



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRANSKATATER AORT KAPAK İMPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA KORONER ARTER LEZYONLARININ UZUN
DÖNEM SONUÇLARININ GERİYE DÖNÜK KARDİYAK
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ - FRAKSİYONEL AKIş REZERVİ
(CT-FFR) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Soner AKSÜYEK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA – 2024



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRANSKATATER AORT KAPAK İMPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA KORONER ARTER LEZYONLARININ UZUN
DÖNEM SONUÇLARININ GERİYE DÖNÜK KARDİYAK
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ - FRAKSİYONEL AKIŞ REZERVİ
(CT-FFR) İLE DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Soner AKSYEK

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Alper KARAKUŞ

2. Tez DanıŐmanı: Uzm. Dr. Fatih KOCA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA – 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AORT KAPAK ANATOMISI	3
2.2. AORT DARLIĞI NEDENLERİ.....	3
2.3. KONJENİTAL AORT DARLIĞI.....	5
2.4. KALSİFİK AORT DARLIĞI.....	6
2.5. ROMATİZMAL AORT DARLIĞI.....	6
2.6. AORT DARLIĞININ KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ	6
2.7. AORT DARLIĞININ TEDAVİSİ	9
2.8. TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU	11
2.9. AORT DARLIĞI VE KORONER ARTER HASTALIĞI	13
2.10. TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU VE PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM	14
2.11. AORT DARLIĞI VE KORONER BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ	15
2.12. KARDİYAK BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ – FRAKSİYONEL AKIŞ REZERVİ	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	17
3.2. ÇALIŞMA DIZAYNI.....	18

3.3. BILGISAYARLI TOMOGRAFI – FRAKSIYONEL AKIŞ REZERVİ ANALIZI	18
3.4. KORONER BILGISAYARLI TOMOGRAFI ANJIYOGRAFI PROTOKOLÜ	19
3.5. TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU PROSEDÜRÜ	19
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
4. BULGULAR	21
4.1. TANISAL YETERLİLİK TESTLERİ	23
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇLAR	29
7. KAYNAKLAR	30

TEŞEKKÜR

Tez hazırlığım sırasında en büyük desteği veren, yardımlarını hiç esirgemeyen, tecrübelerini aktaran, ne zaman ihtiyacım olsa hep yanımda olan Doç. Dr. Alper KARAKUŞ hocam'a

Tezimin hazırlık sürecimin son zamanlarında dahil olan ve ilk andan beri her şekilde yanımda olan emeğini ve yardımlarını esirgemeyen değerli abim Dr. Fatih KOCA'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve beni yetiştiren değerli hocalarım, Prof. Dr. Hasan ARI, Prof. Dr. Tahsin BOZAT, Prof. Dr. Mehmet DEMİR, Doç. Dr. Fahriye VATANSEVER AĞCA, Doç. Dr. Mehmet MELEK, Doç. Dr. Erhan TENEKECİOĞLU, Doç. Dr. Selma ARI, Doç. Dr. Ahmet TÜTÜNCÜ'ye teşekkür ederim.

Gece gündüz beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, birlikte bir aile olmayı ve çalıştığımız hastaneyi bir yuvaya dönüştürmeyi başardıkları için teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm hemşire, sekreter ve kateter laboratuvarı teknisyenlerine teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan değerli ailem Sevgül anneme, Fikri babama ve kardeşim Sim'e teşekkür ederim.

Asistanlık dönemimin başında ailemize giren ve en ufak can sıkıntımı bile onu gördüğümde unutmamı sağlayan minik Heidel'ime, asistanlığımın son döneminde dünyaya gelen güzeller güzeli kızım Rozel'ime hayatımı daha anlamlı kıldığı için teşekkür ederim.

En büyük teşekkürüm sevgili eşime olacaktır. Bu zorlu asistanlık sürecinde beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tüm yorgunluğuma, sıkıntılara katlanan ve bana babalık duygusunu tattıran sevgili eşim Gizem'ime tüm kalbimle teşekkür ederim.

Sevgi ve saygılarımla

Dr. Soner AKSÜYEK

KISALTMALAR

AD Aort Darlığı

ADO Anlık Dalgasızlık Oranı

AV Atriyovenriküler

BT Bilgisayarlı Tomografi

CT-FFR Bilgisayarlı Tomografi – Fraksiyonel Akış Rezervi

EKG Elektrokardiyografi

KAG Koroner Anjiyografi

KAH Koroner Arter Hastalığı

KAO Kantitatif Akım Oranı

LDL-K Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

MI Miyokard İnfarktüsü

NPV Negatif Öngörücülük

PKG Perkütan Koroner Girişim

PPV Pozitif Öngörücülük

TAVI Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu

TF Transfemoral

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Aort Kapak Darlığı Nedenleri	4
Tablo 2. Kalsifik Aort Darlığının Kanıtlanmış Risk Faktörleri.....	6
Tablo 3. Aort Darlığı Ciddiyetinin Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi	7
Tablo 4. Semptomatik Aort Stenozunda Kılavuz Önerileri	10
Tablo 5. Asemptomatik Aort Stenozunda Kılavuz Önerileri	10
Tablo 6. Ciddi Aort Darlığında Girişim Şekli Hakkında Kılavuz Önerileri	11
Tablo 7. Araştırma Popülasyonunun Demografik Özellikleri.....	22
Tablo 8. İşlem Özellikleri.....	23

ŞEKİL LİSTESİ

Resim 1. Başlıca Randomize Çalışmalarda Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Yapılan Hastalardaki Koroner Arter Hastalığı Prevelansı.....	1
Resim 2. Aort Kapak Anatomisi.....	3
Resim 3. Aort Darlığının Tipleri	5
Resim 4. Aort Kapak ve Kök Anatomisinin Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi.....	8
Resim 5. Aort ve İliak Arterlerin Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi ve 3 Boyutlu Rekonstrüksiyonu	9
Resim 6. En Çok Kullanılan Transkateter Aort Kapak Çeşitleri.....	13
Resim 7. Sağ Koronere Artere Ait DEEPVESSEL FFR Bilgisayarlı Tomografi Fraksiyonel Akış Rezervi Analiz Örneği	19
Şekil 1. Çalışmanın Akış Şeması	21

ÖZET

Amaç: Transaortik aort kapak implantasyonu (TAVI) yapılan hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) benzer risk faktörlerine bağlı olarak oldukça yaygındır ve prevalansı %25 ile %80 arasında değişmektedir. TAVI öncesi yüksek riskli hastalarda KAH değerlendirmesi için invazif koroner anjiyografi (KAG) altın standart olarak kabul edilse de, hastaneye yatış gerektirmesi, prosedürel riskler içermesi ve ciddi maliyet oluşturması kısıtlılıklarıdır. TAVI öncesi yapılan koroner bilgisayarlı tomografi (BT) ile kombine edilen bilgisayarlı tomografi – fraksiyonel akış rezervi (CT FFR) yazılımı bahsedilen kısıtlılıkları artırmadan ciddi aort darlığı (AD) hastalarında KAH için daha yüksek tanısal doğruluk sağlayabilir. Bu araştırma tezi özellikli bir hasta grubu olan ve TAVI planlanan ciddi AD hastalarında CT-FFR kullanımının konvansiyonel KAG'e kıyasla tanısal kullanılabilirliğini test etmeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tek merkezli bir fizibilite çalışması olup TAVI yapılan hastaların retrospektif koroner BT anjiyografilerin CT-FFR analizini içermektedir. CT FFR'nin fonksiyonel stenoz ile ilişkisini belirlemedeki tanısal performansı, referans olarak TAVI'den önce yapılan KAG ile değerlendirildi. CT-FFR analizi için derin öğrenme teknolojisini kullanan özel bir yazılım olan DEEPVESSEL FFR'a yüklendi ve <0.81 değeri kritik koroner arter darlığı için eşik değer kabul edildi. CT-FFR'ın tanısal performansı tam vaka analizleri kullanılarak basit bir oran olarak hesaplandı. CT-FFR ile eşleştirilmiş nominal veriler oluşturularak McNemar testi ile karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Ortalama yaş $79,2 \pm 8,4$ yıl olup 21 hasta (%56,7) erkek cinsiyete sahipti. KAG'e göre 14 (%37,8) hastada toplam 21 (%40,3) lezyonda anlamlı KAH mevcuttu. CT-FFR algoritması 37 hastada 52 koroner artere uygulandı. Koroner lezyon bazında CT-FFR'nin tanısal performansının %80,9 oranında duyarlılığa %93,5 oranında özgüllüğe, %90,6 oranında negatif öngörücülüğe ve %85 oranında pozitif öngörücülüğe sahip olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları yorumlandığında CT-FFR'nın Koroner BT anjiyografi ile kombine edildiğinde hem anatomik hem de fonksiyonel veriler sağlayarak AD hastalarında KAH riskini belirlemede CT-FFR ideal tarama testi olabilir.

Anahtar Kelimeler: TAVI, aort darlığı, CT-FFR, KAH



ABSTRACT

Aim: Coronary artery disease (CAD) is very common in patients undergoing transaortic aortic valve implantation (TAVI), depending on similar risk factors, and its prevalence varies between 25% and 80%. Although invasive coronary angiography (CAG) is considered the gold standard for CAD evaluation in high-risk patients before TAVI, its limitations are that it requires hospitalization, involves procedural risks, and creates serious costs. Computed tomography – fractional flow reserve (CT FFR) software combined with coronary computed tomography (CT) performed before TAVI may provide higher diagnostic accuracy for CAD in patients with severe aortic stenosis (AD) without increasing the disadvantages of the mentioned limitations. This research thesis aimed to test the diagnostic usability of using CT-FFR compared to conventional CAG in severe AD patients who are planned to have TAVI, which is a special patient group.

Materials and Methods: This study is a single-center feasibility study and includes CT-FFR analysis of retrospective coronary CT angiograms of patients who underwent TAVI. The diagnostic performance of CT FFR in determining its association with functional stenosis was evaluated with CAG performed before TAVI as a reference. DEEPVESSEL, a special software that uses deep learning technology for CT-FFR analysis, was loaded into FFR, and a value < 0.81 was accepted as the threshold value for critical coronary artery stenosis. The diagnostic performance of CT-FFR was calculated as a simple ratio using complete case analyses. Nominal data paired with CT-FFR were generated and comparison was made with the McNemar test.

Results: The mean age was 79.2 ± 8.4 years and 21 patients (56.7%) were male. According to CAG, significant CAD was present in a total of 21 (40.3%) lesions in 14 (37.8%) patients. The CT-FFR algorithm was applied to 52 coronary arteries in 37 patients. Therefore, the diagnostic performance of CT-FFR on the basis of coronary lesion was found to have a sensitivity of 80.9%, a specificity of 93.5%, a negative prediction of 90.6% and a positive prediction of 85%.

Conclusion: When the results of the study are interpreted, CT-FFR may be the ideal screening test to determine the risk of CAD in AD patients by providing both anatomical and functional data when combined with Coronary CT angiography.

