

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



AORT DARLIĞI HASTALARINDA EDİNSEL KOAGÜLOPATİ
İNCELENMESİ

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Miraç TONYALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Aytaç ÖNCÜL

İSTANBUL

2025

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



AORT DARLIĞI HASTALARINDA EDİNSEL KOAGÜLOPATİ
İNCELENMESİ

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Miraç TONYALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Aytaç ÖNCÜL

İSTANBUL

2025

**Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiřtir.**

Proje numarası:40664

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi ve asistanlık eğitim sürecimde olduğu gibi tezimin de tüm süreçlerinde tecrübelerini, yol göstericiliğini, desteğini ve güvenini benden esirgmeden yanımda olan hiçbir zaman eksikliğini hissettirmeyen çok değerli tez danışmanı hocam Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aytaç Öncül'e;

Bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak tez sürecimde yardımlarını hiçbir zaman esirgmeden benimle birebir ilgelenen yardımcı tez danışmanım değerli Doç. Dr Derya Baykız'a;

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca tecrübelerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum şu an emekli olan hocalarım Prof. Dr. Sabahattin Umman'a, Prof. Dr. Zehra Buğra'ya, Prof. Dr. Kamil Adalet'e, Prof. Dr. Murat Sezer'e;

Kardiyoloji Anabilim dalında görev yapmakta olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Berrin Umman'a, Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu'na, Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge'ye, Prof. Dr. Cafer Zorkun'a, Prof. Dr. Ali Elitok'a, Doç. Dr. Samim Emet'e, Doç. Dr. Pelin Karaca Özer'e Dr. Öğr. Üyesi Ekrem Bilal Karaayvaz'a, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Aydoğan'a

Tezimin istatistik sürecinde yapmış olduğu çok kıymetli yardım ve destekler için Dr. Elif Ayduk Gövdeli'ye

Asistanlık sürecimde beraber çalıştığım ve tecrübelerinden yararlandığım eğitim sürecimde katkıları olan Dr. Erdem Çevik'e, Dr. Hüseyin Orta'ya, Dr. İlyas Kavak'a, Dr. Mücahit Taşdemir'e, Dr. Aslı Nalbant'a, Dr. Zeynep Gizem Demirtakan'a, Dr. Mustafa Lütfi Yavuz'a

Asistanlık süresince dostluğunu ve desteğini eksik etmeyen değerli meslektaşım Dr. Damla Durmuş Günbatar'a;

Asistanlık sürecimdeki değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Bezirgen Ballyyev'e, Dr. Begüm Demir'e, Dr. Batuhan Bayraktar'a, Dr. Emre Yalçın'a, Dr. Fahriye İsmayilova'ya, Dr. Yunus Emre Deniz'e, Dr. Hakan Gedik'e, Dr. Bektaş Hamamcı'ya, Dr. Mehmet Kemal Sabırlı'ya, Dr. Rümeyza Altınkaynak'a, Dr. Selen Banak'a, Dr. Can Zara'ya Dr. Feyza Bilici'ye Dr. Elif İşlek'e Dr. Arzu Kürklü'ye, Dr. Didar Erkan'a, Dr. İdil Gökhan'a, Dr. Aslı Şahin'e Dr. Süleyman Polat'a, Dr. Remzi Mücahit Yılmaz'a

Birlikte çalıştığım ve çalışmaya devam ettiğim tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize;

Hayatım boyunca bir an bile eksiltmeden sevgilerini, desteklerini ve güvenlerini sürdüren babam Hacı Tonyalı'ya, annem Selma Tonyalı'ya ve kız kardeşim Elif Büşra Saka'ya

Hayatımı güzelleştiren, sevgisini her zaman hissettiren ve desteğini her daim gösteren zor anlarımı kolaylaştıran sevgili eşim Yaren Nur Beloğlu Tonyalı'ya sonsuz teşekkürlerimle

Dr. Miraç Tonyalı



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
I. ÖZET	1
ABSTRACT	3
II. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
III. GENEL BİLGİLER.....	6
A. AORT DARLIĞI.....	6
A.1. Tanım, etiyoloji, epidemiyoloji.....	6
A.2. Fiziopatoloji.....	7
A.3. Klinik seyir ve semptomlar	10
A.4. Tanı.....	11
A.4.1. Fizik muayene.....	11
A.4.2. Elektrokardiyografi(EKG)	12
A.4.3. Röntgenografi(X-RAY)	13
A.4.4. Ekokardiyografi(EKO)	13
A.4.5. Egzersiz Testi.....	16
A.4.6. Bilgisayar Tomografi.....	16
A.4.7. Laboratuvar parametreleri.....	17
A.5. Aort darlığı sınıflandırması.....	17
A.6. Aort darlığında tedavi.....	19
A.6.1. Aort darlığında medikal tedavi.....	19

A.6.2. Aort darlığında perkütan (TAVI) ve cerrahi (SAVR) tedavi.....	19
B. EDİNSEL KOAGÜLOPATİ.....	22
B.1. Koagülasyon mekanizması.....	22
B.2. Edinsel koagülopatinin tanımı, önemi, sınıflandırılması.....	22
B.3. Edinsel koagülopati ve von Willebrand faktör.....	23
B.3.1. Normal pıhtılaşma sürecinde vWF'nin işlevi.....	23
B.3.2. vWF'nin eksiklik veya işlev bozukluğunun edinsel koagülopati üzerindeki etkisi.....	24
B.3.3. Edinsel von Willebrand hastalığı.....	24
B.3.4. vWF seviyelerini etkileyen faktörler.....	24
C. AORT DARLIĞINDA KOAGÜLOPATİ.....	25
C.1. Aort darlığında koagülopati mekanizması	25
C.2. Aort darlığında koagülopati bulguları.....	25
C.3. Heyde sendromu.....	25
IV. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
V. BULGULAR.....	28
VI. TARTIŞMA.....	39
VII. SONUÇLAR.....	45
VIII. KAYNAKLAR.....	46
IX. ÖZGEÇMİŞ.....	51

KISALTMALAR

ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği

AD: Aort darlığı

ADAMTS-13: A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13

AF: Atriyal fibrilasyon

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

AVA: Aort kapak alanı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CW: Continuous-wave

DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

DM: Diyabetes Mellitüs

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

fVIII: Faktör 8

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GLS: Global longitudinal strain

HT: Hipertansiyon

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

IVS: Interventriküler septum

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

KTO: Kardiyotorasik oran

LA: Sol atriyum

LDH: Laktat dehidrogenaz

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVEDD: Sol ventrikül end-diyastolik çap

LVESD: Sol ventrikül end-sistolik çap

LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu

NYHA: New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association)

PT: Protrombin zamanı

PW: Posterior duvar

RV: Sağ ventrikül

SAVR: Surgical aortic valve replacement

SPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı

SVİ: Stroke volüm index

SVO: Serebrovasküler olay

TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation

TEE: Transözofageal ekokardiyografi

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

vWF: Von Willebrand faktörü

vWFag: Von Willebrand faktörü antijeni

vWFac: vWF aktivitesi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Grupların demografik, klinik özelliklerinin incelenmesi

Tablo 2: Grupların semptom varlığı açısından değerlendirilmesi

Tablo 3: Gruplar arasında ekokardiyografik parametrelerinin incelenmesi

Tablo 4: Grupların laboratuvar parametrelerinin incelenmesi

Tablo 5: Aort kapak değerlendirmesine yönelik ekokardiyografik parametrelerinin incelenmesi

Tablo 6: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının AD hasta grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Tablo 7: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının hafif, orta, ciddi AD hasta alt grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Tablo 8: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının etiyojije göre oluşturulan alt gruplarda karşılaştırılması

Tablo 9: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının kalsifik-dejeneratif, biküspid ve romatizmal AD hasta alt gruplarında karşılaştırılması

Tablo10: Hastaların kanama lokalizasyonu

Tablo 11: Tespit edilen kanama etiyojileri

Tablo 12: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının kanama öyküsü olmayan, kanama öyküsü olan AD hastalarında karşılaştırılması

Tablo 13: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının hemoglobin değerine göre oluşturulan alt gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 14: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının antitrombotik kullanımına göre alt gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 15: LDH düzeyi >240 U/L olan AD hastalarının vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin, vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının kontrol grubuyla istatistiksel kıyaslanması

Tablo 16: Univariate Cox regresyon analizi (sonlanım noktası primer sonlanım)

Tablo 17: Multivariate Cox regresyon analizi (sonlanım noktası primer sonlanım)

Tablo 18: ROC eğri analizine göre primer sonlanımı öngördüren parametreler

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: vWFac/vWFag oranının hafif, orta, ciddi AD alt grupları arasında incelenmesi

Şekil 2: vWFac/vWFag oranının kanama olan ve olmayan AD hastalarında incelenmesi

Şekil3: ROC eğri analizine göre vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag, fVIII/vWFag oranlarının primer sonlanımı ön görmede sensitivite ve spesifiteleri

Şekil 4: vWFag Düzeyinin primer sonlanım ile ilişkisi

Şekil 5: Faktör 8 Düzeyinin primer sonlanım ile ilişkisi

I. ÖZET

Amaç: Aort darlığı (AD), prevalansı giderek artan ve yüksek morbidite ile ilişkilendirilen önemli bir kardiyovasküler hastalıktır. AD hastaları sıklıkla yaşlı ve kırılabilir bireylerdir. Bu hasta grubunda, şiddetinden bağımsız olarak kanamalar, klinik yönetimde önemli bir sorun teşkil etmektedir. AD hastalarında saptanan edinsel koagülopati, von Willebrand faktör (vWF) düzeyi ve aktivitesindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiş olup edinsel Tip 2A von Willebrand hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Bu çalışmada, vWF antijen düzeyi, vWF aktivitesi, Faktör 8 düzeyi ve vWF aktivite/antijen oranının AD'nin ciddiyeti, etiyojisi ve kanama diyatezi ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, elde edilen bulgular doğrultusunda edinsel koagülopatinin altta yatan fizyopatolojisine yönelik yeni veriler sunulması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kliniğimizde prospektif gözlemsel tasarımda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, ekokardiyografik olarak aort darlığı tanısı almış 48 hasta ile 30 kontrol grubu katılımcısı olmak üzere toplam 78 kişi dâhil edilmiştir. Tüm katılımcıların demografik verileri, ekokardiyografi bulguları, vWF antijen düzeyi(vWFag), vWF aktivitesi(vWFac), Faktör 8 düzeyi, vWFac/vWFag ve Faktör8/vWFag oranları değerlendirilmiştir. Aort darlığı hastaları ve kontrol grubu karşılaştırılmasına ek olarak AD ciddiyeti, etiyojisi ve kanama öyküsü varlığına göre hastalar alt gruplara ayrılarak alt grup analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması aort darlığı grubunda $68,75 \pm 14$ yıl, kontrol grubunda $59,73 \pm 11,8$ yıl olmakla aort darlığı grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre yüksekti($p < 0,05$). Cinsiyet ve HT, DM, KAH haricindeki diğer komorbideteler açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir ($p > 0,05$).

Aort darlığı grubunda vWFag düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). vWFac/vWFag oranı aort darlığı grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin anlamlı düşük saptandı ($p < 0,001$). WFac, Faktör 8 düzeyi ve fVIII/vWFag oranı bakımından AD ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Darlık ciddiyetine göre oluşturulan alt grupların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında; hafif AD ve ciddi AD grubunda vWFac/vWFag oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,001$). vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeyleri ve fVIII/vWFag oranı

karşılaştırılmasında ise tüm gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). vWFac/vWFag oranı kalsifik ve non-kalsifik aort darlığı gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$). Ayrıca, vWFag düzeyi aort darlığı etiyojisinden bağımsız olarak tüm alt gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). vWFag düzeyi kanama öyküsü olan AD hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0,05$). Kanama öyküsü olmayan aort darlığı hastalarında vWFac düzeyi; kanama öyküsü olan aort darlığı hastalarına ve kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p<0,05$). vWFac/vWFag oranı, kanama öyküsü olmayan AD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Ancak kanama öyküsü olan AD hastaları ve kontrol grubu arasında vWFag haricindeki diğer parametrelerde fark görülmedi.

Primer sonlanımın kanama ve mortalitenin ortak birleşimi olarak belirlenmiş olup , vWF antijeninin $>121,7$ olmasının %73,33 sensitivite ve %60,32 spesifisite ile, Faktör 8 değerinin ise $>136,7$ olmasının %73,33 sensitivite ve %60,32 spesifisite ile primer sonlanımı ön gördürdüğü saptandı.

Sonuç: Koagülasyon parametrelerinde gruplar arasındaki farklılıklara rağmen elde edilen sonuçlar tip 2A von Willebrand hastalığı ile uyumlu değildir. Von Willebrand faktör düzeyi ve aktivitesini etkileyebilecek birçok nedenden dolayı anormal test sonuçlarının görülebileceği unutulmamalıdır. Klinisyenlerin AD hastalarında kanamayı değerlendirirken laboratuvar parametreleri kadar komorbid durumları ve risk faktörlerini de göz önünde bulundurması gerekmektedir. Ayrıca vWFag ve Faktör 8 düzeylerinin yalnızca kanama açısından değil prognoz açısından da önem taşıdığı gösterilmiştir bu sebeple rutin klinik pratike kullanımlarının artırılması yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kalp kapak hastalığı, aort darlığı, edinsel koagülopati, von Willebrand faktör

I. ABSTRACT

Aim: Aortic stenosis (AS) is a significant cardiovascular disease with increasing prevalence and high morbidity. AS patients are often elderly and frail, and bleeding complications, regardless of severity, pose a critical challenge in clinical management. Acquired coagulopathy observed in AS patients has been associated with alterations in von Willebrand factor (vWF) levels and activity, described as acquired Type 2A von Willebrand disease.

This study aimed to investigate the relationship between vWF antigen level, vWF activity, Factor VIII level, and the vWF activity/antigen ratio with AS severity, etiology, and bleeding diathesis. Additionally, we sought to provide novel insights into the underlying pathophysiology of acquired coagulopathy.

Materials and Methods: This prospective observational study was conducted in our clinic. A total of 78 participants, including 48 patients diagnosed with aortic stenosis via echocardiography and 30 control group participants, were enrolled. The demographic data, echocardiographic findings, vWF antigen levels (vWFag), vWF activity (vWFac), Factor 8 levels, vWFac/vWFag, and Factor 8/vWFag ratios of all participants were evaluated. In addition to the comparison between AS patients and the control group, subgroup analyses were performed by stratifying patients based on AS severity, etiology, and the presence of a bleeding history.

Results: The mean age was 68.75 ± 14 years in the aortic stenosis group and 59.73 ± 11.8 years in the control group, and the mean age was higher in the aortic stenosis group than in the control group ($p < 0.05$). There was no difference between the groups in terms of gender and comorbidities other than HT, DM and CAD ($p > 0.05$).

The vWFag level was significantly higher in the aortic stenosis group compared to the control group ($p < 0.05$). vWFac/vWFag ratio was significantly lower in the aortic stenosis group compared to the control group ($p < 0.001$). No significant difference was observed between AD and control groups in terms of WF:ac, Factor 8 level and fVIII/vWFag ratio ($p > 0.05$). In the comparison of the subgroups formed according to the severity of stenosis with the control group; vWFac/vWFag ratio was found to be significantly lower in the mild AD and severe AD groups compared to the control group ($p < 0.001$). In the comparison of vWFag, vWFac, Factor VIII levels and fVIII/vWFag ratio, no significant difference was observed between all groups ($p > 0.05$). vWFac/vWFag ratio was significantly lower in calcific and non-calcific aortic

stenosis groups compared to the control group ($p < 0.001$). In addition, vWFag level was significantly higher in all subgroups compared to the control group regardless of aortic stenosis etiology ($p < 0.05$). vWFag level was higher in AD patients with a history of bleeding compared to the control group ($p < 0.05$). The vWF:ac level was lower in aortic stenosis patients without a history of bleeding compared to aortic stenosis patients with a history of bleeding and the control group ($p < 0.05$). vWFac/vWFag ratio was significantly lower in AD patients without a history of bleeding compared to the control group ($p < 0.05$). However, there was no difference between AD patients with bleeding history and the control group in other parameters except for vWFag.

The primary outcome was determined to be the joint combination of bleeding and mortality. A vWF antigen value > 121.7 was found to predict the primary outcome with a sensitivity of 73.33% and a specificity of 60.32%, and a Factor 8 value > 136.7 was found to predict the primary outcome with a sensitivity of 73.33% and a specificity of 60.32%.

Conclusion: Despite the differences in coagulation parameters between the groups, the results obtained are not compatible with type 2A von Willebrand disease. It should be kept in mind that abnormal test results may be seen due to many reasons that may affect von Willebrand factor level and activity. Clinicians should consider comorbid conditions and risk factors as well as laboratory parameters when evaluating bleeding in AD patients. In addition, vWFag and Factor 8 levels have been shown to be important not only in terms of bleeding but also in terms of prognosis, so it would be useful to increase their use in routine clinical practice.

Keywords: Heart valve disease, aortic stenosis, acquired coagulopathy, von Willebrand factor

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar içerisinde koroner arter hastalığı ve arteriyal hipertansiyondan sonra en sık görülen kalp kapak hastalıklarıdır, bu hastalık grubunun içerisinde de en sık görülen aort darlığıdır (1). Yapılan çalışmalarda 65 yaş ve üzerinde aort darlığının görülme sıklığı %1 ila %2 arasında bulunmuştur. Yaşla birlikte bu sıklık artmaktadır. Nüfusun yaşlanması ile aort darlığı sıklığının önümüzdeki dekatlarda iki ila üç kat arasında artacağı tahmin edilmektedir (2).

Aort darlığı (AD), aort kapağının daralması sonucu sol ventrikülden çıkan kan akışının engellendiği bir kalp kapak hastalığıdır. AD'nin en yaygın nedenleri arasında dejeneratif kalsifikasyon, konjenital biküspit aort kapağı ve romatizmal kalp hastalığı yer alır. Gelişmiş ülkelerde, yaşlı nüfus oranının giderek artması ve romatizmal kalp kapak hastalığının artan farkındalık sayesinde erken tanı ve tedaviler ile önlenmesi AD etiyolojik dağılımını değiştirmiştir (3).

