

TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

CİDDİ AORT DARLIĞI NEDENİ İLE TAVİ YAPILAN HASTALARDA  
İŞLEM SONRASI SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARINDAKİ  
DEĞİŞİMİN VE TAKİPTEKİ KAPAK DEJENERASYONUNUN IGFBP-7  
VE BMP-2 MARKERLARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. İREM OKTAY OĞUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025



TC.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**CİDDİ AORT DARLIĞI NEDENİ İLE TAVİ YAPILAN HASTALARDA İŞLEM  
SONRASI SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİMİN VE  
TAKİPTEKİ KAPAK DEJENERASYONUNUN IGFBP-7 VE BMP-2  
MARKERLARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. İREM OKTAY OĞUL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: DOÇ. DR. AHMET SEYFEDDİN GÜRBÜZ**

**KONYA 2025**

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tecrubesini ve zamanını paylaőmakta tereddüt etmeyen tez danıőmanını sayın hocam Doç. Dr. Ahmet Seyfeddin GÜRBÜZ' e,

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum baőta Anabilim Dalı Baőkanı sayın Prof. Dr. Hakan AKILLI olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan, hemőire, sekreter ve personel arkadaőlarıma,

Yetiőmemde ve bugünlere gelmemde büyük fedakarlıklar gösteren ve desteklerini esirgemeyen değerli aileme,

Sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan sevgili eőim Dr. Mustafa OĞUL' a sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Ciddi aort darlığı nedeni ile TAVİ yapılan hastalarda işlem sonrası sağ ventrikül fonksiyonlarındaki değişimin ve takipteki kapak dejenerasyonunun IGFBP-7 ve BMP-2 markerları ile ilişkisinin araştırılması**

**Dr. İrem OKTAY OĞUL, Uzmanlık Tezi, Konya, 2025**

**Amaç:** Ciddi aort darlığı nedeni ile transkateter aortik kapak implantasyonu (TAVİ) yaptığımız hastalarda işlem sonrası sağ ventrikül fonksiyonlarındaki değişimin ve takip sürecinde gelişebilecek kapak dejenerasyonunun IGFBP-7 ve BMP-2 marker düzeyleri ile ilişkisini tespit etmek, çıkan sonuçların klinik laboratuvar ve diğer tanı metodlarıyla ilişkisine bakarak öngörülebilir morbidite belirleyiciliğine bakmak.

**Yöntem:** Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve ciddi aort darlığı nedeni ile TAVİ yapılan hastaların TAVİ öncesi ve işlem sonrası 48. Saatte ve 6 ay sonrasında demografik verileri (yaş,cinsiyet,boy,kilo) kaydedilmiştir. Kardiyoloji kliniğinde ekokardiyografi(EKO) cihazıyla temel ekokardiyografik parametreler (ejeksiyon fraksiyonu,diyastolik fonksiyonlar, atrium ve ventrikül çapları, doku doppler parametresi vb.) sağ ventrikül fonksiyonları için PAB, TAPSE , RVSM, doku doppler (SM-EM-AM) değerleri bakıldı ve sol atriyum volum indeksi (LAVİ) hesaplanmıştır. TAVİ yapılan hastalarda TAVİ öncesi ve 6.ay kontrollerinde rutin kan laboratuvar tahlilleri (üre,kreatinin, sodyum, potasyum, CRP, hemogram, proBNP) bakıldı .TAVİ öncesi ve 6. ayda alınan kanda ölçülen IGFBP-7 ve BMP-2 düzeyleri karşılaştırıldı. Benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip 40 kişilik sağlıklı kontrol grubunda da ekokardiyografik parametrelere bakıldı ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirildi. 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizleri R (Version 4.4.1, R Foundation for Statistical Computing) ve JASP (Version 0.19.0, University of Amsterdam, Netherlands) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımı Levene homojenlik testi ile incelenmiştir. Varsayımların sağlanma durumuna göre grup karşılaştırmaları Independent t-test, Paired t-test, Mann-Whitney U testi, Friedman testi ve Wilcoxon Signed Rank testleri kullanılarak analiz edilmiştir. Varsayımların sağlanma durumuna göre belirlenen istatistik analiz sonuçları sürekli değişkenler için Aritmetik ortalama±standart sapma ve Medyan (Min.-Maks.) şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenlere ait frekanslar n(%) şeklinde verilmiştir. Kategorik

değişkenlerin karşılaştırılmasında sütunxsatır sayısı ve hücrelerdeki beklenen değerler dikkate alınarak Chi-Square test (Continiuty Correction) ve Fisher Freeman Halton Exact Testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Rho korelasyon analizi ile test edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 76 (65.5%) hasta, 40(34.5%) kontrol grubu olmak üzere 116 kişi dahil edilmiştir. Her iki grup benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahipti. Preoperatif dönemde bakılan sağ ventrikül fonksiyonunu gösteren parametlerde (PAB, RVSM ve TAPSE) TAVİ sonrası postoperatif 48. Saatte ve postoperatif 6. Ay takiplerinde düzelme olduğu gösterilmiştir. IGFBP-7 seviyesinin preoperatif hasta grubunda postoperatif 6. Ay takiplerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Postoperatif 6. Ay takiplerinde IGFBP-7 seviyelerinin proBNP, CRP, sol atriyum volüm indeksi ile pozitif yönlü korelasyonlar gösterdiği , EF simpson ve Egfr ile negatif yönlü korelasyonlar gösterdiği bulunmuştur. BMP-2 seviyesi ile postoperatif 6. Ay takiplerinde anlamlı korelasyonlar bulunamamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamız TAVİ'nin yalnızca anatomik obstrüksiyonu gidermekle kalmayıp, sağ ventrikül fonksiyonlarını, kapak yetmezliği derecelerini ve sistemik biyobelirteç seviyelerini iyileştirmeye katkı sağlayabileceğini göstermektedir. IGFBP-7'nin hem kardiyak (proBNP, EF, LA volüm indeksi) hem de renal (eGFR) fonksiyonlarla anlamlı ilişkili olduğu görülmüş olup bu marker'ın çok sistemli organ etkilenimini yansıtan bir biyobelirteç olabileceği ortaya konmuştur. Daha geniş hasta grupları ve uzun dönem takiplerle yapılacak ileri çalışmalar, bu bulguların doğrulanmasına ve klinik uygulamaya entegrasyonuna katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Aort darlığı , BMP-2, IGBP-7, Kapak dejenerasyonu, PAB, ProBNP, RVSM ,TAPSE, TAVİ

## ABSTRACT

### **Investigation of the relationship between changes in right ventricular functions and valve degeneration in follow-up with IGFBP-7 and BMP-2 markers after the procedure who in patients undergoing TAVI for severe aortic stenosis**

**Dr. İrem OKTAY OĞUL,**

**KONYA, 2025**

**Objective:** To determine the relationship between the changes in right ventricular functions after the procedure and the valve degeneration that may develop during the follow-up period and the IGFBP-7 and BMP-2 marker levels in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI) due to severe aortic stenosis, and to determine predictable morbidity by examining the relationship of the results with clinical laboratory and other diagnostic methods.

**Method:** Demographic data (age, gender, height, weight) of patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital and underwent TAVI due to severe aortic stenosis were recorded before TAVI and at 48 hours and 6 months after the procedure. Basic echocardiographic parameters (ejection fraction, diastolic functions, atrial and ventricular diameters, tissue doppler parameters, etc.) were measured with an echocardiography (ECHO) device in the cardiology clinic, and PAP, TAPSE, RVSM, tissue doppler images (SM-EM-AM) values were measured for right ventricular functions, and left atrial volume index (LAVI) was calculated. In patients who underwent TAVI, routine blood laboratory tests (urea, creatinine, sodium, potassium, CRP, hemogram, proBNP) were examined before TAVI and at 6th month controls. IGFBP-7 and BMP-2 levels measured in blood taken before TAVI and at 6th month were compared. Echocardiographic parameters were also examined in a healthy control group of 40 people with similar age and gender characteristics and were evaluated with laboratory tests. Patients under the age of 18 were not included in the study. Informed consent forms were obtained from the patients. Statistical analyses of the study were performed using R (Version 4.4.1, R Foundation for Statistical Computing) and JASP (Version 0.19.0, University of Amsterdam, Netherlands). The normality distribution of the data was evaluated with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. The assumption of homogeneity of variances was examined with Levene

homogeneity test. Group comparisons were analyzed using Independent t-test, Paired t-test, Mann-Whitney U test, Friedman test and Wilcoxon Signed Rank tests according to the fulfillment of the assumptions. The statistical analysis results determined according to the fulfillment of the assumptions were summarized as Arithmetic mean  $\pm$  standard deviation and Median (Min.-Max.) for continuous variables. Frequencies of categorical variables are given as n (%). Chi-Square test (Continuity Correction) and Fisher Freeman Halton Exact Test were used in the comparison of categorical variables, considering the number of ColumnxRow and the expected values in the cells. The relationships between the variables were tested with Spearman Rho correlation analysis. The level of statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

**Results:** The study included 116 individuals, 76 (65.5%) of whom were patients and 40 (34.5%) were controls. Both groups had similar age and gender characteristics. It was shown that there was improvement in the parameters indicating right ventricular function (PAP, RVSM and TAPSE) measured in the preoperative period at the postoperative 48th hour and at the postoperative 6th month follow-up after TAVI. IGFBP-7 level was higher in the preoperative patient group compared to the postoperative 6th month follow-up. It was found that IGFBP-7 levels showed positive correlations with proBNP, CRP, left atrial volume index and negative correlations with EF Simpson and EGFR at the postoperative 6th month follow-up. No significant correlations were found with BMP-2 level at the postoperative 6th month follow-up.

**Conclusion:** Our study shows that TAVI not only relieves anatomic obstruction but also may contribute to improving right ventricular functions, valve insufficiency degrees, and systemic biomarker levels. IGFBP-7 was found to be significantly associated with both cardiac (proBNP, EF, LA volume index) and renal (eGFR) functions, suggesting that this marker may be a biomarker reflecting multisystem organ effects. Further studies with larger patient groups and long-term follow-up will contribute to the validation of these findings and their integration into clinical practice.

**Keywords:** Aortic stenosis , BMP-2, IGBP-7, PAB, ProBNP, RVSM ,TAPSE, TAVI  
Valve Degeneration ,

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xii
GRAFİKLER	xiii
KISALTMALAR	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Aort Darlığı :	3
2.1.1 Epidemiyoloji :	3
2.1.2 Aort Kapak Anatomisi :	4
2.1.3. Aort Darlığı Etyolojisi:	5
2.1.3.1. Aort kapak kalsifikasyonunun patolojisi :	6
2.1.3.2. Biküspit Aort Kapak Hastalığı :	8
2.1.4. Aort Darlığı Patofizyolojisi :	8
2.1.5. Fizik Muayene ve Klinik Bulgular :	8
2.1.6. Tanı ve Değerlendirme :	9
2.1.7. Tedavi ve Yönetim :	13
2.2. Transkatater Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) :	15
2.2.1. TAVİ Kapak Disfonksiyonu:	22
2.3.. Biyobelirteçler :	25
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Verilerin Analizi :	28
4.BULGULAR	30
4.1. Çalışma Grubunun Temel Demografik ve Klinik Özellikleri :	30
4.2. Preoperatif ve Kontrol Grubunun Kardiyak, Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması :	31
4.3. Preoperatif, 48. Saat ve 6. Ay Postoperatif Kardiyak ve Biyokimyasal Parametre Değişimleri :	35

4.4. Mortaliteye Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması : .....	44
4.5. Kapak Dejenerasyonuna Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması : .....	45
4.6. Kalıcı Kalp Pili Takılan ve Takılmayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması : .....	47
4.7. TAVİ Hastalarının Preop , Postop 6. Ay ve Aralarındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi : .....	49
4.8. Linear Regresyon Analizi Sonuçları (Bağımlı Değişken: logIGFBP-7) : .....	57
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>59</b>
<b>6. KISITLILIKLAR</b>	<b>64</b>
<b>7.SONUÇ</b>	<b>64</b>
<b>KAYNAKÇA</b>	<b>66</b>

## TABLÖLAR

Tablo 1:Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri .....	30
Tablo 2:Preoperatif ve Kontrol Grubunun Kardiyak, Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	33
Tablo 3:Preoperatif, 48. Saat ve 6. Ay Postoperatif Kardiyak ve Biyokimyasal Parametre Değişimleri .....	37
Tablo 4:Preoperatif ve postoperatif klinik bulguların karşılaştırılması .....	42
Tablo 5:Mortaliteye Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması .....	44
Tablo 6:Kapak dejenerasyonuna göre değişkenlerin karşılaştırılması.....	46
Tablo 7:Kalıcı Kalp Pili Takılan ve Takılmayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	47
Tablo 8:Preoperatif verilerin korelasyonları .....	49
Tablo 9:Postoperatif 6. Ay Verilerinin Korelasyonları.....	54
Tablo 10: Postoperatif ve 6. Ay verileri arasındaki farkların korelasyonları .....	55
Tablo 11:Lineer regresyon analizi sonuçları .....	58

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Ventriküloaortik kavşak .....	4
Şekil 2: Aort kapağının normal anatomisi ve pozisyonu .....	5
Şekil 3: Aort kapak morfolojisi ve histolojisi .....	6
Şekil 4: Aort kapağı histolojik özellikleri, sistolde yaprakçık açılması ve aort stenozunda hastalık ilerlemesi .....	7
Şekil 5: Aort stenozunun şiddetinin değerlendirilmesi için aşamalı entegre yaklaşım .....	11
Şekil 6: Şiddetli aort darlığı olan hastaların yönetimi .....	14
Şekil 7: TAVİ ve CAVR endikasyonları .....	16
Şekil 8: Temel Zayıflık Araç Seti (EFT).....	17
Şekil 9: Mvval balon-genişletilebilir transkateter kalp kapakçığı tasarım özellikleri .....	19
Şekil 10: Biyoprotez kapak disfonksiyonu kriterleri .....	23

## GRAFİKLER

Grafik 1:Genel popülasyonda kalp kapak hastalığının yaygınlığı.....	3
Grafik 2:logproBNP ve EF Simpson korelasyon grafiği .....	50
Grafik 3:logproBNP ve CRP korelasyon grafiği .....	50
Grafik 4:logproBNP ve LA Vol Index korelasyon grafiği.....	51
Grafik 5:logIGFBP7 ve logproBNP korelasyon grafiği .....	52
Grafik 6:logIGFBP7 ve LA Vol Index korelasyon grafiği .....	52
Grafik 7:logIGFBP7 ve EF Simpson korelasyon grafiği .....	53
Grafik 8:logIGFBP7 ve eGFR korelasyon grafiği.....	53
Grafik 9:logIGFBP7 ve LA Vol Index farkı korelasyon grafiği .....	56
Grafik 10:logIGFBP7 ve PAB farkı korelasyon grafiği .....	56
Grafik 11:logIGFBP7 ve logproBNP fark korelasyon grafiği .....	57
Grafik 12:logIGFBP7 ve Mitral A dalgası farkı korelasyon grafiği.....	57

## KISALTMALAR

- ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri  
AO: Aort Kapak  
AO MAX: Aort Kapak Maximum Gradienti  
AO MEAN: Aort Kapak Mean Gradienti  
AD: Aort Darlığı  
AF: Atrial Fibrilasyon  
AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti  
AHE: Atım Hacmi İndeksi  
AKA: Aort Kapak Alanı  
AR/AY: Aort Yetersizliği  
AS: Aort Stenozu  
ASE: Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu  
AVA: Aort Kapak Alanı  
BAV: Biküspit Aort Kapağı  
BHV: Biyoprotez Kalp Kapakçıkları  
BMP-2: Kemik Morfogenetik Protein-2  
BNP: Beyin Natirüretik Peptit  
BT: Bilgisayarlı Tomografi  
BVF: Biyoprotez Kapak Yetmezliği  
CCT: Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi  
CRP: C Reaktif Protein  
CR: Kreatinin  
DSC: Diastol Sonu Çap  
DSE: Dobutamin Stres Ekokardiyografisi  
DVI: Dopler Hız İndeksi  
EAPCI: Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Derneği  
EACTS: Avrupa Kardiyolojik Cerrahi Derneği  
EACVI: Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği  
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EFT:Temel Zayıflık Araç Seti  
EGFR:Glomeruler Filtrasyon Hızı  
EKG:Elektrokardiyografi  
EKO:Ekokardiyografi  
ESC:Avrupa Kardiyoloji Derneği  
EX:Exitus  
HB:Hemoglobin  
HR:Kalp Hızı  
IGF:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü  
IGFBP7:İnsülin Benzeri Growth Factor Binding Protein 7  
IVKZ: İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı  
IVRZ:İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı  
İVS : İnterventriküler septum kalınlığı  
K:Potasyum  
LA:Sol Atrium  
LAVİ/LAVOLINDEX:Sol Atrium Volüm İndeksi  
LBBB:Sol Dal Bloğu  
LCA:Sol Koroner Arter  
LCL:Sol koroner yaprakçık  
LDL:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein  
LOG:Logaritma  
LV:Sol Ventrikül  
LVEDD : Sol ventrikül diyastol sonu çapı  
LVEF:Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu  
LVESD : Sol ventrikül sistol sonu çapı  
LVET:Sol Ventrikül Ejeksiyon Süresi  
LVOT:Sol Ventrikül Çıkış Yolu  
LYM:Lenfosit Sayısı  
MPG:Ortalama Transprostatik Basınç Gradienti  
MS:Mitral Stenoz

MY:Mitral Yetersizliği  
NA:Sodyum  
NEU:Nötrofil Sayısı  
NSR:Normal Sinüs Ritmi  
NT-PROBNP:N-Terminal Pro B Tipi Natriüretik Peptit  
PAB:Pulmoner Arter Basıncı  
PET:Pozitron Emisyon Tomografisi  
PLT:Platelet Sayısı  
POS:Posterior Duvar Kalınlığı  
PPM:Protez Hasta Uyumsuzluğu  
PROBNP:Pro B tipi Natriüretik Peptit  
PVL:Paravalvüler Yetmezlik/Sızıntı  
RA:Sağ Atrium  
RBBB:Sağ Dal Bloğu  
RCA:Sağ Koroner Arter  
RVD:Sağ Ventrikül Disfonksiyonu  
RV:Sağ Ventrikül  
RVSM: Sağ Ventrikül Sistolik Bazal Segment Velositesi  
SAVR:Cerrahi Aort Kapak Replasmanı  
SII:Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi  
SSÇ:Sistol Sonu Çap  
SVD:Yapısal Kapak Bozulması  
SVİ:Atım Hacmi İndeksi  
TAPSE: Triküspit Annüler Plan Sistolik Hareketi  
TAVİ:Transkateter aortik valv implantasyonu  
TEE:Transözefageal Ekokardiyografi  
THV:Transkateter Kalp Kapakçığı  
TTE:Transtorasik Ekokardiyografi  
TVI:Zaman Hız İntegrali  
TY:Triküspit Yetmezlik

TGF-B:Tümör Büyüme Faktörü B

VMAX:Tepe Transvalvüler hız

WBC:Lökosit Sayısı

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aort darlığı (AD) gelişmiş ülkelerde en yaygın kalp kapak hastalığı olup medikal tedavi uygulanan semptomatik AD hastalarında bir yıllık mortalite %30'un üzerindedir. Yakın zamanda yapılan popülasyona dayalı ekokardiyografik çalışmalarda, 65 yaş ve üzeri kişilerin %1 ile %2'sinde, 75 yaş ve üzeri kişilerin %12'sinde kalsifik aort darlığı görülmüştür.[1] Etiyolojide aort kapağın idiopatik kalsifikasyonu , romatizmal kalp hastalığı , konjenital univüskül veya biküskül kapağın ilerleyici stenozu ve nadir olarak da metabolik hastalıklar (fabry hastalığı ) alkaptonüri, okronozis, sistemik lupus eritematozus, radyasyon, son dönem böbrek hastalığı ve obstrüktif vejetasyonlar/endokardit yer alır.[2] Patofizyolojide kapak darlığının neden olduğu sol ventrikül (LV) obstrüksiyonu, LV sistolik basıncını artırır. Aynı zamanda artmış LV ejeksiyon süresi (LVET), azalmış aort basıncı ve artmış LV diyastol sonu basıncı ile sonuçlanır. Artan ard yük, ek olarak LV hacim artışına ve LV kütlelerinde bir artışa yol açar. Sonuçta LV işlev bozukluğu gelişir. Artan LV sistolik basıncı, LV kütlesi ve LVET ile miyokardiyal oksijen tüketimi artarken, artan LVET ile miyokardiyal perfüzyon süresi azalır. Bu nedenle, artan miyokardiyal oksijen tüketimi ve azalan miyokardiyal oksijen kaynağı ile LV işlevi daha da kötüleşir. Kötüleşen LV fonksiyonu beraberinde sağ ventrikül fonksiyonlarında da bozulmalara neden olur.[3] Ekokardiyografi (EKO), aort darlığı olan hastaları değerlendirmek, takip etmek ve tedavi açısından sınıflandırmak için standart yaklaşım yöntemidir. Kapak anatomisinin ve kapak kalsifikasyonunun ciddiyetinin görüntülenmesine ve ayrıca orifis alanının doğrudan görüntülenmesine olanak tanır.[4] 2021 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi kılavuzunda, semptomatik aort darlığı olan hastalarda; yüksek gradiente sahip ciddi aort darlığı [ortalama gradient  $\geq 40$  mmHg, tepe hız  $\geq 4.0$  m/s ve kapak alanı  $\leq 1.0$  cm<sup>2</sup> (veya  $\leq 0.6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)] olan; düşük akım (SVi  $\leq 35$  mL/m<sup>2</sup>) ve düşük gradientli (<40 mmHg) ciddi aort darlığı olup düşük ejeksiyon fraksiyonu (<%50) ve akım (kontraktil) rezervi kanıtı olan hastalarda girişim önerilmektedir.[4, 5] Cerrahi olarak uygulanan kapak replasmanı 1960'lardan beri yapılmakta olup 2002 yılında uygulanmaya başlanan transkateter aortik kapak implantasyonu (TAVİ) oldukça önemli ve etkili bir alternatif olarak karşımıza çıkmıştır. 75 yaş ve üzerinde ya da cerrahi riskinin yüksek olduğu (STS PROM ya da Euroscore II >%8) ya da cerrahinin uygun olmadığı tüm hastalarda TAVİ, sınıf I, kanıt düzeyi A olarak önerilmektedir.[6] Sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD), kalp yetmezliğinde yerleşik bir prognostik faktördür ve ilerlemiş AD' nin geç bir belirteci olarak kabul edilir.[7]

Ancak, TAVİ ile tedavi edilen şiddetli AD ' li hastalarda RVD' nin klinik sonuçlar üzerindeki etkisine ilişkin bir fikir birliği yoktur. Ayrıca, çok az çalışma RVD' nin gelişimini iyileşme veya kalıcılık olarak ya da prognostik etkisini değerlendirmiştir.[8-10] Yapılan bazı çalışmalarda TAVİ sonrası hastalarda RVD 'nin %60 oranında geri dönüşlü olduğu görülmüştür.[11] Bununla birlikte natriüretik peptidler de mortalite ve morbidite de çalışılmıştır. Natriüretik peptitler, normal ve düşük akışlı şiddetli aort darlığında semptomsuz sağkalımı ve mortaliteyi tahmin eder.[4] İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler), hücre büyümesini ve bölünmesini uyararak hücrenin zamanından önce apoptoza girmesini önlemede işlev gören yapılardır. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 (IGFBP-7) molekülü, vücut sıvılarında ve dokularında IGF'lerin varlığını regüle eden ve IGF'lerin reseptörlere bağlanmasını arttıran ve azaltan bir protein grubudur. IGFBP-7 protein molekülü, vasküler endotelde aktif bir şekilde işlev görmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda IGFBP-7 ile kalp yetmezliği ve diastolik disfonksiyon arasında ilişki olduğu görülmüştür.[12] Kemik morfogenetik protein 2 (BMP-2) diğer kemik morfogenetik proteinleri gibi kemik ve kıkırdak gelişiminde önemli bir rol oynar. Ayrıca kardiyak hücre farklılaşmasında ve epitelyalden mezenkimal geçişe dahil olur. Yapılan çalışmalarda kalsifiye kalp kapaklarında yüksek BMP-2 seviyeleri olduğu görülmüştür.[13]

Biz de tüm bu çalışmaların ışığında ciddi AD nedeni ile TAVİ yaptığımız hastalarda sağ ventrikül fonksiyonundaki değişimin ve takipteki kapak dejenerasyonunun IGFBP-7 ve BMP-2 markerları ile ilişkisini göstermeyi ve tedavi takibinde faydasını değerlendirmeyi hedefliyoruz.

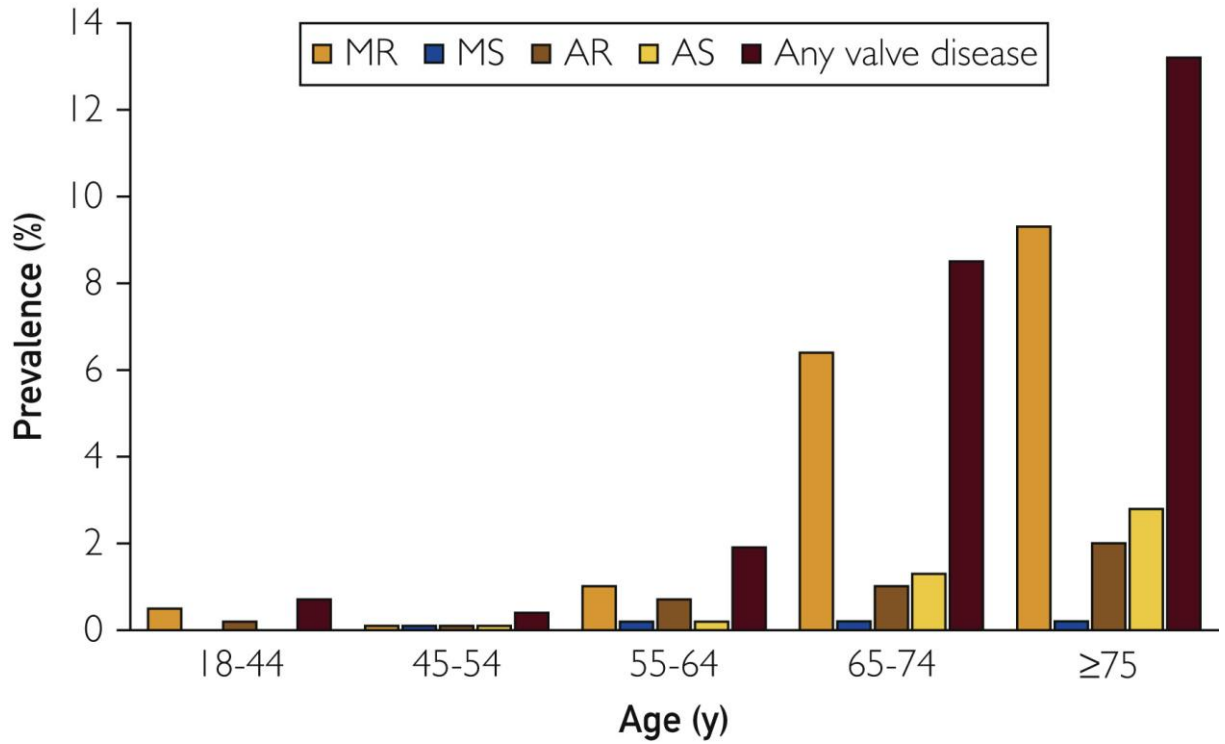
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Aort Darlığı :

Aort darlığı (AD) dünyada cerrahi veya transkateter müdahale gerektiren en yaygın kalp kapak hastalığıdır. [14] Prevalansı yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte artış göstermektedir. [1] Tedavi edilmeyen ciddi aort darlığının mortalitesi yüksektir. Bu nedenle aort darlığının erken tanı ve tedavisi çok önemlidir.[15]

#### 2.1.1 Epidemiyoloji :

Aort darlığı prevalansı yaşla birlikte artmakta, 50-59 yaş grubunda ortalama %0,2 iken 80-89 yaş grubunda %9,8'e yükselmektedir.[16] 75 yaş ve üzeri kişilerin %3,4 'ünde ciddi AD görülmektedir. [17] Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 67.500 cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) gerçekleştirilmektedir. Ciddi aort darlığı olan 290.000 yaşlı hastanın transkateter aort kapak replasmanı (TAVR) için aday olduğu ve mevcut endikasyonlar altında dünya çapında her yıl 27.000 hastanın TAVR için uygun olduğu tahmin edilmektedir. [18]

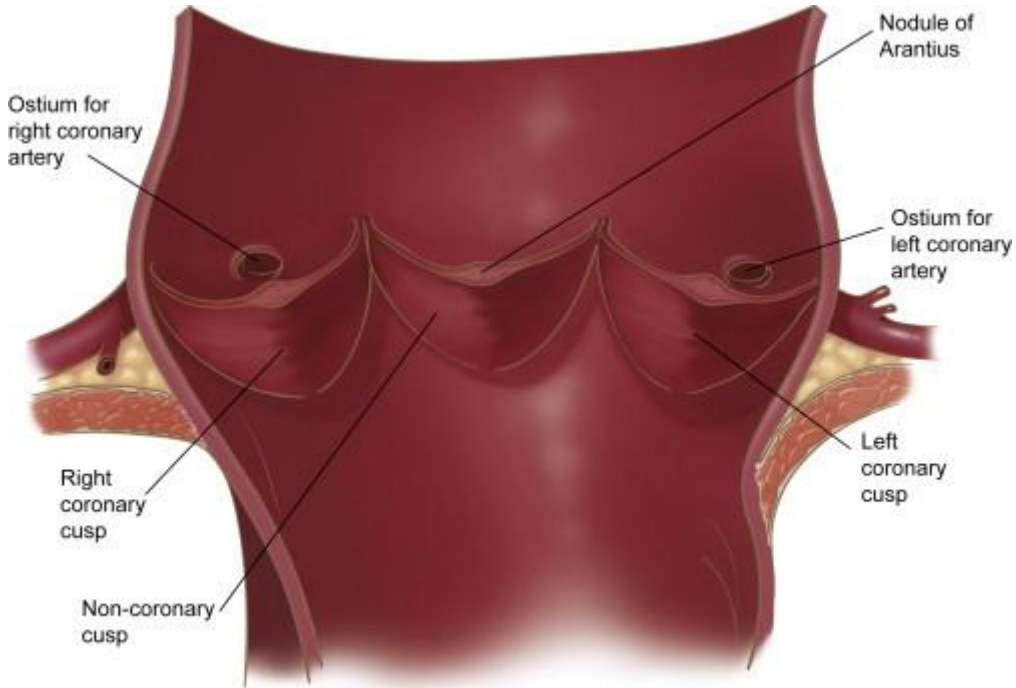


Grafik 1:Genel popülasyonda kalp kapak hastalığının yaygınlığı

*AR = aort yetersizliği; AS = aort stenozu; MR = mitral yetersizliği; MS = mitral stenoz. Lancet'ten ,<sup>1</sup>Elsevier'in izniyle.*

