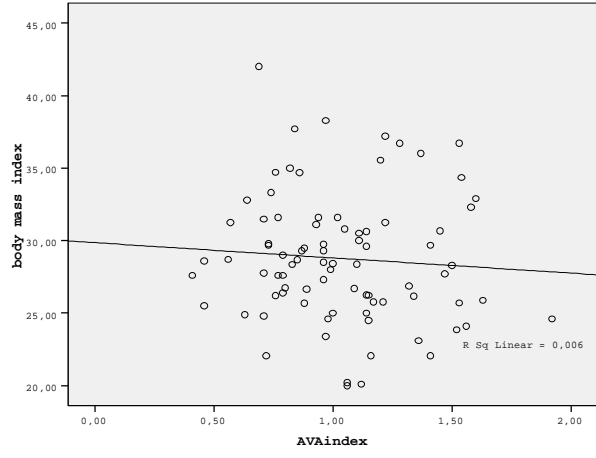
**Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri ile ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyon analizi**

	Bel Çevresi		VKİ		EYDD		EYDS		EYDM		AVmaks	
	P	r	p	R	P	r	p	r	p	R	P	r
<b>VKİ</b>	<0,001	0,649*										
<b>EYDD</b>	<0,001	0,449*	<0,001	0,386*								
<b>EYDS</b>	<0,001	0,447*	<0,001	0,423*	<0,001	0,825*						
<b>EYDM</b>	<0,001	0,508*	<0,001	0,472*	<0,001	0,761*	<0,001	0,884*				
<b>AVmaks</b>	0,031	0,233*	0,796	0,028	0,830	-,023	0,930	-,010	0,727	-,038		
<b>AVAİ</b>	0,012	-,269*	0,295	-,114	0,887	0,016	0,740	0,036	0,525	0,069	<0,001	-,486*

**Grafik 7: Bel çevresi ile EYDS-EYDD-EYD en geniş arasındaki korelasyon analizi**

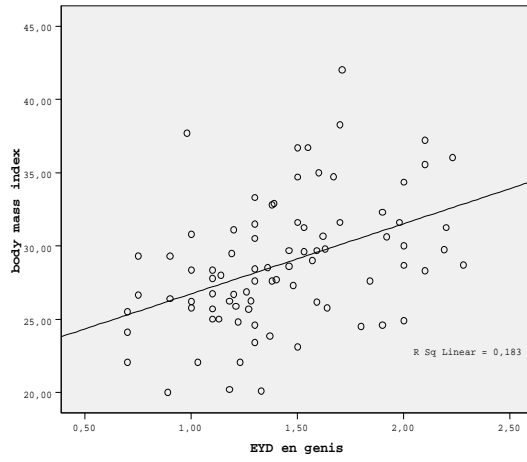
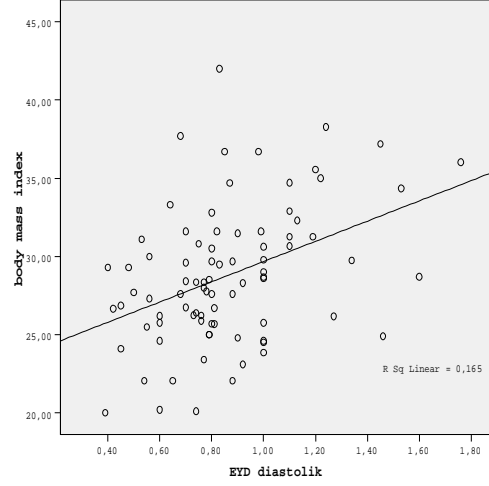
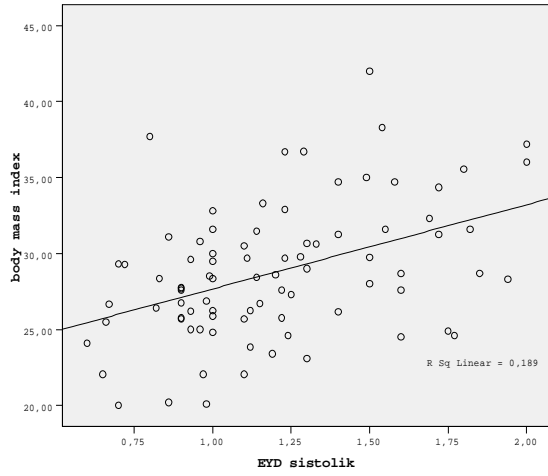