AD'nin ana semptomları azalmış fonksiyonel kapasite, yorgunluk, efor dispnesi, angina ve senkoptur (4). Ayrıca AD hastalarında anjiodisplazi ve diğer vasküler malformasyonların ve kanama bozukluklarının da meydana geldiği gösterilmiştir. Kanamaların sıklıkla gastrointestinal sistemden ve burun mukozasından olduğu bildirilmiştir. Vasküler malformasyonların ve kanama diyatezinin fizyopatolojisine yönelik en yaygın açıklama, *shear stresin* uyardığı trombosit agregasyonunun ve proteolitik alt ünite fragmanlarının artması sonucu von Willebrand faktörün yüksek molekül ağırlıklı multimerlerinde azalmadır (5).

Aort darlığının ciddiyetinin artmasıyla bu edinsel koagülopatinin korele olduğu düşünülmektedir. Hâlihazırda koagülopatinin fizyopatolojisine ilişkin literatürde yeterli sayıda ve birbiriyle tutarlı sonuçları olan çalışma olmamakla ülkemizde de bu konuyla ilgili örnek çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, kliniğimizde takip edilen AD hastaları ve kontrol grubundaki katılımcılarda von Willebrand faktör düzeyi, von Willebrand faktör aktivitesi ve Faktör 8 düzeylerini karşılaştırmak ve bu parametrelerin AD'nin ciddiyeti, etiyolojisi ve kanama diyatezi ile olan ilişkisini analiz etmektir. Elde edilen bulgular doğrultusunda edinsel koagülopatinin altta yatan fizyopatolojisine dair yeni veriler sunulması amaçlanmıştır.

III. GENEL BİLGİLER

A. AORT DARLIĞI

A.1. TANIM, ETİYOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ

Aort kapak darlığı, normalde 3-4 cm² olan kapak alanında azalmanın sonucu sistol sırasında sol ventrikülden aortaya olan kan akışının kısıtlanmasıyla karakterize ilerleyici bir kalp kapak hastalığıdır (6). AD seyri genellikle yavaş olmakla semptomlar ortaya çıktığında hastalık ilerlemiş durumdadır (7).

AD etiyojisi, farklı patolojik süreçlerin sonucu olarak ortaya çıkan hastalığın gelişim mekanizmasını ve klinik seyrini etkileyen özelliklere sahip çeşitli alt tiplerle karakterize edilir. Etiyolojik faktörlerin anlaşılması, AD'nin fizyopatolojisini kavramak ve uygun tedavi seçeneklerini belirleyebilmek adına önem taşır.

AD etiyojisi çeşitli olmakla en yaygın etiyolojik faktör yaşlanma süreciyle birlikte aort kapağının dejeneratif kalsifikasyonudur. En sık görülen kardiyak anomalilerden olan konjenital biküspit aort kapak bir diğer önemli etiyolojik faktördür. Bu iki önemli faktörün dışında, romatizmal ateş gibi inflamatuvar hastalıklar da aort kapak darlığının etiyojisinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli yer tutar. Daha nadiren bildirilen radyoterapi ve enfeksiyonlar da aort kapak darlığına yol açan nedenler arasındadır (8).

Kalsifik aort darlığı, AD'nin en yaygın formu olup, ileri yaşlarda daha sık görülür. Bu durum, yaşlanma süreciyle ilişkili olarak aort kapakçıklarının kalsifikasyonu ve sertleşmesi sonucu ortaya çıkar. Kalsifikasyon, kapak küspislerinin esnekliğini kaybetmesine ve hareket kabiliyetinin azalmasına neden olur, bu da kapak açıklığının daralmasına yol açar. Bu süreç, kronik inflamasyon, lipit birikimi ve kalsiyum depozit birikiminin bir birleşimi olarak kabul edilir. Bununla birlikte ateroskleroz için risk faktörlerinden erkek cinsiyet, sigara içimi ve LDL kolesterol yüksekliğinin kalsifik AD içinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9). Aort kapakta kalsifik değişiklikler, dünyada 65 yaş üstü bireylerin %2 ila %7'sinde görülür ve sıklığı yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte yükselme eğilimindedir (10).

Biküspit aort kapağı, aort kapağın normalde üç küspisten oluşması gerekirken iki küspisten oluşmasıdır. Bu anomali, aort kapakta zamanla darlık gelişimine neden olabilecek hemodinamik değişikliklere yol açar. Biküspit AD, genç yaşlarda klinik olarak belirginleşir ve sıklıkla ilerleyici bir seyir izler. Kalıtsal faktörlerle ilişkili olmakla biküspit aort kapak

toplumda yaklaşık %1 ila %2 oranında görülür. AD neden olabileceğinden kardiyovasküler risk taşıyan bireylerde daha yakından izlenmelidir. Erkeklerde kadınlara kıyasla üç kat daha sık bildirilmiştir. Ayrıca biküspit aort kapak tanılı insanların birinci derece yakınlarında görülme oranı %9 olarak bildirilmiştir (11).

Romatizmal AD, romatizmal ateşin bir komplikasyonu olarak gelişen bir kapak hastalığıdır. Romatizmal ateş, “Streptococcus pyogenes” tarafından tetiklenen bir otoimmün reaksiyon ile kalp kapaklarının komissürlerinin ve küspislerinin kronik inflamasyonuna neden olur. Kapak halkasının ve küspislerin vaskülarizasyonu, kapak küspislerinin fibrotik ve kalınlaşmış hale gelmesi ve küspislerin yapışması ile kapak açıklığı daralır. Kalsifik nodüller kapakçıkların her iki tarafında da gelişir ve kapak açıklığı giderek küçük, yuvarlak veya üçgen bir görünüm alır. Genellikle romatizmal kapak hastalığında darlık ve yetersizlik beraber izlenir. Romatizmal AD'li hastaların çoğunluğunda mitral kapakta da tutulum görülür. Romatizmal AD gelişmekte olan ülkelerde yaygındır. Dünya nüfusunda yaklaşık 33 milyon kişinin romatizmal kalp kapak hastalığı ile yaşadığı tahmin edilmektedir (12).

AD dünya genelinde özellikle yaşlı popülasyonda sık görülmektedir. Erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görüldüğü bildirilmiş olmakla bu durum cinsiyetin de hastalığın görülme sıklığında rol oynayabileceğini ve risk faktörleri içerisinde yer alabileceğini düşündürmektedir (13).

A.2. FİZYOPATOLOJİ

AD, aort kapak açıklığının azalması ile LVOT(Sol ventrikül çıkış yolu) obstrüksiyonuna neden olan ciddi bir kardiyovasküler hastalıktır. Fizyopatolojik süreç hemodinamik değişiklikler, ventriküler remodeling ve miyokardiyal hasar olmak üzere çeşitli mekanizmalardan oluşmaktadır.

AD'de fizyopatolojik süreçte hemodinamide görülen en belirgin değişiklik daralmış aort kapak nedeniyle sol ventrikülden aorta kan akışının engellenmesi sonucu ventrikül içi basıncın belirgin artmasıdır.

Aort kapağındaki daralma, sistol sırasında ventrikülün daha yüksek bir basınç oluşturmasına ve sonuç olarak kalbin kanı aorta pompalamak için daha fazla kasılmasına yol açar. Bu durum zamanla sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Ventriküler hipertrofi, miyokardiyal hücrelerin büyümesi ve hücreler arası matriksin artması sonucu meydana gelir ve

ventrikül duvarının kalınlaşmasıyla sonuçlanır. Bu duruma ek olarak sistemik ve pulmoner vasküler yapılarda da değişiklikler görülebilir (14).

Kardiyak hipertrofi, devam eden artmış sol ventrikül içi basınç ve kardiyovasküler stres ile büyüme faktörlerinin, vazoaaktif hormonların ve renin-anjiyotensin gibi mediatörlerin salgılanmasıyla pre-hipertrofik, pro-fibrotik ve pro-inflamatuar bir sürecin sonucudur. Fibrotik yeniden şekillenme sürecinde merkezi rol oynayan kardiyak fibroblastlar ve endotel hücrelerine bağışıklık sistemi hücreleri katkıda bulunur. Fizyolojik hipertrofidan farklı olarak bu patolojik hipertrofi sürecinin önemli bir moleküler özelliği ise fetal gen ekspresyonunun sonucu olarak salgılanan atriyal ve B-tipi natriüretik peptit ve α -iskelet aktin ekspresyonunun artması ile karakterize stress programı indüksiyonunun görülmesidir (15).

Ventriküler remodeling, AD fizyopatolojisinde bir diğer önemli değişiklik olup kalbin iş yüküne karşı adaptasyon sürecinin sonucudur. Sol ventriküler remodelling, konsantrik veya eksantrik hipertrofi şeklinde olabilir. Bu süreçte miyokardiyal hücrelerin boyutunda artış görülürken sayısında artış izlenmez. Sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal yeniden şekillenme, AD hastalarında kalp yetmezliğinin gelişiminde kritik rol oynar.

AD'de görülen fizyopatolojik mekanizmaların bir diğeri artan miyokardiyal oksijen talebi ve azalmış koroner perfüzyon sonucunda görülen miyokardiyal iskemidir. Hipertrofik ventrikülün oksijen tüketimi, sistolik basıncın artması ve ejeksiyon süresinin uzamasıyla artmıştır. Buna karşılık artmış sol ventrikül diastol sonu basınç ve diastol süresinin kısalması nedeniyle koroner perfüzyon ve miyokardiyal kan akışı azalır. Hipertrofik miyokardiyal segmentlerde azalmış kapiller yoğunluğu ve endotel hücre kaybı da mikrovasküler dolaşımın bozulması ve perfüzyonun azalmasının bir diğer nedenidir. Bunun sonucunda, özellikle egzersiz sırasında olmakla oksijen talebinin arttığı durumlarda angina pectoris görülür. Miyokardiyal iskemi süreci kardiyomiyosit hasarına ve fibroze yol açarak ventriküler fonksiyonun bozulmasına neden olur (16).

AD'de kronik basınç yüküne maruz kalan sol ventrikülde interstisyel fibrozis gelişir. Fibrozis, kollajen birikimi ve miyokardiyal hücreler arasındaki matriksin artması sonucudur. Fibrozisin biyolojik mekanizmasında fibroblastlar temel rol oynar. Kardiyak endotel hücreleri ve miyofibroblast benzeri hücreler de süreçte yer alan diğer hücresel elemanlardır. Bağışıklık sistemi hücrelerinden olan mast hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar da TNF- α , IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerle inflamasyona aracılık ederken TGF- β salınımı ile fibrozisi artırır. Bu patolojik süreç fibrotik skar oluşumuna ve miyofibroblastların sayısının ve kollajen birikiminin artışına

yol açar. Bu süreç, hem sistolik hem de diastolik fonksiyonları bozar. Miyokardiyal fibrozis, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm riskini artırabilir. Ayrıca fibrotik doku, ventrikülün elektriksel iletkenliğini bozarak blok gibi ritim bozukluklarına yol açabilir (17).

AD'de fizyopatolojik süreçte miyokardiyal fibrozis ve metabolik anormallikler sonucu intersellüler matriks birikimi nedeniyle hipertrofik sol ventrikülün elastikiyeti kompliyansı azalır bu diastol sırasında ventrikülün gevşeme yeteneğini azaltır. Diastolik disfonksiyon, ventrikülün doluş basıncını artırır ve post kapiller pulmoner hipertansiyona yol açabilir. Diastolik doluşun bozulması, kardiyak outputun azalmasına ve kalp yetmezliği belirtilerine sebep olabilir. Sonuç olarak da hastalarda dispne, yorgunluk ve egzersiz intoleransı gibi semptomlarla kendini gösterir

Sistolik disfonksiyon sıklıkla AD'nin ilerleyen aşamalarında, sol ventrikül kompensatuvar mekanizmalarını yitirmeye başlaması ile gelişir. Ancak kimi AD hastasında darlık ciddi olarak kabul edilmeden önce de ejeksiyon fraksiyonunun düşmeye başladığı gösterilmiştir. Artan basınç yükü ve miyokardiyal hasar, ventrikülün kasılma yeteneğini azaltır ve sistolik fonksiyonlarda azalış meydana gelir. Sol ventrikül yetmezliği, hastalarda belirgin semptomların, hemodinamik instabilitenin ve yaşam kalitesinde düşüşün ana nedenlerinden biridir. Aort darlığında normal EF düzeyi $>60\%$ gibi görünmektedir. LVEF $<60\%$ olan hastalarda aort kapak replasmanı ardından dahi mortalite dâhil klinik sonuçların daha kötü olduğu gösterilmiştir (18). Global longitudinal strain (GLS) daha önce sistolik disfonksiyonu gösterir ve düşük GLS ciddi AD'li hastalarda kötü prognostik bir faktördür. Bu sebepten ötürü sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ve erken müdahale kararı açısından GLS önemli bir parametredir (19). Sistolik fonksiyonda kaybın ne kadarının yük uyumsuzluğu, ne kadarının miyokarddaki fibrozis ve değişmiş kontraktilite nedeniyle gerçekleştiğine bağlı olarak kapak replasmanı ardından sol ventrikülün yükten kurtarılmasıyla sistolik fonksiyon düzelir.

AD, yalnızca kalbi etkilemekle kalmaz, aynı zamanda sistemik dolaşım üzerinde de belirgin etkiler yaratır. Artan arteriyel direnç ve azalmış kardiyak output, periferik doku perfüzyonunu olumsuz etkileyebilir. Bu durum, renal fonksiyon bozukluğu, hepatik konjesyon ve gastrointestinal sistemde iskemi gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bu sistemik etkiler, hastaların genel sağlığını ve prognozunu ciddi şekilde etkilemektedir.

A.3. KLİNİK SEYİR VE SEMPTOMLAR

AD'de asemptomatik latent bir periyod olmaktadır ve hastalar uzun dönem herhangi bir belirti olmaksızın günlük yaşamlarına devam edebilirler. Ancak zamanla kapak açıklığının giderek daralması, kardiyak fonksiyonlarda belirgin bir bozulmaya yol açar ve bu süreç içerisinde çeşitli semptomlar ortaya çıkar.

Asemptomatik kapak hastalığı, kalp kapak hastalıklarının objektif bulgularının var olmasına karşın semptomların olmayıp fonksiyonel kapasitesinin NYHA (New York Heart Association) göre sınıf I olmasıdır. AD yavaş seyirlidir, bu sebeple hafif ve orta dereceli AD senelerce asemptomatik seyredebilir (20). Bu dönemde, sol ventrikül, artan basınç yüküne adaptasyon göstererek hipertrofi geliştirir ve yeterli kardiyak outputu sağlar. Asemptomatik dönemde genellikle rutin kontroller sırasında tespit edilen üfürümler aracılığıyla tanı konulur. Bu aşamada kapak alanı genellikle 1,5-2,0 cm² arasında olup, klinik belirti vermeyecek kadar geniştir (7). Semptom başlangıç zamanı AD etiyojisi ile ilişkilidir. Genellikle biküspit AD'de 50-70 yaş civarında semptomlar başlarken kalsifik AD'de 70 yaş sonrası semptom başlangıcı izlenir (21).

Semptomlar genellikle kapak alanının 1.0 cm²'nin altına düşmesiyle belirginleşir. İlk semptomlar egzersizle ortaya çıkan dispne, yorgunluk ve egzersiz intoleransıdır.

Dispnenin nedeni sol ventrikül diyastolik dolum basıncının artarak pulmoner kapiller basıncın yükselmesidir (2). AD'de görülen tipik semptomlardan bir diğeriye angina pektorisdir. Angina, miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması ve aynı zamanda azalan koroner perfüzyon basıncı sonucu ortaya çıkar. AD hastalarının yaklaşık %35'inde angina pektoris görülür. Angina pektoris, egzersiz sırasında veya emosyonel stresle tetiklenir ve istirahatle hafifler (22). Senkop, AD'de ileri evrede görülen ciddi bir semptomdur ve sıklıkla egzersiz esnasında olur. Normal aort kapak alanına sahip kişilerde periferik vazodilatasyon ve vazopressör cevap ile egzersize kardiyak cevap sağlanabilirken, ciddi AD'de kan basıncında egzersiz sırasında ciddi düşüş görülür. Egzersiz sırasında, periferik vazodilatasyon nedeniyle sistemik vasküler direnç azalır, ancak azalmış aort kapak alanı nedeniyle kardiyak output yeterince artamaz. Bu durum, beyin perfüzyonunda geçici azalma sonucu senkopa neden olur. Ayrıca egzersiz sırasında artmış sol ventrikül sistol sonu basıncın sebep olduğu bozulmuş baroreseptör refleksi de bu durumun sebepleri arasında yer alır. Fizyopatolojide egzersiz ardından görülebilen geçici bradikardi de yer almaktadır. AD'de istirahatte senkop görülmesiye AF nedeniyle kardiyak senkronizasyonun bozulmasının yol açtığı sol ventrikül

doluşunda azalma sebebiyledir. Senkop özellikle aort kapak alanının 0.8 cm²'nin altına indiği ileri evrelerde ortaya çıkar (23).

Kalp yetmezliği AD'nin en ileri evresinde ortaya çıkan ve prognozu olumsuz etkileyen bir durumdur. Sol ventrikül artan basınç yüküne karşı giderek daha fazla çalışmak zorunda kaldığında miyokardiyal yetersizlik meydana gelir ve ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarını kaybeder. Bu durum, pulmoner ödem, ortopne ve paroksizmal gece dispnesi gibi kalp yetmezliği belirtilerine yol açar (24). Kalp yetmezliği geliştiğinde hastaların ortalama yaşam süresi genellikle 2 yıldan daha azdır (25).

AD'de özellikle tedavi edilmemiş vakalarda ani kardiyak ölüm riski bulunmaktadır. Ani ölüm, genellikle ventriküler aritmiler veya ileri derecede miyokardiyal disfonksiyon sonucu gelişir. AD olan asemptomatik hastalarda bile, her yıl %1-2 oranında ani kardiyak ölüm riski mevcuttur. Bu risk, semptomatik hastalarda daha da artmaktadır (26).

AD'de nadir görülen semptomlar ise, inatçı öksürük, gastrointestinal yakınmalar, özellikle iskemik kolit ve yutma güçlüğü gibi belirtilerdir. Ayrıca ani işitme kaybı, baş dönmesi ve nadiren bilişsel işlevlerde bozulma gibi nörolojik belirtiler de görülebilir. Bu semptomlar, aort darlığının sistemik etkileri veya azalmış organ perfüzyonuna bağlı olarak gelişir.

