

# 14. BÖLÜM

## KALP KAPAK HASTALIKLARI HAYVAN MODELLERİ

Sefa Erdi ÖMÜR<sup>1</sup>

Kalp kapak hastalıkları (KKH) çok uzun süredir toplumu ilgilendiren ve ekokardiyografinin bulunması sayesinde daha çok gün yüzüne çıkan kardiyak bir sorundur. KKH olan bireylerin değerlendirilmesinin amacı, KKH tanısının konması, kapakta meydana gelen yetersizlik veya darlığın derecesinin belirlenmesi, kapakta darlık veya yetersizliğe neden olan mekanizmanın belirlenmesi ve bunların meydana getirdiği sonuçların saptanmasıdır (1). KKH olan hastaların; kardiyologlar, kalp cerrahları, radyologlar, anesteziistler, geriatristler gibi birçok branşın eşlik ettiği bir kalp ekibi tarafından değerlendirilmesi gerekir (1). KKH Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kardiyak cerrahi girişimlerin %10 ile %20'sini oluşturmaktadır (2). KKH en sık görülen nedenleri yaş ile birlikte artış gösteren kalsifik kapak değişiklikleri ve kalıtsal veya edinsel olarak kazanılan durumlardır (2). Akut romatizmal ateş hastalığının birincil önlemler sayesinde önlenmesi ile KKH prevalansı ABD ve Avrupada düşmüş olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde halen büyük bir sorundur (2). Tüm kapak hastalıklarının yaklaşık olarak üçte ikisi aortik valv implantasyonu (AVR) ile tedavi edilir ve bu durumun en sık nedeni ise aort darlığı olarak saptanmıştır (2). Mitral kapak cerrahisi ise genellikle mitral yetersizliğe bağlı olarak yapılır çünkü mitral darlığı daha çok perkütan girişimler sayesinde ötelenebilir (1). Ancak hafif ve orta dereceli kapak hastalığı bulunan bireylerde cerrahi veya perkütan işlem yapılamayacağı için bu hastalara en azından tanı ve tedavisinin uygun olarak yapılması gerekmektedir. Kalp kapak hastalıkları tanısında dikkatli bir fizik muayene sonrasında ekokardiyografi çok önemli bir yer tutmaktadır ve neredeyse tüm hastalara yapılması elzemdir. Hastalarda bulunan sekonder nedenlere bağlı

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Tokat Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

## TRİKÜSPİD KAPAK DARLIĞI VE YETERSİZLİĞİ

Triküspit kapak darlığı hem etyolojisine göre hem diğer kapak hastalıklarıyla birlikteliğine göre sınıflandırılabilir. Klinikte sık karşılaşılmayan triküspit kapak patolojileri erişkin yaşa ulaşabilen konjenital problemler veya ileri kalp yetersizliği sonucu gelişen kor pulmonale ile karşımıza gelir (45). Triküspit darlığı diğer kapak hastalıklarının eşlik edip etmemesine göre izole triküspit darlığı kombineli triküspit darlığı olarak sınıflandırılır (46). Etiyolojisine göre değerlendirilecek olursa romatolojik, konjenital hastalıklar, infektif endokardit, metabolik problemlere bağlı olabilir (46). Klinik olarak kardiyolojide unutulmuş kapak olarak anılan triküspit hayvan modellemelerinde de kendine çok yer bulamamıştır. Glenn ve arkadaşları hasta üzerinde uyguladığı sağ atriyum ve pulmoner arter arası şant hayvan modellemelerinde triküspit atrezisi elde etme fikrini doğurmuştur (47). Shemin ve arkadaşları 22-28 kg ağırlığındaki köpeklere anestezi prosedürü uygulamışlardır (48). Torakotomi sonrası sağ atriyum ile pulmoner arter arasına şant oluşturup triküspit kapak üzerini patch ile süturlayıp kapatılmıştır (48). Deneklerde endotelizasyon için 3 ay beklenmiş ve 6 ay sonra reoperasyonla patch çıkartılıp triküspit kapak implantasyonu yapılmıştır (48). Elde edilen triküspit darlığı sonucu kalp hızı ve pozitif basınçlı ventilatörün kardiyak kapasite üzerine etkilerinin değerlendirilmesi yapılmıştır (48). Kalp yetersizliğine sık eşlik eden triküspit kapak yetersizliği kapaktaki yapısal problemlerden değil anüler halkanın genişlemesinden dolayı oluşur (49). Malinowski ve arkadaşları koyunlarda anestezi ve torakotomi sonrası triküspit kapak yaprakçıklarına kristal implante ederek fonksiyonel triküspit kapak yetersizliğini elde ettiler (50). Çalışmanın devamına ise pulmoner arter okluder yerleştirildi (50). Pulmoner arter tıkanması yaptıktan sonra PDA akımını engelleyerek aşama aşama sağ ventrikül fonksiyonları ekokardiyografik ve kateterizasyonla basınç değerlendirmesi yapıldı (50). Hayvan modellemelerinde kapak patolojisi oluşturma gelişme aşamasındadır ve diğer kardiyak patolojilerin elde edilmesi için başvuru yöntemidir (50).