**Grafik 8: AVAİ ile VKİ (BMI) ve bel çevresi arasındaki korelasyon analizi**





**Grafik 9: VKİ ( BMI) ile EYDS-EYDD ve EYD en geniş ölçümleri arasındaki korelasyon analizi**



## 11. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları EYD'nun DAD ile ilgili olabileceği hipotezini desteklememiştir. DAD olan hastalarımızın EYD kalınlığı kontrol grubuna göre farklı bulunmadı. AVAİ ile EYD arasında korelasyon saptanmadı. Ancak AVAİ ile bel çevresi arasında ters bir korelasyon olduğu görüldü. Bel çevresi arttıkça AVAİ'in azaldığı saptandı.

EYD kalınlığı ölçümü rutin ekokardiyografik incelemede bakılan bir yöntem değildir. Ölçüm belki BT, MR gibi görüntüleme yöntemleri ile daha kesin olarak ölçülebilse sonuçlar farklı olabilirdi. Fakat çalışmaya başlamadan önce bakılan araştırmacılar arası ölçüm değişkenliği oldukça tutarlı görünmektedir. Ayrıca EYD ölçümü antropometrik ölçümler ile korele bulunmuştur. Bu bulgular EYD ölçümlerimizin tutarlı ve güvenilir olduğunu göstermektedir.

EYD kalınlığının diğer veriler ile ilişkisi incelendiğinde klinik risk faktörleri ile anlamlı korelasyonu saptanmadı. Sadece antropometrik ölçümlerle orta düzeyde anlamlı korelasyon gösterdiği bulundu. Bu veri bize daha önceki çalışmalarını destekler nitelikte EYD kalınlığının bel çevresi, VKİ, VYA gibi antropometrik ölçümler ile paralellik gösteren bir parametre olduğunu doğrulamıştır. Önceki çalışmalarda idda edilenin aksine EYD'nin ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkisi gösterilememiştir. Çalışmanın temel amacı bu ilişkiyi incelemek değildi. Bu nedenle EYD ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki kurulamamış olabilir.

Çalışmamızın gözlemsel bir çalışma olması nedeniyle sonuçlar ilişkisiz çıkmış olabilir. Prospektif bir çalışma ile sebep sonuç ilişkisi veya aort kapak alanındaki ilerlemenin (bozulmanın ) EYD ile ilişkisi araştırılmalıdır. Yapılacak prospektif çalışma daha uzun süreli ve daha fazla olguyu içerecek şekilde düzenlenebilir. Ayrıca bizim çalışma popülasyonumuza dejenarasyona bağlı hafif- orta şiddette aort darlığı olan hastalar dahil edilmiştir. Ciddi aort darlığı olan hastaların da yapılacak bir çalışmaya dahil edilmesi farklı sonuçlar edinilmesini sağlayabilir.

Ortak risk faktörlerinin aort kapak sklerozu oluşumuna katkısı göz önünde bulundurulup bağımsız olarak değerlendirildiğinde sadece hiperlipidemi varlığının hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Bununla ilintili olacak şekilde statin kullanımı da hasta

grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı. Yine HDL düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak düşük çıktı. Bu durum hasta grubunda statin kullanan hastaların anlamlı olarak daha fazla olması ve kontrol grubundaki hiperlipidemi öyküsü bilinen hastaların serum lipid değerlerinin daha ılımlı veya kontrollü olması ile ilişkilendirilebilir. Hasta grubunda beta bloker kullanımı anlamlı olarak daha fazla bulundu. Statin ve beta bloker kullanım farkının hasta grubundaki olguların %58'inde koroner arter hastalığı varlığıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Kontrol grubunda KAH olan hasta yoktu.

Daha önceki yayınlarda aynı osteogenetik süreçte geliştiğine dair atıfta bulunulan osteoporoz ve dejeneratif aort kapak hastalığı arasında çalışmamızda anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Buna istinaden Ca-D vitamin kullanımının hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

Ayrıca hasta ve kontrol grubundaki hipertansiyon klinik öyküsü açısından anlamlı farklılık görülmedi. Bu durum çalışmadaki hasta grubundaki bireylerin çoğunun kombinasyon şekline antihipertansif ilaç almasına bağlı kan basınç ölçümlerinin düzenli olduğu düşündürdü. Ayrıca daha önceki yayınlarda DAD gelişimini önleyebilirliği açısından incelenmiş olan ARB kullanımı heriki grupta farklı saptanmamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızdaki hastalar ciddi aort darlığına sahip hastalar değildi. Çalışmamız gözlemsel bir çalışma olması nedeniyle hastalar ekokardiyografi ile bir kez değerlendirilmiştir. Aort kapak dejenerasyonunun ilerleyişi ve bu süreçte ARB'lerin etkisi prospektif bir çalışma ile incelenebilir.