AD hastalarında kanama diyatezi de görülebilir. Bu durum genellikle "Heyde sendromu" olarak bilinen klinik tablo ile ilişkilidir.

A.4. TANI

A.4.1. FİZİK MUAYENE

AD tanısında ve hastalığın klinik değerlendirilmesinde fizik muayenenin yeri önemlidir. Özellikle ciddi AD'de, fizik muayene bulguları genellikle belirgin olmakla bulgular hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için ipuçları sağlar.

AD'nin en belirgin muayene bulgusu, en iyi, ikinci sağ interkostal aralıkta, sternumun sağ tarafında duyulan sistolik ejeksiyon üfürümüdür (27). Üfürüm, genellikle yüksek frekanslı, kaba olup birinci kalp sesinden hemen sonra başlar ve ikinci kalp sesinden hemen önce biter kreşendo-dekreşendo karakterindedir, üfürüm karotis arterlere doğru yayılım gösterebilir. Üfürümün şiddeti, çoğunlukla darlığın derecesiyle orantılıdır darlığın derecesi arttıkça üfürümün şiddeti artar ve pik geç sistole ilerler; ancak ileri derecede darlıklarda, kan akış hızının azalmasının sonucu üfürümün şiddeti azalabilir (2). Ciddi AD'de kapak

hareketlerindeki kısıtlılık sebebiyle A2'nin azalması veya kaybolması sebebiyle S2 tek duyulabilir. Biküspit aort kapakta geç sistolik klik duyulabilir (21). AD'de kapak hareketliliğinin azalması ve kapakların kalınlaşması sonucunda ikinci kalp sesinin (S2) şiddeti azalabilir hatta S2 duyulmayabilir (28). Ayrıca sistolik disfonksiyonun gelişmesi de üfürümün şiddetinin azalmasına veya üfürümün kaybolmasına sebep olur. Diastolik disfonksiyon geliştiğinde azalmış sol ventrikül relaksasyonu sonucunda S4 duyulabilir. Pulmoner hipertansiyon gelişmesi halinde ise P2 sertleşir (2).

AD'de, karotis arter başta olmak üzere periferik arterlerin muayenesinde oskültasyona ek önemli bilgiler sağlamaktadır. AD'de karotislere yayılan tril eşlik edebilir. Genellikle sistolik kan basıncında artış izlenir. Nabız genellikle yavaş yükselir ve zayıflamıştır bu nabız formu pulsus parvus et tardus olarak tanımlanır (23). Bu bulgu, AD nedeniyle sol ventrikülden karotid arterlere giden kan hacminin azalmasından ve uzamış ejeksiyon süresinden kaynaklanır ve genellikle ciddi AD'de görülür.

Sol ventrikül hipertrofisinin sonucu olarak fizik muayenede apikal atım görülebilir. AD'ye bağlı gelişen LVH, genellikle kuvvetli, yaygın ve lateralize olmuş bir apikal atıma neden olur (22). AD'de nadiren, suprasternal çentikte palpasyonla sertleşmiş aort kökü hissedilebilir. Bu bulgu, aort kapak ciddi şekilde kalsifiye olduğunda ortaya çıkar (25). Ayrıca, ciddi AD'de pulmoner kapiller dolum basıncında artışa bağlı olarak pulmoner raller ve periferik ödem gibi konjestif kalp yetmezliği bulguları da gözlemlenebilir.

A.4.2. ELEKTROKARDİYOĞRAFI(EKG)

AD'ye özgü elektrokardiyografi bulgusu bulunmamaktadır. Ancak EKG AD sonucu gelişen anormallikleri saptamada yardımcı olur ve EKG bulguları hastalığın ciddiyeti ve seyrine dair önemli ipuçları sunar.

AD'de görülen EKG bulgularından en sık olanı LVH'dır. EKG'de bu hipertrofi, genellikle yüksek R dalgası (V5 veya V6'da) ve derin S dalgası (V1 veya V2'de) ile kendini gösterir. Bu değişiklikler Sokolow-Lyon kriterlerine göre değerlendirilir: S dalgası (V1) + R dalgası (V5 veya V6) toplamı ≥ 35 mm ise LVH tanısı düşünülür. Ayrıca, LVH'a bağlı olarak ST segment depresyonu ve T dalgası inversiyonu da sıkça gözlemlenir (29). Sol atriyal dilatasyon sonucu "P mitrale" görülebilir. Sol atriumun genişlemesi ve fibrozisinin sonucu olarak atriyal fibrilasyon görülebilir. İleri derecede aort darlığında miyokardın artan stres ve fibrozisi sonucu sıklıkla sol dal bloğu (LBBB) olmakla dal blokları gelişebilir. Özellikle anuler

kalsifikasyonun eşlik ettiği hastalarda atriyoventriküler blok izlenebilir. Nadiren miyokard iskemisi ile ilişkili olarak Q dalgaları ve diğer iskemi bulguları görülebilir.

A.4.3. RÖNTGENOGRAFİ (X-RAY)

Röntgenografi, AD'nin dolaylı bulgularını gösterebilir, AD'nin tanısını kesinleştirmek için yeterli olmasa da hastalığın ilerlemesini ve komplikasyonlarını değerlendirmede faydalıdır. Kardiyotorasik oranının (KTO) artışı, özellikle ciddi AD'de LVH'a bağlı olarak görülür ve KTO'nun %50'yi geçmesi kardiyomegali olarak değerlendirilmektedir. Aort kapak darlığında görülen poststenotik dilatasyon röntgende aortik knob'un genişlemesine yol açar. Bu genişleme, aort duvarına uygulanan sürekli basınç yükü ile ilişkili olmakla ciddi evrelerinde daha da belirginleşir. Sol atriumun genişlemesi, trakeanın sola itilmesi ve sağ kalp sınırının genişlemesi ile röntgende kendini gösterir. Artmış sol atrium basıncı pulmoner konjesyona neden olabilir, bunun sonucunda da röntgenografide üst lob venlerinin genişlemesi ve pulmoner arterlerin belirginleşmesi görülebilir. İleri evrelerde ise, pulmoner ödem bulguları dahi ortaya çıkabilir. Aort kapağındaki kalsifikasyonlar, röntgenografide görülebilmekle özellikle lateral veya oblik pozisyonlarda belirgin hale gelir (30).

A.4.4. EKOKARDİYOĞRAFİ(EKO)

Ekokardiyografi, AD tanısında ve takibinde en önemli araçtır. AD'nin ciddiyetini ve tedavi stratejilerini belirlemek için vazgeçilmezdir. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözofageal ekokardiyografi (TEE) ile aort kapağın anatomik yapısı değerlendirilir, etioloji hakkında fikir sahibi olunur, darlığın derecesi belirlenir, darlığın yol açtığı hemodinamik değişiklikler ve ventrikül fonksiyonları detaylı bir şekilde incelenir.

Transtorasik iki boyutlu ekokardiyografide parasternal uzun ve kısa ekseninde küspislerin sayısı, hareketliliği, kalınlığı, ekojenitesi ve kalsifikasyonu değerlendirilerek kapak morfolojisi belirlenir. Aort kapak küspis sayı ve füzyon varlığının değerlendirilmesi biküspit kapak hastalığının tanısı için önem taşır. LVOT obstrüksiyonunun görülen en sık nedeni valvüler AD olsa da diğer nadir sebepler olan subvalvüler ve supravalvüler AD'nin gösterilmesi ya da dışlanması için ilk görüntüleme yöntemi ekokardiyografik incelemedir. İki boyutlu ekokardiyografide parasternal kısa ekseninde aort kapak alanı planimetri ile ölçülebilir ancak kalsifik kapaklardaki kenar düzensizliği ve kapağın düzlemsel yapı göstermemesi nedeniyle maksimum kapak açıklığın yakalanamaması bu yöntemin zorluklarıdır. Parasternal uzun eksen penceresinde M-mod ile aort kapak yaprak açıklığı ölçülerek kapak açılımı ve hareketliliği

değerlendirilebiliyor olsa da yeni teknik, formüller ve yöntemler darlık ciddiyetinin değerlendirmesinde M-mod ile değerlendirmenin geçerliliğini ve güvenilirliğini azaltmıştır. Gerek iki boyutlu ekokardiyografi gerek ise M-mod ekokardiyografi aracılığıyla sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının belirlenmesi AD'nin tanı, takip ve yönetim sürecinde önem taşımaktadır (31).

AD tanısında, derecelendirmesinde ve tedavi planında doppler ekokardiyografik değerlendirme olmazsa olmaz olup doppler ile aortik pik akım hızı, maksimum basınç gradienti, ortalama basınç gradienti, LVOT ve aort kapak alan farkının hız zaman integrali ve doppler hız indeksi hesaplanır (32).

Aortik akım hızı continuous-wave(CW) doppler ile ölçülür. Doppler ekokardiyografik değerlendirmede aort kapak hızının dikkatli ve doğru şekilde ölçülmesi formüllerin pik hız ile ilişkili olması nedeniyle önemlidir. Bu sebeple aort kapağa paralel akım sağlanabilmesi için apikal, suprasternal ve sağ parasternal pencerelerden çoklu değerlendirmeler ile ölçümlerin alınması önerilmektedir (33). Ekstrasistol ve ardından gelen atım sırasında ölçüm yapılmamalıdır. Sinus ritminde en az üç, düzensiz ritimde ise en az beş atım sırasında ölçüm alınmalıdır. Aortik pik akım hızının 4,0 m/sn'nin üzerinde olması genellikle ciddi aort darlığını gösterir. AD'nin değerlendirilmesinde elde edilen CW dalga formu fikir verir, ciddi aort darlığında uzamış akselerasyon ve geç zirve gözlenirken orta aort darlığında erken zirve gözlenir (34).

AD'nin değerlendirilmesinde yer alan temel parametrelerden olan transvalvüler aortik gradient, tüm sistol boyunca sol ventrikül ve aorta arasındaki basınç farkı olmakla modifiye Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanır.

$$\text{Basınç Gradienti} = 4xV^2 \text{ ya da } (2V)^2 \text{ (Modifiye Edilmiş Bernoulli Denklemi)}$$

Aort hızının 3 m/sn'den az olduğu ya da LVOT hızının azaldığı durumlarda aortik hızdan LVOT hızı çıkarılarak hesaplanmalıdır.

$$\text{Basınç gradienti} = 4X(V^2 - LVOT^2)$$

Maksimum gradient maksimum anlık basınç farkını temsil eder. Maksimum gradient, pik hızdan kaynaklandığı için elde edilmiş olan pik hızdan daha fazla bilgi sağlamaz ve yapılan çalışmalarda maksimum gradientin katater aracılığıyla elde edilen gradientten yüksek olduğu gösterilmiştir bu sebeple de AD ciddiyetinin sınıflandırılmasında dikkate alınmaz. Tüm sistol boyunca ortalama basınç farkını temsil eden ortalama(mean) gradient, CW spektral dalga

formunun elektronik olarak izlenmesiyle hesaplanır ve kalp kateterizasyonu sırasında elde edilen pik gradient ile daha yakın korelasyon göstermektedir. Bu sebeple de AD ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılır (34).

Aort kapak alanı (AVA), AD ciddiyetini belirlemede kullanılan en kritik parametrelerdendir. Şant olmaması halinde LVOT ve aort kapak üzerinden geçen akımın eşit olması prensibine dayanan süreklilik denklemi (Continuity Equation), AVA hesaplaması için en yaygın kullanılan yöntemdir.

Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon yapan patoloji yok ise LVOT çapı aortik anulusun 2 mm altından ölçülür.

$$\text{LVOT alanı} = \text{LVOT çapı} \times 0.785 = (\text{LVOT çapı} / 2)^2 \times \pi$$

$$\text{Stroke volüm} = \text{LVOT alanı} \times \text{TVI} = (\text{LVOT çapı} / 2)^2 \times \pi \times \text{TVI} = D^2 \times 0.785 \times \text{TVI}$$

LVOT atım hacminin hesaplanmasının ardından, aort kapak maksimum akım hızı, aort kapağın maksimum ve ortalama gradientleri ve aort kapağın TVI değeri aort akım hızının en yüksek olduğu pencereden ölçülür. Bu değerler üzerinden aort kapak alanı süreklilik denklemi ile hesaplanır (35).

$$\text{Aort Kapak Akımı} = \text{LVOT Akımı}$$

$$\text{Aort kapak alanı} = \text{Stroke volüm} / \text{TVI}_{\text{Aort}}$$

$$= D^2 \times 0.785 \times \text{TVI}_{\text{LVOT}} / \text{TVI}_{\text{Aort}}$$

Süreklilik denkleminin kullanılmadığı durumlarda aort kapak darlığının değerlendirilmesinde önerilen diğer doppler parametreleri ise; aort kapak rezistansı, fraksiyonel kısıalma hız oranı, ejeksiyon fraksiyonu hız oranı, sol ventrikül ejeksiyon zamanı farkı, atım iş kaybı, doppler hız indeksidir.

Günümüzde miyokardiyal strain analizi, subklinik ventrikül disfonksiyonunu tespitinde kullanılan diğer önemli bir tetkiktir. GLS analizi, EF normal olsa bile subklinik disfonksiyonu gösterebilir ve hastaların prognozunu belirlemede yardımcı olur.

Transözofageal ekokardiyografi (TEE), AD'nin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiğinde kullanılır. Özellikle, aort kapağının anatomik yapısı, biküspit veya triküspit olup olmadığı ve aort kökünün genişlemesi gibi detayların değerlendirilmesinde TEE üstünlük sağlar (36).

Dobutamin stres ekokardiyografi sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastalarda fonksiyonel ciddi AD ile ciddi AD ayırımında kullanılmaktadır. Bu hasta grubunda stroke volüm azalmasına bağlı olarak aort kapağın tam açıklığa ulaşamaması nedeniyle aort kapak alanı olduğundan az hesaplanabilmektedir. Fonksiyonel(pseudo) şiddetli AD'li hastalar aort kapak replasmanından fayda görmemektedirler. Gerçek ciddi AD olan hastalar ise aort kapak replasmanından fayda görmekte olup tedavi ardından sol ventrikül sistolik fonksiyonları açısından da iyileşme gösterirler (37).

A.4.5. EGZERSİZ TESTİ

Egzersiz testi AD'de hastalığın ciddiyetini değerlendirme ve semptomların varlığını belirlemede kritik bir tanı aracıdır. AD olan hastaların fonksiyonel kapasitesini belirlemeye yardımcı olur ve efor sırasında ortaya çıkan göğüs ağrısı, dispne, baş dönmesi gibi semptomların varlığını ortaya koyar. Ayrıca, egzersiz testi, hastaların prognozunu belirlemede de faydalıdır; egzersiz sırasında ortaya çıkan semptomların sıklığı ve ciddiyeti, hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (38). Efor testi sırasında, EKG'de ST segment değişiklikleri veya ventriküler aritmi gibi iskemik değişikliklerin varlığı kalp kasının oksijen ihtiyacının karşılanamadığını gösterir. Efor sırasında semptomların ortaya çıkmasının kötü sonlanımı gösterdiği çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca, efor testinde elde edilen sonuçların cerrahi veya perkütan müdahale gereksinimini belirlemede de kullanılabileceği gösterilmiştir (39).

A.4.6. BİLGİSAYARI TOMOGRAFİ

Bilgisayarlı tomografi (BT), AD tanısında ve değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme tekniğidir. BT, aort ve çevre yapıların yüksek çözünürlüklü görüntülenmesini sağlayarak aort ve komşu damarların çapının, kalınlığının ve yapısal değişikliklerinin değerlendirilmesini sağlar ve AD derecesinin ve etiyolojisinin belirlenmesine katkıda bulunur. BT ile elde edilecek olan kalsiyum skoru özellikle düşük akım-düşük debi nedeniyle düşük basınç farkı olan hastalarda darlık derecesini değerlendirirken önemlidir. İntravenöz kontrast madde kullanılması, aort ve çevresindeki yapılar arasındaki sınırların daha net bir şekilde belirlenmesine, darlığın ciddiyetinin daha net değerlendirilmesine olanak tanır. Ayrıca BT, aort anevrizması veya diseksiyonu gibi AD ile ilişkili diğer patolojileri de tespit etme yeteneğine sahiptir. BT'nin avantajı hızlı ve non-invaziv yöntem olmasıdır. Acil durumlarda AD olan hastalarda BT hızlı bir değerlendirme sunarak gerekli tedaviye daha çabuk ulaşılmasına yardımcı olur. Ayrıca BT ile elde edilen görüntülerden üç boyutlu rekonstrüksiyon yapılarak

daha iyi bir değerlendirme sağlanır. Bu özellik, cerrahi veya perkütan tedavi planlanmasında ve sonuçlarının tahmin edilmesinde kritik bir rol oynamaktadır (40) (41).

A.4.7. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Laboratuvar parametreleri, tanı koyma sürecine yardımcı olmanın yanı sıra, hastalığın seyrini ve tedaviye verilen yanıtı izleme açısından da önemlidir. AD'nin fizyopatolojisi, çeşitli biyokimyasal ve inflamatuvar süreçlerin etkileşimi ile şekillenir ve bu süreçlerin izlenmesi, hastalığın şiddetini ve prognozunu anlamada kritik öneme sahiptir. Natriüretik peptidler, troponin, galektin-3, kanser antijeni (CA) 125, büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF-15), büyüme farklılaşma faktörü 11 (GDF-11), kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) gibi birçok biyobelirteç ile AD ilişkilendirilmiş olmakla klinik pratikte bunlar arasından natriüretik peptidler kullanımdadır (42).

AD'de artan basınç yüküne yanıt olarak, B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) seviyelerinde artış gözlenir. Bu biyobelirteçler, özellikle semptomatik AD hastalarında miyokardiyal gerilimi ve dolayısıyla kardiyak disfonksiyonun derecesini yansıtır. BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yüksekliği, özellikle ciddi AD'de cerrahi müdahale gereksinimini belirlemede kullanılır (43). Troponin, miyokardiyal hasarın en spesifik biyobelirteçlerindedir. AD'li hastalarda troponin düzeylerindeki artış, özellikle sol ventrikül hipertrofisinin eşlik ettiği durumlarda subklinik miyokardiyal iskemiye yansıtılabilir. Bu durum, AD'nin ilerlemesiyle birlikte kardiyak hücre hasarının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, artmış troponin seviyelerinin AD'de kötü prognozla ilişkili olduğu ve cerrahi müdahale gereksinimini gösterebileceği belirtilmiştir (44).

