



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA BİLKENT  
ŞEHİR HASTANESİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA  
MERKEZİ**

**CİDDİ AORT DARLIğI NEDENİ İLE TRANSKATETER AORT KAPAK  
İMLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA SOL VENTRİK L  
DİYASTOLİK FONKSİYONLARI, SAğ VENTRİK L FONKSİYONLARI VE  
PULMONER PULSE TRANSİT ZAMANININ DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ceren ÖZDEMİR AL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Adnan Burak AKÇAY**

**ANKARA/2025**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA BİLKENT  
ŞEHİR HASTANESİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA  
MERKEZİ**

**CİDDİ AORT DARLIğI NEDENİ İLE TRANSKATETER AORT KAPAK  
İMLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA SOL VENTRİKÜL  
DİYASTOLİK FONKSİYONLARI, SAğ VENTRİKÜL FONKSİYONLARI VE  
PULMONER PULSE TRANSİT ZAMANININ DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ceren ÖZDEMİR AL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Adnan Burak AKÇAY**

**ANKARA/2025**

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji kliniğinde tıpta uzmanlık eğitimim süresince, her zaman yanımda olan ve bu zorlu süreci kolaylaştıran aileme, hocalarım ve arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle, her zaman yanımda olan, hiçbir koşulda desteğini esirgemeyen sevgili babam Oğuz ÖZDEMİR ve annem Filiz ÖZDEMİR'e sonsuz teşekkür ederim. Onların sevgi ve özverisi olmadan bu noktaya gelmem mümkün olmazdı.

Tanıştığım ilk günden bu yana hayatımı anlamlı ve güzel kılan; bilgisi, anlayışı ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşim Ertan Andaç AL'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli deneyim ve bilgileriyle bana ışık tutan, üzerimde emeği geçen isimlerini yazmakla bitiremeyeceğim Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ndeki saygıdeğer hocalarım, uzman abi ve ablalarıma şükranlarımı sunarım. Bilgisi, desteği ve rehberliğiyle bana yardımcı olan danışman hocam Adnan Burak AKÇAY'a ve tezimde bana yol gösteren, farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan saygıdeğer hocam Ahmet Göktuğ ERTEM'e çok teşekkür ederim. Fikirleriyle çalışmamı daha ileriye taşıyan ve bilgi ve deneyimiyle bana ilham olan değerli hocam Bilge DURAN KARADUMAN'a da çok teşekkür ederim. Her daim bilgisiyle ve desteğiyle yanımızda olan eğitim sorumlumuz Sinan Aydoğdu'ya teşekkürlerimi sunarım. Grubumdaki hocalarım Orhan MADEN, Ümit GÜRDAY, Yücel BALBAY, Mahmut AÇIKEL, Hatice SELÇUK, Mehmet Timur SELÇUK, İnci Aslı ATAR, Şenay Funda DEREAGZI, Cihan DÜNDAR, Ekrem ŞAHAN, Mustafa KARANFİL, Özge ÇAKMAK KARAASLAN ve Murat Oğuz ÖZİLHAN'a çok teşekkür ederim.

İnsanlığı, hoşgörüsü ve bilime olan adanmışlığıyla bana her zaman örnek olan öz abim gibi gördüğüm Fatih ÜNAL'a da içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerimizi paylaşarak birbirimize destek olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Ciddi Aort Darlığı Nedeniyle TAVİ Yapılan Hastalarda Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlar, Sağ Ventrikül Fonksiyonları ve Pulmoner Pulse Transit Zamanının Değerlendirilmesi**

**Giriş:** Aort darlığı, gelişmiş ülkelerde en sık görülen kapak hastalığı olup, yaşlanan popülasyonla birlikte prevalansı artmaktadır. Semptomatik ciddi aort darlığı tedavi edilmezse sağkalım belirgin şekilde düşmektedir. Başlangıçta, yalnızca cerrahi riski yüksek olan veya ameliyat edilemeyen hastalar için önerilen Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ), sonrasında yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve uzun dönem sonuçlar doğrultusunda düşük riskli hasta gruplarında da etkili ve güvenli bir seçenek olduğunu kanıtlamıştır. Çalışmamızda, ciddi aort darlığı olan hastalarda TAVİ işleminin klinik ve fonksiyonel kapasiteye etkileri ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ve sağ ventrikül fonksiyonları üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi, RV-PA coupling, Triküspit Anüler Fraksiyonel Kısalma (TAFK), speckle-tracking ekokardiyografi ve pulmoner pulse transit zamanı (pPTT) gibi parametreler kullanılarak TAVİ sonrası ekokardiyografik ve vasküler değişiklikler değerlendirilecektir. Bu parametrelerdeki değişimlerin MACCE ve mortalite ile ilişkisi ile hasta ve hekim bazlı değerlendirme ölçekleri (KCCQ ve NYHA) arasındaki bağlantılar incelenecektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya prospektif olarak ciddi aort darlığı nedeniyle güncel kılavuzlara göre TAVİ kararı verilmiş olup 10.07.2023–01.11.2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalında TAVİ yapılmış 58 hasta alınmıştır. 8 hasta ekokardiyografik görüntülerinin optimal olmaması veya bilgilerinin eksik olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların ortalama takip süresi  $444 \pm 20$  gündür. Hastaların yaşları 65 ile 94 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $79 \pm 6$  yıldır. TAVİ işlemi öncesi hastane yatışlarında ve işlem sonrası 6. Ay vizitinde değerlendirilmiştir. Protez kapak varlığı, konjenital kalp hastalığı, supralvalvüler veya subvalvüler aort darlığı, mitral stenozu,

evde oksijen kullanımını gerektiren akciğer hastalığı, aktif malignensi, inflamatuvar veya romatolojik hastalıklar dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Tüm hastalara ekokardiyografi, elektrokardiyografi ve laboratuvar kan testleri yapılmış; semptomları değerlendirilmiş ve yaşam kalitesi ile fonksiyonel durumlarını değerlendirmek amacıyla Kansas City Kardiyomiyopati Anketi (KCCQ) uygulanmıştır.

**Bulgular:** TAVİ işlemi öncesi ve 6 ay sonrasında yapılan prospektif değerlendirmede, işlem sonrası E/e' oranında azalma, E' lateral ve septal velositelerinde ve MAPSE'de anlamlı artış; LAVi ve diyastolik disfonksiyon derecesinde ise anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Diyastolik disfonksiyon değişiminin büyük ölçüde evre 2'den evre 1'e geçişle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, pPTT, düzeltilmiş pPTT, RV FAC, TDI S', TAFK ve RV-PA coupling değerlerinde anlamlı artış saptanırken, RV serbest duvar straini ve RV MPI'de belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Primer sonlanım (MACCE) açısından, işlem sonrası KCCQ-12 skoru, E/e', sağ atriyum alanı, RV-PA coupling ve NT-proBNP değerlerinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Primer sonlanım noktalarını en iyi açıklayan modelin, Agatson skoru ve KCCQ-12 Summary Skoru'nu içeren model olduğu belirlenmiştir. Mortalite ile ilişkili analizlerde, sağ atriyum alanı ve SPAP'ın mortalite görülen hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu; buna karşılık RV TDI S', TAPSE, RV FAC, RV-PA coupling ve TAFK değerlerinin mortalite görülen hastalarda anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür. Çok değişkenli Cox analizinde yalnızca sağ atriyum alanı bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmış ve ROC analizinde mükemmel yakın bir ayırt edicilik performansı sergilemiştir (AUC: 0.904).

**Sonuç:** TAVİ işlemi sonrasında sol ventrikül diyastolik disfonksiyon derecesindeki azalma, RV-PA coupling, RV FAC, TDI S' ve TAFK gibi sağ ventrikül fonksiyon parametrelerindeki artış, her iki ventrikülün fonksiyonlarında objektif iyileşmeler olduğunu göstermektedir. Pulmoner pulse transit zamanı (pPTT) işlem sonrası istatistiksel anlamlı artmasına rağmen, MACCE ve mortalite ile anlamlı ilişki göstermediği belirlenmiştir. Pulmoner dolaşımdaki adaptasyon süreçlerini anlamak açısından değerli bir parametre olarak öne çıksa da, klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. RV MPI ve RVfwLS'nin işlem sonrası anlamlı değişiklik göstermemesi de, bu

parametrelerdeki etkilerin daha uzun süreli takiplerde veya daha geniş örneklemelerde belirgin hale gelebileceğini düşündürmüştür. Sağ atriyum alanı ve RV-PA coupling, mortalite üzerinde en anlamlı bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiş ve sağkalım tahmininde önemli rol oynadıkları görülmüştür. İşlem öncesi KCCQ-12 skoru, NT-proBNP, E/e' ve sağ atriyum alanı, MACCE riskini öngörmede anlamlı bulunmuş, bu parametrelerin risk değerlendirme ve hasta yönetiminde dikkate alınabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, Agatson skoru ve KCCQ-12 Summary Skoru'nu içeren modelin, primer sonlanım noktalarını en iyi açıklayan model olması, klinik yönetimde güçlü bir araç olarak kullanılabilmesini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** TAVİ, aort darlığı, pPTT, ekokardiyografi, strain görüntüleme, RV-MPI, RV-PA coupling, TFAK, RVfwLS

## ABSTRACT

### **Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function, Right Ventricular Function, and Pulmonary Pulse Transit Time in Patients Undergoing TAVI for Severe Aortic Stenosis**

**Aim:** Aortic stenosis represents the most prevalent valvular heart disease in developed countries, with its incidence rising in parallel with the aging population. In the absence of treatment, symptomatic severe aortic stenosis is associated with markedly reduced survival. Initially restricted to patients deemed high-risk or inoperable, Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) has subsequently demonstrated efficacy and safety in low-risk populations through robust evidence from randomized controlled trials and long-term outcome studies. The present study seeks to investigate the impact of TAVI on clinical and functional capacity, as well as its effects on left ventricular diastolic function and right ventricular performance in patients with severe aortic stenosis. Post-TAVI echocardiographic and vascular changes will be evaluated through advanced parameters, including the right ventricular myocardial performance index, right ventricular-pulmonary artery (RV-PA) coupling, tricuspid annular fractional shortening (TAFS), speckle-tracking echocardiography, and pulmonary pulse transit time (pPTT). The study will further investigate the associations between changes in these parameters and the occurrence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) and mortality, alongside their correlations with patient-reported outcomes assessed by the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) and clinician-assigned New York Heart Association (NYHA) functional classifications.

**Materials and Methods:** The study prospectively included 50 severe aortic stenosis patients deemed eligible for TAVI according to current guidelines. These patients underwent TAVI at the Department of Cardiology, Ankara Bilkent City Hospital, between July 10, 2023, and November 1, 2024. Eight patients were excluded from the study due to suboptimal echocardiographic imaging or incomplete data. The mean follow-up duration of the patients was  $444 \pm 20$  days. The patients' ages ranged from 65 to 94 years, with a mean age of  $79 \pm 6$  years. Exclusion criteria

included the presence of a prosthetic valve, congenital heart disease, supra- or subvalvular aortic stenosis, dynamic left ventricular outflow tract obstruction, mitral stenosis, lung diseases requiring home oxygen therapy, active malignancy, and inflammatory or rheumatologic diseases. Echocardiography, electrocardiograms (ECG), laboratory blood tests, and clinical examinations were performed for all patients. Symptoms were assessed, and the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) was administered to evaluate their quality of life and functional status.

**Results:** In the prospective evaluation conducted before and 6 months after the TAVI procedure, a significant decrease in the E/e' ratio and notable increases in E' lateral and septal velocities, as well as MAPSE, were observed post-procedure. A marked reduction in LAVI and diastolic dysfunction grade was also identified, with the improvement in diastolic dysfunction primarily driven by a transition from Grade 2 to Grade 1. Additionally, significant increases were detected in pPTT, adjusted pPTT, RV FAC, TDI S', TAFK, and RV-PA coupling values, while no notable changes were observed in RV free wall strain or RV MPI. Regarding the primary endpoint (MACCE), post-procedural KCCQ-12 score, E/e', right atrial area, RV-PA coupling, and NT-proBNP values were found to be significant predictors. The model incorporating Agatston score and KCCQ-12 Summary Score emerged as the most robust in explaining the primary endpoints. In mortality-related analyses, right atrial area and SPAP were significantly higher in patients who experienced mortality, whereas RV TDI S', TAPSE, RV FAC, RV-PA coupling, and TAFS values were significantly lower in this group. Multivariate Cox regression analysis identified right atrial area as the sole independent prognostic factor for mortality. Furthermore, ROC analysis demonstrated an excellent discriminative performance for right atrial area (AUC: 0.904).

**Conclusion:** Following TAVI, a reduction in left ventricular diastolic dysfunction grade, alongside significant improvements in right ventricular parameters such as RV-PA coupling, RV FAC, TDI S', and TAFK, demonstrated objective enhancements in the functional performance of both ventricles. Despite a significant post-procedural increase in pulmonary pulse transit time (pPTT), no statistically significant association was observed between pPTT and MACCE or

mortality. While pPTT appears to be a valuable marker of pulmonary circulatory adaptation, its clinical implications require further investigation through larger studies. The absence of significant changes in RV MPI and RVFWLS post-procedure suggests that potential effects on these parameters may become evident with extended follow-up durations or in larger patient populations. Notably, right atrial area and RV-PA coupling emerged as the most significant independent prognostic factors for mortality, underscoring their importance in survival prediction. Additionally, pre-procedural parameters such as KCCQ-12 score, NT-proBNP, E/e', and right atrial area were found to be significant predictors of MACCE, highlighting their relevance in clinical risk stratification and patient management. The model incorporating Agatston score and KCCQ-12 Summary Score was identified as the most effective in predicting primary endpoints, demonstrating its potential utility as a robust tool in clinical decision-making, particularly for high-risk patient populations.

**Keywords:** TAVR, aortic stenosis, pPTT, echocardiography, strain , RV-MPI, RV-PA coupling, TFAS, RVfwLS

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	viii
KISALTMALAR .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AORT KAPAĞIN ANATOMİSİ.....	3
2.2. AORT KAPAK FİZYOLOJİSİ.....	6
2.3. AORT DARLIĞI.....	7
2.3.1. Epidemiyoloji .....	7
2.3.2. Etiyoloji.....	7
2.3.3. Patofizyoloji .....	9
2.3.3.1. Kalsifikasyon patogenezi .....	9
2.3.3.2. Sol ventrikülün yapısı ve fonksiyonu .....	11
2.3.4. Klinik Semptom ve Bulgular.....	14
2.3.5. Efor Testi.....	16
2.3.6. Bilgisayarlı Tomografi .....	16
2.4. AORT DARLIĞINDA EKOKARDİYOĞRAFİ .....	17
2.4.1. Akım ve Basınca Göre Aort Darlığını Sınıflandırma.....	17
2.4.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Parametreleri .....	21
2.4.2.1. Sol atriyum (LA) genişlemesi .....	21
2.4.2.2. Sol ventrikül Global Longitudinal Strain.....	22
2.4.2.3. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu .....	22
2.4.3. Sağ Ventrikül (RV) Sistolik Fonksiyon Parametreleri.....	25
2.4.4. Ekokardiyografide Pulmoner Ven Akımının Değerlendirilmesi .....	29
2.4.5. Pulmoner Pulse Transit Zamanı (pPTT) .....	31
2.5. HASTALIĞIN EVRELEMESİ VE PROGNOZU.....	34

2.6. TEDAVİ .....	36
2.6.1. Semptomatik Aort Darlığı .....	36
2.6.2. Asemptomatik Aort Darlığı .....	37
2.6.3. Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ) .....	39
2.6.4. Müdahale Yöntemi Seçimi .....	43
2.6.5. Kapakların Dayanıklılığı .....	45
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	47
3.1. ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ .....	47
3.2. HASTALARIN SEÇİMİ .....	47
3.3. BİYOKİMYASAL VERİLER .....	48
3.4. ELEKTROKARDİYOGRAM .....	48
3.5. EKOKARDİYOGRAFI .....	48
3.6. SAĞLIK DURUMUNUN HASTA BAZLI ÖLÇÜLMESİ .....	54
3.7. SONLANIM NOKTALARI .....	55
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	55
4. BULGULAR .....	56
4.1. HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ .....	56
4.2. KOMPLİKASYON GELİŞEN HASTALAR .....	62
4.3. İŞLEM ÖNCESİ VE İŞLEM SONRASI 6. AY SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	64
4.4. PRİMER SONLANIM DURUMU İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE EKOKARDİYOGRAFIK PARAMETRELERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ .....	68
4.5. KARDİOVASKÜLER MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE EKOKARDİYOGRAFIK PARAMETRELERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ .....	72
5. TARTIŞMA .....	77
6. SONUÇ .....	90
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI .....	92
8. KAYNAKÇA .....	93
9. EKLER .....	103
9.1. Etik Kurul Onayı .....	103

## KISALTMALAR

ABV : Aort Balon Valvüloplastisi

ACC/AHA : Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti

AD : Aort Darlığı

AF : Atriyal Fibrilasyon

AV : Atriyoventriküler

AVA : Aort Kapak Alanı

AY : Aort Yetersizliği

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CABG : Koroner Arter Bypass Grefti

CW-Doppler: Sürekli dalga Doppler (Continuous Wave Doppler - CW Doppler)

ÇKBT : Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi

DI: Boyutsuzluk indeksi (Dimensionless Index)

DM : Diyabetes Mellitus

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

ET: Ejeksiyon Süresi

ESC : Avrupa Kardiyoloji Topluluğu

EuroSCORE-2 : European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

FAC: Fraksiyonel alan değişimi

GA : Güven Aralığı

HsTnI : Yüksek Sensitif Troponin I

HT : Hipertansiyon

IVCT: İzovolümetrik Kontraksiyon Süresi

IVRT: İzovolümetrik Gevşeme Süresi

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KCCQ: Kansas City Kardiyomiyopati Anketi

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LA: Sol atriyum

LAV: Sol atriyum volümü

LBBB : Sol Dal Bloğu

LV : Sol Ventrikül

LVDD: LV diyastolik disfonksiyonu  
LVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu  
mPAP: ortalama pulmoner arter basıncı  
MSY : Modifiye Simpson Yöntemi  
MY: Mitral yetersizlik  
NYHA : New York Kalp Cemiyeti  
PAH: Pulmoner Arteryel Hipertansiyon  
PH: Pulmoner Hipertansiyon  
PW-Doppler : Pulsed-Wave Doppler  
RBBB : Sağ Dal Bloğu  
RCA: Sağ koroner arter  
RV: Sağ ventrikül  
RVfwLS: Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain  
SAVR : Cerrahi Aort Kapak Replasmanı  
SPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı  
STS : Society of Thoracic Surgeons  
SVO : Serebrovasküler olay  
SVi: Atım hacmi indeksi  
TAPSE: Triküspit anüler pik sistolik ekskürsiyon  
TAFAD: Triküspit Anulus Fraksiyonel Alan Değişimi  
TAFK: Triküspit Anular Fraksiyonel Kısalması  
TAVİ : Transkatater Aort Kapak İmplantasyonu  
TDI: Doku Doppler Görüntüleme  
TEE : Transözefajiyal Ekokardiyografi  
TTE : Transtorasik Ekokardiyografi  
TY: Triküspit yetersizliği  
URL : Üst Referans Limit  
VT : Ventriküler Taşikardi  
VYA : Vücut Yüzey Alanı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Aort kökü anatomisi .....	3
Şekil 2.2. Aort kapak ve fibröz iskeleti .....	4
Şekil 2.3. İletim sistemi ve aort kapağın ilişkisi .....	6
Şekil 2.4. En sık görülen aort kapak patolojileri.....	9
Şekil 2.5. Kalsifik aort darlığını patofizyolojisi .....	10
Şekil 2.6. Hipertrofik remodelling .....	12
Şekil 2.7. Aort darlığının LV boyutuna, akıma ve gradientine göre tipleri .....	19
Şekil 2.8. Aort darlığı ciddiyetinin değerlendirilmesi .....	20
Şekil 2.9. TAVİ sonrası aort yetersizliğinin sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve hastaların sonuçları üzerindeki etkisi .....	24
Şekil 2.10. TAVİ yapılan hastalarda, RV mekanik performansı ile pulmoner arter basıncı arasındaki dinamik etkileşim. ....	26
Şekil 2.11. Pulmoner Ven Pulsed-Wave Doppler.....	30
Şekil 2.12. Başlangıçtaki tepe aortik jet velositesine göre sağkalım yüzdesi.....	35
Şekil 2.13. İlk TAVİ vakası .....	41
Şekil 2.14. NYHA ve KCCQ değişimi .....	42
Şekil 3.1. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu .....	51
Şekil 3.2. Doku Doppler yöntemiyle sağ ventrikül Miyokard Performans İndeksi... 52	
Şekil 3.3. Pulmoner Pulse Transit Zamanın eko-kardiyofide gösterimi .....	54
Şekil 4.1. TAVİ öncesi ve sonrası LVDD evrelerinin dağılım grafiği .....	64
Şekil 4.2. TAVİ öncesi ve sonrası NYHA sınıflamasının dağılımı .....	67
Şekil 4.3. KCCQ12 Summary Skoru-Agatson Modeli için ROC eğrisi.....	71
Şekil 4.4. Mortaliteyle anlamlı ilişki gösteren parametrelerin ROC eğrisi analizi-1. 73	
Şekil 4.5. Mortaliteyle anlamlı ilişki gösteren parametrelerin ROC eğrisi analizi-1. 74	

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	57
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların işlem öncesi biyokimya değerleri .....	58
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların başlangıç EKG bulguları.....	59
<b>Tablo 4.4.</b> Bazal transtorasik ekokardiyografi ölçümleri .....	60
<b>Tablo 4.5.</b> Başlangıç ekokardiyografilerinde kapak patolojilerinin sıklığı.....	61
<b>Tablo 4.6.</b> İşlem öncesi hastaların medikal tedavisi.....	62
<b>Tablo 4.7.</b> TAVI öncesi ve sonrası ekokardiyografik değerlerin kıyaslanması .....	65
<b>Tablo 4.8.</b> Kan parametrelerinin karşılaştırılması .....	66
<b>Tablo 4.9.</b> KCCQ karşılaştırılması .....	67
<b>Tablo 4.10.</b> EKG parametrelerinin karşılaştırılması: işlem öncesi, 1. gün ve 6. ay..	68
<b>Tablo 4.11.</b> Primer sonlanım durumu ile ilişkili klinik ve ekokardiyografik parametrelerin istatistiksel analizi.....	69
<b>Tablo 4.12.</b> Agatson Skoru ve KCCQ12 Summary Skoru'nu içeren regresyon modeli.....	71
<b>Tablo 4.13.</b> Ekokardiyografik parametrelerin kardiyovasküler mortalite varlığına göre karşılaştırılması .....	72
<b>Tablo 4.14.</b> Mortalite ile anlamlı ilişki gösteren parametrelerin ROC analizi sonuçları .....	74
<b>Tablo 4.15.</b> Tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları .....	75

# 1. GİRİŞ

Aort darlığı gelişmiş ülkelerde en sık görülen kapak hastalığıdır ve prevalansı yaşlanan popülasyonla beraber artmaktadır. 75 yaş üzerinde ciddi aort darlığı prevalansı %3.4 olarak görülmektedir [1]. Semptomatik ciddi aort darlığı tedavisiz kalırsa sağkalım belirgin oranda düşmektedir ve 4 yıllık mortalite oranı %42'dir [2]. Günümüzde risk skorlarına göre düşük riskli hastalar dahil olmak üzere pek çok hasta grubunda Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) öne çıkan bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Hastalığın tanısında ilk basamak tetkik ekokardiyografidir; darlık ciddiyetinin ve kapağın detaylı anatomisinin değerlendirilmesi, müdahale yöntemine karar verilmesi, takip, işlem sonrası komplikasyonların tanısı ve prognozla ilgili bilgiler sunar.

Çalışmamızın amacı, ciddi aort darlığı olan hastalarda TAVİ işleminin klinik ve fonksiyonel kapasite üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve aynı zamanda sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ile sağ ventrikül fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla, işlem öncesinde değerlendirilen hastalar, TAVİ işleminden altı ay sonra tekrar değerlendirilmek üzere vizite çağırılmıştır.

Sağ ventrikül fonksiyonlarının incelenmesi için sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi, RV-PA coupling, Triküs pit Anüler Fraksiyonel Kısılma (TAFK) ve speckle-tracking ekokardiyografi ile sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain değerlerinin ölçülmesi planlanmıştır. Ayrıca, iki boyutlu ekokardiyografik görüntüleme ile elde edilen pulmoner pulse transit zamanı (pPTT) değerinin TAVİ sonrası pulmoner hemodinami ve vasküler değişikliklerin değerlendirilmesinde yol gösterici olup olmadığını araştırmak da çalışmanın bir diğer amacı olacaktır. Pulmoner pulse transit zamanı, kanın pulmoner kapaktan sol atriya ulaşmasına kadar geçen süreyi temsil eder ve arteriyel sertliğin (stiffness) bir belirteçidir. Literatürde bu parametrenin, pulmoner vasküler yatakta meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin erken bir göstergesi olabileceği ifade edilmiştir.

Ayrıca, TAVİ işlemi sonrası hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve klinik durumları ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek de amaçlanmıştır. Çalışmada primer ve sekonder sonuç noktaları belirlenmiştir.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri ve sağ ventrikül parametrelerinin MACCE (kardiyak nedenli ölüm, hastaneye yatış veya inme) ve mortalite ile olan ilişkisini incelenecektir. TAVİ işlemi sonrası, bu parametrelerdeki değişimler değerlendirilecek ve klinik sonuçlarla olan ilişkisi araştırılacaktır. Hasta bazlı değerlendirme parametreleri (Kansas City Kardiyomiyopati Anketi) ve hekim bazlı değerlendirme parametreleri (New York Heart Association sınıflaması) gibi ölçütler incelenecektir.

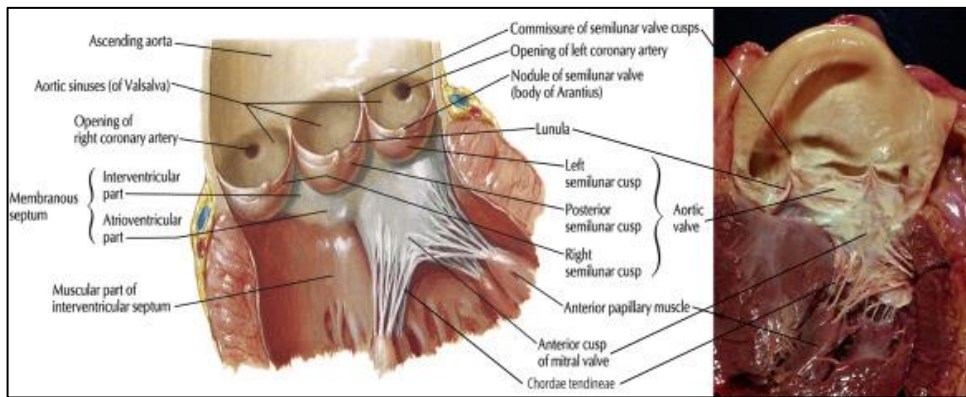




Küspisler dört bileşenden oluşur: bağlantı bölgesi, gövde, koapte olan yüzey ve Arantius nodüllerini içeren lunula. Her küspisin kenarı, gövdesinden daha kalındır ve lunula olarak adlandırılır. Komşu küspislerin lunulaları, kapak kapanışı sırasında birbirleriyle hafifçe örtüşür ve kapak desteğini artırmada rol oynar [4]. Arantius nodülleri, koapte olan yüzeyin serbest kenarının orta-uç noktasındaki kalınlaşmadır (Şekil 2.2.).

Küspislerin aortik duvara tutunduğu bölgelerde yarımay şeklinde bir görüntü oluşmasından dolayı ventriküloarteryel bileşkeyi çaprazlayan taç benzeri bir yapı oluşur ve aortik anulus olarak adlandırılır. Aortik anulus kelime anlamıyla yuvarlak bir yapı gibi düşünülse de, ÇKBT’de aort yaprakçıklarının bazal bağlantılarının oluşturduğu sanal halkanın uzun ve kısa eksen çaplarının önemli ölçüde farklı olduğu gözlenmiştir; bu anulusun yuvarlak olmadığını eliptik bir yapı olduğunu göstermektedir [5]. Anulus, distalde Valsalva Sinüsleri’nin media tabakalarına sıkıca tutunurken, proksimalde musküler septuma ve önde membranöz septuma bağlanır. Yanlarda fibröz üçgenlere, arkada ise subaortik perdeye tutunur.

Aortik anulusun tepe noktalarında, eşit aralıklarla dizilen küspislerin bağlantı noktalarındaki küçük boşluklara aort kapak komissürleri denir. Radyal bir düzende yerleşmiş kollajen liflerden oluşan bu komissürler aort intimasından geçerek media tabakasına tutunur, kapak iskeletini destekler ve küspisler üzerindeki stresin aort duvarına iletilmesini sağlar.



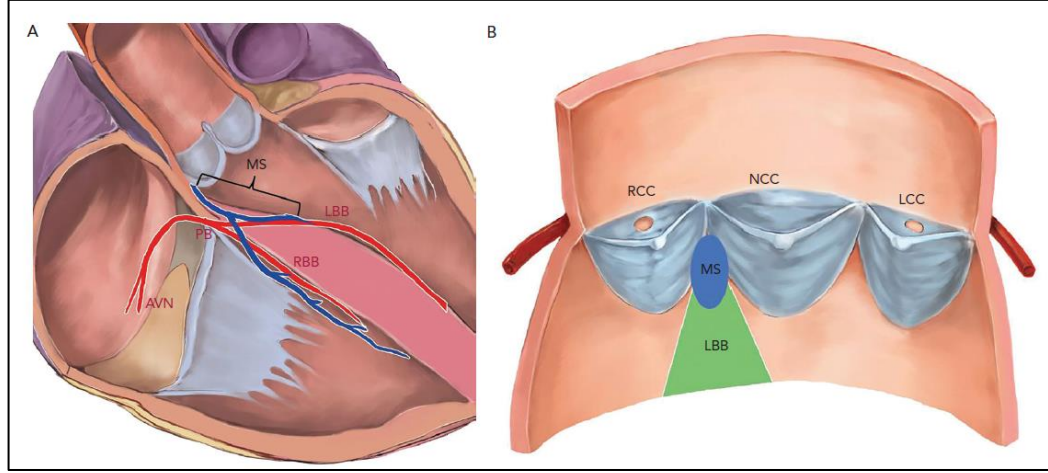
**Şekil 2.2.** Aort kapak ve fibröz iskeleti

(Kaynak: Frank H. Netter, Atlas of Human Anatomy-5th Edition, 2010)

Koroner arter orifisleri, iki Valsalva sinüsünün ön yüzünden çıkmakta olup genellikle sinotübüler bileşkenin hemen altında yer almakta, ancak daha üst seviyelerden de çıkış gösterebilmektedir. Koroner arter ostiumları ile aort küspisleri arasındaki mesafe, orta veya ciddi aort darlığı olan ve aort darlığı olmayan veya hafif aort darlığı olan hastalarda ÇKBT analizleriyle karşılaştırılmış ve bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [6]. Koroner arterlerin anatomik konumuna ilişkin bilgi, aort kapağının uygun perkütan replasmanı açısından kritik öneme sahiptir. Valvüler protezler, paravalvüler kaçakların önlenmesi amacıyla stent veya çerçeve yapısı içerisine entegre edilmiş doku eteği ile tasarlanmıştır.

Koroner arterlerin Valsalva sinüsü içerisinde daha düşük bir seviyeden çıkış yaptığı veya valvüler protezin yüksek bir pozisyonda yerleştirildiği durumlarda, protezin eteği koroner arter ostiumlarını tıkayarak koroner kan akımını bozabilir. Valvüler protezin implantasyonu sırasında, nativ aort kapağı yaprakçıkları aort duvarına doğru sıkıştırılır. Koroner arter ostiumu düşük seviyede bulunan ve geniş nativ aort kapağı küspislerine sahip hastalarda, bu sıkışan küspisler koroner arter orifislerini kapatarak kan akışını kısıtlayabilir. Bu nedenle, kapak implantasyonu öncesinde koroner arter orifislerinin çıkış yüksekliğinin ölçümü büyük önem taşımaktadır. Koroner arter yüksekliğinin anulus düzlemine dik olarak ölçülmesi, daha konservatif bir yaklaşım olmakla birlikte, küspislerin bağlantı noktasından koroner ostiumun alt kenarına doğru oblik bir şekilde de ölçüm gerçekleştirilebilir [7].

Atrioventriküler nodun yer aldığı Koch üçgeni, Todaro tendonu, triküspit kapağın septal yaprakçığının bağlantı noktası ve koroner sinüsün orifisi ile sınırlanan bir anatomik bölgedir. Atrioventriküler nod, bu üçgenin tepe noktasının hemen altındadır, membranöz septumu delerek sola doğru ilerleyen His demeti olarak devam eder. Sol tarafta ventriküler septum boyunca yüzeyel bir yol izleyerek sol dal fasiküllerine ayrılır. Sol dal (LBB) aort kapağının non-koroner ve sağ koroner yaprakçıklarını ayıran interleaflet üçgenin tabanı ile yakın bir ilişki içerisinde. Ayrıca üst kısmı, doğrudan sağ koroner küspis ile ilişkilidir [8, 9] (Şekil 2.3.).



**Şekil 2.3.** İletim sistemi ve aort kapağın ilişkisi

A: His demetinin penetran bölümü, membranöz septumun altında, sol ventrikül çıkış yolunun (LVOT) yüzeyinde ortaya çıkar. B: Sol dal(LBB) membranöz septumun altında RCC ve NCC arasında yer alır. AVN: Atriyoventriküler nod, MS: Membranöz septum

## 2.2. AORT KAPAK FİZYOLOJİSİ

Aort kapak küspisleri, sistolde Valsalva sinüslerine doğru hareket eder, diyastolde de aortik anulus seviyesinde birleşerek regürjitasyonu önler. Küspisler açıkken, Valsalva sinüsleri küspislerin arkasında bir boşluk oluşturarak onların koroner ostiyumları kapatmasını engeller ve koroner arterlerin açıklığını korur. Erken sistol sırasında kan aort kökü boyunca akarken, sinotübüler bileşke seviyesindeki sinotübüler çıkıntı, kanın bir kısmını küspisler ile Valsalva sinüsleri arasındaki boşluğa yönlendirir ve burada girdap akımları oluşur. Bu girdap akımı, küspislerin açılma sırasında aort duvarına çarpmasını engeller ve aynı zamanda kapağın kapanmasını destekler [10].

Mitral ve aort kapakları, aort-mitral perde olarak adlandırılan bir fibröz yapıyla birbirine bağlıdır; bu durum, aort ve mitral kapakların işlevlerinin bağlantılı veya eşlenik olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda mitral anulus alanının en küçük olduğu anda aort projeksiyon alanının en büyük olduğu ve bunun tersinin de geçerli olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle mitral anulusun kasılması, aortik anulusun genişlemesini kolaylaştırarak, sistol sırasında aort kapağından kan akışını artırabilir. Benzer şekilde, aort anulusunun kasılması da mitral anulusun genişlemesini destekleyerek, mitral kapaktan daha etkili bir kan akışı sağlar. Bu coupling, cerrahi aort kapak replasmanı yapılan izole aort darlığı olan hastalarda

incelendiğinde, replasman sonrasında mitral anulus alanında azalma meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu durum aort kapak replasmanının ardından mitral yetmezlik şiddetindeki azalma ile de kendini göstermektedir [11, 12].

## **2.3. AORT DARLIĞI**

### **2.3.1. Epidemiyoloji**

Toplum bazlı ekokardiyografik çalışmalarda, 65 yaş ve üzerindeki bireylerin %1-2'sinde, 75 yaş ve üzerindeki bireylerin ise %12'sinde kalsifik aort stenozu bulunduğunu göstermektedir. 75 yaş üzerinde ciddi aort darlığı prevalansı %3.4 olarak görülmüştür. VHD II (EURObservational Araştırma Programı Kapak Hastalıkları II) araştırmasında, nativ kapak hastalıkları arasında en sık görülen % 41,2 ile aort darlığı olmuştur [13, 14].