### 2.1.2 Aort Kapak Anatomisi :

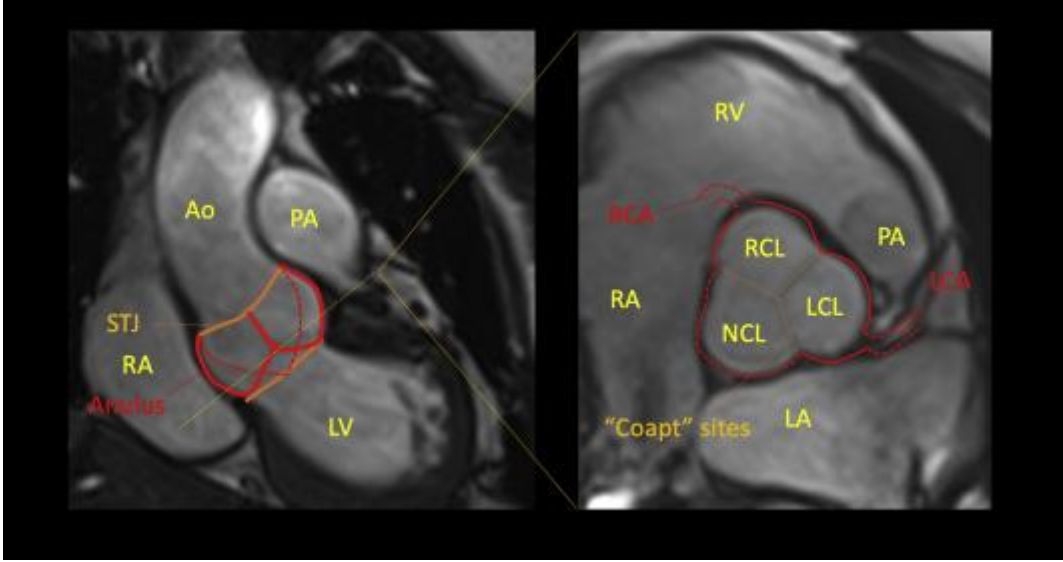
Aort kapak, genellikle üç yaprakçığı olan yarım ay şeklinde bir kapaktır ve çapı yaklaşık olarak 20 mm'dir. Yaprakçıklar ve bunlara karşılık gelen sinüsler, sinüslerden kaynaklanan koroner arterlerden (sol koroner, sağ koroner ve koroner olmayan) adlarını alırlar. (Şekil 1 )



**Şekil 1: Ventriküloaortik kavşak**

Sol ventrikül ile aort arasında bulunur ve oksijen açısından zengin kanın sol ventriküle geri kaçışını engeller. [19] Histolojik olarak üç tabakadan oluşur. Fibroza tabakası yoğun Tip 1 kollajen liflerinden oluşur. Spongiyoza tabakası proteoglikanlar ve bağ dokusu temel maddesinden oluşan merkezi tabakadır. Endotel tabakası hem aortik hem ventriküler tarafın üzerindeki dış tabakadır. Bu katmanların her biri , yenilenme ve iyileşme için hayati önem taşıyan bileşenleri üreten hücre dışı matrisi destekleyen kapakçık interstisyel hücreleri ile doludur . Ayrıca, kapakçık interstisyel hücreleri , integrinler adı verilen bağlayıcı moleküller aracılığıyla hücre dışı iskelete fiziksel olarak bağlanarak yapısal dinamiği sağlar . Hücre dışı matris ile vasküler interstisyel hücreler arasındaki sağlam ilişki, güvenilir ve yenilenebilir bir işlevsel birim sağlar ve bu da aort kapağının bir kişinin

ömrü boyunca bir milyardan fazla kez açılıp kapanmasına olanak tanır. Ancak, bu hücresel dinamik bozulduğunda, aort kapak yapısı ve biyomekaniği değişir ve kapakçık sertleşmesine, darlığa ve nihayetinde kapak yetmezliğine yol açar.[20] (Şekil 2)



Şekil 2:Aort kapağının normal anatomisi ve pozisyonu

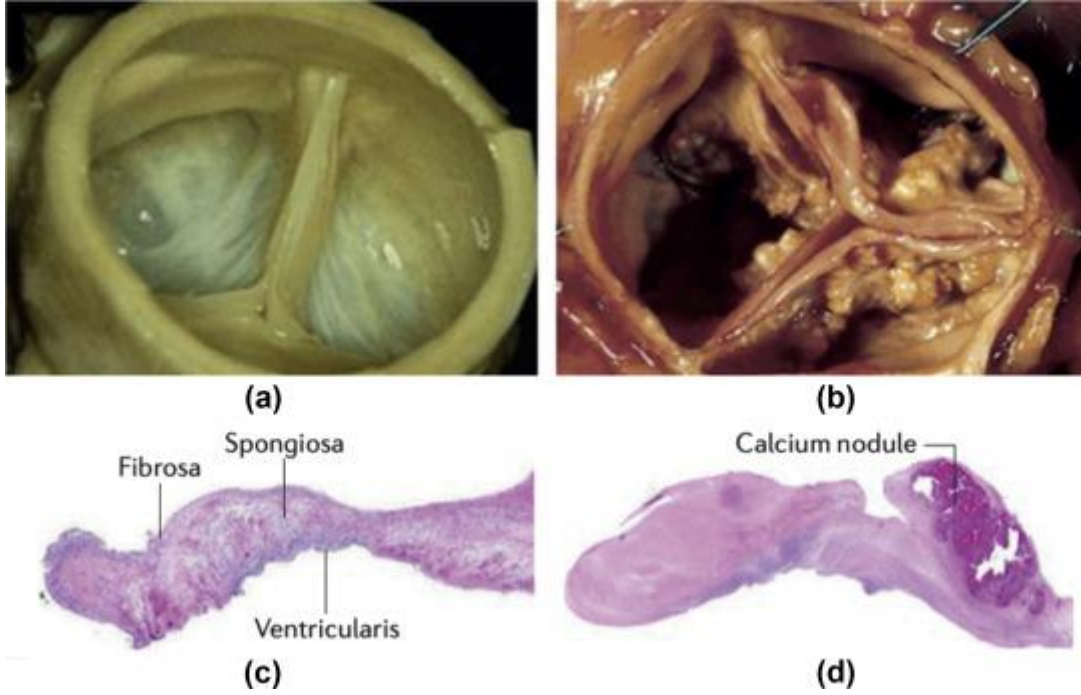
3 T kontrastsız sinema MRI protokolünden (Horos, LGPL-3.0) aort kapağının koronal (sol) ve en face (sağ) görünümü. Turuncu çizgiler aort kapak anülüsünün sanal üstünü (sino-tübüler kavşak) ve tabanını belirler. Kırmızı çizgi, sol (kalın), sağ (kalın) ve koroner olmayan (kesikli) sinüslerin oluşumunu destekleyen taç benzeri aort kapak anülüsünü belirler. Ao, aort; LA, sol atriyum ; LCA, sol koroner arter ; LCL, sol koroner yaprakçık; LV, sol ventrikül; NCL, koroner olmayan yaprakçık; PA, pulmoner arter; RA, sağ atriyum ; RCA, sağ koroner arter ; RCL, sağ koroner yaprakçık; RV, sağ ventrikül .

### 2.1.3. Aort Darlığı Etiyolojisi:

Aort kapağın idiyopatik kalsifikasyonu etyolojide birinci sırada görülmektedir. Buna sebep olan en yaygın durum ise romatizmal kalp hastalığıdır.[19] Konjenital uniküspit veya biküspit kapağın ilerleyici darlığı popülasyonun %1 ile %2'sinde bulunur, uniküspit kapaklar için 30 yaş altında ve biküspit kapaklar için ise 40-60 yaşlarında ortaya çıkar. Biküspit aort kapağı, gelişmiş ülkelerde 70 yaşından küçük hastalarda aort darlığının en sık nedenidir. Daha az yaygın nedenler arasında nadir görülen; metabolik hastalık (Fabry hastalığı) , alkaptonüri, okronozis, sistemik lupus eritematozus, radyasyon, son dönem böbrek hastalığı ve obstrüktif vejetasyonlar/endokardit yer alır ve bunların tümü erken AD gelişimine neden olabilir.[3]

### 2.1.3.1. Aort kapak kalsifikasyonunun patolojisi :

Yaşlanmayla birlikte aort kapağın doğal olarak kolajen içeriğinde azalma ve elastin içeriğinde artış meydana gelirken, proteoglikan miktarı büyük ölçüde aynı kalmaktadır. [21] Öte yandan aort kapak kalsifikasyonu, normal yaşlanmayla ilişkili olmayan, kapak fonksiyonunun kötüleşmesiyle ilişkili patolojik bir hastalık sürecidir ve iki ayrı fazdan oluşur: başlangıç fazı ve yayılma fazı. (Şekil 3)

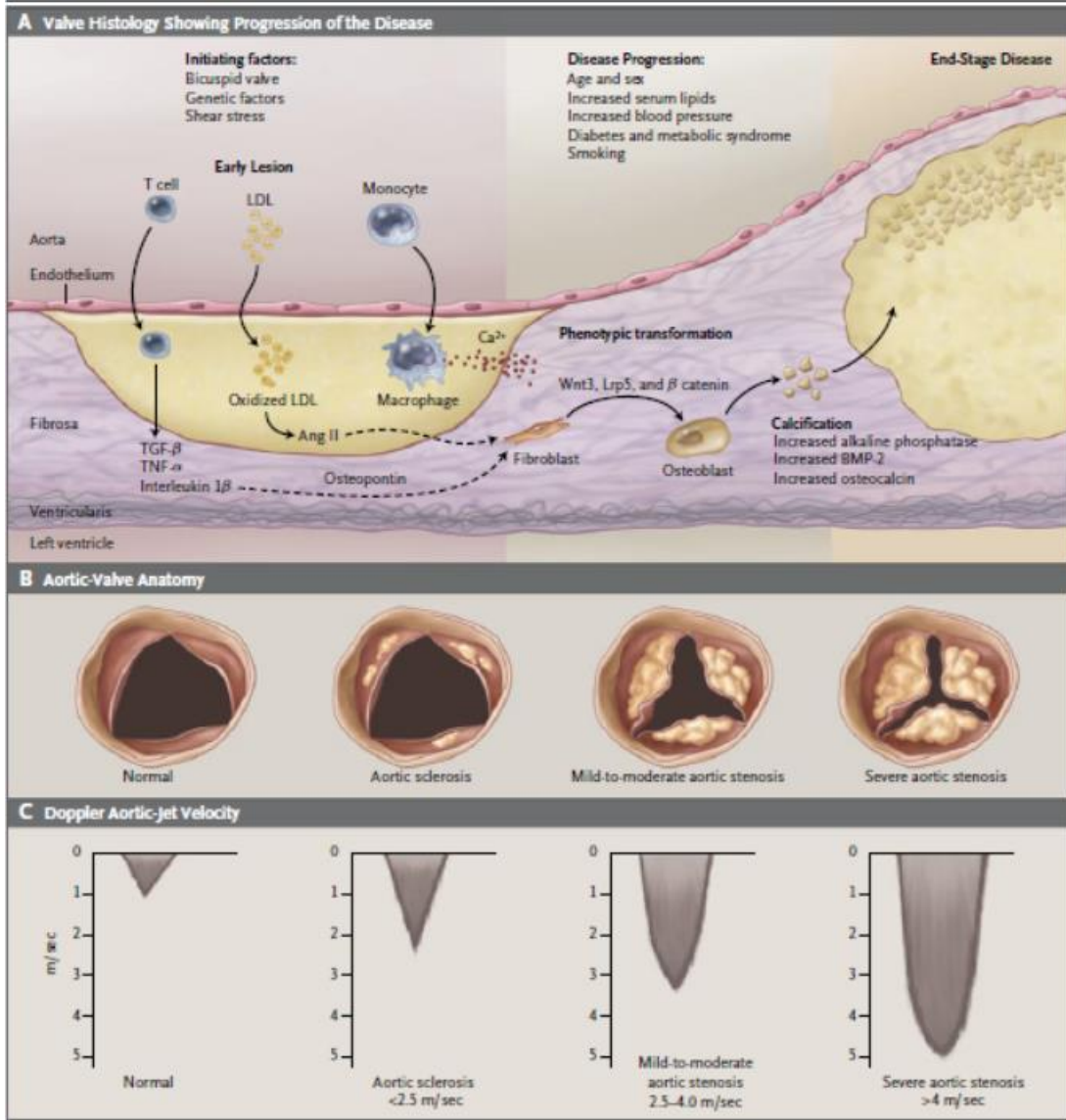


Şekil 3:Aort kapak morfolojisi ve histolojisi

Normal ve patolojik olarak kalsifiye olmuş brüt aort kapak morfolojisi (a,b) ve histolojisi (c,d).  
Macmillan Publishers Ltd, Lindman ve ark.'nın izniyle yeniden basılmıştır , 2016

Başlangıç fazı , endotel hasarı, lipid birikimi ve inflamasyon dahil olmak üzere ateroskleroza pek çok yönden benzerlik göstermektedir.[22, 23] Kapakçık interstisyel hücreleri bu aşamada yoğun bir şekilde rol oynar ve üç ana mekanizma aracılığıyla kapakçık kalsifikasyonunu hızlandırır: (1) miyofibroblastlarda fenotipik değişim (2) ALP, Runx2 ve BMP2 ekspresyonunun artmasıyla belirlenen ve ektopik ossifikasyonu destekleyen osteoblastlarda fenotipik değişim; ve (3) yüksek kalsiyum/düşük inorganik fosfat koşulları veya apoptozis altında kapakçıklar arası hücre aktivasyonuna ikincil olarak salınan matris vezikülleri.[13, 24-27] Bu kalsifiye edici süreçleri tetikleyen faktörler büyük

ölçüde lipoprotein(a), oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (ateroskleroza benzer), fibrin, lipopolisakkarit ve peptidoglikan dahil olmak üzere inflamatuvar başlatıcılara karşı hücresel yanıtı içerir. [28-30] (Şekil 4)



Şekil 4:Aort kapağı histolojik özellikleri, sistolde yaprakçık açılması ve aort stenozunda hastalık ilerlemesi

Panel A'da, erken lezyonun histolojisi oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) subendotelyal birikimi, anjiyotensin (Ang) II üretimi ve T lenfositler ve makrofajlarla enflamasyon ile karakterizedir. Hastalığın ilerlemesi, doku kalsifikasyonuna aracılık eden osteopontin, osteokalsin ve kemik morfojenik protein 2 (BMP-2) gibi proteinlerin yerel üretimi de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir; tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), tümör büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), kompleman sistemi, C-reaktif protein ve interlökin-1 $\beta$  dahil olmak üzere inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu; ve tenascin C birikimi ve matris metalloproteinaz 2 ve alkalik fosfataz aktivitesinin yukarı regülasyonu dahil olmak üzere doku matrisindeki değişiklikler. Ek olarak, yaprakçık

fibroblastları, Wnt3-Lrp5-β katenin sinyal yolu tarafından düzenlenen osteoblastlara fenotipik dönüşüm geçirir. Hücre dışı kalsifikasyonun (Ca<sup>2+</sup>) mikroskopik birikimleri hastalık sürecinin başlarında mevcuttur, hastalık ilerledikçe kalsifikasyon ilerler ve hastalığın son evresinde açık kemik oluşumu alanları görülür. Aort kapak anatomisindeki karşılık gelen değişiklikler, sistolde kapak açıkken aort tarafından (Panel B) ve Doppler aort jet hızında (Panel C) görülmektedir.

#### **2.1.3.2. Biküspit Aort Kapak Hastalığı :**

Biküspit aort kapak hastalığı (BAV) en sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. [31] Popülasyonun %1 ila %2 'sinde görülmektedir. Kapakla ilgili aort darlığı , aort yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olmakla birlikte proksimal aortun genişlemesi de görülmektedir. Bu duruma BAV aortapatisi denmektedir.[32] BAV, gelişmiş ülkelerde 70 yaşından küçük hastalarda aort darlığının en sık nedenidir.[3] Bazı vakalarda otozomal dominant kalıtım gösterilmiştir. NOTCH 1 geninde spesifik bir defekt BAV ve kalsifik aort stenozu ile ilişkili olarak belirlenmiştir.[33]

#### **2.1.4. Aort Darlığı Patofizyolojisi :**

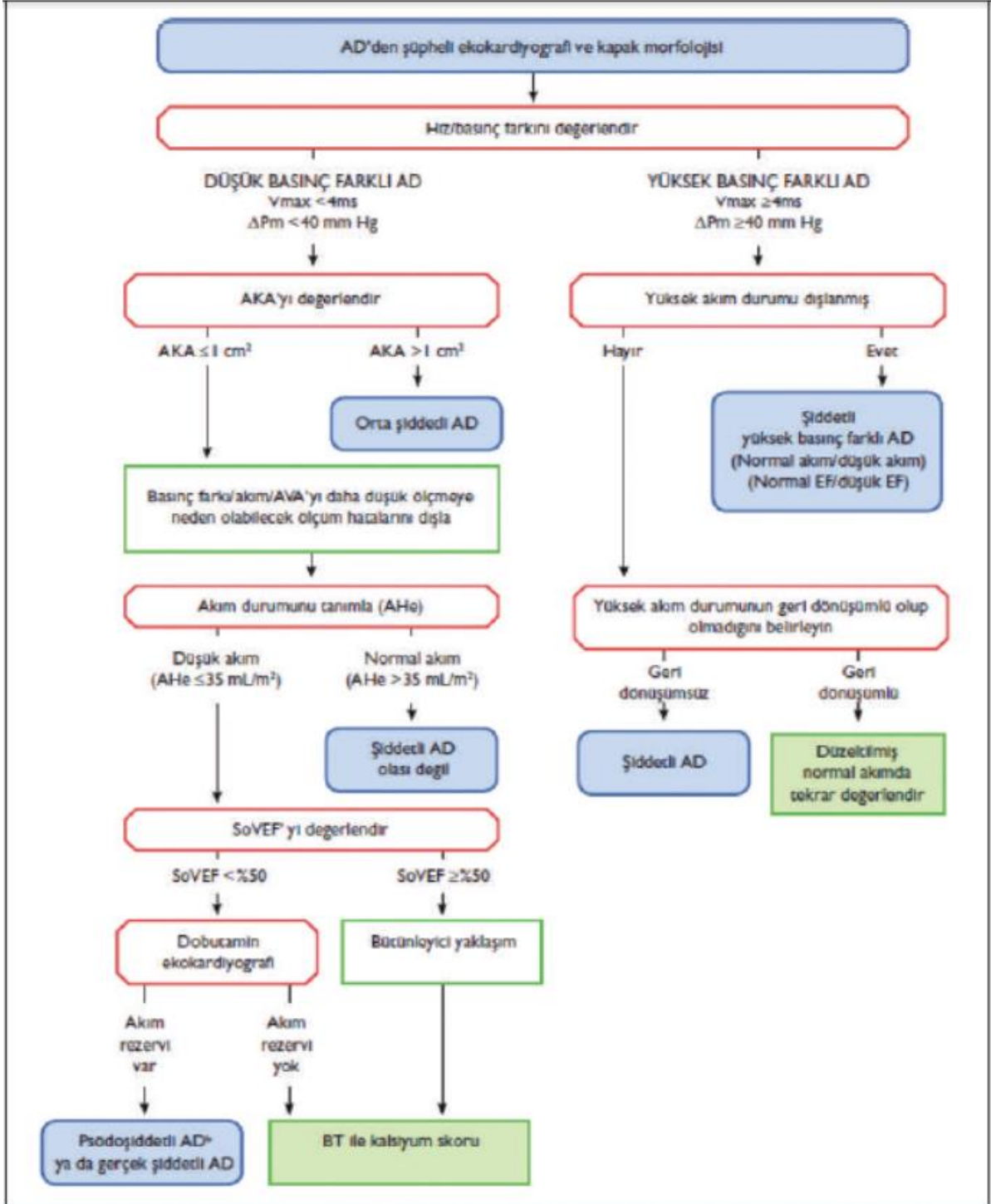
Aort darlığı, mekanik strese bağlı endotel hasarı, fibrozise yol açan lipid penetrasyonu, yaprakçık kalınlaşması ve son olarak kalsifikasyonun neden olduğu enflamatuar bir sürecin sonucudur. [34] Kalsifik aort darlığı, yaprakçık sertliğinin artmasına ve daralmış bir aort kapağa neden olarak kapak boyunca bir basınç gradyanına yol açar.[35] Aort darlığının aort sklerozu olarak tanımlanan uzun bir subklinik dönemi vardır; bu dönemde kapakta kalsifikasyon vardır ancak transvalvüler gradyan mevcut değildir.[18] Kapaktaki sklerozun zamanla darlığa ilerlemesinden sonra darlığın neden olduğu sol ventrikül (LV) obstrüksiyonu, LV sistolik basıncını artırır. Aynı zamanda artmış LV ejeksiyon süresi (LVET), azalmış aort basıncı ve artmış LV diyastol sonu basıncı ile sonuçlanır. Artan ard yük, ek olarak LV hacim artışına, LV kütleinde bir artışa yol açar ve sonuçta LV hipertrofisine ve işlev bozukluğuna yol açar. Artan LV sistolik basıncı, LV kütlesi ve LVET ile miyokardiyal oksijen tüketimi artarken, artan LVET ile miyokardiyal perfüzyon süresi azalır. Bu nedenle, artan miyokardiyal oksijen tüketimi ve azalan miyokardiyal perfüzyonu ile LV işlevi daha da kötüleşir.[36] Kötüleşen LV fonksiyonu da kalp yetmezliği , senkop ve anjina gibi semptomlara neden olmaktadır. [18]

#### **2.1.5. Fizik Muayene ve Klinik Bulgular :**

Ciddi AD 'nin temel semptomları efor dispnesi , eforla ilişkili angina, konjestif kalp yetmezliği , presenkop veya senkoptur. Hastalarda giderek egzersiz toleransında kademeli bir azalma, eforda nefes darlığı ve yorgunluk görülür. Şiddetli efor dispnesi, paroksizmal nokturnal dispne, ortopne ve pulmoner ödem, çeşitli derecelerde pulmoner venöz hipertansiyon ortaya çıkar. Dispne, sol ventrikül dolum basıncının artması veya egzersizle kardiyak debiyi artıramama nedeniyle oluşur. Çoğu hastada semptomlar normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile ortaya çıkar; ancak bazı hastalarda semptomların başlangıcından önce sistolik miyokardiyal fonksiyonda azalma ve sol ventrikülün art yüke karşı uyumsuzluğu vardır.[15] Serebral perfüzyondaki azalma baş dönmesi ve senkop ile sonuçlanır ve sabit kardiyak debi , baroreseptör disfonksiyonu, bradikardi veya nadir görülen atriyal veya ventriküler aritmi zemininde egzersiz kaynaklı vazodilatasyondan kaynaklanır.[37] Angina, miyokardiyal hipertrofiye bağlı artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı, intramiyokardiyal koroner arterlerin kompresyonu, bozulmuş koroner akım rezervi ve/veya taşikardi sırasında azalmış diyastolik koroner perfüzyon süresi nedeniyle oluşur.[38] Kalp dışı semptomlar arasında gastrointestinal kanama ve serebral emboli bulunur. Şiddetli aort darlığı olan hastalarda gastrointestinal kanama gözlenir ve sıklıkla anjiyodisplazi veya diğer vasküler malformasyonlarla ilişkilidir.[39] Semptomların başlangıcı ile darlığın şiddeti arasındaki korelasyon net değildir. Semptomların başlangıcı, eş zamanlı aort yetmezliği ile erken olabilir veya bazı hastalarda ciddi darlık olsa bile gecikebilir. Ancak, semptomlar genellikle normal ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda AD ciddi olduğunda ortaya çıkar. Semptomatik hastalarda, sağkalım 2 yılda yalnızca %30 ila %50'dir ve bu da ilerlemenin sık sık izlenmesi gerektiğini vurgular.[40, 41] Fizik muayenede orta ila geç sistolik üfürüm , ikinci kalp sesinde azalma , pulsus parvus et tardus (düşük amplitüdü ve sistolik zirveye geç ulaşan nabız) görülür. [42, 43] Oskültasyonda ikinci kalp sesinde bölünme olmayabilir ve inspirasyon sırasında tek bir ses olarak duyulabilir. Aort kapağının kapanması pulmoner kapaktan daha geç olduğunda da paradoksal hale gelebilir. En iyi sağ ikinci interkostal boşlukta duyulan mid sistolik ejeksiyon üfürümü sağ boyuna yayılım gösterebilir. Bununla birlikte, kalsifiye aort kapaklarında yüksek frekanslı bileşenler apekte yayılabilir ve bu fenomene Gallavardin fenomeni denir.[42]

#### **2.1.6. Tanı ve Değerlendirme :**

Ekokardiyografi, aort darlığının ciddiyetini değerlendirmek , kapak kalsifikasyonunu, sol ventrikül (LV) fonksiyonunu ve duvar kalınlığını değerlendirmek, diğer kapak hastalıklarını veya aort patolojisini tespit etmek için kullanılan en önemli tanı aracıdır.[44-46] Ayrıca uzun eksenle sistolik strain görüntüleme yapmak, mortalite de dahil olmak üzere ciddi asemptomatik aort darlığı olan hastaları belirlemeye yardımcı olabilir.[47, 48] Ciddiyet belirsiz olduğunda yeni ekokardiyografik parametreler, stres görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi önemli ek bilgiler sağlar. [49] (Şekil 5)



Şekil 5:Aort stenozunun şiddetinin değerlendirilmesi için aşamalı entegre yaklaşım

- a) Yüksek akım, anemi, hipertiroidizm, arteriovenöz şantlar gibi durumlarda geri dönüşümlü olabilir.
- b) Yalancı şiddetli AD, akış normalizasyonu ile AVA'da 1.0 cm<sup>2</sup>'dan fazla artış ile tanımlanır. ΔPm= Ortalama transvalvüler basınç farkı; AD= Aort darlığı; AKA= Aort kapak alanı; BT= Bilgisayarlı tomografi; EF= Ejeksiyon fraksiyonu; SoVEF= Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; AHe= Atım hacmi endeksi; Vmax= Tepe transvalvüler hız. (2017 ve 2021 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi kılavuzundan modifiye edilmiştir.).