A.5. AORT DARLIĞI SINIFLANDIRMASI

Sınıflandırma hastalığın ciddiyetinin doğru bir şekilde değerlendirilmesini ve uygun tedavi planlamasını mümkün kılar.

AD ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik parametreler, aort kapak alanı (AVA), ortalama gradient, ve pik akım hızıdır. Ortalama basınç gradienti ve pik akım hızı azalacağından, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun ya da atım hacminde azalmanın olduğu klinik durumlarda aort darlık ciddiyetinin değerlendirilmesinde aort kapak alanının hesaplanması daha güvenilirdir (45). Bu hasta grubunda BT aracılığıyla yapılacak olan kalsiyum skoruyla ciddiyetin değerlendirilmesi faydalı olup agatston skorunun kadınlarda 1,275, erkeklerde ise 2,065 üzerinde olması ciddi aort darlığı lehinedir.

2020 Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) kılavuzuna göre, aort darlığının ciddiyetinin sınıflandırılması (43)

Hafif aort darlığı, aort kapak alanının $>1.5 \text{ cm}^2$, ortalama gradientin $<20 \text{ mmHg}$ ve pik akım hızının $<3.0 \text{ m/s}$ olması halinde tanımlanır

Orta aort darlığı, aort kapak alanının $1.0-1.5 \text{ cm}^2$, ortalama gradientin $20-40 \text{ mmHg}$ ve pik akım hızının $3.0-4.0 \text{ m/s}$ arasında olması halinde tanımlanır.

Ciddi aort darlığı, aort kapak alanının $<1.0 \text{ cm}^2$, ortalama gradientin $>40 \text{ mmHg}$ ve pik akım hızının $>4.0 \text{ m/s}$ olması halinde tanımlanır.

Çok ciddi aort darlığı, aort kapak alanının $<0.6 \text{ cm}^2$ ve ortalama gradientin $>60 \text{ mmHg}$ olması halinde tanımlanır.

Aort darlığı ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği(ESC) kılavuzlarında hastalığın ilerleme derecesini ve klinik seyrini belirlemek için semptomlar, kapak anatomisi ve hemodinamik bulgulara göre evrelenmiştir (43).

Evre A: (Risk Altındaki Hastalar): Aort kökü veya aort kapağı hastalığı riski taşıyan, aort kapak sklerozu, biküspit aort kapak hastalığı ya da konjenital bozukluğu olan ancak henüz hemodinamik anlamda ciddi bir darlık gelişmemiş hastaları içerir.

Evre B (Hafif-orta Derecede Aort Darlığı Olan Hastalar): Bu evrede, aort kapağında hafif ya da orta düzeyde kalsifikasyon ve hareket kısıtlılığı izlenen hafif-orta derecede darlık mevcut olan hastalar yer alır, hastalar genellikle semptomatik değildirler. Ancak bu hastalar yakından izlenmelidir, çünkü zamanla darlığın şiddeti artarak semptomlar ortaya çıkabilir.

Evre C (Ciddi Aort Darlığı Olan Semptomsuz Hastalar): Aort darlığı hemodinamik olarak şiddetli olup, hastalar semptomsuzdur. Bu evre, genellikle cerrahi müdahale gereksinimi olmadan dikkatli takip gerektirir.

-Evre C1: Ciddi AD ve korunmuş sol ventrikül fonksiyonu ($EF \geq 50\%$) .

-Evre C2: Ciddi AD ve bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu ($EF < 50\%$) .

Evre D (Semptomatik Şiddetli Aort Darlığı Olan Hastalar): Bu evrede, hastalarda ileri derecede darlık mevcut olup, semptomlar mevcuttur ve genellikle cerrahi müdahale gerektirir.

- Evre D1: Klasik şiddetli AD (pik akım hızı $\geq 4.0 \text{ m/s}$, AVA $<1.0 \text{ cm}^2$) ve yüksek akım

-Evre D2: Düşük akım, düşük gradiyentli şiddetli AD, korunmuş EF (paradoksik düşük akımlı şiddetli AD) .

- Evre D3: Düşük akım, düşük gradiyentli şiddetli AD, düşük EF (düşük akımlı düşük gradiyentli şiddetli AD)

A.6. AORT DARLIĞINDA TEDAVİ

AD tedavisinde amaç, hemodinamik stresi hafifletmek, semptomları yönetmek ve potansiyel komplikasyonları önlemektir. Tedavi stratejileri, hastalığın şiddetine, semptomların varlığına ve hastanın genel durumu gibi faktörlere dayanarak bireyselleştirilir.

A.6.1. AORT DARLIĞINDA MEDİKAL TEDAVİ

Medikal tedavi, AD'nin ilerlemesini durdurmaz ancak semptomları yönetmek ve aort kapak replasmanı için uygun olmayan hastalarda köprü tedavisi olarak kullanılır. Hastalar AD ve hastalık süreci ile ilgili bilgilendirilmeli, hastalık evresine uygun aralıklarla ekokardiyografik değerlendirmeye klinik takibe alınmalıdır. Ateroskleroz risk faktörleri kontrol altına alınmalı, uygun yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli gerekliliğinde uygun ilaçlar medikal tedaviye eklenmelidir.

AD hastalarında eşlik eden ek komorbid hastalıklar nedeniyle başlanacak medikal tedavilerde yakın takip altında doz titrasyonu yapılması önerilmektedir. Ciddi AD hastalarında nitrat kullanımından kaçınılmalıdır. Semptomatik hastalarda kalp yetmezliği açısından uygun tedavi verilmelidir. Özellikle pulmoner konjesyon durumunda hastalar semptomatikse diüretik tedavi başlanması önerilmektedir. Diüretikler, semptomları hafifletmek için yaygın olarak kullanılsa da kullanımı sırasında hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalarda sinus ritm devamlılığı önemlidir. Atrial fibrilasyon atrioventriküler senkronizasyonu bozarak kardiyak outputta ani düşüğe sebep olur bu sebeple atriyal fibrilasyon geliştiğinde erken kardiyoversiyon düşünülmelidir (46).

A.6.2. AORT DARLIĞINDA PERKÜTAN (TAVİ) VE CERRAHİ (SAVR) TEDAVİ

AD hastalarında tedavide aort kapak replasmanı kararının verilmesinde ilk aşama hastanın semptomlarının değerlendirilmesi olup hızlı progresyon nedeniyle semptomatik ciddi AD'de ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak girişim önerilmektedir (47). Herhangi komorbid sebeple beklenen yaşam süresi bir yıldan az olan hastalarda değerlendirme sonrasında

medikal takip planlanması konservatif yaklaşım önerilmektedir. Düşük akım düşük gradientli semptomatik AD hastaları ise aort kapak replasmanı kararında zor hasta grubunu oluşturmaktadırlar. Bunun sebebi kapak replasmanı sonrasında beklenen semptomatik iyileşme ve sağ kalımın öngörülebilirliğinin karmaşık olmasıdır. Bu klinik tabloda replasman kararı verilirken dobutamin stres ekokardiyografi yapılması önerilir. Dobutamin stres ekokardiyografi yapıldığında gerçek ciddi AD saptanması halinde kapak replasmanı planlanırken, yalancı ciddi AD hastalarında kapak replasmanı önerilmez kalp yetmezliği tedavisinin verilmesi gerekmektedir.

2021 ESC Kalp Kapak Hastalıkları kılavuzunda yer alan aort kapak replasman öneri ve endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (47).

1-Semptomatik, yüksek gradientli ciddi aort darlığı olan hasta grubuna sınıf I B öneri düzeyi ile aort kapak replasmanı önerilir.

2-Düşük akım ($SVI \leq 35 \text{ml/m}^2$) düşük gradient ($< 40 \text{ mmHg}$) ciddi aort darlığı ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu ($< \%50$) olan semptomatik hastalarda kontraktıl rezerv varlığında sınıf I B öneri düzeyi ile aort kapak replasmanı önerilir.

3-Normal ejeksiyon fraksiyonu olup düşük akım ($SVI \leq 35 \text{ml/m}^2$) düşük gradient ($< 40 \text{ mmHg}$) saptanan semptomatik ciddi aort darlığı hastalarında dikkatli değerlendirme sonrasında sınıf IIa C öneri düzeyi ile aort kapak replasmanı önerilir

4- Düşük akım ($SVI \leq 35 \text{ml/m}^2$) düşük gradient ($< 40 \text{ mmHg}$) ciddi aort darlığı ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu ($< \%50$) olan semptomatik hastalarda kontraktıl rezerv gösterilememesi durumunda BT'de kalsiyum skoru ile ciddi aort darlığı düşünüldüğünde sınıf IIa C öneri düzeyi ile aort kapak replasmanı önerilir.

5-Sağ kalımın 1 yıl arttırılamayacağı düşünülen ve ciddi komorbiditeleri sebebiyle operasyonun yaşam kalitesini etkilemeyeceği düşünülen hastalarda kapak replasmanı (sınıf III C) önerilmez.

6-Ejeksiyon fraksiyonu $< \%50$ olan ve ek bir sebep saptanamayan asemptomatik ciddi aort darlığı olan hastalarda sınıf I B öneri düzeyi ile aort kapak replasmanı önerilir.

7-Asemptomatik olup ancak egzersiz testinde semptomatik olan ciddi aort darlığında sınıf I C öneri düzeyiyle aort kapak replasmanı önerilir.

8-Ejeksiyon fraksiyonu $< \%55$ olan ve ek bir sebep saptanamayan asemptomatik ciddi aort darlığı hastalarına sınıf IIa B öneri düzeyiyle aort kapak replasmanı önerilir.

9-Egzersiz testinde kan basıncında >20 mmHg düşüş izlenen asemptomatik ciddi aort darlığı olan hastalara sınıf IIa C öneri düzeyiyle aort kapak replasmanı önerilir.

10-Ejeksiyon fraksiyonu $> \%55$ olan, egzersiz testinde semptom saptanmayan ve prosedüral riski düşük olan hastalarda; çok ciddi aort darlığı (ortalama gradient ≥ 60 mmHg veya $V_{max} > 5$ m/s) ya da kapakta ciddi kalsifikasyon ve aort velositesinde yıllık ≥ 3 m/s artış izlenmesi ya da farklı bir sebeple açıklanamayan BNP düzeylerinde belirgin artış varlığında sınıf IIa B öneri düzeyi ile aort kapak replasmanı önerilir.

Aort kapak replasmanı kararı verilmesi halinde tedavi seçenekleri arasında perkutan aort kapak replasmanı (TAVI) ve cerrahi aort kapak replasmanı seçenekleri yer almaktadır. Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVI), son yıllarda yüksek cerrahi riski olan hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. TAVI, femoral arter yoluyla transkateter bir kapak yerleştirilmesini içerir ve invaziv cerrahiye göre daha az komplikasyon riski taşır. TAVI, özellikle cerrahi riski yüksek olan hastalar için uygundur, ancak düşük ve orta riskli hastalarda da uygulanabilir hale gelmiştir. TAVI'nin cerrahiye uygun olmayan hastalarda sağladığı avantajlar, daha az invaziv bir prosedür olması ve daha kısa iyileşme süresi sunmasıdır.

2021 ESC Kalp Kapak Hastalıkları kılavuzunda, 75 yaş altı düşük cerrahi riski olan (STS- PROM/EuroSCORE II $< 4\%$) operasyona uygun transfemoral yaklaşıma uygun olmayan hastalarda cerrahi aort kapak replasmanı sınıf I B öneri düzeyi ile önerilir. Aynı kılavuzda, ≥ 75 yaş yüksek cerrahi riski olup (STS-PROM / EuroSCORE II $> 8\%$) cerrahiye uygun olmayan hastalara ise sınıf I A öneri düzeyi ile TAVI önerilir (47).

B. EDİNSEL KOAGÜLOPATİ

B.1. KOAGÜLASYON MEKANİZMASI

Hemostaz, vücudun kan kaybına karşı olan fizyolojik yanıtıdır. Kanamanın durdurulması, kanın damar içinde tutulması, onarım süreci gibi aşırı pıhtı oluşumunun engellenmesi de hemostazın parçasıdır (48). Endotel hasarı sonrasında hemostazın sağlanabilmesi için ilk olarak primer hemostaz mekanizmaları devreye girer. İlk olarak endotelden salınan endotelin etkisi ve lokal nörojenik refleksiyle vazokonstriksiyon meydana gelir. Ardından Von Willebrand faktör multimerleri damar endotel hasarı sonucu açığa çıkan subendotelyal kollajene ve trombosit yüzeyindeki GPIIb-IX/V reseptörlerine bağlanarak trombosit adezyonuna ve aktivasyonuna yol açar. Trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve adezyonu sonucunda damar duvarında tıkaç oluşur. Çoğunlukla basit damar yaralanmaları sonucu meydana gelen düşük volümlü kanamalar primer hemostaz ile kontrol altına alınmaktadır. Yüksek volümlü kanamalarda ise koagülasyon kaskadının yer aldığı sekonder hemostazın da devreye girmesi gerekir (49).

Sekonder hemostaz, pıhtılaşma faktörleri olarak tanımlanan proteinlerin ardışık aktivasyonu ile fibrinojenin fibrine dönüşümü ve son aşamada fibrinin polimerize hale geçerek fibrin pıhtısını oluşturması sürecidir. Bu süreç iç (intrinsik) yol ve dış (ekstrinsik) yol olmak üzere iki ana yol üzerinden başlar ve bu iki yol koagülasyon kaskadının sonunda fibrin pıhtısı oluşumuyla sonuçlanan ortak bir yolda birleşir. İntrinsik yol, endotel hasarına yanıt olarak faktör XII'nin aktivasyonu ile başlar ve faktör XI, IX ve VIII'in aktive edilmesiyle devam eder. Ekstrinsik yol ise doku faktörünün (faktör III) serbest bırakılması ve ardından serbest kalan doku faktörünün faktör VII'le birleşmesi sürecidir. Hem intrinsik hem de ekstrinsik yol son aşamada faktör X'un aktivasyonu ile birleşerek ortak yol olarak devam eder. Aktive faktör X protrombinaz kompleksini oluşturur. Protrombinaz kompleksi protrombini trombine dönüştürür. Trombin ise fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürür. Ardından faktör XIII ile fibrin monomerleri arasında çapraz bağ oluşur ve stabil bir fibrin ağ meydana gelmiş olur. Bu fibrin ağa trombositlerinde katılmasıyla daha güçlü pıhtı oluşu sağlanarak kanama durdurulur (50).

B.2. EDİNSEL KOAGÜLOPATİNİN TANIMI, ÖNEMİ, SINIFLANDIRILMASI

Koagülopatiler edinsel ve kalıtsal olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir. Edinsel koagülopatiler; peteşi, purpura veya mukozal kanamalar gibi hafif kanamalara ya da

spontan ve hayatı tehdit edici ciddi kanamalara yol açabilen koagülasyon sisteminde doğuştan olmayan sonradan gelişen bozukluklardır. Bu durum, kanın pıhtılaşma mekanizmalarında yer alan faktörlerin eksikliği veya işlev bozukluğu sonucu gelişir. Edinsel koagülopatilerin zamanında tanınması ve uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi komplikasyonların önlenmesi açısından kritiktir. Bu hastalarda kanama riskini en aza indirmek için koagülasyon parametrelerinin yakından izlenmesi ve gerektiğinde koagülasyon faktörlerinin replasmanı gibi tedavilerin uygulanması gereklidir. Edinsel koagülopati altta yatan nedene ve mekanizmaya bağlı olarak koagülasyon sistemi ilişkili kanamalar, trombosit sayısı ilişkili kanamalar, masif transfüzyon ilişkili kanamalar, organ disfonksiyonu ilişkili kanamalar ve vasküler kanama bozuklukları olmak üzere alt başlıklar halinde incelenir. En yaygın görülen edinsel koagülopati türleri arasında yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), antikoagülan ilaçlara bağlı koagülopati, karaciğer yetmezliği sonucu gelişen koagülopati ve edinsel hemofili gibi durumlar yer alır.

B.3. EDİNSEL KOAGÜLOPATİ VE VON WILLEBRAND FAKTÖR

B.3.1. NORMAL PIHTILAŞMA SÜRECİNDE VWF’NİN İŞLEVİ

Von Willebrand faktör(vWF) hemostaz sürecinin kritik bir bileşenidir. vWF megakaryositler ve endotel hücreleri tarafından düz bir polipeptid olarak sentezlenir. Molekül farklı bağlanma fonksiyonlarına sahip D,A,B,C bölgelerini içermektedir. D bölgesi FVIII’i, kollajeni ve heparini, A1 bölgesi trombosit membranındaki GPIb reseptörünü, kollajeni ve heparini, A3 kollajeni, C1 ise trombositlerin agregasyon reseptörü olan GPIIbIIIa’yı bağlar. Hücre içerisinde sentezi ardından glikozilasyon ve kısaltılma işlemleri sonrası dimerik yapı haline getirilir. Ardından dimerlerin birleşimiyle multimerler oluşturulur. Endotel tarafından sentezlenen vWF multimerlerinin bir kısmı, kana ve endotel altı dokuya geçerken bir kısmı da ihtiyaç halinde salgılanmak üzere depolanır. Megakaryosit tarafından sentezlenen vWF trombositlerin α granüllerinde depolanır. Kan dolaşımında vWF, molekül ağırlığı 10.000kD ulaşabilen farklı büyüklükte multimerler halinde bulunur (51). vWF, damar hasarı ardından subendotelyal kollajene ve trombositlerin GPIb reseptörüne bağlanarak trombositlerin adezyonunu sağlar. Ayrıca trombositlerin agregasyonuna da destek olur. vWF’nin bu hemostatik işlevinde multimerlerin büyüklüğü ve yapısı önemlidir. Hemostatik etkinliği en fazla olanlar büyük molekül ağırlıklı multimerlerdir. Ayrıca vWF, FVIII’i kendisine bağlayarak onu inaktivasyondan korur yarılanma ömrünü uzatır. vWF yokluğundan FVIII’in yarılanma süresi 12 saatten 2 saate düşer (52).