Bakılan diğer laboratuvar parametrelerinden sadece hemoglobin değerleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulundu. Bu durumun hasta grubunun ortalama yaş değeri istatistiksel olarak kontrol grubuyla eşlenmiş olmasına karşın hasta grubunun biraz daha yaşlı olması nedeniyle daha fazla anemi görülmesi ile ilişkili olabilir. Ancak yayınlamış makaleler incelendiğinde dejeneratif aort kapağı ile anemi arasında bir ilişki bulunamadı. Metabolik sendrom ile ilişkisi olduğu bilinen HDL dışı lipid ( Tkol, LDL, TG ) değerleri ve AKŞ açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Lipid ve AKŞ sonuçlarının EYD kalınlığı ile ilişki bulunamadı. Bu sonuç önceki yayınlardaki verileri desteklememekle beraber hastaların metabolik kontrolünün iyi olduğunu düşündürdü. Hastaların birçoğu KAH olup zaten statin almakta olan hastalardı. Statin almayan naif hastalarda lipid değerleri ile EYD ilişkisi araştırılırsa sonuç farklı çıkabilir. Ayrıca CRP

düzeyleri de benzer şekilde hasta ve kontrol grupları arasında farklı bulunmadı. CRP ile EYD ilişkisi gösterilemedi. Ancak bu durumun hastanemiz laboratuvarında yüksek duyarlıklı CRP çalışılmıyor olması ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

## 12. SONUÇ

Çalışma popülasyonunu oluştururken başlangıçta 96 kişi planlanmış ancak bu kişilerden 12'sinin hastanemiz laboratuvar verilerine ulaşamadığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya hasta dahil edilmezden önce 20 olgunun EYD ölçümü açısından heriki araştırmacı arasında Interclass Corelation yöntemiyle bakılan korelasyon katsayısı 0,954 saptanmıştır.

Bizim çalışmamızın verilerine ateroskleroza benzer bir süreçte gelişim gösterdiği daha önceki çalışmalarda belirtilmiş olan aort kapak dejenerasyonun göre ateroskleroz gelişimi bağıntılı olduğu varsayılan EYD kalınlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak EYD kalınlığının bel çevresi, VKİ, VYA ölçümü gibi adipoz dokuyu yansıtan antropometrik ölçümlerle anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Bu sonuç rutin olarak ekokardiyografik değerlendirmemizde gözden kaçan bir alan olan EYD kalınlığı ölçümünün diğer antropometrik ölçümlere göre daha kantitatif ve pratik olduğunu düşürmektedir. Bizim çalışmamız gözlemsel nitelikte bir çalışmadır. Bu nedenle ateroskleroz risk belirteci olarak kabul edilen EYD ile ateroskleroz ile ortak etyopatogeneze sahip olduğu düşünülen kalsifik aort darlığı arasındaki ilişkinin prospektif bir çalışma ile değerlendirilmesi EYD kalınlığının aort kapak dejenerasyonu için bir öngördürücü olarak kabul edilebilirliği açısından faydalı olabilir.