Aort darlığı olan hastaların ekokardiyografik değerlendirmesi için güncel uluslararası öneriler ortalama basınç gradyanı , tepe transvalvüler hız (V max ) ve kapak alanı ölçümüne bağlıdır. Kapak alanı , ciddiyeti değerlendirmek için teorik olarak ideal ölçüm yöntemi olmasına rağmen çok sayıda teknik sınırlama vardır. Bu nedenle uyumsuz vakalarda klinik karar almada fonksiyonel durum, atım hacmi, doppler hız indeksi, kapak kalsifikasyonunun derecesi , LV fonksiyonu, LV hipertrofinin varlığı veya yokluğu, akım koşulları ve kan basıncı kontrolünün yeterliliği gibi ek parametreler de hesaba katılmalıdır. [50] Yakın zamanda cinsiyete özgü eşik değerlerinin kullanımı da önerilmiştir. [51] Bu bağlamda aort darlığının ciddiyeti dört ana kategoride değerlendirilir;

1. Yüksek gradyanlı aort darlığı : ortalama gradyan  $\geq 40$  mmHg, pik hız  $\geq 4,0$  m/s, kapak alanı  $\leq 1$  cm<sup>2</sup> veya  $\leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. (sol ventrikül (LV) fonksiyonu ve akış koşullarından bağımsız olarak ciddi aort darlığı olarak değerlendirilir.)
2. Düşük akışlı, düşük gradiyentli aort stenozu ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu : ortalama gradiyent  $< 40$  mmHg, kapak alanı  $\leq 1$  cm<sup>2</sup> , sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF )  $< \% 50$ , atım hacmi indeksi (SVi)  $\leq 35$  mL/m<sup>2</sup> (Gerçek ve yalancı ciddi aort darlığı arasında ayırım yapmak ve akış veya kontraktıl rezervi olmayan hastaları belirlemek için düşük doz dobutamin stres ekokardiyografisi (DSE) önerilir.) [52]
3. Düşük akımlı, düşük gradiyentli aort stenozu, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile : ortalama gradiyent  $< 40$  mmHg, kapak alanı  $\leq 1$  cm<sup>2</sup> , LVEF  $\geq \% 50$ , SVi  $\leq 35$  mL/m<sup>2</sup> (Tipik olarak küçük LV boyutu ve belirgin hipertrofi olan hipertansif yaşlı bireylerde görülür. Bu durum , düşük atım hacmiyle ilişkili durumlardan da kaynaklanabilir örn. orta/şiddetli mitral yetmezlik, şiddetli triküspit yetmezliği, şiddetli mitral stenoz ve büyük ventriküler septal defekt ve şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu gibi.) [53, 54]
4. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu normal akışlı, düşük gradiyentli aort stenozu : ortalama gradiyent  $< 40$  mmHg, kapak alanı  $\leq 1$  cm<sup>2</sup> , LVEF  $\geq \% 50$ , SVi  $> 35$  mL/m<sup>2</sup> (Bu hastalarda genellikle sadece orta düzeyde aort darlığı vardır.) [55-57]

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu düşük akımlı, düşük gradiyentli aort stenozunda kapak kalsifikasyonunun derecesinin bilgisayarlı tomografi (CCT) ile değerlendirmesi önemli ek bilgiler sağlar. Ciddi aort stenozu için eşikler Agatston birimleri erkeklerde 3000 üzeri , kadınlarda 1600 üzeri çok olası olarak , erkeklerde 2000 üzeri , kadınlarda

1200 üzeri olası olarak değerlendirilir. Erkeklerde 1600 altında , kadınlarda 800 altında olası değil olarak değerlendirilir. [55, 58-60] Dinlenme doppler hız indeksi (DVI, ayrıca 'boyutsuz indeks' olarak da adlandırılır) sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) zaman-hız integralinin (TVI) aort kapak jetine oranı , LVOT alanının hesaplanmasını gerektirmez ve diğer parametreler belirsiz olduğunda değerlendirmeye yardımcı olabilir. (<0,25 değeri ciddi aort darlığının çok olası olduğunu gösterir).[61] Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, stenotik kapak boyunca kapak anatomisini ve akış özelliklerini değerlendirebilir, kapak alanını hesaplayabilir ve sol ventrikül fonksiyonunu ve eş zamanlı aort yetmezliğinin şiddetini tahmin edebilir.[62, 63]

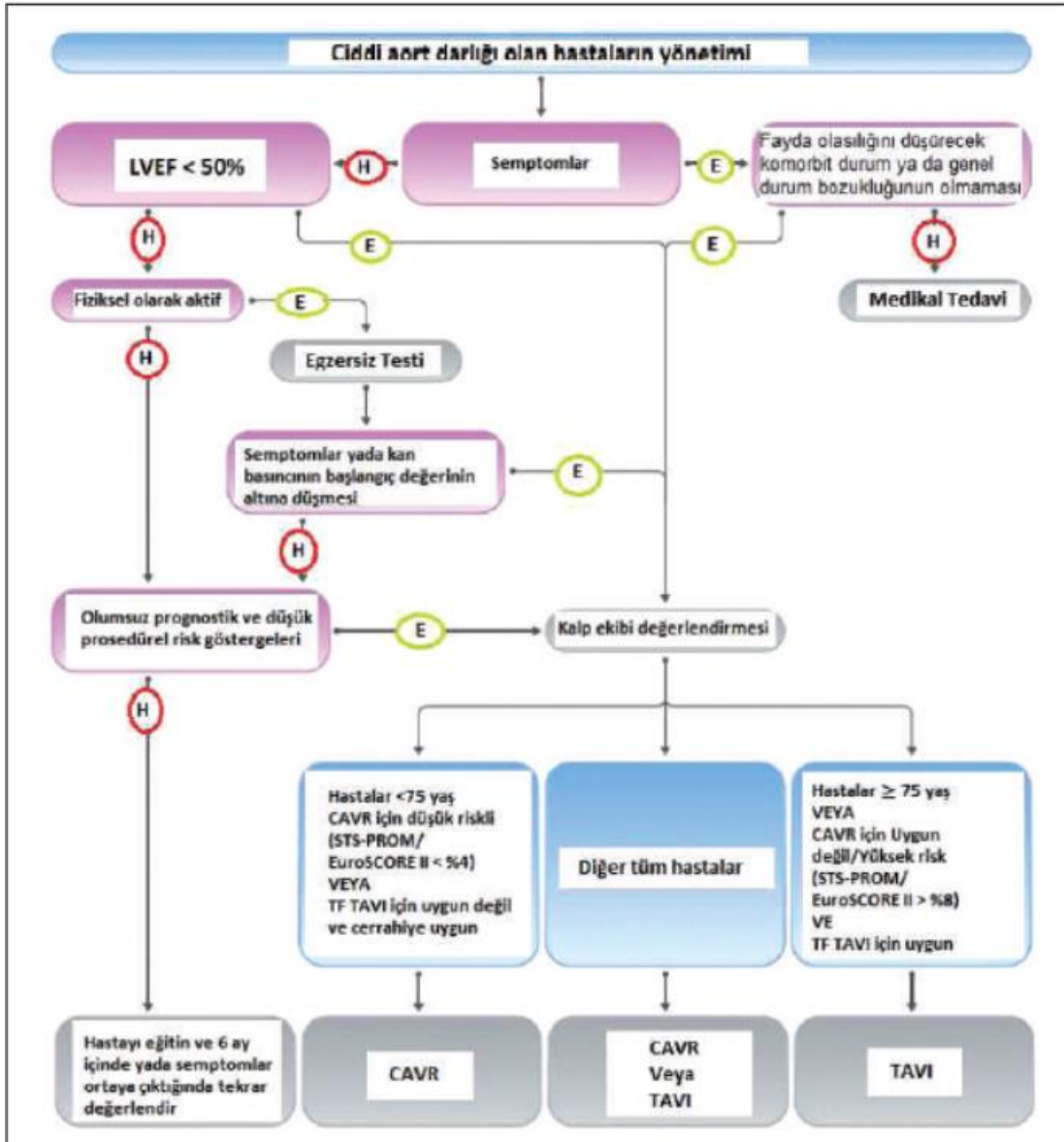
### 2.1.7. Tedavi ve Yönetim :

Medikal tedavi aort darlığının doğal seyrini etkilemez. Statinler prelinik çalışmalarda olumlu etkiler göstermiştir.[64] Mevcut AHA/ACC kılavuzları, AD 'nin hemodinamik ilerlemesini önlemek için statinleri önermemektedir; ancak, statinler, iskemik son noktaları düşürmek için ilişkili koroner arter darlığı olan hastalar için önemlidir.[15] ACE inhibitörleri, aort darlığında güvenlidir , kan basıncının dikkatle izlenmesi şartıyla ve semptomların başlangıcından önce ve transkatater aort kapak implantasyonu (TAVİ) ve cerrahi aort kapak replasmanından (SAVR) sonra yararlı miyokardiyal etkileri olabilir.[65, 66] Hipertansiyonun vazodilatör ilaç ile tedavisi, düşük gradyanlı, ciddi AD 'li hastalarda sol ventrikül ard yükünde ve dolum basınçlarında faydalı bir azalma ve pulmoner hipertansiyonda iyileşme ile sonuçlanır.[67]

Ciddi aort darlığında tek etkili tedavi aort kapak replasmanıdır. Ancak cerrahi riski yüksek olan hastalarda TAVİ tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. (Şekil 6) 2021 ESC Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi kılavuzunda, semptomatik aort darlığı olan hastalarda; yüksek gradiente sahip ciddi aort darlığı olan, düşük akım ( $SV_i \leq 35 \text{ mL/m}^2$ ) ve düşük gradientli (<40 mmHg) ciddi aort darlığı olup düşük ejeksiyon fraksiyonu (<%50) ve akım (kontraktil) rezervi olan hastalarda girişim önerilmektedir.[5, 68, 69] Asemptomatik aort darlığı olan hastalarda; başka bir neden olmaksızın ciddi aort darlığı ve sistolik LV işlev bozukluğu (LVEF < %50) olan, egzersiz testinde ortaya çıkmış semptomları olan hastalarda girişim önerilmektedir.[70, 71] Ayrıca LVEF >%55 olan ve egzersiz testi normal olan asemptomatik hastalarda, prosedürel risk düşükse ve aşağıdaki parametrelerden biri mevcutsa müdahale düşünülebilir:

- Çok ciddi aort darlığı (ortalama gradient  $\geq 60$  mmHg veya  $V_{max} > 5$  m/sn)
- Ciddi kapak kalsifikasyonu (ideal olarak kardiyak BT ile değerlendirilir) ve  $V_{max}$  progresyonu  $\geq 0,3$  m/s/yıl.
- Tekrarlanan ölçümlerle ve başka bir açıklama yapılmadan doğrulanan, belirgin şekilde yükselmiş BNP seviyeleri ( $>3x$  yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal aralık)[40, 59, 60, 72]

Yaşam beklentisi bir yıldan az olan hastalar için kapak replasmanı önerilmemektedir.[73]



Şekil 6: Şiddetli aort darlığı olan hastaların yönetimi

**EuroSCORE= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LVEF= left ventricular ejection fraction; CAVR = cerrahi aort kapak değişimi; STS-PROM= Society of Thoracic Surgeons - predicted risk of mortality; TAVİ = transkateter aortik kapak implantasyonu; TF= transfemoral. (2021 ESC Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi kılavuzundan modifiye edilmiştir.).**

## **2.2. Transkatater Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) :**

Transkatater aort kapak implantasyonu (TAVİ) ciddi AD için kullanılan ameliyatsız tedavi yöntemidir. İlk kez 2002 yılında Dr. Alain Cribier tarafından Fransa' da uygulanmıştır. [74] İlk TAVİ 'den bu zamana kadar , işlem öncesi planlama konusunda artan bilgi, transkateter kapaklardaki önemli teknolojik gelişmeler, artan deneyim ve yürütülen çok sayıda çalışma, TAVİ endikasyonlarının ameliyat edilemez hastalardan yüksek ve orta riskli hastalara doğru genişlediği görülmektedir.[14, 75] Hatta yakın zamanda tamamlanan iki önemli büyük çalışmada, düşük cerrahi riske sahip semptomatik AD hastalarında bile TAVİ uygulamasının cerrahiye göre olumlu sonuçları olduğu gösterilmiştir.[76, 77] Ancak özellikle genç hastalarda kullanıldığında uzun vadeli kapak dayanıklılığı, emboli olay riski ve kalp pili implantasyonu ihtiyacı konusunda soru işaretleri bulunmaktadır. Ayrıca, biküspit aort kapağı olan hastalarda kullanımı ve özellikle kapak içinde kapak TAVİ sonrası koroner arter erişimiyle ilgili sorular, daha geniş çaplı kullanımı önündeki güncel zorlukları temsil etmektedir.[74] Gerek hastanın klinik özellikleri , gerek cerrahi risk ya da girişim yeri sorunları tedavide TAVİ ve SAVR tercih edilmesini etkilemektedir. (Şekil 7)





	TAVİ	CAVR
<b>Klinik Özellikler</b>		
Düşük cerrahi risk	-	+
Yüksek cerrahi risk	+	-
Genç yaş*	-	+
İleri yaş*	+	-
Önceki kalp cerrahisi (özellikle tekrar sternotomi sırasında yaralanma riski olan sağlam koroner arter baypas greftleri)	+	-
Ciddi kırılgnlık <sup>b</sup>	+	-
Aktif veya şüpheli endokardit	-	+
<b>Anatomik ve Prosedürel Faktörler</b>		
TAVİ transfemoral yaklaşımla uygulanabilir	+	-
Transfemoral erişim zor veya imkansız ve CAVR uygulanabilir	-	+
Transfemoral erişim zor veya imkansız ve CAVR önerilmez	+ <sup>c</sup>	-
Göğüs radyasyon sekeli	+	-
Porselen aorta	+	-
Şiddetli hasta protez uyumsuzluğu olasılığı yüksek (AKA <0,65 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> VYA)	+	-
Şiddetli göğüs deformasyonu veya skolyoz	+	-
Mevcut TAVİ cihazları için uygun olmayan aort anüler boyutları	-	+
Biküspit aort kapak	-	+
TAVİ için uygun olmayan kapak morfolojisi (örn. düşük koroner ostium veya ağır yaprakçık/LVOT kalsifikasyonu nedeniyle yüksek koroner obstrüksiyon riski)	-	+
Aort veya LV'de trombus	-	+
<b>Müdahale gerektiren eşlik eden kardiyak durumlar</b>		
Cerrahi revaskülarizasyon gerektiren önemli çok damarlı koroner arter hastalığı <sup>d</sup>	-	+
Ciddi primer mitral kapak hastalığı	-	+
Ciddi triküspit kapak hastalığı	-	+
Aort kökünde ve/veya çıkan aortta belirgin dilatasyon/anevrizma	-	+
Miyektomi gerektiren septal hipertrofi	-	+

Şekil 7: TAVİ ve SAVR endikasyonları

AKA = Aort kapak alanı; VYA = Vücut yüzey alanı; LV = Sol ventrikül; LVOT = Sol ventrikül çıkış yolu; SAVR = Cerrahi aort kapak değişimi; TAVİ = Transkateter aortik kapak implantasyonu. a) Yaşam beklentisi mutlak yaşa ve kırılgnlığa büyük ölçüde bağlıdır, kadın ve erkek arasında farklılık gösterir ve yalnızca yaştan daha iyi bir gösterge olabilir. Avrupa'da ve dünyanın başka yerlerinde büyük farklılıklar vardır (<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017>). b) Şiddetli kırılgnlık = Katz indeksine göre >2 faktör c) Transfemoral olmayan yaklaşımla. d) Kronik koroner sendromların tanı ve tedavisine yönelik 2019 ESC Kılavuzuna göre.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son yayınladığı 2021 ESC/EACTS kapak hastalıkları kılavuzunda ileri yaştaki (>75) ya da cerrahi riskinin yüksek olduğu (STS PROM ya da Euroscore II >%8) ya da cerrahinin uygun olmadığı tüm hastalarda TAVİ, sınıf I, kanıt düzeyi A olarak önerilmektedir. Genç yaştaki ve cerrahi riskin düşük olduğu hastalarda (<75 yaş ve STS PROM ya da Euroscore II <%4) , ya da operasyona ve transfemoral TAVİ için uygun olmayan hastalarda ise cerrahi sınıf I, kanıt düzeyi B olarak

önerilmektedir. Geri kalan tüm hastalarda, bireysel klinik, anatomik ve işlemsel özellikler düşünülerek tedavi stratejisinin seçilmesi önerilmektedir.[14] Temel olarak cerrahi riskin belirlenmesinde kullanılmakta olan STS-PROM ve Euroscore-II, TAVİ öncesi risk değerlendirmesine de entegre edilmiş olan ve en yaygın kullanılan skor sistemleridir.[78] Bilinen klasik kardiyovasküler risk faktörleri ve komorbid durumlar dışında geriatrik popülasyonda, ileri düşkünlük (kırılganlık), günlük yaşam etkinlikleri, malnütrisyon, mobilite sınırlılıkları, azalmış kas kitlesi ve gücü, kognitif fonksiyon ve psikolojik bozuklukları kapsayan bir çok farklı skorlama sistemi kullanılmaktadır. FRAILTY-AVR çalışmasında, 4 parametreden oluşan Essential Frailty Toolset (EFT) adı verilen skorlama sisteminin, önceden kullanılan skorlama sistemlerine göre başarıyla kullanılabildiği gösterilmiş ve önerilmiştir.[79] (Şekil 8)

	Five chair rises <15 seconds	0 points
	Five chair rises $\geq$ 15 seconds	1 point
	Unable to complete	2 points
	No cognitive impairment	0 points
	Cognitive impairment	1 point
	Hemoglobin $\geq$ 13.0 g/dL♂ $\geq$ 12.0 g/dL♀	0 points
	Hemoglobin <13.0 g/dL♂ <12.0 g/dL♀	1 point
	Serum albumin $\geq$ 3.5 g/dL	0 points
	Serum albumin <3.5 g/dL	1 point

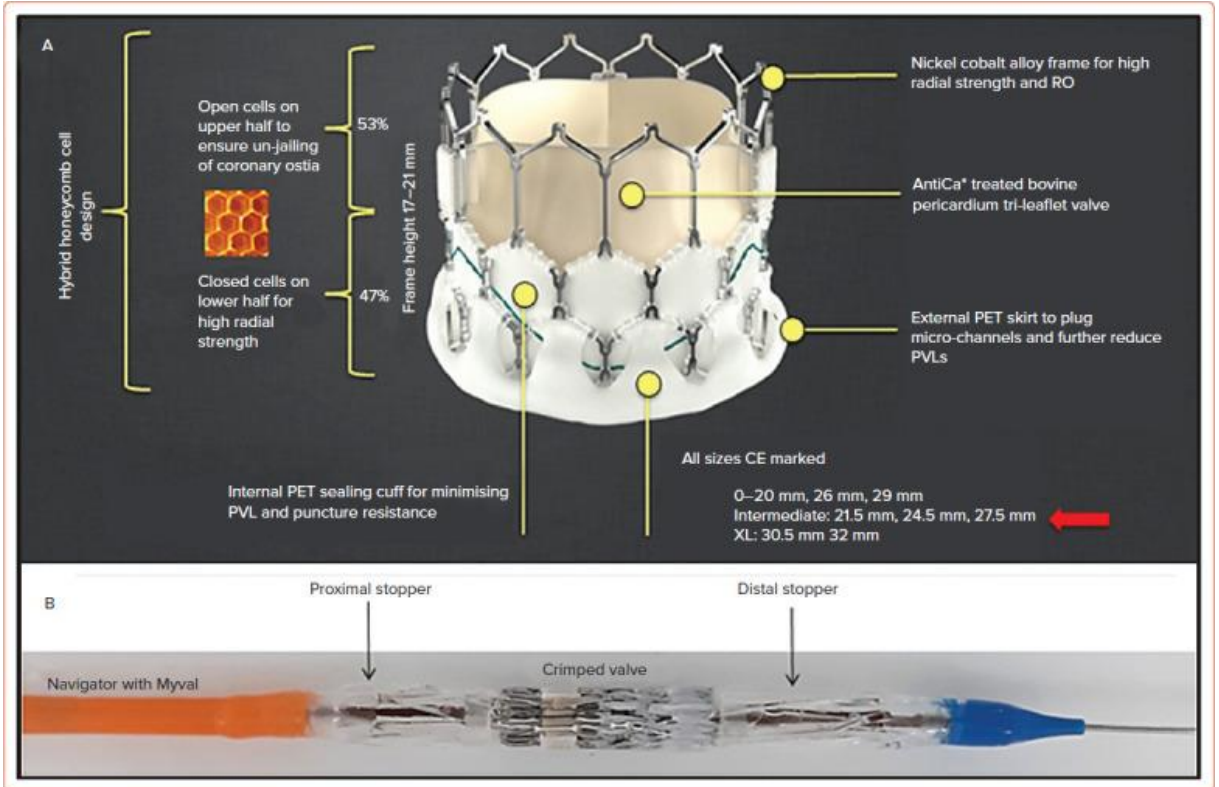
Şekil 8: Temel Zayıflık Araç Seti (EFT)

Hastanın yatağının başında yapılan şu dört değerlendirmeye göre 0 ila 5 arasında puanlanır: beş sandalye kalkışı (kol kullanmadan), üç kelimelik hatırlama ve zaman ve mekana yönelim ve son hemoglobin ve serum albümin değerlerinin doğrulanması. 1-2 EFT puanları kırılganlık öncesi olarak kabul edilirken, 3-5 puanları kırılgan olarak kabul edilir.[80]

Ekokardiyografi AD 'nin şiddetini değerlendirmede merkezi bir rol oynarken, bilgisayarlı tomografi (CCT) TAVİ 'nin uygulanabilirliğini değerlendirmede temel rolü oynar. Aort anulusu ve aort kökü boyutları ve aort anulusundan koroner arterlerin ostiumuna olan mesafe, elektrokardiyografi eşliğinde BT anjiyografisi kullanılarak kardiyak döngü sırasında doğru bir şekilde ölçülebilir. Bu bilgi, en uygun boyuttaki protezin seçilmesini sağlar ve böylece önemli paravalvüler yetmezlik veya sızıntı (PVL), anüler rüptür ve koroner ostium tıkanıklığı gibi komplikasyon riskini azaltmaya katkıda bulunur. Aort kapağında, aort anulusunda ve aort kökünde kalsifikasyonların varlığı ve yeri de PVL riski hakkında önemli prognostik bilgiler sunar. Ayrıca, protezin yerleştirilmesi için en iyi floroskopik olayın belirlenmesi BT veri setinden çıkarılabilir ve böylece BT, işlem sırasında kontrast kullanımını ve radyasyon maruziyetini azaltmaya yardımcı olabilir. Ayrıca arteriyel vasküler sistemin BT haritalanması, özellikle aorto-iliak kalsifikasyonların varlığının değerlendirilmesi, kıvrımlılık ve vasküler çapların ölçümleri, protezin yerleştirilmesi için en uygun vasküler giriş yerinin belirlenmesinde de özellikle önemlidir. [81, 82] Bu nedenlerden dolayı, CCT anjiyografisi TAVİ öncesi standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Bununla birlikte, şiddetli kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, bunun yerine üç boyutlu transözofageal ekokardiyografi kullanılabilir, çünkü çalışmalar CCT ile ölçülen aort anulusunun boyutları ile üç boyutlu transözofageal ekokardiyografi ile ölçülen boyutlar arasında iyi bir korelasyon göstermiştir.[83, 84]

Transkateter kapaklar balonla genişleyen ve kendiliğinden genişleyen olmak üzere iki tiptedir. Üçüncü nesil balonla genişletilebilen SAPIEN TM valfleri (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, ABD) SAPIEN 3 ve SAPIEN 3 Ultra valflerini içerir. Bunlar, içine sığır perikardından yapılmış üç simetrik yaprakçığın yerleştirildiği kobalt-krom silindirik bir stentten oluşur. PVL riskini azaltmayı amaçlayan bir sızdırmazlık eteğine sahiptirler. SAPIEN 3 Ultra valfinin kısa çerçeve yüksekliği ve açık hücreli geometrisi, TAVİ' den sonra koroner erişimi kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. En yaygın kullanılan kendiliğinden genişleyen valf, içine üç adet domuz perikardı yaprağının yerleştirildiği asimetrik, kendiliğinden genişleyen bir nitinol çerçeveden oluşan CoreValve TM'dir ( Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, ABD). Daha yeni Evolut R, Evolut Pro ve Evolut Pro + valfleri, yerleştirildikten sonra tekrar yakalanabilir ve yeniden konumlandırılabilir ve Evolut Pro ve Evolut Pro + valfleri ayrıca PVL'yi azaltmak için dış perikardiyal bir sargıya sahiptir. ACURATE TA (Symetis SA, Ecublens, İsviçre), Direct Flow valfi (Direct Flow Medical Inc, Santa Rosa, CA, ABD), apikal erişim için tasarlanmış Engager (Medtronic,

Inc., Minneapolis, MN, ABD) ve özellikle aort yetmezliğinin tedavisi için tasarlanmış JenaValve (JenaValve Technology GmbH, Münih, Almanya) gibi diğer protezlerle ilgili deneyim daha sınırlıdır.[74] Myval (Meril Lifesciences), Hindistan'da geliştirilen, iletilirliği iyileştirmek ve hassas yerleştirmeye yardımcı olmak için yeni özelliklere sahip yeni nesil balonla genişletilebilir transkateter kalp kapakçığıdır (THV).[85] Myval balonla genişletilebilen sistemi MP35N-Kobalt alaşımlı çerçeveli altıgenlerden oluşur. Altıgenler, çerçevenin %47'sinin ventriküler uçta kapalı hücrelerden oluşması ve daha yüksek bir halkasal radyal kuvvet sağlaması ve çerçevenin %53'ünün aort ucunda açık hücrelerden oluşmasıyla hibrit petek şeklinde düzenlenmiştir. Valf çerçevesinin alt 'kapalı hücre' konumu, paravalvüler sızıntıyı en aza indirmek için harici olarak bir PET sızdırmazlık manşeti ile kaplanmıştır. Myval, 20 mm, 23 mm, 26 mm ve 29 mm'lik geleneksel boyutlarda mevcuttur; ara boyutlar 21,5 mm, 24,5 mm ve 27,5 mm; ve ekstra büyük boyutlar 30,5 mm ve 32 mm bulunmaktadır. Bu, klinisyenlerin farklı doğal anulus geometrileri için en uygun kapak boyutunu seçmesini sağlar.[85] (Şekil 9)



Şekil 9: Myval balon-genişletilebilir transkateter kalp kapakçığı tasarım özellikleri

**B: Myval, doğrudan Navigator dağıtım balon sistemine kıvrılmıştır. \* = AntiCa: Meril'in tescilli doku anti-kireçlenme teknolojisi. PVL = Paravalvüler Sızıntı RO = Radyoopasite. Kaynak: Meril Life Sciences'ın izniyle yeniden üretilmiştir .**

Kapak çeşitleri arasında doğrudan bir karşılaştırmaya ilişkin çok az veri bulunmaktadır. SAPIEN 3 balonla genişletilebilen ve Evolut R kendiliğinden genişleyen valflerin doğrudan bire bir karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada , ölüm oranı benzer bulunmuş, ancak SAPIEN 3'te en azından orta düzeyde PVL ve birincil kalp pili implantasyonu oranları sayısal olarak daha düşük ve inme oranı daha yüksek bulunmuştur.[86]

TAVİ işlemi anjiyografi laboratuvarında veya hibrit ameliyathanede yapılabilir. TAVİ uzun yıllar boyunca genel anestezi altında, anjiyografik ve transözofageal ekokardiyografi rehberliğinde gerçekleştirilirken, günümüzde çoğu merkezde bilinçli sedasyon ve lokal anestezi altında, sadece anjiyografi rehberliğinde gerçekleştirilmektedir. İpsilateral bacakta, aort anjiyografisi için femoral arter girişimi sağlanır ve geçici bir kalp pili sağ ventriküle bir venöz kılıf ile yerleştirilir. Karşı taraf arter kanüle edilir. Hasta antikoagüle edildikten sonra aort kapağı çaprazlanır ve sol ventrikülde bir kılavuz tel yerleştirilir. Daha sonra, iletim kılıfı inen aortaya yerleştirilir. Hızlı ventriküler pacing altında balon aort valvüloplastisi gerçekleştirilir. Daha sonra kapak retrograd olarak asendan aort seviyesine ilerletilir ve anjiyografi ile uygun yer doğrulandıktan sonra, hızlı ventriküler pacing sırasında kapak açılır. Transvalvüler gradyanlar ölçülür ve PVL varlığı değerlendirilir. Önemli PVL varsa, post-dilatasyon yapılır. Kılıf, olası bir vasküler komplikasyonu belirlemek için dikkatli kan basıncı takibi ve iliak arterlere kontrast uygulaması sonrası geri çekilir. İşlemin sonunda, kapağın işlevini, özellikle aort yetersizliğinin ciddiyetini değerlendirmek ve koroner arter tıkanıklığı veya perikardiyal efüzyon varlığıyla ilişkili olabilecek yeni duvar hareket anormalliklerinin varlığını değerlendirmek için transtorasik ekokardiyografi yapılır.[74] Yakın zamanda, minimalist TAVİ prosedürü tanıtılmıştır. Minimalist TAVİ 'nin temel yönleri, bazen odada bir anestezi uzmanı olmadan, prosedürün bilinçli sedasyon altında gerçekleştirilmesi, perkutan transfemoral girişimin kullanılması, femoral kontralateral girişim yerine radyal girişimin kullanılması, transvenöz sağ ventrikül pacing yerine sol ventrikül kılavuz teli pacing'inin kullanılması, valfin ön dilatasyonunun yalnızca seçilmiş vakalarla sınırlandırılması, prosedürden sonra yoğun bakım ünitesinde izlem yapılmaması ve hastaların hatta aynı gün veya ertesi gün taburcu olmasıdır.[87-89]

TAVİ sonrası paravalvüler regürjitasyon , vasküler komplikasyonlar , yeni gelişen sol dal bloğu ve kalp pili implantasyonu ihtiyacı , embolik olaylar, enfektif durumlar gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. TAVİ sonrası giriş yeri ile ilişkili vasküler komplikasyonlar en sık görülen komplikasyonlardır. TAVİ hastalarının %9,6'sında vasküler bir komplikasyon ve hastaların %7,6'sında giriş yeri kanama olayı görülmüştür.[90] Vasküler komplikasyonlar olumsuz sonuçları etkiler ve majör komplikasyonlar daha uzun hastanede kalış süreleri ve daha yüksek mortalite ile sonuçlanır.[91] Son zamanlarda vasküler ponksiyon için doppler ekokardiyografinin kullanılması ve perkütan vasküler kapatma cihazlarının kullanılmasıyla birlikte giriş yeri ile ilişkili komplikasyonların görülme sıklığı azalmıştır.[92] Paravalvüler regürjitasyon (PVL) protez kapak tasarımında görülen teknolojik ilerlemeler ve artan deneyimle birlikte son yıllarda önemli ölçüde azalmıştır. Ancak PARTNER 3 çalışması hariç, diğer tüm çalışmalar SAVR' ye kıyasla TAVİ 'den sonra daha yüksek bir PVL insidansı olduğunu göstermiştir. Balonla genişletilebilen kapaklardan sonra orta ile şiddetli PVL insidansının %0,6-3,7 arasında ve kendiliğinden genişleyen kapaklardan sonra %3,5-5,3 arasında olduğu gösterilmiştir.[76, 93] Son çalışmalarda SAVR' ye kıyasla TAVİ 'den sonra iletim anormallikleri sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir , özellikle kendiliğinden genişleyen kapaklar için, yeni kalp pili implantasyonu için bildirilen sıklığın %17-25 olduğu görülmektedir.[77, 94] Sol dal bloğu (LBBB), TAVİ' de sık görülen bir komplikasyondur ve ileri atrioventriküler blok ve kalp pili implantasyonunu (PI) öngördüğü bulunmuştur.[95, 96] İletim anormallikleri ve yeni kalp pili implantasyonu riski TAVİ 'den sonraki ilk 2 günde daha yüksektir ve bazalde sağ dal bloğu olması, ciddi anülüs kalsifikasyonları ve daha düşük implant derinliği olan hastalarda önemli ölçüde artmıştır. Buna karşın, valfin daha yüksek bir şekilde yerleştirilmesi TAVİ' den sonra yeni iletim anormallikleri riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.[97] TAVİ 'den sonra yeni sol dal bloğu ve kalp pilinin prognoz üzerindeki etkisine ilişkin veriler tartışmalıdır. SURTAVİ çalışmasında, yeni kalp pili olan hastalarda 1 yıllık sağ kalım, genel popülasyonla karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. Diğer çalışmalarda, özellikle kalp pili bağımlı hastalarda, yeni kalp pili olan TAVİ hastalarında mortalite önemli ölçüde artmış olarak bulunmuştur.[98] İnme, artmış mortalite, bilişsel bozukluk, önemli işlevsel ve sosyal sonuçlar açısından ve yüksek maliyetler nedeniyle korkulan bir komplikasyondur. Son 10 yılda çoğu TAVİ komplikasyonununun riski azalmış olsa da, TAVİ ile ilişkili inme riski yaklaşık %2'lik bir insidanda sabit kalmıştır; ancak bu, yeni nesil kapakçıklarda %1,1-1,2 arasında biraz daha düşük bulunmuştur.[77, 99] TAVİ ile ilişkili

inme, esas olarak kapakçık veya damar sisteminden gelen debrislerin embolizasyonu nedeniyle oluşur ve daha az sıklıkla aritmi ile ilişkilidir. Debrislerin boyutu, serebral lezyonun boyutu ile ilişkilidir. İnme riski kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksektir. TAVİ 'den sonraki ilk günlerde daha yüksektir, balonla genişletilebilen kapaklarda kendiliğinden genişleyen kapaklara göre biraz daha düşüktür ve pre veya post dilatasyon kullanımıyla veya kullanılan antitrombosit veya antikoagülan tedaviyle ilişkili bulunmamıştır.[100, 101]