B.3.2. VWF'NİN EKSİKLİK VEYA İŞLEV BOZUKLUĞUNUN EDİNSEL KOAGÜLOPATİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Von Willebrand faktörünün eksikliği veya işlev bozukluğu sonucunda hemostatik dengenin bozulmasıyla edinsel koagülopati görülebilir. vWF, trombositlerin damar yaralanma bölgesine bağlanmasını ve stabilizasyonunu sağladığı için bu protein eksik olduğunda veya işlevi bozulduğunda pıhtılaşma sürecinde aksaklıklar meydana gelir. Ayrıca, vWF'nin Faktör 8'i stabilize etme fonksiyonunun kaybı, intravasküler pıhtılaşma sürecinin etkinliğini azaltır ve bu da ciddi kanamalara yol açabilir.

B.3.3. EDİNSEL VON WILLEBRAND HASTALIĞI

Edinsel von Willebrand hastalığı (evWh), vWF fonksiyonundaki bozukluklarla karakterize nadir bir koagülopati türüdür. EvWh, genetik olarak kalıtılmayan ve altta yatan çeşitli hastalıklarla ilişkili olarak nadiren de altta yatan bir sebep olmaksızın gelişen bir durumdur. Kardiyovasküler hastalıklar, lenfoproliferatif bozukluklar, otoimmün hastalıklar ve bazı ilaçlar EvWh'nin tetikleyici faktörleri arasında yer alır. EvWh, genellikle vWF'nin inhibisyonu, antikor oluşumu veya vWF'nin proteolitik yıkımı sonucu ortaya çıkar ve bu durum kanama eğilimini artırır. Klinik seyri ve kanama semptomlarının şiddeti altta yatan nedene göre farklılık gösterir (53).

B.3.4. VWF SEVİYELERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

vWF kan seviyesi, bireyin genetik yapısı ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu tarafından belirlenir. Yaş, kan grubu, hormonal durumlar, endotel hasarı, infamasyon ve stres gibi faktörler vWF seviyelerinde doğal varyasyonlara neden olabilir. 0 kan grubu olan bireylerde vWF seviyeleri genellikle daha düşük bulunmuştur. Diabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları, adrenalın veya adrenalın salınımını artıran stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoid tedavisi, inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, vWF düzeyini artırır. Hipotiroidi ve valproik asit tedavisi vWF düzeyini azaltır. Bu faktörlerin bilinmesi von Willebrand hastalığının yönetiminde ve tanısında önemli bir rol oynar (54).

C. AORT DARLIĞINDA KOAGÜLOPATİ

C.1. AORT DARLIĞINDA KOAGÜLOPATİ MEKANİZMASI

AD sol ventrikül çıkış yolunda kan akışının kısıtlanmasına neden olur ve fizyopatolojik süreçte özellikle yüksek hızlı kan akışı ve türbülans vWF multimerlerinin parçalanmasına yol açar, bu da hemostatik işlevini bozar ve trombosit-trombosit ve trombosit-endotel etkileşimlerinde azalmaya yol açar. Bu olay, "edinsel Von Willebrand hastalığı" olarak bilinen bir koagülopati ile sonuçlanır. Bu mekanizmanın anlaşılması, aort darlığı olan hastalarda neden kanama eğilimlerinin artabileceğini ve bu hastaların yönetiminde neden dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır (54).

C.2. AORT DARLIĞINDA KOAGÜLOPATİ BULGULARI

AD ile ilişkili koagülopatinin en belirgin klinik bulgusu, özellikle gastrointestinal sistemde gelişen mukozal kanamalardır. Bu kanamalar ileri yaşlarda demir eksikliğine bağlı anemiye yol açabilir. Hastalarda yapılan laboratuvar testlerinde, ristosetin kofaktör aktivitesinde ve vWF aktivitesinde azalma gözlemlenir. Bu bulgular, cerrahi müdahale gerektiren durumlarda önemlidir çünkü artan kanama riski nedeniyle perioperatif dönemde dikkatli bir yönetim gerektirir.

C.3. HEYDE SENDROMU

Heyde sendromu, AD ile ilişkili olan nadir ancak önemli bir klinik durumdur. İlk kez 1958 yılında Edward Heyde tarafından tanımlanmıştır ve aort darlığı ile gastrointestinal angiodisplaziye bağlı kanama eğilimi arasındaki ilişkiyi ifade eder. Bu sendromda, aort darlığına bağlı olarak gelişen türbülanslı kan akışı, vWF'nin yüksek moleküler ağırlıklı multimerlerinin proteolitik olarak parçalanmasına neden olur. Bu durum, özellikle ince bağırsakta bulunan angiodisplastik lezyonlarda kanama riskini artırır. Heyde sendromu olan hastalarda, aort kapağı replasmanı sonrasında gastrointestinal kanama insidansında belirgin bir azalma gözlenmiştir, bu da sendromun fizyopatolojik mekanizmasını doğrular niteliktedir (55).

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01.03.2024-10.02.2025 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır. Etik kurul dosya numarası 2023/2248 olup karar tarihi 29.12.2023'tür. İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminden destek alınmış olup proje numarası 40664'tür. Çalışmaya kardiyoloji polikliniğimizde aort darlığı nedeni ile takipli olan 48 hasta ve kontrol grubu için herhangi bir kalp kapak hastalığı olmayan uygun şartları sağlayan 30 katılımcı dâhil edilmiştir. Elektrokardiyografi, ekokardiyografi sonuçları kayıtlardan elde edinilmiştir. Hastaların tıbbi özgeçmişlerine, kronik hastalıklarına ve kullandıkları ilaçlara ait bilgiler hasta görüşmelerinden ve arşivden dosya taraması ile temin edilmiştir.

Hastaların kanama öyküleri çalışmaya dâhil edilme anında ve takip süresi sonunda yapılan hasta-hekim görüşmelerinden ve eş zamanlı sağlık sistemi kayıtlarından elde edildi. Takip öncesinde ve takip süresince tekrarlayan ve/veya hastane başvurusuna neden olan ve/veya tıbbi müdahale gerektiren kanamalar anlamlı kanama öyküsü olarak kabul edildi.

Katılımcıların ekokardiyografik değerlendirmeleri Kardiyoloji Anabilim Dalı ekokardiyografi ünitesinde Vivid T8 (General Electric, Boston, MA, USA), IE33(Philips, Amsterdam, Netherlands) ve ACUSON SC2000 (Siemens, Munich, Germany) cihazları ile güncel kılavuzların önerilerine uyularak gerçekleştirilmiştir. Ekokardiyografik parametreler olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, aort kapak yaprak açıklığı, küspis sayısı, aort kapağa ait pik akım hızı, ortalama gradient ve süreklilik denklemi ile aort kapak alanı ölçümü, aort darlığı etiyojisi ve ciddiyeti değerlendirilmiştir.

Katılımcıların biyokimya tetkikleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hastaların poliklinik takiplerinde var olan rutin biyokimyasal tetkiklerine ek olarak vWF düzeyi, vWF aktivitesi ve Faktör 8 aktivitesi çalışılmıştır. vWF düzeyi, vWF aktivitesi ve Faktör 8 aktivitesi çalışılması amacıyla katılımcıların venöz kanları sodyum sitrat içeren mavi kapaklı tüplere alınmış, örnekler 3500 rpm'de 10 dakika boyunca satrifüj edildikten sonra plazma ayrılarak -80 C°'de muhafaza edilmiştir. Örnekler ölçüm için oda ısısında çözünmesi ardından çalışılmıştır. vWF antijen, vWF aktivite ve Faktör 8 aktivitesi testleri SYMEX-CS 5100® cihazı kullanılarak çalışılmıştır. vWF antijen düzeyi, SIEMENS® vWF:Ag test kiti kullanılarak immünoturbidimetri yöntemiyle SYSMEX-CS-5100 koagülasyon analizörü ile hesaplanmıştır. vWF aktivitesi

SIEMENS INNOVANCE® VWF:Ac test kiti kullanılarak SYSMEX-CS-5100 koagülasyon analizörü ile hesaplanmıştır. Faktör 8 aktivitesi Siemens Healthineers Factor VIII Deficient Plasma Reagent® kullanılarak koagülometrik metod ile hesaplanmıştır.

Bu çalışmaya, AD hasta grubunu oluşturmak üzere 18 yaşını dolduran, aort darlığı tanısı olan, çalışmaya yazılı ve sözlü onam veren dışlama kriterlerine sahip olmayan katılımcılar alınmıştır. Çalışmaya kontrol grubunu oluşturmak üzere anlamlı kalp kapak hastalığı olmayan 18 yaşını dolduran ve çalışmaya yazılı sözlü onam veren dışlama kriterlerine sahip olmayan katılımcılar alınmıştır.

Bilinen herediter veya edinsel koagülopatisi, ciddi aort yetersizliği, aort kapak haricinde anlamlı ek kalp kapak hastalığı, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopatisi, kontrolsüz hipertansiyonu, tiroid disfonksiyonu, son 1 ay içerisinde kan ve kan ürünleri transfüzyon öyküsü, tiroid dışı hormon replasman öyküsü olan, kontrolsüz diyabeti, son dönem böbrek yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan hastaların verileri, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 26.0 programı ile değerlendirildi. Grafikler için MedCalc® Statistical Software versiyonu 20.015 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin dağılım genişliklerinin belirlenmesinde Kolmogrov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin gösteriminde ortalama, standart sapma (SS) değerleri; normal dağılım göstermeyen verilerin gösteriminde medyan ile minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Niteliksel verilerin gösterimi ise vaka sayısı (n) ve yüzdelik dilim (%) ile gösterildi. Parametrik verilerin analizinde student t test ve ANOVA; non-parametrik verilerin analizinde Mann Whitney-U testi ile Kruskal Wallis testi; niteliksel verilerin analizinde Pearson ki-kare testleri kullanıldı. Koagülasyon parametrelerinin ekokardiyografik ve laboratuvar değerleri ile korelasyonu Pearson ve Spearman testleri ile analiz edildi. Primer sonlanım mortalite ve majör kanama olarak belirlendi. Primer sonlanımı bağımsız olarak ön gördüren parametrelerin belirlenmesinde univariate ve multivariate Cox regresyon analizleri kullanıldı. Sağkalım değerlendirmesi Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. Koagülasyon parametrelerinin primer sonlanımı ön gördürücü uygun kesim değerlerinin belirlenmesi ve bu kesim değerlerinde sensitivite ve spesifite tespiti için ROC eğrisi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

V. BULGULAR

Çalışmada 48'i aort darlığı grubunda 30'u ise kontrol grubunda olmak üzere 78 katılımcı yer almaktadır. Yaş ortalaması aort darlığı grubunda $68,75 \pm 14$ yıl, kontrol grubunda $59,73 \pm 11,8$ yıl olmakla aort darlığı grubunun yaş ortalaması kontrol grubununa göre yüksekti ($p < 0,05$). Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark olmamakla kadın katılımcı sayısı aort darlığı grubunda 27(%56,2), kontrol grubunda ise 12(%40)'dir ($p > 0,05$). Aort darlığı grubunda DM, HT, KAH daha fazla gözlendi ($p < 0,05$). (Tablo1). Gruplar arasında diğer komorbiditeler (AF, DEF-KY, KEF-KY, AF, SVO, KBH, Bağ dokusu hastalığı, Hematolojik hastalık) açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo1).

Tablo 1: Grupların demografik, klinik özelliklerinin incelenmesi

	AORT DARLIĞI GRUBU (n:48)	KONTROL GRUBU (n:30)	p Değeri
Yaş (Yıl)	68,75±14	59,73±11,8	0,004*
Erkek Cinsiyet(n, %)	21 (%43,8)	18 (%60)	0,163
Sigara(n, %)	12 (%25)	12 (%40)	0,297
DM (n, %)	23 (%47,9)	3 (%10)	0,001*
HT (n, %)	36 (%75)	14 (%46,7)	0,011*
KAH (n, %)	13 (%27,1)	2 (%6,7)	0,026*
DEF-KY (n, %)	2 (%4,2)	0 (%0)	0,257
KEF-KY (n, %)	8 (%16,7)	7 (%23,3)	0,467
AF (n, %)	7 (%14,6)	2 (%6,7)	0,287
İskemik Svo (n, %)	2 (%4,2)	0 (%0)	0,257
Hemorajik Svo (n, %)	0 (%0)	0 (%0)	-
KBH(n, %)	6 (%12,5)	1 (%3,3)	0,168
Bağ Dokusu Hastalığı (n, %)	4 (%8,3)	1 (%3,3)	0,380
Hematolojik Hastalık (n,%)	1 (%2,1)	0 (%0)	0,426

DM: Diyabetes Mellitüs HT: Hipertansiyon KAH: Koroner arter hastalığı DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği AF: Atrial fibrilasyon Svo: Serebrovasküler olay KBH: Kronik böbrek hastalığı

Aort darlığı grubunun kontrol grubuna göre daha semptomatik (angina, dispne, çarpıntı) ve düşük fonksiyonel kapasiteye sahip olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Grupların semptom varlığı açısından değerlendirilmesi

	AORT DARLIĞI GRUBU n:48	KONTROL GRUBU n:30	p Değeri
Semptom varlığı (n, %)	20 (%41,7)	5 (%16,7)	0,021*
Fonksiyonel kapasite (NYHA evre)	1 (1-3)	1 (1-2)	0,002*

Gruplar arasında ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesi ve anlamlılığı Tablo 3'de belirtildiği gibidir.

Tablo 3: Gruplar arasında ekokardiyografik parametrelerinin incelenmesi

	AORT DARLIĞI GRUBU n:48	KONTROL GRUBU n:30	p Değeri
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	63 (27-72)	67 (60-73)	0,002*
LVEDD (mm)	48,5 (35-61)	46,5 (40-54)	0,032*
LVESD (mm)	31,5 (20-48)	29 (24-36)	0,006*
IVS (mm)	14 (10-18)	11 (9-14)	<0,001*
PW (mm)	11 (9-15)	10 (8-12)	<0,001*
LA (mm)	43,5 (30-58)	35,5 (31-42)	<0,001*
RV (mm)	29 (23-46)	27 (23-30)	0,003*
Çıkan aort (mm)	40 (30-53)	35 (27-42)	<0,001*
Aort kökü (mm)	26 (22-40)	27 (21-36)	0,243
Aort yaprak açıklığı (mm)	12 (7-15)	19 (17-24)	<0,001*
E/A (oran)	0,7 (0-2)	0,8 (1-2)	0,353
E/e' (oran)	10,5 (4-31)	8,1 (5-21)	0,048
SPAP (mmHg)	34 (18-66)	25 (20-39)	<0,001*

LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVEDD: sol ventrikül end-diyastolik uzunluk(mm), LVESD: sol ventrikül end-sistolik uzunluk (mm), IVS: Interventriküler septum kalınlığı(mm) PW: Posterior duvar kalınlığı(mm) LA: Sol atriyum RV: Sağ ventrikül SPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı

Aort darlığı grubunda ortalama hemoglobin değeri ($12,75\pm 2$ gr/dl) kontrol grubuna ($13,78\pm 1,4$ gr/dl) göre istatistiksel açıdan anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). Trombosit sayısı, INR, PT parametreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kardiyak biyobelirteçler pro-bnp ve hs-trop-ı aort darlığı grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Aort darlığı grubunda GFR anlamlı olarak daha düşük saptandı. ($p<0,05$). Aort darlığı ve kontrol grubu arasında TSH düzeyleri, AB/0 kan grubu dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Grupların laboratuvar parametrelerinin incelenmesi

	AORT DARLIĞI GRUBU n:48	KONTROL GRUBU n:30	p Değeri
Hemoglobin gr/dl	12,75±2	13,78±1,4	0,017*
Trombosit (10 ³ /ml)	225,19±63,6	237,53±47,1	0,362
INR (oran)	1 (1-3)	1 (1-1)	0,055
PT (sn)	12 (10-38)	11,6 (10-17)	0,134
LDH (U/L)	187,5 (101-330)	180,5 (141-366)	0,016*
Pro-bnp (pg/ml)	318,5 (61-49745)	84 (20-608)	<0,001*
Hs-troponin-1 (pg/ml)	3 (1-436)	1 (1-4)	0,005*
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (1-3)	0,8 (1-2)	<0,001*
GFR	69,71±27,3	85,37±17,5	0,006*
TSH (mIU/L)	1,9 (0-8)	1,9 (1-4)	0,923
Hba1c (%)	6,1 (5-9)	5,7 (5-7)	<0,001*
AST (U/L)	16,3 (9-52)	16,1 (9-26)	0,036*
ALT (U/L)	14,4 (5-116)	17,6 (8-38)	0,023*
Kan grubu AB/0	31 (%64,6)	17 (%56,7)	0,484

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran PT: Protrombin zamanı LDH: Laktat dehidrogenaz
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı TSH: Tiroid uyarıcı hormon AST: Aspartat aminotransferaz
ALT: Alanin aminotransferaz

Aort darlık ciddiyetinin sınıflandırılmasında (hafif-orta-ciddi) ortalama gradient temel alınmıştır. Aort darlığı grubunda ortalama pik akım hızı 344,79±86,3 cm/sn, ortalama gradient 30,15±16,6 mmHg saptanmıştır. Aort darlığı grubunda ortalama kapak alanı 1,11±0,4 cm² dir. Tablo 5’te görüldüğü gibi aort kapak pik akım hızı, aort yaprak açıklığı ve çıkan aorta ölçümleri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur (p<0,001) (Tablo 5).