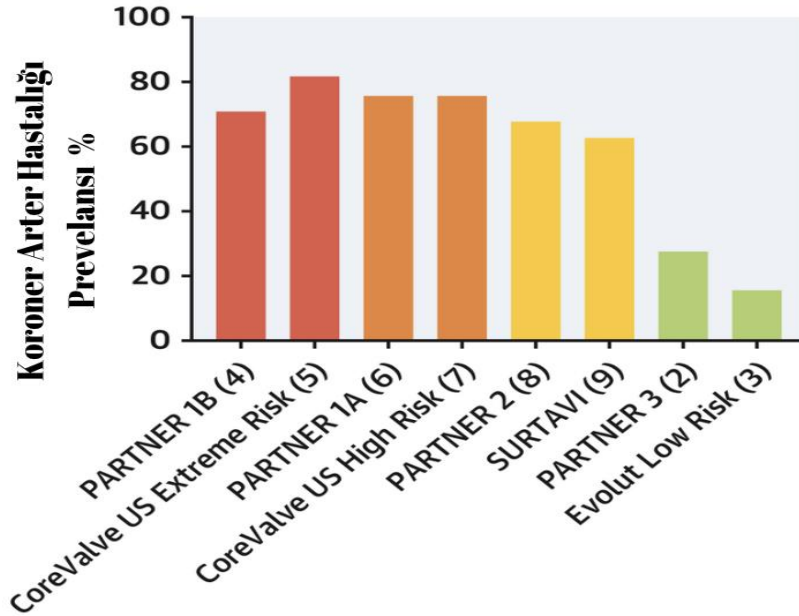
Keywords: TAVI, aortic stenosis, CT-FFR, KAH



1. GİRİŞ VE AMAÇ

2002'deki ilk kullanımından ve klinik kullanım için ilk onayından bu yana on yılı aşkın süredir ameliyat edilemeyen ileri aort kapak darlığının tedavisi için transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) tercih edilmektedir (1). Günümüzde TAVI için endikasyonları artık orta cerrahi risk altındaki hastaları da kapsayacak şekilde genişletilmiştir.

Aort darlığı (AD) hastaların büyük bir bölümünde koroner arter hastalığı (KAH) da bulunur. KAH prevalansı, AD olan tüm hastaların %25 ila %80'si arasında değişmektedir (Resim 1) (2). Bu iki durumun kombinasyonu, cerrahi müdahalelerde önemli komplikasyon risklerini artırır ve bu nedenle detaylı bir ön değerlendirme gerektirir (3). Koroner arter darlığının doğru ve kesin bir şekilde değerlendirilmesi ise tedavi planlaması açısından kritik önem taşımaktadır. Bu bağlamda Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi – Fraksiyonel Akış Rezervi (CT-FFR) yöntemi, girişimsel olmayan bir tanı testi olarak dikkat çekmektedir (4,5).



Resim 1. Başlıca Randomize Çalışmalarda Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Yapılan Hastalardaki Koroner Arter Hastalığı Prevalansı (2).

CT-FFR, koroner arterlerdeki hemodinamik verileri hesaplamak için kullanılan bir görüntüleme teknolojisidir. Bu yöntem, kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografiden elde edilen üç boyutlu görüntüler ve kompleks hesaplamalar yardımıyla koroner arterlerdeki daralmaların fonksiyonel önemini değerlendirmeyi mümkün kılar. CT-FFR, klasik FFR'nin sağladığı fraksiyonel akış rezervi değerlendirmesini non-invaziv olarak gerçekleştirir ve bu sayede hasta için daha az risk içerir (6).

CT-FFR'nin en büyük avantajı, non-invaziv doğasıdır. Konvansiyonel koroner anjiyografiye (KAG) ve invaziv FFR ölçümüne alternatif olarak CT-FFR, hastalara cerrahi veya kateterizasyon gibi riskli işlemler gerektirmeden detaylı hemodinamik bilgi sağlar. Bu, özellikle cerrahi veya TAVI'ye hazırlanan AD'li hastalarda, ek invaziv işlemleri gereksiz kılarak komplikasyon riskini düşürür (7).

CT-FFR teknolojisi, yüksek çözünürlüklü BT taramaları ve gelişmiş yazılım algoritmaları kullanarak koroner arterlerdeki basınç düşüşünü ve akımı simüle eder. Üç boyutlu modeller, koroner arterler boyunca basınç profillerini hesaplamak için kullanılır ve bu datalar sayesinde FFR değeri belirlenir (8).

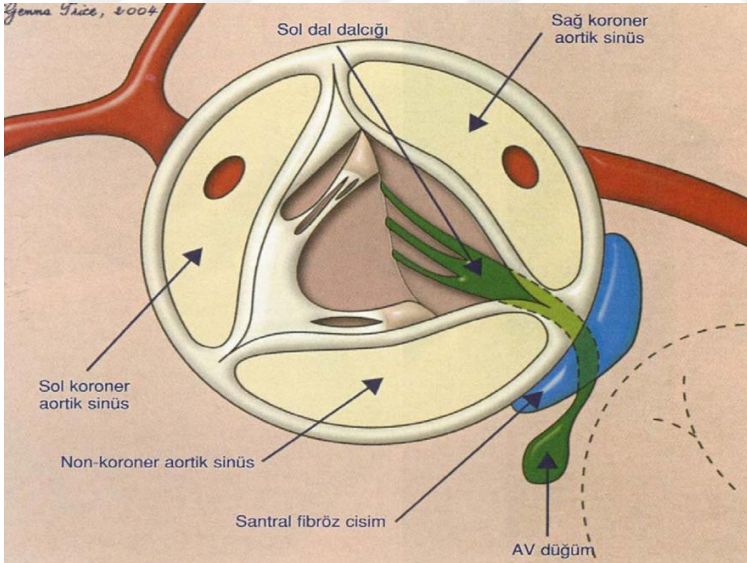
CT-FFR, ileri aort kapak darlığı olan ve KAH'dan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde yeni bir yaklaşımdır. Non-invaziv yapısı, detaylı hemodinamik bilgi sağlaması ve tedavi planlamasında sağladığı avantajlar ile tanı algoritmasında önemli bir teknik olma potansiyeli taşımaktadır.

Bu çalışma, CT-FFR'nin TAVI adayı hastalarda koroner arter darlığının doğru ve kesin bir şekilde değerlendirilmesi için CT-FFR kullanımını ve etkinliğini test etmeyi amaçlamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AORT KAPAK ANATOMİSİ

Aort kapağı, asendan aorta ile sol ventrikül arasında yer alan fibröz ve avasküler bir yapıdır. Aort kapağı üç ana yapıdan oluşur: anülüs, semilunar kapakçıklar ve komissürler. Anülüs, aortik orifisi çevreleyen ve semilunar kapakçıkların tutunduğu fibröz bir halkadır. Aort kapağında üç semilunar kapakçık bulunur: sağ koroner, sol koroner ve non-koroner kapakçıklar. Kapakçıkların birleşim noktalarındaki uzun, tepecikli boşluklar komissür olarak adlandırılır ve toplamda üç komissür bulunur. Sol ile sağ koroner yaprakçıkların birleşim yerinde sol komissür, non-koroner ile sol koroner yaprakçıkların birleşim yerinde sağ komissür ve sağ ile non-koroner yaprakçıkların birleşim yerinde ön komissür bulunur. Aort kapak anatomisi Resim 2’de gösterilmektedir. Normal aort kapak alanı 3-4 cm²’dir (9,10).



Resim 2. Aort Kapak Anatomisi (11).

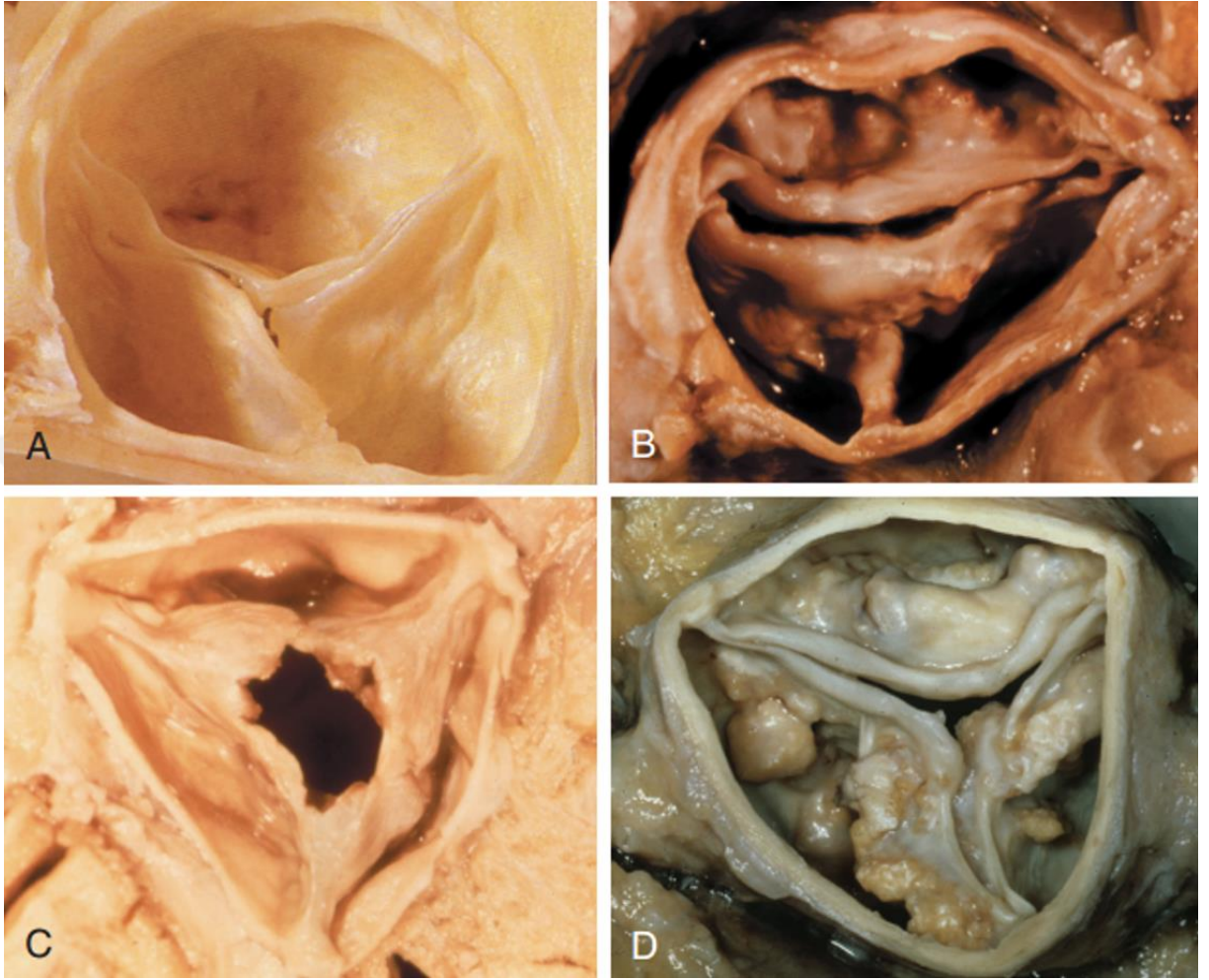
2.2. AORT DARLIĞI NEDENLERİ

Aort darlığı, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun en sık görülen nedenidir. Aort darlığının üç ana nedeni bulunmaktadır: konjenital biküspit kapağın

dejenerasyonu, yaşla birlikte normal triküspit yapıdaki kapakta oluşan kalsifikasyon ve romatizmal hastalıklara bağlı gelişen darlık (12). Aort darlığının nedenleri Tablo 1'de ve tipleri Resim 3'te gösterilmektedir.