### 13. KAYNAKLAR

1. Taguchi R, Takasu J, Itani Y, et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157:203-209.
2. Jin-Won Jeong, Myung Ho Jeong, Kyeong Ho Yun et al. Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Coronary Artery Disease. *Circulation J* 2007 ; 71:536-53
3. Iacobellis G, Ribando MC, Assal F, et al . Epicardial adipose tissue is related to antropometric nd clinical parameters of metabolic syndrome : a new indicator of cardiovascular risk . *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5163-8
4. Moura LM, Maganti K, Puthumana JJ, et al. New understanding about calcific aortic stenosis and opportunities for pharmacologic intervention. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22:572-7.
5. E. Ho and Y. Shimada, Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope, *Dev Biol* 66 (1978), pp. 579–585.
6. P.L. Williams, *The anatomical basis of medicine and surgery, Gray's Anatomy* (38th ed.), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA (1995), p. 1493.
7. A. Wisneski, E.W. Gertz and R.A. Nease et al., Myocardial metabolism of free fatty acids, *J Clin Invest* 79 (1987), pp. 359–366.
8. R.H. Nelson, A. Prasad and A. Lerman et al., Myocardial uptake of circulating triglycerides in non-diabetic patients with heart disease, *Diabetes* 56 :527–530.
9. G. Fesus, G. Dubrovskaja and K. Essin et al., Adiponectin is a novel potent humoral vasodilator, *Acta Physiol* 186 (suppl 650) (2006), pp. OWO2–OWO9
10. Mazurek T. Zhang L. Zalewski A. Mannion JD. Diehl JT. Arafat H. et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003 : 108: 2460-2466
11. Matsuzawa, T. Funahashi and S. Kihara et al., Adiponectin and the metabolic syndrome, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (2004), pp. 29–33.
12. J. Goldstein and R. Scalia, Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 2563–256.

13. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Apr 30;17(4):332-41.
14. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, et al. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2006
15. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6300-2.
16. Rajamannan NM, Otto CM, Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1180-2.
17. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in elderly: an echocardiographic study of random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1997;21: 1220-5.
18. 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.
19. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142-7.
20. Tolstrup K, Roldan CA, Qualls CR, et al. Aortic valve sclerosis, mitral annular calcium, and aortic root sclerosis as markers of atherosclerosis in men. *Am J Cardiol* 2002 ; 89: 1030-1034.
21. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: Different manifestations of same disease ? Insights from a population based study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:827- 834.
22. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522
23. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the elderly lesion of degenerative valvular aortic stenosis, histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844-853.
24. Mohler ER. Are atherosclerotic processes involved in aortic valve calcification? *Lancet* 2000;356:524-525.)

25. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:169-175.
26. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. 2001; 1377- 87.
27. Hurst's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 2002;1065- 109.
28. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol*, 1999; 155: 1- 5.
29. Mayo clinic Cardiology Concise Textbook ,Joseph G. Murphy , MD; Margarer A. Lloyd, MD. 3th Edition. 2005; 687-781
30. Mayo clinic Cardiology review Joseph G. Murphy , MD. The Endothelium Second Edition. 2001; 99-106
31. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J*. 1999; (supp T): T19-T26.
32. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*, 1993; 362: 801- 9.
33. G. Iacobellis, D. Corradi and A.M. Sharma, Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationship with the heart. *Nature clinical practice, Cardiovas Med* 2 (2005), pp. 536–543.
34. G.L. Wheeler, R. Shi and S.R. Beck et al. Pericardial and visceral adipose tissue measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families, *Invest Radiol* 40 (2005), pp. 97–101.
35. M. Sironi, A. Gastaldelli and A. Mari et al., Visceral fat in hypertension: influence of insulin resistance and b-cell function, *Hypertension* 44 (2004), pp. 127–133.
36. K.L. Moore and T.V.N. Persaud, The developing human. Clinically oriented embryology (7th ed.), Saunders, Philadelphia, PA (2003), p. 189.
37. J.M. Marchington, C.A. Mattacks and C.M. Pond, Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties, *Comp Biochem Physiol* 94B (1989), pp. 225–232.

38. J.M. Marchington and C.M. Pond, Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids on vitro, *Int J Obes* 14 (1990), pp. 1013–1022.
39. K.L. McCance and S.E. Huether, *Chambers of the heart, Pathophysiology. The biologic basis for disease in adults and children (4th ed.)*, Mosby, St. Louis, MO (2002), p. 932.
40. J.A. Wisneski, E.W. Gertz and R.A. Nease et al., Myocardial metabolism of free fatty acids, *J Clin Invest* 79 (1987), pp. 359–366.
41. S.R. Baber, W. Deng and J. Rodriguez et al., Vasoactive prostanoids are generated from arachidonic acid by COX-1 and COX-2 in the mouse, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289 (2005), pp. H1476–H1487.
42. M. Gollasch and G. Dubrovskaja, Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone, *Trends Pharmacol Sci* 25 (2004), pp. 647–653 )
43. G.S. Hotamisligil, P. Arner and J.F. Caro et al., Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance, *J Clin Invest* 95 (1995), pp. 2409–2415.
44. S.K. Fried, D.A. Bunkin and A.S. Greenberg, Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid, *J Clin Endocrinol Metab* 83 (1998), pp. 847–850.
45. R. Cencello, J. Tordjman and C. Poitou et al., Adipose tissue macrophages(ATM): omental white adipose tissue(WAT) is more infiltrated than subcutaneous WAT in human obesity, *Diabetes* 55 (Supplement 1) (2006), p. 369).
46. P.A. Kern, M. Saghizadeh and J.M. Ong et al., The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase, *J Clin Invest* 95 (1995), pp. 2111–2119.
47. P.S. Weisberg, D. McCann and M. Desai et al., Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue, *J Clin Invest* 112 (2003), pp. 1796–1808.
48. J.N. Fain, Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the non-fat cells. In: G.