Aort kapak yaprakçıklarının düzensiz kalınlaşması veya kalsifikasyonu ile tanımlanan skleroz prevalansı yaşla birlikte artar; ortalama yaş 54 olan popülasyonlarda %9, ortalama yaş 81 olan popülasyonlarda ise %42 olarak görülmektedir. Aort sklerozunun aort darlığına ilerleme oranı genel olarak düşüktür ve yılda %2'nin altındadır [15]. Kalsifik aort kapağına bağlı en yüksek mortalite oranları, Batı Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi yüksek Sosyo-Demografik İndeks (SDI) değerine sahip bölgelerde görülmüştür. Bu durum, düşük SDI bölgelerinde diğer hastalıkların daha genç yaşlarda ölüme yol açması ve sağlık hizmetlerine erişim sınırlılıkları nedeniyle kalsifik aort stenozunun daha az teşhis edilmesiyle açıklanmaktadır [16].

### **2.3.2. Etiyoloji**

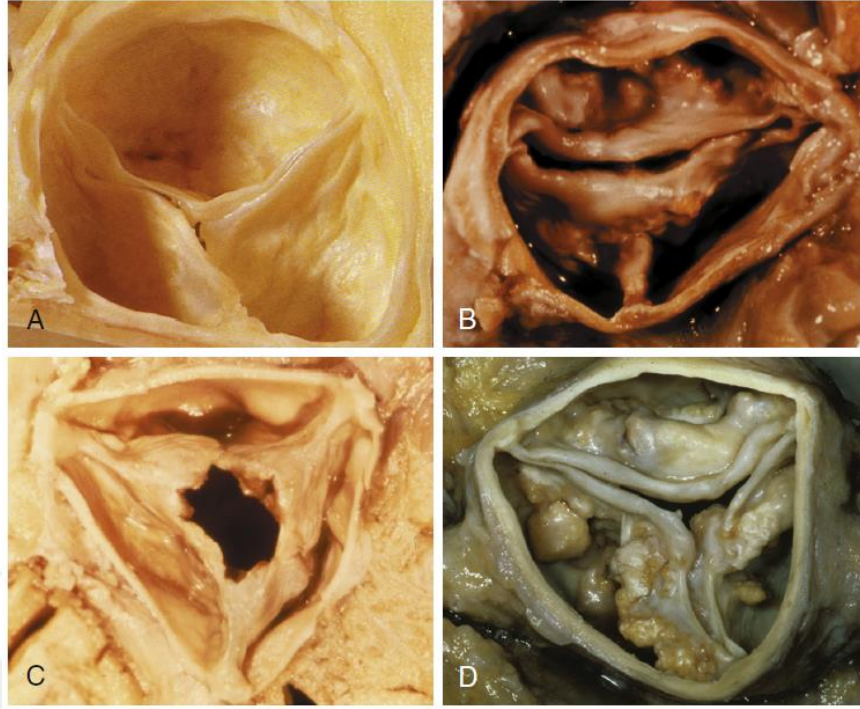
Valvüler aort darlığının üç temel nedeni bulunmaktadır: kalsifikasyon ile birlikte konjenital biküspit kapak, normal triküspit kapağın kalsifikasyonu ve romatizmal kapak hastalığı (Şekil 2.4.). Daha nadir sebepleri arasında: çocukluk veya bebeklik döneminde ortaya çıkan konjenital kapak darlığı, ciddi hiperkolesterolemisi olan veya homozigot tip II hiperlipoproteinemi görülen bireylerde aort kapağının şiddetli aterosklerozu, alkaptonüri ile ilişkili okronozis sayılabilir.

Kalsifik ("senil" veya "dejeneratif" olarak da isimlendirilir) aort kapağı yetişkinlerde aort darlığının en yaygın nedeni haline gelmiştir. Aort sklerozu kalsifik kapak hastalığının başlangıç aşamasıdır; miyokard enfarktüsü, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artışla ilişkilidir [17].

Aort kapağının konjenital malformasyonları, uniküspit, biküspit veya kuadriküspit yapı gösterebilir. Konjenital biküspit aort kapağı (BAV), toplumun yaklaşık %1-2'sinde görülmekte olup, erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha sık görülmektedir.[18] Aile içinde kümelenme sıklığını değerlendirmeye yönelik prospektif bir çalışmada birinci derece akrabalarında %9.1 oranında BAV prevalansı rapor edilmiştir.[19] Biküspit kapağın en sık görülen formu (%70-80) sağ ve sol koroner küspislerin konjenital füzyonudur. Bunu %20-30 oranında sağ ve non-koroner yaprakçıkların füzyonu takip eder. Sol ve non-koroner yaprakçıkların füzyonu ise nadiren gözlenir. Biküspit aort kapağı bulunan hastalar, sıklıkla 50 yaş sonrasında kalsifik kapak darlığı ile başvurmakta olup, bu durum cerrahi aort kapak replasmanlarının %50'den fazlasını oluşturmaktadır.

Romatizmal aort darlığı ise kapak komissürlerinin ve küspislerinin yapışması ve füzyonu, yaprakçıkların serbest kenarlarında retraksiyon ve sertleşme olması sonucu ortaya çıkar. Hemen hemen tüm hastalarda romatizmal mitral kapak tutulumu da mevcuttur. Hem aort hem de ventriküler yüzeyde kalsifik nodüller gelişir ve kapak açıklığı küçülür.

Kapak kalsifikasyonu ile ilişkilendirilen genetik polimorfizmler arasında Lp(a), D vitamini reseptörü, IL-10 allelleri, östrojen reseptörü, TGF- $\beta$  reseptörü ve apolipoprotein E4 alleli yer alır. Üç farklı çalışmanın metaanalizinde Lp(a)'daki tek nükleotid polimorfizminin aort kapak kalsifikasyonu ve darlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aort kapak darlığında osteogenez regülatörleri olan BMP2 ve RUNX2 ekspresyonu artmıştır. NOTCH 1 bu regülatörleri kontrol eder, kalsifik aort hastalığının idiopatik formlarında NOTCH 1 mutasyonunun rolü olduğu keşfedilmiştir [20].



**Şekil 2.4.** En sık görülen aort kapak patolojileri

**A:** Normal kapak (Kaynak: Manabe H, Atlas of Valvular Heart Disease, Singapore: Churchill Livingstone, 1998:6, 131) **B:** Konjenital BAV **C:** Komissürlerin füzyona uğradığı Romatizmal aort darlığı **D:** Kalsifik aort darlığı (Kaynak B-D: Dr. William C. Roberts, Baylor University Medical Center, Dallas, Tex.)

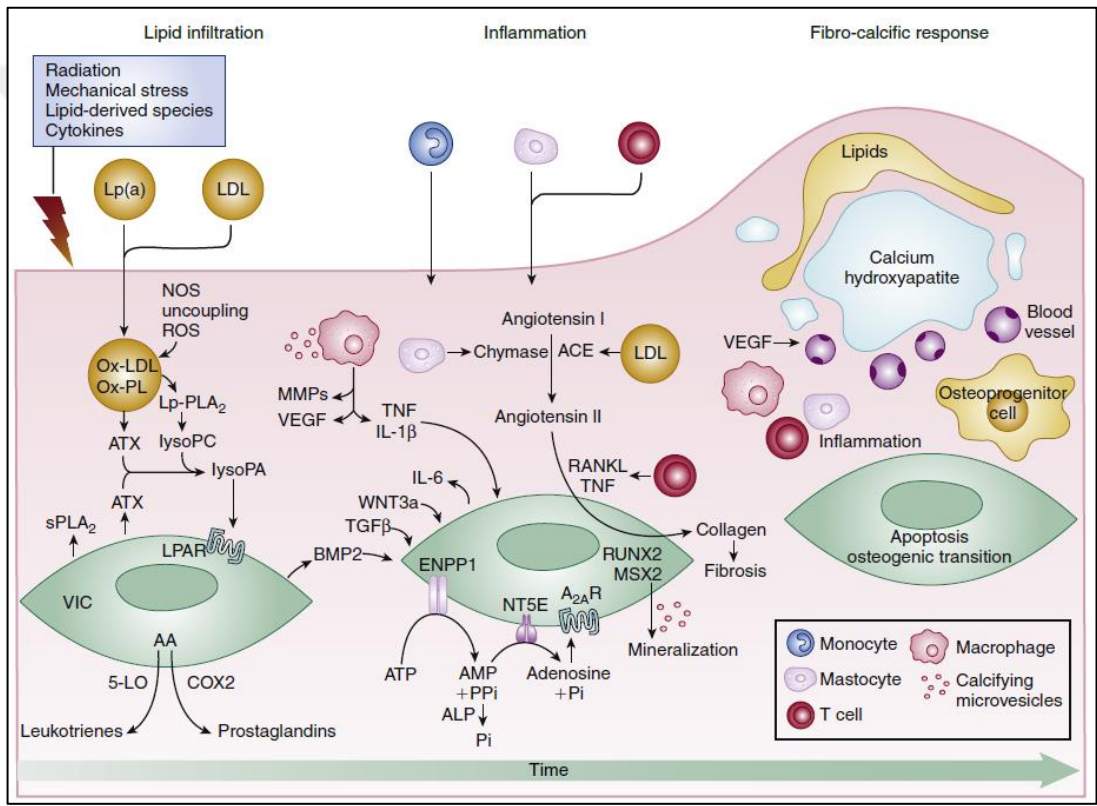
### 2.3.3. Patofizyoloji

#### 2.3.3.1. Kalsifikasyon patogenezi

Fibrokalsifik aort kapağı olan hastaların kapak hücrelerinde sıklıkla osteoblast ve osteoklast belirteçlerinin varlığı gösterilmiş olup, bir kısmında kalsifiye bölgelerde kemik matriksi kanıtları saptanmıştır. Bu bulgular, kapak kalsifikasyonunun ve kalsifiye birikimlerin genişlemesinin, kemikte gözlemlenen süreçlere benzer bir mekanizma ile gerçekleştiğini göstermektedir.

Normal bir aort kapağı üç tabakadan oluşur: fibroza (aort tarafında), spongiosa (ortada) ve ventrikularis (ventrikül tarafında). Tüm bu tabakalarda, üretim ve onarımdan sorumlu valvüler interstisyel hücreler (VIC) bulunur. Küspislerin hem aort hem de ventrikül yüzeyi tek katlı bir endotel tabakasıyla döşelidir. Fibrokalsifik aort kapak hastalığında ilk histopatolojik değişiklik, endotelde meydana gelir. Bu değişikliği, T lenfosit ve makrofajların birikimi izler. Profibrotik ve inflamatuvar

sitokinlerin salınımlarıyla birlikte, ekstraselüler matriks üretimi ve turnover'ı artırır. Makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesiyle birlikte ekstraselüler lipid birikimi de gözlemlenebilir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında, masif lipid birikimi ve inflammatuar hücre infiltrasyonu meydana gelir; bu süreçte disorganize ve sertleşmiş ekstraselüler matriks üretimi artar ve fragmente elastik lamina görülür. Kalsiyum birikimi iki şekilde gözlemlenebilir: amorf (organizasyon göstermeyen, kemik yapısı oluşturmayan) veya osteojenik kalsifikasyon (endokondral kemikleşme, kemik matriksi ve hematopoetik kemik iliği bileşenlerinin varlığı ile karakterizedir).



**Şekil 2.5.** Kalsifik aort darlığına patofizyolojisi

Kısaltmalar: A<sub>2A</sub>R: Adenosin A<sub>2A</sub> reseptörü, PLA<sub>2</sub>: fosfolipaz A<sub>2</sub>, LPAR: Lizofosfatidik asit reseptörü, Ox-PL: Okside fosfolipid, Ox-LDL: Okside LDL, TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü beta, TNF: Tümör nekroz faktörü.

(Kaynak: Lindman BR, et al. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16006)

İlk süreçte meydana gelen endotelial hasarı, LDL ve Lipoprotein (a) gibi lipidlerin fibroza tabakasına sızmasına neden olur ve inflammatuar hücrelerin migrasyonunu tetikler. Endotelial hasarını lipid türevli bileşikler, sitokinler, mekanik

stres ve radyasyon hasarı gibi çeşitli faktörler indükler. Ayrıca sitokinlerin artışıyla nitrik oksit sentaz (NOS) enziminde meydana gelen uncoupling; reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırır, lipid oksidasyonunu tetikler ve sitokin salgılanmasını daha da artırarak kısır döngüye sokar.

Lipoproteinler aracılığıyla aort kapağına taşınan enzimler, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) ve autotoksin (ATX), lizofosfolipid türevlerinin üretimine neden olur. Aynı zamanda kapak interstisyel hücreleri tarafından da salgılanan ATX lizofosfatidik asit (lysoPA) oluşumunu sağlar. Lizofosfatidik asit, nükleer faktör-κB ligandının reseptör aktifleştiricisi (RANKL) ve WNT3a gibi çeşitli faktörler, valvüler interstisyel hücrelerin osteojenik dönüşümünü tetikler. Sitozolik fosfolipaz A2 (cPLA2) tarafından üretilen araşidonik asit, siklooksijenaz 2(COX2) ve 5-lipoksijenaz (5-LO) yolları aracılığıyla prostaglandinler ve lökotrienler gibi eikosanoidlerin üretimini, inflamasyonu ve mineralizasyonu tetikler. Bunun yanı sıra, kimaz ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin II üretimini artırır. Anjiyotensin II, valvüler interstisyel hücreler tarafından kolajen sentezini ve salgılanmasını artırır.

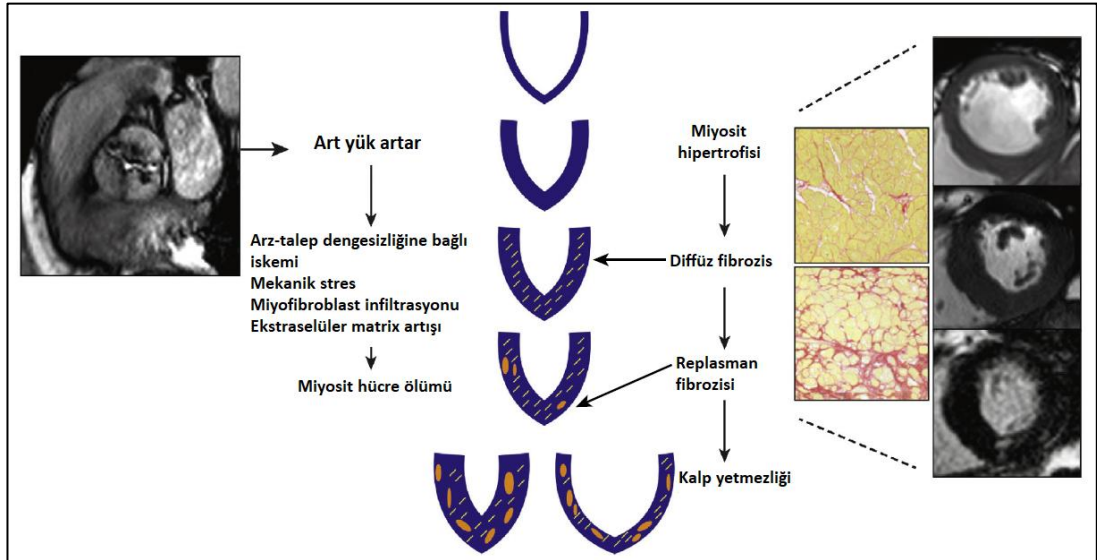
Artan matriks metalloproteinazlar üretimi ve doku metalloproteinaz inhibitörlerinin azalması nedeniyle, düzensiz fibröz doku birikimi meydana gelir. Hastalığın erken dönemlerinde, valvüler interstisyel hücreler ve makrofajlar tarafından salgılanan mikroveziküller aracılığıyla mikrokalsifikasyon başlar. Bunun yanı sıra, BMP2, kemik ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinin (RUNX2 ve homeobox proteini MSX2) aşırı ekspresyonu osteojenik mineralizasyona ve transdiferansiyasyona neden olur. Sonuç olarak, osteoblast benzeri hücreler, iskelet kemiği oluşumuna benzer bir süreç ile kalsifikasyonu koordine eder. Mineralize matriksin birikimi, fibröz doku artışı ve neovaskülarizasyon ile gerçekleşir, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tarafından desteklenir [14] (Şekil 2.5.).

### **2.3.3.2. Sol ventrikülün yapısı ve fonksiyonu**

Aort kapak seviyesindeki tıkanıklığa rağmen kardiyak debiyi devam ettirmeye çalışan sol ventrikül basıncı artar ve **hipertrofik remodelling** diye adlandırılan miyosit hipertrofisi ile sonuçlanır. LaPlace kanununa göre sol ventrikül remodellingi, duvar geriliminin (art yük) azalmasını sağlar. Preklinik çalışmalarda, farmakolojik

ajanlarla hipertrofik yanıtın engellenmesinin, artmış duvar stresine rağmen sol ventrikül performansı üzerinde olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir [21]. Konsantrik hipertrofi, kronik basınç artışı sonucu sol ventrikül hipertrofisi ile artmış duvar kalınlığının bir kombinasyonu olarak tanımlanır. Aort darlığı olan ve hipertrofisi olmayan hastalarda ise konsantrik remodelling görülür. İleri dönemlerde sol ventrikül yetmezliği gelişirse veya eşlik eden hacim yükü durumu (aort yetmezliği gibi) varsa, egzantrik hipertrofi veya remodeling de görülebilir (Şekil 2.6).

PARTNER 1, 2 ve S3 çalışmaları ve kayıtları derlenerek yapılan bir analizde sol ventrikül kütle indeksi yüksek olan hastalarda TAVİ sonrası 5 yıl boyunca mortalite ve yeniden hastaneye yatış oranlarının belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir [22]. Bu çalışma kayıtlarından yapılan başka bir analizde TAVİ sonrası hastaların %39'unda ciddi sol ventrikül hipertrofisinin rezidü olarak devam ettiği izlenmiştir. Birinci yıl sonunda ciddi sol ventrikül hipertrofisi devam eden hastalarda, tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm riskinde %71'lik bir artış, hastaneye yatış riskinde ise %89'luk bir artış görülmüştür. Yine işlem sonrası ilk 1 yılda, sol ventrikül kütle indeksinde daha fazla gerileme izlenen hastalarda, 5 yıl boyunca daha düşük ölüm ve hastaneye yatış oranları izlenmiştir [23].



**Şekil 2.6.** Hipertrofik remodelling

(Kaynak: Bing R, et al. Imaging and impact of myocardial fibrosis in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:283- 296.)

Hipertrofik sol ventrikülde artan sistolik basınç ve uzamış ejeksiyon süresi, miyokardın oksijen tüketimini arttırır. Hipertrofiye bağlı olarak miyokardiyal kapiller yoğunluk azalır, endotel hücre kaybı olur, sol ventrikül diyastol sonu basıncı artar ve diyastol süresi kısalır. Bu patofizyolojik değişiklikler, miyokardiyal perfüzyonu azaltır. Sistol sırasındaki basınç, aort kapağındaki obstrüksiyonu aşmak için artar ve bu durum miyokardın oksijen tüketiminde ilave bir yükselmeye yol açar. Sonuç olarak, miyokardiyal oksijen arzı ve talebi arasında belirgin bir dengesizlik meydana gelir ve **miyokardiyal iskemi** gelişir. Azalmış miyokardiyal akım rezervi, aort darlığı olan hastalarda anjina semptomlarının temel mekanizmasını oluşturur ve egzersiz gibi miyokardın oksijen talebinin arttığı durumlarda anjina ataklarını tetikleyebilir.[24, 25]

Subendokardiyal iskemi nihayetinde miyosit hasarı ile **miyokardiyal fibrozise** neden olur. Fibrozis mortaliteyle ilişkili bulunmuş olup, **diffüz fibrozis ve replasman fibrozis** olarak meydana gelir. AVR sonrası diffüz fibrozisin regrese olduğu, fakat replasman fibrozisinin devam ettiği gözlenmiştir. Bu konuda yapılan meta-analizlerde geç gadolinyum tutulumu, tüm nedenlere bağlı mortalite için güçlü bir univaryant prediktör olarak belirlenmiştir [26]. EVOLVED çalışmasında ciddi aort stenozu ve miyokardiyal fibrozisi olan asemptomatik hastalar, erken müdahale (%25'ine TAVİ / %75'ine sAVR) veya konservatif izlem kollarına ayrılmıştır. Erken aort kapak müdahalesi ile konservatif izlem arasında tüm nedenlere bağlı ölüm veya hastaneye yatış oranları açısından istatistiksel bir fark saptanmamış; fakat erken müdahalenin hastaların semptomlarında iyileşme sağladığı görülmüştür [27].

Hipertrofi, fibrozis ve ileri glikasyon son ürünleri, miyokardın diyastol sırasındaki relaksasyonunu bozarak sol ventrikül kompliansını azaltır, diyastol sonu basıncını arttırır ve **diyastolik disfonksiyon** gelişir. Aort kapak replasmanı sonrası diyastolik disfonksiyon kısmen düzelebilir, ancak genelde belirli bir düzeyde devam eder. AVR öncesinde diyastolik disfonksiyon olması ve cerrahi sonrası rezidüel diyastolik disfonksiyon varlığı, takipte klinik sonuçların kötüleşmesiyle ilişkili bulunmuştur [28]. TAVİ yapılan hastalara bakıldığında işlem öncesi belirgin diyastolik disfonksiyonu olan ve işlem sonrası 1. ayda hafif veya daha fazla aort yetmezliği gelişen hastalar anlamlı olarak artmış mortaliteye sahip olduğu görülmüştür [29]. Bu süreçte, sol ventrikül dolununun bozulmaması için atriyum

kasılması kilit öneme sahiptir ve yüksek diyastol sonu basıncın pulmoner yatağa yansımaları önleyen kuvvettir. Ancak AF veya AV dissosiasyon gibi durumlarda güçlü atriyal kasılmanın kaybı kliniğin kötüleşmesine neden olur.

Ciddi aort darlığı olan hastalarda **sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun** tanımlanması için geleneksel olarak kullanılan EF eşik değeri %50'dir. PARTNER 1 ve 2'de hastaların yaklaşık üçte biri bu tanıma uygundur. Kapak darlığının şiddeti, vasküler yük, metabolik stres, hipertrofi sonucu miyosit apoptozu ve miyokardiyal fibrozis bir müddet sonrasında ventrikül kontraktilesinin bozulmasına yol açmaktadır. Heart Valve Clinic International Database (HAVEC) kayıtlarının analizinde, asemptomatik ciddi aort darlığı olan EF değeri %50-59 arasındaki hastaların, %60 ve üzerinde olanlara kıyasla daha kötü sonlanıma sahip olduğu ve AVR sonrasında bile mortalitenin daha fazla görüldüğü gösterilmiştir [30]. EF'de belirgin düşüş görülmeden önce, longitudinal sistolik strain azalması saptanabilir, bu da daha kötü sonlanımla ilişkili bulunmuştur. 10 çalışmanın meta-analizinde Magne ve arkadaşları global longitudinal strain (GLS)'in iyi bir mortalite preditörü olduğunu ortaya koymuştur [31].

Sol ventrikülün basınca maruziyeti arttıkça bunu pulmoner vasküler yatağa yansıtır ve bu durum **pulmoner hipertansiyona** (PH) yol açar, hastaların %15-20'sinde ciddi düzeye ulaşabilir. Geniş kapsamlı bir kohort çalışmada, orta ve ciddi aort darlığı olan hastalarda pulmoner hipertansiyon şiddetlendikçe mortalitenin arttığı görülmüştür [32]. Yine bunu destekler nitelikte olan bir başka çalışmada semptomatik aort darlığı nedeniyle TAVİ uygulanan hastalarda pulmoner hipertansiyon; mortalite, tekrarlayan hastaneye yatış ve ilk yıl içinde daha fazla inme görülmesi riskiyle ilişkili bulunmuştur [33]. TAVİ işleminden sonra şiddetli pulmoner hipertansiyonun (PH) devam etmesinin, bir yıllık mortalite açısından, TAVİ öncesindeki şiddetli PH durumuna kıyasla daha güçlü bir öngörücü olduğu belirtilmiştir [34].

#### **2.3.4. Klinik Semptom ve Bulgular**

Aort darlığı, kademeli olarak ilerleyen bir hastalıktır ve yıllarca asemptomatik seyredebilir. Yaşlı hastalar, semptom yaratan aktivitelerden kaçınarak asemptomatik olduklarını düşünebilir; bu nedenle aktivite seviyelerinin önceki durumlarıyla

karşılaştırılması önemlidir. En sık görülen başlangıç semptomu efor dispnesi ve yorgunluktur. Zamanla hastalık ilerledikçe kalp yetersizliği semptomları ortaya çıkabilir. Özellikle yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, akut enfeksiyonlar ve anemi gibi tetikleyici faktörler, hastalarda akut kalp yetersizliği ve pulmoner ödem tablosuna yol açabilir. Hipertrofiye uğramış miyokarda, oksijen sunumunda azalmaya bağlı efor anjinası da sık görülen bir diğer semptomdur. Üçüncü klasik semptom ise eforla ortaya çıkan baş dönmesi veya senkoptur. Bu durumun başlıca nedenleri; uygunsuz sol ventrikül baroreseptör yanıtı, sistolik disfonksiyon ve aritmilerdir. Sol ventrikül basıncının yükselmesi, baroreseptörleri aktive ederek periferik vazodilatasyona yol açar. Ancak, aort kapak seviyesindeki obstrüksiyon nedeniyle kardiyak debi artamaz ve kan basıncının ani düşmesiyle hasta bilinç kaybı yaşayabilir [35].

Fizik muayenede karotis nabzının tipi ve şiddeti, sistolik üfürümün yeri ve yayılımı, ikinci kalp sesinin (S2) tek olması önemli bulgulardır. Aort darlığı şiddetlendikçe, aort tepe basıncına ulaşma zamanı sistolde gecikir(pulsus tardus) ve nabız amplitüdü azalır (pulsus parvus).

Kardiyak debinin az olduğu düşük hacimli hafif veya orta derece aort darlığında nabız amplitüdü silinebilir, ancak zamanlaması korunmuş kalabilir. Buna karşılık, ateroskleroz ve arter duvar sertliğinde ciddi aort darlığına rağmen aort basıncı hızlı ve aşırı bir şekilde yükseldiğinden zamanlama normal kalabilir.

Sistolik üfürüm en iyi ikinci interkostal aralıkta duyulur; jet velositesi ve basınç gradienti ile orantılıdır. Turbülant akım asendan aortadan yukarıya doğru çıkar ve üfürüm karotislere yayılır, bazen apekte de duyulabilir; bu durum Gallavardin fenomeni olarak adlandırılır. (Mitral yetmezlik üfürümünden erken sistolik komponentinin olmaması ile ayrılabilir.) Kardiyak debi düşükse, obezite veya akciğer hastalığı mevcutsa üfürüm daha yumuşak duyulabilir. Üfürüm, ejeksiyon süresi boyunca sol ventrikül ve aortadaki basınç gradiyentine bağlı olarak kreşendo-dekreşendo tipindedir. Aort darlığının şiddeti arttıkça, maksimum noktası sistolün daha geç fazına kayar. Ciddi aort darlığında S2 genellikle tek ses olarak duyulur, nadiren uzamış ejeksiyon zamanına bağlı olarak inspiryumda reversed splitting(ters çiftleşme) olabilir. Atriyum katkısı arttığı için S4 gallop sesi duyulabilir.

Klasik EKG bulgusu sol ventrikül hipertrofisidir. Diğer non-spesifik bulgular arasında sol atrial genişleme, sol aks deviasyonu, sol dal bloğu yer alır. Efor sırasında EKG değişiklikleri sık görülür. Belirgin 1 mm üzerinde horizontal veya aşağı eğimli ST depresyonu hastaların üçte ikisinde görülmektedir.

### **2.3.5. Efor Testi**

Hastalar genellikle yaşam tarzlarını en az semptom hissedecek şekilde düzenlediklerinden, yorgunluk ve nefes darlığını yaşlanmaya veya kondisyonsuz kalmaya bağlı düşünebilir, erken dönem semptomları göz ardı edebilir. Efor testi, özellikle semptomlar belirsiz bir şekilde ifade ediliyorsa, bu semptomları açığa çıkarmada, egzersiz kapasitesini göstermede ve kan basıncı yanıtını değerlendirmede rol oynar. Semptomu olan hastalarda yapılmamalıdır ve test sırasında kan basıncında düşme veya aritmi görülmesi durumunda sonlandırılmalıdır. Yapılan çalışmada efor testinde semptomların ortaya çıkması, özellikle 70 yaş altı hastalarda, bir yıl içinde semptom gelişimi ve diğer komplikasyonların tek bağımsız öngördürücüsü olmuştur, anormal kan basıncı cevabı veya ST segment depresyonu, egzersiz testinin doğruluğunu arttırmamıştır [36].

### **2.3.6. Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı tomografi aort kökü ve asendan aorta anatomisi hakkında bilgi verir. Kapak kalsifikasyonu değerlendirilir, hastalığın progresyonu için öngördürücüdür, düşük akım-düşük gradientli AD hastalarında kalsiyum skorlamasına göre tedavi planı yapılır. Porselen aorta varlığı, uygun kapak boyutu, TAVİ yapılacaksa periferik arter anatomisi değerlendirilir. Aynı zamanda TAVİ öncesi koroner görüntüleme için de kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada sadece Koroner BTA(bilgisayarlı tomografik anjiyografi) kullanılan hastalar ile hem Koroner BTA hem de invaziv koroner anjiyografi uygulanan hastalar arasında 1 ay ve 1 yıl içerisindeki MACE ve MACCE oranları karşılaştırılmış, anlamlı farklılık bulunmamıştır [37].

- ❖ Kardiyak kateterizasyon non-invaziv testler sonuçsuz kaldıysa veya klinik ve ekokardiyografik bulgular çelişiyorsa önerilmektedir.

## 2.4. AORT DARLIĞINDA EKOKARDİYOĞRAFI

Hastaların tanısını koymada, takibinde, tedavi seçeneğini belirlemede standart görüntüleme yöntemi ekokardiyografidir. Kapak anatomisi, etiyojisi, ciddiyet derecesi, kapak alanı, sol ventrikül hipertrofisi, sistolik ve diastolik fonksiyonlar, aort yetmezliği ve diğer kapak patolojileri değerlendirilir.

Doppler ekokardiyografi, aort darlığının şiddetini belirlemek için modifiye Bernoulli denklemi ile tepe ve ortalama transvalvüler basınç gradiyentlerini hesaplamamızı sağlar, verileri kullanarak devamlılık denklemi aracılığıyla aort kapak alanının (AVA) hesaplamaya olanak tanır. Elde edilen basınç gradiyentleri ve AVA, invaziv hemodinamik yöntemlerle test edilmiş ve klinik sonuçları öngörmeye etkili olduğu gösterilmiştir. Aort darlığı olan hastaların yaklaşık %75'inde eşlik eden aort yetmezliği mevcuttur. Renkli Doppler ekokardiyografi ve continuous-wave Doppler kullanılarak hem aort yetmezliğinin şiddetini hem de pulmoner arter basıncını değerlendirmek mümkündür [38]. Mitral anüler kalsifikasyon hastalarının yaklaşık yarısında görülür ve %90'ında eşlik eden hafif mitral yetersizlik mevcuttur; daha az bir kısmında ise orta dereceli mitral yetersizlik vardır [39].

### 2.4.1. Akım ve Basınca Göre Aort Darlığını Sınıflandırma

Aort darlığı 2021 ESC/EACTS kılavuzunda 4 kategoride tanımlanmıştır (Şekil 2.7 ve 2.8):

- Yüksek gradiyentli AD:

Ortalama gradient  $\geq 40$  mmHg

V<sub>max</sub> (Pik jet velosite)  $\geq 4.0$  m/sn

AVA  $\leq 1$  cm<sup>2</sup> (veya AVA<sub>i</sub>  $\leq 0.6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)

LV fonksiyonlarına ve akım durumuna bakılmaksızın ciddi AD tanısı

konulabilir.

- Düşük-akım, düşük-gradiyentli AD + Düşük LVEF

Ortalama gradient  $< 40$  mmHg

AVA  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>

LVEF  $< \%50$

Atım hacmi indeksi (SV<sub>i</sub>)  $\leq 35$  ml/m<sup>2</sup>

Düşük doz dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) gerçek ve pseudo-aort darlığı ayırımında ve kontraktıl rezervi (düşük doz dobutamine yanıt olarak atım hacminde %20 artış olması) değerlendirmede kullanılır [40]. Yapılan çalışmalarda başlangıçta kontraktıl rezerv varlığı, AVR sonrası LV fonksiyonları için öngördürücü bulunmamıştır. Kontraktıl rezervi olmayan hastalarda mortalite oranları daha yüksektir; fakat AVR sonrası sağkalımı olan bireylerde kontraktıl rezervi olanlar kadar LVEF artışı olmuştur, 5 yıllık takipte de konservatif izlenenlere göre daha iyi prognoz görülmüştür [41].

- Düşük-akım, düşük-gradyentli AD + Korunmuş LVEF

Ortalama gradient < 40 mmHg

AVA  $\leq 1 \text{ cm}^2$  (veya  $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ )

LVEF  $\geq \%50$

Atım hacmi indeksi (SVi)  $\leq 35 \text{ ml}/\text{m}^2$

Özellikle hipertansif yaşlı bireylerde görülür, LV belirgin hipertrofik ve kavitesi küçüktür. Stroke volümü düşük hastalarda (orta/ciddi mitral yetmezlik, ciddi triküspit yetmezliği, ciddi mitral stenoz, büyük VSD, ciddi RV disfonksiyonu) görülebilir. Yapılan çalışmalarda paradoksik düşük akım, düşük gradyentli aort darlığının; yüksek gradyentli aort darlığına göre daha kötü bir prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür. Düşük gradyent görülmesinden dolayı semptomların hafife alınmasına, hastalığın ihmal edilmesine ve operasyonun geciktirilmesine yol açabilmektedir. Düşük akım durumu hipertansiyonun hafife alınmasına da neden olabilir, kan basıncı psödo-normalize olma eğilimindedir. Yapılan çalışmalarda sistemik arteriyel kompliyansın normal akımlı aort darlığı hastalarıyla benzer olduğu görülmüştür. Ard yük normal olarak değerlendirilse bile gerçekte belirgin şekilde artmış olabilir [42].

Ölçüm hataları açısından yeniden değerlendirilmesi ve ekokardiyografik bulguları açıklayabilecek başka bir neden olmaması gerekir. Bunun yanında tipik semptomların varlığına (başka bir nedenle açıklanamayan), LV hipertrofisi (eşlik eden hipertansiyon olmaksızın) veya LV longitudinal strain azalmasına bakılmalıdır.

Bilgisayarlı tomografi değerlendirmesi ek bilgi sağlar.

Eşik (Agatston skoru): erkek >3000, kadın >1600 = çok muhtemel; erkek >2000, kadın >1200 = muhtemel; erkek <1600, kadın <800 = muhtemelen değil

- Normal-akım, düşük gradiyent AD + Korunmuş LVEF

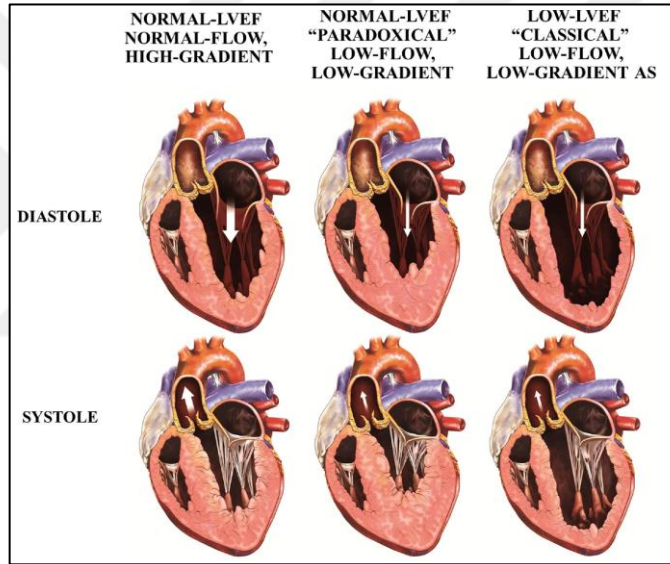
Ortalama gradient < 40 mmHg

AVA  $\leq 1 \text{ cm}^2$  (veya  $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ )

LVEF  $\geq 50$

Atım hacmi indeksi (SVi) > 35 ml/m<sup>2</sup>

AVA-Pik gradient uyumsuzluğu LVOT alan veya akımını daha düşük hesaplama veya küçük vücut yüzey alanına bağlı olabilir. Genelde orta derece aort darlığıdır.