Tablo 1. Aort Kapak Darlığı Nedenleri

- Kalsifik Dejenerasyon
- Konjenital
- Romatizmal
- Nadir Sebepler
 - Obstrüksiyona Neden Olan Vejetasyonlar
 - Radyasyon Maruziyeti
 - Kemiğin Paget Hastalığı
 - Homozigot Tip 2 Hiperlipidemi
 - Okronozis (Alkaptonüri)
 - Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematous vb romatolojik hastalıklar



Resim 3. Aort Darlığının Tipleri

A: Normal aort kapak. B: Konjenital biküspit aort darlığı. C: Romatizmal aort darlığı. D: Kalsifik aort darlığı (13).

2.3. KONJENİTAL AORT DARLIĞI

Aort kapağının uniküspit, biküspit veya kuadriküspit yapıda konjenital malformasyonları olabilir. Uniküspit kapaklar 1 yaş altı çocuklardaki en ölümcül valvüler AD nedenidir (14). Biküspit yapıdaki aort kapaklar kommissürlerdeki füzyon nedeniyle çocukluk çağında ciddi darlığa yol açabilir. Biküspit yapıdaki aort kapakta türbülan akıma bağlı kalınlaşma, fibröz ve kalsifikasyona yol açarak erişkin çağda AD nedeni olabilir (15).

2.4. KALSİFİK AORT DARLIĞI

Kalsifik AD, ileri yaşlarda görülen en sık AD sebebidir. Prevelansı, yaşam süresinin artması ve tanı yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle artmaktadır. Fiziopatolojisinde endotelial disfonksiyon, okside lipit birikimi, inflamasyon, apoptoz ve kalsifikasyon ile birlikte ilerleyen ateroskleroz benzeri bir süreç görülmektedir (16). Kalsifik AD için tespit edilen risk faktörleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kalsifik Aort Darlığının Kanıtlanmış Risk Faktörleri

- Erkek cinsiyet
- Hipertansiyon
- Sigara kullanımı
- Diyabet
- Obezite
- Metabolik sendrom
- Hiperlipidemi
- Yüksek lipoprotein(A) düzeyi

2.5. ROMATİZMAL AORT DARLIĞI

Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı azalmakla birlikte gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde AD etyolojisinde romatizmal köken önemli bir yerde bulunmaktadır. Romatizmal AD, akut romatizmal ateş sırasında oluşan pankardit sekeleridir. Aort kapak küspislerinin ve kommissürlerinin füzyonu ile kapak anülüsünün vaskülarizasyonu sonucunda küspislerin serbest kenarlarının retraksiyonuna ve kalınlaşmasına yol açar (17).

2.6. AORT DARLIĞININ KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Klinik prezentasyonu en sık egzersiz sırasında ortaya çıkan nefes darlığı ve halsizlik ile karakterizedir. Bu semptomlara ek olarak anjina, hipotansiyon, bradikardi, baş dönmesi, senkop ve çarpıntı gibi şikayetler de görülebilir. İletim yollarında kalsifikasyona bağlı olarak atriyoventriküler (AV) blok gelişebilir. Hastalığın ileri

evrelerinde kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği ve bunlara bağlı semptomlar gözlenebilir (18).

Fizik muayenede pulsus parvus et tardus, aortik odakta duyulan kreşendo-dekreşendo sistolik üfürüm, S4, S2 paradoksal çiftleşme veya S2'nin tek ses olarak duyulması gibi bulgular tespit edilebilir (18).

Elektrokardiyografi (EKG) bulguları arasında sol ventrikül hipertrofisi kriterleri, sol atriyal dilatasyon bulguları, sol aks deviasyonu ve sol dal bloğu yer alabilir. Aort darlığının ciddiyetine göre AV tam blok veya aritmiler de gözlenebilir (19).

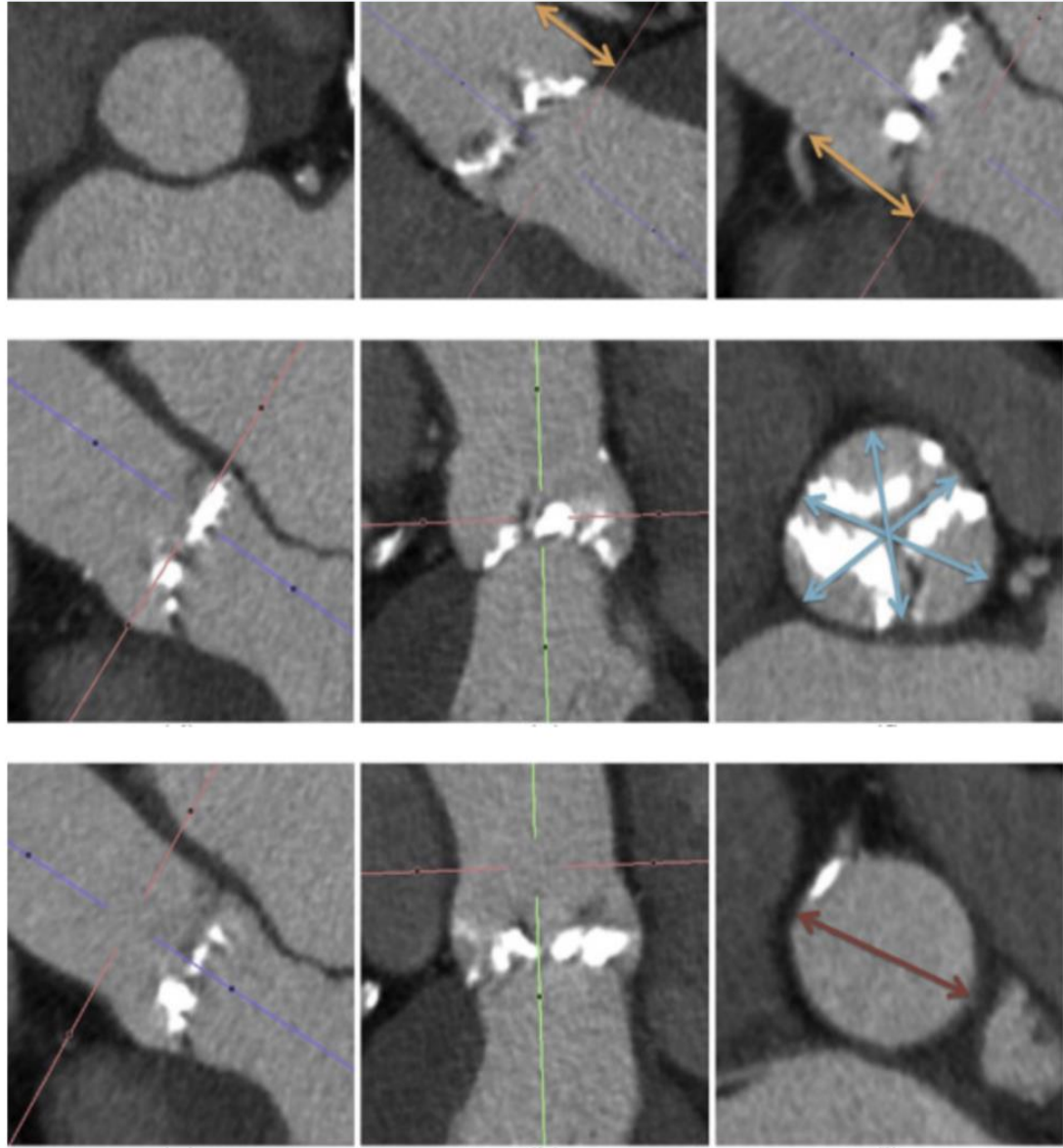
Ekokardiyografi, tanı ve takip için önerilen non-invaziv yöntemdir. Bu yöntemle kapak darlığının ciddiyeti, etyoloji ve eşlik eden komorbid durumlar değerlendirilebilir (20,21). Aort darlığının ekokardiyografik değerlendirilmesi ve derecelendirilmesi Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Aort Darlığı Ciddiyetinin Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

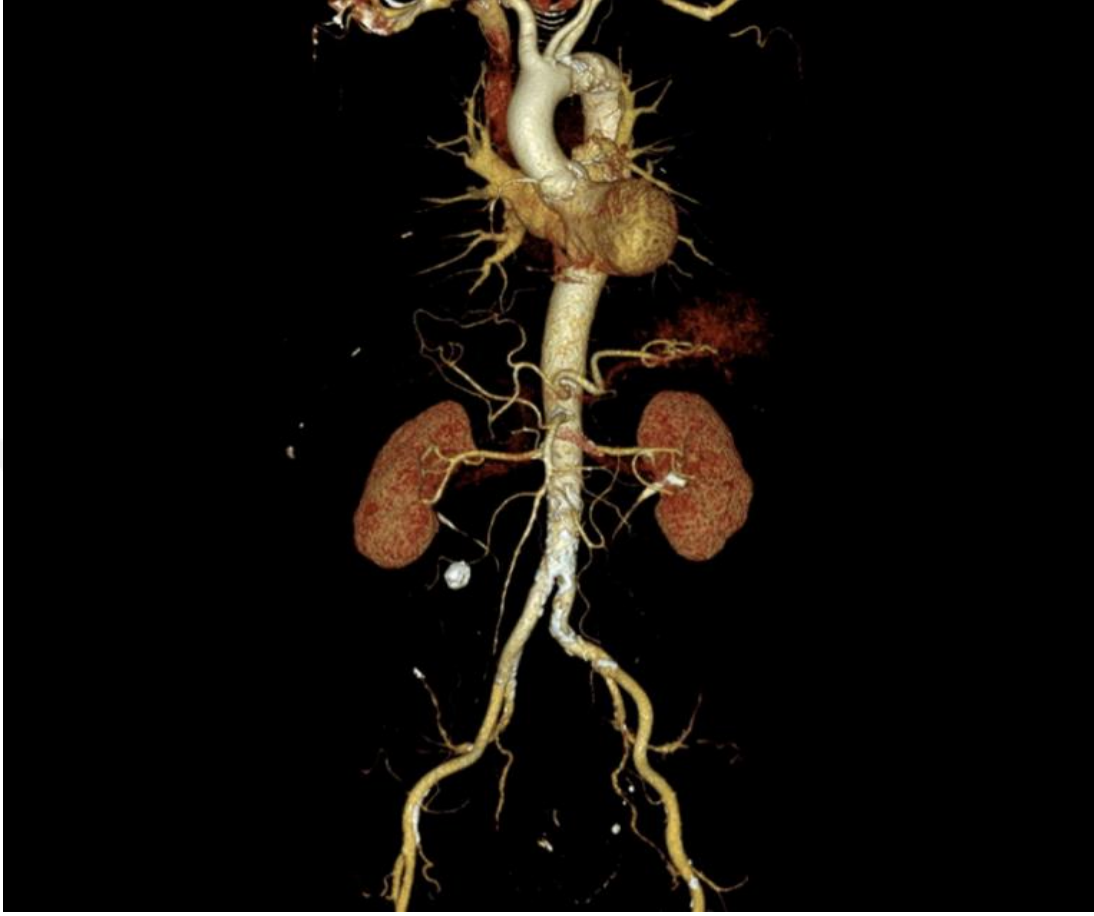
	Aort jet akım hızı, m/sn.	Ortalama gradiyent, mm-Hg	Kapak alanı, cm ²
Normal	< 2.0	<5	3.0 – 4.0 arası
Hafif	<3.0	<25	> 1.5
Orta	3.0 – 4.0 arası	25 – 40 arası	1.0 – 1.5 arası
Ciddi	> 4.0	> 40	< 1.0
Çok ciddi	> 5.0	> 60	< 0.6

Transözefageal ekokardiyografi ile TAVI veya cerrahi aort kapak replasmanı öncesi aortik anülüsü, sol ventrikül çıkış yolunu, aort kökünü eşlik eden diğer kapak patolojilerini daha detaylı değerlendirebilir ancak bu yöntem transtorasik ekokardiyografiye kıyasla invaziv bir işlemdir (22).