Genel olarak, TAVİ sonrası komplikasyon insidansı, deneyimdeki artış, TAVİ 'nin uygulanabilirliğini değerlendirmek için ana görüntüleme yöntemi olarak CCT' nin kullanılması, kapakların tasarımında önemli teknolojik ilerlemeler ve kılıfların boyutundaki azalma nedeniyle önemli ölçüde azalmıştır.[74]

### **2.2.1. TAVİ Kapak Disfonksiyonu:**

Biyoprotez kalp kapakçıkları (BHV) merkezi akışa ve trombüs oluşumundan yüksek oranda arınmışlığa sahiptir ve genellikle antikoagülasyon tedavisi gerektirmezler. Ancak, BHV'ler yapısal dejenerasyona uğrama eğilimindedir, bu da dayanıklılıklarını sınırlar ve sıklıkla yeniden ameliyat gerektirir.[102, 103] Yakın tarihli randomize çalışmalarda, cerrahi riski yüksek olan hastalar dışında orta riskli ve düşük riskli hastalarda da TAVİ 'nin SAVR' ye göre kısa ila orta vadeli klinik sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir.[76] Transkatater kalp kapakçıklarının (THV) 'nin 5 yıla kadar dayanıklılığı gösterilmiş olsa da, klinik uzun vadeli sonuçlara ilişkin veriler hala yetersizdir.[94] Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Derneği (EAPCI), Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Kardiyolojik Cerrahi Derneği (EACTS) 2017 yılında, THV' nin uzun vadeli dayanıklılığını değerlendiren gelecekteki çalışmaların veri raporlamasında standardizasyonu amaçlayan biyoprotez kapak disfonksiyonunu tanımlamak için standartlaştırılmış kriterler ortaya koymuştur. [104] (Şekil 10)

Classification of Structural Valve Deterioration			
EAPCI/ESC/EACTS (Capodanno et al., 2017 [8])		VIVID (Dvir et al., 2018 [10])	
Class	Characteristics	Class	Characteristics
	Not specifically defined	Stage 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>No significant change from immediate post-implantation</li> <li>Mean gradient &lt; 20 mmHg</li> <li>Intravalvular regurgitation less than moderate (&lt;2+/4+)</li> <li>No morphological leaflet abnormality, such as leaflet thickening</li> </ul>
		Stage 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Morphological leaflet abnormality without significant hemodynamic changes</li> <li>Leaflet calcification, sclerosis, thickening, or new leaflet motion disorder</li> <li>Absence of hemodynamic changes as defined in SVD Stage 0</li> </ul>
Moderate hemodynamic SVD	Presence of any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>Mean transprosthetic gradient <math>\geq 20</math> mmHg and &lt;40 mmHg</li> <li>Mean transprosthetic gradient <math>\geq 10</math> and &lt;20 mmHg change from baseline</li> <li>Moderate intra-prosthetic aortic regurgitation, new or worsening (&gt;1+/4+) from baseline</li> </ul>	Stage 2S	Moderate stenosis <ul style="list-style-type: none"> <li>Increase in transvalvular gradient of <math>\geq 10</math> mmHg and &lt;20 mmHg with a concomitant decrease in EOA and DVI (0.25–0.35), which is not the result of isolated leaflet thickening</li> <li>Mean transprosthetic gradient <math>\geq 20</math> mmHg and &lt;40 mmHg</li> <li>Peak velocity of 3–4 m/s</li> </ul>
		Stage 2R	Moderate regurgitation <ul style="list-style-type: none"> <li>Regurgitant fraction <math>\geq 10</math> and &lt;30%</li> <li>Diastolic flow reversal in proximal descending aorta with end-diastolic velocity &lt; 30 cm/s</li> <li>PHT &lt; 500 and <math>\geq 200</math> ms</li> <li>Absence of a main paravalvular component</li> </ul>
		Stage 2RS	Moderate stenosis AND moderate regurgitation <ul style="list-style-type: none"> <li>Presence of characteristics of Stage 2S and 2R</li> </ul>
Severe hemodynamic SVD	Presence of any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>Mean transprosthetic gradient <math>\geq 40</math> mmHg</li> <li>Mean transprosthetic gradient <math>\geq 20</math> mmHg change from baseline</li> <li>Severe intra-prosthetic aortic regurgitation, new or worsening (&gt;2+/4+) from baseline, concomitant with decrease in EOA and DVI</li> </ul>	Stage 3	Severe stenosis and/or severe regurgitation <ul style="list-style-type: none"> <li>Increase in transvalvular gradient of <math>\geq 20</math> mmHg with a concomitant decrease in EOA and DVI (&lt;0.25), which is not the result of isolated leaflet thickening</li> <li>Mean transprosthetic gradient <math>\geq 40</math> mmHg</li> <li>Peak velocity of &gt;4 m/s</li> <li>Regurgitant fraction <math>\geq 30\%</math></li> <li>Holo-diastolic flow reversal in proximal descending aorta with end-diastolic velocity <math>\geq 30</math> cm/s</li> <li>PHT &lt; 200 ms</li> <li>Absence of a main paravalvular component</li> </ul>
Morphological SVD	Presence of any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>Leaflet integrity abnormality (i.e., torn or flail causing intra-frame regurgitation)</li> <li>Leaflet structure abnormality (i.e., pathological thickening and/or calcification causing valvular obstruction or central regurgitation)</li> <li>Leaflet function abnormality (i.e., impaired mobility resulting in obstruction and/or central regurgitation)</li> <li>Strut/frame abnormality (i.e., fracture)</li> </ul>		Not specifically defined, corresponds to class 1 to 3

Left column (gray background) represent classification of structural valve deterioration according to EAPCI/ESC/EACTS (Capodanno et al., 2017 [8]), whereas the right column (green background) represent the classification according to VIVID (Dvir et al., 2018 [10]). DVI = Doppler velocity index; EOA = effective orifice area; SVD = structural valve deterioration; PHT = pressure half time.

### Şekil 10: Biyoprotez kapak disfonksiyonu kriterleri

Konsensüs bildirisinde biyoprotez kapak disfonksiyonu yapısal kapak bozulması (SVD), yapısal olmayan kapak bozulması (Non-SVD) ; kapak trombozu, endokardit , hasta kapak uyumsuzluğu , kapağın yanlış konumlandırılması , paravalvüler yetmezlik ve bunların yaygın son evresi biyoprotez kapak yetmezliği (BVF) olarak sınıflandırılır.

SVD, kapakçık kalınlaşması, kalsifikasyon, perforasyon ve bozulma veya pannus oluşumu gibi kapak yapısında oluşan kalıcı değişiklikler olarak tanımlanır ve stenoz ve kapak içi yetersizliğe yol açabilir.[104, 105] Çalışmalar, kalsifikasyonun kapakçıkları ciddi şekilde bozabileceğini göstermektedir ve fiksatif materyallere (örn. glutaraldehit), mekanik strese ve hücrel infiltrasyona yanıtın sonucu olduğu ileri sürülmektedir. [106, 107] Aynı zamanda çıkarılan kapakçıklarda kolesterol, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler

ve cerrahi biyoprotez kapaklarda inflamatuvar infiltratların varlığı, SVD ile olası bir metabolik bağlantı olabileceğini düşündürmüştür.[108-112]

TTE ile protez kapak disfonksiyonunun birinci basamak değerlendirilmesi sınırlıdır çünkü kapak trombozuna rağmen gradientler normal olabilir.[113] Ortalama transprostatik basınç gradienti (mPG)  $\geq 20$  mmHg olduğunda veya mPG'de başlangıç değerine göre %50'den fazla artış gözlemlendiğinde dikkate alınmalıdır.[114, 115] Erken evrelerde, kapak hemodinamik fonksiyonunda bozulma olmaksızın yapısal değişiklikler gözlenir (VIVID Evre 1) ve orta düzeyde hemodinamik kapak bozulmasıyla Evre 2'ye ve son olarak obstrüksiyon (stenoz) veya yetmezlik ve BVF ile Evre 3'e ilerleyebilir. Artmış ortalama transvalvüler gradient ( $\geq 20$  mm Hg) ve/veya küçük etkili orifis alanı (EOA) ( $< 1,1$  cm<sup>2</sup>), düşük Doppler hız indeksi (DVI) ( $< 0,35$ ), ivmelenme süresi/sol ventrikül (LV) ejeksiyon süresi oranı  $> 0,32$  veya transprostatik regürjitasyonun yeni başlangıçlı olması veya kötüleşmesi SVD için önemli kriterlerdir.[116] TTE, kolay erişilebilir olması ve müdahale öncesi ve sonrası ve takip görüntüleme bulguları arasında doğrudan karşılaştırma yapılabilmesi, kapak fonksiyonunun izlenmesi ve SVD'nin zamanında tespit edilebilmesi için birincil görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. Avrupa kılavuzları, TAVİ sonrası 30 gün içinde, bir yılda ve ardından yıllık olarak temel TTE değerlendirmesi önermektedir.[117] Bununla birlikte yükselmiş transprostatik gradientler, kapak obstrüksiyonu olmadığında protez-hasta uyumsuzluğundan (PPM) kaynaklanabilir. Yine kardiyak outputtaki iyileşme de takipte transvalvüler gradientleri artırabilir.[118] Transözefageal ekokardiyografi (TEE) kapak morfolojisi ve fonksiyonunu doğru bir şekilde değerlendirmek için en iyi alternatiftir. TEE, kapakçık hareketliliğinin değerlendirilmesinin yanı sıra pannus, trombüs veya enfeksiyon vejetasyonlarıyla uyumlu ek anomalilerin tespitini sağlar.[119] CCTA, THV dejenerasyonunun erken bir işareti olan kapakçık kalsifikasyonlarının varlığını belirlemek için kullanılabilir. Yalnızca kapak yapısını değil aynı zamanda kapakçık hareketini ve obstrüksiyonun veya yetersizliğin dolaylı belirtilerini de değerlendirmek için tercih edilen en değerli yardımcı yöntemdir.[120] Pozitron emisyon tomografisi (PET), kısıtlı vakalarda inflamasyonun görüntülenmesi yoluyla SVD'nin erken evrelerini tespit edebilmek için kullanılabilir.[121]

Non-SVD doğrudan ilk kapak replasmanı işlemi ile ilişkilidir, müdahaleden hemen sonra zaten mevcuttur ve genellikle takip boyunca aynı kalır. Ancak bazı vakalarda, non-SVD takipte iyileşebilir veya kötüleşebilir ve tekrar müdahale ihtiyacına neden olabilir.[104]

### 2.3. Biyobelirteçler :

Beyin natriüretik peptidi (BNP) ve onun prohormonu olan N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ventriküler veya atriyal kardiyomiyositlerin artan mekanik duvar stresine yanıt olarak salgılanır. Aort darlığının ciddiyeti ve semptomların başlangıcı ile pozitif korelasyon gösterir.[122-124] Aort darlığı hastalarında görülen konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal fibrozis, diyastolik disfonksiyona dönüşen temel patofizyolojik bulgularıdır.[125] Hem SAVR hem de TAVİ, sol ventrikül basınç yüklenmesinde ani bir azalmaya yol açarak potansiyel olarak ters yeniden şekillenme sürecini başlatır. Ancak yapısal yeniden şekillenme, kapak replasmanından sonra bile devam edebilir ve bu da geri döndürülemez miyokardiyal hasarla karakterize bir AS evresini gösterir.[126] Bu verilerin doğrultusunda yapılan çalışmalarda preoperatif bakılan yüksek NT-proBNP seviyeleri ile artmış morbidite ve mortalite riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.[127, 128]

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7, insanlarda IGFBP7 geni tarafından kodlanan bir proteindir . Proteinin başlıca işlevi, dokudaki insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF'ler) düzenlenmesi ve IGF' nin reseptörlerine bağlanmasını modüle etmektir.[129, 130] IGFBP-7, periferik sinirler, gastrointestinal sistem, mesane, prostat ile meme dokusu ve böbrek, adrenal bez ve iskelet kasındaki spesifik hücre tipleri de dahil olmak üzere birden fazla normal dokuda eksprese edilir.[131] IGFBP7 ,yaşlanan hücrelerin inflamatuvar sitokinlerini, interlökinlerini ve büyüme faktörlerini eksprese eder ve yaşlanmayla ilişkili bir hücre döngüsü durdurma görevi vardır.[132] IGFBP-7, G1 hücre döngüsünün durdurulmasında önemli bir rol oynar. Renal tübül hücreler, deneysel sepsis veya iskemiden kaynaklanan yaralanmayı takiben kısa bir G1 hücre döngüsü durması dönemine girebilir. Bu süreç, DNA hasar gördüğünde hücrelerin bölünmesini önleyebilir ve böbrek hasarına erken bir tepkiyi göstermektedir.[133] 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada TAVİ hastalarında yüksek IGFBP7 seviyelerinin erken dönemde akut böbrek hasarının göstergesi olarak değerlendirilebileceği söylenmiştir.[134] IGFBP7, başlangıçta kalp yetmezliği olan bir fare modelinde gerçekleştirilen proteomik çalışmalarda aday bir kalp yetmezliği biyobelirteci olarak tanımlanmıştır.[135] Yapılan çalışmalarda kronik kalp yetmezliği hastalarında yüksek IGFBP7 konsantrasyonları, majör olumsuz kardiyovasküler olayları öngörmektedir ve bunlar, özellikle sol atriyal hacim indeksi (LAVİ) de dahil

olmak üzere, bozulmuş miyokardiyal gevşeme ile ilişkili birçok parametre ile ilişkili bulunmuştur.[136] Yine yapılan çalışmalarda şiddetli mitral yetersizliğin daha yüksek IGFBP7 konsantrasyonları ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur.[12] Yapılan çalışmalarda ateroskleroz ile ilişkili bulunmuş hatta burdan yola çıkarak 2022 yılında yayımlanan bir makalede periferik arter hastalığının da öngördürücüsü olabileceği gösterilmiştir.[137]

Kemik morfogenetik protein 2 (BMP-2), TGF- $\beta$  protein ailesine aittir.[138] Diğer kemik morfogenetik proteinleri gibi BMP-2 de kemik ve kıkırdak gelişiminde önemli bir rol oynar. Embriyonik hücre farklılaşması olan hedgehog yolunda , TGF beta sinyal yolunda ve sitokin reseptör etkileşiminde rol oynar. Ayrıca kardiyak hücre farklılaşmasında ve epitelden mezenkimale geçişte de rol oynar.[139] Luna ve arkadaşlarının yaptığı 2020 yılında yayımlanan bir çalışmada BMP-2 ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur. Koroner arter hastalığı olan kalsiyum skoru yüksek hasta popülasyonundan alınan epikardiyal yağ dokusunda BMP-2 ve BMP-4 proteinlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir.[140] Aynı zamanda BMP2, miyokard enfarktüsüne bağlı kardiyak yeniden şekillenmede artan ventriküler kontraktiletiyi kontrol eden önemli bir faktördür. [141] Medial arter kalsifikasyonu, diyabetin ve son evre böbrek hastalığının oldukça karakteristik özelliği olan arteriyel tunika medyanın endokondral olmayan kemikleşme sürecidir. Bu kemikleşme sürecinde BMP-2 merkezi rol oynar.[142, 143] Distrofik kalsifikasyon kalp kapakçıklarının en yaygın disfonksiyona neden olan patolojik sebebidir.[144] Son çalışmalarda , hastalıklı kalp kapakçıklarında kemik proteinleri tanımlanmıştır.[145] Biyoprotez kalp kapakçıklarının dejenerasyonunun, kapağın mekanik özelliklerine ve immünolojik ve kalsifikasyon süreçlerine bağlı olduğu düşünülmektedir.[146] BMP'nin kalsifikasyon sinyal yollarındaki en önemli faktör olduğu iyi bilinmektedir ve BMP sinyallemesinin aort kapak kalsifikasyonunun in vitro ve in vivo gelişimi için gerekli olduğu gösterilmiştir.[147] Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada statinle tedavi edilen gruplarda kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili kalsiyum birikiminde ve BMP-2 ekspresyonunda belirgin bir azalma bulunmuştur.[148]

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17/03/2023 tarih ve 2023/4237 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra başlanmıştır. 2023-2025 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvurarak ciddi aort darlığı tanısı alan ve çalışmaya katılım onayı veren 76 hasta ile bu süreçte demografik özellikleri hasta grubuyla benzer özellikte olan ve çalışmaya katılım onayı veren 40 kontrol grubu alınmıştır. Çalışma için ayrıca Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğünden 24TU18005 proje numarası ile bütçe desteği alınmıştır.

Hastaların başvuru anında demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları kaydedildi. Hastaların laboratuvar parametrelerinde yatış anında rutin olarak bakılan tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri olarak üre, kreatin , sodyum, potasyum , C-reaktif protein (CRP) ve pro-BNP değerlerine bakıldı. Ayrıca hastalardan IGFBP-7 ve BMP-2 düzeyi çalışılabilmesi için ekstra 2 mL kan alındı. IGFBP-7 ve BMP-2 düzeylerini görebilmek için alınan venöz kan örnekleri iki kere ters yüz edilerek çalkalama ile santrifüj tüplerine aktarıldı. Ardından ortalama bir saat bekletilen tüpler 3000 devir/dk'da 15 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum ependorf tüpüne aktarıldı. Sonrasında test gününe kadar -80°C'lik dondurucuda korundu. Hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri Vivid E95 ultrason cihazı (General Electric Ultrasound, Wisconsin) ve 3.5 MHz ultrason probu ile yapıldı ve tüm hastalarda temel ekokardiyografik parametreler (ejeksiyon fraksiyonu, diyastolik fonksiyonlar, atrium ve ventrikül çapları, doku doppler parametleri vb.) bakılmıştır. Ventrikül çapları parasternal uzun aks görüntülerinde M mode ile ölçüldü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Simpson yöntemiyle hesaplandı, sağ ventrikül fonksiyonları için TAPSE (M mod ile hesaplandı) bakıldı, doku doppler görüntüleri TDI modunda bakıldı ve buradan lateral, septum ve triküspid anülüse ait SM-EM-AM-İVKZ-ET-İVRZ değerleri ve sol atriyum volum indeksi (LAVİ) hesaplandı. Hastaların aort kapak gradientleri ve kapak alanları kılavuzlara uygun şekilde ölçülerek hesaplandı. Tüm standart ölçümler Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği (EACVI) ve Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu (ASE) kılavuzlarına uygun şekilde yapıldı. Elektrokardiyografi üzerinden kalp ritimleri ve hızları kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara Myval balon ile genişletilebilen kapak implantasyonu uygulanmıştır.

Hastalar TAVİ işlemi sonrası 48. saatte yine aynı ekokardiyografi parametlerine bakılarak TAVİ kapağının gradientleri ve kapak alanı hesaplandı. Elektrokardiyografilerinden kalp ritimleri ve hızları bakıldı. Laboratuvar parametrelerinde tam kan sayımı , biyokimya tetkikleri olarak üre, kreatin, sodyum, potasyum ve CRP değerleri bakıldı.

Hastalar TAVİ işleminden 6 ay sonra kontrole çağrıldı. Kontrolde aynı ekokardiyografi parametlerine , TAVİ kapak gradientleri ve kapak alanlarına bakıldı. EKG ritim ve hızları kaydedildi. Aynı zamanda tam kan sayımı , biyokimya tetkikleri olarak üre , kreatin , sodyum , potasyum, pro- BNP , CRP değerlerine bakıldı. Hastalardan IGFBP-7 ve BMP-2 düzeylerine bakılabilmesi için ekstra 2 ml kan alınarak aynı şekilde santrifüj edilerek -80°C'lik dondurucuda muhafaza edildi.

Kontrol grubu için alınan katılımcıların da demografik özellikleri kaydedildi. Hasta grubu ile aynı ekokardiyografi parametlerine ve elektrokardiyografi üzerinden kalp ritimleri ve hızlarına bakıldı. Laboratuvar parametreleri olarak tam kan sayımı , biyokimya tetkiklerinde üre, kreatin , sodyum , potasyum , CRP ve pro-BNP değerlerine bakıldı. Ayrıca IGFBP-7 ve BMP-2 düzeylerini karşılaştırabilmek için ekstra 2 ml kan alınarak santrifüj edilip -80°C'lik dondurucuda muhafaza edildi.

Çalışmaya daha önce SAVR yapılan ciddi aort darlığı gelişen hastalar ve ciddi aort yetmezliği olan hastalar alınmamıştır. Kanser hastaları ve önemli romatizmal hastalıkları olan hastalar dışlanmıştır. 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

### **3.1. Verilerin Analizi :**

Çalışmanın istatistiksel analizleri R (Version 4.4.1, R Foundation for Statistical Computing) ve JASP (Version 0.19.0, University of Amsterdam, Netherlands) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımı Levene homojenlik testi ile incelenmiştir. Varsayımların sağlanma durumuna göre grup karşılaştırmaları Independent t-test, Paired t-test, Mann-Whitney U testi, Friedman testi ve Wilcoxon

Signed Rank testleri kullanılarak analiz edilmiştir. Varsayımların sağlanma durumuna göre belirlenen istatistik analiz sonuçları sürekli değişkenler için Aritmetik ortalama  $\bar{x}$  standart sapma ve Medyan (Min.-Maks.) şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenlere ait frekanslar n(%) şeklinde verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında SütunxSatır sayısı ve hücrelerdeki beklenen değerler dikkate alınarak Chi-Square test (Continuity Correction) ve Fisher Freeman Halton Exact Testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Rho korelasyon analizi ile test edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubunun Temel Demografik ve Klinik Özellikleri :

Çalışmaya 76 (65.5%) hasta, 40(34.5%) kontrol grubu olmak üzere 116 kişi dahil edilmiştir. Tablo 1’de preoperatif ve kontrol grupları arasındaki demografik değişkenler karşılaştırılmıştır. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.526). ‘Ay’, ‘My’ ve ‘Ty’ değişkenleri açısından preoperatif ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir (p<0.001). Preoperatif grupta yer alan hastalarda ‘Ay’, ‘My’ ve ‘Ty’ şiddetinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 1:Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri**

Değişkenler	Pre_op	Kontrol	p
Cinsiyet			
K	46(60.5)	21(52.5)	0.526 <sup>#</sup>
E	30(39.5)	19(47.5)	
Ay			
Yok	22(28.9)	20(50.0)	0.000 <sup>£</sup>
Min	14(18.4)	15(37.5)	
Hafif	35(46.1)	5(12.5)	
Orta	5(6.6)	0(0.0)	
My			
Yok	3(3.9)	11(27.5)	0.000 <sup>£</sup>
Min	23(30.3)	24(60.0)	
Hafif	26(34.2)	5(12.5)	
Orta	21(27.6)	0(0.0)	
Ciddi	3(3.9)	0(0.0)	
ty			
Min	22(28.9)	30(75.0)	0.000 <sup>£</sup>
Hafif	27(35.5)	10(25.0)	
Orta	15(19.7)	0(0.0)	
Ciddi	12(15.8)	0(0.0)	

EKG			
Nsr+rbbb	18 (1.3)	0(0.0)	
Af	9(11.8)	0(0.0)	
Af+rbbb	1(1.3)	0(0.0)	0. <sup>054</sup> £
Nsr	63(82.9)	40(100.0)	
Nsr+lbbb	1(1.3)	0(0.0)	
Pil ritmi	1(1.3)	0(0.0)	
pil			
Var	1(1.3)	0(0.0)	1.000 <sup>£</sup>
Yok	75(98.7)	40(100.0)	

#: Chi-Square test (Continuity Correction), £: Fisher Freeman Halton Exact test

Ay: Aort yetmezliği , My: Mitral yetmezliği , Ty: Triküspit yetmezliği , Nsr: Normal sinüs ritmi , Af: Atrial Fibrilasyon , Rbbb: Sağ dal bloğu , Lbbb: Sol dal bloğu

#### 4.2. Preoperatif ve Kontrol Grubunun Kardiyak, Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması :

Tablo 2’de yer alan veriler incelendiğinde, yaş değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ( $p=0.965$ ), kontrol ve preop gruplarında yer alan hastalar yaş bakımından homojendir. Vücut ağırlığı ve boy açısından preoperatif ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu gözlenmiştir (sırasıyla,  $p=0.040$ ,  $p=0.030$ ). Ef simpson değeri preoperatif dönemde 54.95, kontrol grubunda ise 58.5 olarak ölçülmüş olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.003$ ). Diastol sonu çap (DSC) değeri preoperatif dönemde 5.1, kontrol grubunda ise 4.7 olarak ölçülmüş olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). Sistol sonu çap (SSÇ) değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). Sol atrium çapı (LA) değerleri bakımından preoperatif dönem ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). Preoperatif dönemde LA değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri bakımından preoperatif dönem ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). Mitral E hızı preoperatif dönemde  $79.77 \pm 20.82$  olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise  $61.73 \pm 15.48$  seviyesine düşmüştür. Mitral E hızı bakımından preoperatif dönem ve kontrol grubu

arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) preoperatif dönemde 136.5, kontrol grubunda ise 113.5 olarak tespit edilmiş ve bu fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Preoperatif dönemde sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Preoperatif dönem ve kontrol grubu arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ).

Triküspid Anüler Plan Sistolik Ekskürsiyon (TAPSE) değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). TAPSE değeri kontrol grubuna göre preoperatif grupta daha düşük bulunmuştur. RV-SM değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ( $p=0.001$ ). Sol atrium volüm indeksi (LAVOLINDEX) preoperatif dönemde 44.0 iken, kontrol grubunda 22.85 olarak ölçülmüş olup, bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). SEPTUM S, SEPTUM E, SEPTUM A değerleri preoperatif grupta kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). SEPTUM IVRZ değerleri bakımından preop ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.017$ ). LATERAL A değerleri bakımından preop ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.001$ ). Preop grubunda Lateral A değerleri daha düşük bulunmuştur. LATERAL IVRZ değerleri bakımından preop ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.001$ ). Preop grubunda Lateral A değerleri daha yüksek bulunmuştur. SAĞ VENT S değerleri bakımından preop ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). Preop grubunda SAĞ VENT S değerleri daha düşük bulunmuştur. SAĞ VENT A değerleri bakımından preop ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.033$ ). Preop grubunda SAĞ VENT A değerleri daha düşük bulunmuştur. SAĞ VENT IVKZ değerleri bakımından preop ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.026$ ). Preop grubunda SAĞ VENT IVKZ değerleri daha yüksek bulunmuştur. SAĞ VENT ET değerleri bakımından preop ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.029$ ). Preop grubunda SAĞ VENT ET değerleri daha düşük bulunmuştur.