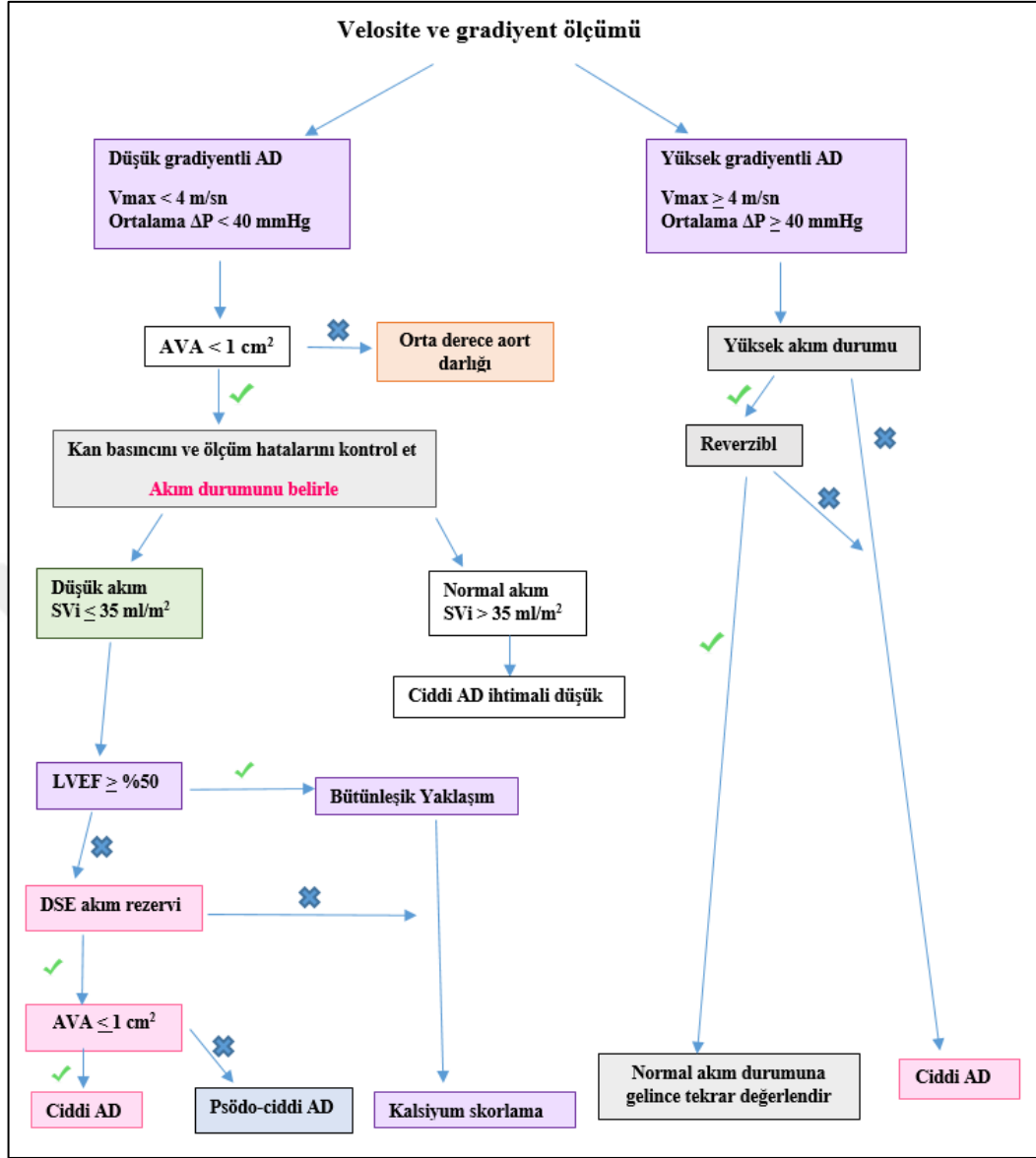


**Şekil 2.7.** Aort darlığının LV boyutuna, akıma ve gradientine göre tipleri

Kaynak: Pibarot et al. *Journal of the American College of Cardiology* 60.19 (2012): 1845-1853

Mayo Clinic grubunun yaptığı analizde 1704 hastanın ekokardiyografik analizinde %24'ü uyumsuz (AVA <1 cm<sup>2</sup> ve MPG <40 mmHg) olup bu hastaların çoğunluğunda (%21) akım normalken, %3'ünde düşük akım olup en kötü prognoza sahip oldukları görülmüştür.

AVA >1 cm<sup>2</sup> ve MPG >40 mmHg olan nadir vakalar, genellikle biküspit aort kapağı ve geniş bir LVOT/annulus boyutuna sahip hastalarda görülmüştür [35].



**Şekil 2.8.** Aort darlığı ciddiyetinin değerlendirilmesi

(2021 ESC/EACTS Kapak Hastalıkları Kılavuzu)

Yüksek akım; anemi, hipertiroidi, AV-fistül gibi durumlarda reverzibl olabilir. Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati de görülebilir. Normal akım için üst limit: kardiyak indeks  $4.1 \text{ l/dk/m}^2$  erkek ve kadın, SVi:  $54 \text{ ml/m}^2$  erkek,  $51 \text{ ml/m}^2$  kadın)

Bütünleşik yaklaşımda göz önünde bulundurulması gerekenler: tipik semptomlar(başka bir nedenle açıklanamayan), LV hipertrofisi (hipertansiyon eşlik etmeden) veya düşük LV longitudinal fonksiyonlarıdır.

**Dimensionless indeks(DI):** LVOT hız-zaman integralinin (VTI), aort kapak hız-zaman integraline oranıdır. Pik aortik jet velosite ve ortalama basınç gradiyenti; hacim akış hızından etkilenir. Ayrıca, CW-Doppler aort kapağındaki kan akışıyla

tam paralel hizalanmazsa, darlık ciddiyeti düşük ölçülebilir. Süreklilik denklemiyle AVA hesaplaması yaparken LVOT çapı alınır ve LVOT tam bir daire olarak düşünülür. Fakat LVOT şekli genelde eliptiktir ve ciddi kalsifikasyonu olan hastalarda LVOT çap ölçüm yeri konusunda belirsizlikler mevcuttur [43]. Kılavuzlar, kapak orifisinden 0,5-1 cm aşağıda, septal endokarddan AMVL'ye doğru aort düzlemine paralel mid-sistol sırasında ölçüm yapılmasını önermektedir [44].

DI, hastanın vücut yüzey alanından bağımsız olması, atım hacmi ve LVOT kesit alanı tahminlerinden etkilenmemesi nedeniyle özellikle arada kalınan vakalarda yararlıdır. AVA, pik aortik jet velosite ve DI kombinasyonu klinik sonlanımın tahmini için en iyi sonuçları sağlamaktadır [45]. Ciddi AD tanımlamasında kılavuzlarda 0.25 DI eşik değeri önerilmektedir. DI <0.20 ise çok ciddi AD ile uyumludur [46].

## **2.4.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Parametreleri**

### **2.4.2.1. Sol atriyum (LA) genişlemesi**

Ciddi aort darlığı olan hastalarda sık gözlenmektedir. Bu konuda 1351 hasta dahil edilerek yapılan bir çalışmada hem medikal hem de cerrahi tedavi alan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite analiz edilmiştir. 5 farklı parametre incelenmiştir. Sol atriyum hacmi (LAV) normalize edilmemiş olarak ve ratiyometrik (LAV/VYA, LAV/boy), allometrik (LAV/VYA<sup>1.7</sup>, LAV/boy<sup>2.0</sup>) ölçeklendirmeler ile normalize edilerek alınmıştır. Her parametre için en yüksek çeyrekte yer alan hastalarda mortalite riski yüksek bulunurken, diğer çeyreklerde sonuçlar daha iyi ve benzerdir. LAV >95 mL ve LAV/VYA >50 mL/m<sup>2</sup> olan hastaların 5 yıllık sağkalımı, minimal veya hiç LA genişlemesi olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. LA genişlemesi mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Tanı sırasında LAV >95 mL ve LAV/VYA >50 mL/m<sup>2</sup> değerleri benzer öngörücülüğe sahip ve takip sırasında ölüm riskinde %50'den fazla artış ile ilişkili görülmüştür [47].

#### **2.4.2.2. Sol ventrikül Global Longitudinal Strain**

Semptom gelişimi ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu aort kapak replasmanı zamanlamasını belirleyen ana faktörlerdir. Bununla birlikte, özellikle yaşlı popülasyonda semptomların fark edilmemesi veya önemsenmemesi sık karşılaşılan bir durumdur. Yapılan bir çalışmada, asemptomatik ciddi AD ile takip edilen 70 yaş üstü hastaların %43' ünün, semptom geliştikten sonra New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf III-IV evresinde hastaneye başvurduğu gösterilmiştir.[48] LVEF %50'nin altına düşmesi sadece konsantrik olarak remodellinge uğramış sol ventrikülün afterload artışıyla, duvar gerilimini koruyamaması sonucunda olur. Bu aşamaya gelindiğinde müdahale edilse bile geri dönüşü olmayacak progresif miyokardiyal fibrozis başlamıştır. Bu nedenle daha duyarlı ve erken dönemde yol gösterici bir parametre olan Global longitudinal strain (GLS) kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda asemptomatik AD hastalarının takibinde LVEF değişimi olmayan; fakat belirgin GLS bozulması olanlarda semptom gelişme riski ve müdahale gereksinimi daha fazla görülmüştür. Bu nedenle subklinik miyokardiyal disfonksiyon, erken dönemde önlem alınması ve takibi için LV-GLS kullanımı önerilmiştir [49].

1067 asemptomatik aort darlığı hastasının alındığı 10 çalışmanın meta-analizinde LVGLS'nin median değeri %16.2 (%5.6-30.1) olarak hesaplanmıştır. Median 1.8 yıl takipte mortalite oranı %8.5 olup, LVGLS'nin ölüm tahmini üzerindeki başarısı, eğri altındaki alan ile değerlendirilmiş ve 0.68 olarak hesaplanmıştır. En iyi eşik değeri LVGLS için %14.7 olarak belirlenmiştir (duyarlılık: %60, özgüllük: %70). LVGLS %14.7'den düşük olan hastalarda ölüm riski 2.5 kat daha fazla bulunmuştur [50].

#### **2.4.2.3. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu**

Sol ventrikül çıkışındaki mekanik obstruksiyonun ard yükü arttırarak miyositlerde hipertrofiye ve kollajen ağında anormalliğe yol açacağından patofizyoloji kısmında bahsedilmiştir. Hipertrofik remodelingi ve reaktif interstisyel fibrozise yol açan bu durumun sonucunda miyokardiyal gevşeme bozulur ve LV diyastolik disfonksiyonu (LVDD) gelişir. End-diyastolik basınç arttıkça, pulmoner vasküler yapılar iletilir, pulmoner kapiller basınçta artışa neden olur ve eforla ortaya çıkan nefes darlığı veya kalp yetmezliği semptomları kendini gösterir. Literatürdeki

çalışmalara baktığımızda TAVİ ile ard yükün düşürülmesi, LV hipertrofisi ve LV kütle indeksinde gerileme sağladığı ve LVDD iyileşmesine katkı sağladığı gösterilmiştir [51, 52].

Bazı hastalarda TAVİ ile ard yük azaltılmasına rağmen, LV hipertrofisinin yavaş ve doğrusal olmayan gerilemesi ve/veya kalıcı miyokardiyal fibrozis gibi durumlar, LVDD'nin geri döndürülememesinin nedenini açıklayabilir. Ayrıca, özellikle yaşlı popülasyonda hipertansiyon veya kardiyak amiloidoz gibi altta yatan patolojiler, LVDD'nin kalıcı olmasına neden olabilir. AVR operasyonu geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, AVR sonrası sistolik kan basıncının, LV kitle regresyonunu anlamlı şekilde etkileyen en önemli değişken olduğu gösterilmiştir. Yüksek kan basıncının ard yükün artışıyla, LV duvar stresini ve sertliğini artırarak LVDD'nin iyileşmesini engelleyebileceği belirtilmiştir [53].

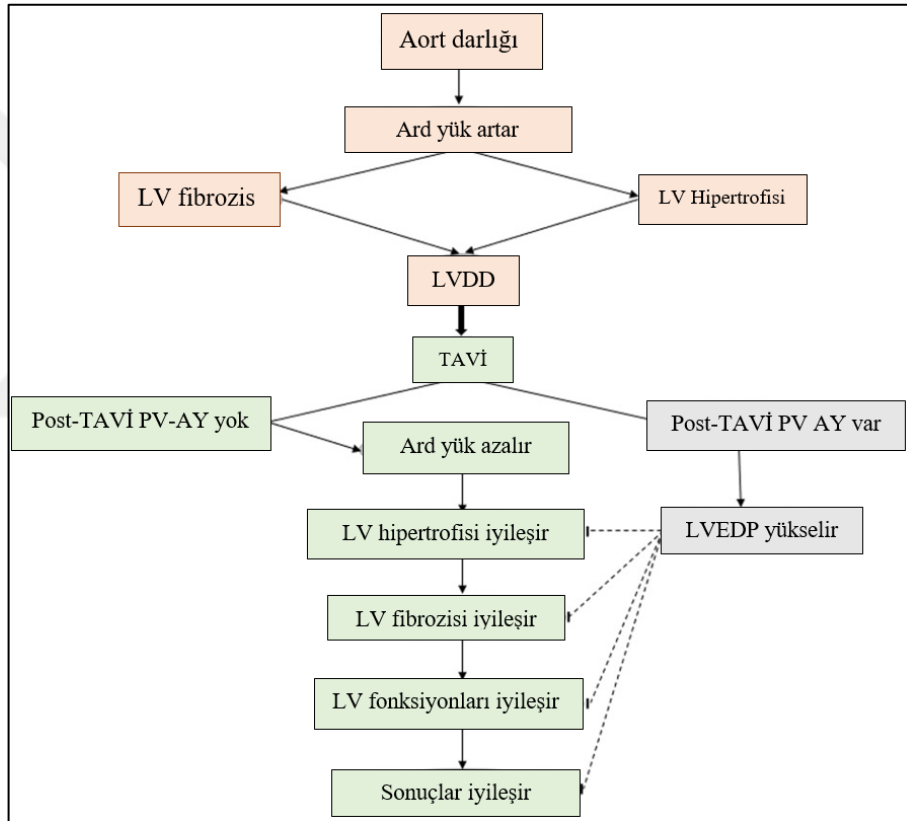
PARTNER 2, SAPIEN 3 ve PARTNER 3 çalışma kayıtlarında TAVİ uygulanan ve hem başlangıçta, hem de 1 yıl sonra değerlendirilebilecek LVDD verilerine sahip hastalar analiz edilerek yapılan çalışmada, TAVİ öncesi, 1. Ay ve 1. yıl LVDD değerlendirmesi yapılmıştır. TAVİ öncesi evre 2-3 LVDD olan hastaların %50.3'ü, TAVİ sonrası 1 yıl içinde LVDD'de iyileşme göstermiştir. Genel kohortta, KCCQ-OS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score) skoru, 1 yıllık takipte 21.9 puan artış göstermiştir. LVDD şiddetindeki değişim (iyileşen, değişmeyen, kötüleşen) ile 1 yıllık KCCQ-OS değişimi ( $\Delta$ KCCQ-OS) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p = 0.007$ ) [54].

Asami ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, LV diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda TAVİ sonrası 1 aylık mortalite oranı daha yüksek görülmüş, bu fark kardiyovasküler mortalite oranında, hastaların LVEF'lerinden bağımsız olarak, 1 yıllık takipte de anlamlı olmaya devam etmiştir. Başlangıçta evre 3 LVDD olması, mortalite oranını 4 kat arttırmıştır [55].

TAVİ sonrası paravalvüler yetersizliğin (PV AY) prevalansı, yeni nesil kapaklarla oldukça düşüktür. Balon-expandable SAPIEN 3 Ultra (S3U) protezinin performansını araştıran ve SAPIEN 3 (S3) protezi ile karşılaştıran 343 kişilik bir çalışmada S3U sonrası hafif PV-AY %11.2, S3'de %48 görülmüştür. Orta dereceli PV-AY her iki grupta da benzer şekilde düşük bulunmuştur [56]. Self-expandable

Accurate Neo için yapılan çalışmada (SAVI TF Registry) işlem sonrası hastaların %95,9'unda eser/hafif, %4.1'inde orta derece paravalvüler kaçak tespit edilmiştir [57].

Paravalvüler AY sol ventrikül end-diyastolik basıncını artırarak hemodinamik dekompanseasyona yol açar. Diyastolik disfonksiyonu olan hastaların sol ventrikülü, TAVİ sonrası gelişen paravalvüler aort yetersizliği için adaptasyon yeteneğine sahip olmadığından, LVEDP'de çok yüksek artış meydana gelir. Bu nedenle, paravalvüler kaçak başlangıçtaki kalp yetmezliğini kötüleştirir, LV remodelingini olumsuz etkileyebilir (Şekil 2.9.).



**Şekil 2.9.** TAVİ sonrası aort yetersizliğinin sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve hastaların sonuçları üzerindeki etkisi

(Kaynak: Left ventricular diastolic dysfunction and TAVI outcomes: a review, S. H. Aalaei-Andabili and A. A. Bavry)

### 2.4.3. Sağ Ventrikül (RV) Sistolik Fonksiyon Parametreleri

Aort darlığı olan hastalarda RV disfonksiyonunun görülme sıklığı, hastalığın evresi ve eşlik eden komorbiditelere bağlı değişiklik gösterir. Yüksek gradiyentli popülasyonda bu oran %24 iken; düşük LVEF, düşük akımlı ve düşük gradiyentli olan hastalarda %57'ye kadar çıkmaktadır [58, 59].

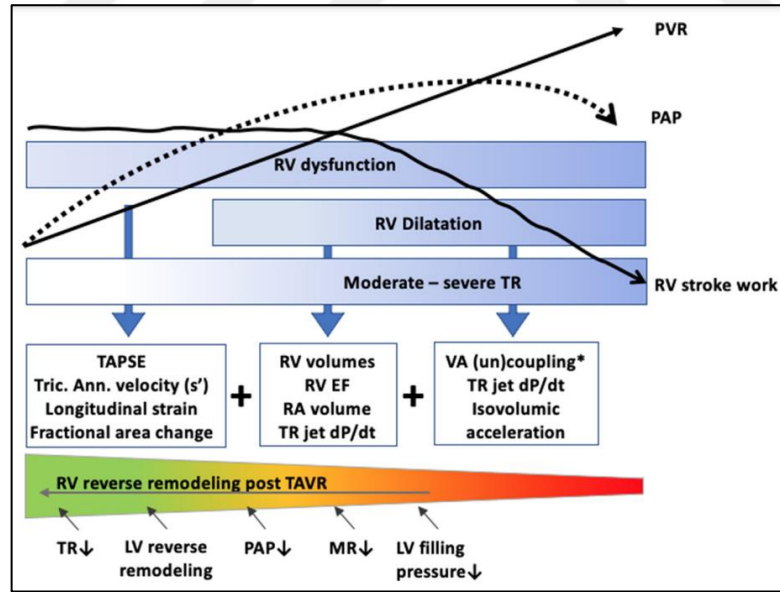
Généreux ve arkadaşlarının geliştirdiği kardiyak hasar evreleme sistemine göre aort darlığında evre 3; orta-ciddi triküspit yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon, evre 4; sağ ventrikül disfonksiyonu şeklinde tanımlanmıştır. Bu spektrumda, RV disfonksiyonu en kötü prognozu olan evrededir.[60] Sol ventrikül ejeksiyonunun önündeki tıkanıklığın giderilmesi, teoride RV fonksiyonları üzerinde olumlu bir etki yaratabilir; ancak bu her zaman gerçekleşmemektedir.

21 çalışmadaki toplam 5206 hastanın meta-analizinde TAVİ sonrası bir yıllık takipte, bazal RV sistolik disfonksiyonu olan bireylerde, tüm nedenlere bağlı ölüm riski %78 artmış olarak görülmüştür. TAPSE ve TDI S'(pik sistolik velosite), TAVİ sonrası 1. yılda başlangıç düzeyine kıyasla değişmeden kalmıştır. TAPSE, transfemoral yaklaşımla işlem yapılan grupta korunurken, transapikal grupta anlamlı bir azalma göstermiştir. SAVR sonrası ise birinci yılda belirgin azalmıştır. TAPSE'deki bozulmanın, torakotomi sırasında perikardın kesilmesini takiben ilk 5 dakika içerisinde gerçekleştiği ve bunun perikardiyal kısıtlamanın ortadan kalkmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Perikardın kesilmesinin, sağ ventrikülün serbestçe genişlemesine yol açarak optimal fonksiyonunu olumsuz etkileyebileceği, ayrıca transapikal yaklaşımın doğrudan travması ve torakotomi sonrası gelişen inflamasyonun da TAPSE azalmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir.[61] Meta-analize dahil edilen çalışmaların sonuçları arasında önemli ölçüde heterojenite olup, bu farklılığın hastaların özelliklerindeki (örneğin, eşlik eden KOAH veya pulmoner hipertansiyon) varyasyonlardan kaynaklanabileceği de düşünülmüştür. Örneğin 51,530 hastayı içeren bir meta-analizde, TAVİ yapılan hastalarda KOAH prevalansı %12.5-43.4 arasında değişmiş ve KOAH'ın tüm nedenlere bağlı sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir [62].

Başka bir çalışmada, TAVİ uygulanan 188 hastanın başlangıç ve 6. ay takiplerinde sağ ventrikül fonksiyonlarındaki değişiklik incelenmiştir. RV

fonksiyonları başlangıçta normal olup (hastaların %80'i) takipte de korunan hastalar, en yüksek 3 yıllık sağkalım oranına sahiptir. Takip sürecinde RV fonksiyonunun normale dönen hastaların sağkalımı, kalıcı disfonksiyonu olan hastalara kıyasla daha iyidir. Ancak, kalıcı RV disfonksiyonu olan hastalar, TAVİ uygulanmasına rağmen kötü prognoz göstermiştir. RV fonksiyonundaki değişim, pulmoner arter basıncındaki değişimle birebir örtüşmemiştir. Bu durum RV disfonksiyonu ve dilatasyonunun birden fazla faktöre bağlı olmasından kaynaklanır. Yüksek LV dolum basıncı ve mitral yetersizliği sonucu pulmoner hipertansiyon, fonksiyonel triküspit yetersizliğinin yol açtığı volüm yüklenmesi ve LV remodellinginin hem IVS hem de her iki ventrikülü çevreleyen epikardiyal lifler aracılığıyla kontraktiliteyi azaltıcı etkileri bu mekanizmalar arasında açıklanmıştır [63] (Şekil 2.10.).

TAPSE, yalnızca tek bir bölge ve açığa bağımlı bir parametredir. FAC (Fraksiyonel alan değişikliği), RV'nin longitudinal ve çevresel fonksiyonlarını yansıtır. RV, asimetrik ve kompleks bir geometriye sahiptir. 3 boyutlu ekokardiyografi hacim ölçümlerinde geometrik varsayımları ortadan kaldırarak daha doğru sonuç verir [64].



**Şekil 2.10.** TAVİ yapılan hastalarda, RV mekanik performansı ile pulmoner arter basıncı arasındaki dinamik etkileşim.

(Kaynak: Sade, L. Elif, and William E. Katz. "Right Ventricle Deserves More Attention in Transcatheter Aortic Valve Replacement Patients." Journal of Cardiac Failure 27.12 (2021))

Geleneksel parametreler genellikle sağ ventrikülün yalnızca belirli bir kısmını değerlendirirken, RV strain analizinin, daha bütüncül veriler sağlayabileceği düşünülerek araştırmalar yapılmıştır. RV serbest duvar strain ve longitudinal strain, sağ ventrikül serbest duvarının longitudinal kasılma hareketini değerlendirerek, sistolik fonksiyonunu daha doğru yansıtmaya çalışır. TAPSE ve FAC gibi ölçümlere kıyasla, ön yük ve ard yük gibi hemodinamik faktörlerden daha az etkilendiği düşünölmektedir.

Bu konuda yapılan bir çalışmada, TAVİ işlemi uygulanan ve sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain (RVfwLS) ölçümü speckle-tracking analizleri ile gerçekleştirilmiş hastalar değerlendirilmiştir. Ekokardiyografilerine göre normal veya bozulmuş (TAPSE < 1.7 cm, S' < 9.5 cm/sn ve FAC < %35 değerlerinden en az ikisinin varlığı) RV sistolik fonksiyonu kategorilerine ayrılmıştır. 334 hastanın %19'unda bozulmuş RV sistolik fonksiyonu saptanmıştır. RVfwLS bir yıllık takip süresince anlamlı bir değişim göstermemiştir; fakat başlangıç değeri, bir yıllık tüm nedenlere bağlı mortaliteyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Her 1 birimlik artışın, bir yıllık mortalite riskinde %6'lık artışla ilişkili olduğu belirlenmiştir. RVfwLS, bireylerin hemodinamik rezervi ve sağ ventrikül adaptasyon kapasitesi hakkında bilgi verir. Başlangıçta değerin düşük olması, sağ ventrikülün mevcut stresle baş etme kapasitesinin sınırlı olduğunu ve bu durumun mortaliteyi artırabileceğini gösterir [65].

Başka bir çalışmada, 100 katılımcının işlem öncesinde sağ ventrikül disfonksiyonu, RVfwLS kullanılarak değerlendirilmiş ve başlangıç değerlendirmesinde hastaların yarısında azalmış olduğu saptanmıştır. Medyan takip süresi 1023 gün olarak belirlenmiş, işlem öncesi RVfwLS değerinin - % 23.3'den daha kötü olması ve LVEF < %50 olması, anlamlı ve bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir.[66]

9 ayrı çalışmanın meta-analizinde RVFWLS'deki her 1 standart sapma kötüleşme için tüm nedenlere bağlı mortalite veya kardiyovasküler olay riskinde 1.56 kat artış olduğu bulunmuştur. RVFWLS'nin sonuçları öngörmede diğer ölçümlerle (SPAP, FAC ve TAPSE) karşılaştırılmış, RVFWLS'nin 1 SD değişimi, SPAP'e göre

%28, FAC'ye göre %24, TAPSE'ye göre %7 daha güçlü bir ilişki göstermiş. Ama bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [67].

**Sağ Ventrikül Miyokard Performans İndeksi (RV-MPI):** Diğer adıyla Tei indeksi, sağ ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik ventrikül fonksiyonlarının global bir parametresidir. Toplam izovolümetrik zamanın, toplam ejeksiyon zamanına oranı olarak tanımlanır ve şu formülle hesaplanır:  $(IVRT + IVCT) / ET$ . Sağ ventrikül disfonksiyonunun daha erken safhada tanınması için tasarlanmıştır. Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksinin normal değeri  $0.28 \pm 0.04$ ' tür, üst referans limitleri Pulsed-Doppler yöntemiyle: 0.40, Tissue Doppler yöntemiyle: 0.55 olarak belirlenmiştir [68].

Sistolik disfonksiyonda izovolümetrik kontraksiyon süresinde uzama ve ejeksiyon süresinde kısalma sonucu; diyastolik disfonksiyonda ise izovolümetrik relaksasyon zamanında uzamaya bağlı miyokardiyal performans indeksi artar. Pulmoner hipertansiyon (PH) hastalarında sağ ventriküldeki sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, RV MPI'da artış saptanır ve bu artışın kötü prognoz ve olumsuz olayları öngörmede yararlı bir prediktör olduğu gösterilmiştir [69].

AVR için hasta seçiminde, yüksek riskli bireyleri belirlemek için kapsamlı ekokardiyografik değerlendirmenin prognostik yararını araştıran bir çalışmada, 432 hasta ortalama 2 yıl takip edilmiştir. Hastanede ölüm veya majör morbidite için üç ekokardiyografik öngörücü belirlemiştir: E/e' oranı (Artmış sol ventrikül (LV) dolun basıncını yansıtmaktadır), Miyokard performans indeksi, Küçük LV end-diyastol çapı. Bu ekokardiyografik parametrelerin STS risk skoruna eklenmesi, entegrasyonun diskriminasyon gücünde %4,1'lik bir iyileşme sağlamıştır [70].

TAVİ sonrası sağkalıma sağ ventrikül fonksiyonunun etkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 268 hasta değerlendirilmiştir. RV değerlendirmesi kapsamında, TAPSE, RV TDI S', FAC ve RV MPI parametreleri incelenmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, TAVİ sonrası tüm nedenlere bağlı mortalite olarak belirlenmiştir. Sağ ventrikül dilatasyonu ve sistolik disfonksiyonuna sahip hastaların anlamlı şekilde daha kötü sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır. Sağ ventrikül dilatasyonu bulunan hastalarda LVEF düşük, LAVi daha büyük, mitral E

dalga hızı daha yüksek, deselerasyon zamanı daha kısa, TAPSE, S', FAC ve RV MPI ise anlamlı derecede daha kötü bulunmuştur [71].

RV dilatasyonundan sorumlu mekanizmalar: LV dolum basınçlarında artış, pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanan basınç yüklenmesi, triküspit anulus dilatasyonu ve triküspit yetersizliği ile ilişkilidir. Sağ ventrikül sol ventrikül ile interventriküler septumun paylaşılması, epikardiyal liflerin ortaklaşa çevrelemesi, RV serbest duvarının anterior ve posterior septuma bağlanması ve perikardın paylaşılması yoluyla bağlantılıdır. RV dilatasyonu ve basınç artışı, septumun sola kaymasına neden olarak LV geometrisini değiştirir, LV kompliyansını ve ön yükü azaltarak kardiyak debiyi düşürür [71].

#### **2.4.4. Ekokardiyografide Pulmoner Ven Akımının Değerlendirilmesi**

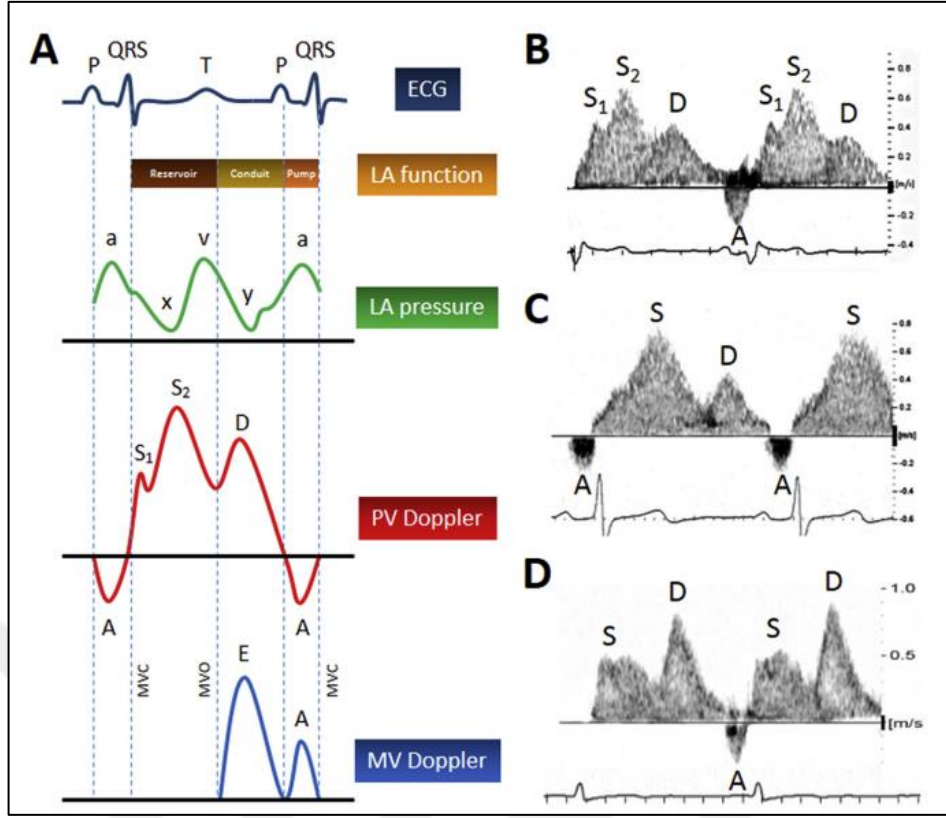
Pulmoner venlerden sol atriyuma olan akım, en iyi apikal dört boşluk veya beş boşluk görünümünde elde edilir. Genellikle sağ üst ve bazen sağ alt pulmoner ven, Doppler kursörü ile neredeyse paralel bir akış gösterir. 3-5 mm'lik bir örnekleme hacmi, venin sol atriyum ile birleşim noktasından yaklaşık 1 cm proksimaline yerleştirilmelidir. Örnekleme hacminin doğru konumlandırılmasında renkli Doppler yardımı alınır. Akış sinyali tipik olarak üç fazlıdır: S dalgası (ventriküler sistol sırasında), D dalgası (erken diyastol sırasında) ve Ar(atrilyal reversal dalgası-atrilyal kontraksiyon sırasında) [72] (Şekil 2.11.).

S1 (Birinci Sistolik Dalga): Sol atriyumun yeterli gevşemesiyle oluşan sol atriyum doluşunu gösterir.

S2 (İkinci Sistolik Dalga): Ventrikül sistolü sırasında mitral anulusun apikale doğru çekilmesiyle sol atriyum alanında ve emme gücündeki artış sonucu pulmoner venlerden sol atriyuma olan doluşu yansıtır.

D (Diyastolik Dalga): Mitral kapakların açılması ve sol ventriküle sol atriyumdan biriken kanın boşalması sonucu oluşur.

Ar (Atriyal Reversal Dalgası): Atriyum kasılması sırasında pulmoner venlere geri akımı gösterir.



**Şekil 2.11.** Pulmoner Ven Pulsed-Wave Doppler

(A) EKG, LA basıncı, PV Doppler ve mitral kapak Doppler arasındaki zamansal ilişki (B–D) Normal PV Doppler, belirgin S1 ve S2 dalgaları(B), 60 yaş sağlıklı bireylerde tek bir S dalgası (C), yapısal kalp hastalığı olmayan 18 yaşındaki sağlıklı bir kadında baskın diyastolik patern S<D (D).

(Kaynak: Fadel, Bahaa M., et al. "Spectral Doppler interrogation of the pulmonary veins for the diagnosis of cardiac disorders: a comprehensive review." *Journal of the American Society of Echocardiography* 34.3 (2021)

S dalgası hızı (S1 ve S2'nin toplamı), sol atriyum basıncı, sol atriyum kontraksiyonu, sol ventrikül ve sağ ventrikül kontraktilitesindeki değişikliklerden etkilenir. D dalgası hızı ise esas olarak sol ventrikülün erken diyastolik dolumu ve kompliyansından etkilenir ve mitral E dalgası hızıyla paralel olarak değişir. Sol atriyum kompliyansındaki azalma ve basıncındaki artış, S dalga hızı azalması ve D dalga hızı artışı ile ilişkilidir [73].

#### 2.4.5. Pulmoner Pulse Transit Zamanı (pPTT)

Pulse Transit Zamanı (PTT), bir nabız dalgasının iki arteriyel nokta arasındaki seyahat süresini ölçen bir parametredir. İlk olarak 1970'li yıllarda literatürde kullanılmıştır ve kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kan basıncı arttığında damar tonusunun artması ve arteriyel duvarın sertleşmesi PTT'yi kısaltır; kan basıncı düştüğünde ise bu süre uzar. Lea ve arkadaşları, inspiyumda obstrüksiyon olması durumunda plevral basınçtaki dalgalanmaların, non-invaziv olarak "Finapres" ile ölçülen sistolik kan basıncı değişimlerinden tahmin edilebileceğini göstermiştir. 1990-2000 yılları arasında PTT, non-invaziv bir yöntem olarak uyku sırasında meydana gelen mikro-uyanmaları ve solunum sıkıntılarını değerlendirmek için araştırılmıştır. Solunum kaslarının artan aktivitesiyle birlikte plevral basınç dalgalanmaları gözlenir ve bu basınç dalgalanmalarıyla ilişkili kan basıncı salınımlarını (pulsus paradoksus) meydana gelir. Solunum çabası, obstruktif uyku apnesi, üst solunum yolu direnci gibi arteriyel duvar tonusunu arttıran durumlarda nabız dalgası daha hızlı seyahat ettiğinden PTT süresinin kısaldığı gösterilmiştir [74, 75].