Çok kesitli kardiyak BT ile aort kapak ölçümleri, aort kökünün detaylı analizi, kapaktaki kalsifikasyon derecesi ve dağılımı, Sinus Valsalva çapları ve koroner arter ostiyum mesafesi ve diğer ölçümler yapılabilir (23).



Resim 4. Aort Kapak ve Kök Anatomisinin Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi (24).



Resim 5. Aort ve İliak Arterlerin Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi ve 3 Boyutlu Rekonstrüksiyonu (25).

2.7. AORT DARLIĞININ TEDAVİSİ

Aort darlığı kronik ve progresyon gösteren bir hastalıktır. Uzun süre asemptomatik kalabilir ancak semptomlar oluştuğundan sonra sağkalım giderek azalmaktadır. Uzun yıllar tek tedavi seçeneği cerrahi aort kapak replasmanı iken son 2 dekattır cerrahi mortalite riski yüksek ve orta olan hastalara TAVI uygulamasına başlanmıştır. Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6'da AD tedavisinde tedavi seçenekleri kılavuz önerilerine göre özetlenmiştir (26).

Tablo 4. Semptomatik Aort Stenozunda Kılavuz Önerileri (26).

SEMPTOMATİK AORT STENOZU	Sınıf	Düzy
Şiddetli ve yüksek gradientli aort stenozuna (ortalama gradient > 40 mm Hg, tepe hızı > 4.0 m/s ve aort kapak alanı < 1.0 cm ²) sahip semptomatik hastalara girişim önerilir.	I	B
Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu (<%50) düşük akım (SVi <35 ml/m ²) düşük gradient (<40 mm Hg) aort stenozu olan ve kontraktıl rezervi olan semptomatik hastalara girişim önerilir.	I	B
Normal ejeksiyon fraksiyonlu düşük akım düşük gradientli aort stenozlu semptomatik hastalara, aort stenozunun ciddi olduğu komfirme etikten sonra girişim düşünölmelidir	IIa	C
Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu düşük akım düşük gradient aort stenozu olup kontraktıl rezervi olmayan semptomatik hastalara kardiyak bilgisayarlı tomografide hesaplanan kalsiyum skoru ciddi aort darlığını doğruluyorsa müdahale düşünölmelidir.	IIa	C
Ciddi komorbiditelere sahip hastaların hayat kalitesini iyileştirmeyecekse veya beklenen yaşam süresini 1 yıldan fazla uzatmayacaksa girişim önerilmemektedir.	III	C

Tablo 5. Asemptomatik Aort Stenozunda Kılavuz Önerileri (26).

ASEMPTOMATİK AORT STENOZU	Sınıf	Düzy
Başka bir sebebe bağılı olmayan sistolik sol ventrikül disfonksiyonu (LVEF <%50) ve ciddi aort stenozu olan asemptomatik hastaya girişim önerilmektedir.	I	B
Ciddi aort darlığı olan ve egzersiz testinde kanıtlanabilir semptomları olan asemptomatik hastalara girişim önerilmektedir.	I	C
Başka bir sebebe bağılı olmayan sistolik sol ventrikül disfonksiyonu (LVEF < %55) ve ciddi aort stenozu olan asemptomatik hastaya girişim düşünölmelidir.	IIa	B
Egzersiz testi sırasında tansiyonda 20 mmHg'den fazla düşüş olan asemptomatik ciddi aort stenozu hastalarda girişim düşünölmelidir.	IIa	C
Asemptomatik hastalarda girişim, LVEF> %55 ve egzersiz testi normal olanlarda, prosedürel risk düşükse ve aşağıdaki durumlardan biri mevcutsa düşünölmelidir: Çok ciddi aort darlığı (ortalama gradient > 60 mmHg veya Vmax > 5 m/sn) Ciddi kapak kalsifikasyonu (ideal olarak kardiyak BT ile değerlendirilecek) ve Vmax progresyonunun 0,3 m/sn/yıl'dan fazla artışı Altta yatan başka bir neden olmaksızın tekrarlanan ölçümlerde ciddi derecede yükselmiş BNP düzeyleri (cinsiyete ve yaşa göre normal aralığın 3 katı)	IIa	B

Tablo 6. Ciddi Aort Darlığında Girişim Şekli Hakkında Kılavuz Önerileri (26).

CİDDİ AORT DARLIĞINDA GİRİŞİM ŞEKLİ	Sınıf	Düzy
Aort kapak müdahaleleri aktif girişimsel kardiyolog ve kalp damar cerrahının bulunduğu kalp takımına sahip merkezlerde yapılmalıdır.	I	C
Cerrahi ve transkateter girişim arasındaki seçim; riskler ve faydalar dikkate alınarak, klinik ve anatomik özellikler ile kalp takımının prosedürel faktörlerine dayandırılmalıdır. Kalp takımının önerisi, hastaya bilgi verilerek hasta ile birlikte tartışılmalıdır.	I	C
Cerrahi AVR, daha genç ve cerrahi için düşük risk grubunda olan hastalarda (<75 yaş ve STS PROM/EuroSCORE II <%4) veya opere edilebilir durumda olup transfemoral TAVI için uygun olmayan hastalarda önerilmektedir.	I	B
TAVI, 75 yaş üstü hastalarda, yüksek riskli hastalarda (STS PROM/EuroSCORE II > %8) veya cerrahiye uygun olmayan hastalarda önerilmektedir.	I	A
Bunların dışında kalan hastalarda, cerrahi AVR ve TAVI arasında seçim yapılırken hastanın klinik, anatomik ve prosedürel özellikleri dikkate alınmalıdır.	I	B
Non-transfemoral TAVI, cerrahi AVR ve transfemoral TAVI için uygun olmayan hastalarda değerlendirilebilir.	Iİb	C













2.8. TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU

TAVI, ciddi AD olan hastalarda perkütan yolla uygulanan biyoprotez aort kapak implantasyon yöntemidir. Başlangıçta inoperabl kabul edilen hastalarda kullanılan bu yöntem, günümüzde daha yaygın bir uygulama alanı bulmuştur. İlk TAVI, 2002 yılında Cribier ve çalışma arkadaşları tarafından 57 yaşında, ciddi AD ve kalp yetersizliği olan kardiyojenik şokta bir erkek hastaya balon expandible bir kapak kullanılarak gerçekleştirilmiştir (1).

Günümüzde en sık tercih edilen yöntem retrograd transfemoral (TF) tekniktir, ancak transsubklaviyen, transaksiller ve transaortik gibi alternatif yaklaşımlar da mevcuttur. Retrograd TF, yaygın olarak uygulanan bir tekniktir ve işlem öncesinde çok kesitli BT veya konvansiyonel koroner anjiyografi (KAG) ile hastanın koroner ve

periferik arteriyel sisteminin değerlendirilmesi gerekmektedir. TF yaklaşımı için minimum ilio-femoral arter çapının > 6 mm olması gerekmektedir. Kateter, femoral arterden girilerek sırasıyla iliak arter, abdominal aorta, desendan aorta ve arkus aorta boyunca ilerletilir ve aort kapağa ulaşılır. Torasik veya abdominal aortada darlık, belirgin tortuozite veya anevrizma varlığında alternatif yöntemler tercih edilmelidir. Antegrad transapikal yöntemde ise sol ventrikül apeksine ponksiyon yapılarak küçük bir torakotomi ile aort kapak antegrad yolla yerleştirilir. Bu yaklaşım, periferik arter hastalığı, porselen aorta ve artmış inme riski olan hastalarda düşünülebilir (27,28).

TAVI işlemi sırasında kullanılan kapak platformları arasında self-expandable ve balon-expandable kapaklar bulunmaktadır. İlk self-expandable kapak, CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) platformu olarak geliştirilmiştir. Daha sonra Portico (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) ve Accurate Neo (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) kapakları üretilmiş olup, her bir kapağın birbirine göre belirli üstünlükleri bulunmaktadır. TAVI işleminin gelişimine öncülük eden ve yeni nesil kapakların hızla kullanıma girmesini sağlayan balon-expandable kapaklar ise SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) ailesidir. Diğer bir yeni nesil balon-expandable TAVI kapağı ise Myval THV (Meril Life Sciences Pvt. Ltd., Vapi, Gujarat, Hindistan) olarak bilinmektedir (29). Klinik pratikte en çok tercih edilen kapak platformları Resim 6'da gösterilmiştir (30).

	Balloon - Expandable				Mechanically - Expandable		
	SAPIEN	SAPIEN XT	SAPIEN 3	Myval	Lotus		
							
Kapak boyutu (mm)	23, 26	20, 23, 26, 29	20, 23, 26, 29	20, 23, 26, 29	23, 25, 27		
Sheat ve erişim yolu	22 Fr - TF, TA	18 Fr - TF, TA	14 Fr - TF, TA	14 Fr - TF	18 Fr - TF		
Pozisyonu ayarlanabilir	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet		
Geri alınabilir	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet		
	Self - Expanding						
	CoreValve	CoreValve Evolut R	Portico	Engager	Jena Valve	Centera	Acurate Neo
							
Kapak boyutu (mm)	26, 29, 31	23, 26, 29, 31	23, 25	23, 26	23, 25, 27	23, 26, 29	23, 25, 27
Sheat ve erişim yolu	18 Fr - TF, TS	14 Fr - TF, TS	18 Fr - TF	30 Fr - TA	32 Fr - TA	14 Fr - TF	18 Fr - TF
Pozisyonu ayarlanabilir	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır
Geri alınabilir	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

Resim 6. En Çok Kullanılan Transkateter Aort Kapak Çeşitleri (30).

2.9. AORT DARLIĞI VE KORONER ARTER HASTALIĞI

Koronar arter hastalığı (KAH), ciddi aort darlığı (AD) olan hastalarda sıkça görülen bir durumdur ve bu iki hastalık benzer risk faktörleri taşır. Yaş ilerledikçe, KAH'nın prevalansı %25 ila %80 arasında değişmektedir (2). Kalsifik aort darlığı, lipid birikimi, inflamasyon ve kalsifikasyon süreçlerini içeren aktif bir hastalık sürecidir ve bu süreç, ateroskleroz ile benzer fizyopatolojik özellikler gösterir (31). İmmünohistokimyasal analizler, erken evre aort darlığı ile ateroskleroz arasında önemli benzerlikler olduğunu göstermektedir (32). Bu benzerlikler arasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, lipoprotein birikimi ve kalsiyum depolanması yer almaktadır. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon öyküsü ve yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyeleri gibi aterosklerotik risk faktörlerinin hem aort darlığı hem de koroner arter hastalığı gelişiminde ortak rol oynadığı bilinmektedir (32,33).