## KAYNAKLAR

1. Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., ... & Rosenhek, R. (2017). 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*, 38(36), 2739-2791.
2. Mann, D. L., Zipes, D. P., Libby, P., & Bonow, R. O. (2014). *Braunwald's heart disease e-book: a textbook of cardiovascular medicine*. Elsevier Health Sciences.
3. Writing Committee Members, Hundley, W. G., Bluemke, D. A., Finn, J. P., Flamm, S. D., Fogel, M. A., ... & Manning, W. J. (2010). ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*, 121(22), 2462-2508.

4. Cueff, C., Serfaty, J. M., Cimadevilla, C., Laissy, J. P., Himbert, D., Tubach, F., ... & Messika-Zeitoun, D. (2011). Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*, 97(9), 721-726.
5. Im Cho, K., Sakuma, I., Sohn, I. S., Jo, S. H., & Koh, K. K. (2018). Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease. *Atherosclerosis*, 277, 60-65.
6. Lindroos, M., Kupari, M., Heikkilä, J., & Tilvis, R. (1993). Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology*, 21(5), 1220-1225.
7. Freeman, R. V., & Otto, C. M. (2005). Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 111(24), 3316-3326.
8. Borer, J. S. (2005). Aortic Stenosis and Statins: More Evidence of "Pleotropy"?
9. Stewart, B. F., Siscovick, D., Lind, B. K., Gardin, J. M., Gottdiener, J. S., Smith, V. E., ... & Otto, C. M. (1997). Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(3), 630-634.
10. Cowell, S. J. (2005). Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*, 352, 2389-2397.
11. O'Brien, K. D., Reichenbach, D. D., Marcovina, S. M., Kuusisto, J., Alpers, C. E., & Otto, C. M. (1996). Apolipoproteins B(a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 16(4), 523-532.
12. Weiss, R. M., Ohashi, M., Miller, J. D., Young, S. G., & Heistad, D. D. (2006). Calcific aortic valve stenosis in old hypercholesterolemic mice. *Circulation*, 114(19), 2065-2069.
13. Guerraty, M., & Mohler, E. R. (2007). Models of aortic valve calcification. *Journal of Investigative Medicine*, 55(6), 278-283.
14. Fazio, S., & Linton, M. F. (2001). Mouse models of hyperlipidemia and atherosclerosis. *Front Biosci*, 6(March), D515-D525.
15. Sider, K. L., Blaser, M. C., & Simmons, C. A. (2011). Animal models of calcific aortic valve disease. *International journal of inflammation*, 2011.
16. Hinton Jr, R. B., Alfieri, C. M., Witt, S. A., Glascock, B. J., Khoury, P. R., Benson, D. W., & Yutzey, K. E. (2008). Mouse heart valve structure and function: echocardiographic and morphometric analyses from the fetus through the aged adult. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 294(6), H2480-H2488.
17. Drolet, M. C., Roussel E, Deshaies Y, Couet J, Arsenault M. (2006). High-fat / high-carb diets cause aortic valve disease in C57BL / 6J mice. *J Am Coll Cardiol*, 47 (4), 850-855.
18. Drolet, M. C., Arsenault, M., & Couet, J. (2003). Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(7), 1211-1217.
19. Moghadasian, M. H., Frohlich, J. J., & McManus, B. M. (2001). Advances in experimental dyslipidemia and atherosclerosis. *Laboratory Investigation*, 81(9), 1173-1183.
20. Guerraty, M., & Mohler, E. R. (2007). Models of aortic valve calcification. *Journal of Investigative Medicine*, 55(6), 278-283.
21. Swinkels, D. W., & Demacker, P. N. (1988). Comparative studies on the low density lipoprotein subfractions from pig and man. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 90(2), 297-300.
22. Dixon, J. L., Stoops, J. D., Parker, J. L., Laughlin, M. H., Weisman, G. A., & Sturek, M. (1999). Dyslipidemia and vascular dysfunction in diabetic pigs fed an atherogenic diet. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19(12), 2981-2992.
23. Hamamdžić, D., Fenning, R. S., Patel, D., Mohler III, E. R., Orlova, K. A., Wright, A. C., ... & Wilensky, R. L. (2010). Akt pathway is hypoactivated by synergistic actions of diabetes mellitus and hypercholesterolemia resulting in advanced coronary artery disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 299(3), H699-H706.