Pulmoner pulse transit zamanı (pPTT) ise nabız dalgasının sağ ventrikül çıkış yolundan sol atriyuma ulaşması için geçen süre olarak tanımlanır. Çalışmalarda pulmoner hemodinamiği değerlendirmek için önerilmiştir ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olan hastalarda azalma gösterdiği bildirilmiştir. Nabız dalga hızı, arteriyel sistem boyunca ilerleyen basınç dalgalarının hızı olduğundan pulmoner dolaşımda arteriyel kompliyans ile ters orantılıdır. Kompliyans azaldıkça, nabız dalga hızı artar ve basınç dalgasının iki vasküler nokta arasındaki yolculuk süresi (pulmoner pulse transit zamanı) kısalır.

PAH, patolojik pulmoner vasküler remodelling, artmış pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnç ile karakterize olup pulmoner arter kompliyansında azalma, sonuçta sağ ventrikül yetmezliği ve ölüm ile ilişkilidir. Wibmer ve arkadaşları, pPTT'nin hem grup 1 pulmoner hipertansiyonlu 6 hastada, hem de grup 3 pulmoner hipertansiyonlu 6 hastada azaldığını göstermiştir ve pPTT'yi potansiyel bir pulmoner arter kompliyans göstergesi olarak önermiştir [67].

Bir başka çalışmada PAH tanılı 36 hastada ve 10 kişilik kontrol grubunda hastaların sağ kalp kateterizasyonları ve ekokardiyografileri karşılaştırılmıştır. PAH hastalarında pPTT'de, kontrol grubundaki bireylere kıyasla anlamlı bir azalma izlenmiştir. Yaş, FAC, TAPSE, sPAP, PVR, transpulmoner gradient, RV FAC/mPAP ve TAPSE/mPAP, tek değişkenli analizde pPTT için anlamlı prediktörler olarak belirlenmiştir. RV FAC, TAPSE, RV FAC/mPAP ve TAPSE/mPAP ile pPTT arasında güçlü ve anlamlı korelasyon bulunmuştur. Araştırmacılar, sağ kalp kateterizasyonunun PAH tanı ve tedavi takibinde altın standart olduğunu; fakat invaziv yöntemlerin sınırlamaları nedeniyle daha güvenilir noninvaziv parametrelere ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir; pPTT ölçümünün, sağ ventrikülün ard yüke adaptasyon kapasitesini değerlendirmek için PAH hastalarında mevcut risk sınıflandırma sistemlerine entegre edilmesini önermişlerdir [76].

Pulmoner pulse transit zamanı, pulmoner hipertansiyon varlığından bağımsız olarak sol atriyum fonksiyonlarından da etkilenebilir. Bu bağlamda, sol atriyum ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarıyla ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. pPTT'nin sol atriyum hacmi ve sol atriyum hacim indeksi (LAVi) ile korele olduğu gösterilmiş, ancak E/e' oranıyla anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. pPTT üzerinde etkili parametreler arasında LAVi, kalp hızı, deselerasyon zamanı (DT) yer almıştır. Miyokardiyal performans indeksi ile pPTT arasında negatif bir korelasyon tespit edilmesine karşın, anlamlı bir etkisi bulunamamıştır [77].

Pulmoner hipertansiyonun sol kalp hastalığına bağlı olarak geliştiği durumlarda, sürecin ilk adımı, dolum basınçlarının pasif geri iletimidir. Bu sırada PAWP (pulmoner arter kama basıncı) artar; pulmoner vazokonstriksiyon tetiklenir. Nitrik oksit aktivitesinde azalma, endotelin ekspresyonunda artış ve natriüretik peptidlere karşı duyarlılıkta azalma gözlenir. Bu süreç, pulmoner vasküler yatakta remodellingi teşvik eder ve mPAP'da PAWP artışını aşan bir yükselmeye neden olur. Pulmoner vasküler dirençteki artış, sağ ventrikül ard yükünü artırır ve sağ ventrikül yetmezliğine neden olur [78].

Sistemik lupus eritematosus(SLE) hastalarında pPTT'nin normal popülasyona göre nasıl değiştiğini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, pPTT süresinin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha kısa olduğu görülmüştür.

Hastalık süresi uzadıkça pPTT süresi kısalmıştır. Miyokardiyal performans indeksi ve pulmoner arter sistolik basıncı ile negatif, TAPSE ile pozitif yönde bir ilişki göstermiştir. Pulmoner vasküler yataktaki erken bozulmaların bir göstergesi olabileceği ve bu hastalarda pulmoner hipertansiyon tanı ve takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir [79].

Sistemik skleroz hastalarında sağ ventrikül fonksiyon parametrelerinin ve pPTT süresinin normal popülasyonla kıyaslandığı bir çalışmada da; Ssc grubunda, RV-MPI ve sPAP kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek; pPTT süresi ve TAPSE ise daha kısa bulunmuştur. pPTT süresi; hastalığın tanısından itibaren geçen süre arttıkça kısalmaktadır [80].

Sol kalp hastalığına bağlı izole postkapiller pulmoner hipertansiyon geliştiğinde pulmoner pulse transit zamanının nasıl etkilendiğini araştırmak için çeşitli araştırmalar yapılmıştır. İzole postkapiller pulmoner hipertansiyon tanısı için sağ kalp kateterizasyonunda MPAB>20 mmHg, PVR  $\leq$  3 Wood, PCWP > 15 mmHg olması gerekir. Postkapiller PAH'da pulmoner pulse transit süresini(pPTT) değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, romatizmal mitral darlığı olan hastalar ve kontrol grubu dahil edilmiştir. pPTT, mitral darlık grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Çalışmadaki mitral darlık grubunun yarısı semptomatik olup, semptomatik olanlarda daha küçük mitral kapak alanı ve daha uzun pPTT değeri izlenmiştir. Çalışma popülasyonunun tamamında, pPTT ile LAVi ve sPAP arasında pozitif bir korelasyon, TAPSE ile ise negatif bir korelasyon bulunmuştur; fakat tek tek mitral darlık grubuna ve kontrol grubuna bakıldığında korelasyonların istatistiksel anlamlılığı görülmemiştir.

Başta da bahsedildiği gibi bir damardaki kan akış hızını belirleyen temel faktörler arteriyel kompliyans ve basınç farkıdır. Bu bağlamda, pulmoner arter sertliği, pulmoner arter basıncı (PAP) ve pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP), pulmoner arterdeki kan akış hızını doğrudan etkileyen önemli parametrelerdir. Pulmoner pulse transit zamanının yalnızca pulmoner hipertansiyon durumunda kısalmadığını, aynı zamanda pulmoner vasküler direnç ve diyastolik basınç gradiyenti (DPG: Pulmoner Arter Diyastolik Basıncı – Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı) ile de ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Prekapiller PHT hastalarında

PCWP genellikle normal aralıkta bulunurken, artmış pulmoner arter diyastolik basıncı nedeniyle DPG yükselir. DPG'deki bu artış, RVOT ile sol atriyum arasındaki basınç gradiyentinde artışı da ifade eder, pPTT süresi kısalır. Öte yandan, sol kalp hastalıklarına bağlı postkapiller PH durumunda PCWP artar, ciddi PH'un eşlik etmediği sol kalp hastalıklarında DPG genellikle düşük seyredir. Prekapiller PH'a kıyasla mitral darlık hastalarında PCWP artmış, DPG ise düşük bulunmuştur ve pPTT'nin uzaması bu şekilde açıklanmıştır. Ayrıca, kalp hızı düşürücü ilaçların, mitral darlık hastalarında sol atriyum basıncını ve PCWP'yi azaltarak pPTT'yi kısaltıcı bir etkiye sahip olmasına rağmen, yaygın beta-bloker kullanımı olan mitral darlık hastalarında pPTT daha uzun bulunmuştur.[81] Çalışmanın yazarları mitral darlık hastalarında semptomatik ve asemptomatik bireyler arasında pPTT'de anlamlı farkların bulunmasının, bu parametrenin hastaların takibinde kullanılması konusunu gündeme getirdiğini; semptomların subjektif olması nedeniyle, seri pPTT ölçümlerinin, semptomlar başlamadan önce kateterizasyon gerekliliğini değerlendirmede klinisyenlere rehberlik edebileceğini ifade etmişlerdir.

## **2.5. HASTALIĞIN EVRELEMESİ VE PROGNOZU**

ACC-AHA Kapak Hastalıkları Kılavuzu'nda aort darlığı 4 ayrı evrede incelenmiştir.

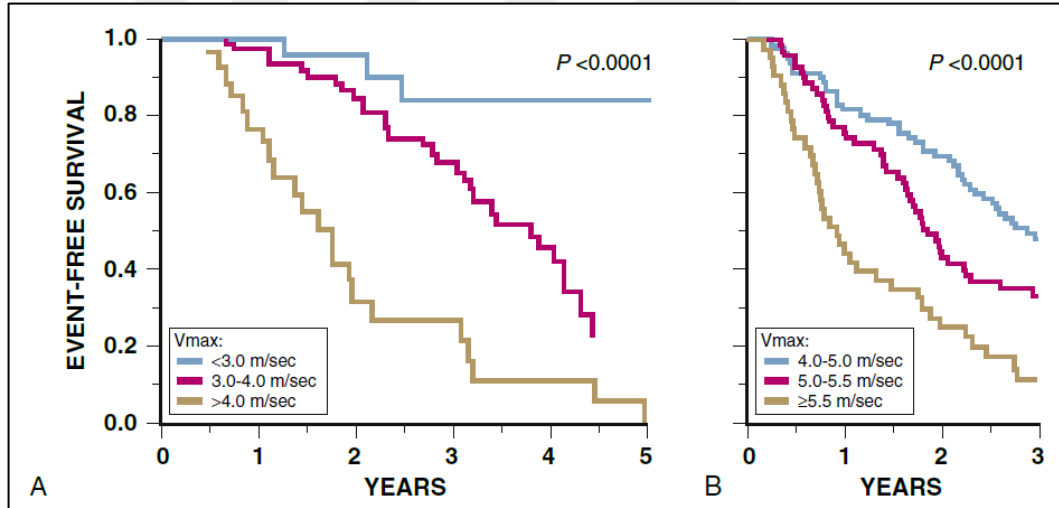
Evre A, aort darlığı gelişimi açısından risk taşıyan hasta grubudur. Biküspit aort veya diğer konjenital kapak anomalileri olan hastalar bu gruba örnek olarak verilebilir, kapakçık hareketleri normaldir, pik aortik jet hızı ( $V_{max}$ )  $<2$  m/sn olan bireyleri içerir.

Evre B progresif aort darlığıdır, hafif-orta derecede kalsifikasyon/fibrozis ile hareketi kısmen kısıtlanmış kapaklardır. Hemodinamik progresyon, neredeyse tüm hastalarda gözlenir ve hafif darlıktan şiddetli darlığa ilerleme periyodu hastalar arasında büyük değişkenlik gösterebilir. Daha hızlı progresyon ile ilişkili faktörler arasında ileri yaş, daha ciddi yaprakçık kalsifikasyonu, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, sigara, hiperlipidemi, BNP yüksekliği, yüksek Lp(a) ve artmış Lp-PLA2 aktivitesi yer alır. Diyastolik disfonksiyon bu dönemde başlamış olabilir.

Evre C asemptomatik ciddi aort darlığıdır. Semptom durumunu doğrulamak için egzersiz testi yapılabilir. C1 evresi, LVEF'nin %50'nin üzerinde olduğunu; C2 evresi ise LVEF'nin %50'nin altında olduğunu ifade eder. Semptom gelişimi için en önemli iki prediktör pik aortik jet velositesi ve kapak kalsifikasyonudur. (Şekil 2.12.) 2 yıllık sağkalım velosite 3 m/sn altında %84, velosite 4 m/sn üzerinde %21'dir.[82] LVEF %50 eşik değeri alınmış olmasına rağmen, pek çok çalışmada LVEF %60 altına düşükçe daha kötü prognoz izlenmiştir.

$V_{max} \geq 4$  m/sn, ortalama basınç gradiyenti  $\geq 40$  mm Hg,  $AVA \leq 1$  cm<sup>2</sup> (veya  $AVA_i \leq 0.6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) ciddi aort darlığını gösterir;  $V_{max} \geq 5$  m/sn veya ortalama basınç gradiyenti  $\geq 60$  mm Hg ise çok ciddi aort darlığı tarifinde kullanılır.

Evre D semptomatik ciddi aort darlığıdır. D1 evresi yüksek gradientli aort darlığı görülen hastaları; D2 evresi düşük-akım, düşük-gradiyent, düşük LVEF bireyleri; D3 ise düşük gradiyent ve normal LVEF'li hastaları (paradoksik düşük akım) ifade eder.



**Şekil 2.12.** Başlangıçtaki tepe aortik jet velositesine göre sağkalım yüzdesi

(Kaynak A:Otto CM, et al. A prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis, Circulation. 1997;95:2262; B:Rosenhek R, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. Circulation. 2010;121:151)

## 2.6. TEDAVİ

### 2.6.1. Semptomatik Aort Darlığı

Yüksek gradiyentli aort darlığı olan semptomatik hastalarda, ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak müdahale gereklidir. Bu durumun tek istisnası, ciddi komorbiditeler nedeniyle hastanın beklenen yaşam süresinin bir yıldan kısa olmasıdır.

Düşük akım, düşük gradiyentli AD olan hastalarda darlığın ciddiyeti dobutamin stres ekokardiyografi ile doğrulanmalıdır. 2021 ESC/EACTS kılavuzuna göre düşük akım, düşük gradiyentli, düşük LVEF'li (LVEF < %50) hastalarda kontraktıl rezerv bulunuyorsa müdahale önerilir. (Sınıf 1, Kanıt düzeyi B) Kontraktıl rezervi bulunmuyorsa BT ile kalsiyum skoru hesaplanarak ciddiyeti doğrulanmalı ve müdahale düşünülmelidir (Sınıf 2A, Kanıt düzeyi C).

Yapılan çalışmalar TAVİ ve sAVR yapılan hastalarda kontraktıl rezervin varlığının prognozu etkilemediğini göstermiştir. Kontraktıl rezervin olmaması prosedür mortalitesini arttıran bir faktördür.[83] Fakat hem TAVİ hem de sAVR müdahalesi ejeksiyon fraksiyonunu ve klinik sonuçları iyileştirmiştir. TOPAS-TAVİ Kayıt çalışmasında LVEF %40 altındaki hastalar alınmış, dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) ile kontraktıl rezervi değerlendirilen hastaların TAVİ sonrası takibinde LVEF değişimine, periprosedürel ve geç mortaliteye bakılmıştır. 2 yıllık takip süresinde hastaların üçte birinde mortalite görülmüş; akciğer hastalığı, anemi ve paravalvüler kaçak kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. LVEF' de iyileşme anlamlı olup, DSE'de kontraktıl rezervin olmamasının, klinik sonuçlar veya LVEF değişiklikleri üzerinde olumsuz etkisi görülmemiştir [84].

Düşük akım, düşük gradiyentli, korunmuş ejeksiyon fraksiyonuna sahip hastaların seyri ve müdahale sonrası sonuçlar tartışmalıdır, ciddi aort darlığı doğrulanırsa müdahale düşünülmelidir. (Sınıf 2A, Kanıt düzeyi C) Başka nedenlerle açıklanamayan tipik semptom varlığı, LV hipertrofisi (hipertansiyon olmaksızın) veya düşük LV longitudinal fonksiyonları (başka bir nedene bağlanamayan) açısından analiz edilmelidir.

Yapılan bir kohort çalışmada; paradoksal düşük akım, düşük gradiyent (LVEF  $\geq$  %50, SVi  $<$  35 ml/m<sup>2</sup>, ortalama gradiyent  $<$  40 mmHg, AVA  $\leq$  1.0 cm<sup>2</sup>) aort darlığı olan hastalar, yüksek gradiyent (ortalama gradiyent  $\geq$  40 mmHg, AVA  $\leq$  1.0 cm<sup>2</sup>) olan hastalarla ve orta dereceli (ortalama gradiyent  $<$  40 mm Hg ve AVA  $>$  1.0 cm<sup>2</sup>) olan hastalarla karşılaştırılmıştır. Tüm gruplara 187 hasta alınmıştır, paradoksal düşük akımı olan hastaların diğer gruplara kıyasla daha düşük sağkalım oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Tüm nedenlere bağlı mortalite oranı 1.71 kat, kardiyovasküler mortalite oranı ise 2.09 kat artmıştır [85].

809 hastanın alındığı bir başka çalışmada ise ortalama 39 aylık takipte paradoksal düşük akım, düşük gradiyentli hastalarda; hafif-orta dereceli aort darlığı hastalarına göre artmış mortalite riski gözlenmemiştir. AVR'nin prognostik faydası sadece yüksek gradiyentli hastalarda gözlenmiştir [86].

### **2.6.2. Asemptomatik Aort Darlığı**

Müdahale, ciddi aort darlığı olan ve başka bir neden olmaksızın sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanan asemptomatik hastalarda uygulanmaktadır. Ayrıca, günlük aktiviteler sırasında asemptomatik olup egzersiz testinde semptom geliştiren hastalarda önerilmektedir.

2021 ESC/EACTS Kapak Hastalıkları Kılavuzunda önerilere bakıldığında asemptomatik hastalarda başka bir neden olmaksızın sol ventrikül disfonksiyonu (LVEF  $<$  %50) varlığında müdahale önerilmektedir. (Sınıf I, Kanıt Düzeyi B). LVEF  $<$  %55 ise müdahale düşünülmelidir. (Sınıf IIa, Kanıt Düzeyi B).

Egzersiz testi sırasında semptomların ortaya çıkması durumunda müdahale önerilmektedir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi C). Egzersiz testi sırasında kan basıncında  $>$ 20 mmHg'lık düşüş görülen hastalarda müdahale düşünülmelidir (Sınıf IIa, Kanıt Düzeyi C).

LVEF  $>$  %55 ve normal bir egzersiz testi olan hastalarda, prosedürel risk düşükse ve aşağıdaki parametrelerden biri mevcutsa müdahale düşünülmelidir (Sınıf IIa, Kanıt Düzeyi B):

- Çok ciddi aort darlığı (ortalama gradiyent  $\geq$  60 mmHg veya Vmax  $>$ 5 m/sn),

- Ciddi kapak kalsifikasyonu (tercihen BT ile değerlendirilmiş) ve yıllık Vmax progresyonu  $\geq 0.3$  m/sn/yıl,
- Referans değerinin  $>3$  katı seviyesinde artmış BNP düzeyleri.(tekrarlanan ölçümlerle doğrulanmış ve başka bir açıklaması olmayan)

Kore’de yapılan RECOVERY çalışmasında, çok ciddi aort darlığı olan (aort kapak alanı  $\leq 0.75$  cm<sup>2</sup>, pik jet hızı  $\geq 4.5$  m/sn veya ortalama basınç gradient  $\geq 50$  mmHg) 145 asemptomatik hastada erken AVR ve konservatif yönetim karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktasında (ilk 30 gün içinde ölüm ya da tüm takip süresince kardiyovasküler ölüm) anlamlı bir azalma gözlenmiştir [87].

EARLY TAVR çalışmasında asemptomatik ve egzersiz testi negatif hastalar Edwards SAPIEN 3 / SAPIEN 3 Ultra ile TAVİ koluna veya konservatif izlem koluna randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası ölüm, inme veya planlanmamış hastane yatışı olarak belirlenmiş ve TAVİ kolunda anlamlı olarak sonuçlar daha iyi görülmüştür [88].

AVATAR (Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis) çalışmasında egzersiz testi negatif olan asemptomatik hastalar cerrahi ve konservatif izlem kollarına ayrılmıştır. Birincil sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı ölüm, akut MI, inme veya planlanmamış hastane yatışı sAVR grubunda daha düşük görülmüştür. Bu randomize çalışmanın sonuçları ciddi aort darlığının semptom vermeye başlamadan müdahalesini desteklemektedir [89].

EASY-AS (Rationale and design of the early valve replacement in severe asymptomatic aortic stenosis trial) çalışmasında, 2844 asemptomatik ciddi aort darlığı hastası erken müdahale (cerrahi veya transkateter) veya semptom geliştiğinde/LV fonksiyonları bozulduğunda/başka bir nedenle cerrahi gerektiğinde müdahale grubuna ayrılmıştır. Halen çalışma devam etmektedir, minimum 3 yıllık takip planlanmıştır [90].

EVOLVED (Early Intervention in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis and Myocardial Fibrosis) çalışmasında ciddi aort darlığı ve miyokardiyal fibrozisi olan asemptomatik hastalar erken kapak müdahalesi(TAVİ veya sAVR) ve

konservatif izlem gruplarına ayrılmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölüm veya beklenmeyen hastaneye yatış üzerinde gösterilebilir bir etkisi olmamıştır [27].

Asemptomatik hastalarda semptom gelişimi veya advers olaylar açısından prediktörler; klinik özellikler (ileri yaş, aterosklerotik risk faktörleri), ekokardiyografik parametreler (aort kapağı kalsifikasyonu, pik jet hızı, LVEF, ciddi sol ventrikül hipertrofisi, sol atriyum hacmi, sol ventrikül global longitudinal strain), hemodinamik progresyon hızı, egzersiz sırasında ortalama gradiyentin >20 mmHg artışı, strok volüm indeksi (SVi), ve anormal biyomarker seviyeleri (natriüretik peptidler, troponin ve fetuin-A) gibi faktörlerdir. Asemptomatik hastalarda, eğer prosedürel risk düşükse, bu prediktörlerden bir veya daha fazlasının varlığında erken müdahale değerlendirilmelidir. Ancak, bunların yokluğunda "dikkatli izlem" (watchful waiting) stratejisi daha güvenli ve uygun bir yaklaşım olarak önerilir.

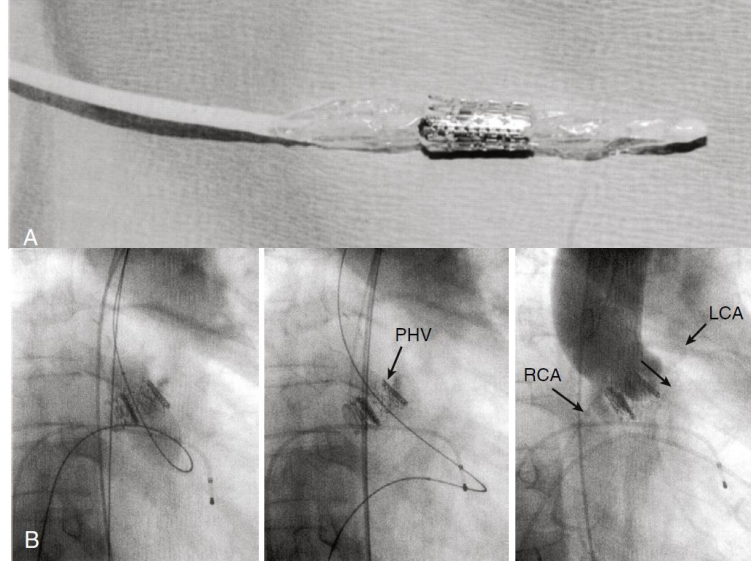
### **2.6.3. Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ)**

Transkateter tedavi yöntemi ilk olarak ilk tanıtılan yöntem, 1986 yılında aortik balon valvüloplasti (BAV) olmuştur [91]. 492 hastayı kapsayan bir kayıt çalışmasının erken sonuçları, akut hemodinamik iyileşme sağladığını göstermiştir. Ancak, işlem sonrası 7 gün içinde mortalite oranı %7,5, 1 yıl içinde ise %34 olarak bildirilmiş ve periprocedürel komplikasyonlar %20,5 gözlenmiştir [92]. Daha sonra yapılan 165 hastalık çalışmada ölüm, sAVR veya tekrar balon valvüloplasti gereksiniminden bağımsızlık oranları 1. yılda %40, 3. yılda ise %6 olarak bildirilmiş ve bu yöntemin kesin bir tedavi seçeneği olamayacağı görülmüştür [93].

PARTNER 1 çalışmasında, standart tedavi ve 1 ay içinde BAV kollarına randomize edilen 102 hastalık kohortta, BAV kolunda 6 ay ve 1 yıl sonunda ölüm oranları sırasıyla %25,5 ve %47,3 olarak bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında, BAV'ın cerrahi AVR'ye bir alternatif olarak değerlendirilmemesi gerektiği ve sadece instabil hastalarda kesin geçişte bir köprü olarak veya AVR adayı olmayan hastalarda kısa süreli semptomatik rahatlama sağlamak için önerilebileceği belirtilmiştir. 1 yıl içinde, ciddi semptomatik aort darlığına sahip ve komorbiditeler nedeniyle cerrahi için uygun olmayan 179 hastada herhangi bir nedenden ölüm oranı %50,7 bulunmuştur [94].

İmplant edilebilir biyoprotez aort kapağı fikri, ilk 1992 yılında closed-chested porcine model olarak geliştirilmiştir. Eksize edilmiş domuz aort kapakları, el yapımı bir tel çerçeveye dikilmiş, balon kateterlere sıkıştırılmış ve retrograd olarak aortik anulus seviyesinde balon şişirilmesinin ardından yerleştirilmiştir. Erken prototipler, üç adet sığır perikardiyal yaprakçığından oluşmakta olup, bu yapraklar balonla genişletilebilen paslanmaz çelik bir stente dikilmiş ve NC (non-compliant) balon valvüloplasti kateterlerin üzerine sıkıştırılmıştır. 2 yıllık hayvan çalışmalarının ardından, pilot cihazlar diğer tedavi seçenekleri tükenen kötü durumdaki hastalarda kullanım için (compassionate use) hazır hale gelmiştir [95].

TAVİ ilk kez Alain Cribier ve ekibi tarafından 16 Nisan 2002'de Fransa'nın Rouen kentinde gerçekleştirilmiştir. Hasta 57 yaşında erkektir. Biküspit aort kapağı, düşük LVEF ve retrograd femoral girişimi engelleyen ciddi periferik arter hastalığı mevcuttur. Cerrahi girişim için uygun bulunmamış ve antegrad balon aort valvüloplastisinden birkaç gün sonra kardiyojenik şok ile başvurmuştur. Hemodinamisi instabil olduğundan işlem genel anestezi veya transözofageal ekokardiyografi rehberliği olmaksızın gerçekleştirilmiştir. Transkateter kapak, femoral ven yoluyla IAS geçilerek antegrad olarak yerleştirilmiştir. (Şekil 2.13.) Transtorasik ekokardiyografide hafif-orta derece paravalvüler kaçak ile normal işlev gören triküspit biyoprotez bir kapak ve aort kapak gradiyentinin tamamen ortadan kalktığı görülmüştür. Bu vaka ilk kez başka tedavi seçeneği bulunmayan hastalarda TAVİ'nin uygulanabilir bir klinik prosedür olduğunu göstermiştir [96].



**Şekil 2.13.** İlk TAVİ vakası

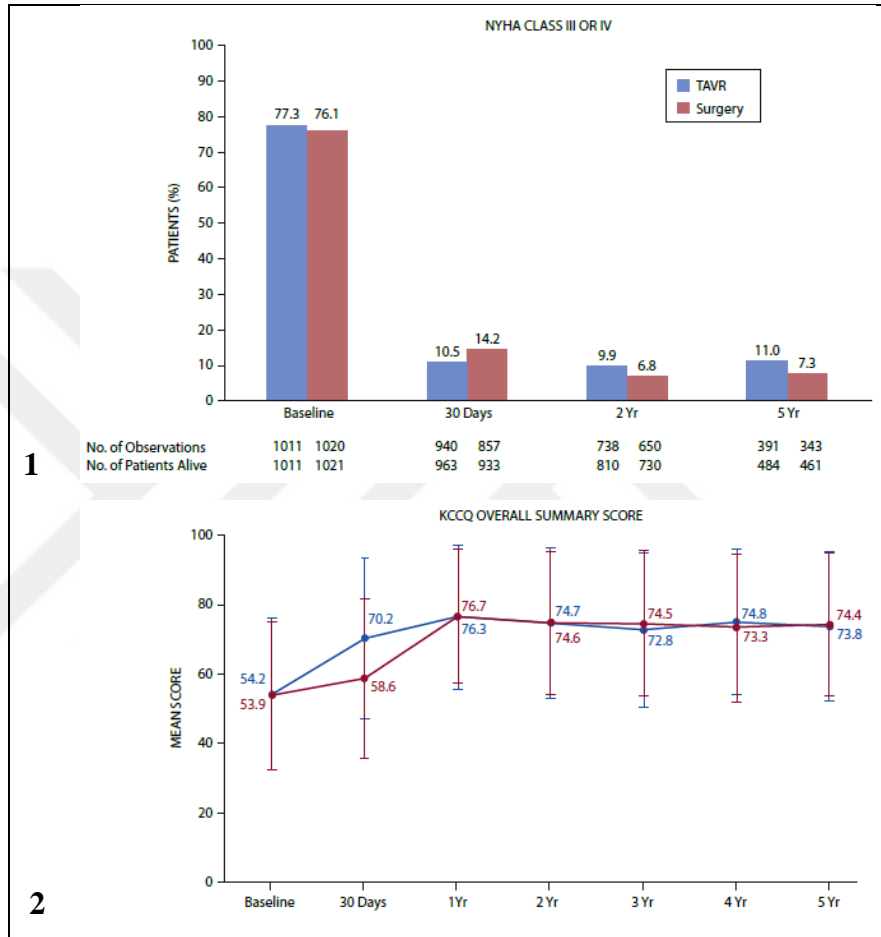
A: 30 mm uzunluğunda balona sıkıştırılmış perkütan kapak B: Kapağın yerleştirilmesi ve patent RCA ve LMCA'yı gösteren koroner anjiyografi

(Kaynak: Cribier A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation 2002;106:3006- 3008.)

2006'da yayımlanan I-REVIVE ve RECAST (compassionate-use) kayıtlarından başarılı implantasyon geçiren 27 hastadan oluşan bir seride, ortalama aort kapak gradiyentleri belirgin şekilde iyileşmiştir ve LVEF artmıştır; ancak 9 ay sonra mortalite %59'dur.[97] ABD REVIVAL çalışmasından benzer şekilde 55 hastada, tüm nedenlere bağlı mortalite ve MACCE oranı 1 ay içinde sırasıyla %7.3 ve %20, 1 yıl sonunda %23.6 ve %32.7'ye yükselmiştir.[98]

2005 yılında, kendi kendine genişleyen nitinol bir stent içine yerleştirilmiş üç sığır perikardiyal yaprakçıktan oluşan self-expandable kapakla ilgili ilk vaka raporu yayımlanmıştır. Geçirilmiş CABG ve komorbiditeler nedeniyle cerrahi için uygun bulunmayan 73 yaşındaki bir kadın hastaya retrograd yaklaşımla ana iliak arter yoluyla TAVİ işlemi uygulanmıştır. Sol ventrikül yükünü azaltmak için diğer femoral arter üzerinden geçici ekstrakorporeal dolaşım sağlanmıştır.[99] Daha sonra 86 hasta toplanarak yapılan çalışmada, self-expandable TAVİ kapaklar (CoreValve), transvalvüler gradiyentlerinde belirgin bir azalma sağlamıştır ve 30 günlük mortalite %12 görülmüştür [100].

2015’de yayınlanan, izole sAVR uygulanan 141.905 hastayı kapsayan çalışmada, ameliyat sonrası mortalite riskini tahmin eden STS Operatif Mortalite Tahmini (PROM) modeli sunulmuştur. Risk sınıflamasına göre hastane içi mortalite oranları: Düşük riskli hastalar (STS-PROM <%4): Tahmini mortalite %1,4 (tüm hastaların %80’i).



**Şekil 2.14.** NYHA ve KCCQ değişimi

1: NYHA sınıf III/IV olan hasta sayısının değişimi 2: KCCQ toplam skor değişimi

(Kaynak: Makkar RR, et al. Five- year outcomes of transcatheter or surgical aortic- valve replacement. N Engl J Med 2020; 82:799- 809.)

Orta riskli hastalar (STS-PROM %4-%8): Tahmini mortalite %5,1.

Yüksek riskli hastalar (STS-PROM >%8): Tahmini mortalite % 11,8.[101]

Hastaların semptomlarını değerlendirirken TAVİ çalışmalarında Kansas City Kardiyomiyopati Anketi sıklıkla kullanılmıştır. İlk ayda, KCCQ skoru TAVİ uygulanan hastalarda cerrahiye göre yüksek bulunmuş, ancak bu fark zamanla azalarak 6, 12 ay ve 5 yıllık dönemde her iki tedavi yöntemi benzer fayda sağlamıştır. Ayrıca, başlangıçta fonksiyonel durumu iyi olan düşük riskli hastalarda dahi, her iki tedavi ile de KCCQ-OS skorlarında anlamlı artış gözlenmiştir [102, 103] (Şekil 2.14).

#### **2.6.4. Müdahale Yöntemi Seçimi**

Aort darlığı için en uygun müdahale yöntemine, kapağın anatomisi, hastanın yaşı ve tahmini yaşam beklentisi, komorbiditeleri (frajilite ve genel yaşam kalitesi dahil), işlemlerin riskleri ve uzun vadeli sonuçları, merkezin deneyimi ile birlikte değerlendirilerek Kalp Ekibi tarafından karar verilir. Tedavi yöntemi belirlenirken hastalar, bireysel olarak ve bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmelidir.

##### Klinik özellikler:

TAVİ' nin önerildiği hastalar: Cerrahi riskin yüksek olduğu (STS PROM/EuroSCORE II > % 8), ileri yaşta olan (> 75 yaş) veya yaşam beklentisi sınırlı olan (1 yıldan uzun olmak kaydıyla), önceden kardiyak cerrahi geçirmiş (özellikle tekrarlayan sternotomi nedeniyle CABG greftlerinin zarar görme riski bulunanlar), ciddi frajilitesi (Katz indeksinde 2'den fazla bağımlılık faktörü) olan bireyler.

SAVR'nin uygun görüldüğü hastalar: Cerrahi riski düşük olan hastalar (yaş < 75 ve STS PROM/EuroSCORE II < % 4), Aktif veya şüphelenilen endokardit varlığı

##### Anatomik ve prosedürel faktörler:

TAVİ'nin uygun olduğu hastalar: Transfemoral yaklaşımın mümkün olduğu hastalar, göğüs bölgesine radyasyon öyküsü, ciddi göğüs deformasyonu veya skolyoz varlığı, porselen aorta, ciddi hasta-protez uyumsuzluğu riski ( $AVA < 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  VYA).

SAVR'nin daha uygun olduğu durumlar: Transfemoral yolun uygun olmadığı anatomik engeller, biküspit aort varlığı, aort veya LV'de trombus bulunması, kapak

morfolojisinin TAVİ için elverişli olmaması (örneğin, düşük koroner ostium seviyesi veya kalın leaflet/LVOT kalsifikasyonu).

Transfemoral TAVİ' ye uygun olmayan ve cerrahiye elverişli olmayan hastalarda non-transfemoral TAVİ düşünülebilir (Sınıf 2B, Kanıt düzeyi C).

Cerrahi müdahale gerektiren ek kardiyak durumlar:

SAVR'nin tercih edildiği durumlar: Cerrahi revaskülarizasyon gerektiren multi-damar koroner arter hastalığı, ciddi primer mitral kapak hastalığı, ciddi triküspit kapak hastalığı, aort kökü veya çıkan aortta belirgin dilatasyon/anevrizma, miyektomi gerektiren septal hipertrofi.

SAVR, orta dereceli aort stenozu olan ve CABG ya da çıkan aorta veya başka bir kapağa cerrahi müdahale planlanan hastalarda Kalp Ekibi konseyinin ardından değerlendirilmelidir (Sınıf 2A, Kanıt düzeyi C).

Yapılan çalışmalar müdahale metoduna karar vermek için cerrahi risk skorlarını kullanmış ve TAVİ' nin, çok yüksek riskli hastalarda medikal tedaviye üstün olduğunu, yüksek ve orta riskli hastalarda ise SAVR'ye 5 yıla kadar takip süresinde non-inferior olduğunu göstermiştir.