ÜRE değerleri preop grubunda daha yüksek çıkmıştır. ÜRE bakımından gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.001$ ). Sodyum (NA) değerleri preop grubunda daha düşük çıkmıştır. NA bakımından gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.014$ ). CRP değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.002$ ). PROBNP değerleri bakımından gruplar arasındaki

farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.000). Preop grupta PROBNP daha yüksek bulunmuştur. Nötrofil sayısı (NEU) değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.025). Preop grupta NEU daha yüksek bulunmuştur. Hemoglobulin (HB) değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.000). Preop grupta HB daha yüksek bulunmuştur. IGFBP-7 preop grubunda daha yüksek bulunmuştur. IGFBP-7 değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır.(p=0.001) BMP-2 değerleri bakımından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tablo 2:Preoperatif ve Kontrol Grubunun Kardiyak, Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması**

Değişkenler	Pre_op	Kontrol	p
Yaş	77.5(59-91)	76.0(74-91)	0.965*
Boy	160.0(143-185)	165.0(145-185)	0.030*
Kilo	71.62±13.69	77.28±14.31	0.040&
efsimpson	54.95(23.8-74.5)	58.5(52.6-71.0)	0.003*
DSC	5.1(3.9-7.2)	4.7(4.0-5.4)	0.000*
SSC	2.8(1.8-5.2)	2.3(1.9-3.2)	0.000*
IVS	1.2(0.9-1.6)	1.0(0.9-1.4)	0.000*
POS	1.2(0.9-1.4)	1.0(0.9-1.3)	0.000*
LA	4.5(2.6-6.3)	3.7(2.9-4.5)	0.000*
AO	2.3(1.7-3.8)	2.15(1.7-2.8)	0.247*
PA	84.51±15.93	81.93±14.43	0.392&
PAB	39.0(27-82)	28(25-37)	0.000*
Mitral E hızı	79.77±20.82	61.73±15.48	0.000&
Mitral A hızı	89.99±29.33	88.85±17.23	0.824&
LVEDD	136.5(31.6-278)	113.5(58.7-198)	0.000*
LVESD	64.75(15-186)	45.95(23.4-90.7)	0.000*
TAPSE	1.9(1.2-7.1)	2.3(1.8-3.0)	0.000*
RVSM	11.31±2.88	13.04±2.10	0.001&
AOMAX	82.5(41-168)	-	
AOMEAN	50.0(22-107)	-	

AVA	0.7(0.2-1.0)	-	
LAVOLINDEX	44.0(19.4-157.8)	22.85(13.2-52.9)	0.000*
SEPTUMS	5.71±1.3	7.39±1.29	0.000&
SEPTUM E	4.85(1.9-12.7)	5.95(3.8-10.6)	0.000*
SEPTUM A	6.88±2.28	9.41±2.38	0.000&
SEPTUM IVKZ	79.0(48-116)	77.0(53-220)	0.058*
SEPTUM ET	206.5(92-400)	220.5(140-314)	0.086*
SEPTUM IVRZ	72.82±22.09	63.90±10.36	0.017&
LATERAL S	6.2(1.1-12.0)	7.15(4.2-11.9)	0.061*
LATERAL E	5.9(3.0-12.8)	6.3(3.5-12.0)	0.640*
LATERAL A	7.74±2.18	9.39±2.79	0.001&
LATERAL IVKZ	79.0(53-134)	78.0(53-135)	0.253*
LATERAL ET	211.0(106-360)	208.5(19-290)	0.447*
LATERAL IVRZ	77.79±18.58	66.93±8.89	0.001&
SAG VENTS	10.9(6.7-20.9)	12.55(8.8-18.0)	0.000*
SAG VENT E	8.98±3.21	9.54±2.32	0.333&
SAG VENT A	13.50±5.25	15.57±4.24	0.033&
SAG VENT IVKZ	79.0(48-109)	77.0(50-110)	0.026*
SAG VENT ET	235.09±46.53	254.83±43.66	0.029&
SAG VENT IVRZ	74.62±14.23	71.05±10.40	0.164&
HR	71.0(50-120)	69.0(48-113)	0.208*
EGFR (ml/dk)	66.95±26.12	69.69±14.51	0.540&
URE (mg/dl)	45.5(12.3-108.0)	36.75(21.3-58.7)	0.001*
CR (mg/dl)	1.0(0.43-6.8)	1.0(0.6-1.38)	0.445*
NA (mmol/l)	139.0(132-144)	140.0(130-144)	0.014*
K (mmol/l)	4.43±0.46	4.44±0.33	0.878&
CRP (mg/dl)	4.05(0.14-77.0)	1.55(0.2-7.0)	0.002*
PROBNP (pg/ml)	2015.0(87.8-59440)	106.5(19.5-132)	0.000*
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	7.35(3.7-14.3)	7.25(3.5-11.3)	0.311*
NEU (10 <sup>3</sup> /μL)	4.65(1.9-12.4)	3.9(2.2-7.2)	0.025*
LYM (10 <sup>3</sup> /μL)	1.8(0.2-8.5)	1.95(0.79-4.7)	0.080*
HB (g/dl)	14.86±1.8	13.64±1.78	0.000&

PLT (10 <sup>3</sup> /μL)	236.19±67.55	248.60±67.71	0.350 <sup>&amp;</sup>
SII (PLT*NEU/LYM)	541.41(31.29-9465.33)	505.7(148.5-1220.86)	0.080 <sup>*</sup>
IGFBP7 (ng/ml)	3.27(1.15-14.30)	2.05(1.04-3.98)	<b>0.001</b> <sup>*</sup>
BMP2 (pg/ml)	71.18(16.45-243.88)	64.83(34.26-247.27)	0.165 <sup>*</sup>
Log IGFBP7	0.549±0.264	0.318±0.170	<b>0.001</b> <sup>&amp;</sup>
Log BMP2	1.886±0.209	1.858±0.204	0.495 <sup>&amp;</sup>

\*: Mann Whitney U test, &: Independent t test

Ef simpson: Ejeksiyon fraksiyonu , DSC: Diastol sonu çap , SSC: Sistol sonu çap , IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, POS: Posterior duvar kalınlığı , LA: sol atrium çapı, AO: aort kapak velositesi , PA: pulmoner kapak velositesi, PAB: Pulmoner arter basıncı, LVEDD: Sol ventrikül end diastolik çap , LVEDD: Sol ventrikülü end sistolik çap , TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu , RVSM: triküspit anüler hareket hızı , AO MAX : Aort kapak maksimum gradienti , AO MEAN: Aort kapak mean gradienti, AVA: Aort kapak alanı, LA VOL İNDEX: Sol atrium volüm indeksi , HR: Kalp hızı, Egfr: Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk) , CR: Kreatinin (mg/dl) , NA: Sodyum (mmol/l) ,K:Potasyum (mmol/l) ,CRP: C-reaktif protein (mg/dl) , proBNP : N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (pg/ml) , WBC: Lökosit sayısı (10<sup>3</sup>/μL) , NEU:Nötrofil sayısı (10<sup>3</sup>/μL) , LYM: Lenfosit sayısı (10<sup>3</sup>/μL) , HB: Hemoglobulin (g/dl), PLT: Platelet sayısı (10<sup>3</sup>/μL) , SII:Sistemik immün inflamasyon indeksi (trombosit sayısı x nötrofil/lenfosit) , IGFBP7 :İnsülin like growth faktör binding protein 7 (ng/ml) , BMP2: Bone morfojenetik protein 2 (pg/ml)

#### **4.3. Preoperatif, 48. Saat ve 6. Ay Postoperatif Kardiyak ve Biyokimyasal Parametre Değişimleri :**

Preoperatif (ameliyat öncesi), postoperatif 48. saat ve postoperatif 6. ay olmak üzere üç farklı zaman diliminde kardiyak ve biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir (Tablo 3). PAB değeri preoperatif dönemde 39.0 (27-82), postoperatif 48. saatte 35.0 (25.0-92.0) ve 6. ayda 35.0 (25-67) olarak belirlenmiştir. Preoperatif ve postoperatif 48. saat karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (p=0.000). Mitril E preoperatif dönemde 79.77±20.82, postoperatif 48. saatte 77.29±20.05 ve postoperatif 6. ayda 73.86±17.88 olarak ölçülmüştür. 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p=0.011). RVSM Preoperatif dönemde 11.0 (6.7-20.9), postoperatif 48. saatte 12.0 (5-146), 6. ayda ise 10.9 (6.0-18) olarak belirlenmiştir. Postoperatif 48. saatteki RVSM değerindeki artış , hem preoperatif dönem ile 48. Saat arasında hemde 48. Saat ile

6. Ay arasında anlamlı farklılığa neden olmuştur (irasıyla,  $p_1=0.004$ ,  $p_3=0.001$ ). AO MAX preoperatif dönemde 82.5 (41-168), postoperatif 48. saatte 17.0 (8-34) ve 6. ayda 23.0 (12-40) olarak belirlenmiştir. Her üç dönem arasındaki AO MAX farklılıkları istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). AO MEAN preoperatif dönemde 50.0(22-107), postoperatif 48. saatte 9.0(4-19) ve 6. ayda 12.0(7-24) olarak belirlenmiştir. Her üç dönem arasındaki AO MEAN farklılıkları istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). AVA (Aort Kapak Alanı) preoperatif dönemde 0.7 (0.2-1.0) olarak ölçülen AVA değeri, postoperatif 48. saatte 1.5 (1.2-2.4) ve 6. ayda 1.32 (1.1-1.8) olarak belirlenmiştir. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ). LA VOL INDEX preoperatif dönemde 44.0 (19.4-157.8), postoperatif 48. saatte 40.87 (12.5-162.5) ve 6. ayda 39.8 (13.8-167) olarak ölçülmüştür. 6. ayda belirgin bir düşüş gözlenmiş bunun sonucunda preop-postop 6. Ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0.037$ ). SEPTUMS değeri bakımından pre-op ve post-op 48. Saat arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Post-op 48. Saat ile Post-op 6. ay arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Benzer durum SEPTUM E içinde geçerlidir. SEPTUM E değeri bakımından pre-op ve post-op 48. Saat arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Post-op 48. Saat ile Post-op 6. ay arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.009$ ). SEPTUM IVRZ değeri post-op 6. Ayda düşüş göstermiştir. Bunun sonucunda 48. Saat ve 6. Ay SEPTUM IVRZ değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.002$ ). LATERAL S post-op 48. Saate yükselmiştir. Bu sonuçlara göre pre-op ile post\*op 48. saat ve post-op 48. Saat ile post-op 6. Ay arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla,  $p_1=0.000$ ,  $p_3=0.001$ ). LATERAL IVKZ değeri post-op 6. Ayda düşmüştür. LATERAL IVKZ değerleri bakımından pre-op ile 6. Ay ve 48. Saat ile 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla,  $p_2=0.000$ ,  $p_3=0.035$ ). SAĞ VENT- S post-op 48. Saate yükselmiştir. Bu sonuçlara göre pre-op ile postop 48. saat ve postop 48. Saat ile postop 6. Ay arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla,  $p_1=0.001$ ,  $p_3=0.001$ ). SAĞ VENT-E Preoperatif dönemde  $8.98\pm 3.21$ , postoperatif 48. saatte  $8.90\pm 3.26$ , postoperatif 6. ayda  $7.57\pm 2.46$  olarak belirlenmiştir. SAĞ VENT E değeri bakımından pre-op ile post\*op 6. Ay ve post-op 48. Saat ile post-op 6. Ay arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla,  $p_2=0.001$ ,  $p_3=0.013$ ). SAĞ VENT-IVRZ Preoperatif dönemde  $74.62\pm 14.23$ , postoperatif 48. saatte  $78.51\pm 14.82$ , postoperatif 6. ayda  $75.52\pm 14.41$  olarak ölçülmüştür. Preoperatif ile postoperatif 48. saat arasında anlamlı bir artış gözlenirken ( $p=0.047$ ), 6. ayda tekrar düşüş yaşanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.057$ ).

HR Preoperatif dönemde 71.0 (50-120), postoperatif 48. saatte 75.0 (50-110) ve postoperatif 6. ayda 72.0 (56-127) olarak ölçülmüştür. Preoperatif ile postoperatif 48. saat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.032). Sodyum (NA) Preoperatif dönemde 139.0 (132-144), postoperatif 48. saatte 137.0 (127-144) ve postoperatif 6. ayda 140.0 (131-145) olarak ölçülmüştür. Değişimler istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.000). Potasyum (K) Preoperatif dönemde 4.43±0.46, postoperatif 48. saatte 4.23±0.65, postoperatif 6. ayda 4.43±0.44 olarak ölçülmüştür. Postoperatif 48. saatte düşüş gözlenirken, 6. ayda tekrar yükselme olmuştur (p1=0.003, p3=0.000). CRP: Preoperatif dönemde 4.05 (0.14-77.0) iken, postoperatif 48. saatte belirgin bir artış (16.0 (1.5-156)) gözlenmiş, ancak 6. ayda 2.9 (0.3-25.5) seviyesine düşmüştür. CRP bakımından preop ile 48. Saat ve 48. Saat ile 6. Ay arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0.000). PROBNP Preoperatif dönemde 2015.0 (87.8-59440) olarak ölçülmüş, postoperatif 6. ayda 674.0 (74.70-70000) seviyesine düşüş göstermiştir. Bu düşüş istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.000). WBC, NEU ve LYM değerleri bakımından preop ile 48. Saat ve 48. Saat ile 6. Ay arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p1=0.000, p3=0.000). HB Preoperatif dönemde 14.86±1.8, postoperatif 48. saatte 10.74±1.61, postoperatif 6. ayda 12.67±1.52 olarak ölçülmüştür. Postoperatif 48. saatte belirgin bir azalma gözlenmiş, ancak 6. ayda kısmi iyileşme sağlanmıştır. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiki olarak anlamlıdır (sırasıyla, p1=0.000, p2=0.011, p3=0.000). IGFBP-7 preoperatif dönemde 3.27(1.15-14.30) olarak ölçülmüş, postoperatif 6. Ayda 2.98(1.07-9.68) seviyesine düşüş göstermiştir. Bu düşüş istatistiki olarak anlamlıdır. (p=0.000)

**Tablo 3:Preoperatif, 48. Saat ve 6. Ay Postoperatif Kardiyak ve Biyokimyasal Parametre Değişimleri**

Değişkenler	Pre_op	Post_op 48.	Post_op 6. ay	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
efsimpson	54.95(23.8-74.5)	54.10(24.7-74.5)	54.90(27.3-65.8)	0.184 \$	0.339 \$	0.067 \$
DŞÇ	5.1(3.9-7.2)	5.0(3.9-6.8)	5.0(4.0-6.2)	0.488 \$	0.183 \$	0.414 \$
SSÇ	2.8(1.8-5.2)	2.8(1.9-6.0)	2.7(2.0-4.8)	0.822 \$	0.055 \$	0.060 \$
IVS	1.2(0.9-1.6)	1.2(0.9-1.6)	1.3(0.9-13.0)	0.904 \$	0.075 \$	<b>0.002</b> \$
POS	1.2(0.9-1.4)	1.1(0.9-1.5)	1.1(0.9-1.5)	0.687 \$	0.702 \$	0.619 \$

LA	4.5(2.6-6.3)	4.5(2.6-6.5)	4.5(3.5-6.3)	0.495 \$	0.174 \$	0.713 \$
AO	2.3(1.7-3.8)	2.1(1.7-3.8)	2.0(1.8-2.7)	<b>0.035</b> \$	<b>0.000</b> \$	0.168 \$
PA	82.5(43-120)	81.0(7.1-189)	81.0(53-189)	0.453 \$	0.796 \$	0.689 \$
PAB	39.0(27-82)	35.0(25.0-92.0)	35.0(25-67)	<b>0.000</b> \$	<b>0.001</b> \$	0.771 \$
Mitral E	79.77±20.82	77.29±20.05	73.86±17.88	0.161 #	<b>0.011</b> #	0.108 #
Mitral A	89.99±29.33	96.98±32.45	100.62±29.16	0.175 #	0.231 #	0.956 #
LVEDD	138.96±45.45	138.19±48.40	134.25±42.21	0.743 #	0.318 #	0.640 #
LVESD	64.75(15-186)	60.5(16.7-206)	56.0(29.7-185)	0.772 \$	0.120 \$	0.110 \$
TAPSE	1.9(1.2-7.1)	2.0(1.2-7.1)	2.0(1.1-3.2)	0.129 \$	0.356 \$	0.362 \$
RVSM	11.0(6.7-20.9)	12.0(5-146)	10.9(6.0-18)	<b>0.004</b> \$	0.560 \$	<b>0.001</b> \$
AOMAX	82.5(41-168)	17.0(8-34)	23.0(12-40)	<b>0.000</b> \$	<b>0.000</b> \$	<b>0.000</b> \$
AOMEAN	50.0(22-107)	9.0(4-19)	12.0(7-24)	<b>0.000</b> \$	<b>0.000</b> \$	<b>0.000</b> \$
AVA	0.7(0.2-1.0)	1.5(1.2-2.4)	1.32(1.1-1.8)	<b>0.000</b> \$	<b>0.000</b> \$	<b>0.000</b> \$
LAVOLINDEX	44.0(19.4-157.8)	40.87(12.5-162.5)	39.8(13.8-167)	0.164 \$	<b>0.037</b> \$	0.277 \$
SEPTUMS	5.85(3.4-10.2)	6.55(3.2-13.4)	5.7(3.5-10)	<b>0.000</b> \$	0.203 \$	<b>0.000</b> \$
SEPTUM E	4.85(1.9-12.7)	5.3(2.1-11.0)	4.3(2.7-9.6)	<b>0.000</b> \$	0.083 \$	<b>0.009</b> \$
SEPTUM A	6.9(2-15.9)	6.85(3-63)	7.4(2.6-13.7)	0.634 \$	0.059 \$	0.506 \$
SEPTUM IVKZ	79.0(48-116)	79.0(46-143)	79.0(50-109)	0.236 \$	0.146 \$	0.317 \$
SEPTUM ET	214..22±53.88	213.74±51.65	214.4±54.68	0.894 #	0.678 #	0.696 #

SEPTUM IVRZ	72.82±22.09	75.31±12.06	69.62±10.03	0.376 #	0.293 #	<b>0.002</b> #
LATERAL S	6.2(1.1-12.0)	7.5(4.1-13.6)	6.5(4.5-11.7)	<b>0.000</b> \$	0.593 \$	<b>0.001</b> \$
LATERAL E	6.44±2.39	6.84±2.05	6.3±2.33	0.152 #	0.532 #	0.069 #
LATERAL A	7.74±2.18	8.33±2.84	8.03±2.72	0.097 #	0.264 #	0.268 #
LATERAL IVKZ	79.0(53-134)	79.0(7.7-193)	76.0(38-99)	0.531 \$	<b>0.000</b> \$	<b>0.035</b> \$
LATERAL ET	218.33±55.37	218.55±50.20	206.23±42.79	0.913 #	0.327 #	0.067 #
LATERAL IVRZ	77.79±18.58	76.51±11.74	72.98±11.09	0.474 #	0.077 #	0.108 #
SAĞ VENTS	10.9(6.7-20.9)	12.0(5-19.8)	10.3(6-18)	<b>0.001</b> \$	0.671 \$	<b>0.001</b> \$
SAĞ VENT E	8.98±3.21	8.90±3.26	7.57±2.46	0.925 #	<b>0.001</b> #	<b>0.013</b> #
SAĞ VENT A	13.50±5.25	13.90±4.32	13.33±4.17	0.388 #	0.716 #	0.289 #
SAĞ VENT IVKZ	79.0(48-109)	79.0(7.0-113)	79.0(37-106)	0.707 \$	0.624 \$	0.855 \$
SAĞ VENT ET	235.09±46.53	238.43±45.48	238.50±46.66	0.452 #	0.144 #	0.828 #
SAĞ VENT IVRZ	74.62±14.23	78.51±14.82	75.52±14.41	0.047 #	0.458 #	0.057 #
HR	71.0(50-120)	75.0(50-110)	72.0(56-127)	<b>0.032</b> \$	0.691 \$	0.103 \$
EGFR(ml/dk)	66.95±26.12	64.35±26.45	65.53±24.56	0.224 #	0.278 #	0.537 #
ÜRE(mg/dl)	45.5(12.3-108.0)	43.4(20.9-175)	44.7(23.3-109)	0.358 \$	0.958 \$	0.940 \$
CR(mg/dl)	1.0(0.43-6.8)	1.0(0.52-7.4)	1.0(0.6-5.1)	0.223 \$	0.834 \$	0.715 \$
NA(mmol/l)	139.0(132-144)	137.0(127-144)	140.0(131-145)	<b>0.000</b> \$	<b>0.000</b> \$	<b>0.000</b> \$
K(mmol/l)	4.43±0.46	4.23±0.65	4.43±0.44	<b>0.003</b> #	0.567 #	<b>0.000</b> #

CRP(mg/dl)	4.05(0.14-77.0)	16.0(1.5-156)	2.9(0.3-25.5)	<b>0.000</b> \$	0.298 \$	<b>0.000</b> \$
PROBNP(pg/ml)	2015.0(87.8-59440)		674.0(74.70-70000)	-	<b>0.000</b> \$	-
WBC( $10^3/\mu\text{L}$ )	7.35(3.7-14.3)	10.8(5.4-30.3)	6.9(3.8-17.5)	<b>0.000</b> \$	0.576 \$	<b>0.000</b> \$
NEU( $10^3/\mu\text{L}$ )	4.65(1.9-12.4)	8.2(3.9-24.3)	4.5(2.5-9.4)	<b>0.000</b> \$	0.322 \$	<b>0.000</b> \$
LYM( $10^3/\mu\text{L}$ )	1.8(0.2-8.5)	1.15(0.17-8.1)	1.7(0.4-11.7)	<b>0.000</b> \$	0.114 \$	<b>0.000</b> \$
HB(g/dl)	14.86±1.8	10.74±1.61	12.67±1.52	<b>0.000</b> #	<b>0.011</b> #	<b>0.000</b> #
PLT( $10^3/\mu\text{L}$ )	224.5(98-458)	184.0(83-366)	217.0(52-428)	<b>0.000</b> \$	0.062 \$	<b>0.000</b> \$
SII (PLT*NEU/LYM)	541.41(31.29-9465.33)	1313.72(136.94-7574.12)	504.92(134.4-1963)	<b>0.000</b> \$	<b>0.045</b> \$	<b>0.000</b> \$
IGFBP7(ng/ml)	3.27(1.15-14.30)		2.98(1.07-9.68)		<b>0.000</b> \$	
BMP2(pg/ml)	71.18(16.45-243.88)		88.04(12.96-295.76)		<b>0.002</b> \$	
Log IGFBP7	0.549±0.264		0.471±0.201		<b>0.023</b> #	
Log BMP2	1.886±0.209		1.961±0.244		<b>0.007</b> #	

p1: Pre\_op-Post\_op48, p2:Pre\_op- Post\_op6. Ay, p3:Post\_op48-Post\_op6. Ay, #: Paired t test, \$: Wilcoxon Signed Rank test

Ef simpson: Ejeksiyon fraksiyonu , DSC: Diastol sonu çap , SSC: Sistol sonu çap , IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, POS: Posterior duvar kalınlığı , LA: sol atrium çapı, AO: aort kapak velositesi , PA: pulmoner kapak velositesi, PAB: Pulmoner arter basıncı, LVEDD: Sol ventrikül end diastolik çap , LVEDD: Sol ventrikülü end sistolik çap , TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu , RVSM: triküspit anüler hareket hızı , AO MAX : Aort kapak maksimum gradienti , AO MEAN: Aort kapak mean gradienti, AVA: Aort kapak alanı, LA VOL İNDEX: Sol atrium volüm indeksi , HR: Kalp hızı, Egfr: Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk) , CR: Kreatinin (mg/dl) , NA: Sodyum (mmol/l) ,K:Potasyum (mmol/l) ,CRP: C-reaktif protein (mg/dl) , proBNP : N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (pg/ml) , WBC: Lökosit sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ ) , NEU:Nötrofil sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ ) , LYM: Lenfosit sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ ) , HB: Hemoglobulin (g/dl), PLT: Platelet sayısı

( $10^3/\mu\text{L}$ ) , SII:Sistemik immün inflamasyon indeksi (trombosit sayısı x nötrofil/lenfosit ) , IGFBP7 :İnsülin like growth faktör binding protein 7 (ng/ml) , BMP2: Bone morfogenetik protein 2 (pg/ml)

Hastaların preoperatif, postoperatif 48. saat ve postoperatif 6. ay dönemlerindeki klinik değişimleri detaylı bir şekilde değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo 4'te özetlenmiştir. Bu sonuçlara göre, Preoperatif dönemde tüm hastalar hayatta olup exitus vakası bulunmazken, postoperatif 48. saatte 2 hasta (%2.6) exitus olmuştur. Bu oran postoperatif 6. ayda belirgin şekilde artarak 8 hastaya (%10.8) ulaşmıştır. Sağ kalım oranı preoperatif dönemde %100 (n=76) iken, postoperatif 48. saatte %97.4 (n=74) ve postoperatif 6. ayda %78.4 (n=58) seviyesine düşmüştür. Ayrıca, postoperatif 6. ay itibariyle 8 hasta (%10.8) kontrole gelmemiştir. Sağ kalım oranındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.000).

Aort yetmezliği (AY) açısından değerlendirildiğinde, preoperatif dönemde 22 hasta (%28.9) AY yok, postoperatif 48. saatte bu oran %72.6'ya (n=45) yükselmiş, ancak postoperatif 6. ayda %67.8'e (n=40) gerilemiştir. AY hafif hastaların oranı preoperatif dönemde %46.1 (n=35) iken, postoperatif 48. saatte %11.3 (n=7)'ye düşmüş, postoperatif 6. ayda ise %5.3 (n=4) seviyesine inmiştir. AY Orta düzeyde olan hastalar preoperatif dönemde %6.6 (n=5) iken, postoperatif 48. saat ve 6. ayda bu oran %0.0'a düşmüştür. Postoperatif dönemde hastaların aort yetmezliğinde belirgin bir iyileşme olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.000).

Mitral Yetmezliği (MY) açısından incelendiğinde, preoperatif dönemde MY olmayan hasta sayısı 3 (%3.9) iken, postoperatif 6. ayda bu sayı 17'ye (%22.7) çıkmıştır. Minimal Mitral Yetmezliği oranı preoperatifte %30.3 (n=23) iken, postoperatif 48. saatte %23.0 (n=17), postoperatif 6. ayda ise %40.0 (n=30) olarak belirlenmiştir. Hafif Mitral Yetmezliği gösteren hasta oranı preoperatifte %34.2 (n=26) iken, postoperatif 48. saatte %48.6'ya (n=36) yükselmiş, ancak 6. ayda tekrar %25.3'e (n=19) düşmüştür. Orta düzeyde mitral yetmezliği olan hastaların oranı preoperatif dönemde %27.6 (n=21) iken, postoperatif 48. saatte %17.6 (n=13), postoperatif 6. ayda %10.7 (n=8) olarak tespit edilmiştir. Ciddi Mitral Yetmezliği olan hastalar preoperatif dönemde %3.9 (n=3) iken, postoperatif 48. saatte %5.4 (n=4) olarak artış göstermiş, ancak postoperatif 6. ayda %1.3

(n=1) seviyesine gerilemiştir. Mitral Yetmezliği açısından postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir (p=0.000).

Triküspit Yetmezliği (TY) açısından preoperatif dönemde hiç triküspit yetmezliği bulunmazken, postoperatif 48. saatte 2 hasta (%2.7) triküspit yetmezliği saptanmıştır. Hafif triküspit yetmezliği olan hastaların oranı preoperatifte %35.5 (n=27) iken, postoperatif 48. saatte %40.5 (n=30) seviyesine yükselmiş, postoperatif 6. ayda ise %30.5 (n=18) seviyesine düşmüştür. Orta düzey triküspit yetmezliği preoperatif dönemde %19.7 (n=15) iken, postoperatif 48. saatte %24.3'e (n=18) çıkmış, 6. ayda ise %13.6'ya (n=8) gerilemiştir. Ciddi triküspit yetmezliği gösteren hasta sayısı preoperatifte %15.8 (n=12) iken, postoperatif 48. saatte %8.1'e (n=6) düşmüş, postoperatif 6. ayda %5.1 (n=3) seviyesine inmiştir. Çok ciddi Triküspit yetmezliği preoperatif ve postoperatif 48. saatte gözlenmezken, postoperatif 6. ayda 1 hastada (%1.7) ortaya çıkmıştır. Triküspit yetmezliği skorunda postoperatif dönemde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir (p=0.028).

EKG bulgularına bakıldığında, preoperatif dönemde normal sinüs ritmi (NSR) oranı %82.9 (n=63) iken, postoperatif 48. saatte %71.2'ye (n=52), postoperatif 6. ayda ise %54.2'ye (n=32) düşmüştür. Atrial fibrilasyon (AF) oranı preoperatifte %9.6 (n=9) iken, postoperatif 48. saatte %19.2'ye (n=14) yükselmiş, postoperatif 6. ayda ise %15.3'e (n=9) gerilemiştir. NSR + RBBB preoperatif dönemde %19.1 (n=18) iken, postoperatif dönemde belirgin şekilde azalarak %1.4 (n=1) seviyesine düşmüştür. Pil ritmi preoperatifte %1.3 (n=1) iken, postoperatif 48. saatte %6.8 (n=5), postoperatif 6. ayda ise %16.9'a (n=10) yükselmiştir. EKG bulgularındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.000). Pil kullanımını açısından preoperatif dönemde yalnızca 1 hastada (%1.3) pil mevcutken, postoperatif 48. saatte 3 hastaya (%4.0) pil takılmış, postoperatif 6. ayda ise pil kullanım oranı %16.9'a (n=10) yükselmiştir. Pil kullanmayan hasta sayısı preoperatifte %98.7 (n=75) iken, postoperatif 6. ayda bu oran %83.1'e (n=49) düşmüştür. Pil kullanımındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001).

**Tablo 4:Preoperatif ve postoperatif klinik bulguların karşılaştırılması**

Değişkenler	Pre_op	Post_op 48. saat	Post_op 6. ay	p
Sağ kalım				
Ex	0(0.0)	2(2.6)	8(10.8)	0.000 <sup>£</sup>

Sağ	76(100.0)	74(97.4)	58(78.4)	
Gelmedi	0(0.0)	0(0.0)	8(10.8)	
<hr/>				
Ay				
Yok	22(28.9)	45(72.6)	40(67.8)	
Min	14(18.4)	10(16.1)	15(25.4)	0.000 <sup>£</sup>
Hafif	35(46.1)	7(11.3)	4(5.3)	
Orta	5(6.6)	0(0.0)	0(0.0)	
<hr/>				
My				
Yok	3(3.9)	4(5.4)	17(22.7)	
Min	23(30.3)	17(23.0)	30(40.0)	
Hafif	26(34.2)	36(48.6)	19(25.3)	0.000 <sup>£</sup>
Orta	21(27.6)	13(17.6)	8(10.7)	
Ciddi	3(3.9)	4(5.4)	1(1.3)	
<hr/>				
ty				
Yok	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)	
Min	22(28.9)	18(24.3)	29(49.2)	
Hafif	27(35.5)	30(40.5)	18(30.5)	0.028 <sup>£</sup>
Orta	15(19.7)	18(24.3)	8(13.6)	
Ciddi	12(15.8)	6(8.1)	3(5.1)	
Çok ciddi	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	
<hr/>				
EKG				
Nsr+rbbb	18(19.1)	1(1.4)	1(1.7)	
Af	9(9.6)	14(19.2)	9(15.3)	
Af+Ibb	1(1.1)	0(0.0)	2(3.4)	
Af+ves	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)	
Af+rbbb	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0.000 <sup>£</sup>
Nsr	63(82.9)	52(71.2)	32(54.2)	
nsr+ves	0(0.0)	0(0.0)	2(3.4)	
Nsr+ıbbb	1(1.3)	1(1.4)	2(3.4)	
Pil ritmi	1(1.3)	5(6.8)	10(16.9)	
<hr/>				
pil				
Var	1(1.3)	3(4.0)	10(16.9)	0.001 <sup>£</sup>

Yok	75(98.7)	72(96.0)	49(83.1)
-----	----------	----------	----------

‡: Fisher Freeman Halton Exact test

Ay: Aort yetmezliği , My: Mitral yetmezliği , Ty: Triküspit yetmezliği , Nsr: Normal sinüs ritmi , Af: Atrial Fibrilasyon , Rbbb: Sağ dal bloğu , Lbbb: Sol dal bloğu

#### 4.4. Mortaliteye Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması :

Tablo 5’de exitus (Ex) olan ve hayatta kalan (Sağ) hastalar, çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Yaş, cinsiyet , sol ventrikül fonksiyonları (EF, LVEDD, LVESD) , sağ ventrikül fonksiyonları (TAPSE, RVSM) , biyobelirteçler; ProBNP, BMP-2, IGFBP-7 , eGFR (böbrek fonksiyonu) ,LA volüm indeksi ,Mitral E/A oranı ve Mitral E/Lateral E (preoperatif) , $\Delta$ PAB (Preop–6. ay),  $\Delta$ EF,  $\Delta$ TAPSE gibi diğer dinamik parametrelerde anlamlı fark bulunamamıştır mortalite ile ilişkili bulunmamıştır.  $\Delta$ PAB (Preop–48. saat) ve  $\Delta$ RVSM (Preop–48. saat) ‘de anlamlı fark görülmüş olup mortalitesi olanlarda 48. Saatte daha yüksek PAB artışı izlenmiştir. Sağ kalanlarda da RVSM artışı daha belirgin izlenmiştir.

