



BÖLÜM 34

Aort Darlığında Medikal Tedavi

Kıvılcım ÖZDEN¹

GİRİŞ

Semptomatik ciddi aort darlığının klinik olarak prognozu kötüdür. Ciddi aort darlığı tanısı konduğunda tedavisi cerrahi veya transkateter yolla aort kapak replasmanıdır. Ancak semptomlar oluşmadan önceki dönemde aort darlığında sessiz bir bekleme dönemi vardır. Bu süreç moleküler, hücresel ve doku düzeyinde yavaş bir ilerleme ile karakterizedir.

Erişkinlerde en sık görülen aort darlığı kalsifik dejeneratif aort darlığıdır¹. Patogenezinde intima da kuspislerde lipit depolanması, lipit oksidasyonu, inflamatuvar sürecin aktivasyonu ve progresif kapak kalsifikasyonunun kısır döngü şeklinde ilerlemesi yer alır. Plazmada okside LDL düzeyinin yüksekliği, aort kapakta okside LDL birikiminin artmasına, kapak kalınlaşmasına, makrofaj infiltrasyonu ve fibrokalsifikasyona yol açtığı gösterilmiştir^{2,3}. Renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) monosit infiltrasyonuna neden olarak, inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine ve kapak hücrelerinin osteoblastik fenotipe dönüşmesine yol açarak kapağın giderek kalınlaşmasında ve daralmasında rol oynar⁴⁻⁶. Aort kapak darlığının

artışı ile sol ventrikül (LV) afterload artışı, LV remodeling, fibrozis ve diastolik disfonksiyona, ilerleyen zamanda sistolik disfonksiyona yol açar. Aritmi riski de artar. Aort darlığının (AD) patofizyolojisindeki moleküler ve doku düzeyindeki aşamalar medikal tedavide hedeflenmelidir.

AORT DARLIĞINDA KULLANILAN İLAÇLAR

1. Statin:

Ateroskeroz ve aort darlığının patofizyolojik benzerlikleri nedeniyle statin tedavisinin aort darlığındaki ilerlemeyi yavaşlatabileceği düşünülmüştür. Statinler aort darlığında en çok çalışılan ilaç grubu olmuştur. Statin kullanılmasıyla daha yavaş aort kapak kalsifikasyonu pek çok çalışmada gösterilmiştir⁷⁻¹² ancak bazılarında gösterilememiştir¹³⁻¹⁵. Aynı ilişkiler romatizmal kapak ve biyoprotez kapakta da mevcuttur^{16,17}. Orta derece aort darlıklarının (AVA 1,0-1,5 cm²) olduğu bir çalışmada hiperkolesterolemisi olan rosuvastatinle tedavi edilen grupta normal LDL seviyelerinde olup statin tedavisi almayanlara göre aort darlığı progresyonunun daha yavaş ilerlediği görülmüş-

¹ Uzm. Dr. Kıvılcım ÖZDEN, S.B. S.B.Ü. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü drkivilcim@yahoo.com



6. Kalsiyum ve Fosfat Metabolizmasına etkili Tedaviler

Bilgisayarlı Tomografi ile tespit edilen kapak kalsifikasyonu kötü olaylar açısından güçlü bir bağımsız prediktördür. Fosfat ve kalsiyum homeostazı osteogenezis ve osteoklastik aktivitelerle regüle edilir. Düşük yoğunluklu kemik densitesi damarsal kalsifikasyonla ilişkilidir. Kemik densitesini artıran tedavilerin aort kapak kalsifikasyonu önleyebileceği düşünülmüştür. Osteoporosis tedavisinde kullanılan bifosfonat veya kalsitonin tedavisinin bir çalışmada AD ilerlemesini bağımsız olarak yavaşlattığı gösterilmiştir. Ancak osteoporozisi olmayan hastalarda etkinlikleriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir. AD aynı zamanda sekonder paratiroidizm ve renal yetmezlikte bulunan yüksek paratiroid hormon düzeyleriyle ilişkilidir.

Metabolik Sendrom AD ilerlemesine neden olabilecek bir faktör olarak düşünülmektedir. Şimdiye kadar hayat tarzı değişikliklerinin AD ilerlemesinde etkisi tepit edilememiştir.

Varfarin vitamin-K bağımlı osteokalsin ve matrix GLA proteini inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu artırır. Retrospektif çalışmalarda varfarin kullanımı aort ve mitral kapak kalsifikasyonları ile ilişkilidir³⁶.