- Litwack, Editor, Interleukins: In Vitamins and Hormones 74 (2006), pp. 443–477  
Vitam Horm.
49. J.N. Fain, A.K. Madan and M.L. Hiler et al., Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans, *Endocrinology* 145 (2004), pp. 2273–2282.
  50. E.E. Kershaw and J.S. Flier, Adipose tissue as an endocrine organ, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 2548–2556.
  51. P. Trayhurn, Endocrine and signalling role of adipose tissue; new perspectives on fat, *Acta Physiol Scand* 184 (2005), pp. 285–293.
  52. K.E. Wellen and G.S. Hotamisligil, Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue, *J Clin Invest* 112 (2003), pp. 1785–1788.
  53. H. Xu, G.T. Barnes and Q. Yang et al., Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance, *J Clin Invest* 112 (2003), pp. 1821–1830.
  54. C.N. Lumeng, J.L. Bodzin and A.R. Saltiel, Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization, *J Clin Invest* (2007), pp. 175–184.
  55. J.M. Bruun, A.S. Lihn and A.K. Madan et al., Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286 (2004), pp. E8–E13.
  56. T. Suganami, I. Nishida and Y. Ogawa, A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. Role of free fatty acids and tumor-necrosis factor- $\alpha$ , *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (2005), pp. 2062–2068.
  57. Y. Yoon and D.W. Losordo, All in the family. VEGF-B joins the ranks of proangiogenic cytokines, *Circ Res* 93 (2004), pp. 87–90.
  58. L.L. Stoll, S.A. Romig-Martin and A.L. Harrelson et al., Isolation and characterization of human epicardial adipocytes: potential role in vascular inflammation, *Exp Biol* 20 (2006), p. 1074.
  59. H.N. Ginsberg, Insulin resistance and cardiovascular disease, *J Clin Invest* 106 (2000), pp. 453–458.

60. H.L. Smith and F.A. Willius, Adiposity of the heart: A clinical study of one hundred and thirty six obese patients, *Ann Intern Med* 52 (1933), pp. 911–931.
61. P. Poirer, T.D. Giles and G.A. Bray et al., Obesity and cardiovascular disease. Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 (2006), pp. 968–976.
62. K.J. Williams and I. Tabas, The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced, *Curr Opin Lipidol* 9 (1998), pp. 471–474.
63. Y. Ishikawa, T. Ishii and N. Asuwa et al., Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segments covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits, *Virchows Arch* 430 (1997), pp. 163–171.
64. T. Ishii, N. Asuwa and S. Masuda et al., The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischemia, *J Pathol* 185 (1998), pp. 4–9.
65. P. Angelini, J.A. Velasco and D. Ott et al., Anomalous coronary artery arising from the opposite sinus: descriptive features and pathophysiologic mechanisms, as documented by intravascular ultrasound, *J Invasive Cardiol* 15 (2003), pp. 507–514.
66. S. Litovsky, J. Henderson and J.A. Tallaj et al., Acute take-off of the right coronary artery with long intra-aortic wall course presenting as chronic coronary ostium occlusion in a patient with end-stage heart failure, *J Heart Lung Transplant* 25 (2006), pp. 740–741.
67. Case records of the Massachusetts General Hospital, *N Engl J Med* 292 (1975), pp. 35–41.
68. E. Okamoto, T. CousH. De Leon et al., Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries, *Circulation* 104 (2001), pp. 2228–2235.
69. R. Taguchi, J. Takasu and I. Itani et al., Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease, *Atherosclerosis* 157 (2001), pp. 203–209.
70. H. Shimokawa, A. Ito and Y. Fukumoto et al., Chronic treatment with IL-1beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo, *J Clin Invest* 97 (1996), pp. 769–776.
71. Z.A. Fayad, V. Fuster and J.T. Fallon et al., Non-invasive in vivo human coronary lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging, *Circulation* 102 (2000), pp. 506–510.