**Tablo 5:Mortaliteye Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması**

Değişkenler	Mortalite		p
	Ex n:10	Sağ n:58	
Yaş	80.0(72-86)	77.0(59-91)	0.210*
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	2(20.0)	28(42.4)	0.299 <sup>&amp;</sup>
Kadın	8(80.0)	38(57.6)	
efsimpson	54.05(27.8-65.0)	55.35(23.8-74.5)	0.975*
LVEDD	117.5(60.8-198.0)	138.0(31.6-278.0)	0.433*
LVESD	63.5(21.0-150.0)	64.75(15.0-186.0)	0.963*
TAPSE	1.85(1.3-2.3)	1.95(1.2-7.1)	
RVSM	11.4(6.7-15.0)	11.0(6.7-20.9)	0.758*
$\Delta$ PAB (Preop-6. Ay)	0.0(0.0-0.0)	5.0(0.0-30.0)	0.125*
eGFR	57.65(6.3-82.0)	67.9(8.3-151.0)	0.246*

PROBNP	2263.5(1033-19266)	1809.0(87.8-59440)	0.269*
BMP-2	65.80(55.14-198.35)	71.58(16.45-243.88)	0.559*
IGFBP7	3.29(2.13-12.89)	3.17(1.15-13.79)	0.747*
LAVOLİNDEX	47.55(19.4-72.0)	42.45(19.9-157.8)	0.357*
Mitral E preop /Mitral A preop	0.72(0.28-2.87)	0.76(0.36-2.83)	0.862*
Mitral E preop /Lateral E preop	11.16(6.14-33.95)	12.83(4.42-29.05)	0.710*
Δ TAPSE (Preop-48)	0.15(0.0-0.9)	0.2(0.0-1.3)	0.866*
Δ PAB (Preop-48)	10.0(3.0-20.0)	4.0(0.0-20.0)	<b>0.019*</b>
Δ LAVOLİNDEX (Preop-48)	6.06(1.8-22.7)	5.8(0.0-28.7)	0.695*
Δ RVSM (Preop-48)	0.25(0.0-3.0)	1.7(0.0-137.1)	<b>0.014*</b>
Δ Mitral E /Mitral A (Preop-48)	0.38(0.38-0.38)	0.12(0.0-1.79)	0.410*
Δ Mitral E/Lateral E (Preop-48)	8.8(8.8-8.8)	4.78(0.1-19.18)	0.296*

\*: Mann Whitney U test, &: Fisher Exact Test

Ef simpson: Ejeksiyon fraksiyonu , PAB: Pulmoner arter basıncı, LVEDD: Sol ventrikül end diastolik çap , LVESD: Sol ventrikülü end sistolik çap , TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu , RVSM: triküspit anüler hareket hızı , LA VOL İNDEX: Sol atrium volüm indeksi , Egfr: Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk) , proBNP : N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (pg/ml) , IGFBP7 :İnsülin like growth faktör binding protein 7 (ng/ml) , BMP2: Bone morfogenetik protein 2 (pg/ml)

#### 4.5. Kapak Dejenerasyonuna Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması :

Tablo 6’da kapak dejenerasyonu gelişmeyen (n=42) ve gelişen (n=17) hastaların klinik ve biyokimyasal değişkenler açısından karşılaştırılması gösterilmektedir. Kapak dejenerasyonu kriteri TAVİ sonrası 6. Ay takiplerinde bakılan biyoprotez TAVİ kapağın mean gradientinde 48. Saatte bakılan mean gradiente göre %50 ve üzerinde artış olması ya da 10 mmhg ve üzerinde artış olması olarak belirlenmiştir. Bu kriteri karşılayan 17 hastada hafif derecede kapak dejenerasyonu saptanmıştır. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet , EF, LVEDD, LVESD, TAPSE, RVSM , PAB, sol atriyum volüm hacmi (LA vol index), böbrek fonksiyonu (GFR), pulmoner arter basıncı (PAB) ve biyobelirteçler (ProBNP, BMP-2, IGFBP7) açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Δ TAPSE ‘de (Preop–6. ay) , kapak dejenerasyonu gelişmeyen grupta belirgin artış

izlenmiştir. Δ Mitral E / Mitral A (Preop-6. ay) dejenerasyon gelişen grupta değişim anlamlı görülmüştür.

**Tablo 6:Kapak dejenerasyonuna göre değişkenlerin karşılaştırılması**

Değişkenler	Kapak Dejenerasyonu		p
	Yok n:42	Var n:17	
Yaş	77.17±6.67	76.06±6.69	0.566 <sup>#</sup>
Cinsiyet			
Erkek	19(45.2)	6(35.3)	0.568 <sup>&amp;c</sup>
Kadın	23(54.8)	11(64.7)	
efsimpson	52.1(24.7-74.5)	55.7(23.8-63.9)	0.610 <sup>*</sup>
LVEDD	141.93±44.83	132.68±50.03	0.490 <sup>#</sup>
LVESD	72.3(15.0-128.0)	60.7(44.4-186.0)	0.913 <sup>*</sup>
TAPSE	1.95(1.3-7.1)	2.0(1.2-2.6)	0.781 <sup>*</sup>
RVSM	10.6(6.7-18.6)	11.0(7.0-20.9)	0.841 <sup>*</sup>
LAVOLİNDEX	46.20±21.67	42.21±14.47	0.446 <sup>#</sup>
PAB	38.5(27.0-57.0)	40.0(28.0-65.0)	0.698 <sup>*</sup>
GFR	68.70±25.08	67.035±32.94	0.833 <sup>*</sup>
PROBNP	1507.5(87.8-35000)	2379.0(169-28380)	0.292 <sup>*</sup>
Log ProBNP	3.24±0.63	3.38±0.49	0.443 <sup>#</sup>
Δ PROBNP(Preop-6. Ay)	1038.0(1.0-63325.0)	1210.0(20.0-27725.0)	0.569 <sup>*</sup>
Δ Log ProBNP(Preop-6.ay)	0.30±0.62	0.52±0.48	0.186 <sup>#</sup>
BMP-2	70.78(22.86-243.88)	72.24(16.45-229.03)	0.815 <sup>*</sup>
Log BMP-2	1.89±0.21	1.88±0.26	0.848 <sup>#</sup>
Δ BMP-2 (Preop-6. Ay)	22.42(1.55-223.25)	14.81(2.55-148.89)	0.676 <sup>*</sup>
Δ Log BMP-2 (Preop-6.ay)	-0.09±0.20	-0.03±0.20	0.256 <sup>#</sup>
IGFBP7	3.03(1.15-13.79)	3.42(1.59-13.42)	0.569 <sup>*</sup>
Log IGFBP7	0.53±0.29	0.55±0.21	0.837 <sup>#</sup>
Δ IGFBP7(Preop-6. Ay)	0.33 (-3.21-10.38)	0.31(-1.20-8.47)	0.802 <sup>*</sup>
Δ Log IGFBP7 (Preop-6. Ay)	0.10±0.19	0.10±0.19	0.437 <sup>#</sup>

Δ PAB (Preop-6. Ay)	5.0(0.0-20.0)	3.0(0.0-30.0)	0.082*
Δ TAPSE (Preop-6. Ay)	0.30(0.0-5.20)	0.1(0.0-1.2)	<b>0.048*</b>
Δ RVSM (Preop-6. Ay)	2.0(0.0-7.8)	1.9(0.0-7.9)	0.821*
Δ LAVOLİNDEX (Preop-6. Ay)	10.20(0.2-35.2)	8.5(0.1-28.6)	0.277*
Δ Mitral E /Mitral A (Preop-6. Ay)	0.10(0.0-1.79)	0.37(0.03-1.07)	<b>0.042*</b>
Δ Mitral E/Lateral E (Preop-6. Ay)	4.78(0.10-19.18)	5.24(0.27-15.59)	0.701*

\*: Mann Whitney U test, #: Independent t test

Ef simpson: Ejeksiyon fraksiyonu , PAB: Pulmoner arter basıncı, LVEDD: Sol ventrikül end diastolik çap , LVESD: Sol ventrikülü end sistolik çap , TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu , RVSM: triküspit anuler hareket hızı , LA VOL İNDEX: Sol atrium volüm indeksi , Egfr: Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk) , proBNP : N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (pg/ml) , IGFBP7 :İnsülin like growth faktör binding protein 7 (ng/ml) , BMP2: Bone morfojenetik protein 2 (pg/ml)

#### 4.6. Kalıcı Kalp Pili Takılan ve Takılmayan Hastaların Klinik Özelliklerinin

##### Karşılaştırılması :

Tablo 7' de TAVİ sonrası kalıcı kalp pili takılmayan (n=49) ve takılan (n=10) hastalar çeşitli klinik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Yaş ve cinsiyet dağılımı benzer bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). Sol ve sağ kalp yapısal ölçümleri: EF, LVEDD, LVESD, TAPSE, RVSM, Pulmoner arter basıncı (PAB) Biyobelirteçler: BMP-2, IGFBP7 ve ilgili dinamik değişimler (preop–6. ay) ,diastolik fonksiyon göstergeleri: Mitral E/A ve E/Lateral E oranları ve sol atriyum volüm indeksi (LAVOLİNDEX) açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Δ TAPSE (Preop–6. Ay) ve Δ RVSM (Preop–6. Ay) kalıcı kalp pili takılan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

**Tablo 7:Kalıcı Kalp Pili Takılan ve Takılmayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

Değişkenler	Pil		p
	Yok n:49	Var n:10	
Yaş	77.0(59.0-91.0)	76.0(67.0-82.0)	0.762*
Cinsiyet			

Erkek	21(42.9)	4(40.0)	1.000 <sup>&amp;</sup>
Kadın	28(57.1)	6(60.0)	
efsimpson	55.70(23.8-74.5)	49.0(38.0-68.0)	0.425*
LVEDD	138.2±48.11	144.5±36.60	0.698#
LVESD	62.10(15.0-186.0)	72.3(25.0-114.0)	0.801*
TAPSE	2.0(1.2-3.3)	2.0(1.2-7.1)	0.715*
RVSM	10.6(6.7-20.9)	11.7(6.7-17.8)	0.657*
LAVOLİNDEX	39.40(19.9-78.3)	49.6(24.5-157.8)	0.176*
PAB	37.0(27.0-65.0)	41.0(30.0-57.0)	0.226*
GFR	70.8±25.79	55.59±32.20	0.109 <sup>#</sup>
PROBNP	1429.0(87.8-35000)	3122.5(155.0-19266)	0.106*
Δ PROBNP(Preop-6. Ay)Δ	1130.0(1.0-63325.0)	3224.0(89.0-12900)	0.486*
BMP-2	71.98(16.45-243.88)	67.95(39.42-161.23)	0.327*
Δ BMP-2 (Preop-6. Ay)	22.22(1.55-223.25)	7.49(2.22-48.76)	0.082*
IGFBP7	3.08(1.15-13.79)	4.00(1.21-12.36)	0.266*
Δ IGFBP7(Preop-6. Ay)	1.17(0.04-17.21)	1.33(0.07-1.94)	0.747*
Δ PAB (Preop-6. Ay)	5.0(0.0-30.0)	4.0(0.0-15.0)	0.388*
Δ TAPSE (Preop-6. Ay)	0.2(0.0-0.9)	0.51(0.10-5.2)	<b>0.021*</b>
Δ RVSM (Preop-6. Ay)	1.6(0.0-7.9)	3.15(0.7-7.8)	<b>0.016*</b>
Δ LAVOLİNDEX (Preop-6. Ay)	10.2(0.10-35.20)	8.9(0.2-17.10)	0.271*
Δ Mitral E /Mitral A (Preop-6. Ay)	0.11(0.0-1.79)	0.38(0.36-0.60)	0.117*
Δ Mitral E/Lateral E (Preop-6. Ay)	4.78(0.10-19.18)	5.66(0.58-15.37)	0.599*

\*: Mann Whitney U test, #: Independent t test, &: Fisher Exact Test

Ef simpson: Ejeksiyon fraksiyonu , PAB: Pulmoner arter basıncı, LVEDD: Sol ventrikül end diastolik çap , LVESD: Sol ventrikülü end sistolik çap , TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsasyonu , RVSM: triküspit anüler hareket hızı , LA VOL İNDEX: Sol atrium volüm indeksi , Egfr: Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk) , proBNP : N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (pg/ml) , IGFBP7 :İnsülin like growth faktör binding protein 7 (ng/ml) , BMP2: Bone morfogenetik protein 2 (pg/ml)

#### 4.7. TAVİ Hastalarının Preop , Postop 6. Ay ve Aralarındaki Korelasyonların

Değerlendirilmesi :

Tablo 8:Preoperatif verilerin korelasyonları

		Correlations														
		logigfb7	logbmp2	logbnp	yaş	efsimpson	TAPSE	RVSM	AOMEAN	AVA	LAVOLIND EX	EGFR	CRP	Mitral E/Lateral E	Mitral E/ Mitral A	
logigfb7	Rho	1	-0,122	,655**	-0,121	-,389**	-0,195	-0,133	0,004	0,041	,633**	-,327**	,261	0,081	,280	
	p	.	0,296	0	0,296	0,001	0,092	0,251	0,971	0,725	0	0,004	0,023	0,493	0,022	
logbmp2	Rho	-0,122	1	0,022	0,086	0,16	-0,019	-0,118	0,064	0,057	-0,162	0,035	0,064	0,112	-0,076	
	p	0,296	.	0,85	0,461	0,167	0,868	0,311	0,58	0,622	0,162	0,763	0,583	0,343	0,539	
logbnp	Rho	,655**	0,022	1	-0,108	-,496**	-0,157	-0,217	0,064	-0,193	,369**	-,361**	,474**	0,049	,332**	
	p	0	0,85	.	0,354	0	0,176	0,06	0,585	0,095	0,001	0,001	0	0,676	0,006	
yaş	Rho	-0,121	0,086	-0,108	1	-0,044	-,308**	0,044	0,003	-0,193	-0,029	0,077	-0,097	0,004	-0,119	
	p	0,296	0,461	0,354	.	0,708	0,007	0,707	0,976	0,095	0,804	0,51	0,405	0,975	0,335	
efsimpson	Rho	-,389**	0,16	-,496**	-0,044	1	,378**	,378**	0,139	0,17	-,229*	-0,072	-,242*	0,06	-,243*	
	p	0,001	0,167	0	0,708	.	0,001	0,001	0,232	0,143	0,046	0,539	0,035	0,614	0,048	
TAPSE	Rho	-0,195	-0,019	-0,157	-,308**	,378**	1	,362**	0,095	0,078	-0,207	-0,056	-,272*	-0,024	-0,061	
	p	0,092	0,868	0,176	0,007	0,001	.	0,001	0,414	0,502	0,073	0,634	0,018	0,838	0,622	
RVSM	Rho	-0,133	-0,118	-0,217	0,044	,378**	,362**	1	0,113	-0,037	-0,065	-0,011	-0,145	-0,092	-,382**	
	p	0,251	0,311	0,06	0,707	0,001	0,001	.	0,331	0,75	0,579	0,924	0,213	0,434	0,001	
AOMEAN	Rho	0,004	0,064	0,064	0,003	0,139	0,095	0,113	1	-,418**	0,07	0,151	-0,139	-0,011	-0,065	
	p	0,971	0,58	0,585	0,976	0,232	0,414	0,331	.	0	0,547	0,192	0,23	0,927	0,601	
AVA	Rho	0,041	0,057	-0,193	-0,193	0,17	0,078	-0,037	-,418**	1	-0,028	-0,133	-0,098	0,024	-0,034	
	p	0,725	0,622	0,095	0,095	0,143	0,502	0,75	0	.	0,811	0,253	0,401	0,837	0,784	
LAVOLIND EX	Rho	,633**	-0,162	,369**	-0,029	-,229*	-0,207	-0,065	0,07	-0,028	1	-0,122	0,102	0,017	0,188	
	p	0	0,162	0,001	0,804	0,046	0,073	0,579	0,547	0,811	.	0,293	0,38	0,888	0,127	
EGFR	Rho	-,327**	0,035	-,361**	0,077	-0,072	-0,056	-0,011	0,151	-0,133	-0,122	1	-0,051	-0,22	-0,067	
	p	0,004	0,763	0,001	0,51	0,539	0,634	0,924	0,192	0,253	0,293	.	0,663	0,06	0,593	
CRP	Rho	,261	0,064	,474**	-0,097	-,242*	-,272*	-0,145	-0,139	-0,098	0,102	-0,051	1	-0,04	0,182	
	p	0,023	0,583	0	0,405	0,035	0,018	0,213	0,23	0,401	0,38	0,663	.	0,733	0,139	
MitralE/Lat eralE	Rho	0,081	0,112	0,049	0,004	0,06	-0,024	-0,092	-0,011	0,024	0,017	-0,22	-0,04	1	,418**	
	p	0,493	0,343	0,676	0,975	0,614	0,838	0,434	0,927	0,837	0,888	0,06	0,733	.	0	
MitralE/Mit ralA	Rho	,280	-0,076	,332**	-0,119	-,243*	-0,061	-,382**	-0,065	-0,034	0,188	-0,067	0,182	,418**	1	
	p	0,022	0,539	0,006	0,335	0,048	0,622	0,001	0,601	0,784	0,127	0,593	0,139	0	.	

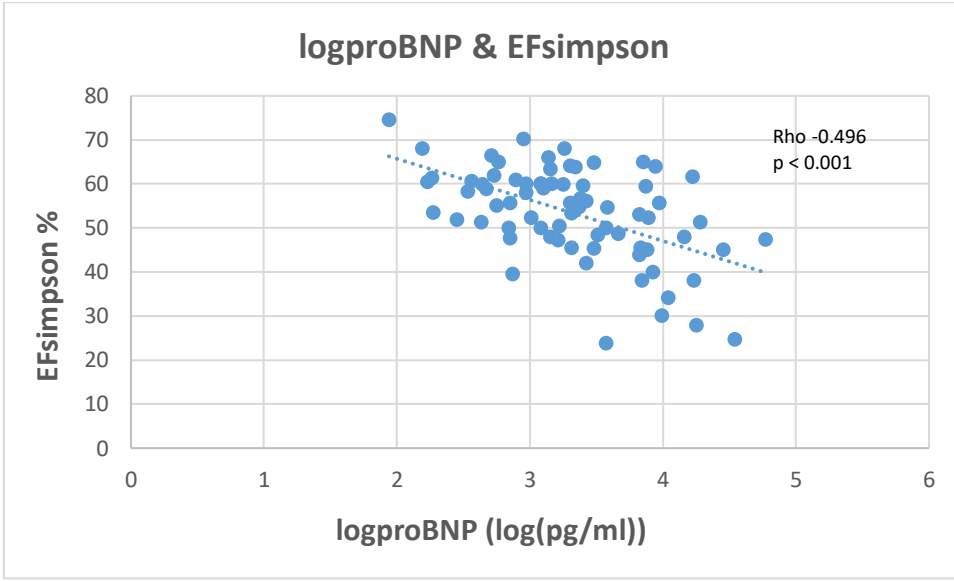
\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

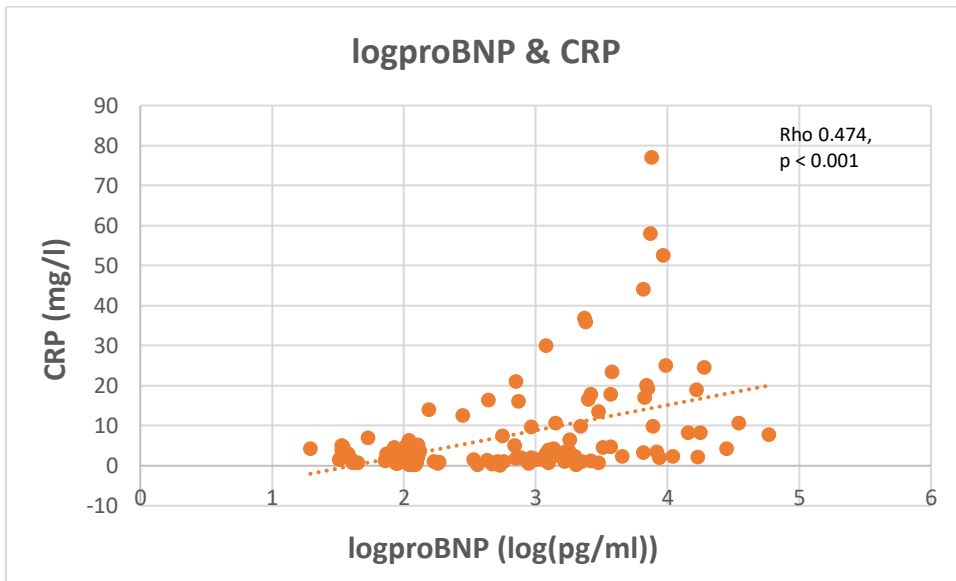
Ef simpson: Ejeksiyon fraksiyonu , TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu , RVSM: triküspit anüler hareket hızı , AO MAX : Aort kapak maksimum gradienti , AO MEAN: Aort kapak mean gradienti, AVA: Aort kapak alanı, LA VOL İNDEX: Sol atrium volüm indeksi , Egfr: Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk) , CRP: C-reaktif protein (mg/dl) , proBNP : N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (pg/ml) , IGF7BP7 :İnsülin like growth faktör binding protein 7 (ng/ml) , BMP2: Bone morfogenetik protein 2 (pg/ml)

\*\*p < 0.01 (çift yıldız ) istatistiksel olarak çok anlamlı ilişki. \*p < 0.05 (tek yıldız ) anlamlı ilişki.

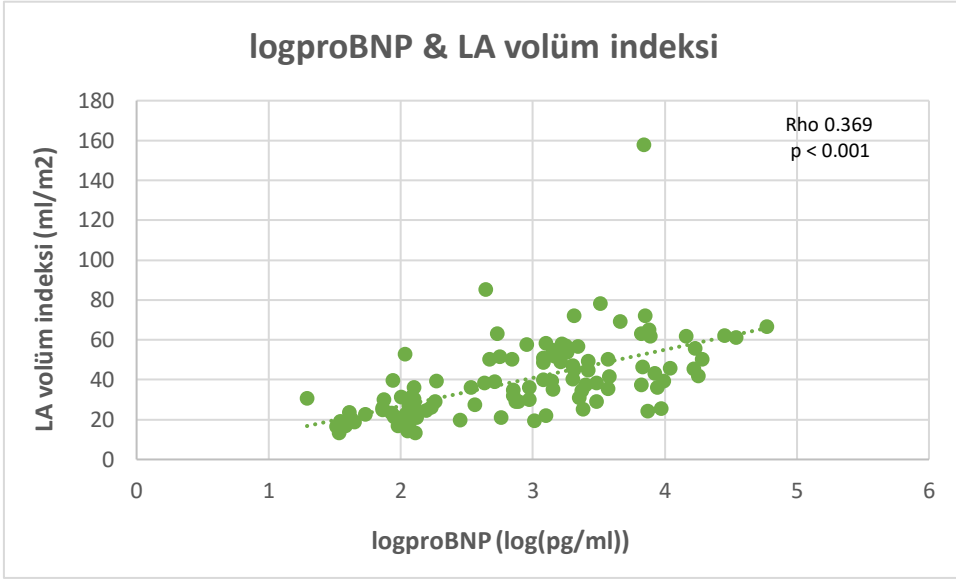
Bu tabloda, preoperatif TAVİ hastalarında bazı biyokimyasal ve ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyonlar gösterilmektedir. Buna göre; Probnp , ef simpson ile negatif korelasyon göstermektedir. ( $-0.496$ ,  $p < 0.001$ ) CRP ile pozitif korelasyon göstermektedir ( $0.474$ ,  $p < 0.001$ ) LA volüm indeksi ile pozitif korelasyon göstermektedir. ( $0.369$ ,  $p < 0.001$ ) Efsimpson TAPSE ve RVSM ile pozitif korelasyon göstermektedir. (her ikisiyle  $0.378$ ,  $p < 0.001$ ) Probnp ile negatif korelasyon göstermektedir. Mitral E / Mitral A , Mitral E / Lateral E' ile yüksek pozitif korelasyon göstermektedir. ( $0.418$ ,  $p < 0.001$ ) Probnp ile pozitif korelasyon göstermektedir. ( $0.332$ ,  $p < 0.001$ )



**Grafik 2:logproBNP ve EF Simpson korelasyon grafiği**

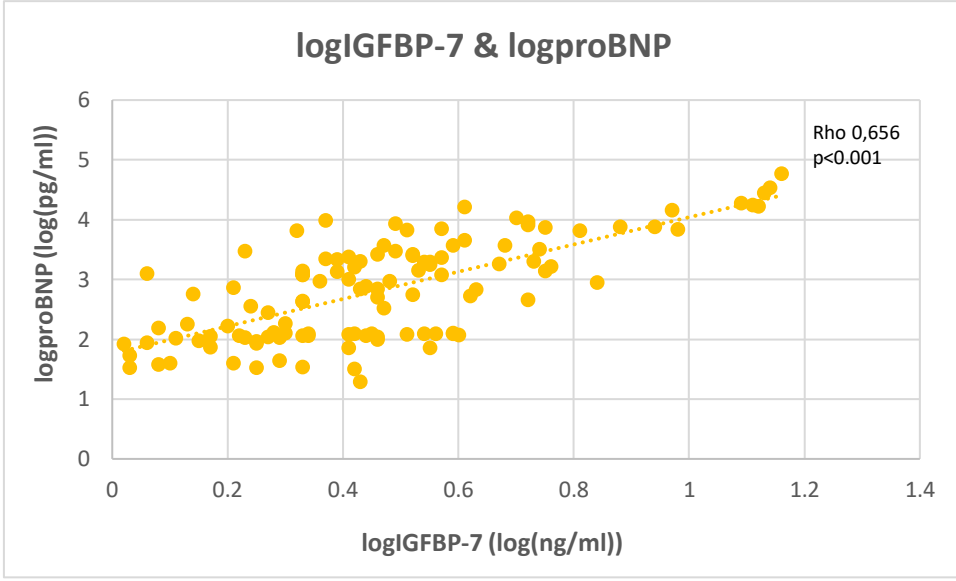


**Grafik 3:logproBNP ve CRP korelasyon grafiği**

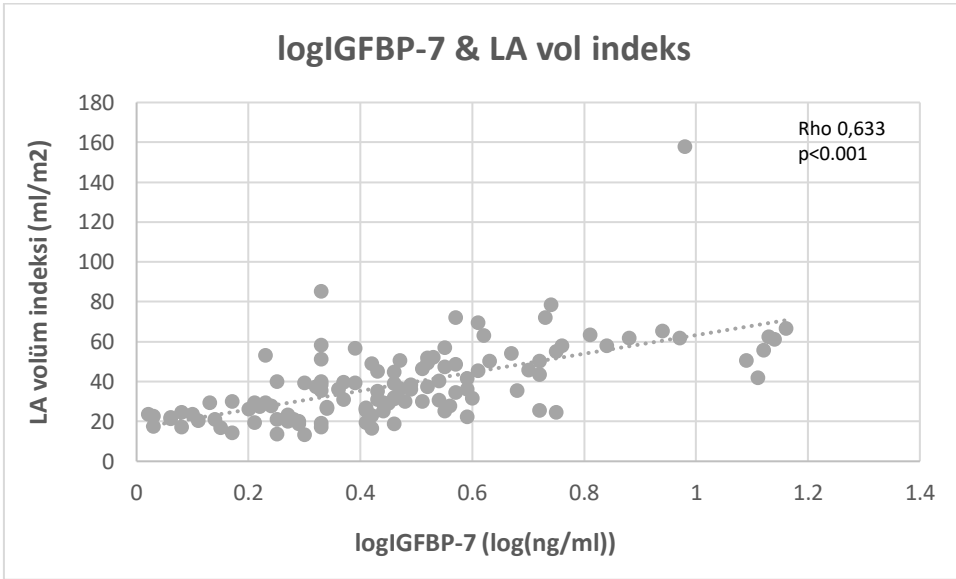


**Grafik 4:logproBNP ve LA Vol Index korelasyon grafiği**

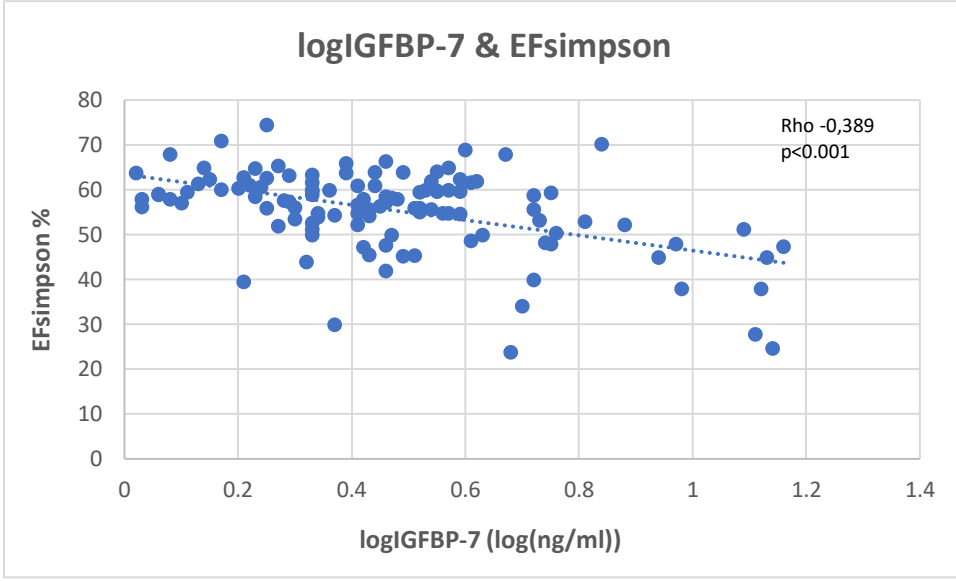
IGFBP-7 , proBNP ile pozitif korelasyon göstermektedir. ProBNP arttıkça IGFBP-7 de artış göstermektedir. Aynı zamanda LA volüm indeksi ile pozitif korelasyon göstermektedir. Sol atrium hacmi arttıkça IGFBP-7 seviyesi de artış göstermektedir. IGFBP-7 , mitral A hızı ile de pozitif korelasyon göstermektedir. IGFBP-7 , EF ve Egfr seviyesi ile negatif korelasyon göstermektedir. BMP-2 ile anlamlı korelasyonlar gösterilememiştir.