Tablo 5: Aort kapak değerlendirmesine yönelik ekokardiyografik parametrelerinin incelenmesi

	AORT DARLIĞI GRUBU n:48	KONTROL GRUBU n:30	p Değeri
Aort pik akım hızı (cm/sn)	344,79±86,3	134,73±18,2	<0,001*
Ortalama gradient (mmHg)	30,15±16,6	-	-
Aort kapak alanı (cm ²)	1,11±0,4	-	-
Aort yaprak açıklığı (mm)	11,52±2	19,73±1,7	<0,001*
Aort kökü (mm)	26 (22-40)	27 (21-36)	0,248
Çıkan aorta (mm)	40 (30-53)	35 (27-42)	<0,001*

Aort darlığı grubunda vWFag (vWF antijen düzeyi) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). vWFac/vWFag oranı aort darlığı grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). WFac (vWF aktivitesi), Faktör 8 düzeyi ve fVIII/vWFag oranı bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının AD hasta grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

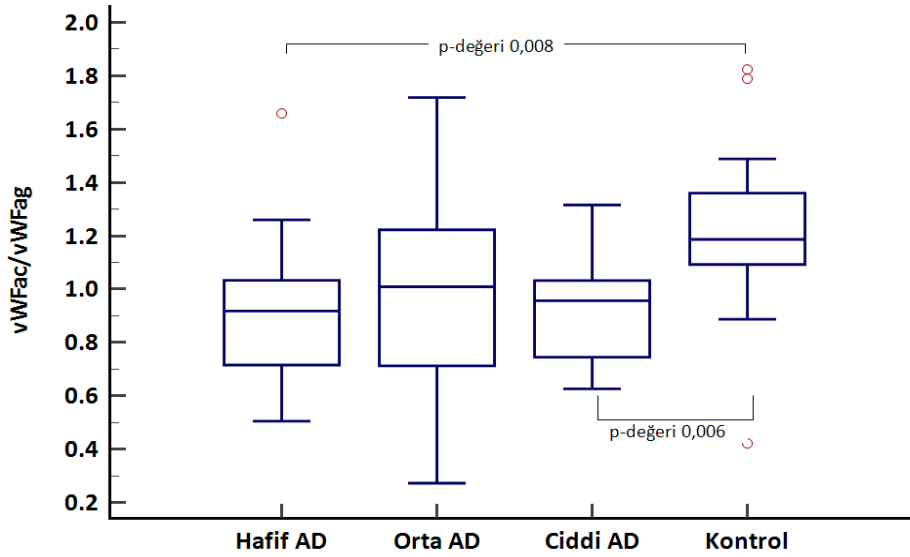
	AD GRUBU (48)	KONTROL GRUBU (30)	p Değeri
vWFag (%)	126,4 (57-393)	109 (49-373)	0,031*
vWF:ac (%)	124,5 (15-398)	134,9 (53-300)	0,194
vWFac/vWFag (oran)	0,94±0,3	1,21±0,3	<0,001*
Faktör 8 (%)	140,1 (47-309)	125,9 (46-383)	0,450
fVIII/vWFag (oran)	1,2 (0-3)	1,2 (1-2)	0,813

Darlık ciddiyetine göre oluşturulan alt grupların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında, hafif AD grubunda ve ciddi AD grubunda vWFac/vWFag oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 7, Şekil 1). vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeyleri ve fVIII/vWFag oranı karşılaştırılmasında ise tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının hafif, orta, ciddi AD hasta alt grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

	HAFİF AD (16)	ORTA AD (16)	CİDDİ AD (16)	KONTROL GRUBU(30)	p Değeri
vWFag (%)	137 (76-187)	128,7 (57-393)	113,1 (80,7-281,5)	109 (49-373)	0,185
vWF:ac (%)	115 (69-300)	136,5 (15-398)	115,5 (50,6-300)	134,9 (53-300)	0,504
vWFac/vWFag	0,92±0,3 ^c	0,98±0,4	0,9±0,2 ^f	1,21±0,3 ^{c,f}	<0,001*
Faktör 8 (%)	132,7 (71-309)	147 (47-291)	133,7 (76,6-210,3)	125,9 (46-383)	0,733
fVIII/vWFag	1,2 (1-3)	1,1 (0-3)	1,2 (0,5-1,7)	1,2 (1-2)	0,929

^a $p<0,05$: Hafif AD grubu ile orta AD grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^b $p<0,05$: Hafif AD grubu ile ciddi AD grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^c $p<0,05$: Hafif AD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^d $p<0,05$: Orta AD grubu ile ciddi AD grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^e $p<0,05$: Orta AD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^f $p<0,05$: Ciddi AD ile kontrol arasında istatistiksel anlamlı fark



Şekil 1: vWFac/vWFag oranının hafif, orta, ciddi AD alt grupları arasında incelenmesi

AD grubundaki hastalar etiyojolojiye göre kalsifik-dejeneratif, biküspit aort kapak ve romatizmal kapak hastalığı olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. vWFac/vWFag oranı, kalsifik ve non kalsifik AD gruplarının her ikisinde de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$)(Tablo8). Kalsifik, biküspit ve romatizmal AD alt gruplarının tümünde vWFag düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 8: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının etiyojolojiye göre oluşturulan AD alt gruplarında karşılaştırılması

	KALSİFİK (32)	NON-KALSİFİK (16)	KONTROL (30)	p Değeri
VWFag (%)	138,2 (79-282) ^a	114,2 (57-393)	109 (49,3-373) ^a	0,016*
vWF:ac (%)	131,2 (64-398)	98,2 (15-240)	134,9 (53,2-300)	0,060
vWFac/vWFag	0,98±0,3 ^a	0,84±0,3 ^c	1,2±0,3 ^{a,c}	<0,001*
Faktör 8 (%)	147 (77-309)	124,5 (47-214)	125,9 (45,7-383,3)	0,150
fVIII/vWFag	1,2 (0-2)	1,1 (1-3)	1,2 (0,6-2,3)	0,672

^a $p<0,05$: Kalsifik AD grubu ile non Kalsifik AD grubu arasında istatistiksel anlamlı fark
^b $p<0,05$: Kalsifik AD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^c $p<0,05$: non-Kalsifik AD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark

Tablo 9: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının kalsifik-dejeneratif, biküspid ve romatizmal AD hasta alt gruplarında karşılaştırılması

	KALSİFİK (32)	BİKÜSPİT (10)	ROMATİZMAL (6)	KONTROL (30)	p Değeri
vWFag (%)	138,2 (79-282) ^c	109,1 (57-163) ^e	113,1 (77-393,4) ^f	109 (49-373) ^{c,e,f}	0,025*
vWF:ac (%)	131,2 (64-398)	98,2 (15-153)	115,5 (49,7-240,3)	134,9 (53-300)	0,129
vWFac/vWFag	0,98±0,3 ^c	0,88±0,3	0,8±0,4	1,21±0,3 ^c	<0,001*
Faktör 8 (%)	147 (77-309)	108,6 (47-203)	133,7 (91,1-213,9)	125,9 (46-383)	0,186
fVIII/vWFag	1,2 (0-2)	1,1 (1-3)	1,2 (0,7-2,6)	1,2 (1-2)	0,805

^ap<0,05: Kalsifik AD grubu ile biküspit AD grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^bp<0,05: Kalsifik AD grubu ile romatizmal AD grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^cp<0,05: Kalsifik AD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^dp<0,05: Biküspit AD grubu ile romatizmal AD grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^ep<0,05: Biküspit AD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^fp<0,05: Romatizmal AD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark

11 aort darlığı hastasında anlamlı kanama öyküsü saptandı. 7 hastada 3 kez ve üzerinde tekrarlayan kanama öyküsü mevcuttu. Hastaların 6'sında alt gastrointestinal sistemden kanama, 2'sinde nazal mukozadan kanama, 1'inde intramuskuler kanama, 1'inde üriner sistemden kanama, 1 inde ise diş eti kanaması olmuştur. Alt gastrointestinal sistem kaynaklı kanama öyküsü olan 2 hastada malign kolan neoplazm ilişkin tekrarlayıcı kanama olduğu öğrenildi. Alt gastrointestinal sistem kaynaklı kanama öyküsü olan 1 hastada ise kanama etiolojisinin ülseratif kolit olduğu bilinmekteydi. Üriner sistem kaynaklı kanama öyküsü olan hastanın ise kanama etiolojisinin mesane neoplazmı olduğu öğrenildi. İntramuskuler hematoma öyküsü olan hastada kanamanın antikoagülanın yanlış kullanımıyla ilişkin olduğu tespit edildi. Ayrıca kanama öyküsü olan hastaların darlık ciddiyeti ve antitrombotik kullanımına ilişkin değerlendirilmesinde kanama öyküsü olmayan hasta grubuyla benzer dağılım saptandı (Tablo10,11).

Tablo10 : Hastaların kanama lokalizasyonu

Kanama lokalizasyonu	Hasta sayısı
Gastrointestinal sistem	6
Nazal mukoza	2
Üriner sistem	1
Diş eti	1
İntramuskuler	1

Tablo11:Tespit edilebilen kanama etiyojileri

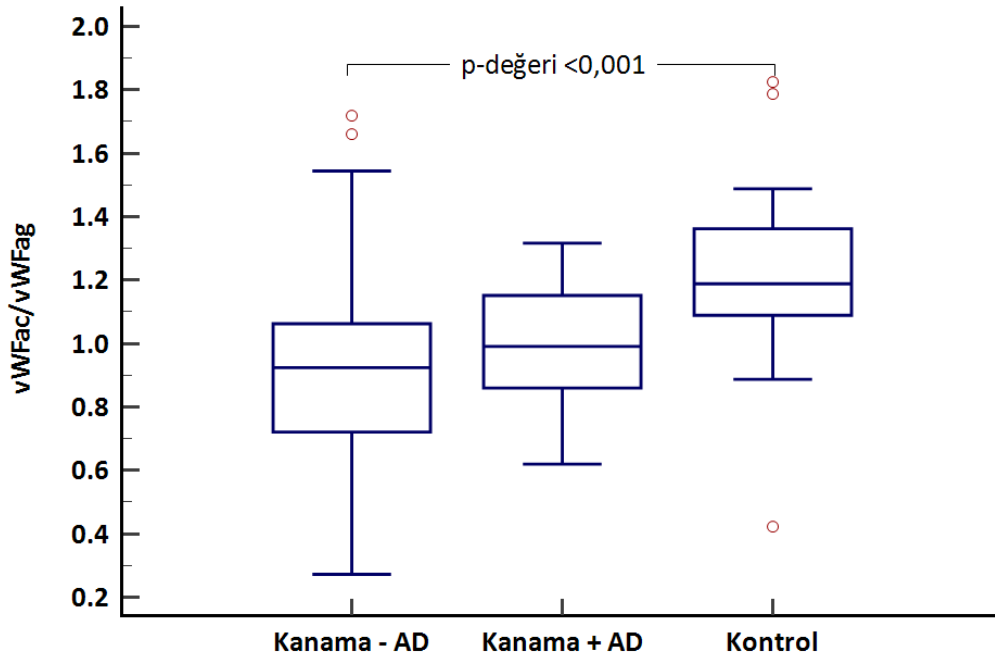
Tespit edilen kanama etiyojisi	Sayı (n)
Malignite	3
Antikoagülan yanlış kullanımı	1
Ülseratif kolit	1
Bilinmeyen	6

vWFag düzeyi kanama öyküsü olan AD hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0,05$). Kanama öyküsü olmayan aort darlığı hastalarında vWFac düzeyi, kanama öyküsü olan aort darlığı hastalarına ve kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p<0,05$). vWFac/vWFag oranı, kanama öyküsü olmayan AD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 12, Şekil 2). Ancak kanama öyküsü olan AD hastaları ve kontrol grubu arasında vWFag haricindeki diğer parametrelerde fark saptanmadı (Tablo12).

Tablo 12: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının kanama öyküsü olmayan, kanama öyküsü olan AD hastalarında karşılaştırılması

	KANAMA - AD (38)	KANAMA + AD (11)	KONTROL GRUBU	p Değeri
vWFag (%)	117,7 (57-393)	149,8 (108-228) ^c	109,6 (49,3-373) ^c	0,040*
vWF:ac (%)	108,9 (15-398) ^{a,b}	136,9 (84-300) ^a	136 (53,2-300) ^b	0,037*
vWFac/vWFag	0,92±0,3 ^b	1±0,2	1,2±0,3 ^b	<0,001*
Faktör 8 (%)	134 (47-291)	146,1 (102-309)	126 (45,7-383,3)	0,296
fVIII/vWFag	1,2 (1-3)	1,1 (0-3)	1,1 (0,6-2,3)	0,791

^a $p<0,05$: Kanama öyküsü olmayan AD grubu ile Kanama öyküsü olan AD grubu arasında istatistiksel anlamlı fark ^b $p<0,05$: Kanama öyküsü olmayan AD grubu ile kontrol arasında istatistiksel anlamlı fark ^c $p<0,05$: Kanama öyküsü olan AD grubu ile kontrol arasında istatistiksel anlamlı fark



Şekil 2: vWFac/vWFag oranının kanama olan ve olmayan AD hastalarında incelenmesi

Hasta ve kontrol grupları hemoglobin değerlerine göre alt gruplara ayrıldı. Gruplar arasında vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeyi ve fVIII/vWFag oranı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). vWFac/vWFag oranı $hb\leq 12$ gr/dl olan AD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının hemoglobin değerine göre oluşturulan alt gruplar arasında karşılaştırılması

	HB \leq 12 AD (17)	HB>12AD (31)	HB \leq 12 KONTROL (4)	HB>12KONTROL (26)	p Değeri
vWFag (%)	161,4 (77-393)	121,7 (57-282)	121,6 (94,5-138)	107,8 (49-373)	0,062
vWF:ac (%)	125 (50-300)	106,7 (15-398)	126,3 (99,2-193,6)	134,9 (53-300)	0,502
vWFac/vWFag	0,91 \pm 0,3 ^c	0,95 \pm 0,3 ^e	1,13 \pm 0,2	1,22 \pm 0,3 ^{c,e}	0,001*
Faktör 8 (%)	152,6 (77-309)	131,5 (47-291)	132,5 (100,1-223,4)	125,9 (46-383)	0,309
fVIII/vWFag	1,2 (0-3)	1,2 (1-3)	1,2 (0,9-1,6)	1,2 (1-2)	0,956

^a $p<0,05$: Hb ≤ 12 gr/dl olan AD hastaları ile Hb >12 gr/dl olan AD hastaları arasında istatistiksel anlamlı fark ^b $p<0,05$: Hb ≤ 12 gr/dl olan AD hastaları ile Hb ≤ 12 gr/dl olan kontrol grubu katılımcıları arasında istatistiksel anlamlı fark ^c $p<0,05$: Hb ≤ 12 gr/dl olan AD hastaları ile Hb >12 gr/dl kontrol grubu katılımcıları arasında istatistiksel anlamlı fark ^d $p<0,05$: Hb > 12 gr/dl AD hastaları ile Hb ≤ 12 gr/dl kontrol grubu katılımcıları arasında istatistiksel anlamlı fark ^e $p<0,05$: Hb >12 gr/dl AD hastaları ile Hb > 12 gr/dl kontrol grubu katılımcıları arasında istatistiksel anlamlı fark ^f $p<0,05$: Hb ≤ 12 gr/dl kontrol grubu katılımcıları ile Hb > 12 gr/dl kontrol grubu katılımcıları arasında istatistiksel anlamlı fark

Antitrombotik kullanımına göre AD hastaları alt gruplara ayrıldı alt gruplar arasında vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeyi ve vWFac/vWFag, fVIII/vWFag oranı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının antitrombotik kullanımına göre alt gruplar arasında karşılaştırılması

	ASA/P2Y12(+) (23)	ANTİKOAGÜLAN(+) (8)	ANTİTROMBOTİK (-) (17)	p Değeri
vWFag (%)	121,7 (57-393)	118,7 (77-228)	136,2 (76,2-202,1)	0,747
vWF:ac (%)	125 (15-398)	118,2 (50-300)	105 (50,6-300)	0,563
vWFac/vWFag	0,93 \pm 0,3	1,02 \pm 0,3	0,9 \pm 0,3	0,632
Faktör 8 (%)	157,9 (47-309)	121,3 (77-169)	131,5 (71,3-213,9)	0,326
fVIII/vWFag	1,2 (1-3)	1,1 (0-2)	1,1 (0,7-2,6)	0,684

Hasta ve kontrol grupları çalışmaya dâhil edilme anına en yakın sonuçlu LDH değerlerine göre alt gruplara ayrıldı. Alt gruplar arasında vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeyi ve vWFac/vWFag, fVIII/vWFag oranı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15: LDH düzeyi >240 U/L olan AD hastalarının vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin, vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarının kontrol grubuyla istatistiksel kıyaslanması

	LDH<240 AD (42)	LDH≥240 AD (7)	p Değeri
vWFag	120,1 (57-282)	146,7 (117-393)	0,103
vWF:ac	120 (15-300)	137,7 (99-398)	0,180
vWFac/vWFag	0,92±0,3	1,04±0,5	0,345
Faktör 8	135,4 (47-309)	152,3 (99-291)	0,594
fVIII/vWFag	1,2 (0-3)	1 (1-1)	0,084

Çalışmamızda primer ortak sonlanım noktası, mortalite ve kanamanın birleşimi olarak belirlendi. Majör kanamalar, tekrarlayan kanamalar ve hastane başvurusuna yol açan kanamalar anlamlı kanama öyküsü olarak değerlendirildi. Primer sonlanım noktasının öngördürücülerini belirlemek için Univariate Cox ve Multivariate Cox regresyon analizleri yapıldı (Tablo 16, 17).

Multivariate Cox regresyon analizine göre; DM varlığı (HR:5,64; %95 GA:1,468-21,662; p=0.012), Faktör 8 düzeyi (HR:1,013; %95 GA: 1,002-1,024; p=0,018), Hb düzeyi (HR: 0,616; %95 GA: 0,439-0,865; p=0,005) primer sonlanımın bağımsız öngördürücülerini olarak saptandı (Tablo 17).