Aort darlığında anjina pektoris varlığı, koroner arter hastalığı tanısını koymada düşük pozitif prediktif değere sahiptir. Tipik anjinal semptomları olan aort darlığı olan hastaların % 50'sinden azında ciddi koroner arter hastalığı saptanmaktadır (34). Aort darlığı olan hastalarda miyokart iskemisi, kronik art yük artışı, duvar gerilimi artışı, duvar kalınlığı ve sol ventrikül hipertrofisine bağlı olarak koroner mikro dolaşım bozukluğu gelişebilir.

Aort darlığı olan yetişkinlerde eşlik eden koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde egzersiz testinin güvenilirliği düşüktür. Bazal EKG anormallikleri, sol ventrikül hipertrofisi ve azalmış koroner akım rezervi bu durumun başlıca nedenleridir. Egzersiz sırasında ST segment depresyonu asemptomatik aort darlığı olan hastaların % 80'inde görülebilir, ancak prognostik önemi bulunmamaktadır (35). Aort darlığı olan hastalarda miyokart perfüzyon sintigrafisi, koroner arter darlığının tespitinde kullanılabilir ancak miyokart hipertrofisine bağlı yanlış pozitif sonuçlar testin özgüllüğünü azaltabilir (36).

Günümüzde aort darlığı olan hastalarda koroner arter hastalığının varlığını görüntülemek için 3 boyutlu koroner BT veya konvansiyonel anjiyografi kullanılmaktadır.

2.10. TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU VE PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM

Transkateter aort kapak implantasyonu uygulanacak hastaların yaklaşık 3/4'nde KAH olması sebebiyle önemli bir kısmı perkütan koroner girişim (PKG) adayı olarak görülmektedir. Revaskülarizasyon gerektiren KAH'lı TAVI adaylarında PKG, TAVI'den önce, TAVI ile birlikte tek aşamalı veya TAVI'den sonra yapılabilir. Bu 3 yaklaşımın da kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. En uygun revaskülarizasyon stratejisini belirlemek için şu anda yeterli veri bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda ciddi KAH'nın tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı derecede artışa neden olduğu saptanmıştır.

2.11. AORT DARLIğI VE KORONER BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ

Aort darlığı hastalarının tedavisini planlamadan önce kardiyak BT önemli bir rol oynar. BT, anatomik yapılar, yaklaşık kapak boyutu, optimal giriş yeri ve potansiyel komplikasyonlar hakkında bilgiler vermektedir. Yüksek çözünürlüklü 3D BT, aortik kökü, anülüsü ve etrafındaki yapıları, kalsifikasyonları, leafletlerin morfolojik yapılarını, çıkış yolunun anatomisini ve anülüsün detaylı bir şekilde değerlendirilmesini ve oluşacak komplikasyonları minime indirgenmesini sağlamaktadır. Yine TF mi? ya da alternatif başka yöntemlerle mi? giriş yapılıp yapılmayacağına BT ile karar verilmektedir. BT ile yapılacak işlemlerden önce koroner anatomi değerlendirilmekte, koroner arterlere olan mesafe ve KAH olup olmadığı ortaya konmaktadır (23,25).

Görüntüleme protokolünde EKG gated-BT ile tarama yapılması hareket artefaktlarını minimize etmektedir. Daha temiz ve değerlendirilmesi uygun imajlar yakalanmaktadır. İyot bazlı kontrast ajanlar kullanılmaktadır. Kontrast verilme süresi, hızı optimum görüntüyü sağlamakta önemlidir. İnce kesit (0.5-1.0 mm) görüntüleme yapılarak anatomik yapıları ve yapılacak ölçümleri daha yüksek çözünürlükte değerlendirileceği için daha doğru sonuçlar elde edilecektir. Daha sonra uygun yazılım ile görüntüler 3D rekonstrükte edilip ölçümler ve yapılacak işlemlerin planlanması yapılmaktadır.

BT'nin non-invaziv olması, anatomik yapılar hakkında yüksek çözünürlük sağlanması ve uygun yazılımlar ile yapılacak işlemlerin öncesinde çeşitli ölçümler yapılabilmesi günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır. Öte yandan radyasyon maruziyeti, kontrast ilişkili nefropati gelişme riski ve maliyeti dezavantajlar olarak görülebilmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalara bakıldığında yapılacak invaziv işlemler öncesi çekilecek BT'nin hastaya fayda sağladığını ve komplikasyonları minime indirdiği göstermektedir.

2.12. KARDİYAK BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ – FRAKSİYONEL AKIŞ REZERVİ

Koroner arter hastalığının tanısında kullanılan yöntemlerden biri olan Koroner BT anjiyografi, anatomik değerlendirme sağlar, ancak hemodinamik bilgi vermez. Konvansiyonel FFR hemodinamik olarak anlamlı koroner darlıkları belirlerken, CT-FFR bu iki yöntemin avantajlarını birleştirir. CT-FFR, Koroner BT anjiyografi verilerinden sanal FFR hesaplanmasıdır ve non-invaziv olarak koroner arterlerin hemodinamik değerlendirmesini sağlar. Bu teknoloji, invaziv FFR ölçümlerine alternatif olarak geliştirilmiştir ve hastanın anatomik ve fonksiyonel değerlendirmesini aynı anda yapar (4).

CT-FFR, koroner BT anjiyografi görüntülerinin işlenmesiyle elde edilir. BT görüntülerinden elde edilen geometrik bilgiler ve kanın fiziksel özelliklerine dayanarak hesaplamalar yapılır. Koroner BT imajları yüksek çözünürlükte elde edilir ve 3D rekonstrüksiyon yapılır. Daha sonra kompleks matematiksel modeller kullanılarak koroner arterlerdeki basınç düşüşleri ve akış hızları hesaplanır ve elde edilen verilerle sanal FFR hesaplanarak, koroner arterlerin hemodinamik durumu değerlendirilir. Cut-off değeri konvansiyonel FFR gibi 0,80 olarak belirlenmiştir. 0.80'nin altı kritik, üstündeki değerler non kritik olarak değerlendirilmektedir (7,37,38).

Günümüzde yapılan birçok çalışma ile etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir yöntem olan CT-FFR, non invaziv olması ve konvansiyonel FFR ile karşılaştırıldığında yüksek doğruluk sonuçlarına sahip olması avantajlarıdır. Kontrast madde kullanımı, radyasyon maruziyeti ve FFR değerini hesaplamak için kullanılan yazılım bu yöntemin kısıtlılıklarıdır.

TAVI öncesi yapılan koroner BT ile kombine edilen CT-FFR yazılımı bahsedilen kısıtlılıklardaki dezavantajları artırmadan ciddi AD hastalarında KAH için daha yüksek tanısal doğruluk sağlayabilir. Bu araştırma tezi özellikli bir hasta grubu olan TAVI planlanan ciddi AD hastalarında CT-FFR kullanımının konvansiyonel KAG'e kıyasla tanısal kullanılabilirliğini ve kısa dönem koroner sonuçlarla ilişkisini araştırmayı amaçlamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 29.11.2023 tarih ve 2011-KAEK- 25 2023/11-15 karar numaralı onayı ve protokole uyan tüm hastaların Helsinki Bildirgesi'ne göre bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra başlatıldı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Dahil edilme kriterleri;

- Ciddi AD tanısı konan hastalar
- Cerrahi aort kapak replasmanı için yüksek riskli hastalar
- TAVI planlanan ve işlem öncesi Koroner BT ve konvansiyonel KAG yapılmış hastalar
- TAVI planlanan ve konvansiyonel KAG yapılmış hastalar, görsel tahminle çapı %30 ile %90 arasında darlık oluşturan lezyona sahip hastalar

Ciddi AD tanısı, kapak alanı ($<1,0 \text{ cm}^2$; endeksli kapak alanı $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ vücut yüzey alanı) veya akış basıncı parametreleri (ortalama gradyan $>40 \text{ mmHg}$, maksimum jet hızı $>4,0 \text{ m/s}$ ve hız) kullanılarak transtorasik ekokardiyografi ile konuldu.

Analize dahil edilmeme kriterleri;

- Sol ana veya sağ koroner arterdeki ostiyal darlık lezyonları olan hastalar,
- Cerrahi greft damar lezyonları olan hastalar,
- Kronik total lezyonu olan hastalar,
- Ciddi yaygın lezyonu olan hastalar,
- Stent içi restenozu olan hastalar,
- Hedef damarda miyokard bridge bulunan hastalar,
- Zayıf anjiyografi görüntü kalitesine sahip hastalar,
- Optimal 3 boyut rekonstrüksiyonunu sınırlayan şiddetli kıvrımlı damar yapısına sahip hastalar

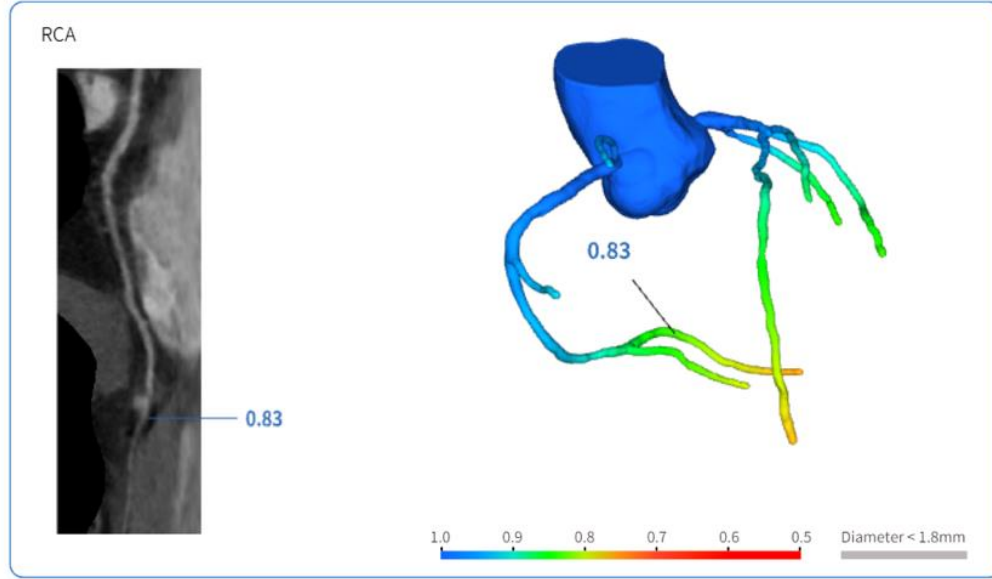
3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışma tek merkezli bir fizibilite çalışması olup hastane veri tabanı kullanarak 2016 ve 2023 yılları arasında TAVI yapılan ve araştırma protokolüne uygun tüm ardışık hastaların retrospektif koroner BT anjiyografilerin CT-FFR analizini içermektedir. CT FFR'nin fonksiyonel stenoz ile ilişkisini belirlemedeki tanısal performansı, referans olarak TAVI'den önce yapılan KAG ile değerlendirildi.

Taburcu olduktan sonraki 30 gün içerisindeki, majör olumsuz kardiyovasküler olaylar (ölüm, miyokard enfarktüsü, felç, konjestif kalp yetmezliği) ve hedef damar revaskülarizasyonu klinik sonlanım olarak kabul edildi.