Matriks gla proteini vitamin K2 bağımlı olduğu için, K2 vitaminin D vitaminiyle birlikte kullanılmasının kemik densitesini artırıcı ve damar kalsifikasyonunu önleyici olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. K2 vitaminin aort kalsifikasyonu oluşmasını engellemesiyle ilgili şu anda devam etmekte olan çalışmalar da mevcuttur. BASIK2 (Bicuspid Aortic Valve Stenosis and the Effect of Vitamin K2 on Calcification Using 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance) biküspit aort kapak bulunan vax> 2,5 m/sn üstünde olana ancak AVR endikasyonu bulunmayan hastalar menaquinon-7 (vitamin K) 360mcg veya plasebo olarak 18 aylık takibe alınıyor ve her 6 ayda bir kontrole çağırılıyor ve kalsifikasyon oluşumu bt veya MR ile takip ediliyor.

Bu çalışmalar sonuçlandığında bize çok yardımcı bilgiler sağlayacaktır.

SONUÇ

Ciddi semptomatik AD tedavisi transkateter veya açık cerrahi ile aort kapak replasmanıdır. Diğer medikal tedavilerin AD ilerlemesini azaltıcı veya prognozu iyileştirici etkileri henüz gösterilememiştir. Aort kalsifikasyonunu önleyici gelecek için umut vadeden çalışmalar halen sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. ung 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;24:1231–1243.
2. Nadra I, Mason JC, Philippidis P et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res*. 2005;96:1248–1256. doi: 10.1161/01.RES.0000171451.88616.c2.
3. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1218–1222.
4. Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT et al. Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1998;83:952–959.
5. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CA et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1623–1629.
6. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med*. 2005;165:858–862. doi: 10.1001/archinte.165.8.858.
7. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW et al.. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1723–1730.
8. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630–634.
9. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001;104:2205–2209.
10. Rosenhek R, Rader F, Loho N et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110:1291–1295. doi:10.1161/01.CIR.0000140723.15274.53.
11. Ardehali R, Leeper NJ, Wilson AM, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality. *J*



- Heart Valve Dis. 2012;21:337–343.
12. Antonini-Canterin F, Popescu BA, Huang G, et al. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis: what is the role of statin treatment? *Ital Heart J*. 2005;6:119–124.
 13. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol*. 2001;88:693–695.
 14. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation*. 2000;101:2497–2502.
 15. 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;49:554–561. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.072.
 16. Antonini-Canterin F, Leibal E, Enache R, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitors delay the progression of rheumatic aortic valve stenosis a long-term echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1874–1879. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.064.
 17. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA et al. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol*. 2003;92:1479–1482.
 18. 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;49:554–561. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.072.
 19. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–1356. doi: 10.1056/NEJMoa0804602.
 20. Teo KK, Corsi DJ, Tam JW et al. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol*. 2011;27:800–808. doi: 10.1016/j.cjca.2011.03.012.
 21. van der Linde D, Yap SC, van Dijk AP et al. Effects of rosuvastatin on progression of stenosis in adult patients with congenital aortic stenosis (PROCAS Trial). *Am J Cardiol*. 2011;108:265–271. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.032.
 22. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S et al. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol*. 2014;113:1378–1382. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.414.
 23. Puri R, Nicholls SJ, Shao M et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1273–1282. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.036.
 24. Monzack EL, Masters KS. A time course investigation of the statin paradox among valvular interstitial cell phenotypes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:H903–H909. doi: 10.1152/ajpheart.00263.2012.
 25. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521–e643.
 26. Garg V, Muth AN, Ransom JF et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437:270–274. doi: 10.1038/nature03940.
 27. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:304–310. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000400.
 28. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:304–310. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.
 29. Smith JG, Luk K, Schulz CA, et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE) Extracoronary Calcium Working Group. Association of low-density lipoprotein cholesterol related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*. 2014;312:1764–1771. doi: 10.1001/jama.2014.13959.
 30. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [published corrections appears in *N Engl J Med*. 2000;342:1376].
 31. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782–788.
 32. Côté N, Couture C, Pibarot P et al. Després JP, Mathieu P. Angiotensin receptor blockers are associated with a lower remodelling score of stenotic aortic valves. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:1172–1179. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02522.x.
 33. Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1262–1272. doi: 10.1111/eci.12169.
 34. Claveau D, Piha-Gossack A, Friedland SN et al. Complications associated with nitrate use in patients presenting with acute pulmonary edema and concomitant moderate or severe aortic stenosis. *Ann Emerg Med*. 2015;66:355–362.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.03.027.
 35. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1202–1213. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.066.
 36. Lerner RG, Aronow WS, Sekhri A, et al. Warfarin use and the risk of valvular calcification. *J Thromb Haemost*. 2009;7:2023–2027. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03630.x.