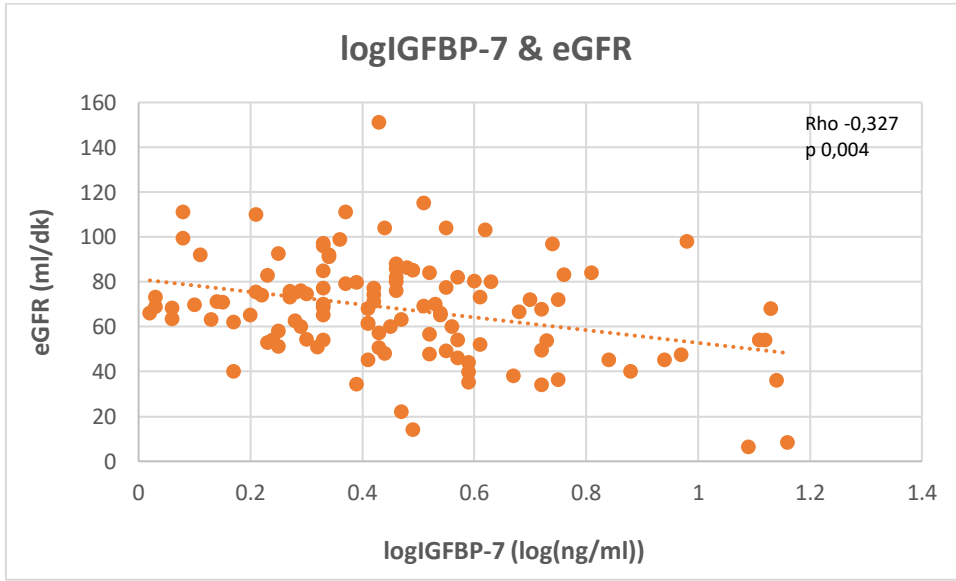
**Grafik 5:logIGFBP7 ve logproBNP korelasyon grafiği**



**Grafik 6:logIGFBP7 ve LA Vol Index korelasyon grafiği**



**Grafik 7:logIGFBP7 ve EF Simpson korelasyon grafiği**



**Grafik 8:logIGFBP7 ve eGFR korelasyon grafiği**

**Tablo 9: Postoperatif 6. Ay Verilerinin Korelasyonları**

		Correlations											
		logigfb7 6.ay	logbmp2 6.ay	logbnp 6.ay	EF 6.ay	pab 6.ay	TAPSE 6.ay	RVSM 6.ay	LAVOL INDEX 6.ay	EGFR 6.ay	CRP 6.ay	MitralE 6.ay/ LateralE 6.ay	MitralE 6.ay /MitralA 6.ay
logigfb7 6.ay	Rho	1	0,047	,475**	-0,22	,436**	-0,217	-0,254	,850**	-0,13	,286*	0,189	0,132
	p	.	0,724	0	0,094	0,001	0,099	0,052	0	0,325	0,028	0,155	0,419
logbmp2 6.ay	Rho	0,047	1	-0,109	0,154	-0,108	-0,031	0,111	0,016	0,198	-0,12	0,149	0,226
	p	0,724	.	0,412	0,245	0,415	0,818	0,405	0,902	0,133	0,365	0,265	0,161
logbnp 6.ay	Rho	,475**	-0,109	1	-,404**	,467**	-,270*	-,413**	,558**	-,491**	,443**	0,242	0,254
	p	0	0,412	.	0,001	0	0,038	0,001	0	0	0	0,067	0,114
EF 6.ay	Rho	-0,22	0,154	-,404**	1	-0,135	,279*	,345**	-0,14	0,204	-0,057	-0,101	0,026
	p	0,094	0,245	0,001	.	0,31	0,033	0,007	0,29	0,122	0,669	0,453	0,871
pab 6.ay	Rho	,436**	-0,108	,467**	-0,135	1	-,329*	-,393**	,500**	-0,066	,291*	,315*	0,292
	p	0,001	0,415	0	0,31	.	0,011	0,002	0	0,619	0,025	0,016	0,068
TAPSE 6.ay	Rho	-0,217	-0,031	-,270*	,279*	-,329*	1	,570**	-,292*	0,009	-0,071	-0,081	-0,223
	p	0,099	0,818	0,038	0,033	0,011	.	0	0,025	0,946	0,593	0,545	0,166
RVSM 6.ay	Rho	-0,254	0,111	-,413**	,345**	-,393**	,570**	1	-,266*	0,196	-0,154	-0,111	-0,191
	p	0,052	0,405	0,001	0,007	0,002	0	.	0,041	0,137	0,244	0,407	0,238
LAVOLINDEX 6.ay	Rho	,850**	0,016	,558**	-0,14	,500**	-,292*	-,266*	1	-0,061	,345**	,268*	0,294
	p	0	0,902	0	0,29	0	0,025	0,041	.	0,645	0,007	0,042	0,066
EGFR 6.ay	Rho	-0,13	0,198	-,491**	0,204	-0,066	0,009	0,196	-0,061	1	-,268*	-0,024	0,076
	p	0,325	0,133	0	0,122	0,619	0,946	0,137	0,645	.	0,04	0,857	0,641
CRP 6.ay	Rho	,286*	-0,12	,443**	-0,057	,291*	-0,071	-0,154	,345**	-,268*	1	0,013	0,133
	p	0,028	0,365	0	0,669	0,025	0,593	0,244	0,007	0,04	.	0,924	0,415
MitralE 6.ay/Lateral E 6.ay	Rho	0,189	0,149	0,242	-0,101	,315*	-0,081	-0,111	,268*	-0,024	0,013	1	,320*
	p	0,155	0,265	0,067	0,453	0,016	0,545	0,407	0,042	0,857	0,924	.	0,044
MitralE 6.ay/MitralA 6.ay	Rho	0,132	0,226	0,254	0,026	0,292	-0,223	-0,191	0,294	0,076	0,133	,320*	1
	p	0,419	0,161	0,114	0,871	0,068	0,166	0,238	0,066	0,641	0,415	0,044	.

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Ef simpson: Ejeksiyon fraksiyonu , TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu , RVSM: triküspit anüler hareket hızı , PAB : Pulmoner arter basıncı ,LA VOL İNDEX: Sol atrium volüm indeksi , Egfr: Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk) , CRP: C-reaktif protein (mg/dl) , proBNP : N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (pg/ml) , IGFBP7 :İnsülin like growth faktör binding protein 7 (ng/ml) , BMP2: Bone morfogenetik protein 2 (pg/ml)

Bu tabloda, TAVİ sonrası 6. ayda yapılan ölçümlerde log IGFBP7, log BMP-2, ve logproBNP düzeylerinin kardiyak ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile gösterilmiştir. log IGFBP7'nin , proBNP ve CRP ile pozitif yönlü anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca PAB yüksekliği olanlarda IGFBP7 seviyeleri yüksek olduğu görülmüştür. Log IGFBP7 , LA volüm indeksi ile de güçlü pozitif ilişki

göstermiştir. log BMP-2 ile ölçülen tüm parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Log proBNP ; EF , TAPSE, RVSM ve eGFR ile negatif korelasyon göstermiştir. PAB , LA volüm indeksi ve CRP ile de pozitif yönlü korelasyon göstermiştir.

**Tablo 10: Postoperatif ve 6. Ay verileri arasındaki farkların korelasyonları**

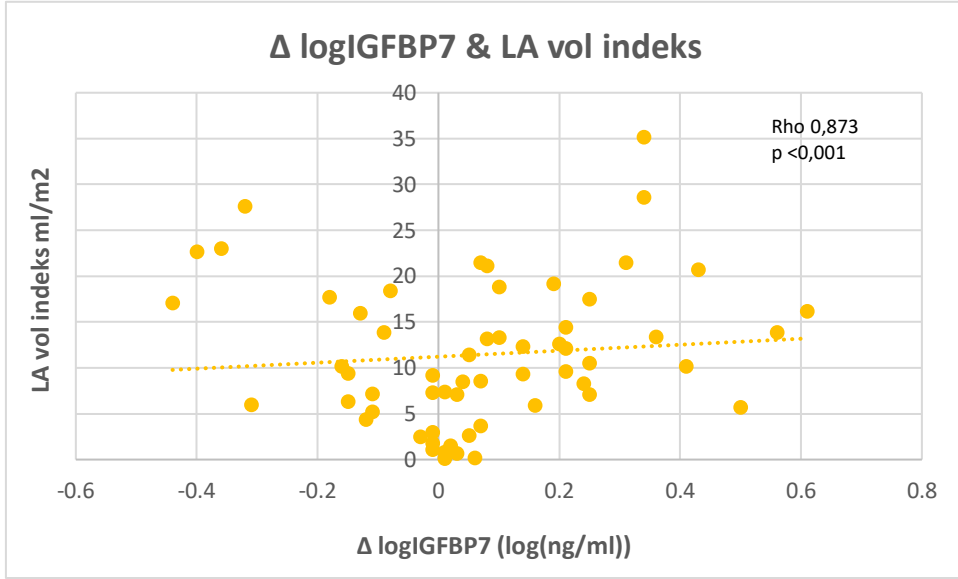
		Correlations									
		$\Delta\log\text{igfb7}$	$\Delta\log\text{bmp2}$	$\Delta\log\text{bnp}$	$\Delta\text{PAB}$	$\Delta\text{TAPSE}$	$\Delta\text{RVSM}$	$\Delta\text{LAVOLIN DEX}$	$\Delta\text{MitralA}$	$\Delta\text{Mitral lateral E}$	$\Delta\text{egfr}$
$\Delta\log\text{igfb7}$	Rho	1	0,035	,408**	,491**	-0,006	0,028	,873**	,346*	0,143	-0,029
	p	.	0,794	0,001	0	0,964	0,834	0	0,029	0,283	0,826
$\Delta\log\text{bmp2}$	Rho	0,035	1	0,093	0,027	-0,087	-0,027	0,011	0,283	-0,045	0,076
	p	0,794	.	0,486	0,838	0,512	0,839	0,935	0,076	0,738	0,569
$\Delta\log\text{bnp}$	Rho	,408**	0,093	1	,515**	-0,123	-0,062	,356**	,354*	0,052	-0,009
	p	0,001	0,486	.	0	0,354	0,64	0,006	0,025	0,697	0,949
$\Delta\text{PAB}$	Rho	,491**	0,027	,515**	1	0,045	-0,142	,469**	0,267	0,039	-0,095
	p	0	0,838	0	.	0,736	0,282	0	0,096	0,774	0,473
$\Delta\text{TAPSE}$	Rho	-0,006	-0,087	-0,123	0,045	1	0,155	-0,04	0,031	-0,085	0,105
	p	0,964	0,512	0,354	0,736	.	0,241	0,766	0,847	0,525	0,43
$\Delta\text{RVSM}$	Rho	0,028	-0,027	-0,062	-0,142	0,155	1	-0,057	0,031	-,364**	-0,045
	p	0,834	0,839	0,64	0,282	0,241	.	0,67	0,847	0,005	0,737
$\Delta\text{LAVOLIN DEX}$	Rho	,873**	0,011	,356**	,469**	-0,04	-0,057	1	0,238	0,133	0,049
	p	0	0,935	0,006	0	0,766	0,67	.	0,139	0,318	0,715
$\Delta\text{MitralA}$	Rho	,346*	0,283	,354*	0,267	0,031	0,031	0,238	1	,575**	0,022
	p	0,029	0,076	0,025	0,096	0,847	0,847	0,139	.	0	0,892
$\Delta\text{Mitral lateral E}$	Rho	0,143	-0,045	0,052	0,039	-0,085	-,364**	0,133	,575**	1	-0,095
	p	0,283	0,738	0,697	0,774	0,525	0,005	0,318	0	.	0,478
$\Delta\text{egfr}$	Rho	-0,029	0,076	-0,009	-0,095	0,105	-0,045	0,049	0,022	-0,095	1
	p	0,826	0,569	0,949	0,473	0,43	0,737	0,715	0,892	0,478	.

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

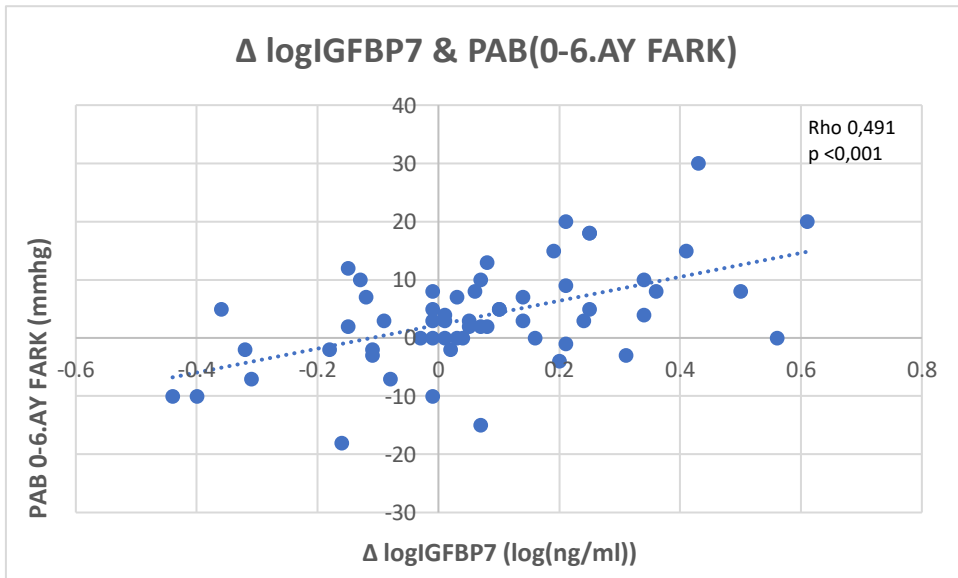
\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Ef simpson: Ejeksiyon fraksiyonu , TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu , RVSM: triküspit anüler hareket hızı ,PAB : Pulmoner arter basıncı , LA VOL İNDEX: Sol atrium volüm indeksi , Egfr: Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk) , CRP: C-reaktif protein (mg/dl) , proBNP : N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (pg/ml) , IGFBP7 :İnsülin like growth faktör binding protein 7 (ng/ml) , BMP2: Bone morfolojik protein 2 (pg/ml)

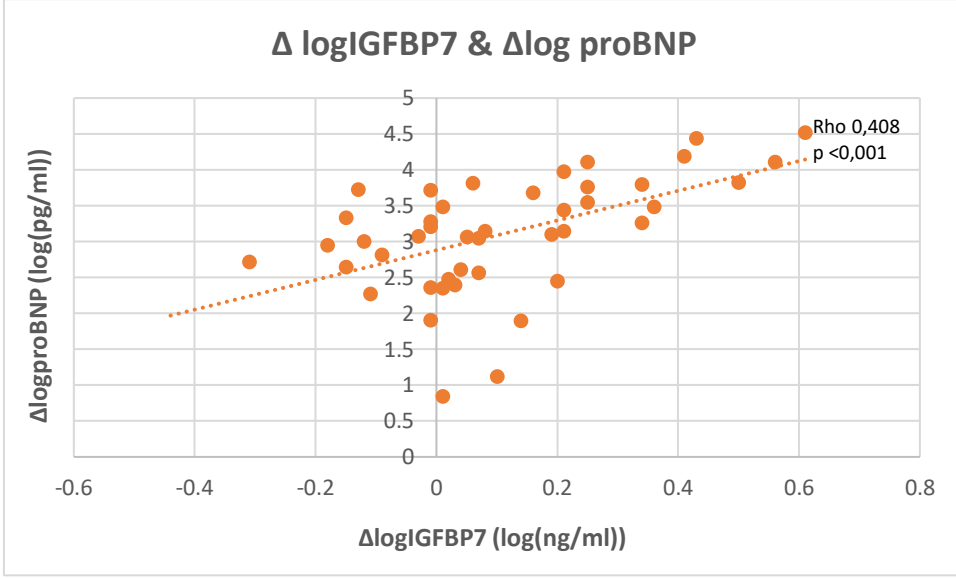
Tablo 10’da postoperatif ve 6. Ay log IGFBP7, log BMP-2, log proBNP verileri arasındaki değişimlerin bazı parametreler ile korelasyonları gösterilmiştir. Buna göre  $\Delta$  IGFBP7 ile LA volüm indeksi arasında güçlü pozitif ilişki görülmüştür. Ayrıca log proBNP , PAB ve Mitral A hızı ile de pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur.  $\Delta$  proBNP de , PAB , LA volüm indeksi ve Mitral A hızı ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.  $\Delta$  BMP-2 ‘de parametreler ile korelasyon bulunmamıştır.



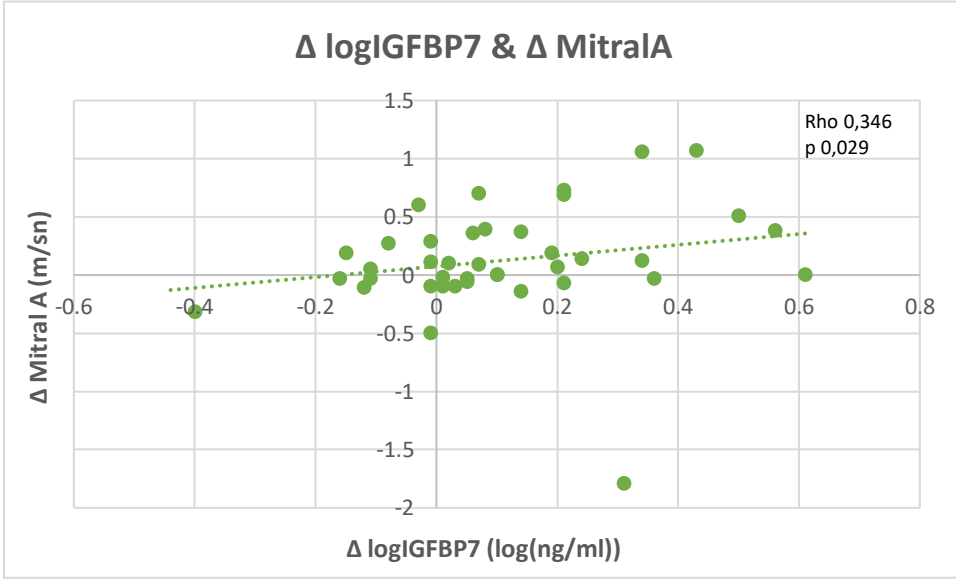
**Grafik 9:logIGFBP7 ve LA Vol Index farkı korelasyon grafiği**



**Grafik 10:logIGFBP7 ve PAB farkı korelasyon grafiği**



**Grafik 11:logIGFBP7 ve logproBNP fark korelasyon grafiği**



**Grafik 12:logIGFBP7 ve Mitral A dalgası farkı korelasyon grafiği**

#### **4.8. Linear Regresyon Analizi Sonuçları (Bağımlı Değişken: logIGFBP-7) :**

Bu oklu doğrusal regresyon analizinde, logIGFBP-7 düzeylerini yordayan klinik ve biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir.

LA Vol Index, eGFR, EF Simpson ve CRP değişkenleri logIGFBP-7 düzeylerini anlamlı olarak yordayan değişkenlerdir ( $p < 0.05$ ). LA Vol Index ( $\beta = 0.503$ ) en güçlü pozitif ilişkiyi göstermektedir. eGFR ( $\beta = -0.382$ ) ve EF Simpson ( $\beta = -0.325$ ) negatif yönde anlamlı etkili yordayıcılarıdır. CRP ( $\beta = 0.210$ ) ise IGFBP-7 ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki göstermektedir. Mitral E/A oranı ve PAB total değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 11:Lineer regresyon analizi sonuçları**

	Standardized Coefficients	%95 CI	P value
	Beta		
Ef simpson	-,325	-,011; -,003	,000
Pab total	,037	-,004; ,005	,697
LAVOLİNDEX	,503	,006; ,010	,000
CRP	,210	,000; ,006	,014
EGFR	-,382	-,005; -,002	,000
MitralE/ MitralA	,012	-,072; ,075	,895

a. Dependent Variable: logigfb7

Ef simpson: Ejeksiyon fraksiyonu , PAB : Pulmoner arter basıncı ,LA VOL İNDEX: Sol atrium volüm indeksi , Egfr: Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk) , CRP: C-reaktif protein (mg/dl)

## 5.TARTIŞMA

Aort darlığı gelişmiş ülkelerdeki en yaygın kalp kapak hastalığıdır. Patofizyolojisine baktığımızda aort kapaktaki daralma sol ventrikülün basınç ve hacim artışına neden olarak sol ventrikülün işlevini bozar. Sol ventrikülün fonksiyonunun bozulması beraberinde sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olur. TAVİ, özellikle yaşlı ve cerrahi açıdan yüksek risk taşıyan hastalar için uygulanan bir prosedürdür ve aort darlığına bağlı olarak gelişen sağ ventrikül disfonksiyonunu iyileştirmeye yardımcı olabilir. TAVİ sonrası sağ ventrikül fonksiyonlarındaki iyileşme birkaç faktöre bağlıdır. Birincisi aort darlığının giderilmesi ile birlikte sol ventrikül obstrüksiyonu ortadan kaldırılır ve sağ ventrikül üzerindeki artan yük azalır. İkinci olarak TAVİ sonrası aort kapak açıklığının düzelmesi, pulmoner arter basıncını da normalleştirerek sağ ventrikül yükünü azaltabilir ve fonksiyonların iyileşmesine katkı sağlar. Sağ ventrikül fonksiyonlarındaki iyileşme, özellikle pulmoner hipertansiyonun düzelmesi, sağ ventrikül yükünün azalması ve hemodinamik iyileşme gibi faktörlerle ilişkilidir. Ancak, her hasta için iyileşme derecesi farklı olabilir ve bu süreç, bireysel klinik durum, yaş ve eşlik eden hastalıklar gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Çalışmamız prospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiş olup ciddi aort darlığı nedeni ile TAVİ yapılan hastalarda postoperatif 48. Saat ve 6. Ay takiplerindeki ekokardiyografik parametreler ve bazı biyobelirteçlerdeki değişimler incelenmiştir. Birincil sonuç olarak TAVİ sonrası hastaların sağ ventrikül fonksiyonlarındaki iyileşmeyi göstermeyi amaçladık. Nitekim yapılan çeşitli istatistiksel analizler sonucunda literatürle uyumlu olarak bazı sonuçlara ulaştık. TAVİ öncesi ve TAVİ sonrası postoperatif 48. Saatte bakılan sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirildiği parametrelerde , pulmoner arter basıncının TAVİ sonrası 48. Saatte azaldığı , TAPSE ve RVSM değerlerinde artış olduğu görülmüştür. Hafif triküspit yetmezliği olan hastaların oranı preoperatifte %35.5 (n=27) iken, postoperatif 48. saatte %40.5 (n=30) seviyesine yükselmiş, postoperatif 6. ayda ise %30.5 (n=18) seviyesine düşmüştür. Orta düzey triküspit yetmezliği preoperatif dönemde %19.7 (n=15) iken, postoperatif 48. saatte %24.3'e (n=18) çıkmış, 6. ayda ise %13.6'ya (n=8) gerilemiştir. Ciddi triküspit yetmezliği gösteren hasta sayısı preoperatifte %15.8 (n=12) iken, postoperatif 48. saatte %8.1'e (n=6) düşmüş, postoperatif 6. ayda %5.1 (n=3) seviyesine inmiştir. Mortaliteye göre değişkenler karşılaştırıldığında TAVİ öncesi ve TAVİ sonrası 48. Saatte  $\Delta$ PAB (Preop-48. saat) ve  $\Delta$ RVSM (Preop-48. saat) 'de anlamlı fark görülmüş olup mortalitesi olanlarda 48. Saatte daha yüksek PAB artışı izlenmiştir. Bu

bulgu, mortalite ile pulmoner vasküler yük artışı arasında olası bir ilişkiyi düşündürmektedir. Sağ kalanlarda da RVSM artışı daha belirgin izlenmiştir. Bu durum, sağ ventrikül fonksiyonundaki erken iyileşmenin sağ kalımla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamıza benzer nitelikte 2022 yılında yayınlanan bir çalışmada ciddi aort darlığı nedeni ile TAVİ yapılan hastalarda TAVİ sonrası 1. Gün ve 6. Ay takiplerine bakılmış birincil son nokta, TAVİ öncesi sağ ventrikül disfonksiyonunun ve/veya önemli TY'nin 6 aylık takipte gerilemesi olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastaların 6. Ay takiplerinde sağ ventrikül disfonksiyonu diyebileceğimiz ekokardiyografi parametrelerinde ( TAPSE, RVSM , TY) düzelme olduğu izlenmiştir.[149] Takagi ve arkadaşlarının 2019 da yayınladığı bir makalede eş zamanlı orta veya üzeri triküspit yetmezliği, TAVİ geçiren AD hastalarında hem erken (hastanede veya 30 günlük) hem de orta vadeli (6 ila 30 aylık) tüm nedenlere bağlı ölüm oranında yaklaşık iki kat artışla ilişkili olarak bulunmuş.[150] 2021 yılında yayınlanan bir başka çalışmada da TAVİ sonrası orta ve üzeri derecede triküspit yetmezliği tüm nedenlere bağlı uzun vadeli mortalitenin önemli bir öngörücüsü olarak bulunmuş.[151] Yine 2023 yılında pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada TAVİ sonrası pulmoner hipertansiyonda iyileşme ve TAVİ 'den sonra iyileşen pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği yatışı daha az olarak bulunmuştur.[152]

TAVİ sonrası kapak yetmezliklerine baktığımızda orta düzeyde aort yetmezliği olan hastalar preoperatif dönemde %6.6 (n=5) iken, postoperatif 48. saat ve 6. ayda bu oran %0.0'a düşmüştür. Aynı zamanda orta düzeyde mitral yetmezliği olan hastaların oranı preoperatif dönemde %27.6 (n=21) iken, postoperatif 48. saatte %17.6 (n=13), postoperatif 6. ayda %10.7 (n=8) olarak tespit edilmiştir. Ciddi mitral yetmezliği olan hastalar preoperatif dönemde %3.9 (n=3) iken, postoperatif 48. saatte %5.4 (n=4) olarak artış göstermiş, ancak postoperatif 6. ayda %1.3 (n=1) seviyesine gerilemiştir. LA volüm indeksi preoperatif dönemde 44.0 (19.4-157.8), postoperatif 48. saatte 40.87 (12.5-162.5) ve 6. ayda 39.8 (13.8-167) olarak ölçülmüştür. 6. ayda belirgin bir düşüş gözlenmiş bunun sonucunda preop-postop 6. Ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.037). LA volüm indeksindeki bu düşüş TAVİ sonrası mitral yetmezliğin azalması ile ilişkilidir. Özellikle atriyal fonksiyonel mitral yetmezlik bulgularında TAVİ sonrası sol ventrikül fonksiyonunun düzelmesi ile birlikte mitral yetmezlik bulgularının da gerilediği yetmezlik derecesinin azaldığı literatürdeki çalışmalardan bilinmektedir. Doldi ve

arkadaşları tarafından 2023 yılında yayınlanan makalede mitral yetmezliğin etyolojisinin primer kapak kaynaklı ya da fonksiyonel olması TAVİ'nin mitral yetmezlik için de tedavi şansı olabileceğini göstermiştir.[153]

TAVİ sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu gereksinimi kabul görmüş bir sonuçtur ve SAVR 'ye göre daha fazladır.[154] Çalışmamızda pil kullanımını açısından preoperatif dönemde yalnızca 1 hastada (%1.3) pil mevcutken, postoperatif 48. saatte 3 hastaya (%4.0) pil takılmış, postoperatif 6. ayda ise pil kullanım oranı %16.9'a (n=10) yükselmiştir. Pil kullanmayan hasta sayısı preoperatifte %98.7 (n=75) iken, postoperatif 6. ayda bu oran %83.1'e düşmüştür. Kalıcı kalp pili takılan hastalarda 6. Ay takiplerindeki TAPSE ve RVSM seviyelerindeki artış pil olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum TAVİ sonrası kalıcı kalp pilinin sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirmeye yönelik olduğu görüşünü destekleyebilir. Çalışmamızda pil takılan hastalarda artan TY izlenmemiştir. Nitekim TY artışı olmaması pil takılan hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarını kötüleştirmemiştir. Ek olarak kalp pili ihtiyacını arttırabilen bazı durumlar olabilir. Bunlardan biri kullanılan kapağın özelliği iken diğeri hastanın TAVİ öncesi hangi ritme sahip olduğudur. Literatüre baktığımızda TAVİ öncesi sağ dal bloğu olan hastalarda TAVİ sonrası kalıcı pil implantasyonu daha fazla görülmektedir.[155] Bizim çalışmamızda da NSR + RBBB preoperatif dönemde %19.1 (n=18) iken, postoperatif dönemde belirgin şekilde azalarak %1.4 (n=1) seviyesine düşmüştür. Pil ritmi preoperatifte %1.3 (n=1) iken, postoperatif 48. saatte %6.8 (n=5), postoperatif 6. ayda ise %16.9'a (n=10) yükselmiştir. Bu bulgu literatürü desteklemektedir.