PARTNER 2 çalışmasında, STS skoru % 4-8 arasında olan orta risk grubundaki hastalar, cerrahi ve balon-expandable TAVİ (SAPIEN XT, Edwards Lifesciences) kollarına randomize edilmiş ve 2 yıl boyunca takip edilmiştir. TAVİ, cerrahiye kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm ve sekel bırakan inme açısından non-inferior bulunmuştur. Ancak, TAVİ sonrası paravalvüler aort yetmezliği daha sık görülmüştür. Bununla birlikte, kanama olayları, akut böbrek yetmezliği ve yeni başlangıçlı AF riski daha düşük, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ise daha kısa bulunmuştur. Bu çalışma bir non-inferiorite çalışması olsa da, alt grup analizlerinde, transfemoral TAVİ için daha az komplikasyon ve daha geniş valf alanları gözlemlenmesi, cerrahiye üstünlük sağlayabileceği yönünde bir öngörü oluşturmuştur [104].

PARTNER 3 çalışmasında, STS skoru % 4' ün altındaki düşük riskli hastalar alınarak yapılmış olan non-inferiorite ve superiorite çalışmasıdır. Hastaların ortalama yaşı 73.4 yıl; %24'ü 70 yaşın altındadır. Çalışmada TAVİ grubunda (transfemoral

yol, balon-expandable SAPIEN 3 sistemi) cerrahi grubuna göre, birincil sonlanım noktası (1 yıl içinde ölüm, inme veya hastaneye yatışı) anlamlı olarak daha düşüktür. İnme ve yeni başlangıçlı AF belirgin olarak daha az, hastane yatış süresi daha kısadır. Kötü tedavi sonucu riski (ölüm veya Kansas City Kardiyomiyopati Anketi skorunun düşük olması) daha düşüktür. Gruplar arasında majör vasküler komplikasyonlar, yeni kalıcı pacemaker gereksinimi veya orta-ciddi paravalvüler yetmezlik açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [103].

EVOLUT Low risk çalışmasında, STS skoru % 4 altındaki düşük riskli hastalarda TAVİ (self-expandable CoreValve/Evolut R/Pro) veya biyoprotez cerrahi kapaklarla SAVR karşılaştırılmış, çalışma protokolü kapsamında 10 yıl boyunca takip planlanmıştır. 4 yıllık sonuçları yayınlanmış olup birincil sonlanım noktası (tüm nedenlere bağlı ölüm veya sekel bırakan inme) TAVİ grubunda anlamlı olarak daha düşüktür. TAVİ grubunda hemodinamik performans daha iyi (daha düşük ortalama gradient ve daha geniş efektif orifis alanı) bulunmuş, ancak kalıcı pacemaker gereksinimi daha yüksek olmuştur [105].

PARTNER 3 ve Evolut Low Risk çalışmaları, düşük riskli hastalarda TAVİ'nin cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) ile eşdeğer olduğunu göstermektedir. TAVI sonrasında vasküler komplikasyonlar, kalıcı pacemaker implantasyonu ve paravalvüler regürjitasyon oranları daha yüksekken, SAVR sonrasında yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, majör kanamalar ve akut böbrek hasarı daha sık görülmektedir. Genellikle TAVI ile daha hızlı bir iyileşme sağlanmakta ve hastanede yatış süresi daha kısa olmaktadır. Ancak bu avantajlara rağmen, yüksek cihaz maliyetleri ve sağlık hizmeti kaynaklarındaki bölgesel farklılıklar nedeniyle TAVİ'ye erişim farklılık göstermektedir.

### **2.6.5. Kapakların Dayanıklılığı**

Carpentier-Edwards PERIMOUNT biyoprotez AVR kapaklarının uzun dönem dayanıklılığı değerlendirilmiş ve 12,569 hastadan elde edilen veriler, güncel cerrahi biyoprotez kapakların 10 yıl sonrasında da dayanıklılığının iyi olduğunu ortaya koymuştur [106]. Benzer şekilde, TAVİ kapaklarının dayanıklılığına ilişkin veriler de artmakta olup, mevcut çalışmalar TAVİ kapaklarının uzun dönem dayanıklılığını desteklemektedir.

TAVİ uygulanan hastalarda 5-10 yıllık takip süresinde yapısal kapak dejenerasyonu (SVD) insidansı değerlendirilen çalışmada ciddi SVD insidansı  $< \%1$ , orta düzey SVD insidansı  $\% 8,7$  olarak belirlenmiştir. Hastaların  $\%91$ 'i, implantasyonun 5-10 yıllık takip (median 5.8 yıl) süresi sonunda yapısal kapak dejenerasyonuna uğramamıştır [107]. Çin'de TAVİ uygulanan hastalarda biküspit veya triküspit kapak olmasına göre kapak dayanıklılığını karşılaştırmak için bir çalışma yapılmıştır. 3 yıllık takipte yapısal kapak dejenerasyonu ve biyoprotez kapak yetersizliği oranları benzer olup paravalvüler ve transvalvüler AY her iki grupta da nadir görülmüştür [108]. PARTNER 3 çalışmasında da, cerrahi riski düşük hastaların 5 yıllık takibinde TAVR ve SAVR arasında kapak hemodinamik performansı ve biyoprotez kapak yetersizliği açısından anlamlı bir fark görülmemiştir [109].

NOTION çalışmasında düşük cerrahi riskli hastalarda TAVI ve SAVR'nin 10 yıllık klinik ve biyoprotez sonuçlarını karşılaştırılmıştır. 10 yıl sonra ölüm, inme veya miyokard enfarktüsü oranı TAVI ve SAVR gruplarında aynıdır. Ciddi SVD: TAVI'de  $\%1.5$ , SAVR'de  $\%10$ ; ciddi NSVD (yapısal olmayan kapak dejenerasyonu) TAVI'de  $\%20.5$ , SAVR'de  $\%43$ ; BVF (biyoprotez kapak yetmezliği): TAVI'de  $\%9.7$ , SAVR'de  $\%13.8$  (HR 0.7;  $P=.4$ ); endokardit oranları TAVI ve SAVR gruplarında benzer görülmüştür. Düşük cerrahi riskli ciddi aort darlığı hastalarında, TAVI ve SAVR'nin 10 yıllık klinik sonuçları benzer olup TAVİ, ciddi SVD riskinde daha düşük oranlar gösterirken, BVF açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır [110].

PARTNER-2A çalışmasının 5 yıllık sonuçlarında TAVİ balon-expandable grubunda aort kapağına tekrar müdahale gereksinimi TAVİ grubunda  $\%3.2$ , SAVR grubunda  $\%0.8$  görülmüştür. [102] SAVR ile karşılaştırıldığında SAPIEN-XT TAVİ kohortunda belirgin olarak daha yüksek SVD ve BVF görülmüştür; fakat SAPIEN 3 TAVİ kapağında SAVR ile benzer sonuçlar alınmıştır [111].

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ

Çalışmaya prospektif olarak ciddi aort darlığı nedeniyle endikasyon konulduktan sonra Kalp Damar Cerrahisi-Kardiyoloji ortak konseyi tarafından TAVİ kararı verilmiş olup, 10.07.2023–01.11.2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalında TAVİ yapılmış olan 58 hasta alınmıştır. 8 hasta ekokardiyografik görüntülerinin optimal olmaması veya bilgilerinin eksik olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

8 hasta 6. Ay kontrolüne gelmemiştir. Hastaların ikisi başka bir şehirde hastanede yatıyor olmaları nedeniyle gelememiştir. Diğer hastalar da yurt dışında veya şehir dışında yaşıyor olmaları nedeniyle başvuramamıştır.

Çalışma %56'sı (n=28) kadın, %44'ü (n=22 ) erkek toplam 50 hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Hastaların yaşları 65 ile 94 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $79\pm 6$  yıldır.

#### 3.2. HASTALARIN SEÇİMİ

Tüm hastalar detaylı medikal anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmiştir. Hastaların klinik ve demografik başlangıç özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, komorbidite durumu ve koroner arter hastalığı varlığı (akut koroner sendrom öyküsü, koroner revaskülarizasyon veya koroner anjiyografi ile doğrulanmış ciddi koroner arter hastalığı), semptom varlığı, medikal tedavileri gibi veriler toplanmıştır. Hastaların yatışındaki mevcut laboratuvar bulguları hastanenin mevcut otomasyon sisteminden elde edilerek kaydedilmiştir.

##### Dahil Edilme Kriterleri

2023 ve 2024 yılları arasında,  $\geq 18$  yaşında olan ve ESC/EACTS 2021 kapak kılavuzuna göre ciddi aort darlığı tanısı konulmuş olan hastalar prospektif olarak belirlenmiştir.

##### Dışlama Kriterleri

1. Protez kapak varlığı
2. Konjenital kalp hastalığı

3. Supravalvüler veya subvalvüler aort darlığı ya da dinamik sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olanlar,
4. Mitral stenozu olan hastalar
5. Evde oksijen kullanımını gerektiren akciğer hastalığı
6. Aktif malignensi
7. İnflamatuvar veya Romatolojik Hastalıklar (Skleroderma, SLE gibi)

Çalışmayı yürütmeden önce kurumsal etik kurul onayları alınmıştır. Tüm hastalar araştırmaya katılmak için bilgilendirilmiş onam vermiştir. Çalışma, kurumsal politikalar, ulusal mevzuat ve Helsinki Bildirgesi'nin güncellenmiş versiyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

### **3.3. BİYOKİMYASAL VERİLER**

Tüm hastalardan TAVİ işlemi öncesi ve işlemden sonraki 6. Ay kontrollerinde 12 saat açlık sonrası venöz kan örneklerinden açlık glukozu, HbA1C, böbrek fonksiyon testi, karaciğer fonksiyon testi, lipid paneli, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, demir, ferritin, transferrin saturasyonu, NT-Pro-BNP, TSH, T4, Troponin I , folat, vitamin B12 çalışıldı ve sonuçları kaydedildi. Vücut kitle indeksi(VKİ), vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Vücut yüzey alanı (VYA) hesabında ise Du Bois formülü ( $BSA=0.007184 \times \text{Ağırlık (kg)}^{0.425} \times \text{Boy (cm)}^{0.725}$ ) kullanıldı.

### **3.4. ELEKTROKARDİYOGRAM**

Tüm hastaların işlem öncesi yatışlarında, 1. Ay kontrollerinde ve 6. Ay kontrollerinde EKG'leri çekildi ve sisteme kaydedildi. Bu kayıtlarda; kalp hızı, ritim, elektriksel aks, PR aralığı, QRS süresi ve morfolojisi, fragmente QRS varlığı ve atriyoventriküler dissosiyasyon değerlendirilmiştir. Hesaplanan süreler kaydedilmiştir.

### **3.5. EKOKARDİYOGRAFI**

Ekokardiyografi kaydı Affiniti 50 ultrason sistemi (Philips Medical Systems, Andover, MA, ABD) kullanılarak yapılmıştır. İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi, American Society of Echocardiography (ASE) ve European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) standartlarına uygun olarak alınmış

ve analiz edilmiştir. Görüntüleme kalitesi ve analiz güvenilirliği, ikinci gözlemci tarafından kontrol edilmiştir. Tüm kayıtlar en az 3 kardiyak döngüyü içermiş ve dijital olarak saklanmıştır.

Tüm hastalara işlem öncesinde ve TAVİ işleminden 6 ay sonra hastane vizitlerinde kapsamlı bir Doppler ekokardiyografi çalışması uygulanmıştır. Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, duvar kalınlıkları, iki boyutlu parasternal uzun aks görüntüde ölçülmüştür. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), Modifiye Simpson yöntemi ile apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk görüntülerinden ölçülmüştür. Parasternal uzun aks görüntülerden asendan aort, sinus valsalva, aort kökü, interventriküler septum, posterior duvar kalınlıkları ölçülmüştür.

Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) çapı, parasternal uzun aks görüntüde aort kapağı üzerinde yakınlaştırma yapılarak ölçülmüştür. LVOT hız-zaman integrali (VTI) ise apikal 5 boşluk görüntüde ölçülmüştür. Pik aortik velosite (Vmax), sürekli dalga Doppler (CW-Doppler) ile hastanın anatomik yapısına göre uygun olan farklı akustik pencerelerden (apikal 5 boşluk, sağ parasternal ve epigastrik) kaydedilmiştir. En yüksek aortik hız alınarak ve aort kapak akımına paralel olarak CW-Doppler düşülerek, aortik hız-zaman integrali (VTI) ve ortalama basınç gradiyenti Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Aort kapak alanı, süreklilik denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Atım hacmi (stroke volume), LVOT alanı ile LVOT hız-zaman integralinin (VTI) çarpımı ile hesaplanmıştır.

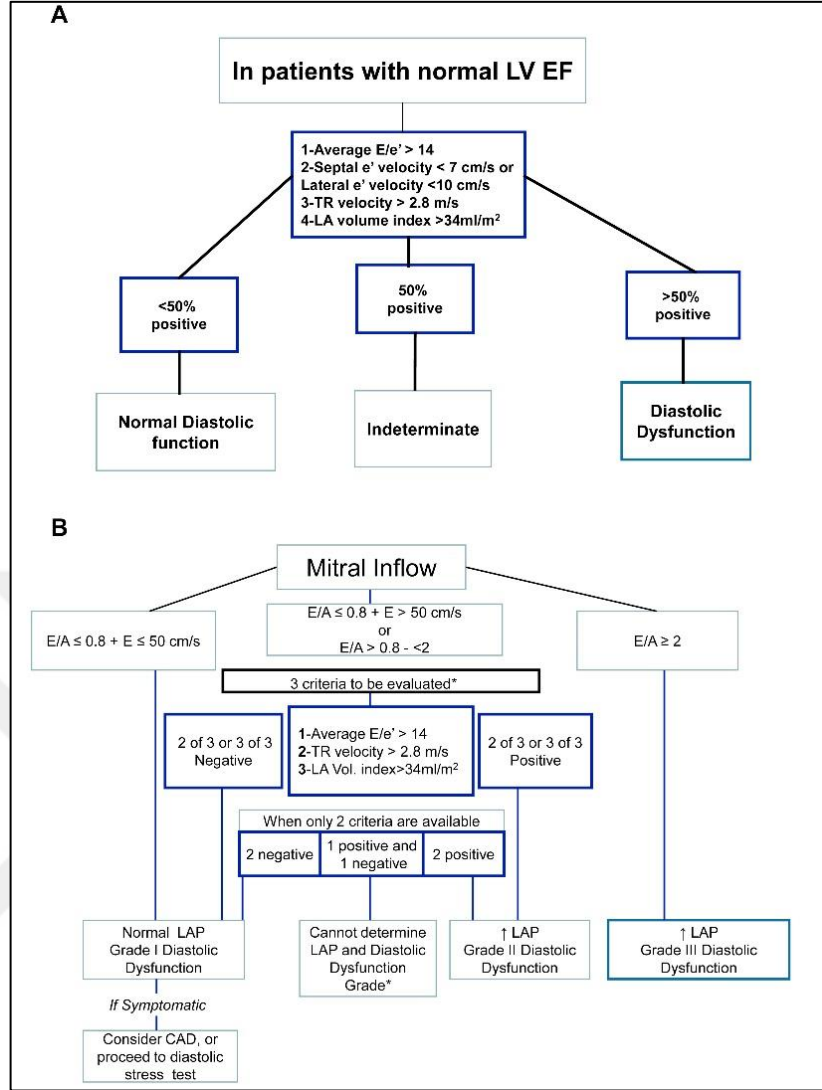
Sol atriyum hacmi formüle göre hesaplanmıştır: (Apikal dört boşluk görünümünden ölçülen sol atriyum alanı  $\times$  apikal iki boşluk görünümünden ölçülen sol atriyum alanı  $\times$  0.85 / sol atriyum uzunluğu) Bu hacim, vücut yüzey alanına indekslenerek sol atriyum hacim indeksi (LAVI) olarak ifade edilmiştir. LA planimetrisi, mitral kapak açılmadan hemen önce sistol sonunda, mitral kapak annülüsünün altındaki alan, pulmoner venler ve sol atriyal apendiks hariç tutularak LA'nın iç sınırları çizilerek alınmıştır.

E değeri, PW-Doppler ile ölçülen transmitral kan akış hızı olarak kaydedilirken, e' değeri doku Doppler (TDI) kullanılarak hem septal hem de lateral sol ventrikül duvarlarından elde edilmiş ve ortalama değer kullanılmıştır. Diyastolik

disfonksiyon hakkında bilgi veren E/e' oranı, transmitral kan akış hızının e' değerine bölünmesiyle hesaplanmıştır.

LVDD'nin varlığını belirlemek için gerekli 4 değişken ve referans değerleri şunlardır: Mitral Anülüs e' hızı (septal e' <7 cm/sn veya lateral e' <10 cm/sn), Ortalama E/e' oranı >14, Sol atriyum volüm indeksi (LAVi) >34 ml/m<sup>2</sup>, Pik triküspit yetersizliği (TR) jet velositesi >2.8 m/sn. Üç veya daha fazla değişken anormal ise LVDD varlığı kabul edilmiştir. Tek bir değişken anormal olduğunda ise Evre 0 LVDD veya normal diyastolik fonksiyon kabul edilmiştir. LVDD şiddetinin derecelendirilmesi için gerekli değişkenler mitral dolum paterni (E/A oranı) ve pik E hızıdır. Grade 1 LVDD: E/A ≤ 0.8 ve pik E hızı <50 cm/sn. Grade 3 LVDD: E/A oranı ≥2.

E/A oranı ≤0.8 ve E >50 cm/sn veya 0.8<E/A<2 olduğunda, ek parametreler kullanılmıştır. LVDD şiddetini daha ayrıntılı belirlemek için şu üç değişkene bakılmıştır: Pik triküspit yetersizliği jet velositesi >2.8 m/sn, E/e' oranı (septal E/e' >15, lateral E/e' >13, veya ortalama E/e' >14), LAVI > 34 mL/m<sup>2</sup>. Bu üç değişkenden 2 veya 3'ü anormal ise Grade 2 LVDD olarak tanımlanmıştır. Yalnızca 0 veya 1 değişken anormal ise Grade 1 LVDD olarak değerlendirilmiştir. Sadece iki değişken mevcutsa, 0, 1 ve 2 anormal değişken sırasıyla Grade 0/1, belirsiz derece, ve Grade 2 LVDD olarak sınıflandırılmıştır [112] (Şekil 3.1.).



### Şekil 3.1. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu

(A) Normal LVEF'ye sahip bireylerde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun tanısına yönelik algoritmadır.

(B) LVEF düşük olan ve normal LVEF ile miyokard hastalığı bulunan hastalarda sol ventrikül dolum basınçlarının tahmini ve diyastolik fonksiyonun derecelendirilmesine yönelik algoritmadır.

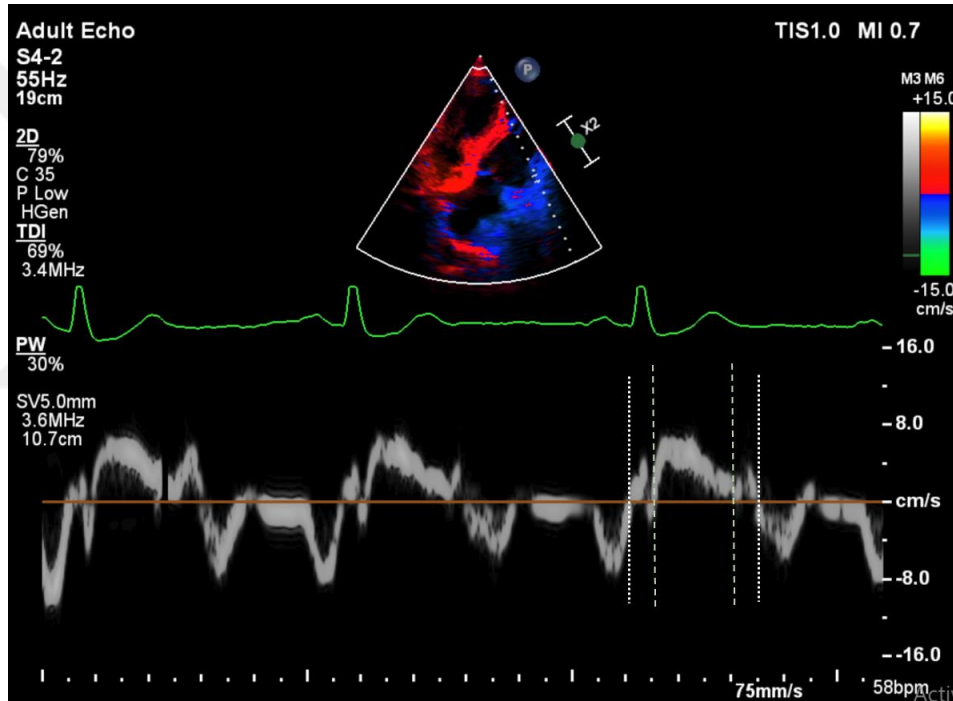
(Kaynak: Recommendations for the Evaluation of LV Diastolic Function by Echocardiography: Update from the ASE and EACVI *European Journal of Echocardiography* 17.12 (2016):

RV'ye odaklanmış apikal 4 boşluklu görüntüden, sağ ventrikül diyastol sonunda bazal çapı ölçülmüştür. Doku Doppler Görüntüleme(TDI) kullanılarak triküspit lateral anülüsünün sistolik ekskürsion hızı (S') ile belirlenmiştir. Sağ

ventrikül fraksiyonel alan değişimi (FAC), (diyastol sonu alan – sistol sonu alan)/diyastol sonu alan  $\times$  100 olarak tanımlanmıştır.

Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu (TAPSE), apikal 4 boşluklu görüntüde M-mod kullanılarak ölçülmüştür. Pulmoner arter sistolik basıncı (SPAP), triküspit jet velositesi ve tahmini sağ atriyum basıncı kullanılarak hesaplanmıştır.

RV miyokard performans indeksi (RVMPI), triküspit lateral anulusu üzerine doku Doppler (TDI) konularak (triküspit kapak açılma zamanı – RV ejeksiyon zamanı) / RV ejeksiyon zamanı olarak hesaplanmıştır (Şekil 3.2.).



**Şekil 3.2.** Doku Doppler yöntemiyle sağ ventrikül Miyokard Performans İndeksi (TDI-MPI) hesaplaması, triküspit kapağın lateral anulusuna TDI probunun yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir. TDI-MPI, izovolümetrik kasılma zamanı ile izovolümetrik gevşeme zamanının toplamının ejeksiyon zamanına oranı alınarak hesaplanır.

RV-pulmoner arter (RV-PA) couplingi, sağ ventrikülün sistolik performansının belirli bir pulmoner afterloadla başa çıkma yeteneğini ifade eder ve ekokardiyografi ile triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsyonu (TAPSE) ile pulmoner arter sistolik basıncı (SPAB) oranının ölçülmesiyle tahmin edilebilir.

Önceki çalışmalar doğrultusunda, çalışmada şu tanımlamalar uygulanmıştır: Normal RV-PA couplingi:  $TAPSE/SPAB > 0.55$  mm/mm Hg,

RV-PA uncouplingi:  $TAPSE/SPAB \leq 0.55$  mm/mm Hg , Ciddi RV-PA uncouplingi:  $TAPSE/SPAB \leq 0.32$  mm/mm Hg

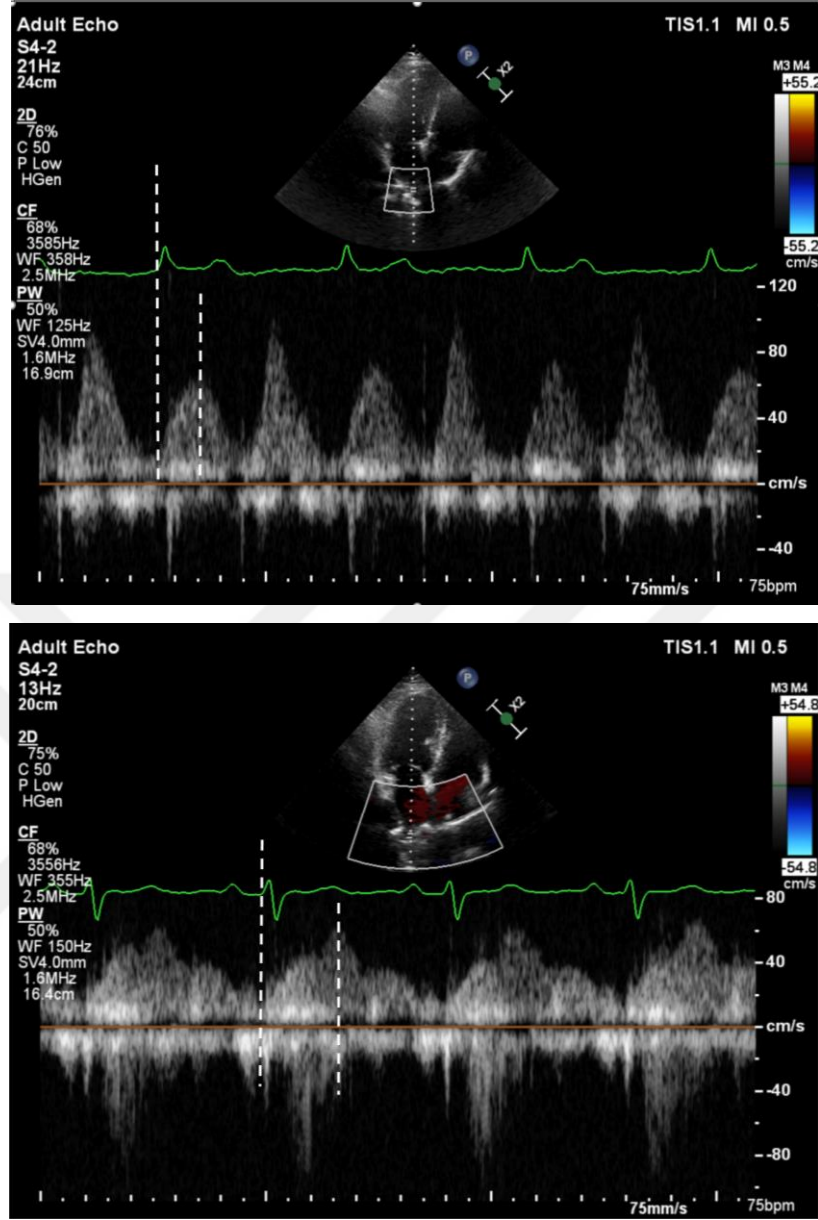
Triküspit anular fraksiyonel kısılma (TAFK) hesaplanırken, triküspit anulus çapları, diyastol ve sistolde ölçüldü ve şu formül kullanılarak hesaplandı:  $TAFK = [(diyastol\ sonu\ \text{çap} - sistol\ sonu\ \text{çap}) / diyastolik\ sonu\ \text{çap}] \times 100$ . RV longitudinal strain ölçümü, RV odaklı apikal dört boşluk görüntüsü kullanılarak yapılmıştır. Sağ ventrikül serbest duvarı, serbest duvarın bazali ile sol ventriküle bağlanma noktası arasında, diyastol sonunda eşit uzunlukta olacak şekilde bazal, orta ve apikal segmentlere ayrılmıştır [113]. Sağ ventrikül global longitudinal strain (RVGLS) serbest duvar segmentleri ve septal segmentlerin ortalama strain değerini ifade ederken, sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain (RVfwLS) RV serbest duvar segmentlerinin ortalama strain değerini gösterir. RVfwLS bir kardiyak döngü boyunca hesaplanmıştır ve bir zaman-strain eğrisi elde edilmiştir.

Pulmoner Pulse Transit Zamanı (pPTT), basınç dalgasının pulmoner kapaktan pulmoner vene kadar olan seyahat süresi olarak tanımlanmıştır. Pulmoner ven akımı, apikal dört boşluk görünümünde sağ alt pulmoner vende, PW-Doppler kullanılarak incelenmiştir. Tüm Doppler kayıtları, 75 mm/sn tarama hızında ve eşzamanlı elektrokardiyogram ile yapılmıştır (Şekil 3.3).

R-PVs2 intervali: EKG'deki R dalgasının başlangıcı ile geç sistoldeki pulmoner ven akım hızının tepe noktası arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanmıştır.

Kardiyak siklus süresi: EKG'deki ardışık R dalgaları arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanmıştır.

Her ölçüm, üç ardışık kardiyak döngüde gerçekleştirilmiş ve analizler için ortalaması alınmıştır. R-PVs2 süresinin, kardiyak döngü süresine bölünmesiyle düzeltilmiş pPTT tanımlanmıştır. Kalp hızı değişikliklerinin etkisini normalize edip standartlaştırmak için yapılmış, pPTT birimden bağımsız hale getirilmiştir.



**Şekil 3.3.** Pulmoner Pulse Transit Zamanın ekokardiyofide gösterimi

İki farklı hastanın pPTT ölçümünü göstermektedir. Apikal 4 boşluk görüntüde sağ alt pulmoner vene PW-Doppler konulmuştur. EKG'deki R dalgası ile S2 arasındaki süre alınmıştır. İlk hastada S1 ve S2 birleşiktir.

### 3.6. SAĞLIK DURUMUNUN HASTA BAZLI ÖLÇÜLMESİ

Hasta düzeyindeki sağlık durumu, TAVİ öncesi ve 6. Ay kontrolünde Kansas City Kardiyomiyopati Anketi (KCCQ) kullanılarak değerlendirilmiştir. KCCQ, kalp yetmezliği olan hastalar için geliştirilmiş bir öz değerlendirme anketi olup, aort darlığı olan hastalarda güvenilir ve geçerli bir araç olduğu kanıtlanmıştır. KCCQ

Özet Skoru (KCCQ-OS) fiziksel kısıtlılık, semptom sıklığı, yaşam kalitesi, öz yeterlik ve sosyal kısıtlılık olmak üzere 5 alanın ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

### **3.7. SONLANIM NOKTALARI**

Çalışmada ilk olarak, TAVİ işlemi öncesi ve işlemden 6 ay sonraki sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ardından, sonlanım noktaları değerlendirilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası kardiyovasküler nedenli ölüm, serebrovasküler olay ve kardiyak nedenli hastaneye yatışlar (MACCE) olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanım noktası ise kardiyovasküler nedenli mortalite olarak tanımlanmıştır. Ek olarak, hastaneye yatış veya kardiyovasküler nedenli mortalite ve hastaneye yatış veya serebrovasküler olay kombinasyonları incelenmiştir; ancak bu kombinasyonlar, birincil sonlanım noktası ile benzer sonuçlar gösterdiği için detaylandırılmamıştır.

### **3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normalliği Shapiro-Wilk testi ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler, normal dağılım gösteren veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak rapor edildi. Kategorik değişkenler, uygun olduğunda ki-kare veya Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklar, normal dağılım gösteren sürekli veriler için Student t-testi ile; normal dağılım göstermeyen sürekli veriler için ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Bağımlı değişkenlere ait değişimler, normal dağılım gösteren veriler için Paired-Samples t-testi ile; normal dağılım göstermeyenler için Wilcoxon signed rank testi ile değerlendirildi. Primer sonlanım noktasıyla ilişkili parametrelerin analizi için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Oluşturulan lojistik regresyon modelinin tanısal gücünü test etmek için ROC analizi yapıldı ve modele ait ROC eğrisi oluşturuldu. P değeri  $< 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 10.07.2023 – 01.11.2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde TAVİ yapılmış olan 58 hasta alınmıştır. 8 hasta ekokardiyografik görüntülerinin suboptimal veya bilgilerinin eksik olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

İşlemden sonraki ilk 1 hafta içinde, işlem komplikasyonları nedeniyle 4 hasta hayatını kaybetmiştir. Taburculuk sonrası takip sürecinde, çalışma sonlanana kadar 8 hasta vefat etmiştir. Çalışmanın sonunda ise toplamda 38 hasta hayattadır.

Hastaların ortalama takip süresi  $444 \pm 20$  gündür.

8 hasta 6. ay kontrolüne katılmamıştır. Bu hastalardan 2'si, başka bir şehirde hastanede yatıyor olmaları nedeniyle, 6 hasta ise yurt dışında veya şehir dışında ikamet ettikleri için kontrol randevusuna başvuramamıştır.

Çalışma %56'sı (n=28) kadın, %44'ü (n=22 ) erkek toplam 50 hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Hastaların yaşları 65 ile 94 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $79 \pm 6$  yıldır.

Hastaların %98'inde hipertansiyon, %66'sında koroner arter hastalığı, %8'inde CABG öyküsü, %46'sında diyabetes mellitus, %24'ünde kronik böbrek yetmezliği, %13'ünde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %15'inde atriyal fibrilasyon, %14'ünde kanser öyküsü, %4'ünde SVO öyküsü mevcuttu. Ayrıca %36'sı >10 paket/yıl sigara içicisiydi. %40'ı NYHA-2, %48'i NYHA-3 ve %12'si NYHA-4 olarak değerlendirildi. STS skoru için medyan değeri 3.27 olup, çeyrekler arası aralık (IQR) 2.04 ile 5.29; Euroscore-2 için ise medyan değeri 3.83 olup, çeyrekler arası aralık (IQR) 2.49 ile 4.99 arasındadır. (Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri		
Yaş	Ortalama $\pm$ SD	79.12 $\pm$ 6.30
Boy (m)	Ortalama $\pm$ SD	1.64 $\pm$ 0.08
Kilo (Kg)	Ortalama $\pm$ SD	70.38 $\pm$ 10.94
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Median(IQR)	25.32 (23.63 - 29.04)
Hipertansiyon	n (%)	49 (98)
Koroner Arter Hastalığı	n (%)	33 (66)
CABG	n (%)	8 (16)
SVO	n (%)	2 (4)
Diyabet	n (%)	20 (40)
Atrial Fibrilasyon	n (%)	15 (30)
KBH (Evre 3,4,5)	n (%)	23 (46)
Kronik Akciğer Hastalığı	n (%)	13 (26)
Kanser Öyküsü	n (%)	7 (14)
Sigara(>10 paket/yıl)	n (%)	18 (36)
Cinsiyet		
Erkek	n (%)	22 (44)
Kadın	n (%)	28 (66)
STS skoru	Median(IQR)	3.27 (2.04 - 5.29)
Euroscore-2	Median(IQR)	3.83 (2.49 - 4.99)
Preoperatif NYHA		
	1 n (%)	0
	2 n (%)	20 (40)
	3 n (%)	24 (48)
	4 n (%)	6 (12)
Preoperatif Killip Skorları		
	1 n (%)	30 (60)
	2 n (%)	16 (32)
	3 n (%)	4 (8)

Hastane yatışındaki işlem öncesi hemogram ve biyokimya değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Hastaların ortalama hemoglobin değeri  $12.06 \pm 1.83$  mg/dl, ortanca kreatinin değeri  $1.00$  (0.87-1.35) mg/dl ve NT-proBNP değeri  $1539.50$  (665.50-6086.50) pg/ml’dir.