Tablo 16: Univariate Cox regresyon analizi (sonlanım noktası primer sonlanım)

	HR	%95 GA	p-değeri
Yaş	1,039	1,002-1,077	0,040*
Erkek cinsiyet	1,074	0,387-2,977	0,891
HT	4,585	1,033-20,349	0,045*
DM	5,921	1,878-18,672	0,002*
KAH	4,056	1,463-11,242	0,007*
Aort darlığı ciddiyeti	0,694	0,434-1,109	0,127
Ortalama gradient	1,003	0,972-1,034	0,874
vWFag	1,006	1,000-1,012	0,035*
vWF:ac	1,007	1,000-1,013	0,043*
vWFac/vWFag	0,878	0,161-4,778	0,880
Faktör 8	1,013	1,005-1,021	0,001*
fVIII/vWFag	0,753	0,239-2,375	0,629
Hb	0,565	0,415-0,77	<0,001*
LDH	0,997	0,985-1,008	0,584
proBNP	1,000	1,000-1,000	0,004*

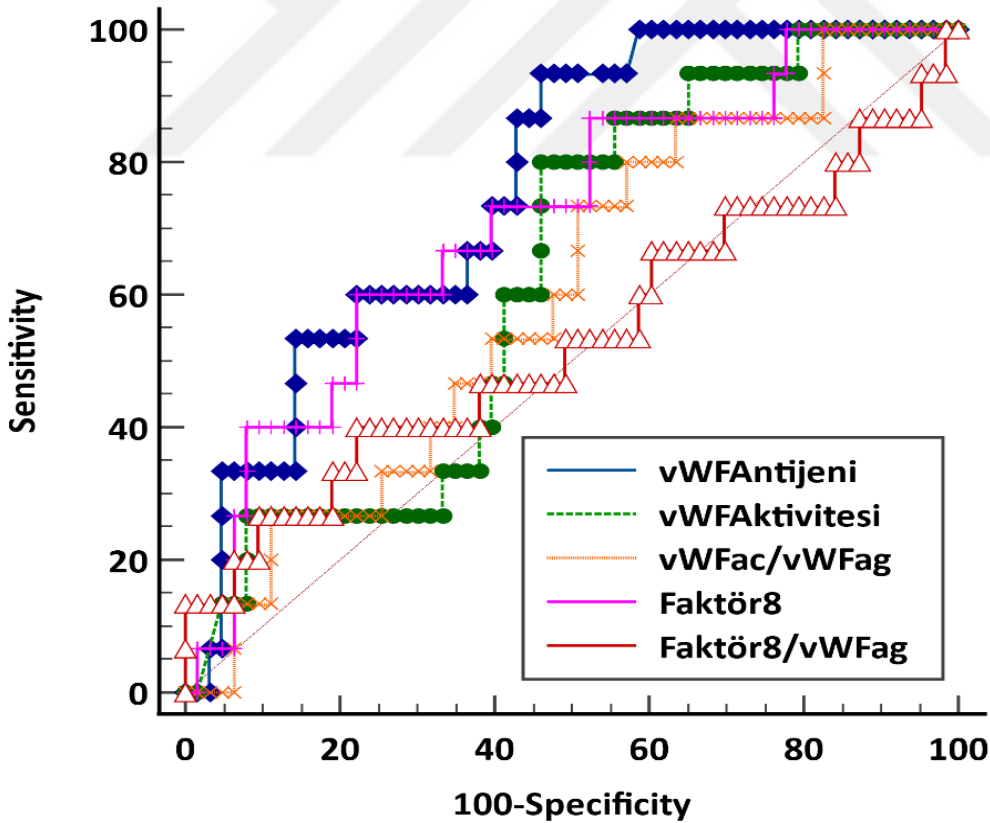
Tablo 17: Multivariate Cox regresyon analizi (sonlanım noktası primer sonlanım)

	HR	%95 GA	p-değeri
Yaş	0,997	0,955-1,04	0,874
DM	5,64	1,468-21,662	0,012*
vWFag	1,002	0,993-1,012	0,614
Faktör 8	1,013	1,002-1,024	0,018*
Hb	0,616	0,439-0,865	0,005*

Yapılan ROC eğrisi analizinde;

vWF antijeninin >121,7 olması %73,33 sensitivite ve %60,32 spesifisite ile (AUC 0,765 %95 GA 0,646 - 0,883 p-değeri <0,001) primer sonlanımı öngörmektedir (Tablo 18) (Şekil3,4).

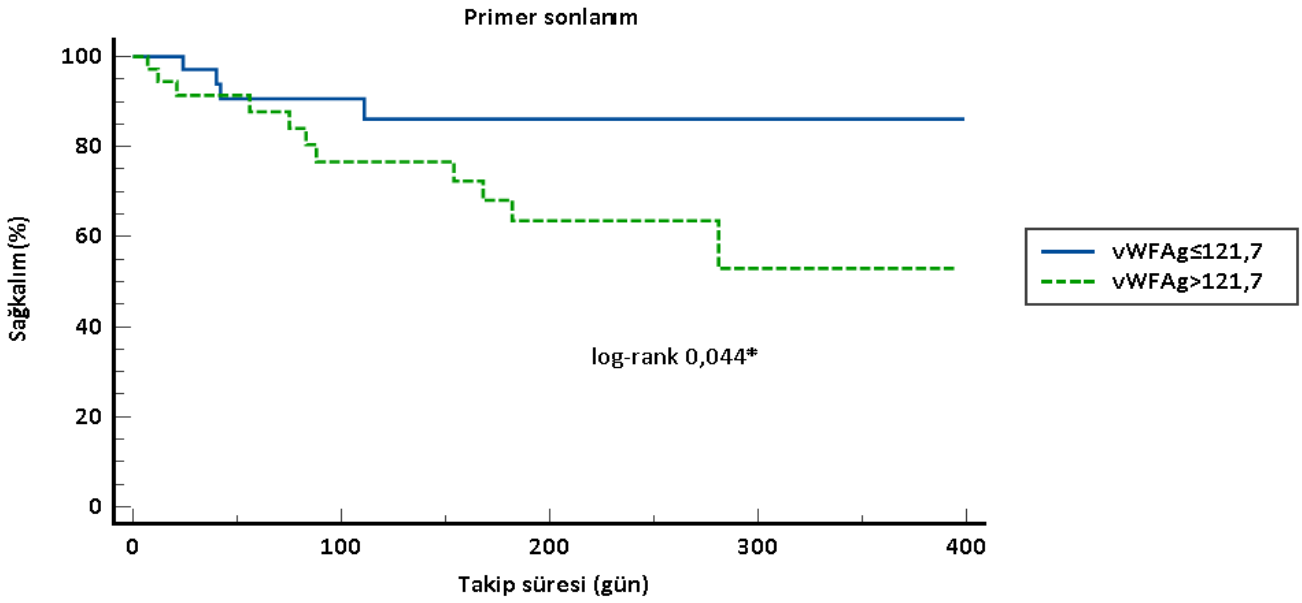
Faktör 8 değerinin >136,7 olması %73,33 sensitivite ve %60,32 spesifisite ile (AUC 0,712, %95GA 0,567 - 0,858 p-değer 0,004) primer sonlanımı ön gördürmektedir (Tablo 18) (Şekil 3,5)



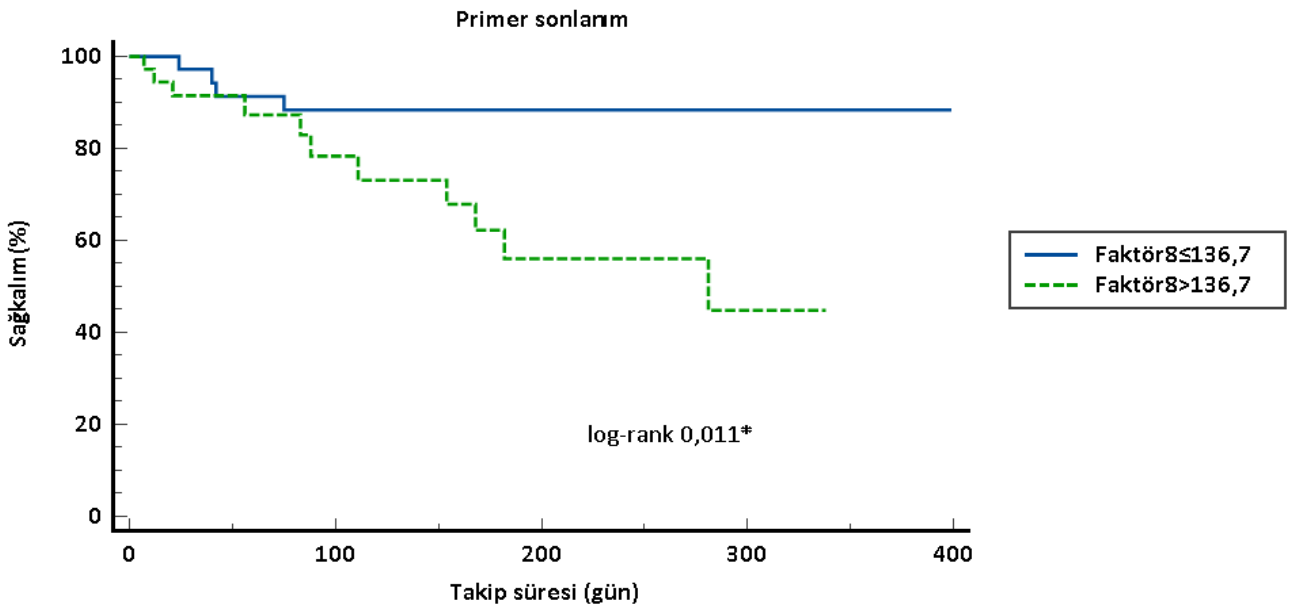
Şekil3: ROC eğri analizine göre vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeylerinin ve vWFac/vWFag, fVIII/vWFag oranlarının primer sonlanımı ön görmede sensitivite ve spesifiteleri

Tablo 18: ROC eğri analizine göre primer sonlanımı öngördüren parametreler

	AUC	%95 GA	p-değeri
vWFag (%)	0,765	0,646 - 0,883	<0,001*
vWF:ac (%)	0,631	0,489 - 0,773	0,071
vWFac/vWFag (oran)	0,599	0,448 - 0,750	0,198
Faktör 8 (%)	0,712	0,567 - 0,858	0,004*
fVIII/vWFag (oran)	0,534	0,345 - 0,723	0,721



Şekil 4: vWFag Düzeyinin primer sonlanım ile ilişkisi



Şekil 5: Faktör 8 Düzeyinin primer sonlanım ile ilişkisi

VI. TARTIŞMA

Beklenen yaşam süresinin giderek uzamasıyla birlikte AD prevalansı giderek artmakta ve önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir (1). Çalışmalar 65 yaş ve üzerinde AD sıklığını %1-2 arasında göstermiştir (2). Aort darlığının başlıca semptomları angina, senkop ve dispnedir. AD hastalarında anjiyodisplazi ve diğer vasküler malformasyonlar ile birlikte kanamaların görüldüğü bildirilmiştir (56). AD'nin yanı sıra kanamaların yol açtığı anemi de fonksiyonel kapasite düşüklüğü ve yorgunluğa yol açmaktadır. Teknolojik gelişmeler ile sıklığı artan girişimsel tedavilerin periprocedürel sürecindeki komplikasyonların başında kanamalar gelmektedir. Ciddiyeti ne olursa olsun kanama diyatezi, AD hastalarında yalnızca periprocedürel süreçlerde değil, kırılabilirlik nedeniyle tüm takip sürecinde dikkate alınması gereken önemli medikal sorunlardandır.

AD hastalarında kanama diyatezini ilk olarak 1958 yılında Edward Heyde tanımlamıştır. Uzun yıllar geçmesine rağmen fizyopatolojisinin açıklanmasına ilişkin ilk çalışma ise 1992 yılında yayınlanan Warkentin ve ark. aittir (57). Warkentin ve ark. çalışmalarının hipotezi yüksek molekül ağırlıklı von Willebrand faktör eksikliğinin anjiyodisplazisi olan hastaları kanamaya yatkın hale getirdiği yönündeydi. Vincetelli ve ark. tarafından 2003 yılında yayınlanan 50 hastadan oluşan çalışmada da bu hipotezi kanıtlar nitelikte sonuçlar sunulduğu görülmektedir. Çalışmalarında Vincetelli ve ark. pre-operatif dönemde ciddi AD hastalarının %67'sinde vWF aktivite antijen oranı düşüklüğü, %79'unda ise yüksek molekül ağırlıklı multimer kaybı saptamışlardır. Orta aort darlığı hastalarının ise %25'inde aktivite antijen oranı düşüklüğü, %75'inde yüksek molekül ağırlıklı multimer kaybı görülmüştür. Çalışmalarında post operatif erken dönemde aktivite antijen oranında ve yüksek ağırlıklı multimer düzeyinde artış saptamışlardır. Ancak 6. ay kontrollerinde her iki parametrede de azalışların görülebildiğini bildirmişlerdir (54). Yoshida ve ark. da 2006 yılında çalışmalarında AD nedeniyle aort kapak replasmanı uygulanan 29 hastada Vincetelli ve ark. çalışmasına benzer olarak operasyon sonrası vWF düzeyinde ve elektroforezde büyük molekül ağırlıklı multimer oranında artış saptadılar (58). Aort darlığı hastalarında kanama diyatezi fizyopatolojisinin aydınlatılması adına her iki çalışma temel oluşturmuştur.

Yapılan diğer çalışmaların ardından, bu fizyopatolojik sürecin bir edinsel Tip2A von Willebrand hastalığı olduğu yönünde yaygın bir görüş ortaya çıkmıştır. Tip2A von Willebrand hastalığının temelinde büyük vWF multimerlerinin eksikliği bulunmaktadır. Multimer eksikliğine makromoleküler vWF'nin proteazı olan ADAMTS-13 (a disintegrin and

metalloproteinase with thrombospondin motifs 13) tarafından artmış proteolizin sebep olduğu bildirilmiştir. Kalıtsal formda, vWF'deki aminoasit dizilim farklılığı sonucu ADAMTS-13 tarafından proteoliz artmıştır. Aort darlığının artmış *shear stress* ile vWF makromoleküllerinde yapısal değişikliklere yol açarak proteolizi artırmasıyla edinilmiş Tip2A von Willebrand hastalığına sebep olduğu temel kabuldür. Tip2A von Willebrand hastalığında beklenen laboratuvar bulguları vWFag, Faktör 8 düzeyleri normal ya da hafif azalmışken vWF aktivite düzeyinin, vWFac/vWFag oranının ve elektroforezde büyük molekül ağırlıklı multimer oranının azalmış olmasıdır (59).

Carrasco ve ark. ciddi AD nedeniyle aort kapak replasmanı planlanan 13 hastadan oluşan çalışmalarında vWFag düzeyini, vWF aktivitesini, Faktor 8 aktivitesini ve vWF protein elektroforezini değerlendirmiş ancak elde ettikleri sonuçlar Tip2A von Willebrand hastalığı ile uyumlu saptanmamıştır (60). Carroasco ve ark. çalışmalarına benzer şekilde aort darlığında görülen koagülopati fizyopatolojisini aydınlatmak adına yapılan kimi çalışmada Tip2A von Willebrand hastalığı ilişkisi kurulamamıştır. Bu durum hali hazırda bu fizyopatolojik sürecin tam aydınlatılmadığını, hastalığın doğası ve birçok eşlik eden faktör nedeniyle de açıklanmasının güçlüğüne ortaya koymaktadır.

Biz de çalışmamızda aort darlığı hastaları ve kontrol grubunda, von Willebrand hastalığının tanısında kullanılan vWFag, vWFac, Faktör8 düzeylerini ölçerek ve vWFac/vWFag ve Faktör8/vWFag oranlarını hesaplayarak bu fizyopatolojik sürece dair yeni bilgiler elde etmeyi amaçladık. Vincetelli ve ark., Carrasco ve ark. ve Yoshida ve ark. ait daha önceki çalışmalarda olduğu gibi çalışmalarda vWF multimer analizi amacıyla kullanılan protein elektroforezi çalışmamızda kullanılmamıştır. Ancak vWF aktivitesinin vWF antijen düzeyine oranının vWF makromoleküler dağılımıyla olan korelasyonu bu kısıtlılığın önemini azaltmıştır. Nitekim Okubo ve ark. yapmış olduğu çalışmada $vWF:Rco/vWFag < 0,7$ olmasının yüksek özgüllükle makromolekül kaybını gösterdiğini saptamışlardır (61). Geisen ve ark. ise yapmış olduğu çalışmada vWF:RCo/vWF:ag ile vWF:Ac/vWF:ag karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında vWF:RCo ile vWF:ac'nin birbirine olan korelasyonunu ve vWFag'ne olan oranlarının korelasyonunu göstermişlerdir. Çalışmalarında sağlıklı katılımcılarda vWF:ac/vWF:ag oranı 0.8-1.16 aralığında göstermişlerdir. Ayrıca çalışmalarında edinsel Von Willebrand hastalığı tanısında vWF:ac/vWF:ag oranının vWF:RCo/vWF:ag oranından daha özgül olduğunu saptamışlardır (%97,5'e karşı %84,7) (62). Nitekim ristostetin kofaktörü aracılığıyla değerlendirilen vWF aktivitesinin kimi genetik varyasyonlar halinde yanlış teşhislere sebep olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler gözönüne alındığında yüksek özgüllüklü, kolay ulaşılabilir ve

nispeten düşük maliyetli olan vWFac ve vWFac/vWFag oranının AD hastalarında ilişkisinin değerlendirilmesi kıymetlidir. Biz çalışmamızda bu sebeplerden dolayı Okubo ve ark'dan farklı olarak vWF aktivite antijen oranını hesaplarken aktivite düzeyini ristosetin gerektirmeyen vWFac kiti ile ölçtük.

Çalışmamızda AD ve kontrol grubunun yaş ortalaması arasında istatistiksel fark olmakla beraber (aort darlığı grubunda $68,75 \pm 14$ yıl, kontrol grubunda $59,73 \pm 11,8$ yıl) her iki grup da 5. ve 6. dekatlarında yer almaktadır. Bu sebeple yaşın sonuçlar üzerinde etkisinin olacağı düşünülse de ihmal edilebilir düzeydedir. Cinsiyet dağılımı AD ve kontrol grubunda benzerdir, bu sebeple cinsiyetin gruplar arasındaki farklı sonuçlara yol açması beklenmemektedir.

Çalışmamızda beklendiği üzere AD grubunda yer alan hastalar kontrol grubuna kıyasla daha semptomatik ve düşük fonksiyonel kapasiteye sahip çıkmıştır. Ekokardiyografik parametrelerin iki grup arasındaki farklılığı aort darlığının yol açtığı başta hipertrofik değişikliklerde olmak üzere dikkat çekmektedir. Kardiyak biyobelirteçlerin AD grubunda kontrol grubuna göre yüksek oluşu beklenen bir sonuçtur. GFR değerinin AD hastalarında kontrol grubuna göre düşük saptanması, aort darlığı patogenezindeki dejeneratif süreçlerin renal fonksiyonlar üzerinde de olan olumsuz etkilerinin sonucu olarak düşünülmüştür.