72. P.R. Moreno, K.R. Purushothaman and M. Sirol et al., Neovascularisation in human atherosclerosis, *Circulation* 113 (2006), pp. 2245–2252.
73. R. Virmani, F.D. Kolodgie and A.P. Burke et al., Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture. Angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (2005), pp. 2054–2061.
74. P.R. Moreno and V. Fuster, New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis, *J Am Coll Cardiol* 44 (2004), pp. 2293–2399.
75. M.R. Hayden and S.C. Tyagi, Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atheroscleropathy: a malignant transformation, *Cardiovasc Diabetol* 3 (2004), pp. 1–16.
76. Iacobellis G et al. (2003) Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 11: 304–310.
77. Schejbal V (1989) Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 43: 490–499.
78. G.B. Di Gregorio, A. Yao-Borengasser and N. Rasouli et al., Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 gene expression in human adipose and muscle tissues. Association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone, *Diabetes* 54 (2005), pp. 2305–2313.
79. Wei M et al. (1997) Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans—a 7-year prospective study. *Obes Res* 5: 16–23.
80. Ross R et al. (1994) Sex differences in lean and adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging: anthropometric relationships. *Am J Clin Nutr* 59: 1277–1285.
81. Kamel EG et al. (2000) Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intraabdominal fat in obese men and women. *Obes Res* 8: 36–42.
82. Bonora E et al. (1995) Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism* 44: 1617–1625.

- 83.** Iwao S et al. (2001) Does waist circumference add to the predictive power of the body mass index for coronary risk? *Obes Res* 9: 685–695.
- 84.** Ribeiro-Filho RR et al. (2003) Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res* 11: 1488–1499.
- 85.** Ultrasound measurement of visceral and subcutaneous fat in morbidly obese patients before and after laparoscopic adjustable gastric banding: comparison with computerized tomography and with anthropometric measurements. *Obes Surg* 12: 648–651.
- 86.** Iung B, Baron G, Butchart EG, 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—43.
- 87.** Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis: medical and surgical management in the elderly. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005;7:437—42.
- 88.** Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A., Progression of Aortic Valve Sclerosis to Aortic Stenosis. *The American Journal of Cardiology* Vol. 91 Jan 1, 2003: pp 99-101.
- 89.** Emile R. Mohler III MD., Mechanisms of aortic valve calcification., *The American Journal of Cardiology.*, Vol 94, Issue 11, 1 December 2004, pages 1396-1402.
- 90.** Tezel T. Kalp Kapak Hastalıkları: Nobel Tıp Kitabevleri. 1. Baskı; 2005:115-147.
- 91.** Lindroos M., Kupari M., Valvanne J., Strandberg T., Heikkilä J., Tilvis R., Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* (1994) 15 pp 865-870.
- 92.** S.A. Strickberger, S.P. Schulman and G.M. Hutchins, Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease, *Am J Med* 82 (1987), pp. 953–956.
- 93.** Avakian SD, Annicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M, et al. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin Genet* 2001;60:381—4.
- 94.** Ortlepp JR, Pillich M, Mevissen V, et al. APOE alleles are not associated with calcific aortic stenosis. *Heart* 2006;92:1463—6.
- 95.** Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001;85:635—8.

96. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-7.
97. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270-4.
98. Nordstrom P, Glader CA, Dahlen G, et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J Intern Med* 2003;254:140—6.
99. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Skowasch D, et al. p21WAF1/CIP1 and 14-3-3 sigma gene expression in degenerated aortic valves: a link between cell cycle checkpoints and calcification. *Amino Acids* 2006;31:309—10.
100. S. Palta, A.M. Pai, K.S. Gill and R.G. Pai, New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention, *Circulation* 101 (2000), pp. 2497–2502.
101. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:523—32.
102. Rashidi A, Adler DS, Casscells W, et al. Is it time to prescribe statins to patients with calcified aortic stenosis? *Am Heart J* 2005;150:41—5.
103. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, et al. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:136
104. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med* 2008;40:21—44.
105. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106:2224—30.
106. Caira FC, Stock SR, Gleason TG, et al. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of lowdensity lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1707—12.
107. Rajamannan NM, Edwards WD, Spelsberg TC. Hypercholesterolemic aortic-valve disease. *N Engl J Med* 2003;349:717—8.