**Tablo 4.2.** Hastaların işlem öncesi biyokimya değerleri

Hastaların Başlangıç Laboratuvar Değerleri		
Glukoz (mg/dL)	Median (IQR)	99.00 (89.00 - 135.50)
HGB (Hemoglobin) g/dL	Ortalama $\pm$ SD	$12.06 \pm 1.83$
HCT (Hematokrit) %	Ortalama $\pm$ SD	$37.51 \pm 5.50$
WBC (Beyaz Kan Hücresi) $10^3/\mu\text{L}$	Median (IQR)	6.81 (5.83 - 8.07)
PLT (Trombosit)	Median (IQR)	229500.00 (190000.00 - 257250.00)
Kreatinin (mg/dL)	Median (IQR)	1.00 (0.87 - 1.35)
GFR (mL/dk/1.73m <sup>2</sup> )	Ortalama $\pm$ SD	$58.66 \pm 21.19$
Ürik Asit (mg/dL)	Median (IQR)	6.30 (4.95 - 7.30)
Sodyum: (mmol/L)	Median (IQR)	139.50 (136.00 - 141.00)
Potasyum (mmol/L)	Ortalama $\pm$ SD	$4.40 \pm 0.43$
Klor (mmol/L)	Ortalama $\pm$ SD	$103.80 \pm 4.43$
Fosfor (mg/dL)	Median (IQR)	3.65 (3.23 - 4.00)
Kalsiyum (mg/dL)	Ortalama $\pm$ SD	$9.14 \pm 0.51$
AST (Aspartat Aminotransferaz) U/L	Median (IQR)	19.00 (13.25 - 29.75)
ALT (Alanin Aminotransferaz) U/L	Median (IQR)	17.50 (14.25 - 23.75)
LDL (mg/dL)	Ortalama $\pm$ SD	$95.16 \pm 33.03$
HDL (mg/dL)	Ortalama $\pm$ SD	$44.70 \pm 13.13$
Non-HDL Kolesterol (mg/dL)	Median (IQR)	120.00 (92.75 - 139.50)
Transferrin Saturasyonu (%)	Median (IQR)	14.00 (8.25 - 21.75)
Ferritin (ng/mL)	Median (IQR)	73.50 (25.75 - 124.75)
B12 (pg/mL)	Median (IQR)	311.50 (255.50 - 394.00)
NTproBNP (pg/mL)	Median (IQR)	1539.50 (665.50 - 6086.50)

**Tablo 4.3.** Hastaların başlangıç EKG bulguları

Hastaların Başlangıç EKG Bulguları		
Kalp Hızı	Median (IQR)	71.00 (65.00 - 83.00)
PR Aralığı (msn)	Median (IQR)	160.00 (150.00 - 180.00)
QRS Mesafesi (msn)	Median (IQR)	85.00 (80.00 - 100.00)
Sol Dal Bloğu	n (%)	3 (6)
Sağ Dal Bloğu	n (%)	5 (10)

İşlem öncesi EKG'lerine bakıldığında ortalama kalp hızı 71 atım/dk (65-83), PR aralığı 160 msn (150.0-180.0), QRS mesafesi 85 msn (80.0-100.0) hesaplanmıştır. Hastaların %6'sında (n=3) sol dal bloğu, %10'unda (n=5) ise sağ dal bloğu mevcuttu (Tablo 4.3).

Toplamda 26 hastaya self-expandable, 24 hastaya balon-expandable kapak implante edilmiştir. İşlem öncesinde 1 hastada pacemaker bulunmaktaydı. İşlem sonrasında ise 4 hastaya yeni pacemaker implantasyonu yapılmıştır. (Bu hastaların 2'sine balon-expandable kapak, 2'sine ise self-expandable kapak yerleştirilmiştir.)

Hastaların bazal ekokardiyografik özellikleri incelendiğinde, ortalama LVEF'si %60.00 (%52.25 - %64.00) olarak saptanmıştır. İnterventriküler septum kalınlığı medyan 14 mm (13 - 16), arka duvar kalınlığı ise 12 mm (11 - 13) olarak ölçülmüştür. Aort kapak alanı devamlılık denkleminde göre ortalama  $0.61 \pm 0.15$  cm<sup>2</sup>, dimensionless index  $0.21 \pm 0.04$  olarak hesaplanmıştır. Sol atriyum volüm indeksi (LAVi) medyan 38.80 ml/m<sup>2</sup> (32.70 - 45.00) olarak hesaplanmıştır. E/e' oranı medyan 18.79 (12.12 - 27.27), MAPSE ise ortalama  $7.99 \pm 1.76$  mm olarak ölçülmüştür. Pulmoner pulse transit zamanı ortalama  $191.31 \pm 46.42$  ms, düzeltilmiş pulse transit zamanı ise  $24.8 \pm 6.9$  olarak bulunmuştur.

Sağ ventrikül bazal çapı ortalama  $38.06 \pm 4.37$  mm, sağ atriyum alanı ise medyan 19.00 cm<sup>2</sup> (15.00 - 21.00) olarak ölçülmüştür. SPAP ortalama  $44.92 \pm 13.33$  mmHg olarak hesaplanmıştır. Sağ ventrikül TDI S' velositesi medyan 9.00 cm/sn (7.10 - 11.20), TAPSE değeri ise ortalama  $16.67 \pm 3.96$  mm, sağ ventrikül miyokardial performans indeksi  $0.65 \pm 0.16$ , RV-PA coupling ise  $0.41 \pm 0.18$  mm/mmHg olarak kaydedilmiştir. 50 hastanın 12'sinde RV-PA couplingi normalden

(%24), 38 hastada (%76) uncoupling mevcuttur. Bu hastaların 17 tanesinde ciddi uncoupling (TAPSE/SPAB < 0.32) görülmüştür.

Son olarak, sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (FAC) ortalama %35.03 ± 8.63, triküspit annuler fraksiyonel kısalma 0.17 ± 0.05 ve sağ ventrikül serbest duvar straini -15.88 ± 6.52 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.4).

- ❖ Hastalar kapak tiplerinin balon-expandable ve self-expandable olmasına göre iki gruba bölündüğünde, işlem öncesi ve işlem sonrası ekokardiyografik parametrelerin her iki grup arasında farklılık göstermediği görüldü.

**Tablo 4.4.** Bazal transtorasik ekokardiyografi ölçümleri

Hastaların Bazal Ekokardiyografik Özellikleri		
Asendan Aorta (mm)	Mean ± SD	36.98 ± 3.99
Sinüs Valsalva (mm)	Median (IQR)	32.00 (30.00 - 34.00)
Aort Kökü (mm)	Median (IQR)	20.00 (20.00 - 21.75)
EF (%)	Median (IQR)	60.00 (52.25 - 64.00)
EDD (mm)	Median (IQR)	45.00 (43.00 - 48.00)
ESD (mm)	Mean ± SD	32.06 ± 6.53
Septum Kalınlığı (mm)	Median (IQR)	14.00 (13.00 - 16.00)
Arka Duvar Kalınlığı (mm)	Median (IQR)	12.00 (11.00 - 13.00)
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	Median (IQR)	38.80 (32.70 - 45.00)
Pulmoner Velosite (cm/sn)	Mean ± SD	71.90 ± 14.27
Pulmoner Akselerasyon Zamanı (ms)	Mean ± SD	96.51 ± 23.52
Aort Kapak Alanı (cm <sup>2</sup> )	Mean ± SD	0.61 ± 0.15
Dimensionless Index	Mean ± SD	0.21 ± 0.04
Maksimum Aort Gradiyenti (mmHg)	Median (IQR)	68.00 (62.50 - 79.75)
Ortalama Aort Gradiyenti (mmHg)	Median (IQR)	44.50 (40.00 - 49.75)
Atım Hacmi İndeksi (ml/m <sup>2</sup> )	Mean ± SD	34.60 ± 9.00
E velositesi (cm/s)	Median (IQR)	100.00 (72.00 - 140.00)
Deselerasyon Zamanı (ms)	Mean ± SD	238.78 ± 76.69
E' Lateral (cm/s)	Median (IQR)	6.50 (5.30 - 7.30)
E' Septal (cm/s)	Mean ± SD	4.72 ± 1.14
E/e'	Median (IQR)	18.79 (12.12 - 27.27)
MAPSE (mm)	Mean ± SD	7.99 ± 1.76
Pulmoner Pulse Transit Zamanı	Mean ± SD	191.31 ± 46.42

**Tablo 4.4. Devam. Bazal Transtorasik Ekokardiyografi Ölçümleri**

Hastaların Bazal Ekokardiyografik Özellikleri		
Düzeltilmiş Pulse Transit Zamanı (%)	Mean ± SD	24.8 ± 6.9
Sağ Ventrikül Bazal Çapı (mm)	Mean ± SD	38.06 ± 4.37
Sağ Atrium Alanı (cm <sup>2</sup> )	Median (IQR)	19.00 (15.00 - 21.00)
SPAB (mmHg)	Mean ± SD	44.92 ± 13.33
RV TDI S' Velositesi (cm/s)	Median (IQR)	9.00 (7.10 - 11.20)
Sağ Ventrikül Myokardial Performans İndeksi	Mean ± SD	0.65 ± 0.16
TAPSE (mm)	Mean ± SD	16.67 ± 3.96
RV-PA Coupling (mm/mmHg)	Mean ± SD	0.41 ± 0.18
Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi	Mean ± SD	35.03 ± 8.63
Triküspid Annuler Fraksiyonel Kısılma	Mean ± SD	0.17 ± 0.05
Sağ Ventrikül Serbest Duvar Straini	Mean ± SD	-15.88 ± 6.52

Hastaların kapak yetersizlik dereceleri incelendiğinde, aort yetersizliği vakalarının %34'ünde eser, %44'ünde hafif ve %22'sinde orta derecede yetersizlik saptanmıştır (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Başlangıç ekokardiyografilerinde kapak patolojilerinin sıklığı**

İşlem Öncesi Eşlik Eden Kapak Patolojilerinin Sıklığı			
<b>Aort Yetersizliği Derecesi</b>			
Eser	n (%)	17 (34)	
Hafif	n (%)	22 (44)	
Orta	n (%)	11 (22)	
<b>Mitral Yetersizliği Derecesi</b>			
Eser	n (%)	6 (12)	
Hafif	n (%)	22 (44)	
Orta	n (%)	17 (34)	
Ciddi	n (%)	5 (10)	
<b>Triküspid Yetersizliği Derecesi</b>			
Eser	n (%)	5 (10)	
Hafif	n (%)	26 (52)	
Orta	n (%)	18 (36)	
Ciddi	n (%)	1 (2)	

Hastaların işlem öncesi almakta olduğu tedaviler değerlendirildiğinde, en sık kullanılan ilaç gruplarının ACEi/ARB (%76) ve betablokör (%70) olduğu görülmüştür. Hastaların %48'i statin, %42'si asetilsalisilik asit, %40'ı kalsiyum kanal blokörü, %30'u furosemid, %24'ü DOAK, %22'si P2Y12 inhibitörü, %8'i SGLT2 inhibitörü ve %6'sı MRA kullanıyordu (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** İşlem öncesi hastaların medikal tedavisi

Hastaların İşlem Öncesi Almakta Olduğu Medikal Tedavi	Tedaviyi alan hasta sayısı (%)
Oral antikoagülan	12 (24)
Asetilsalisilik asit	21 (42)
P2Y12 İnhibitörü	11 (22)
Betablokör	35 (70)
ACEi-ARB	38 (76)
MRA	3 (6)
Statin	24 (48)
SGLT2 İnhibitörü	4 (8)
Kalsiyum Kanal Blokörü	20 (40)
Furosemid	15 (30)

#### 4.2. KOMPLİKASYON GELİŞEN HASTALAR

Çalışmamızda, transkateter aort kapak implantasyonu uygulanan hastalarda işlem sırasında veya sonrasında komplikasyon gelişenler veya takipte TAVİ kapağına bağlı hastane yatışı olan hastalar aşağıda sunulmaktadır:

- Kapak için Cerrahi Müdahale Gereksinimi:

Bir hastada balon-expandable kapak yerleştirildikten sonra ileri derecede aort yetersizliği gelişmiş ve bu durum nedeniyle cerrahi müdahaleye alınmıştır. Ancak, hasta cerrahi işlem sırasında kaybedilmiştir.

Bir başka hastada kapak yerleştirildikten sonra balonla post-dilatasyon sırasında kapağın pop-out olduğu görülmüş ve bu nedenle ikinci bir kapak implante edilmiştir. Ancak ikinci kapağın da rezidüel gradient ve paravalvüler orta derece

aort yetersizliğine neden olduğu izlenmiştir, hastaya cerrahi biyoprotez AVR yapılmıştır.

- Vasküler Komplikasyonlar:

Dört hastada femoral arterin kanama kontrolü amacıyla acil cerrahi girişim gerçekleştirilmiştir. İki hastada femoral arterde pseudoanevrizma gelişimi saptanmıştır.

Bir hastada femoral arterde arteriyovenöz (AV) fistül oluşumu gözlenmiştir.

- Aritmik Olay:

İki hasta rapid pacing sırasında ventriküler taşikardi (VT) atağı geçirmiş ve bu hastalara acil durumlarda kardiyoversiyon (DCCV) uygulanmıştır.

- Tamponad ve Kardiyak Komplikasyonlar:

Bir hastada işlem sonrası kardiyak tamponad gelişmiş ve acil perikardiyosentez yapılmıştır. Bir başka hasta işlem sonrası hem aort diseksiyonu hem de iskemik serebrovasküler olay geçirmiştir. Bu hasta, bir gün sonra hayatını kaybetmiştir.

- Enfeksiyon ve Geç Dönem Komplikasyonlar:

Bir hasta işlemden sonraki 10. ayında TAVI kapağına bağlı endokardit tanısı ile hastaneye yatırılmış ve hayatını kaybetmiştir.

- Hastane Yatışı Sırasında Serebrovasküler Olay (SVO)

Beş hasta işlem sonrası hastane yatışı sırasında iskemik Serebrovasküler olay geçirmiştir. Üç hasta sekelsiz iyileşirken işlemden sonraki ilk 24 saat içinde iskemik SVO geçiren iki hasta hayatını kaybetmiştir.

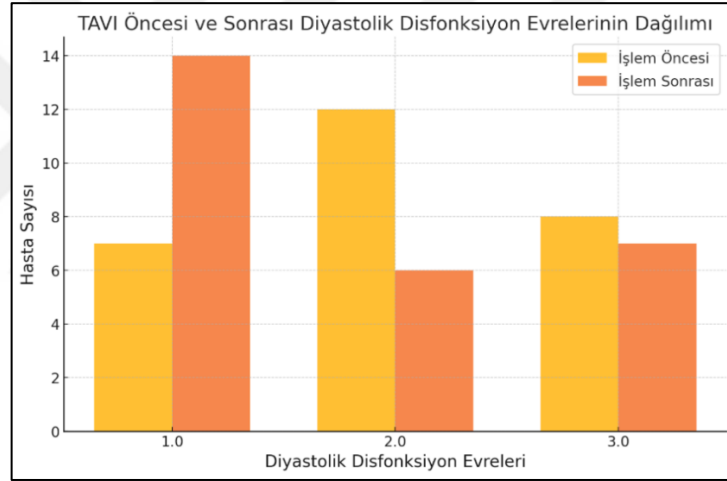
Bir hasta 6. Ayda hemorajik Svo geçirerek hastaneye yatırılmıştır. Yaklaşık 20 gün yatış sonrası taburcu olmuştur.

### 4.3. İŞLEM ÖNCESİ VE İŞLEM SONRASI 6. AY SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

İşlem öncesi ve işlem sonrası ekokardiyografik parametreleri alınmış olan hastalar değerlendirmeye katılmıştır. Bu parametrelerdeki değişiklikler aşağıda belirtilmiştir:

#### Sol Ventrikül ve Diyastolik Fonksiyon Parametreleri

İşlem sonrası LVEF’de anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Buna karşılık, E/e’ oranında anlamlı azalma, E’ lateral ve E’ septal velositelerinde ise anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Ayrıca, işlem sonrası 6. Ay kontrolünde sol atriyal hacim indeksinde (LAVi) istatistiksel olarak anlamlı azalma ve MAPSE’de artış gözlenmiştir.



Şekil 4.1. TAVİ öncesi ve sonrası LVDD evrelerinin dağılım grafiği

Hastaların işlem öncesi ve sonrası diyastolik disfonksiyon derecelerinin kıyaslanması için Wilcoxon-Signed Rank testi kullanılmıştır. Yapılan analiz sonucunda **Z**:-2.530 **p-değeri**: 0.01 saptanmış olup hastaların işlem öncesi ve sonrası diyastolik disfonksiyon derecelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmektedir.

Elde edilen bu farkın büyük ölçüde, işlem öncesinde evre 2 diyastolik disfonksiyon tanısı alan hastaların işlem sonrası evre 1 diyastolik disfonksiyon grubuna geçişi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.1.).

### Pulmoner Pulse Transit Süresi ve Sağ Ventrikül Fonksiyonları

İşlem sonrası pulmoner pulse transit zamanı (pPTT) ve düzeltilmiş pPTT anlamlı şekilde artmıştır. RVSP anlamlı olarak azalmış, RV FAC ve TDI S' hızı anlamlı artış göstermiştir. TAPSE'de işlem sonrası artış gözlense de bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Triküspit anüler fraksiyonel kısalma ise anlamlı bir artış göstermiştir. İşlem sonrası RV-PA coupling anlamlı ölçüde iyileşmiş, sağ atriyum alanında ise anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Sağ ventrikül bazal çapı, sağ ventrikül serbest duvar straini ve sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksinde işlem sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** TAVI öncesi ve sonrası ekokardiyografik değerlerin kıyaslanması

TAVI Öncesi ve Sonrası Ekokardiyografik Değerlerin Kıyaslanması				
Parametre	Bazal Değer	Değişim	Test İstatistiği	p-değeri
E/e' (median)	15.38	-3.62	55.0	<b>0.003<sup>b</sup></b>
E' Lateral (ortalama)	6.88	1.10	-2.753	<b>0.011<sup>a</sup></b>
E' Septal (median)	5.0	0.5	61.5	<b>0.003<sup>b</sup></b>
PTT (ortalama)	185.4	32.9	-3.114	<b>0.004<sup>a</sup></b>
dPTT (ortalama)	23.8	3.45	-2.305	<b>0.02<sup>a</sup></b>
RVSP (ortalama)	38.3	-4.5	2.493	<b>0.019<sup>a</sup></b>
RV FAC (ortalama)	37.7	2.0	-3.164	<b>0.004<sup>a</sup></b>
RV TDI S' (median)	9.3	1.0	89.0	<b>0.048<sup>b</sup></b>
LAVI(ml/m <sup>2</sup> ) (mean)	38.4	-2.5	4.046	<b>0,001<sup>a</sup></b>
MAPSE (ortalama)	8.45	0.826	-5.061	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Sağ Atrium Alanı (ortalama)	17,7	-0,7	2,733	<b>0,01<sup>a</sup></b>
RV-PA Coupling (ortalama)	0.439	0.052	-2.101	<b>0.046<sup>a</sup></b>
Triküspid Anüler Fraksiyonel Kısalma (median)	0.175	0.056	12.0	<b>0,001<sup>b</sup></b>
TAPSE (ortalama)	17.5	0.3	-1.235	0.22 <sup>a</sup>

**Tablo 4.7. Devam.** TAVİ Öncesi ve Sonrası Ekokardiyografik Değerlerin Kıyaslanması

TAVİ Öncesi ve Sonrası Ekokardiyografik Değerlerin Kıyaslanması				
Parametre	Bazal Değer	Değişim	Test İstatistiği	p-değeri
RV Serbest Duvar Straini (median)	-17.0	-1.0	150.5	0.52 <sup>b</sup>
Sağ Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi (ortalama)	0.60	-0.009	0.295	0.76 <sup>a</sup>
Sağ Ventrikül Bazal Çapı (ortalama)	37.1	0.14	-0.368	0.71 <sup>a</sup>
LVEF (median)	62.0	-0.5	107.0	0.76 <sup>b</sup>
Deselerasyon Zamanı (ortalama)	242.4	23.3	-1.917	0.06 <sup>a</sup>
Pulmoner Arter Akselerasyon Zamanı (ortalama)	101.1	5.96	-1.481	0.15 <sup>a</sup>

TAVİ öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametrelerin kıyaslanmasında parametrik dağılım gösteren veriler için Paired Sample t-test, non-parametrik dağılan veriler için ise Wilcoxon Signed-Rank Testi kullanılmıştır. Parametrelerin işlem öncesi değerleri ve işlem sonrası değişim miktarları ile p değerleri tabloda gösterilmiştir. ( a:paired t-test, b: Wilcoxon signed-rank test) İstatistiksel anlamlı olan parametreler koyu harflerle yazılmıştır.

Laboratuvar parametreleri içerisinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gösteren en belirgin parametre NT-proBNP olup işlem öncesi median:1171pg/ml olan değerde işlem sonrası median 587pg/ml azalma izlenmiştir. Bazal AST değeri referans aralıkları içerisinde 22.5 iken, TAVİ sonrasında ortalama 6.5 birimlik bir azalma gözlenmiştir.(p = 0.02) (Tablo 4.8.).

**Tablo 4.8.** Kan parametrelerinin karşılaştırılması

TAVİ Öncesi ve Sonrası Kan Parametrelerin Kıyaslanması				
Parametre	Bazal Değer	Değişim	Test İstatistiği	p-Değeri
HGB	12.10	0.07	-0.308	0.75 <sup>a</sup>
GFR	61.2	-0.33	0.191	0.84 <sup>a</sup>
AST	22.5	-6.5	164.5	<b>0.02<sup>b</sup></b>
ALT	18.0	-1.5	210.5	0.13 <sup>b</sup>
NT-pro BNP pg/mL	1171.5	-587.0	77.0	<b>0.001<sup>b</sup></b>

İşlem öncesi ve sonrasına ait diğer parametrelerin analizinde parametrik dağılım gösteren veriler için Paired Sample t-test, non-parametrik dağılan veriler içinse Wilcoxon Signed-Rank Testi kullanılmıştır.(a:paired t-test, b: Wilcoxon signed-rank test) İstatistiksel anlamlı olan parametreler koyu harflerle yazılmıştır.

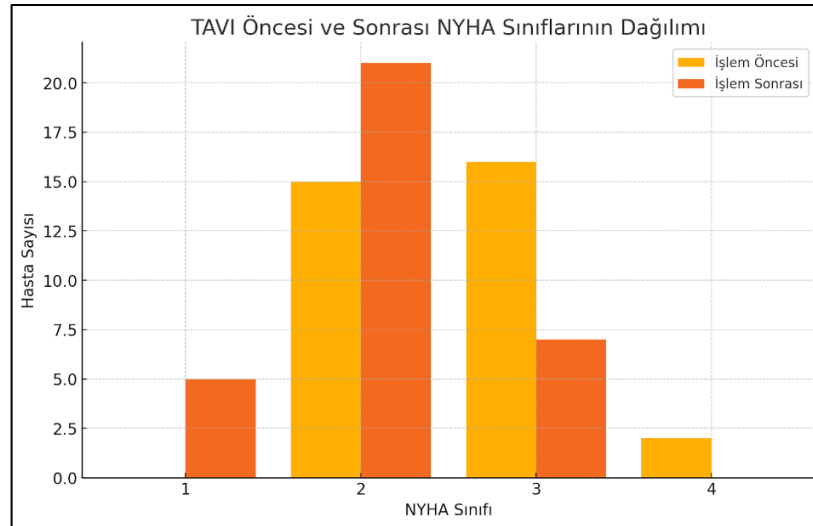
KCCQ12 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde başlangıca göre iyileşme olduğu görülmektedir (Tablo 4.9.).

**Tablo 4.9.** KCCQ karşılaştırılması

TAVİ Öncesi ve Sonrası KCCQ Kıyaslanması				
Parametre	Bazal Değer	Değişim	Test İstatistiği	p-Değeri
KCCQ12 summary	49.7	11.75	17.0	<b>0.001<sup>b</sup></b>
KCCQ12 PL	50.5	4.02	-2.657	<b>0.01<sup>a</sup></b>
KCCQ12 QL	25.0	25.0	6.0	<b>0.001<sup>b</sup></b>
KCCQ12 SF	54.1	20.9	12.0	<b>0.001<sup>b</sup></b>
KCCQ12 SL	58.3	8.2	25.5	<b>0.001<sup>b</sup></b>

İşlem öncesi ve sonrasına ait diğer parametrelerin analizinde parametrik dağılım gösteren veriler için Paired Sample t-test, non-parametrik dağılım veriler içinse Wilcoxon Signed-Rank Testi kullanılmıştır. (a: paired t-test, b: Wilcoxon signed-rank test) İstatistiksel anlamlı olan parametreler koyu harflerle yazılmıştır.

Hastaların işlem öncesi ve sonrası NYHA sınıflarının değerlendirilmesi için Wilcoxon-Signed Rank testi kullanılmıştır. Z:-3.838, p değeri:0.001 saptanmış olup NYHA sınıflarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Şekil 4.2.).



**Şekil 4.2.** TAVİ öncesi ve sonrası NYHA sınıflamasının dağılımı

**Tablo 4.10.** EKG parametrelerinin karşılaştırılması: işlem öncesi, 1. gün ve 6. ay

İşlem Öncesi ve Sonrası EKG Parametrelerindeki Değişim					
	Preop - 1.gün	p değeri	Preop - 6. Ay	p değeri	Test
QRS msn (Median)	80 msn - 100 msn	0.001	80 msn - 90 msn	0.06	Wilcoxon signed-rank test
PR msn (Median)	160 msn - 160 msn	0.59	160 msn - 160 msn	0.59	Wilcoxon signed-rank test

İşlem sonrası erken dönemde (1. gün) QRS süresinde anlamlı bir uzama olmuş, ancak bu uzamanın 6. ayda kısmen gerilediği ve anlamlılığını yitirdiği görülmektedir. (Tablo 4.10.) Bu bulgu, işlem sonrası erken dönemde miyokardiyal iletimin etkilendiğini; ancak zamanla iletim sisteminde bir iyileşme olabileceğini düşündürmektedir.

#### 4.4. PRİMER SONLANIM DURUMU İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

İşlem sonrası hastane içi ölümler (n:4) dışlandıktan sonra kalan hastalar (n:46) kardiyak nedenli ölüm, hastaneye yatış veya SVO'nun toplamı olan primer sonlanım noktasına ulaşanlar ve ulaşmayanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. 23 hasta çalışma bitiş tarihine kadar primer sonlanım noktasına ulaştı. Parametrelerin iki grup arasındaki farkını değerlendirmek için parametrik verilerde Student T testi, non-parametrik verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

- ❖ KCCQ12 skorları, E/e', işlem öncesi sağ atrium alanı, RV-PA coupling değeri ve NT-proBNP iki grup arasında anlamlı farklılık gösterirken; diğer parametrelerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (Tablo 4.11.).

Hastaların başlangıçta %24'ünde (12 hasta) RV-PA coupling normal iken, %76'sında (38 hasta) uncoupling mevcuttur. Bu uncoupling görülen hastaların 17'si ciddi (TAPSE/SPAB < 0.32) uncouplingdir. TAVİ sonrası 6. ayda, RV-PA coupling ortalamasında anlamlı bir iyileşme görülmüştür (p = 0.046). Primer sonlanım gözlenen hastalarda RV-PA coupling medyan 0.29 iken, primer sonlanım

olmayanlarda bu değer 0.44 olarak bulunmuştur (p = 0.03). Ciddi uncoupling grubunda primer sonlanım oranı %81.3, ciddi uncoupling bulunmayan hastalarda ise %33.3 olarak tespit edilmiştir(Odds Ratio: 2.4; Fisher's Exact Test, p = 0.005).

- ❖ Hastalar, kapak tipine göre balon-expandable ve self-expandable olmak üzere iki gruba ayrıldığında, her iki grup arasında primer sonlanım noktasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 4.11.** Primer sonlanım durumu ile ilişkili klinik ve ekokardiyografik parametrelerin istatistiksel analizi

Primer Sonlanım Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırması				
Parametre	Primer Sonlanım: VAR	Primer Sonlanım: YOK	Test İstatistiği	p-değeri
E/e' (medyan)	21.9	14.3	347.0	<b>0.03<sup>b</sup></b>
RA Alanı (ortalama)	20.5	16.9	2.767	<b>0.008<sup>a</sup></b>
RV-PA Coupling (medyan)	0.29	0.44	160.5	<b>0.03<sup>b</sup></b>
KCCQ Summary Skoru (ortalama)	28.4	52.8	-5.335	<b>0.001<sup>a</sup></b>
KCCQ Fiziksel Kısıtlanma Skoru (medyan)	33.3	58.3	80.5	<b>0.001<sup>b</sup></b>
KCCQ Semptom Sıklığı Skoru (ortalama)	34.9	58.4	-4.033	<b>0.001<sup>a</sup></b>
KCCQ Yaşam Kalitesi Skoru (medyan)	12.5	37.5	89.5	<b>0.001<sup>b</sup></b>
KCCQ Sosyal Kısıtlanma Skoru (medyan)	25.0	66.6	84.5	<b>0.001<sup>b</sup></b>
NT-proBNP (medyan)	5586.0	859.0	435.0	<b>0.001<sup>b</sup></b>
Agatson (medyan)	2488	1993	112	<b>0.01<sup>b</sup></b>
LAVi (ml/m <sup>2</sup> ) (ortalama)	40.4	37.3	-1.368	0.17 <sup>a</sup>
SPAP (medyan)	45	39	185	0.12 <sup>b</sup>
Pulmoner Pulse Transit Zamanı (ortalama)	189	192.5	0.229	0.820 <sup>a</sup>
Düzeltilmiş Pulmoner Pulse Transit Zamanı (ortalama)	% 25.29	%24.23	-0.510	0.6 <sup>a</sup>
Triküspid Anüler Fraksiyonel Kısılma (ortalama)	0.17	0.16	-0.519	0.6a
RV Serbest Duvar Strain (ortalama)	-14.3	-17.2	-1.455	0.15a
RV FAC (medyan)	31.0	35.0	292.5	0.37b
MAPSE (ortalama)	7.7	8.3	1.183	0.24a

**Tablo 4.11. Devam.** Primer sonlanım durumu ile ilişkili klinik ve ekokardiyografik parametrelerin istatistiksel analizi

Primer Sonlanım Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırması				
Parametre	Primer Sonlanım: VAR	Primer Sonlanım: YOK	Test İstatistiği	p-değeri
Pulmoner arter akselerasyon Zamanı (ortalama)	91.3	102.1	1.618	0.11 <sup>a</sup>
Düzeltilmiş Pulmoner arter akselerasyon Zamanı (ortalama)	% 11.91	% 12.84	1.140	0.26 <sup>a</sup>
Deselerasyon Zamanı (ortalama)	223.7	249.8	1.207	0.23 <sup>a</sup>

(a: t-test , b: Mann Whitney U) İstatistiksel anlamlı olan parametreler koyu harflerle yazılmıştır.

Kardiyak nedenli ölüm, hastaneye yatış veya inme olaylarının toplamı olan primer sonlanım noktası ile temel analizler sırasında primer sonlanım noktasına ulaşan grupta anlamlı değişiklik gösteren parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek için lojistik regresyon analizi modelleri oluşturulmuştur. Bu modellerden istatistiksel anlamlılığa ulaşanlar arasında primer sonlanım noktasına ulaşmayı en yüksek oranda açıklayan model Agatson skoru ve KCCQ12 Summary Skoru'nu içeren modeldi (Tablo 4.12.).

Bağımlı değişken primer sonlanım noktası olup 1 [primer sonlanım noktasına ulaşıldı] ve 0 [primer sonlanım noktasına ulaşılmadı] şeklinde kodlanmıştır. Lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur,  $\chi^2(2,N=40) = 23.27$ ,  $p < .001$ . Bu durum, bağımsız değişkenlerin primer sonlanım noktasını anlamlı bir şekilde ayırt ettiğini göstermektedir. Model, primer sonlanım noktası varyansının %59,3'ünü (Nagelkerke R<sup>2</sup>) açıklamış ve vakaların %85'ini doğru sınıflandırmıştır.

Sonrasında lojistik regresyon analiziyle elde edilen olasılık değerleri ile modelin primer sonlanım noktasına ulaşmadaki performansını değerlendirmek üzere ROC eğrisi oluşturulmuştur.

Tablo, modeldeki bağımsız değişkenlere ilişkin regresyon katsayıları ( $\beta$ ), standart hatalar (SE), Wald istatistikleri, odds oranları (OR) ve %95 güven aralıklarını (CI) göstermektedir.

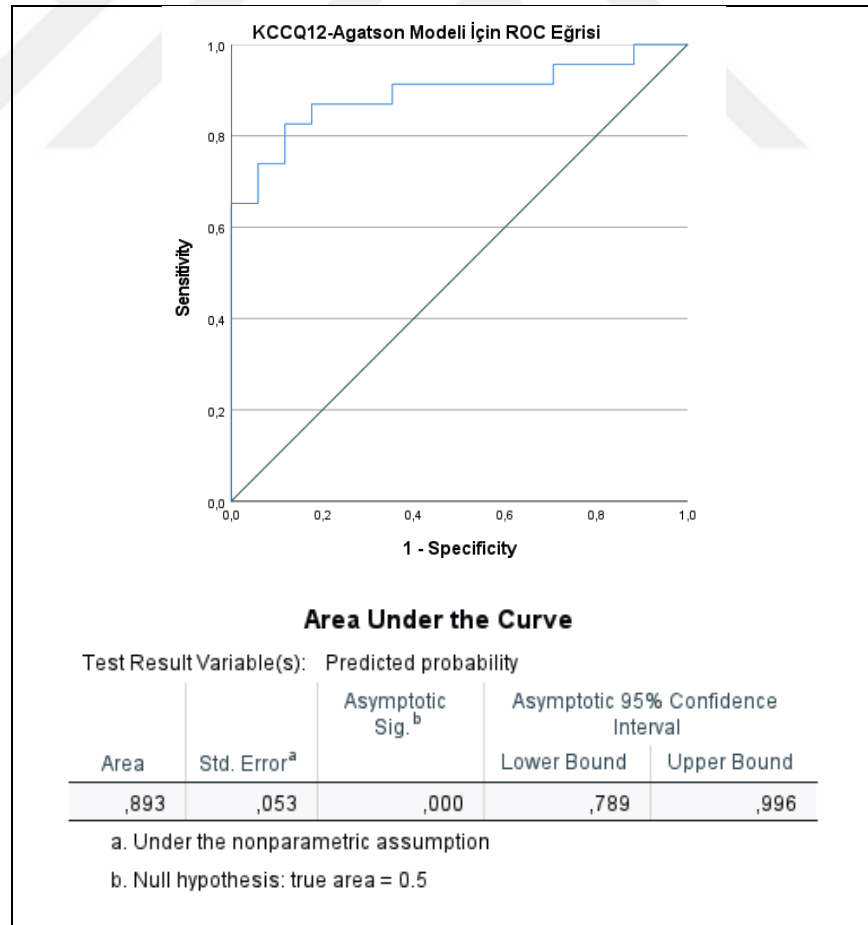
**Tablo 4.12.** Agatson Skoru ve KCCQ12 Summary Skoru'nu içeren regresyon modeli

Variables in the Equation								
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B) Lower Upper
Step 1 <sup>a</sup>	KCCQ12 Summary Skoru	-,101	,033	9,448	1	,002	,904	,848 ,964
	Agatson/100	,100	,047	4,585	1	,032	1,105	1,009 1,211
	Constant	2,169	1,658	1,711	1	,191	8,748	

a. Variable(s) entered on step 1: KCCQ12 Summary Skoru, Agatson/100.

Hastaların işlem öncesi KCCQ12-Summary Skoru ( $\beta=-0.101, p=.002$ ) ile primer sonlanım noktası arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. KCCQ12 skorundaki her birim artış primer sonlanım noktası için %9,6'lık bir risk azalması sağlamaktadır.

Öte yandan Agatson Skoru ( $\beta=0,100, p=0.032$ ) ile primer sonlanım noktası arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Agatson Skoru'ndaki her 100 birimlik artış primer sonlanım noktası için %10,5'luk bir risk artışına yol açmaktadır.



**Şekil 4.3.** KCCQ12 Summary Skoru-Agatson Modeli için ROC eğrisi

Lojistik regresyon modelinin ROC eğrisi analiz edildiğinde eğri altında kalan alan (AUC:0.893) ve p değeri :0.001 (Güven aralığı: 0.789-0.996) saptanmıştır (Şekil 4.3.).