24. He, Y. B., Guo, J. H., Wang, C., Zhu, D., & Lu, L. M. (2020). IL-33 promotes the progression of nonrheumatic aortic valve stenosis via inducing differential phenotypic transition in valvular interstitial cells. *Journal of cardiology*, 75(2), 124-133.
25. Smith, M. D., Dawson, P. L., Elion, J. L., Booth, D. C., Handshoe, R., Kwan, O. L., ... & DeMaria, A. N. (1985). Correlation of continuous wave Doppler velocities with cardiac catheterization gradients: an experimental model of aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 6(6), 1306-1314.
26. Li, Y. H., Reddy, A. K., Taffet, G. E., Michael, L. H., Entman, M. L., & Hartley, C. J. (2003). Doppler evaluation of peripheral vascular adaptations to transverse aortic banding in mice. *Ultrasound in medicine & biology*, 29(9), 1281-1289.
27. D'Onofrio, A. (2014). Clinical and hemodynamic outcomes of trans-apical aortic valve implantation. insights from the i-ta registry.
28. Enriquez-Sarano, M., & Tajik, A. J. (2004). Aortic regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 351(15), 1539-1546.
29. Pierard, L. A., Moonen, M., & Lancellotti, P. (2010). Valvular regurgitation. In *The ESC Textbook of Cardiovascular Imaging* (pp. 149-176). Springer, London.
30. Plante, E., Lachance, D., Gaudreau, M., Drolet, M. C., Roussel, E., Arsenault, M., & Couet, J. (2004). Effectiveness of  $\beta$ -blockade in experimental chronic aortic regurgitation. *Circulation*, 110(11), 1477-1483.
31. Haan, C. K., Cabral, C. I., Conetta, D. A., Coombs, L. P., & Edwards, F. H. (2004). Selecting patients with mitral regurgitation and left ventricular dysfunction for isolated mitral valve surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 78(3), 820-825.
32. Abramowitz, Y., Jilaihawi, H., Chakravarty, T., Mack, M. J., & Makkar, R. R. (2015). Mitral annulus calcification. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(17), 1934-1941.
33. Cutler, E. C., Levine, S. A., & Beck, C. S. (1924). The surgical treatment of mitral stenosis: experimental and clinical studies. *Archives of Surgery*, 9(3), 689-821.
34. Ellison, R. G., Major, R. C., Pickering, R. W., & Hamilton, W. F. (1952). Technique of producing mitral stenosis of controlled degree. *The Journal of thoracic surgery*, 24(2), 154-164.
35. Harris B. Shumacker. (1992). *The evolution of cardiac surgery*. Indiana University Press.
36. Katz, L. N., & Siegel, M. L. (1931). The cardiodynamic effects of acute experimental mitral stenosis. *American Heart Journal*, 6(5), 672-682.
37. Shiota, T., Jones, M., Valdes-Cruz, L. M., Shandas, R., Yamada, I., & Sahn, D. J. (1995). Color flow Doppler determination of transmitral flow and orifice area in mitral stenosis: experimental evaluation of the proximal flow-convergence method. *American heart journal*, 129(1), 114-123.
38. Iung, B., Baron, G., Butchart, E. G., Delahaye, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O. W., ... & Ravaut, P. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*, 24(13), 1231-1243.
39. Levine, R. A., & Schwammenthal, E. (2005). Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation*, 112(5), 745-758.
40. Llaneras, M. R., Nance, M. L., Streicher, J. T., Lima, J. A., Savino, J. S., Bogen, D. K., ... & Edmunds, L. H. (1994). Large animal model of ischemic mitral regurgitation. *The Annals of thoracic surgery*, 57(2), 432-439.
41. Frantz, E., Weininger, F., Oswald, H., & Fleck, E. (1991). Predictors for mitral regurgitation in coronary artery disease. In *Ischemic mitral incompetence* (pp. 57-73). Steinkopff, Heidelberg.
42. DePasquale, N. P., & Burch, G. E. (1971). Papillary muscle dysfunction in coronary (ischemic) heart disease. *Annual review of medicine*, 22(1), 327-340.
43. Hoit, B. D., Jones, M., Eidbo, E. E., Elias, W., & Sahn, D. J. (1989). Sources of variability for Doppler color flow mapping of regurgitant jets in an animal model of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 13(7), 1631-1636.