108. Peltier M, Trojette F, Sarano ME, et al. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003;91:97—9.
109. 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.
110. 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.
111. Yilmaz MB, Guray U, Korkmaz S, et al. Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression. *Am Heart J* 2004;147:915—8.
112. Helske S, Oksjoki R, Lindstedt KA, et al. Complement system is activated in stenotic aortic valves. *Atherosclerosis* 2008;196:190—200.
113. Anger T, Pohle FK, Kandler L, et al. VAP-1, Eotaxin3 and MIG as potential atherosclerotic triggers of severe calcified and stenotic human aortic valves: effects of statins. *Exp Mol Pathol* 2007;83:435—42.
114. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:843—50.
115. Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, et al. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:463—70.
116. Haurani MJ, Pagano PJ. Adventitial fibroblast reactive oxygen species as autocrine and paracrine mediators of remodeling: bellwether for vascular disease? *Cardiovasc Res* 2007;75:679-89.
117. Watson C, Alp NJ. Role of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:509-31.
118. Ieven MM, Hoymans VY. Involvement of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence. *J Clin Microbiol* 2005;43:19-24.

119. Atar S, Tolstrup K, Cercek B, et al. Chlamydia pneumoniae antibody titers and cardiac calcifications: a cross-sectional serological-echocardiographic correlative study. *Isr Med Assoc J* 2007; 9:517-20.
120. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Pathogenetic role of Chlamydia pneumoniae in calcific aortic stenosis: immunohistochemistry study and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 2003;12:447—53.
121. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, et al. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* 1987;2:875—7.
122. McFalls EO, Archer SL. Rapid progression of aortic stenosis and secondary hyperparathyroidism. *Am Heart J* 1990;120:206—8.
123. Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G, et al. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008;72:245-50)
124. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 107:2181-4.
125. Pohjolainen V, Taskinen P, Soini Y, et al. Noncollagenous bone matrix proteins as a part of calcific aortic valve disease regulation. *Hum Pathol* 2008;39:1695- 701.
126. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, et al. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast- like bone formation. *Circulation* 2005;111:3296-301.
127. Babu AN, Meng X, Zou N, et al. Lipopolysaccharide stimulation of human aortic valve interstitial cells activates inflammation and osteogenesis. *Ann Thorac Surg* 2008;86:71-6.
128. Mallat Z, Tedgui A. Unbalanced RANKL/RANK pathway in aortic valve sclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:17-9.
129. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/ RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *J Am Med Assoc* 2004;292:490-5.
130. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003;4:638-49.

131. Gelosa P, Cimino M, Pignieri A, et al. The role of HMG-CoA reductase inhibition in endothelial dysfunction and inflammation. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:567-77.
132. Werba JP, Tremoli E, Massironi P, et al. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2132-40.
133. Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. *Circulation* 2005;112:I229-34.
134. Osman L, Chester AH, Amrani M, et al. A novel role of extracellular nucleotides in valve calcification: a potential target for atorvastatin. *Circulation* 2006;114:I566-72.
135. Anger T, El-Chafchak J, Habib A, et al. Statins stimulate RGS-regulated ERK 1/2 activation in human calcified and stenotic aortic valves. *Exp Mol Pathol* 2008;85:101-11.
136. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.
137. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554-61.
138. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56
139. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66.
140. Chan KL, Teo K, Tam J, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized trial to assess the effect of cholesterol lowering on the progression of aortic stenosis: the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Am Heart J* 2007;153:925-31.
141. Antonini-Canterin F, Hirsu M, Popescu BA, et al. Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis. *Am J Cardiol* 2008;102:738-42.



- 142.** Antonini-Canterin F, Corrado G, Faggiano P, et al. A medical therapy for aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis? Rationale of the ASSISTstudy (Asymptomatic aortic Sclerosis/Stenosis: Influence of STatins): a large, observational, prospective, multicenter study of the Italian Society of CardiovascularEchography. *J CardiovascMed* 2006;7:464-9.
- 143.** Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mayranpaa M, Werkkala K, Lommi J, Turto H, Kupari M, Kovanen PT. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1859-66.
- 144.** Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1291-5.
- 145.** Helske S, Syvaranta S, Kupari M, et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *Eur Heart J* 2006;27:1495-504.