#### 4.5. KARDİYOVASKÜLER MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

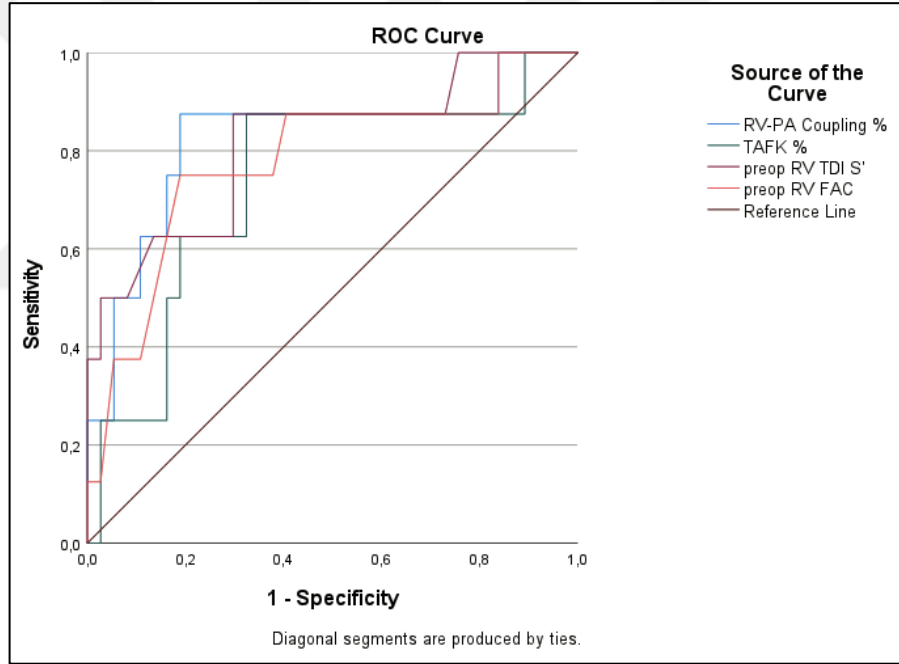
**Tablo 4.13.** Ekokardiyografik parametrelerin kardiyovasküler mortalite varlığına göre karşılaştırılması

Ekokardiyografik Parametrelerin Kardiyovasküler Mortaliteye Göre Kıyaslanması				
Parametre	Mortalite: VAR	Mortalite: YOK	Test İstatistiği	p-değeri
SPAP	57	39	78,5	<b>0.03<sup>b</sup></b>
RV TDI S'	6,7	9	54,5	<b>0.005<sup>b</sup></b>
E/e'	20,5	15,9	118	0.37 <sup>b</sup>
LAVI	37,9	39,1	0,426	0.67 <sup>a</sup>
MAPSE	7,43	8,16	1,059	0.29 <sup>a</sup>
PTT	194	190	-0,249	0.8 <sup>a</sup>
Deselerasyon Zamanı	215	241	0,883	0.38 <sup>a</sup>
RV-PA Coupling	0,26	0,43	2,87	<b>0.006<sup>a</sup></b>
RVSP	47,2	38,4	-2,15	<b>0.037<sup>a</sup></b>
RV MPI	0,74	0,62	-1,949	0.058 <sup>a</sup>
RWfwLS	-10,8	-16,9	-1,853	0.1 <sup>a</sup>
AT	87,1	98,7	1,318	0.1 <sup>a</sup>
Triküspid Anüler Fraksiyonel Kısılma	0,13	0,17	2,046	<b>0.04<sup>a</sup></b>
RA Alanı	24,6	17,5	-4,546	<b>0.001<sup>a</sup></b>
RV Bazal Çapı	40,7	37,6	-1,808	0.07 <sup>a</sup>
RV FAC	28,7	36,4	2,402	<b>0.02<sup>a</sup></b>
TAPSE	13,5	17,3	2,679	<b>0.01<sup>a</sup></b>

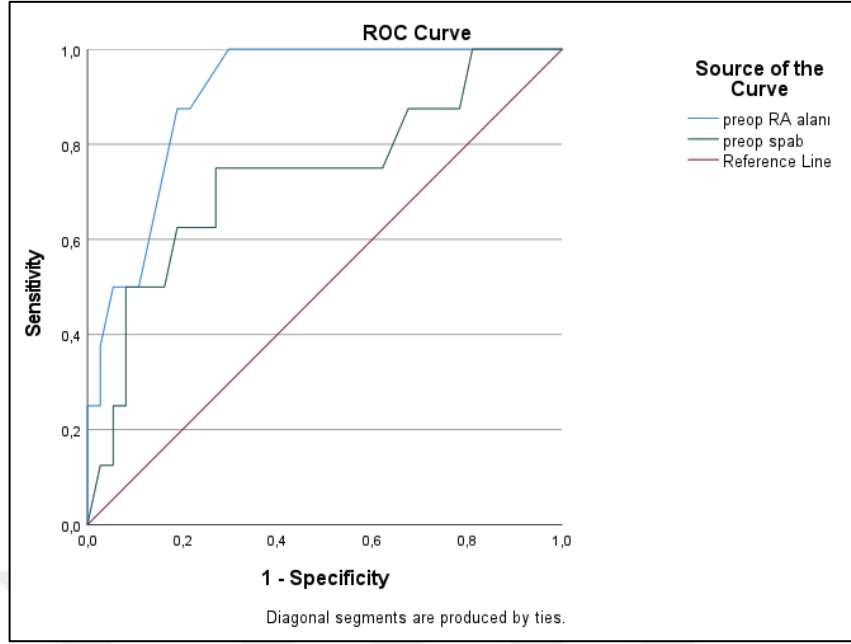
İstatiksel anlamlı olan parametreler koyu harflerle yazılmıştır. (a: T-test , b: Mann Whitney U)

SPAP, RVSP mortalite görülen grupta anlamlı olarak daha yüksek ve sağ atriyum alanı mortalite görülen grupta anlamlı şekilde daha büyüktür. TDI S' hızı, RV-PA coupling, Triküspid anüler fraksiyonel kısalma, RV FAC, TAPSE mortalite görülen grupta anlamlı şekilde daha düşüktür. Bu parametreler mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

İstatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar arasında E/e' , LAVi , pPTT ve düzeltilmiş pPTT, Deselerasyon zamanı, RV-MPI, RV bazal çapı, RWfwLS, Pulmoner arter akselerasyon zamanı bulunur, istatistiksel olarak mortalite üzerinde anlamlı bulunmamışlardır. Ancak RV MPI ve RV bazal çapında anlamlılık sınırında eğilim gözlenmiştir (Tablo 4.13.).



Şekil 4.4. Mortaliteyle anlamlı ilişki gösteren parametrelerin ROC eğrisi analizi-1



Şekil 4.5. Mortaliteyle anlamlı ilişki gösteren parametrelerin ROC eğrisi analizi-1

Tablo 4.14. Mortalite ile anlamlı ilişki gösteren parametrelerin ROC analizi sonuçları

Değişkenler	Eğri Altında Kalan Alan	Cut-off	Sensitivite	Spesifisite	P-Değeri	95% Güven Aralığı
RA alanı	0.904	19.95	%100	%70.2	0.001	0.813-0.994
SPAB	0.735	45.5	%75	%59	0.039	0.527-0.942
RV-PA Coupling	0.824	0.29	%87.5	%81.1	0.004	0.634-1.0
TAFK %	0.736	0.14	%87.5	%67.6	0.038	0.536-0.937
RV TDI S'	0.816	8.1	%87.5	%70.3	0.006	0.636-0.995
RV FAC	0.78	28.5	%75	%81.1	0.014	0.586-0.975

ROC eğrisi analizi, sağ kalan ve hayatını yitiren hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametrelerin ayırt edicilik performansını değerlendirmek için yapılmıştır (Şekil 4.4. ve 4.5.).

**RA alanı** değişkeni için eğri altındaki alan (AUC) 0.904 (Standart Hata = 0.046, %95 CI [0.813, 0.994],  $p < 0.001$ ) olarak hesaplanmıştır, bu da mükemmel yakın bir ayırt edicilik düzeyini göstermektedir. **RV-RA coupling**, değişkeni için eğri altındaki alan (AUC) 0.824 (Standart Hata = 0.097, %95 CI [0.634, 1.000],  $p =$

0.004) olarak hesaplanmıştır ve bu değişkenin iyi bir ayırt ediciliğe sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4.14.).

**Tablo 4.15.** Tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları

Sağkalım Açısından Yapılan Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi							
Değişken	B	SH	Wald	df	p	HR (Exp(B))	HR için %95 CI (Alt - Üst)
RA alanı	0.202	0.60	11.283	1	<b>0.001</b>	<b>1.224</b>	1.088 – 1.376
RV-PA Coupling (%)	-0.90	0.39	5.250	1	<b>0.02</b>	<b>0.914</b>	0.846 – 0.987
RV FAC	-0.125	0.59	4.420	1	<b>0.03</b>	<b>0.882</b>	0.785 – 0.992
RV TDI S'	-0.643	0.284	5.124	1	<b>0.02</b>	<b>0.526</b>	0.301 – 0.917
Triküspid Anüler Fraksiyonel Kısılma (%)	-0.187	0.94	3.955	1	<b>0.04</b>	<b>0.829</b>	0.690 – 0.997
TAPSE	-0.273	0.115	5.611	1	<b>0.01</b>	<b>0.761</b>	0.607 – 0.954
SPAP	0.058	0.026	4.879	1	<b>0.02</b>	<b>1.059</b>	1.007 – 1.115

SH: Standart Hata, HR: Hazard ratio, HR için %95 CI: %95 Güven Aralığı

Sağkalım açısından yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları aşağıda açıklanmıştır (Tablo 4.15).

Sol ventriküle ait LAVİ, E/e', Deselerasyon zamanı, AVA indeksi, Dimensionless indeks, Pulmoner arter akselerasyon zamanı ve pPTT sağkalım açısından yapılan univariate Cox regresyon analizinde anlamlı çıkmamıştır.

Analiz sonuçlarına göre, preoperatif RV TDI S' değerindeki artışın sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu tespit edilmiştir (HR = 0.526, 95% CI [0.301, 0.917], p = 0.024). Her bir birim artış, mortalite riskini yaklaşık % 47,4 oranında azaltmaktadır.

TAPSE değerindeki her bir birim artış, mortalite riskini % 23,9 oranında azaltmaktadır. (HR = 0.761, %95 CI [0.607 – 0.954], p = 0.01).

RV FAC değerindeki her bir birim artış, mortalite riskini yaklaşık %11,8 oranında azaltmaktadır. (HR = 0.882, %95 CI [0.785, 0.992], p = 0.036).

Benzer şekilde, RV-PA Coupling yüzdesindeki artışın sağkalım üzerinde önemli bir etkisi olduğu saptanmıştır (HR = 0.914, %95 CI [0.846, 0.987], p = 0.022). Coupling yüzdesindeki her bir birim artış, mortalite riskini yaklaşık % 8,6 oranında düşürmektedir.

Triküspid Anüler Fraksiyonel Kısalma (TAFK) yüzdesindeki her bir birim artış, mortalite riskini %17,1 oranında azaltmaktadır. (HR = 0.829, %95 CI [0.690, 0.997], p = 0.047).

Preoperatif sağ atriyum (RA) alanındaki her bir birim artış, olay riskini yaklaşık %22,4 oranında artırmaktadır. (HR = 1.224, %95 CI [1.088, 1.376], p = 0.001).

Son olarak, işlem öncesi SPAP değerindeki her bir birim artış, mortalite riskini %5,9 oranında artırmaktadır (HR = 1.059, %95 CI [1.007 – 1.115], p = 0.02).

- ❖ Çok değişkenli Cox regresyon analiz yapıldığında, bu parametreler arasında yalnızca işlem öncesi RA alanının anlamlılığını koruduğu gözlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Transkateter aort kapak implantasyonu, tarihçesinden bahsederken de gördüğümüz üzere başlangıçta yüksek cerrahi risk grubundaki; hatta unstabil ve cerrahiye uygun görülmeyen hastalar için geliştirilen bir tedavi yöntemiye, günümüzde orta ve düşük cerrahi riskli hastalarda da etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu kanıtlamıştır. 2023’de 5 yıllık takip sonuçları açıklanan PARTNER 3 çalışması, TAVİ’nin düşük cerrahi risk grubundaki hastalarda cerrahi aort kapak replasmanıya; ölüm, inme veya yeniden hastaneye yatış oranları açısından benzer sonuçlar sağladığını ortaya koymuştur. Ayrıca, bu çalışmada biyoprotez kapak dayanıklılığı ve hemodinamik performans açısından da TAVİ ve cerrahi arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir [109]. Evolut Low Risk Çalışmasının 4 yıllık sonuçlarında da düşük cerrahi riskli hastalarda TAVİ grubunda tüm nedenlere bağlı mortalite veya sekel bırakan inme oranı %10,7, cerrahi grubunda %14,1 olarak bulunmuş ve TAVİ lehine %26 oranında relatif risk azalması gösterilmiştir [105].

Yakın zamanlı bu çalışmalar, TAVİ’nin kullanım alanını düşük cerrahi risk grubundaki hastalara kadar genişlettiğini ve bu yaklaşımın dünya çapında giderek daha yaygın hale geldiğini açıkça göstermektedir. TAVİ uygulanan hasta sayısındaki artışla birlikte prognozu öngördürücü ekokardiyografik çalışmalar da artmıştır; uzun süreli aort darlığının hem sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, hem de pulmoner vasküler sistem ve sağ ventrikül fonksiyonu üzerindeki etkileri giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır.

Aort darlığına bağlı olarak sol ventrikülde oluşan basınç yüklenmesi, başlangıçta kompensatuar mekanizmalarla kontrol edilirken, zamanla maladaptif değişikliklere yol açar. Bu süreçte artan basınca karşı ilk adaptasyon mekanizması duvar kalınlığının artmasıdır. İlerleyen dönemde miyokardiyal fibrozis gelişir. Sol ventrikülün gevşeme kapasitesi azalırken, duvar sertliği ve gerilimi artar. Normal diyastol sonu hacme rağmen, diyastol sonu basıncı yükselir ve LV dolumunu sağlamak için sol atriyal basıncı artar. Bu değişiklikler, LV diyastolik disfonksiyonunun başladığını işaret eder.

Asami ve arkadaşları İsviçre TAVİ kayıtlarının retrospektif analizinde, TAVİ sonrası aort darlığı hastalarında başlangıç LVDD şiddeti ile sağkalım arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. LVDD, e' lateral hız, ortalama E/e', sol atriyal hacim indeksi ve pik triküspit regürjitasyon hızı parametrelerine başlangıçta bakmış ve TAVİ sonrası 1 ay ve 1 yıllık tüm nedenlere bağlı mortaliteye etkilerini araştırmışlardır. Başlangıç ekokardiyografisinde normal diyastolik fonksiyonu olanlarda bir yıllık mortalite oranı %6.9, Evre I DD olanlarda %16.3, Evre II DD olanlarda %17.9 ve Evre III DD olanlarda %27.6 bulunmuştur. Multivariate analizde LVDD şiddetinin artması, 1 yıllık mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak saptanmıştır [55].

Bizim çalışmamızda da hastaların işlem öncesine göre, 6. ay kontrollerinde diyastolik disfonksiyon derecelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme izlenmektedir. Elde edilen bu farkın büyük ölçüde, işlem öncesinde evre 2 diyastolik disfonksiyon tanısı alan hastaların işlem sonrası evre 1 diyastolik disfonksiyon grubuna geçişi ile ilişkili olduğunu tespit ettik. E/e' işlem sonrasında medyan 15.38'den -3.62 azalarak anlamlı bir azalma göstermiştir (p = 0.003). E' lateral ve e' septal anlamlı olarak artmıştır. E dalga deselerasyon zamanı ise ortalama 242.4 ms'den 23.3 ms artış göstermesine rağmen istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p = 0.06). Kardiyak nedeni ölüm, hastaneye yatış veya inme olaylarının toplamı birincil sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Birincil sonlanım gerçekleşen hastalarda median E/e' değeri 21.9, gerçekleşmeyenlerde ise 14.3 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (p = 0.03). Bu sonuç, sol ventrikül dolum basıncının ve diyastolik disfonksiyonun primer sonlanım gerçekleşen hastalarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Primer sonlanım gerçekleşen hastalarda MAPSE, gerçekleşmeyenlere göre daha düşük bulunmuş olsa da (8.3 mm vs. 7.7 mm), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.24). MAPSE, tek başına primer sonlanımı öngörmede yeterince güçlü bir parametre olmamakla birlikte; LV sistolik fonksiyonunun genel değerlendirilmesinde önemli bir rolü vardır. Çalışmamızda, orta veya ciddi mitral yetersizliği olan hastalar da dahil edildiği için, mitral yetersizlik ileri diyastolik disfonksiyondakine benzer transmitral Doppler paterni oluşturabilir ve bu durumun ilişkiyi etkileyebileceği düşünülmüştür.

12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, TAVİ sonrası sol atriyal volüm indeksinin(LAVİ) işlem sonrası anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür (2.72

mL/m<sup>2</sup>; p < 0.01) [114]. Prasca ve arkadaşları da, sol atriyum parametrelerinde ve LAVi'de belirgin iyileşmeler gözlemlemiştir [115]. Bizim çalışmamızda da sol atriyum hacim indeksi (LAVi) ortalama 38.4 ml/m<sup>2</sup>' den işlem sonrası -2.5 ml/m<sup>2</sup> azalma göstermiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0.001). TAVİ sonrası LV diyastolik disfonksiyonu ve sol atriyum önündeki yükün azalmasına uyumlu olarak, E/e' oranında belirgin bir düşüş ve LAVi'de anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bunun kliniğe yansıyor yansımadığına bakmak için primer sonlanım noktalarını incelediğimizde, LAVi, primer sonlanım gerçekleşen hastalarda 40.4 ml/m<sup>2</sup>, gerçekleşmeyenlerde ise 37.3 ml/m<sup>2</sup> olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.17). Ayrıca, deselerasyon zamanı gibi bazı parametrelerde iyileşme eğilimi olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bu durum, daha geniş örneklem büyüklüğü veya daha uzun takip süreleri ile daha anlamlı hale gelebilir.

Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun TAVİ yapılan hastalarda advers olayları öngörme kapasitesini değerlendirmeyi amaçlamayan çalışmalara baktığımızda farklı sonuçlar alınan çalışmaların mevcut olduğunu gördük. 606 hastayı kapsayan bir retrospektif seride, bazal RV fonksiyonları ile işlemden bir yıl sonraki sonlanımlar değerlendirilmiştir. RV fonksiyon bozukluğu, FAC < % 35, TAPSE < 1.7 cm, ve S' < 9.5 cm/s parametrelerinin yarısından fazlasının eşik değerinin altında olmasıyla tanımlanmıştır. Sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda AF, prior MI öyküsü ve LVEF %40'ın altında olması bu grupta daha sık gözlenmiştir. Ancak, bir yıllık takip sonunda mortalite oranları sağ ventrikül disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında benzer bulunmuştur. (%27 vs %23, log-rank p = 0.45) [116].

188 hastayı kapsayan bir başka çalışmada, TAVİ öncesi ve medyan 5 aylık takip süresi sonrasında sağ ventrikül (RV) fonksiyonları (sadece TAPSE ve FAC ile belirlenmiş) ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır. Normal bazal RV fonksiyonuna sahip olup, işlem sonrası RV fonksiyonlarının korunduğu grupta en yüksek sağkalım oranları görülmüştür. TAVİ öncesinde RV disfonksiyonu olan hastaların yaklaşık yarısında takipte iyileşme tespit edilmiştir ve disfonksiyonu devam eden hastalara kıyasla daha yüksek sağkalım oranlarına sahip görülmüşlerdir [63]. 3166 hastalık bir meta-analizdeyse, RV sistolik fonksiyonunun TAPSE ve FAC üzerinden

değerlendirilmesi yapılmış; genel RV disfonksiyonu insidansı % 37.49 olarak bulunmuştur. RV disfonksiyonu olan hastalarda bir yıllık kümülatif mortalite % 40.52 iken, olmayan hastalarda bu oran % 29.40 olarak tespit edilmiştir [117].

TAVİ yapılan 239 hastalık retrospektif bir analizdeyse iki yıllık majör advers kardiyak ve serebrovasküler olaylar (MACCE) takip sonunda hastaların %14'ünde meydana gelmiştir. Tek değişkenli Cox regresyon analizi, hem LV hem de RV parametrelerinin klinik sonuçları öngördüğünü göstermiştir. Ancak, çok değişkenli analizde LV parametrelerinin prognostik değeri ortadan kalkmıştır. Daha düşük TAPSE değerleri advers klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [118].

Bizim çalışmamızda da sağ atriyum alanı, mortalite sonlanımı olan hastalarda anlamlı şekilde daha büyük bulunmuştur (24.6 vs. 17.5 cm<sup>2</sup>; p = 0.001) ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (HR: 1.224; p = 0.001). ROC analizinde cut-off değeri 19.95 cm<sup>2</sup>, sensitivite %100, spesifisite %70.2 olarak hesaplanmıştır (p = 0.001). Sağ atriyum alanı, hem univariate hem de multivariate analizde mortalite için anlamlı bulunan tek parametre olmuştur.

TAPSE ve RV TDI S', mortalite ile sonuçlanan hastalarda anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (sırasıyla TAPSE için 13.5 vs. 17.3 mm; p = 0.01 ve RV TDI S' için 6.7 vs. 9.0 cm/s; p = 0.005) ve her ikisi de sağkalım açısından bağımsız bir prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır (sırasıyla HR: 0.761; p = 0.01 ve HR: 0.526; p = 0.02). Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (RV FAC) ise mortalitesi olan hastalarda anlamlı derecede daha düşük bulunmuş (%28.7 vs. %36.4, p = 0.02) ve sağkalım üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (HR: 0.882; p = 0.03).

İlk başta da bahsedildiği gibi, sol ventriküldeki kronik basınç yüklenmesi zamanla sol atriya yansiyarak pulmoner vasküler rezistansı artırır. Bu süreç, sağ ventrikülün ard yükünde belirgin bir artışa yol açar. RV'nin sistolik fonksiyonları bozulur ve uzun vadede diyastolik dolum da etkilenir, sağ ventrikül dilatasyona uğrar. RV dilatasyonu, interventriküler septumun sola deviasyonuna neden olarak, sol ventrikül dolumunu ve kardiyak debiyi olumsuz etkiler. Bu, sistemik perfüzyonu daha da kötüleştirir. RV'nin basınç yüklenmesiyle birlikte, sağ koroner arter perfüzyon basıncı azalır. Özellikle sistol sırasında sağ ventrikülün kanlanması bozulur. RV'nin hipoksik bölgeleri zamanla fibrozis geliştirerek kontraktiletiyi daha

da kötüleştirir. TAPSE ve RV TDI S', RV'nin uzunlamasına kasılma fonksiyonunu ve sistolik performansını yansıtır. Fibrozis ve mikrovasküler disfonksiyon, TAPSE ve RV TDI S' değerlerinde düşüklüğe neden olur. RV disfonksiyonu, sistemik venöz dönüşü engeller, organlarda kronik konjesyona yol açar, düşük kardiyak debi ve hipoperfüzyon nedeniyle hücrel hipoksi meydana gelir. Sol ventrikül fonksiyonlarını da kötüleştirerek progresif bir kalp yetmezliği döngüsüne neden olur. Bu durum, hemodinamik ve metabolik bozuklukların hızla kötüleşmesine ve mortalite riskinin artmasına yol açar. Çalışmamızda işlem sonrası normal aralık içerisinde olsa da AST (aspartat aminotransferaz) değerlerinde anlamlı düşüş izlenmiştir, bu hemodinamik ve metabolik iyileşmelerle ilişkilendirilebilir. TAVİ'nin sağladığı kardiyak debi artışı ve sistemik perfüzyonun düzelmesi, hepatoselüler stresi azaltarak AST salınımını azaltabilir. Ayrıca, işlem sonrası inflamatuvar yanıtın gerilemesi ve organ iskemisinin azalması da AST düzeylerindeki bu değişimi açıklar.

RV-PA coupling, sağ ventrikülün kontraktilitesi ile sağ ventrikül sonrası afterload arasındaki ilişkiyi ifade eder. Normal RV-PA coupling, sağ ventrikül fonksiyonu ile pulmoner vasküler direnç arasında uygun bir denge sağlandığında korunur. Ancak, sağ ventrikül kontraktilitesi, ard yükü dengelemek için yeterli olmadığında RV-PA uncoupling gelişir. Bir çalışmada TAVİ uygulanan 900 hastada işlem öncesi ve işlem sonrası 3 ay içinde RV-PA coupling değerlendirilmiş (RV-PA uncoupling: TAPSE/SPAB < 0.55; ciddi uncoupling: TAPSE/SPAB < 0.32), başlangıçta %58 olan RV-PA uncoupling oranının işlem sonrası %45'e düştüğü gözlenmiştir. 40 ay takipte işlem sonrası RV-PA uncouplingi, mortalite riskinde anlamlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir. İşlem sonrası ekokardiyografideki ciddi RV-PA uncoupling, en kötü sağkalım oranı ile ilişkili bulunmuştur. Fakat işlem öncesi RV-PA uncouplinginin mortalite üzerinde bağımsız bir prognostik etkisi saptanmamıştır. RV-PA uncouplingi iyileşen hastaların uzun dönem sağkalım oranları, işlem sonrası normal couplinge sahip hastalarla benzer görülmüştür.[119] 56 hastalık ve 10 yıllık takip süresi olan retrospektif bir çalışmada, TAVİ öncesi RVLS'nin(sağ ventrikül longitudinal strain) tüm nedenlere bağlı mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. İkincil sonlanım noktası olan mortalite ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışta ise RVLS (HR: 7.542, P=0.023), sPAP (HR: 1.421, P=0.025), TAPSE/sPAP (HR: 4.977, P=0.044) ve RVLS/sPAP

(HR: 2.333, P=0.046) ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Çalışmanın yazarları RV deformasyon parametrelerinin (RVLS ve RV-arteriyel coupling'in), uzun dönem sağkalımda geleneksel RV parametrelerine (TAPSE, FAC ve RV TDI S') kıyasla daha güçlü bir risk değerlendirme aracı olduğunu önermiştir.[120] Bizim çalışmamızda, başlangıç RV-PA coupling ortalaması  $0.41 \pm 0.18$  mm/mmHg olarak saptanmıştır. Hastaların %24'ünde (12 hasta) RV-PA coupling normal iken, %76'sında (38 hasta) uncoupling mevcuttur. Ayrıca, 17 hastada ciddi uncoupling (TAPSE/SPAB < 0.32) bulunmuştur. TAVİ sonrası 6. ayda, RV-PA coupling ortalamasında anlamlı bir iyileşme görülmüştür ( $p = 0.046$ ). Primer sonlanım gözlenen hastalarda RV-PA coupling medyan 0.29 iken, primer sonlanım olmayanlarda bu değer 0.44 olarak bulunmuştur ( $p = 0.03$ ). Ciddi uncoupling grubunda primer sonlanım oranı %81.3, ciddi uncoupling bulunmayan hastalarda ise %33.3 olarak tespit edilmiştir. Ciddi uncoupling olan hastalarda primer sonlanım gerçekleşme olasılığı, ciddi uncoupling olmayan hastalara göre 2.4 kat daha fazladır. (Odds Ratio: 2.4; Fisher's Exact Test,  $p = 0.005$ ).

Kardiyovasküler mortalite gelişen hastalarda RV-PA coupling ortalaması, mortalite görülmeyen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (0.26 vs. 0.43;  $p = 0.006$ ). RV-PA coupling için eğri altında kalan alan (AUC) 0.824 olarak hesaplanmıştır. Özellikle, cut-off değeri 0.29'un altında kalan RV-PA coupling, yüksek mortalite riski taşımaktadır (sensitivite: %87.5, spesifisite: %81.1;  $p = 0.004$ ). RV-PA coupling, Cox regresyon analizinde sağkalım açısından anlamlı bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir(HR: 0.914; %95 GA: 0.846–0.987;  $p = 0.02$ ).

Primer sonlanım açısından anlamlı olan ekokardiyografik parametrelerimiz E/e', RA alanı ve RV-PA couplingi olmuştur. Uzun süredir devam eden hemodinamik yüklenmeyi gösteren RA alanındaki genişleme, hem Cox regresyonunda hem de ROC analizinde en güçlü belirteç olarak görülmüştü. Ancak RA alanı, genellikle geç bir belirti olarak ortaya çıkar; bu yüzden erken dönemdeki hemodinamik bozuklukları tespit etmekte yetersiz kalabilir. RV-PA coupling ise, sağ sağ ventrikül performansındaki erken değişiklikleri gösterebilir. Daha yüksek spesifisiteye (RV-PA coupling: %81.1, RA alanı: %70.2) sahiptir; erken dönemdeki hemodinamik değişiklikleri tespit etmek ve önleyici müdahaleler planlamak için daha faydalı olabilir.

RV MPI'ya geldiğimizde ise mortalite sonlanımı olan hastalarda RV MPI daha yüksek (0.74 vs 0.62, p-değeri = 0.058) görülmüştür, fakat tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı bulunmamıştır. Sağkalım tahmini açısından da anlamlılık sınırında olup; daha büyük bir örneklem ile çalışıldığında anlamlı sonuç gösterebilir. Literatüre baktığımızda, Mayo Clinic'de 268 kişiyle yapılan bir çalışmada RV dilatasyonu olan hastalarda RV-MPI, dilatasyonu olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ( $0.49 \pm 0.15$  vs.  $0.43 \pm 0.15$ ,  $p = 0.010$ ). Mortalite için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox analizinde anlamlı bulunmamıştır, sağkalım üzerinde bağımsız bir prediktör olmadığı belirtilmiştir [71].

Triküspit anulus fraksiyonel kısalması (TAFK), değerlendirdiğimiz bir diğer parametredir. Triküspit anulus, asimetrik, eyer şeklinde ve elipsoidal bir yapıya sahiptir. Literatürde buna dair çok az çalışma görülmüş ve bu sağ ventrikül parametrelerinde bu parametreye de yer verilmiştir. TAFAD (triküspit anulus fraksiyonel alan değişimi) ve TAFK, diyastol sonu ve sistol sonu anulus çapı ve alanına dayanarak sfinkter benzeri anulus hareketini değerlendirir. Anulusun karmaşık uzaysal değerlendirilmesine katkı sağlamak için kullanılmıştır. Bir çalışmada sol ventrikül non-compactionı olan 15 hastada triküspit anulusun morfolojik ve fonksiyonel anormallikleri sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. TAFK; TAPSE ve FAC ile hafif korelasyon göstermiştir. Başka bir çalışmada ise TAFK 2D ekokardiyografi, 3D ekokardiyografi ve MRI yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. 2D ekokardiyografi ile TAFK'nın olduğundan düşük ölçüldüğü görülmüştür. [121, 122]

Çalışmamızda TAVİ sonrasında, öncesine göre TAFK değerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $p = 0.001$ ). Kardiyovasküler mortalite açısından değerlendirildiğinde, TAFK değerleri mortalite olan hastalarda daha düşük bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.04$ ). ROC analizi sonucunda, TAFK'nin %0.14 cut-off değeri ile %87.5 sensitivite ve %67.6 spesifisiteye sahip olduğu belirlenmiştir. Cox regresyon analizi ise TAFK'nin sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu göstermiştir; (TAFK) yüzdesindeki her bir birim artış, mortalite riskini %17,1 oranında azaltmaktadır. (HR = 0.829, 95% CI [0.690, 0.997],  $p = .047$ ).

Baktığımız bir diğer parametre olan RV serbest duvar longitudinal strain (RVfwLS), speckle-tracking ekokardiyografi yöntemiyle değerlendirilmiştir. TAVİ öncesi ve sonrası RVfwLS değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (-17 vs -18, p = 0.52). Kardiyovasküler mortalite açısından değerlendirildiğinde, RVfwLS mortalite görülen hastalarda daha kötü bulunmuştur; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (mortalite olanlarda -10.8, olmayanlarda -16.9; p = 0.1). Benzer şekilde, primer sonlanım açısından yapılan değerlendirmede de anlamlı bir fark yaratmadığı gözlenmiştir; primer sonlanım olan hastalarda ortalama -14.3, olmayanlarda -17.2 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.15).

Literatürdeki çalışmalara baktığımızda, 334 hastalık bir retrospektif çalışmada RVfwLS değerlerinin TAVİ sonrası 1 yıl içinde anlamlı bir değişim göstermediği bildirilmiştir. Bununla birlikte, RVfwLS'nin 1 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır, her birim artışın, 1 yıllık mortalite riskini %6 oranında artırdığı belirtilmiştir [65]. 2547 aort darlığı hastasıyla yapılan bir meta-analizde RVfwLS'de bir standart sapma (SD) kötüleşme, gelecekteki advers sonuç riskini 1.56 kat artırmıştır. TAVİ uygulanan hastalarda RVfwLS'nin HR değeri 1.38 olup, uygulanmayan gruba (HR:1.73) kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Fakat SPAP, FAC veya TAPSE ile karşılaştırıldığında RVfwLS'nin prognozda istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü saptanmamıştır [67].

Kan akış hızını belirleyen en önemli faktörler arteriyel kompliyans ve basınç gradiyentidir. Bu nedenle, pulmoner kan akış hızını; pulmoner damarların sertliği, mPAP ve PAWP etkiler. Vasküler sistemin sertliği arttıkça, kan daha hızlı yol alır ve velositesi artar. Bir diğer baktığımız parametre olan Pulmoner Pulse Transit Zamanı (pPTT), sistolik basınç dalgasının pulmoner kapaktan pulmoner venlere ulaşması için geçen süreyi ölçer. Pulmoner dalga hızı arttıkça, pPTT kısalır. Pulmoner vasküler direnç (PVR) ve diyastolik basınç farkı (DPG) ile ters korelasyon gösterir. Diyastolik Basınç Gradiyenti (DPG) formülü:

$$DPG = \text{Diyastolik Pulmoner Arter Basıncı (dPAP)} - \text{Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı (PAWP)}$$

Prekapiller PHT hastalarında PCWP genellikle normal sınırlardadır. Ancak, artan diyastolik pulmoner arter basıncı nedeniyle DPG (diyastolik basınç gradiyenti) yüksektir. Yüksek DPG, RVOT ve sol atriyum arasındaki basınç farkını artırır ve bu da pPTT'nin kısalmasına neden olur.

PVR ölçümü invaziv sağ kalp kateterizasyonu gerektirir, bu da pulmoner hipertansiyon tanısında değerlendirmeyi zahmetli kılan bir faktördür. pPTT'nin ölçümünün ekokardiyografi ile ölçülmesi, invaziv olmayan ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir, bu nedenle prekapiller ve postkapiller PHT'yi ayırt etme potansiyeli için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Literatürde pulmoner pulse transit zamanı üzerine yapılan çalışmaları incelediğimizde, farklı hastalıkların farklı etkileri olduğunu gözlemledik. Bu parametreyle yapılan ilk çalışmalar pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları üzerinde yapılmıştı ve sonuçlar sürenin azaldığını gösteriyordu. Yapılan bir çalışmada, 36 PAH hastası ve 10 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, sağ kalp kateterizasyonları yapılmış ve PAH hastalarında pPTT'nin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha kısa olduğu bulunmuştu. Bu çalışmada, pPTT'nin en güçlü korelasyonları RV FAC, TAPSE ve RV-PA coupling (RV FAC/mPAP, TAPSE/mPAP) ile gözlenmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda, RV FAC, TAPSE ve RV-PA coupling, pPTT'nin bağımsız belirleyicileri olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak da pPTT'nin PAH hastalarında pulmoner vasküler durumu ve sağ ventrikül yanıtını değerlendiren non-invaziv bir belirteç olarak risk sınıflamasında kullanılabileceği öne sürülmüştür [76].

Sistemik lupus eritematozus(SLE) hastalarında pPTT'nin normal popülasyona göre nasıl değiştiğini incelemek amacıyla yapılan çalışmada, pPTT süresinin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha kısa olduğu görülmüştür. Hastalık süresi uzadıkça pPTT süresi kısalmıştır.[79] Sistemik skleroz(Ssc) hastalarında pPTT süresinin normal popülasyonla kıyaslandığı çalışmada da; Ssc grubunda pPTT daha kısa bulunmuştur. pPTT hastalığın tanısından itibaren geçen süre arttıkça kısalmıştır [80].

İzole postkapiller pulmoner hipertansiyon (Ipc-PH) tanısı için mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg ve PVR  $\leq$  2 WU olması gereklidir. Romatizmal mitral darlığı olan hastalarda yapılan çalışmada kontrol grubuna kıyasla mitral darlığı

olanlarda pPTT'nin daha uzun olduğu görülmüştür. İzole postkapiller PHT hastalarında PCWP yüksek ve DPG genellikle düşük olduğundan aradaki basınç farkı azalır ve bu nedenle Pptt uzamış olarak görülebilir. Beta blokerler kalp hızını ve sol atriyum basıncını düşürerek pPTT'yi kısaltabilir. Ancak, mitral darlık hastalarında beta bloker kullanımına rağmen pPTT kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuştur. Bu çalışmada, LAVİ ile pPTT arasında anlamlı bir korelasyon da gözlenmiştir. Çalışmanın yazarları, LAVİ'si büyük olan hastalarda, sol atriyum kompliyansı azalır ve pulmoner venlerde geri basınca yol açarak pPTT süresini uzatabilir şeklinde yorumlamışlardır [81].