44. Kleaveland, J. P., Kussmaul, W. G., Vinciguerra, T. H. O. M. A. S., Ditters, R. I. C. H. A. R. D., & Carabello, B. A. (1988). Volume overload hypertrophy in a closed-chest model of mitral regurgitation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 254(6), H1034-H1041.
45. Waller, B., Howard, J., & Fess, S. (1994). General concepts in the morphologic assessment of operatively excised cardiac valves—part I. *Clinical cardiology*, 17(1), 41-46.
46. Waller, B., Howard, J., & Fess, S. (1994). General concepts in the morphologic assessment of operatively excised cardiac valves—Part II. *Clinical cardiology*, 17(4), 208-214.
47. Glenn, W. W. L., Ordevay, N. K., Talner, N. S., & Call, E. P. (1958). Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery. *New England J. Med.*, 259, 117.
48. Shemin, R. J., Merrill, W. H., Pfeifer, J. S., Conkle, D. M., & Morrow, A. G. (1979). Evaluation of right atrial-pulmonary artery conduits for tricuspid atresia: experimental study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 77(5), 685-690.
49. Spinner, E. M., Shannon, P., Buice, D., Jimenez, J. H., Veledar, E., Del Nido, P. J., ... & Yoganathan, A. P. (2011). In vitro characterization of the mechanisms responsible for functional tricuspid regurgitation. *Circulation*, 124(8), 920-929.
50. Malinowski, M., Proudfoot, A. G., Eberhart, L., Schubert, H., Wodarek, J., Langholz, D., ... & Timek, T. A. (2018). Large animal model of acute right ventricular failure with functional tricuspid regurgitation. *International journal of cardiology*, 264, 124-129.