3.3. BİLGISAYARLI TOMOGRAFİ – FRAKSIYONEL AKIŞ REZERVİ ANALİZİ

TAVI öncesi gerçekleştirilen BT görüntüleme verileri CT-FFR analizi için derin öğrenme teknolojisini kullanan özel bir yazılım olan DEEPVESSEL FFR'a (<https://www.keyamedical.com/deepvessel-ffr-2022-china>) yüklendi. Yazılım, koroner arterlerin üç boyutlu modellerini oluşturarak elastodinamik modellemeyi ve sıvı akışı hesaplamaları içerecek şekilde hemodinamik verileri simüle etti. Simülasyon sonuçları koroner arterlerin FFR değerlerini bir milimetre aralıklarla sağladı (resim 7). < 0.81 değeri daha önce yayınlanan çalışmaların ışığında kritik koroner arter darlığı için eşik değer kabul edildi (5,39). CT FFR değerlendirmesi, hem AD değerlerinden hem de koroner revaskülarizasyonla ilgili klinik kararlardan habersiz, sertifikalı analistler tarafından gerçekleştirildi. CT FFR'nin fonksiyonel stenoz ile ilişkisini belirlemedeki tanısal performansı, referans olarak TAVI'den önce yapılan KAG ile değerlendirildi.



Resim 7. Sağ Koronere Artere Ait DEEPVESSEL FFR Bilgisayarlı Tomografi Fraksiyonel Akış Rezervi Analiz Örneği

3.4. KORONER BILGISAYARLI TOMOGRAFI ANJIYOGRAFI PROTOKOLÜ

Görüntü alımı, 128-kesitli (GE Revolution EVO; GE Healthcare, Milwaukee, WI) BT ile ağırlıklı olarak ileriye dönük EKG-triggered (retrospektif gated) protokolu kullanılarak gerçekleştirildi. Düzensiz veya hızlanmış kalp ritmi olan hastalarda beta bloker uygulandı. Rutin nitrogliserin uygulanmadı. Kontrast infüzyonundan önce kontrastsız tarama yapıldı. İntravenöz kontrast madde (Visipaque, GE Healthcare, Londra, Birleşik Krallık) salin takip cihazı ile infüze edildi. CT-FFR ve KAH değerlendirmesi, hem AD değerlerinden hem de koroner revaskülarizasyonla ilgili klinik kararlardan habersiz, sertifikalı analistler tarafından gerçekleştirildi.

3.5. TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU PROSEDÜRÜ

Tüm hastalara TF arter yoluyla lokal anestezi ve derin sedasyon kullanılarak TAVI uygulandı. Kullanılan platform türleri Myval THV (Meril Life Sciences Pvt. Ltd., Vapi, Gujarat, Hindistan), Medtronic Evolut R (Medtronic, Minneapolis, MN,

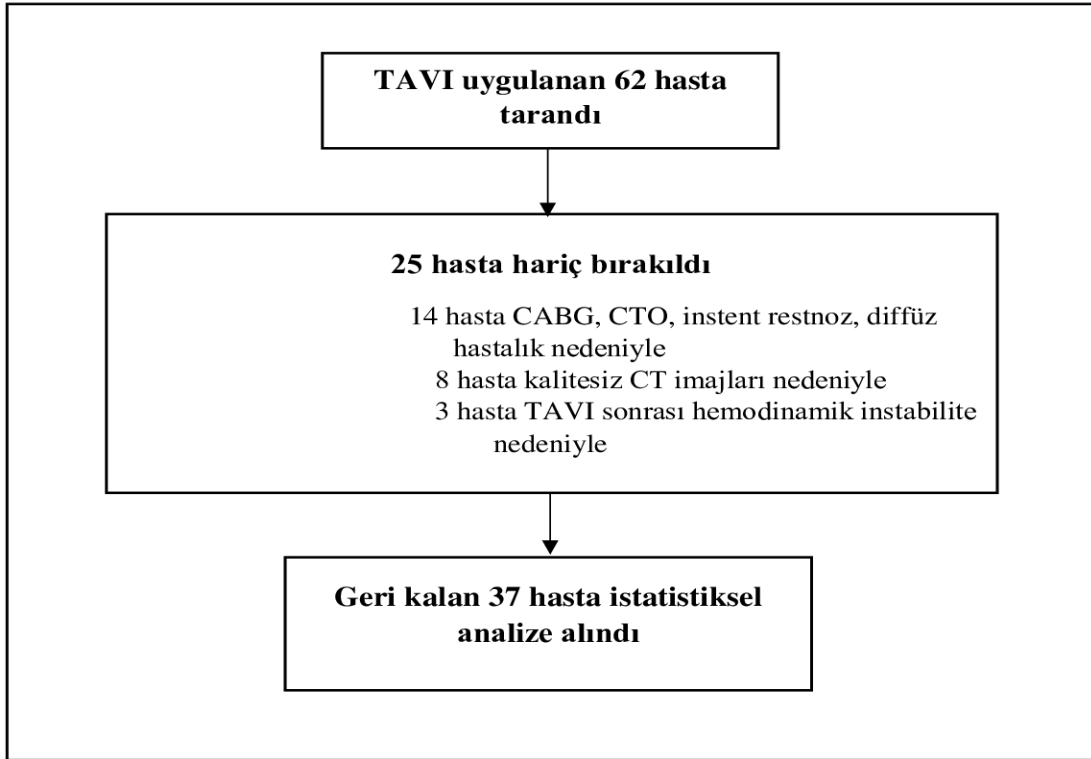
USA), Portico (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) ve Accurate neo (2) (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) idi. Platform seçimi TAVI takımının seçimine bırakıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada sürekli değişkenler ortalama \pm standard sapma olarak, kategorik değişkenler ise toplam ve yüzde olarak ifade edilmiştir. CT-FFR'nın tanısal performansı, duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörücülük (PPV), negatif öngörücülük (NPV) ve tanı doğruluğu (her bir koroner arter için gerçek pozitiflerin ve gerçek negatiflerin oranı) tam vaka analizleri kullanılarak %95 Güven aralığında ile basit bir oran olarak hesaplandı. CT-FFR ile eşleştirilmiş nominal veriler oluşturularak (FFR>0.80=anamlı KAH yok kabul edildi) McNemar testi ile karşılaştırma yapıldı. Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS yazılımı sürüm 26 kullanılarak yapıldı. P (< 0.05) istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Haziran 2016 ile Haziran 2023 tarihleri arasında şiddetli AD ve eşlik eden KAH tanısı alan ardışık tüm hastalar tarandı. EKG triggerred Gated Koroner BT anjiyografisi olan ve TAVI uygulanan 62 hasta incelendi. 3 hasta kapak implantasyonundan sonra gelişen hemodinamik instabilite, 14 hasta eşlik eden CABG greft lezyonu, kronik total lezyon, instent restenoz ve diffuz hastalık, 8 hasta BT görüntü kalitesinin yetersizliği nedeniyle CT-FFR analizine dahil edilmedi.; bu nedenle toplam 37 hastada TAVI koroner anjiyografi ve retrospektif CT-FFR analizi ile fonksiyonel değerlendirme tamamlandı. Çalışmanın akış şeması şekil... da gösterilmektedir.



Şekil 1. Çalışmanın Akış Şeması

TAVI: Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu, CABG: Koroner Arter Bypass Greftleme, CTO: Kronik Total Oklüzyon, CT: Bilgisayarlı Tomografi.

Genel hasta grubunun temel ve anjiyografik özellikleri Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Araştırma Popülasyonunun Demografik Özellikleri

Erkek cinsiyet	21 (56,7)
Yaş, y	79,2 ± 8,4
VKI, kg/m ²	26,2 ± 4,7
GFH, mL/m	58,9 ± 23,2
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon	49,7 ± 26,5
EuroSCORE II	9,1 ± 3,7
KAH risk faktörleri	
Aktif sigara kullanımı	20 (54)
Hipertansiyon	25 (67,5)
Hiperlipidemi	10 (27)
Diabetes mellitus	15 (40,5)
Anjiyografik özellikler	
Anlamli lezyon sayısı	14 (37,8)
Lezyon uzunluğu, mm	23 (8,4)
Referans çap, mm	29 (9,4)
Ortalama darlık oranı %	45 (11,3)

Değerler n (%) veya ortalama ± SS. VKI = vücut kitle indeksi; GFH = glomerüler filtrasyon hızı; KAH = koroner arter hastalığı.

Özetle, ortalama yaş $79,2 \pm 8,4$ yıl olup 21 hasta (%56,7) erkek cinsiyete sahipti. KAG'e göre 14 (%37,8) hastada toplam 21 (%40,3) lezyonda anlamlı KAH mevcuttu. İşlem özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. İşlem Özellikleri

Anlamlı koroner lezyon (KAG) (n=21)	
LAD	9 (42,8)
LCx	7 (33,3)
RCA	5 (23,8)
CT-FFR değeri (ortalama)	$0,86 \pm 0,11$
CT-FFR değeri (<0.81)	20 (38,4)
Anlamlı koroner lezyon (CT-FFR) (n=20)	
LAD	9 (42,8)
LCx	5 (28,5)
RCA	6 (28,5)

Değerler n (%) veya ortalama \pm SS. KAG= Koroner anjiyografi; LAD=Sol ön inen arter; LCx=Sol circumflex arter; RCA=Sağ koroner arter; CT-FFR=Bilgisayarlı tomografi – fraksiyonel akış rezervi.

4.1. TANISAL YETERLİLİK TESTLERİ

CT-FFR algoritması 37 hastada 52 koroner artere uygulandı. CT-FFR analizleri KAG ile kıyaslandığında 17 gerçek pozitif damar, 29 gerçek negatif, 3 yanlış pozitif ve 3 yanlış negatif ile sonuçlandı. Dolayısıyla koroner lezyon bazında CT-FFR'nın tanısal performansının %80,9 oranında duyarlılığa %93,5 oranında özgüllüğe, %90,6 oranında negatif öngörücülüğe (NPV) ve %85 oranında pozitif öngörücülüğe (PPV) sahip olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Mevcut araştırma tezi, TAVI öncesi KAH değerlendirilmesinde CT-FFR'nın tanısal performansı ve klinik etkisini değerlendirmiştir. Bu araştırma kohortunda konvansiyonel KAG ile kıyaslandığında CT-FFR'nın %80,9 oranında duyarlılığa %93,5 oranında özgüllüğe, %90,6 oranında negatif öngörücülüğe (NPV) ve %85 oranında pozitif öngörücülüğe (PPV) sahip olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonuçları yorumlandığında CT-FFR'nin Koroner BT anjiyografi veya konvansiyonel KAG ile kombine edildiğinde hem anatomik hem de fonksiyonel veriler sağlayarak AD hastalarında KAH riskinin daha iyi sınıflandırmasına yardımcı olduğu ve bu entegre yaklaşımın daha bireyselleştirilmiş tedavi algoritmaları sağlayabileceği görülmüştür.

Her ne kadar TAVI öncesi yüksek riskli hastalarda KAH değerlendirmesi için invazif KAG altın standart olarak kabul edilse de, hastaneye yatış gerektirmesi, prosedürel riskleri içermesi ve ciddi maliyeti kısıtlılıklarıdır (40-42). Çalışmamızda da ortaya koyduğumuz üzere invazif KAG yerine koroner BT anjiyografiye ilave edilen CT-FFR bütün bu kısıtlılıkların üstesinden gelip aynı zamanda da bir prognoz prediktörü olarak da kullanılabilir.