Bizim çalışmamızda TAVİ öncesi ve sonrası yapılan karşılaştırmalarda, pPTT (Pulmoner Pulse Transit Zamanı) değerinde işlem sonrası anlamlı bir artış gözlenmiştir (ortalama bazal değer: 185.4, değişim: +32.9,  $p = 0.004$ ). Kalp hızı değişikliklerinin etkisini normalize etmek amacıyla, pPTT'nin kardiyak döngü süresine (RR mesafesi) bölünüp 100 ile çarpılmasıyla düzeltilmiş pPTT (dPTT) tanımlanmıştır. Bu yöntemle göre hesaplanan dPTT değerlerinde de anlamlı bir artış saptanmıştır (ortalama bazal değer: 23.8, değişim: 3.45,  $p = 0.02$ ). Fakat pPTT ile diğer ekokardiyografik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Primer sonlanım durumu olan ve olmayan hastalar arasında PTT değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Primer sonlanım olan grupta: 189 msn, Primer sonlanım olmayan grupta: 192.5 msn,  $p = 0.820$ ). Benzer şekilde, düzeltilmiş pPTT değerleri açısından da primer sonlanım durumuna göre anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. (Primer Sonlanım olan: %25.29, Olmayan: %24.23,  $p = 0.6$ ). Kardiyovasküler mortaliteyle de aynı şekilde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Pulmoner pulse transit zamanı ile diğer ekokardiyografik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir.

Ciddi aort darlığı bulunan ve TAVİ planlanan hastalarda işlem öncesi sağ kalp kateterizasyonu çalışmaları, pulmoner hipertansiyon(PH) prevalansının %45-75 arasında değiştiğini göstermiştir [123-126]. Aort darlığı, sol ventrikül çıkış yolundaki obstrüksiyon nedeniyle sol ventrikülün artmış basınç yüküne karşı uyum sağlamaya çalıştığı kompleks bir patofizyolojik süreçtir. Tek bir mekanizmayla açıklamak mümkün değildir; çünkü ventriküler hipertrofi, miyokardiyal fibrozis, ventriküler ve

atriyal remodeling ve pulmoner vasküler yatakta basınç artışı gibi süreçler birbiriyle etkileşim halindedir. Sol ventrikül diyastolik dolum basıncının artması, sol atriyum basıncında yükselme ve bu basıncın pulmoner venler yoluyla pulmoner dolaşıma iletilmesi süreçleri birbirini takip eder. Hastalık ilerledikçe kalıcı fibrozis oluşur. Sol atriyum disfonksiyonu ve fonksiyonel mitral yetersizlik sol atriyum basıncını arttıran faktörlerdir. Bu süreç, kronik olarak yükselmiş mPAWP ile sonuçlanır ve izole postkapiller PH'a neden olur. Uzun süreli ve belirgin mPAWP artışı, pulmoner vasküler yatakta küçük damarlarda ve venlerde intimal kalınlaşma ve vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. İlerleyen süreçte kombine pre- ve postkapiller PH (CpcPH) gelişir. Artan pulmoner vasküler sertlik, pulmoner arterlerdeki basınç dalgalarının daha hızlı yayılmasına neden olur, bu nedenle TAVİ öncesi pulmoner pulse transit zamanının TAVİ sonrasına göre daha kısa olması, buna bağlı düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı 79 yaştı(65-94). Yaşla birlikte miyokardiyal fibrozis artışı, sol atriyum basıncındaki yükselmenin daha belirgin hale gelmesine yol açar. Ek olarak, nörohumoral aktivasyon pulmoner arter tonusunda ve vasküler sertlikte artışa neden olur. Aort darlığında, azalmış kardiyak debi ve renal perfüzyon basıncı nedeniyle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur. Anjiyotensin II artar, pulmoner vasküler yatakta vazokonstriksiyona neden olur. Aldosteron salınımı uyarılır, sodyum ve su retansiyonuna yol açarak dolum basınçlarını artırır. RAAS, ayrıca miyokardiyal fibrozisi teşvik eden kollajen sentezini artırır, ventriküler kompliyansın azalmasına ve diyastolik disfonksiyonun ilerlemesine neden olur. Endotelin-1 artışı, nitrik oksit üretiminde azalma ve prostaglandin dengesizliği, pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon ve vasküler remodeling süreçleri hızlanır. Sol ventrikül çıkış yolundaki obstrüksiyon sempatik sinir sistemini aktive eder. Noradrenalin salınımı, sistemik ve pulmoner arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olur. Kronik sempatik aktivasyon, kardiyak miyositlerde hipertrofi ve apoptoz süreçlerini hızlandırır ve miyokardiyal fibrozisi daha da derinleştirir. Artmış sol ventrikül basıncı ve duvar stresi, BNP seviyesinde artışa neden olur. Vazodilatasyon ve diürezis teşvik ederek hemodinamik yükü azaltmaya çalışsa da, aort darlığındaki ileri evrelerde bu mekanizmalar yetersiz kalır.

TAVİ işlemi sonrasında sol ventrikül çıkış yolundaki obstrüksiyonun ortadan kalkması, sol ventrikül ve sol atriyum basınçlarının belirgin şekilde azalmasına yol açar. Bu basınç azalması, pulmoner venöz sistem üzerindeki basınç yükünü hafifletir ve pulmoner arterlerde basınç dalgalarının yayılma hızını yavaşlatarak transit zamanının uzamasını açıklayabilir. Ayrıca, pulmoner arter basıncındaki azalma, pulmoner vasküler yatağın yeniden yapılanmasına olanak tanır. Bu süreçte, pulmoner arterlerdeki vazokonstriksiyon azalırken, damar yatağında genişleme ve kompliyansın iyileşmesi gözlenebilir. Sağ ventrikül ve pulmoner arter arasındaki coupling mekanizmasının düzelmesi de dolaşım dinamiklerini olumlu yönde etkileyerek pulmoner transit zamanının uzamasına katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda hastalarımızın kırılabilirlik durumunu, fonksiyonel kapasitesini ve semptomlarını değerlendirmek amacıyla işlem öncesi yatışlarında ve takiplerinin 6. ayında KCCQ-12 (Kansas City Kardiyomiyopati Anketi) yapıldı. TAVİ öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde, yaşam kalitesindeki iyileşmeyi yansıtan anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. KCCQ-12 özet skoru (Summary Score), işlem sonrası anlamlı bir artış göstermiştir (işlem öncesi: 49.7, işlem sonrası: 61.45,  $p = 0.001$ ). Fiziksel Kısıtlılık, Sosyal Fonksiyon (SF) ve Semptom Yükü (SL) skorlarında işlem sonrası anlamlı iyileşme kaydedilmiştir. Yaşam Kalitesi (QL) skoru, işlem sonrası en belirgin artışı göstermiştir (işlem öncesi: 25.0, işlem sonrası: 50.0,  $p = 0.001$ ). Primer sonlanım durumuna göre baktığımızda primer sonlanım olan hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır. Örneğin, Summary Skoru primer sonlanım olan: 28.4, olmayan: 52.8 olarak bulunmuştur ( $p = 0.001$ ). Benzer şekilde, Fiziksel Kısıtlanma, Semptom Sıklığı, Yaşam Kalitesi ve Sosyal Kısıtlanma skorları da primer sonlanım durumunda daha düşük bulunmuştur (tümü için  $p = 0.001$ ). KCCQ-12’de her birim artış, primer sonlanım riski için %9.6’lık bir azalma sağlamıştır ( $p = 0.002$ ).

NT-proBNP, sol ventrikül duvar stresinin biyokimyasal bir göstergesidir ve ciddi aort darlığı olan hastalarda belirgin şekilde artar, prognozu değerlendirmede ve takipte kullanılır. TAVİ sonrası sol ventrikül ardyükünün azalmasıyla birlikte, duvar stresinde ve NT-proBNP seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenir. Literatürde, en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalardan birinde, 3.391 hasta PARTNER IIA ve IIB kohortları ile SAPIEN 3 orta-risk ve yüksek-risk kayıtları üzerinden seçilmiştir. Çalışmada, 1. ayda BNP oranındaki her 1 birim artış (~100 pg/mL BNP

artışı), tüm nedenlere bağlı ölümü %11, kardiyovasküler ölümü %16, yeniden hastaneye yatışı %8 arttırmıştır [127]. Çalışmamızda TAVİ öncesi ve sonrası yapılan karşılaştırmada, NT-proBNP seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir(işlem öncesi: 1171.5 pg/mL, değişim: -587.0, p = 0.001). Bu azalma, TAVİ sonrası sol ventrikül üzerindeki ardyükün azalarak, LV duvar stresinin azalması ve NT-pro BNP salınmasının azalmasıyla ilişkilidir. Primer sonlanım durumu olan hastalarda da anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (5586.0 vs 859.0, p = 0.001).

Primer sonlanım noktası (MACCE) ile işlem öncesi belirlenen parametreler arasındaki ilişkiyi incelediğimiz lojistik regresyon analizinde, Agatson skoru ve KCCQ12 Summary Skoru'nu içeren modelin primer sonlanım noktasını en yüksek oranda açıklayan model olduğunu gördük. Model, primer sonlanım noktası varyansının %59.3'ünü açıklamış ve vakaların %85'ini doğru sınıflandırmıştır. ROC eğrisi analizinde, modelin ayırıştırma gücünün yüksek olduğu (AUC=0.893, p=0.001, CI: 0.789-0.996) görülmüştür.

Aort kapak Agatson kalsiyum skorunun sonlanıma etkisini araştıran çalışmalara baktığımızda farklı sonuçlar görülebilir. Bir meta-analizde düşük skor ile yüksek skor grupları arasında 30 günlük mortalite (düşük agatson kalsiyum skoru %2 vs yüksek skor %2.5, p=0.63), kalıcı pacemaker implantasyonu, inme ve majör vasküler komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.[128] 433 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada da aort kapak kalsiyum skoru ile akut inme arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur (odds oranı: 1.26; %95 güven aralığı [CI], 1.01-1.53; P = 0.02). Çalışmamızda Agatson skoru ve KCCQ12 Summary Skoru'nu içeren modelin, primer sonlanım noktası (MACCE) ile güçlü bir ilişki göstermesi ve yüksek ayırıştırma gücüne sahip olması, Agatson skorunun yalnızca aort darlığı şiddetini değerlendirmede değil, aynı zamanda TAVİ sonrası klinik sonuçların öngörülmesinde de önemli bir parametre olabileceğini göstermektedir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız, TAVİ işlemi öncesi ve işlemden 6 ay sonrasında transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül diyastolik disfonksiyon parametrelerinin, sağ ventrikül sistolik fonksiyon parametrelerinin, sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksinin, sağ atriyum-pulmoner arter couplinginin, sağ ventrikül serbest duvar straininin, triküspit anulus fraksiyonel kısalmasının ve pulmoner pulse transit zamanı değerinin prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışma olma özelliği taşımaktadır. Bu parametrelerin tamamını birlikte ele alan tek çalışma niteliğindedir, hem bu değerlerin işlem sonrası değişimine hem de sağkalım ve MACCE'ye (majör kardiyak ve serebrovasküler olaylar) etkilerine bakılmıştır. Ayrıca, pPTT ve TAFK gibi değerlerin aort darlığında incelendiği ilk ve tek çalışma olması da çalışmamızın önemini artırmaktadır.

TAVİ sonrası primer sonlanım noktası(MACCE) olan kardiyak nedenli ölüm, hastaneye yatış veya inme olaylarına baktığımızda, işlem öncesi KCCQ skorları, E/e', sağ atriyum alanı, RV-PA coupling değeri ve NT-proBNP değerleriyle anlamlı ilişki gözlenmiştir. Diğer parametrelerdeki farklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kapak tipine göre balon-expandable ve self-expandable gruplar arasında yapılan analizlerde primer sonlanım noktasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Primer sonlanım noktasını en yüksek oranda açıklayan model, Agatson skoru ve KCCQ Summary Skoru'nu içeren model olmuştur.

Mortalite ile ilişkili analizlerde, işlem öncesi SPAP ve sağ atriyum alanının mortalite görülen grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, RV TDI S' hızı, RV-PA coupling, triküspid anüler fraksiyonel kısalma, RV FAC ve TAPSE değerlerinin mortalite görülen grupta anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır.

Mortalite için istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan parametreler arasında E/e', LAVI, pPTT ve düzeltilmiş pPTT, deselerasyon zamanı, RV MPI, RV bazal çapı, RWfwLS ve pulmoner arter akselerasyon zamanı yer almıştır. Ancak, RV MPI ve RV bazal çapı için anlamlılık sınırında bir eğilim gözlenmiştir.

Sağ atriyum alanı için yapılan ROC analizi, eğri altındaki alanın (AUC) 0.904 ( $p < 0.001$ ) olduğunu ve bu değişkenin mükemmel yakın bir ayırt edicilik performansı sergilediğini göstermiştir. Benzer şekilde, RV-PA coupling için eğri altındaki alan (AUC) 0.824 ( $p = 0.004$ ) olarak hesaplanmış ve bu değişkenin de iyi bir ayırt edicilik düzeyine sahip olduğu görülmüştür.

Cox regresyon analizinde, preoperatif RV TDI S', TAPSE, RV FAC, RV-PA coupling, Triküspid anüler fraksiyonel kısalma (TAFK), sağ atriyum alanı ve SPAP değeri mortalite prediktörü olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, bu parametreler arasından yalnızca işlem öncesi sağ atriyum alanı anlamlılığını korumuş ve mortalite üzerinde bağımsız bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir.

## 7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayan önemli bir faktördür. Bunun yanı sıra, sağ kalp kateterizasyonu ve dinamik değişiklikleri gösterebilecek olan stres ekokardiyografinin uygulanmamış olması da çalışmamızın bir diğer sınırlılığıdır. Bu nedenle, daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak gelecekteki çalışmalarla bulguların desteklenmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir. Mitral yetersizliği olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi, transmitral Doppler gradientlerinde artışa ve sol atriyal basınçlarda değişikliklere yol açarak, özellikle diyastolik disfonksiyon ve pPTT gibi parametrelerin değerlendirilmesini dolaylı olarak etkileyebilir; bu sonuçların yorumlanmasında göz önünde bulundurulması gereken bir kısıtlılıktır.

## 8. KAYNAKÇA

1. Osnabrugge, R.L., et al., *Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(11): p. 1002-1012.
2. Génereux, P., et al., *The mortality burden of untreated aortic stenosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2023. **82**(22): p. 2101-2109.
3. Piazza, N., et al., *Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve*. Circulation: Cardiovascular Interventions, 2008. **1**(1): p. 74-81.
4. Misfeld, M. and H.-H. Sievers, *Heart valve macro-and microstructure*. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2007. **362**(1484): p. 1421-1436.
5. Messika-Zeitoun, D., et al., *Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(3): p. 186-194.
6. Tops, L.F., et al., *Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography: implications for transcatheter aortic valve replacement*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2008. **1**(3): p. 321-330.
7. Terré, J.A., Z. Sergie, and G.D. Dangas, *Post-TAVR coronary obstruction*. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva, 2015. **23**(2): p. 78-81.
8. Balawender, K., et al., *Anatomical variations and clinical significance of atrioventricular bundle of His: a concise literature review*. Translational Research in Anatomy, 2023. **30**: p. 100232.
9. Lin, S.-I., et al., *Intraventricular conduction disturbances after transcatheter aortic valve implantation*. Interventional Cardiology Review, 2020. **15**.
10. Thubrikar, M., et al., *The cyclic changes and structure of the base of the aortic valve*. American heart journal, 1980. **99**(2): p. 217-224.
11. Tsang, W., et al., *CHANGES IN AORTIC-MITRAL COUPLING IN SEVERE AORTIC STENOSIS*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(14S): p. E2057-E2057.
12. Fojt, R., et al., *Prognostic impact and change of concomitant mitral regurgitation after surgical or transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis*. Journal of Cardiology, 2016. **67**(6): p. 526-530.
13. Iung, B., et al., *Contemporary presentation and management of valvular heart disease: the EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey*. Circulation, 2019. **140**(14): p. 1156-1169.
14. Lindman, B.R., et al., *Calcific aortic stenosis*. Nature reviews Disease primers, 2016. **2**(1): p. 1-28.

15. Coffey, S., B. Cox, and M.J. Williams, *The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(25 Part A): p. 2852-2861.
16. Yadgir, S., et al., *Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017*. Circulation, 2020. **141**(21): p. 1670-1680.
17. Nightingale, A.K. and J.D. Horowitz, *Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk*. Heart, 2005. **91**(11): p. 1389-1393.
18. Masri, A., et al., *Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review*. Heart, 2017. **103**(17): p. 1323-1330.
19. Huntington, K., A.G. Hunter, and K.-L. Chan, *A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve*. Journal of the American College of Cardiology, 1997. **30**(7): p. 1809-1812.
20. Thanassoulis, G., et al., *Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(6): p. 503-512.
21. Schiattarella, G.G. and J.A. Hill, *Inhibition of hypertrophy is a good therapeutic strategy in ventricular pressure overload*. Circulation, 2015. **131**(16): p. 1435-1447.
22. Gonzales, H., et al., *Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes over 5 years after TAVR: an analysis of the PARTNER trials and registries*. Cardiovascular Interventions, 2020. **13**(11): p. 1329-1339.
23. Chau, K.H., et al., *Regression of left ventricular mass after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER trials and registries*. Journal of the American College of Cardiology, 2020. **75**(19): p. 2446-2458.
24. Mahmood, M., et al., *Myocardial perfusion and oxygenation are impaired during stress in severe aortic stenosis and correlate with impaired energetics and subclinical left ventricular dysfunction*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2014. **16**(1): p. 29.
25. Mahmood, M., et al., *Histological evidence for impaired myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2019. **12**(11 Part 1): p. 2276-2278.
26. Papanastasiou, C.A., et al., *The prognostic role of late gadolinium enhancement in aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis*. Cardiovascular Imaging, 2020. **13**(2\_Part\_1): p. 385-392.
27. Loganath, K., et al., *Early intervention in patients with asymptomatic severe aortic stenosis and myocardial fibrosis: the EVOLVED randomized clinical trial*. JAMA, 2024.
28. Gjertsson, P., K. Caidahl, and O. Bech-Hanssen, *Left ventricular diastolic dysfunction late after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis*. The American journal of cardiology, 2005. **96**(5): p. 722-727.

29. Kampaktsis, P.N., et al., *Prognostic importance of diastolic dysfunction in relation to post procedural aortic insufficiency in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2017. **89**(3): p. 445-451.
30. Lancellotti, P., et al., *Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics*. *JAMA cardiology*, 2018. **3**(11): p. 1060-1068.
31. Treibel, T.A., et al., *Multimodality imaging markers of adverse myocardial remodeling in aortic stenosis*. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2019. **12**(8 Part 1): p. 1532-1548.
32. Ratwatte, S., et al., *Prevalence of pulmonary hypertension in aortic stenosis and its influence on outcomes*. *Heart*, 2023. **109**(17): p. 1319-1326.
33. Lindman, B.R., et al., *Risk stratification in patients with pulmonary hypertension undergoing transcatheter aortic valve replacement*. *Heart*, 2015. **101**(20): p. 1656-1664.
34. Testa, L., et al., *Persistence of severe pulmonary hypertension after transcatheter aortic valve replacement: incidence and prognostic impact*. *Cir Cardiovasc Interv*. 2016; **9**: e003563.
35. Mark, A.L., et al., *Abnormal vascular responses to exercise in patients with aortic stenosis*. *The Journal of clinical investigation*, 1973. **52**(5): p. 1138-1146.
36. Das, P., H. Rimington, and J. Chambers, *Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis*. *European heart journal*, 2005. **26**(13): p. 1309-1313.
37. Chieffo, A., et al., *Routine screening of coronary artery disease with computed tomographic coronary angiography in place of invasive coronary angiography in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2015. **8**(7): p. e002025.
38. Baumgartner, H., 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*. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2017. **18**(3): p. 254-275.
39. Wicheantawatchai, A., et al., *Mitral annular calcification in patients with severe aortic stenosis underwent transcatheter aortic valve implantation: prevalence and association with stenosis severity*. *European Heart Journal*, 2023. **44**(Supplement\_2): p. ehad655. 1659.
40. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012. **60**(19): p. 1845-1853.
41. Quere, J.-P., et al., *Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis*. *Circulation*, 2006. **113**(14): p. 1738-1744.

42. Hachicha, Z., et al., *Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival*. *Circulation*, 2007. **115**(22): p. 2856-2864.
43. Saitoh, T., et al., *Comparison of left ventricular outflow geometry and aortic valve area in patients with aortic stenosis by 2-dimensional versus 3-dimensional echocardiography*. *The American journal of cardiology*, 2012. **109**(11): p. 1626-1631.
44. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. *European Journal of Echocardiography*, 2009. **10**(1): p. 1-25.
45. Rusinaru, D., et al., *Relation of dimensionless index to long-term outcome in aortic stenosis with preserved LVEF*. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2015. **8**(7): p. 766-775.
46. Tribouilloy, C., et al., *How should very severe aortic stenosis be defined in asymptomatic individuals?* 2019, Am Heart Assoc. p. e011724.
47. Rusinaru, D., et al., *Left atrial volume and mortality in patients with aortic stenosis*. *Journal of the American Heart Association*, 2017. **6**(11): p. e006615.
48. Zilberszac, R., et al., *Asymptomatic severe aortic stenosis in the elderly*. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2017. **10**(1): p. 43-50.
49. Vollema, E.M., et al., *Association of left ventricular global longitudinal strain with asymptomatic severe aortic stenosis: natural course and prognostic value*. *JAMA cardiology*, 2018. **3**(9): p. 839-847.
50. Magne, J., et al., *Distribution and prognostic significance of left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic significant aortic stenosis: an individual participant data meta-analysis*. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2019. **12**(1): p. 84-92.
51. Tzikas, A., et al., *Left ventricular mass regression one year after transcatheter aortic valve implantation*. *The Annals of thoracic surgery*, 2011. **91**(3): p. 685-691.
52. Vizzardi, E., et al., *Early regression of left ventricular mass associated with diastolic improvement after transcatheter aortic valve implantation*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2012. **25**(10): p. 1091-1098.
53. Imanaka, K., et al., *Impact of postoperative blood pressure control on regression of left ventricular mass following valve replacement for aortic stenosis*. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2005. **27**(6): p. 994-999.
54. El-Zein, R.S., et al., *Diastolic Dysfunction and Health Status Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *Structural Heart*, 2024. **8**(1): p. 100225.
55. Asami, M., et al., *The impact of left ventricular diastolic dysfunction on clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement*. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2018. **11**(6): p. 593-601.

56. Tamm, A.R., et al., *Minimizing paravalvular regurgitation with the novel SAPIEN 3 ultra TAVR prosthesis: a real-world comparison study*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021. **8**: p. 623146.
57. Möllmann, H., et al., *Real-world experience using the ACURATE neo prosthesis: 30-day outcomes of 1,000 patients enrolled in the SAVI TF registry*. *EuroIntervention*, 2018. **13**(15): p. e1764-e1770.
58. Galli, E., et al., *Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis*. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2015. **16**(5): p. 531-538.
59. Cavalcante, J.L., et al., *Right ventricular function and prognosis in patients with low-flow, low-gradient severe aortic stenosis*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2016. **29**(4): p. 325-333.
60. Génèreux, P., et al., *Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage*. *European heart journal*, 2017. **38**(45): p. 3351-3358.
61. Ren, B., et al., *Right ventricular systolic function in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis*. *International journal of cardiology*, 2018. **257**: p. 40-45.
62. Liao, Y.B., et al., *The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and transcatheter aortic valve implantation—a systematic review and meta-analysis*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2016. **87**(S1): p. 570-578.
63. Poch, F., et al., *Changes of right ventricular function after transcatheter aortic valve replacement and association with outcomes*. *Journal of Cardiac Failure*, 2021. **27**(12): p. 1337-1344.
64. Sade, L.E. and W.E. Katz, *Right Ventricle Deserves More Attention in Transcatheter Aortic Valve Replacement Patients*. *Journal of Cardiac Failure*, 2021. **27**(12): p. 1345-1347.
65. Medvedofsky, D., et al., *Association of right ventricular longitudinal strain with mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2020. **33**(4): p. 452-460.
66. Dellino, C., et al., *Right ventricular free wall longitudinal strain (RVFWSL) a new outcome predictor in patients candidate for TAVI*. *European Heart Journal*, 2022. **43**(Supplement\_2): p. ehac544. 016.
67. Lee, C.-Y., et al., *Prognostic value of right ventricular free-wall longitudinal strain in aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis*. *Journal of Cardiology*, 2024. **84**(2): p. 80-85.
68. Jellis, C.L., et al., *Comprehensive echocardiographic evaluation of the right heart in patients with pulmonary vascular diseases: the PVDOMICS experience*. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2022. **23**(7): p. 958-969.

69. Smolarek, D., M. Gruchała, and W. Sobiczewski, *Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach*. *Cardiology journal*, 2017. **24**(5): p. 563-572.
70. Tan, T.C., et al., *Risk prediction in aortic valve replacement: incremental value of the preoperative echocardiogram*. *Journal of the American Heart Association*, 2015. **4**(10): p. e002129.
71. Ito, S., et al., *Impact of right ventricular size and function on survival following transcatheter aortic valve replacement*. *International Journal of Cardiology*, 2016. **221**: p. 269-274.
72. Mitchell, C., et al., *Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2019. **32**(1): p. 1-64.
73. Fadel, B.M., et al., *Spectral Doppler interrogation of the pulmonary veins for the diagnosis of cardiac disorders: a comprehensive review*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2021. **34**(3): p. 223-236.
74. Pitson, D., et al., *Use of pulse transit time as a measure of inspiratory effort in patients with obstructive sleep apnoea*. *European Respiratory Journal*, 1995. **8**(10): p. 1669-1674.
75. Smith, R.P., et al., *Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications*. *Thorax*, 1999. **54**(5): p. 452-457.
76. Prins, K.W., et al., *Pulmonary pulse wave transit time is associated with right ventricular-pulmonary artery coupling in pulmonary arterial hypertension*. *Pulmonary circulation*, 2016. **6**(4): p. 576-585.
77. Büber, I., et al., *Assessment of pulmonary pulse transit time with respect to diastolic and left atrial functions*. *Journal of Cardiovascular Echography*, 2022. **32**(3): p. 160-164.
78. Vachiéry, J.-L., et al., *Pulmonary hypertension due to left heart diseases*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(25S): p. D100-D108.
79. Efe, T.H., et al., *Pulmonary arterial hemodynamic assessment by a novel index in systemic lupus erythematosus patients: pulmonary pulse transit time*. *Anatolian journal of cardiology*, 2017. **18**(3): p. 223.
80. Dogan, M., et al., *Pulmonary arterial hemodynamic assessment by a novel index in systemic sclerosis patients: pulmonary pulse transit time*. *Lung*, 2018. **196**: p. 173-178.
81. Gurbuz, A.S., et al., *Prolonged pulmonary pulse transit time is associated with symptoms in patients with significant mitral stenosis and sinus rhythm*. *Journal of Clinical Ultrasound*, 2020. **48**(1): p. 38-44.
82. Rosenhek, R., et al., *Natural history of very severe aortic stenosis*. *Circulation*, 2010. **121**(1): p. 151-156.

83. Monin, J.-L., et al., *Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics*. *Circulation*, 2003. **108**(3): p. 319-324.
84. Ribeiro, H.B., et al., *Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the TOPAS-TAVI registry*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018. **71**(12): p. 1297-1308.
85. Clavel, M.-A., et al., *Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012. **60**(14): p. 1259-1267.
86. Tribouilloy, C., et al., *Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015. **65**(1): p. 55-66.
87. Kang, D.-H., et al., *Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis*. *New England Journal of Medicine*, 2020. **382**(2): p. 111-119.
88. Génèreux, P., et al., *Transcatheter aortic-valve replacement for asymptomatic severe aortic stenosis*. *New England Journal of Medicine*, 2024.
89. Banovic, M., et al., *Aortic valve replacement versus conservative treatment in asymptomatic severe aortic stenosis: the AVATAR trial*. *Circulation*, 2022. **145**(9): p. 648-658.
90. Richardson, C., et al., *Rationale and design of the early valve replacement in severe asymptomatic aortic stenosis trial*. *American Heart Journal*, 2024. **275**: p. 119-127.
91. Cribier, A., et al., *Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?* *The Lancet*, 1986. **327**(8472): p. 63-67.
92. McKay, R.G. and M.S.A.V.R. Investigators, *The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry: overview of acute hemodynamic results and procedural complications*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1991. **17**(2): p. 485-491.
93. Lieberman, E.B., et al., *Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1995. **26**(6): p. 1522-1528.
94. Kapadia, S., et al., *Outcomes of inoperable symptomatic aortic stenosis patients not undergoing aortic valve replacement: insight into the impact of balloon aortic valvuloplasty from the PARTNER trial (Placement of AoRtic TraNscathetER Valve trial)*. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2015. **8**(2): p. 324-333.
95. Andersen, H.R., L. Knudsen, and J. Hasenkam, *Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs*. *European heart journal*, 1992. **13**(5): p. 704-708.

96. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. *Circulation*, 2002. **106**(24): p. 3006-3008.
97. Cribier, A., et al., *Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. **47**(6): p. 1214-1223.
98. Kodali, S.K., et al., *Early and late (one year) outcomes following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis (from the United States REVIVAL trial)*. *The American journal of cardiology*, 2011. **107**(7): p. 1058-1064.
99. Grube, E., et al., *First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self- expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2005. **66**(4): p. 465-469.
100. Grube, E., et al., *Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second-and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. **50**(1): p. 69-76.
101. Thourani, V.H., et al., *Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients*. *The Annals of thoracic surgery*, 2015. **99**(1): p. 55-61.
102. Makkar, R.R., et al., *Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement*. *New England Journal of Medicine*, 2020. **382**(9): p. 799-809.
103. Mack, M.J., et al., *Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients*. *New England Journal of Medicine*, 2019. **380**(18): p. 1695-1705.
104. Leon, M.B., et al., *Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients*. *New England Journal of Medicine*, 2016. **374**(17): p. 1609-1620.
105. Forrest, J.K., et al., *4-Year outcomes of patients with aortic stenosis in the evolut low risk trial*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2023. **82**(22): p. 2163-2165.
106. Johnston, D.R., et al., *Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants*. *The Annals of thoracic surgery*, 2015. **99**(4): p. 1239-1247.
107. Blackman, D.J., et al., *Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019. **73**(5): p. 537-545.

108. Li, H.D., et al., *Long- Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses in Patients With Bicuspid Versus Tricuspid Aortic Valve*. Journal of the American Heart Association, 2024. **13**(21): p. e035772.
109. Mack, M.J., et al., *Transcatheter aortic-valve replacement in low-risk patients at five years*. New England Journal of Medicine, 2023. **389**(21): p. 1949-1960.
110. Thyregod, H.G.H., et al., *Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial*. European Heart Journal, 2024. **45**(13): p. 1116-1124.
111. Pibarot, P., et al., *Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2020. **76**(16): p. 1830-1843.
112. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. European Journal of Echocardiography, 2016. **17**(12): p. 1321-1360.
113. Badano, L.P., et al., *Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging (vol 19, pg 591, 2018)*. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2018. **19**(7): p. 830-833.
114. Meredith, T., et al., *The influence of transcatheter aortic valve replacement on left atrial mechanics: a systematic review and meta-analysis*. European Heart Journal-Imaging Methods and Practice, 2024. **2**(2): p. qyae026.
115. Parasca, C.A., et al., *Right ventricle to pulmonary artery coupling after transcatheter aortic valve implantation—determinant factors and prognostic impact*. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2023. **10**: p. 1150039.
116. Koifman, E., et al., *Impact of right ventricular function on outcome of severe aortic stenosis patients undergoing transcatheter aortic valve replacement*. American heart journal, 2017. **184**: p. 141-147.
117. Grevious, S.N., et al., *Prognostic Assessment of Right Ventricular Systolic Dysfunction on Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement Short- Term Outcomes: Systematic Review and Meta- Analysis*. Journal of the American Heart Association, 2020. **9**(12): p. e014463.
118. Higuchi, S., et al., *Clinical impact of the right ventricular impairment in patients following transcatheter aortic valve replacement*. Scientific Reports, 2024. **14**(1): p. 1776.
119. Meucci, M.C., et al., *Evolution and prognostic impact of right ventricular–pulmonary artery coupling after transcatheter aortic valve replacement*. Cardiovascular Interventions, 2023. **16**(13): p. 1612-1621.
120. Vizzardì, E., et al., *Right ventricular deformation and right ventricular-arterial coupling in patients with heart failure due to severe aortic stenosis*

- undergoing TAVI: long-term results.* American journal of cardiovascular disease, 2020. **10**(3): p. 150.
121. Nemes, A., G. Rácz, and Á. Kormányos, *Tricuspid Annular Abnormalities in Isolated Left Ventricular Non-compaction—Insights From the Three-dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic MAGYAR-Path Study.* Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022. **9**: p. 694616.
  122. Anwar, A.M., et al., *Assessment of tricuspid valve annulus size, shape and function using real-time three-dimensional echocardiography.* Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2006. **5**(6): p. 683-687.
  123. Sultan, I., et al., *Impact of combined pre and postcapillary pulmonary hypertension on survival after transcatheter aortic valve implantation.* The American Journal of Cardiology, 2020. **131**: p. 60-66.
  124. Schewel, J., et al., *Impact of pulmonary hypertension hemodynamic status on long-term outcome after transcatheter aortic valve replacement.* JACC: Cardiovascular Interventions, 2019. **12**(21): p. 2155-2168.
  125. Miyamoto, J., et al., *Impact of periprocedural pulmonary hypertension on outcomes after transcatheter aortic valve replacement.* Journal of the American College of Cardiology, 2022. **80**(17): p. 1601-1613.
  126. O’Sullivan, C.J., et al., *Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification.* Circulation: Cardiovascular Interventions, 2015. **8**(7): p. e002358.
  127. O’Leary, J.M., et al., *Association of natriuretic peptide levels after transcatheter aortic valve replacement with subsequent clinical outcomes.* JAMA cardiology, 2020. **5**(10): p. 1113-1123.
  128. Saleh, Y., et al., *Agatston Aortic Valve Calcium Score and the Prediction of Transcatheter Aortic Valve Replacement Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Circulation, 2021. **144**(Suppl\_1): p. A14296-A14296.

## 9. EKLER

### 9.1.Etik Kurul Onayı



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi  
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-4497 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği’nde planlanan; Prof. Dr. Adnan Burak AKÇAY’ın sorumlu araştırmacısı olduğu “Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Yapılan Kişilerde Pulmoner Pulse Transit Zamanı (pPTT), Sağ Ventrikül Fonksiyonları, Diyastolik Fonksiyonlar ve Strain Ekokardiyografi Parametrelerinin Değişimlerinin İncelenmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

12/07/2023

İmza  
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT  
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Yapılan Kişilerde Pulmoner Pulse Transit Zamanı (pPTT), Sağ Ventrikül Fonksiyonları, Diyastolik Fonksiyonlar ve Strain Ekokardiyografi Parametrelerinin Değişimlerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Adnan Burak AKÇAY				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji Kliniği				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi				
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-				
	DESTEKLEYİCİ	-				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-				
	<b>ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ</b>	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: <b>Prospektif Çalışma (Dr. Ceren Özdemir AL'ın tezi)</b>						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**  
**Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**  
**İmza:**

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Yapılan Kişilerde Pulmoner Pulse Transit Zamanı (pPTT), Sağ Ventrikül Fonksiyonları, Diyastolik Fonksiyonlar ve Strain Ekokardiyografi Parametrelerinin Değişimlerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-23-4497	Tarih: 12/07/2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**  
**Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**  
**İmza:**

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Yapılan Kişilerde Pulmoner Pulse Transit Zamanı (pPTT), Sağ Ventrikül Fonksiyonları, Diyastolik Fonksiyonlar ve Strain Ekokardiyografi Parametrelerinin Değişimlerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	E	H	E		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mühendis Bilal BECEREN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**  
**Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**  
**İmza:**