INR, PT, TSH ve kan grubu dağılımı başta olmak üzere temel laboratuvar parametrelerinde ve DM, HT, KAH hariç diğer ek komorbiditeler açısından gruplar arasında farklılık olmaması koagülopatinin değerlendirilmesini amaçlayan çalışmamızda önemli noktalardandır. Nitekim vWFag düzeyini etkileyebilecek bilinen faktörler açısından aort darlığı ve kontrol grubunun benzer tutulması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda AD grubunda vWFag düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ancak her iki grupta da normal değer aralığındadır. Bu farklılık benzer çalışmalarda da saptanmış olmakla nispeten yaşa ve dejeneratif sürecin ortak sonucuna bağlanmıştır. Nitekim stres, inflamasyon ve endotelial hasar ve disfonksiyon sonucu vWFag düzeyinin artabileceği bildirilmiştir. (63)Ancak vWFac düzeyi her iki grupta benzer olmakla vWFac/vWFag oranı aort darlığı grubunda belirgin istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu oranın AD grubundaki ortalama değeri $0,94 \pm 0,3$ iken kontrol grubunda $1,21 \pm 0,3$ 'dür. AD grubunda da vWFac/vWFag oranının normal aralık olarak kabul edilen 0.8-1.16 aralığında yer almasına rağmen kontrol grubuna göre belirgin düşüklüğü AD hastalarında koagülopati sürecinde makromolekül yıkımını düşündürmektedir. Fakat vWFag düzeyinin kontrol grubuna göre yüksekliğini tekrar ele aldığımızda başta stres, inflamasyon, dejenerasyon ve endotel

disfonksiyonu gibi aort darlığı patogenizinde de yer alan faktörlerin hem vWFag düzeyi artışına ve beraberinde vWFac/vWFag oranının düşük saptanmasına sebep olabileceği de ihtimaller arasında bulundurulmalıdır. Bunlara rağmen vWFac/vWFag oranının, AD hastalarında koagülatinin değerlendirilmesinde tarama testi olarak klinik pratiğimizde yer alabileceği düşünülebilir. Fakat anlamlılığını artıracak başta protein elektroforezi olmak üzere ek testlerle vWFac/vWFag oranının korelasyonu gerekmektedir.

Geçmiş çalışmalar, yalnızca ciddi AD hastalarını çoğunlukla da kapak replasman tedavisi kararı verilen hastaları içermektedir. Grigorescu ve ark. 2024 yılında yapmış oldukları çalışma SAVR ve TAVR kararı alınan 39 hastadan oluşmaktadır. Çalışmalarında planlanan girişimden 24 saat öncesinde ve girişimden sonra 7.günde vWFag düzeyini, ristosetin kofaktörlü vWF aktivitesini ve faktör 8 düzeyini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında vWFag ve vWF aktivitesinin kapak replasmanı ardından artış gösterdiğini, faktör 8 ve vWFag/vWFaktivite oranının ise anlamlı değişiklik göstermediğini saptamışlardır. Grigorescu ve ark. çalışmasında vWFag düzeyindeki artış SAVR grubuna kıyasla TAVR grubunda önemli derece daha düşük saptanmıştır (64). Bu çalışmanın sonuçlarını ele aldığımızda bulgularının Tip2A von Willebrand hastalığı ile uyumlu olduğunu söylemek güçtür. Ayrıca vWFag düzeyi ve vWF aktivitesinin endotel hasarı ve inflamasyon sonucu artış göstermiş olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim daha az endotelial hasar ve inflamasyon beklenen TAVR grubundaki vWFag düzeyindeki artışın nispeten daha az olması ve vWFag/vWFaktivite oranında farklılık görülmemesinde bunu doğrular niteliktedir.

Benzer çalışmaların önemli bir eksikliği farklı darlık ciddiyetindeki AD hastalarında koagülasyon parametrelerinin incelenmemiş olmasıdır. Genel kabul kanama diyatezinin ciddi aort darlığında görülmesi ve darlık ciddiyeti ile laboratuvar parametrelerinin korelasyon gösterdiğidir. Ancak farklı AD ciddiyetindeki hastaların bulunduğu yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamıza alt grup analizi amacıyla hafif, orta ve ciddi aort darlığı hastaları dâhil edilmiştir. Darlık ciddiyetine göre oluşturulan alt grupların analizinde, vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeyleri ve fVIII/vWFag oranı karşılaştırılmasında kontrol ve alt gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken alt gruplarda vWFac/vWFag oranı ortalaması kontrol grubuna göre düşük saptandı. Hafif aort darlığı ve ciddi aort darlığı grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı vWFac/vWFag oran düşüklüğü görüldü. Alt gruplar arasında ise vWFac/vWFag oranında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular koagülasyon parametrelerindeki anormalliğin sanılanın aksine yalnızca ciddi aort darlığı hastalarında değil hafif ve orta aort darlığı hastalarında da görülebileceğini

göstermiştir. Alt gruplardaki hasta sayısının az olmasına rağmen elde etmiş olduğumuz bu sonuç daha çok sayıda hafif ve orta AD hastasının dâhil edileceği çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Etiyolojiye göre oluşturulan alt gruplar arasında vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeyleri ve vWFac/vWFag ve fVIII/vWFag oranlarında farklılık saptanmazken ve vWFac/vWFag oranının kalsifik ve non kalsifik tüm AD hastalarında kontrol grubuna göre düşük saptanması fizyopatolojik süreçte ve değerlendirdiğimiz koagülasyon parametrelerinde etiyolojinin etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Ancak non kalsifik AD grubunda yer alan biküspit aort kapak ve romatizmal kapak hastalığına sahip hastaların sayısının az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Antitrombotik kullanımına göre aort darlığı hastalarında yapılan alt grup analizlerinde vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeyi ve vWFac/vWfag, fVIII/vWFag oranı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmaması antitrombotik kullanımının von Willebrand hastalığına ilişkin laboratuvar sonuçlarını etkilemediğine ilişkin literatür bilgileriyle uyumludur. Ancak bu hasta grubunda kanama etiyolojisinin kapsamlı değerlendirilmesinde antitrombotikler başta olmak üzere polifarmasinin, kırılğanlığın, komorbid durumların ve malignitenin hiçbir zaman unutulmaması gerekmektedir. Çalışmamızda yer alan hastaların tespit edilen kanama etiyolojileri bu duruma somut gösterge niteliğindedir.

Kanama varlığına göre oluşturulan alt grupların analizinde diğer çalışmalardan farklı sonuçlar saptanmıştır. vWFag düzeyi kanama öyküsü olan AD hastalarında kontrol grubuna göre yüksekken diğer parametrelerin (vWFac, Faktör 8 düzeyi ve vWFac/vWFag, fVIII/vWFag) bu iki grup arasındaki karşılaştırılmasında fark saptanmaması dikkat çekicidir. vWFag düzeyinin kanama öyküsü olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanması bu hastaların nispeten daha yaşlı, kırılğan ve inflamasyon, stres, endotelyal disfonksiyon gibi ek risk faktörlerine sahip oluşuyla ilişkilendirilebilir.

vWFac düzeyi kanama öyküsü olmayan AD hastalarında, kanama öyküsü olan AD hastalarına ve kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bu sonuca ilaveten kanama öyküsü olmayan AD hasta grubunda vWFac/vWFag oranının kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanması literatürlerden farklı olmuştur. Beklenenin aksindeki bu sonuçlar çalışmamızda yer alan kanama öyküsü olan hastaların laboratuvar parametrelerinin edinsel Tip2A von Willebrand hastalığına uymadığını göstermektedir. Bu durum AD hastalarında görülen kanama diyatezinin sebepleri arasında birçok etiyolojik nedenin olabileceğini

düşündürmektedir. Nitekim çalışmamızda kanama öyküsü olan hastaların tespit edilebilen kanama lokalizasyonları ve etiyolojilerindeki çeşitlilik bunu desteklemektedir.

Bu bulgular aort darlığında Tip2A von Willebrand hastalığında beklenen laboratuvar bulgularının bir kısmının görülebileceğini ancak kanama diyatezine ilişkin sorumlu rolü bu değişikliklere yüklemeye önce iyi düşünülmesi gerektiğini göstermiştir.

Kanama öyküsü varlığına göre yapmış olduğumuz alt grup analizleri göstermiştir ki aort darlığı hastalarında kanama ve edinsel Tip2a von Willebrand hastalığı ilişkisinin daha net ve somut kanıtlarla ortaya koyulabilmesi için titizlikle kanama öyküsü değerlendirilmiş daha çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

vWF antijeninin $>121,7$ olmasının %73,33 sensitivite ve %60,32 spesifisite ile mortalite ve kanamanın ortak sonlanımı olan primer sonlanımı bağımsız ön gördürmesi vWFag düzeyinin AD hastalarının takibinde yer alabileceğini düşündürmektedir.

Benzer olarak Faktör 8 değerinin $>136,7$ olmasının %73,33 sensitivite ve %60,32 spesifisite ile primer sonlanımı bağımsız öngördürmesi de vWFag'ye benzer şekilde faktör 8 düzeyinde aort darlığı hastalarının takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılıkların başında alt grup analizlerindeki sınırlı hasta sayısı gelmektedir. Yaklaşık bir yıllık takip süresi nispeten aort darlığı hastalığı için kısa bir izlem süresi olmakla çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Hastalık progresyonunun yavaş olması da göz önüne alındığında daha uzun takip süreli ve aralıklarla tekrarlanan laboratuvar ve ekokardiyografik ölçümlerin yer aldığı protokole sahip çalışmalar daha değerli sonuçlar sunacaktır.

VII. SONUÇLAR

1-Koagülasyon testlerinde saptanan anlamlı farklılıklara rağmen tartışmamızda belirttiğimiz örnek çalışmaya benzer olarak, bizim çalışmamızda da aort darlığı Tip2A von Willebrand hastalığı ilişkisi net şekilde gösterilememiştir.

2- von Willebrand faktör düzeyi ve aktivitesindeki değişikliklerin yalnızca ciddi AD hastalarında değil, farklı darlık ciddiyetine sahip hastalarda da gözlenebileceği elde ettiğimiz bulguların diğer sonuçları arasındadır.

3-AD hastalarının kanama diyatezine yönelik vWFag, vWFac, Faktör 8 düzeyi gibi temel koagülasyon testleri ile taramalar gerçekleştirilebilir ancak görülebilecek anormal sonuçlar halinde etiyolojiyi ve tanıyı kesinleştirmeden testlerin kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

4- Çalışmamız göstermiştir ki AD hastalarının sahip oldukları ek risk faktörleri, dejeneratif süreç, kanamadan bağımsız olarak ilgili testlerde normalden sapmalara sebep olabilmektedir. Klinisyenlerin AD hastalarında kanamayı değerlendirirken laboratuvar parametreleri kadar komorbid durumları ve risk faktörlerini de göz önünde bulundurmaları gerekmektedir.

5-Çalışmamız bulguları arasında yer alan vWFag ve Faktör 8 düzeylerinin primer sonlanım için öğördürücülükleri, bu testlerin yalnızca kanama değerlendirmesi için değil prognoz açısından da önem taşıyabileceğini göstermiştir. Bu sebeple rutin klinik pratike kullanımlarının artırılması yararlı olacaktır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 3;2(1):1–28.
2. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al., editors. Aortic valve stenosis. In: *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 12. Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022.
3. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jul 1;63(25):2852–61.
4. TURINA J, HESS O, SEPULCRI F, KRAYENBUEHL HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *European Heart Journal*. 1987 May 1;8(5):471–83.
5. Randi AM, Laffan MA, Starke RD. Von Willebrand Factor, Angiodysplasia and Angiogenesis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013 Sep 2;5(1):e2013060.
6. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):630–4.
7. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *New England Journal of Medicine*. 2014 Aug 21;371(8):744–56.
8. Nishimura RA. Aortic Valve Disease. *Circulation*. 2002 Aug 13;106(7):770–2.
9. Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbuehl HP. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. *Circulation*. 1984 May;69(5):855–65.
10. Lerman DA, Prasad S, Alotti N. Calcific Aortic Valve Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Eur Cardiol*. 2015 Dec;10(2):108–12.
11. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid Aortic Valve. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25):2691–704.
12. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2012 Mar 10;379(9819):953–64.
13. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016 Jan 1;102(1):75–85.
14. Badiani S, van Zalen J, Treibel TA, Bhattacharyya S, Moon JC, Lloyd G. Aortic Stenosis, a Left Ventricular Disease: Insights from Advanced Imaging. *Curr Cardiol Rep*. 2016 Jul 6;18(8):80.
15. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010 Oct 1;128(1):191–227.
16. Singh A, Jerosch-Herold M, Bekele S, Marsh AM, McAdam J, Greenwood JP, et al. Determinants of Exercise Capacity and Myocardial Perfusion Reserve in Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020 Jan 1;13(1, Part 1):178–80.

17. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, Dweck MR. Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019 Feb 1;12(2):283–96.
18. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, Connolly HM, Pislaru SV, Greason KL, et al. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Mar 27;71(12):1313–21.
19. Dahl JS, Magne J, Pellikka PA, Donal E, Marwick TH. Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019 Jan 1;12(1):163–71.
20. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2003 Jul 1;24(13):1231–43.
21. Roberts WC, Ko JM. Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, With or Without Associated Aortic Regurgitation. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):920–5.
22. Carabello BA. Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2002 Feb 28;346(9):677–82.
23. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Nov 6;60(19):1854–63.
24. Vahanian A, Iung B. The new ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012 Oct 1;105(10):465–7.
25. Pibarot P, Dumesnil JG. Aortic Stenosis: Look Globally, Think Globally*. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009 Apr;2(4):400–3.
26. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):962–70.
27. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):2440–92.
28. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*. 2015 Nov 21;36(44):3075–128.
29. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1989 Jan 15;110(2):101–7.
30. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van MNM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic Stenosis in the Elderly. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Sep 10;62(11):1002–12.
31. Cormier B, Iung B, Porte JM, Barbant S, Vahanian A. Value of multiplane transesophageal echocardiography in determining aortic valve area in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1996 Apr 15;77(10):882–5.

32. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jan;22(1):1–23; quiz 101–2.
33. Thaden JJ, Nkomo VT, Lee KJ, Oh JK. Doppler Imaging in Aortic Stenosis: The Importance of the Nonapical Imaging Windows to Determine Severity in a Contemporary Cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jul;28(7):780–5.
34. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Apr;30(4):372–92.
35. Ring L, Shah BN, Bhattacharyya S, Harkness A, Belham M, Oxborough D, et al. Echocardiographic assessment of aortic stenosis: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2021 Apr 28;8(1):G19–59.
36. Gurzun MM, Popescu BA. Chapter 16 - Transesophageal Echocardiography in the Assessment of Aortic Valve and Aortic Root Disease. In: Tintoiu IC, Ursulescu A, Elefteriades JA, Underwood MJ, Droc I, editors. *New Approaches to Aortic Diseases from Valve to Abdominal Bifurcation*. Academic Press; 2018. p. 169–80.
37. Monin JL, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin AM, Dubois-Rande JL, Gueret P. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 15;37(8):2101–7.
38. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise Testing in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014 Feb 1;7(2):188–99.
39. Saeed S, Chambers JB. Exercise Testing in Aortic Stenosis: Safety, Tolerability, Clinical Benefits and Prognostic Value. *J Clin Med*. 2022 Aug 25;11(17):4983.
40. Jolien Geers, MD, Marc Dweck,, Damini Dey. Computed Tomography Evaluation of Native Aortic Stenosis Beyond Calcification Score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024 Feb 21;
41. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Jul 11;70(2):252–89.
42. White M, Baral R, Ryding A, Tsampasian V, Ravindrarajah T, Garg P, et al. Biomarkers Associated with Mortality in Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci (Basel)*. 2021 May 17;9(2):29.
43. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72–227.
44. Redfors B, Furer A, Lindman BR, Burkhoff D, Marquis-Gravel G, Francese DP, et al. Biomarkers in Aortic Stenosis: A Systematic Review. *Structural Heart*. 2017 Jan 1;1(1):18–30.

45. Messika-Zeitoun D, Lloyd G. Aortic valve stenosis: evaluation and management of patients with discordant grading. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2018 Jan 10;Vol. 15(N° 26).
46. Morselli F, McNally R, Nesti L, Liu B, Khan H, Thomson RJ, et al. Pharmacological interventions for the treatment of aortic root and heart valve disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 13;2021(12):CD014767.
47. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561–632.
48. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA, Weiskopf RB. Current Concepts of Hemostasis: Implications for Therapy. *Anesthesiology*. 2004 Mar 1;100(3):722–30.
49. Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol*. 1992 Jul;29(3):213–26.
50. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Current Opinion in Hematology*. 2004 Jul;11(4):272.
51. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL. Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974 May;71(5):1906–9.
52. Ruggeri ZM, Ware J. The structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost*. 1992 Jun 1;67(6):594–9.
53. Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, van Vliet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001 Jun;14(2):401–36.
54. Vincentelli A, Susen S, Tourneau TL, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jul 24;349(4):343–9.
55. Mondal S, Hollander KN, Ibekwe SO, Williams B, Tanaka K. Heyde Syndrome-Pathophysiology and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Nov;35(11):3331–9.
56. Loscalzo J. From clinical observation to mechanism--Heyde's syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Nov 15;367(20):1954–6.
57. Warkentin TE, Morgan DG, Moore JC. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *The Lancet*. 1992 Jul 4;340(8810):35–7.
58. Yoshida K, Tobe S, Kawata M, Yamaguchi M. Acquired and Reversible von Willebrand Disease With High Shear Stress Aortic Valve Stenosis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006 Feb 1;81(2):490–4.
59. Cox Gill J. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2004 Dec 1;18(6):1277–99.
60. Carrasco E, López R, Rattalino M, Lema G, Pereira J, Canessa R, et al. Aortic Stenosis and Acquired von Willebrand Disease: Lack of Association. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011 Aug 1;25(4):615–8.

61. Okubo N, Sugawara S, Fujiwara T, Sakatsume K, Doman T, Yamashita M, et al. von Willebrand factor Ristocetin co-factor activity to von Willebrand factor antigen level ratio for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome caused by aortic stenosis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2024 Jan 1;8(1).
62. Geisen U, Zieger B, Nakamura L, Weis A, Heinz J, Michiels JJ, et al. Comparison of Von Willebrand factor (VWF) activity VWF:Ac with VWF ristocetin cofactor activity VWF:RCo. *Thrombosis Research*. 2014 Aug 1;134(2):246–50.
63. Sadler JE. von Willebrand factor: two sides of a coin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005 Aug 1;3(8):1702–9.
64. Grigorescu AE, Anghel A, Koch C, Horhat FG, Savescu D, Feier H. Von Willebrand Factor Dynamics in Patients with Aortic Stenosis Undergoing Surgical and Transcatheter Valve Replacement. *Life*. 2024 Aug;14(8):934.