Kronik koroner sendrom için düşük yada orta olasılık varlığında ESC kılavuzu koroner BT anjiyografiye ya da fonksiyonel iskemi testlerini önermektedir (42). Ayrıca koroner BT anjiyografinin TAVI öncesi orta ve yüksek riskli hastalarda proksimal KAH tespiti için invazif KAG yerine kullanılabilirliği de gösterilmiştir (43). Yine koroner BT anjiyografinin KAH tespitinde ve olumsuz olay öngörmesinde fonksiyonel testlerden daha kötü olmadığı gösterilmiştir (44). İnvazif KAG ile karşılaştırıldığında başlangıçta koroner BT anjiyografi ile KAH değerlendirmesinin olumsuz olaylarda bir farklılığa yol açmadığı da ortaya konulmuştur (45). Çalışmamız literatürdeki ilk çalışmalardan biri olarak TAVI öncesi olan hastalarda KAH değerlendirmesine koroner BT anjiyografiye ilave olarak yapılan CT-FFR'nin ideal görüntüleme metodu olabileceği ve bu konuda yapılabilecek daha büyük çalışmalara öncülük edebileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

J Peper ve ark. tarafından yapılan çalışmada TAVI popülasyonunda KAH tanısı için CT-FFR'nın tanısal performansını değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında CT-FFR sonuçlarını kardiyak BT anjiyo ile karşılaştırmışlar ve çalışmamızla benzer sonuçlar (hasta bazlı analizde duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV sırasıyla %84,6, %88,3, %63,2, %96,0 ve %87,6) elde etmişlerdir (46). Bu çalışma TAVI popülasyonunda CT-FFR'nın KAH için tanısal performansını tanımlandığı ilk analizlerden olsa da her hastaya konvansiyel KAG yapılmamıştır. Dolayısıyla popülasyondaki gerçek KAH prevalansı tanı testine etkisi tartışmaya açık olmuştur. Benzer şekilde kendi çalışmamızda da CT-FFR'nın konvansiyel FFR ile korelasyonunun ve validasyonunun yapılmamış olması metodolojik olarak eleştiriye açıktır. Bunun yanında konvansiyel FFR prosedürel riskler taşımakta ve ek maliyet gerektirmektedir. Fizibilite araştırması olan çalışmamızın sonuçları CT FFR ile, tek bir çekimde hem koroner arterleri hem de aort kapağını değerlendirilebileceğini ve bu kombine kapsamlı yaklaşım, özellikle kırılğan olan bu hasta popülasyonunda KAH'ın kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için de ideal bir tarama testi olabileceğini göstermiştir.

İleri AD hastalarında fonksiyonel değerlendirmenin prognostik değeri ile ilgili bazı araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde TAVI ile tedavi edilen AD hastalarında kantitatif akım oranının (KAO) prognostik değeri 318 hastalık bir çalışmada incelenmiştir. Koroner KAO'nın koroner revaskülarizasyon yapılmayan ileri AD hastalarında mortaliteyi predikte ettirdiği tespit edilmiştir. Yine başka bir çalışmada anlık dalgasızlık oranı (ADO) ve FFR ileri AD olan ve olmayan hastalarda incelenmiştir. Bu çalışmada 293 hastanın toplamda 395 lezyonu incelenmiş olup sonuçta FFR'nın ADO' ya göre ileri AD varlığından daha az etkilendiği ve mortaliteyi daha iyi predikte ettirdiği ortaya konuldu (47). Yaptığımız bu çalışmada koroner BT anjiyografiye ilave olarak yapılan CT-FFR'm KAH değerlendirmesinde bu çalışmalarda ispatlanan FFR ile fonksiyonel değerlendirmenin önemini bir kez daha doğrulamıştır.

Daha önce yapılan bir çalışmada akut göğüs ağrısı ile acil servise başvuran düşük riskli ve negatif koroner CT-FFR sonucu olan hastalarda olumsuz olay riskinin çok düşük ve prognozun çok iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pozitif FFR'ın

revaskularizasyon gereksinimini ortaya koyduğu ispatlanmıştır (48). Yine yüksek riskli aterosklerotik plakların tespitinde CT-FFR'nın koroner BT anjiyografiye ilave edilmesinin olumsuz olay riskinin öngörülmesi ihtimalini artırdığı ortaya konulmuştur (49). Akut miyokard infarktüsü (MI) hastalar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada <0.80 CT-FFR ile birlikte koroner BT anjiyografi ile >70% olan koroner arter stenozunun akut MI tespitinde bağımsız prediktör olduğu ispatlandı (50). Bütün bu çalışmaların sonuçları ışığında acil koşullarda değerlendirilen hastalarda koroner CT-FFR'nın iyi bir prognoz prediktörü olabileceği görülmektedir. TAVI hasta grubu üzerinde yaptığımız mevcut çalışma yukarıdaki tüm bu çalışmalar ile uyumlu bir sonuç gösterdi.

Stabil KAH hastaları üzerinde yapılan araştırmalara baktığımızda; CT-FFR'nın kronik koroner sendromlu hastalarda etkinliğinin incelendiği bir çalışmada CT-FFR>0.80 olmasının mükemmel bir iyi prognoz göstergesi olduğu ispatlandı (51,52). Başka bir çalışmada CT-FFR'nın invazif FFR' a benzer şekilde uzun dönemli riskin belirlenmesinde kullanılabileceği gösterildi (53,54). Tıkalı KAH hastalarında CT-FFR kullanımının KAG gereksinimin azalttığı ve tıbbi maliyetin azaltılmasına katkıda bulunduğu ispatlandı (55,56). Yine CT-FFR'nın stabil KAH'lı olan hastalarda bir yıl içinde stabil anjina pektoris gelişimini predikte edebileceği gösterildi (57). Tüm bu çalışmaların sonuçları, stabil KAH'lı hastalarda da akut koroner sendrom ön tanılı hastalarda olduğu gibi koroner BT anjiyografi ve CT-FFR'nın invazif olmayan bir görüntüleme metodu olarak KAG'nin yerini alabileceğini göstermiştir. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Koroner BT anjiyografi ve CT-FFR'nın kapak hastaları da dahil olmak üzere değişik klinik durumlarda kullanılması ile ilgili araştırmalar da yapılmış ve gelecekte muhtemelen daha farklı konseptte çalışmalarda yapılacaktır. Örneğin KAH değerlendirmesi için yapılan bir meteanaliz TAVI öncesi koroner BT anjiyografinin ağır kalsifik KAH'lı hastalarda düşük pozitif prediktif değere sahip olmasına rağmen birinci seçenek olan görüntüleme metodu olabileceğini vurgulamıştır (58). Başka bir çalışmada ise nitrogliserin uygulanmadan yapılan koroner CT-FFR'nin ciddi AD olan hastalarda KAH ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanışlı olabileceği gösterildi.

Başka bir çalışmada koroner BT anjiyografinin LMCA ve proksimal LAD lezyonlarını ekarte edilmesinde KAG yerini alabileceği gösterildi (59). Bütün bu çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde çalışmamız TAVİ öncesi KAH değerlendirmesinde koroner CT-FFR'ın tercih edilebilecek invazif olmayan bir görüntüleme yöntemi olduğunu ispatlamıştır. Böylece KAG' ye ait olabilecek özellikle fazla kontrast kullanımı ve girişim yeri komplikasyonları ile ilgili olabilecek komplikasyonların önüne de geçilebilir.

Makine öğrenimi temelli CT-FFR'ın özellikle tecrübesiz koroner BT anjiyografi okuyucuları tarafından KAH taraması için dikkatlice kullanılması gerektiği öne sürülmüştür. Çünkü bu yöntemin TAVİ öncesi tıkaçıcı KAH olan hastalarda distal lezyonları morfolojik skorlamaya göre overestimate edebileceği ortaya konmuştur (60). Fakat mevcut çalışma bu çalışmadan farklı olarak TAVİ öncesi hasta grubunda KAH değerlendirmesinde böyle bir kısıtlılığa yol açmamıştır.

Yukarıda bahsedildiği üzere farklı klinik durumlarda koroner BT anjiyografinin kullanılabilirliği göz önüne alındığında bu yöntemin bir fonksiyonel değerlendirme testi olan FFR ile kombine edilmesinin TAVİ öncesi KAH'nın invazif olmayan etkili, güvenilir bir alternatif yöntemi olabileceği gözükmemektedir. Ancak, burada unutulmaması gereken BT çözünürlük ve görüntü kalitesinin önemidir. Çünkü CT FFR'nin doğruluğu temelde koroner BT anjiyografi görüntülerinin kalitesine bağlıdır. Yaşlı AD hastalarında sıklıkla görülen görüntü artefaktları, kalsifikasyon ve zayıf çözünürlük CT FFR ölçümlerinin güvenilirliğini azaltabilir. CT FFR, stenotik lezyonlarda kan akışını ve basınç düşüşünü modellemek için gelişmiş yazılım ve önemli hesaplama kaynakları gerektirmesi ve her hastanenin bu teknolojiye kolay erişimi olmayışı kullanımı önündeki bir kısıtlılık olarak yer almaktadır.

KISITLILIK

Çalışmalarımızın sonuçlarını yorumlamadan önce birkaç kısıtlılığa dikkat çekmek gerekir. Çalışmamız retrospektif olup prospektif tasarımda olmayışı en önemli kısıtlılık olarak görülmektedir. İkinci bir kısıtlılığı ise hasta sayısının görece az olmasıdır; ancak çalışmamızda özellikli bir hasta grubunda özellikli bir test araştırıldığı için hasta sayısı yeterli sayılabilir. Diğer bir durum ise hasta sayısının

azlığı bazı istatistiksel kısıtlamalara neden olmuştur. Dolayısı ile burada öncelikle bir fizibilite çalışması yapılmış olup klinik sonuçlarıyla ilgili güçlendirme yapılamamıştır. Bu çalışmadaki diğer bir kısıtlılık ise validasyon veya karşılaştırma için konvansiyonel FFR ile değil, normal koroner anjiyografi yapıp stenoz derecesinin vizüel olarak karar verilmiş olmasıdır.

Bu çalışma daha sonra gelebilecek çalışmalara da öncü olup, CT-FFR'ın potansiyel bir tarama testi olarak gelecekte kullanılmaya başlayacağını öngörmektedir.



6. SONUÇLAR

CT FFR, gereksiz invazif testlerden kaçınarak ve revaskülarizasyon prosedürlerinin zamanlamasını ve gerekliliğini optimize ederek maliyet etkinliği açısından olumlu etki potansiyeline sahiptir. Teknoloji ilerledikçe ve daha geniş çapta erişilebilir hale geldikçe, CT FFR, eş zamanlı KAH ve AS'li hastaların kapsamlı değerlendirilmesi ve yönetiminde anahtar bir rol oynamaya hazır olduğu görülmektedir. Ciddi AD olan hastalarda KAH tanısı için günümüzde altın standart test konvansiyonel KAG ve FFR iken bu hasta grubunda CT-FFR ideal tarama testi olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8
2. Faroux, L., Guimaraes, L., Wintzer-Wehekind, J., Junquera, L., Ferreira-Neto, A. N., Del Val, D., ... & Rodes-Cabau, J. (2019). Coronary artery disease and transcatheter aortic valve replacement: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(3), 362-372.
3. Patel, K. P., Michail, M., Treibel, T. A., Rathod, K., Jones, D. A., Ozkor, M., ... & Baumbach, A. (2021). Coronary revascularization in patients undergoing aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Cardiovascular Interventions*, 14(19), 2083-2096.
4. Leipsic J, Weir-McCall J, Blanke P. FFRCT for Complex Coronary Artery Disease Treatment Planning: New Opportunities. *Interv Cardiol*. 2018 Sep;13(3):126-128
5. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, et al. 1-tear outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(5): 435-445.
6. Nakazato R, Park HB, Berman DS, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 881-889.
7. Jules Mesnier, Josep Rodés-Cabau, CT-FFR in the TAVR Work-Up: Optimizing the Gatekeeper, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 15, Issue 11, 2022, Pages 1150-1152,
8. Ko, B. S., Cameron, J. D., Munnur, R. K., Wong, D. T., Fujisawa, Y., Sakaguchi, T., ... & Seneviratne, S. K. (2017). Noninvasive CT-derived FFR based on structural and fluid analysis: a comparison with invasive FFR for detection of functionally significant stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 10(6), 663-673.
9. Arıncı, K., & Elhan, A. (1997). *Dolaşım Sistemi Anatomisi*. II. Baskı. Ankara, 130.
10. Piazza, N., de Jaegere, P., Schultz, C., Becker, A. E., Serruys, P. W., & Anderson, R. H. (2008). Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 1(1), 74-81.
11. Wilcox, B. R., Cook, A. C., & Anderson, R. H. (2005). *Surgical anatomy of the heart*. Cambridge university press.
12. Akahori, H., Tsujino, T., Masuyama, T., & Ishihara, M. (2018). Mechanisms of aortic stenosis. *Journal of cardiology*, 71(3), 215-220.
13. Zipes, D. P. (2018). *Braunwald's heart disease e-book: A textbook of cardiovascular medicine*. Elsevier Health Sciences.
14. Singh, G. K. (2019). Congenital aortic valve stenosis. *Children*, 6(5), 69.

15. Braverman, A. C., Güven, H., Beardslee, M. A., Mekan, M., Kates, A. M., & Moon, M. R. (2005). The bicuspid aortic valve. *Current problems in cardiology*, 30(9), 470-522.
16. Dweck, M. R., Boon, N. A., & Newby, D. E. (2012). Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(19), 1854-1863.
17. Dougherty, S., Okello, E., Mwangi, J., & Kumar, R. K. (2023). Rheumatic heart disease: JACC focus seminar 2/4. *Journal of the American College of Cardiology*, 81(1), 81-94.
18. Génèreux, P., Stone, G. W., O’Gara, P. T., Marquis-Gravel, G., Redfors, B., Giustino, G., ... & Leon, M. B. (2016). Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(19), 2263-2288.
19. Manzo, R., Iardi, F., Nappa, D., Mariani, A., Angellotti, D., Immobile Molaro, M., ... & Esposito, G. (2023). Echocardiographic evaluation of aortic stenosis: a comprehensive review. *Diagnostics*, 13(15), 2527.
20. Abe, Y. (2021). Screening for aortic stenosis using physical examination and echocardiography. *Journal of Echocardiography*, 19(2), 80-85.
21. Jayasuriya C, Moss RR, Munt B. Transcatheter aortic valve implantation in aortic stenosis: the role of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. Ocak 2011;24(1):15-27.
22. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254-75.
23. Schoenhagen P, Kapadia SR, Halliburton SS, Svensson LG, Tuzcu EM. Computed tomography evaluation for transcatheter aortic valve implantation (TAVI): imaging of the aortic root and iliac arteries. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5:293- 300.
24. Yucel-Finn, A., Nicol, E., Leipsic, J. A., & Weir-McCall, J. R. (2021). CT in planning transcatheter aortic valve implantation procedures and risk assessment. *Clinical Radiology*, 76(1), 73-e1.
25. Patel, K. P., Vandermolen, S., Herrey, A. S., Cheasty, E., Menezes, L., Moon, J. C., ... & Treibel, T. A. (2022). Cardiac computed tomography: application in valvular heart disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 849540.
26. Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., ... & Wojakowski, W. (2022). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*, 43(7), 561-632.

27. Fanning, J. P., Platts, D. G., Walters, D. L., & Fraser, J. F. (2013). Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): valve design and evolution. *International journal of cardiology*, 168(3), 1822-1831.
28. Perrin, N., Bonnet, G., Leroux, L., Ibrahim, R., Modine, T., & Ben Ali, W. (2021). Transcatheter aortic valve implantation: all transfemoral? Update on peripheral vascular access and closure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 747583.
29. Kalogeropoulos, A. S., Redwood, S. R., Allen, C. J., Hurrell, H., Chehab, O., Rajani, R., ... & Patterson, T. (2022). A 20-year journey in transcatheter aortic valve implantation: evolution to current eminence. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 971762.
30. Salaun, E., Pibarot, P., & Rodés-Cabau, J. (2020). Transcatheter aortic valve replacement: procedure and outcomes. *Cardiology Clinics*, 38(1), 115-128.
31. Zheng, K. H., Tzolos, E., & Dweck, M. R. (2020). Pathophysiology of aortic stenosis and future perspectives for medical therapy. *Cardiology clinics*, 38(1), 1-12.
32. Di Gioia, G., Bartunek, J., Tesorio, T., Vukcevic, V., Aleksandric, S., Dobric, M., ... & Banovic, M. (2021). Pathophysiology, diagnosis, and treatment of patients with concomitant severe aortic stenosis and coronary artery disease: a closer look to the unresolved perplexity. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8), 1617.
33. Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E. S., Ference, B. A., Arsenault, B. J., Berglund, L., ... & Catapano, A. L. (2022). Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European heart journal*, 43(39), 3925-3946.
34. Mantovani, F., Fanti, D., Tafciu, E., Fezzi, S., Setti, M., Rossi, A., ... & Benfari, G. (2021). When aortic stenosis is not alone: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management in mixed and combined valvular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 744497.
35. Myrmel, G. M. S., Wasim, D., Rajani, R., Parkin, D., Chambers, J. B., & Saeed, S. (2022). Clinical significance and prognostic value of ST segment depression on ECG during exercise treadmill test in asymptomatic patients with moderate or severe aortic stenosis. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 56(1), 231-235.
36. Zhou, W., Sun, Y. P., Divakaran, S., Bajaj, N. S., Gupta, A., Chandra, A., ... & Di Carli, M. F. (2022). Association of myocardial blood flow reserve with adverse left ventricular remodeling in patients with aortic stenosis: the microvascular disease in aortic stenosis (MIDAS) study. *JAMA cardiology*, 7(1), 93-99.
37. Nakazato R, Park HB, Berman DS, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 881-889.
38. Michail, M., Ihsdayhid, A. R., Comella, A., Thakur, U., Cameron, J. D., McCormick, L. M., ... & Brown, A. J. (2021). Feasibility and validity of computed tomography-derived fractional flow reserve

in patients with severe aortic stenosis: the CAST-FFR study. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 14(1), e009586.

39. Lyu, L., Pan, J., Li, D., Yu, D., Li, X., Yang, W., ... & Zhang, M. (2024). A stepwise strategy integrating dynamic stress CT myocardial perfusion and deep learning-based FFRCT in the work-up of stable coronary artery disease. *European Radiology*, 1-11.

40. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632.

41. Tarantini G, Tang G, Nai Fovino L, Blackman D, Van Mieghem NM, Kim WK, et al. Management of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions in collaboration with the ESC Working Group on Cardiovascular Surgery. *EuroIntervention*. 2023;19(1):37-52.

42. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.

43. McHugh S, Allaham H, Chahal D, Gupta A. Coronary Artery Revascularization in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiol Clin*. 2024;42(3):333-8.

44. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300.

45. Maurovich-Horvat P, Bossert M, Kofoed KF, Rieckmann N, Benedek T, Donnelly P, et al. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1591-602.

46. Peper, J., Becker, L. M., van den Berg, H., Bor, W. L., Brouwer, J., Nijenhuis, V. J., ... & Swaans, M. J. (2022). Diagnostic performance of CCTA and CT-FFR for the detection of CAD in TAVR work-up. *Cardiovascular Interventions*, 15(11), 1140-1149

47. Jo HH, Kang DY, Lee JM, Lim SM, Park YS, Choi Y, et al. Evaluation of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve in Severe Aortic Valve Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2024;17(5):e013237.

48. Schott J, Allen O, Rollins Z, Cami E, Chinnaiyan K, Gallagher M, et al. Late Outcomes of Patients in the Emergency Department With Acute Chest Pain Evaluated With Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol*. 2024.

49. Gu M, Mao Q, Wang H, Liang Y, Shen F, Cui H, et al. Coronary computed tomographic angiography-derived anatomic and hemodynamic plaque characteristics in prediction of cardiovascular events. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024.

50. Yang F, Pang Z, Yang Z, Yang Y, Wang Y, Jia P, et al. Value of CT-derived fractional flow reserve in identifying patients with acute myocardial infarction based on coronary computed tomography angiography. *Exp Ther Med.* 2023;26(6):558.
51. Hou C, Lu Y, Ma Y, Li Q, Liu C, Lu M, et al. Investigation of the predictive value of a novel algorithm based on coronary CT angiography regarding fractional flow reserve and revascularization in patients with stable coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2024;39(3):195-205.
52. Corballis N, Tsampasian V, Merinopoulos I, Gunawardena T, Bhalraam U, Eccleshall S, et al. CT angiography compared to invasive angiography for stable coronary disease as predictors of major adverse cardiovascular events- A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2023;57:207-13.
53. Yang S, Chung J, Lesina K, Doh JH, Jegere S, Erglis A, et al. Long-term prognostic implications of CT angiography-derived fractional flow reserve: Results from the DISCOVER-FLOW study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2024;18(3):251-8.
54. Tao M, Gier C, Al-Sadawi M, Dhaliwal S, Masson R, Rahman T, et al. Utility of Fractional Flow Reserve Computed Tomography Angiography in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2023;208:31-6.
55. Argacha JF, Motoc A, Lammens J, Vandeloos B, Tanaka K, Belsack D, et al. Clinical and prognostic incremental value of FFRCT in screening of patients with obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2024;18(1):62-8.
56. Fujimoto S, Nozaki YO, Sakamoto T, Nakanishi R, Asano T, Kadota K, et al. Clinical impacts of CT-derived fractional flow reserve under insurance reimbursement: Results from multicenter, prospective registry. *J Cardiol.* 2024;84(2):126-32.
57. Han H, Liu M, Yu Y, Chen Y, Xu Y. Predictive value of coronary artery computed tomography-derived fractional flow reserve for cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Herz.* 2023.
58. Diller GP, Gerwing M, Boroni Grazioli S, De-Torres-Alba F, Radke RM, Vormbrock J, et al. Utility of Coronary Computed Tomography Angiography in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-Analysis and Meta-Regression Based on Published Data from 7458 Patients. *J Clin Med.* 2024;13(2).
59. Mascherbauer J, Rudolph T, Strauch JT, Seiffert M, Bleiziffer S, Bartko PE, et al. Preprocedural assessment of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Rationale and design of the EASE-IT CT registry. *Eur J Clin Invest.* 2024:e14274.
60. Gohmann RF, Seitz P, Pawelka K, Majunke N, Schug A, Heiser L, et al. Combined Coronary CT-Angiography and TAVI Planning: Utility of CT-FFR in Patients with Morphologically Ruled-Out Obstructive Coronary Artery Disease. *J Clin Med.* 2022;11(5).