Çalışmamızda preoperatif TAVİ hastalarında IGFBP-7 düzeylerinin çeşitli klinik ve biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisi incelenmiştir. IGFBP-7 seviyesi preoperatif dönemde 3.27(1.15-14.30) olarak ölçülmüş , postoperatif 6. Ayda 2.98(1.07-9.68) seviyesine düşüş göstermiştir.(p=0.000) Elde edilen korelasyon analizleri de IGFBP-7'nin hem kardiyak hem de renal disfonksiyonla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. IGFBP-7 ile en güçlü pozitif korelasyon , log proBNP düzeyleri ile bulunmuştur (r = 0.655, p < 0.001). Bu bulgu, IGFBP-7'nin natriüretik peptidlerle paralel olarak kardiyak yüklenme ve ventrikül duvar stresine duyarlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan IGFBP-7 ile ejeksiyon fraksiyonu (EF Simpson) arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (r = -0.389, p = 0.001). Bu durum, sistolik fonksiyonu azalan hastalarda IGFBP-7 düzeylerinin daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile de negatif bir

korelasyon gözlenmiştir ( $r = -0.327$ ,  $p = 0.004$ ). Bu bulgu IGFBP-7'nin renal fonksiyon bozukluklarıyla da ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada IGFBP7 'nin akut böbrek hasarı açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirlemek için kullanılabilirliği gösterilmiştir.[134] Yine 2014 yılında yayınlanan bir makalede IGFBP7 'nin diastolik disfonksiyonla ilişkili olduğu diastolik kalp yetmezliğinde kullanılabilir bir biyomarker olduğu gösterilmiştir.[136] Ayrıca çalışmamızda IGFBP-7 ile sol atriyum volüm indeksi (LAVol Index) arasında da anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur ( $r = 0.633$ ,  $p < 0.001$ ). Bu ilişki, artmış atriyal hacim ve dolaylı olarak diastolik disfonksiyonla IGFBP-7 artışı arasında bir bağ olabileceğine işaret etmektedir. Kalaycı ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları çalışmada akut dispnesi olan hastalarda daha yüksek IGFBP7 konsantrasyonlarının artmış indeksli LA hacmi, daha kötü böbrek fonksiyonu, obezite, diyabet ve daha yüksek NT-proBNP konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.[12] Çalışmamızın 6. Ay takiplerindeki veriler değerlendirildiğinde de yapılan korelasyon analizleri sonucunda IGFBP7 ile LA volüm indeksi arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmuştur. IGFBP7, özellikle sol atriyum hacmi, proBNP, PAB, ve CRP ile anlamlı pozitif korelasyon göstererek fibrozis, diastolik disfonksiyon ve inflamasyon ile ilişkili bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Yine PAB yüksek olanlarda daha yüksek IGFBP-7 seviyeleri görülmüştür. IGFBP-7 hem kalp yetersizliği ile ilişkili parametreler (proBNP, EF, atriyum volümü), hem de böbrek fonksiyon göstergeleri ile anlamlı şekilde koreledir. Çalışmamızda logIGFBP-7 düzeyleriyle ilişkili olabilecek klinik ve biyokimyasal değişkenleri incelemek amacıyla çoklu lineer regresyon analizi uygulanmıştır. Elde edilen bulgulara göre, EFSimpson, LAVOLindex, CRP ve eGFR değişkenleri logIGFBP-7 düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahiptir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun göstergesi olan EFSimpson değeri ile logIGFBP-7 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $B = -0.008$ ,  $p < 0.001$ ). Bu durum, sistolik fonksiyonu azalmış hastalarda IGFBP-7 seviyelerinin arttığını ve IGFBP-7'nin sistolik disfonksiyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, sol atriyum volüm indeksi (LAVOLindex) ile logIGFBP-7 arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur ( $B = 0.009$ ,  $p < 0.001$ ). Ek olarak, inflamasyon belirteci olan CRP'nin logIGFBP-7 ile anlamlı pozitif ilişkisi ( $B = 0.004$ ,  $p = 0.014$ ) bu biyobelirtecin inflamatuvar süreçlerde de aktif olabileceğini düşündürmektedir. Bu da IGFBP-7'nin kalp yetersizliği ve sistemik inflamasyonun ortak patofizyolojik mekanizmalarında yer aldığını gösterebilir. Öte yandan, glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) ile IGFBP-7 arasında saptanan anlamlı negatif ilişki ( $B = -0.004$ ,  $p$

< 0.001), IGFBP-7'nin böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ile de ilişki gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular ışığında IGFBP-7'nin hem kardiyak (sistolik/diyastolik disfonksiyon, atriyal genişleme), hem de renal yetersizlik ve inflamasyon parametreleriyle çok yönlü ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, IGFBP-7'nin TAVİ adaylarında çok sistemli organ etkilenimini yansıtan bir prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Özellikle kalp yetersizliğinin hem yapısal (EF, LA volüm), hem fonksiyonel (CRP, eGFR) hem de prognostik boyutları ile ilişkili olması, IGFBP-7'nin klinik değerlendirmelerde yardımcı bir parametre olarak kullanılabilmesine işaret etmektedir.

Çalışmamızda proBNP, preoperatif dönemde 2015.0 (87.8-59440) olarak ölçülmüş, postoperatif 6. ayda 674.0 (74.70-70000) seviyesine düşüş göstermiştir. Bu düşüş istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.000). Yapılan korelasyon çalışmalarında Log proBNP ; EF , TAPSE, RVSM ve eGFR ile negatif korelasyon göstermiştir. PAB , LA volüm indeksi ve CRP ile de pozitif yönlü korelasyon göstermiştir. Bütün bu verilerin ışığında proBnp'nin hem sol hem sağ kalp disfonksiyonu, inflamasyon ve böbrek disfonksiyonuyla güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu literatür ile uyumlu görülmüştür. 2024 yılında yayınlanan bir çalışmada TAVİ öncesi NT-proBNP seviyeleri yüksek olan hastalarda TAVİ sonrası mortalite daha yüksek bulunmuş ve mortaliteyi öngördürücü olarak değerlendirilmiştir.[156] 2024 yılında yayınlanan bir başka çalışmada da TAVİ hastalarında yükselmiş NT-proBNP seviyeleri ile akut böbrek hasarı insidansı arasında bir korelasyon gösterilmiştir.[157]

BMP-2 seviyeleri ile yapılan analizlerde anlamlı korelasyonlara rastlanılmamıştır. BMP-2 'nin özellikle kalsifikasyon patofizyolojisinde rol oynadığı literatürdeki çalışmalardan bilinmektedir. Çalışmamızın ikincil son noktası olarak kapak dejenerasyonu gelişimi ile IGFBP-7 ve BMP-2 seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. 6 aylık takip sürecinde hastalarda hafif düzeyde kapak dejenerasyonu geliştiği görülmüş olup bakılan markerler ile ilişki bulunamamıştır. Bu durumun takip süresinin az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitekim kapak dejenerasyonun hafif olması da anlamlı bir ilişki bulunamamasına neden olabilmektedir.

## 6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezli olup, daha kesin sonuçlar için daha yüksek veri sayısında hasta popülasyonlarına uygulanmalıdır. Mortalite nedeniyle bazı hastaların 6. Ay verileri alınamamış olup bu durum çalışma sonuçlarının değerlendirilmesini etkilemiştir. Aynı zamanda başlangıçta çalışmaya dahil edilen bazı hastalar 6. Ay takiplerine gelmedikleri için yine çalışma sonuçlarını etkilemiştir. Çalışmamızın hipotezlerinden biri olan kapak disfonksiyonu 6 aylık takip süresi boyunca sadece hafif disfonksiyon olarak görülmüştür. Ciddi kapak disfonksiyonu görülmemesi takip süresinin yeterli olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, daha geniş popülasyon üzerinde çok merkezli randomize uzun takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.SONUÇ

Çalışmamız, ciddi aort darlığı nedeniyle TAVİ uygulanan hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarındaki değişimleri, takipteki kapak disfonksiyonunun biyobelirteçler ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bulgularımız, TAVİ'nin sağ ventrikül fonksiyonlarında erken dönemde anlamlı bir iyileşmeye yol açtığını göstermektedir. Özellikle pulmoner arter basıncında düşüş ve TAPSE ile RVSM değerlerinde artış, hemodinamik yükün azaldığını ve sağ kalp fonksiyonlarının düzeldiğini göstermektedir. Triküspit yetmezliği şiddetinin zamanla azalması, mitral ve aort kapak yetmezliklerinde düzelmeye gözlenmesi, TAVİ'nin yalnızca sol kalp değil, sağ kalp ve atriyoventriküler kapak fonksiyonları üzerinde de olumlu etkiler yaratabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, TAVİ sonrası kalıcı kalp pili ihtiyacında artış gözlenmiştir, ancak bu durumun sağ ventrikül fonksiyonlarını iyileştirme potansiyeli olduğu da değerlendirilmiştir. Biyobelirteç analizlerinde IGFBP-7'nin hem kardiyak (proBNP, EF, LA volüm indeksi) hem de renal (eGFR) fonksiyonlarla anlamlı ilişkili olduğu görülmüş, bu marker'ın çok sistemli organ etkilenimini yansıtan potansiyel bir prognostik biyobelirteç olabileceği ortaya konmuştur. BMP-2 ile anlamlı korelasyon izlenmemiş olmakla birlikte, bu durumun kısa takip süresi ve sınırlı dejenerasyon gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız TAVİ'nin yalnızca anatomik obstrüksiyonu gidermekle kalmayıp, sağ ventrikül fonksiyonlarını, kapak yetmezliği derecelerini ve sistemik biyobelirteç seviyelerini iyileştirmeye katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bu bulgular,

TAVİ'nin multidisipliner faydasını vurgularken, IGFBP-7 gibi biyobelirteçlerin hastalık ciddiyetini ve prognozu değerlendirmede yol gösterici olabileceğini ortaya koymaktadır. Daha geniş hasta grupları ve uzun dönem takiplerle yapılacak ileri çalışmalar, bu bulguların doğrulanmasına ve klinik uygulamaya entegrasyonuna katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

1. d'Arcy, J.L., et al., *Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study*. European heart journal, 2016. **37**(47): p. 3515-3522.
2. GÜZEL, T. and Ö. BİLGE, *Aort Kapak Darlığı ve Tedavi Seçeneklerinin Gözden Geçirilmesi*. Türkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics, 2022. **15**(1): p. 1-7.
3. Dabbagh, A. and S.O. Rao, *Anomalies of the Aortic Arch, Aortic Coarctation, Interrupted Aortic Arch, and Vascular Rings, in Congenital Heart Disease in Pediatric and Adult Patients: Anesthetic and Perioperative Management*. 2023, Springer. p. 567-596.
4. Bergler-Klein, J., et al., *Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis*. Circulation, 2004. **109**(19): p. 2302-2308.
5. Mangner, N., et al., *Predictors of mortality and symptomatic outcome of patients with low-flow severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement*. Journal of the American Heart Association, 2018. **7**(8): p. e007977.
6. 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.
7. 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.
8. Al Musa, T., et al., *Right ventricular function following surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implantation: a cardiovascular MR study*. International journal of cardiology, 2016. **223**: p. 639-644.
9. Poliacikova, P., et al., *Prognostic impact of pre-existing right ventricular dysfunction on the outcome of transcatheter aortic valve implantation*. J Invasive Cardiol, 2013. **25**(3): p. 142-5.
10. Asami, M., et al., *Prognostic value of right ventricular dysfunction on clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2019. **12**(4): p. 577-587.
11. Durand, E., et al., *Incidence, predictive factors, and prognostic impact of right ventricular dysfunction before transcatheter aortic valve implantation*. The American Journal of Cardiology, 2021. **161**: p. 63-69.
12. Kalayci, A., et al., *Echocardiographic assessment of insulin-like growth factor binding protein-7 and early identification of acute heart failure*. ESC heart failure, 2020. **7**(4): p. 1664-1675.
13. Mohler III, E.R., et al., *Bone formation and inflammation in cardiac valves*. Circulation, 2001. **103**(11): p. 1522-1528.
14. Vahanian, A., et al., *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, 2022. **43**(7): p. 561-632.
15. Kanwar, A., J.J. Thaden, and V.T. Nkomo. *Management of patients with aortic valve stenosis*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2018. Elsevier.

16. Eveborn, G.W., et al., *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study*. Heart, 2013. **99**(6): p. 396-400.
17. 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.
18. Joseph, J., et al., *Aortic stenosis: pathophysiology, diagnosis, and therapy*. The American journal of medicine, 2017. **130**(3): p. 253-263.
19. Crawford, P.T. and B. Bordoni, *Anatomy, thorax, aortic valve*, in StatPearls [Internet]. 2023, StatPearls Publishing.
20. Fletcher, A., et al., *Imaging aortic valve calcification: significance, approach and implications*. Clinical Radiology, 2021. **76**(1): p. 15-26.
21. McDonald, P.C., et al., *The challenge of defining normality for human mitral and aortic valves: geometrical and compositional analysis*. Cardiovascular Pathology, 2002. **11**(4): p. 193-209.
22. Yan, A.T., et al., *Association between cardiovascular risk factors and aortic stenosis: the CANHEART aortic stenosis study*. Journal of the American College of Cardiology, 2017. **69**(12): p. 1523-1532.
23. Agmon, Y., et al., *Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **38**(3): p. 827-834.
24. Hutcheson, J.D., et al., *Cadherin-11 regulates cell–cell tension necessary for calcific nodule formation by valvular myofibroblasts*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2013. **33**(1): p. 114-120.
25. Srivatsa, S., et al., *Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and porcine xenograft bioprosthetic heart valves*. The Journal of clinical investigation, 1997. **99**(5): p. 996-1009.
26. Bonetti, A., M. Marchini, and F. Ortolani, *Ectopic mineralization in heart valves: new insights from in vivo and in vitro procalcific models and promising perspectives on noncalcifiable bioengineered valves*. Journal of thoracic disease, 2019. **11**(5): p. 2126.
27. Nik, A.B., J. Hutcheson, and E. Aikawa, *Extracellular vesicles as mediators of cardiovascular calcification*, *Front. Cardiovasc. Med.* 4 (2017) 78. 2017.
28. Smith, J.G., et al., *Association of low-density lipoprotein cholesterol–related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis*. Jama, 2014. **312**(17): p. 1764-1771.
29. Thanassoulis, G., et al., *Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(6): p. 503-512.
30. Mohty, D., et al., *Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2008. **28**(1): p. 187-193.
31. Hoffman, J.I. and S. Kaplan, *The incidence of congenital heart disease*. Journal of the American college of cardiology, 2002. **39**(12): p. 1890-1900.
32. Verma, R., et al., *Bicuspid aortic valve associated aortopathy: 2022 guideline update*. Current Opinion in Cardiology, 2023. **38**(2): p. 61-67.
33. Garg, V., et al., *Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease*. Nature, 2005. **437**(7056): p. 270-274.

34. Dweck, M.R., N.A. Boon, and D.E. Newby, *Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(19): p. 1854-1863.
35. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. The lancet, 2009. **373**(9667): p. 956-966.
36. Abdi, S.Q. and K. Hassani, *The study of the relationship between unicuspid aortic valve insufficiency and heart disease by fluid-structure interaction modeling*. Biomedical Engineering Advances, 2023. **5**: p. 100079.
37. Eleid, M.F., et al., *Meta-analysis of the prognostic impact of stroke volume, gradient, and ejection fraction after transcatheter aortic valve implantation*. The American journal of cardiology, 2015. **116**(6): p. 989-994.
38. Ortlepp, J., et al., *Cardiovascular risk factors in patients with aortic stenosis predict prevalence of coronary artery disease but not of aortic stenosis: an angiographic pair matched case-control study*. Heart, 2003. **89**(9): p. 1019-1022.
39. Loscalzo, J., *From clinical observation to mechanism—Heyde's syndrome*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(20): p. 1954-1956.
40. Otto, C.M., et al., *Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome*. Circulation, 1997. **95**(9): p. 2262-2270.
41. Rosenhek, R., et al., *Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(9): p. 611-617.
42. Munt, B., et al., *Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome*. American heart journal, 1999. **137**(2): p. 298-306.
43. Etchells, E., C. Bell, and K. Robb, *Does this patient have an abnormal systolic murmur?* Jama, 1997. **277**(7): p. 564-571.
44. Tastet, L., et al., *Staging cardiac damage in patients with asymptomatic aortic valve stenosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2019. **74**(4): p. 550-563.
45. Prihadi, E.A., et al., *Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis*. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2019. **20**(7): p. 740-748.
46. Ilardi, F., et al., *Impact of aortic stenosis on layer-specific longitudinal strain: relationship with symptoms and outcome*. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2020. **21**(4): p. 408-416.
47. Kearney, L.G., et al., *Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis*. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2012. **13**(10): p. 827-833.
48. Dahl, J.S., et al., *Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement*. Circulation: Cardiovascular Imaging, 2012. **5**(5): p. 613-620.
49. Magne, J., P. Lancellotti, and L.A. Piérard, *Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2014. **7**(2): p. 188-199.
50. 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.
51. Guzzetti, E., et al., *Transvalvular flow, sex, and survival after valve replacement surgery in patients with severe aortic stenosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2020. **75**(16): p. 1897-1909.

52. Annabi, M.-S., et al., *Dobutamine stress echocardiography for management of low-flow, low-gradient aortic stenosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2018. **71**(5): p. 475-485.
53. 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.
54. 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.
55. Clavel, M.-A., et al., *The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(24): p. 2329-2338.
56. Mehrotra, P., et al., *Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis*. European heart journal, 2013. **34**(25): p. 1906-1914.
57. 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.
58. Cuff, C., et al., *Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction*. Heart, 2011. **97**(9): p. 721-726.
59. Clavel, M.-A., et al., *Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **64**(12): p. 1202-1213.
60. Pawade, T., et al., *Computed tomography aortic valve calcium scoring in patients with aortic stenosis*. Circulation: Cardiovascular Imaging, 2018. **11**(3): p. e007146.
61. 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.
62. Cawley, P.J. and C.M. Otto, *Prevention of calcific aortic valve stenosis—fact or fiction?* Annals of medicine, 2009. **41**(2): p. 100-108.
63. Myerson, S.G., *Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2012. **14**(1): p. 42.
64. Rossebø, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. New England journal of medicine, 2008. **359**(13): p. 1343-1356.
65. Bull, S., et al., *A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial)*. European Heart Journal—Cardiovascular Imaging, 2015. **16**(8): p. 834-841.
66. Dahl, J.S., et al., *Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis*. The American journal of cardiology, 2010. **106**(5): p. 713-719.
67. Eleid, M.F., et al., *Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction*. Circulation, 2013. **128**(12): p. 1349-1353.
68. Lund, O., *Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention*. Circulation, 1990. **82**(1): p. 124-139.

69. Horstkotte, D. and F. Loogen, *The natural history of aortic valve stenosis*. European heart journal, 1988. **9**(suppl\_E): p. 57-64.
70. Dahl, J.S., et al., *Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement*. Circulation: Cardiovascular Imaging, 2015. **8**(4): p. e002917.
71. Taniguchi, T., et al., *Prognostic impact of left ventricular ejection fraction in patients with severe aortic stenosis*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2018. **11**(2): p. 145-157.
72. Bohbot, Y., et al., *Impact of mean transaortic pressure gradient on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction*. journal of the American Heart Association, 2017. **6**(6): p. e005850.
73. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2014. **129**(23): p. 2440-2492.
74. Postolache, A., S. Sperlongano, and P. Lancellotti, *TAVI after more than 20 years*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(17): p. 5645.
75. Otto, C.M., *ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2020. **2021**: p. 143.
76. 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.
77. Popma, J.J., et al., *Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients*. New England Journal of Medicine, 2019. **380**(18): p. 1706-1715.
78. Khan, A.A., et al., *Risk stratification for transcatheter aortic valve replacement*. Cardiology Research, 2019. **10**(6): p. 323.
79. Afilalo, J., et al., *Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study*. Journal of the American College of Cardiology, 2017. **70**(6): p. 689-700.
80. Fountotos, R., et al., *Rationale and design of the TARGET-EFT trial: multicomponent intervention for frail and pre-frail patients hospitalized with acute cardiac conditions*. The Journal of nutrition, health and aging, 2022. **26**(3): p. 282-289.
81. Achenbach, S., et al., *SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR)*. Journal of cardiovascular computed tomography, 2012. **6**(6): p. 366-380.
82. Francone, M., et al., *CT and MR imaging prior to transcatheter aortic valve implantation: standardisation of scanning protocols, measurements and reporting—a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR)*. European radiology, 2020. **30**: p. 2627-2650.
83. Kasel, A.M., et al., *Standardized imaging for aortic annular sizing: implications for transcatheter valve selection*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2013. **6**(2): p. 249-262.

84. Khalique, O.K., et al., *Aortic annular sizing using a novel 3-dimensional echocardiographic method: use and comparison with cardiac computed tomography*. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2014. **7**(1): p. 155-163.
85. Seth, A., et al., *Myval: a novel transcatheter heart valve for the treatment of severe aortic stenosis*. *Interventional Cardiology: Reviews, Research, Resources*, 2023. **18**.
86. Thiele, H., et al., *Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial*. *European Heart Journal*, 2020. **41**(20): p. 1890-1899.
87. Akodad, M. and T. Lefèvre, *TAVI: simplification is the ultimate sophistication*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2018. **5**: p. 96.
88. Denimal, T., et al., *Feasibility and safety of transfemoral transcatheter aortic valve implantation performed with a percutaneous coronary intervention-like approach*. *Archives of cardiovascular diseases*, 2021. **114**(8-9): p. 537-549.
89. Krishnaswamy, A., et al., *Feasibility and safety of same-day discharge following transfemoral transcatheter aortic valve replacement*. *Cardiovascular Interventions*, 2022. **15**(6): p. 575-589.
90. Sherwood, M.W., et al., *Incidence, temporal trends, and associated outcomes of vascular and bleeding complications in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve replacement: insights from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies Registry*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2020. **13**(1): p. e008227.
91. Okuyama, K., et al., *The clinical impact of vascular complications as defined by VARC-1 vs. VARC-2 in patients following transcatheter aortic valve implantation*. *EuroIntervention*, 2016. **12**(5): p. e636-e642.
92. Thieme, M., et al., *Interventional treatment of access site complications during transfemoral TAVI: a single center experience*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021. **8**: p. 725079.
93. 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.
94. Reardon, M.J., et al., *Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients*. *New England journal of medicine*, 2017. **376**(14): p. 1321-1331.
95. Megaly, M., et al., *Short-and long-term outcomes in patients with new-onset persistent left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement*. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 2020. **21**(10): p. 1299-1304.
96. Ando, T., H. Takagi, and A. Group, *The prognostic impact of new-onset persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis*. *Clinical Cardiology*, 2016. **39**(9): p. 544-550.
97. Sammour, Y., et al., *Systematic approach to high implantation of SAPIEN-3 valve achieves a lower rate of conduction abnormalities including pacemaker implantation*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2021. **14**(1): p. e009407.
98. Costa, G., et al., *Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and long-term outcomes*. *EuroIntervention*, 2019. **15**(10): p. 875-883.
99. Carroll, J.D., et al., *STS-ACC TVT registry of transcatheter aortic valve replacement*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020. **76**(21): p. 2492-2516.

100. Kawakami, R., et al., *Characterization of cerebral embolic capture using the SENTINEL device during transcatheter aortic valve implantation in low to intermediate-risk patients: the SENTINEL-LIR study*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2022. **15**(4): p. e011358.
101. Kapadia, S.R., et al., *Cerebral embolic protection during transcatheter aortic-valve replacement*. *New England Journal of Medicine*, 2022. **387**(14): p. 1253-1263.
102. Cohn, L.H., et al., *Twenty-year follow-up of the Hancock modified orifice porcine aortic valve*. *The Annals of thoracic surgery*, 1998. **66**(6): p. S30-S34.
103. Jamieson, W., et al., *Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups*. *The Annals of thoracic surgery*, 1988. **46**(2): p. 155-162.
104. Capodanno, D., et al., *Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2017. **52**(3): p. 408-417.
105. Dvir, D., et al., *Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves*. *Circulation*, 2018. **137**(4): p. 388-399.
106. Chen, W., F.J. Schoen, and R.J. Levy, *Mechanism of efficacy of 2-amino oleic acid for inhibition of calcification of glutaraldehyde-pretreated porcine bioprosthetic heart valves*. *Circulation*, 1994. **90**(1): p. 323-329.
107. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management*. *Circulation*, 2009. **119**(7): p. 1034-1048.
108. Shetty, R., et al., *Elevated proportion of small, dense low-density lipoprotein particles and lower adiponectin blood levels predict early structural valve degeneration of bioprostheses*. *Cardiology*, 2012. **121**(1): p. 20-26.
109. Farivar, R.S. and L.H. Cohn, *Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation*. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2003. **126**(4): p. 969-975.
110. Nsaibia, M.J., et al., *Association between plasma lipoprotein levels and bioprosthetic valve structural degeneration*. *Heart*, 2016. **102**(23): p. 1915-1921.
111. Mahjoub, H., et al., *ApoB/ApoA-I ratio is associated with increased risk of bioprosthetic valve degeneration*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **61**(7): p. 752-761.
112. Shetty, R., et al., *Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves*. *European journal of clinical investigation*, 2009. **39**(6): p. 471-480.
113. Rosseel, L., O. De Backer, and L. Søndergaard, *Clinical valve thrombosis and subclinical leaflet thrombosis following transcatheter aortic valve replacement: is there a need for a patient-tailored antithrombotic therapy?* *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2019. **6**: p. 44.
114. Puri, R., V. Auffret, and J. Rodés-Cabau, *Bioprosthetic valve thrombosis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017. **69**(17): p. 2193-2211.
115. Hamadanchi, A., et al., *Basal leaflet thickening and color paucity in the echocardiographic evaluation of subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve replacement*. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2019. **35**: p. 119-120.

116. Lancellotti, P., et al., *Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging*. European Heart Journal–Cardiovascular Imaging, 2016. **17**(6): p. 589-590.
117. Hahn, R.T., et al., *Recommendations for comprehensive intraprocedural echocardiographic imaging during TAVR*. Cardiovascular Imaging, 2015. **8**(3): p. 261-287.
118. Alwan, L., et al., *Imaging of Bioprosthetic Valve Dysfunction after Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Diagnostics, 2023. **13**(11): p. 1908.
119. Nishimura, R., et al., *ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2014. **129**(23): p. e521-643.
120. Chenot, F., et al., *Evaluation of anatomic valve opening and leaflet morphology in aortic valve bioprosthesis by using multidetector CT: comparison with transthoracic echocardiography*. Radiology, 2010. **255**(2): p. 377-385.
121. Tzolos, E., et al., *Latest advances in multimodality imaging of aortic stenosis*. Journal of Nuclear Medicine, 2022. **63**(3): p. 353-358.
122. Ikeda, T., et al., *Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis*. American heart journal, 1997. **133**(3): p. 307-314.
123. Weber, M., et al., *Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease*. European heart journal, 2005. **26**(10): p. 1023-1030.
124. Gerber, I.L., et al., *Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis*. Circulation, 2003. **107**(14): p. 1884-1890.
125. Krayenbuehl, H.P., et al., *Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement*. Circulation, 1989. **79**(4): p. 744-755.
126. Treibel, T.A., et al., *Reverse myocardial remodeling following valve replacement in patients with aortic stenosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2018. **71**(8): p. 860-871.
127. Kefer, J., et al., *Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation*. The American journal of cardiology, 2010. **106**(12): p. 1782-1786.
128. Seoudy, H., et al., *Prognostic implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with normal left ventricular ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation*. International Journal of Cardiology, 2020. **301**: p. 195-199.
129. Murphy, M., et al., *Identification and characterization of genes differentially expressed in meningiomas*. Cell growth and differentiation, 1993. **4**: p. 715-715.
130. Yamauchi, T., et al., *Purification and molecular cloning of prostacyclin-stimulating factor from serum-free conditioned medium of human diploid fibroblast cells*. Biochemical Journal, 1994. **303**(2): p. 591-598.
131. Degeorges, A., et al., *Distribution of IGFBP-rP1 in normal human tissues*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2000. **48**(6): p. 747-754.
132. Van Breevoort, D., et al., *Proteomic screen identifies IGFBP7 as a novel component of endothelial cell-specific Weibel-Palade bodies*. Journal of proteome research, 2012. **11**(5): p. 2925-2936.

133. Devarajan, P., *Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury*. Journal of the American Society of Nephrology, 2006. **17**(6): p. 1503-1520.
134. Dusse, F., et al., *Early prediction of acute kidney injury after transapical and transaortic aortic valve implantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers*. BMC anesthesiology, 2015. **16**: p. 1-12.
135. Chugh, S., et al., *Pilot study identifying myosin heavy chain 7, desmin, insulin-like growth factor 7, and annexin A 2 as circulating biomarkers of human heart failure*. Proteomics, 2013. **13**(15): p. 2324-2334.
136. Gandhi, P.U., et al., *Prognostic usefulness of insulin-like growth factor-binding protein 7 in heart failure with reduced ejection fraction: a novel biomarker of myocardial diastolic function?* The American journal of cardiology, 2014. **114**(10): p. 1543-1549.
137. Szyszkowska, A., et al., *Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP-7)—New Diagnostic and Prognostic Marker in Symptomatic Peripheral Arterial Disease?—Pilot Study*. Biomolecules, 2022. **12**(5): p. 712.
138. Sampath, T.K., et al., *Bovine osteogenic protein is composed of dimers of OP-1 and BMP-2A, two members of the transforming growth factor-beta superfamily*. Journal of Biological Chemistry, 1990. **265**(22): p. 13198-13205.
139. Chen, D., M. Zhao, and G.R. Mundy, *Bone morphogenetic proteins*. Growth factors, 2004. **22**(4): p. 233-241.
140. Luna-Luna, M., et al., *Bone morphogenetic protein-2 and osteopontin gene expression in epicardial adipose tissue from patients with coronary artery disease is associated with the presence of calcified atherosclerotic plaques*. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 2020: p. 1943-1951.
141. Rutkovskiy, A., et al., *Connective tissue growth factor and bone morphogenetic protein 2 are induced following myocardial ischemia in mice and humans*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2017. **77**(5): p. 321-331.
142. Cheng, S.-L., et al., *MSX2 promotes osteogenesis and suppresses adipogenic differentiation of multipotent mesenchymal progenitors*. Journal of Biological Chemistry, 2003. **278**(46): p. 45969-45977.
143. Shao, J.-S., et al., *Teriparatide (human parathyroid hormone (1–34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice*. Journal of Biological Chemistry, 2003. **278**(50): p. 50195-50202.
144. Mönckeberg, J., *Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen*. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, 1904. **176**(3): p. 472-514.
145. Mohler III, E.R., et al., *Detection of osteopontin in calcified human aortic valves*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1997. **17**(3): p. 547-552.
146. Colli, A., et al., *Degeneration of native and tissue prosthetic valve in aortic position: do statins play an effective role in prevention?* International journal of cardiology, 2007. **116**(2): p. 144-152.
147. Lin, C.-P., et al., *Simvastatin attenuates oxidative stress, NF- $\kappa$ B activation, and artery calcification in LDLR<sup>-/-</sup> mice fed with high fat diet via down-regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and TNF receptor 1*. PloS one, 2015. **10**(12): p. e0143686.
148. Lee, S., et al., *Rosuvastatin attenuates bioprosthetic heart valve calcification*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2019. **158**(3): p. 731-741. e1.
149. Leclercq, F., et al., *Evolution of right ventricular dysfunction and tricuspid regurgitation after TAVI: A prospective study*. International Journal of Cardiology, 2022. **353**: p. 29-34.

150. Takagi, H., et al., *Impact of concurrent tricuspid regurgitation on mortality after transcatheter aortic-valve implantation*. Catheterization and cardiovascular interventions, 2019. **93**(5): p. 946-953.
151. Omran, H., et al., *Pre-procedural right ventricular longitudinal strain and post-procedural tricuspid regurgitation predict mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI)*. Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(24): p. 5877.
152. Koike, T., et al., *Favorable prognosis in patients with recovered pulmonary hypertension after TAVI: an analysis of the LAPLACE-TAVI Registry*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(2): p. 729.
153. Doldi, P.M., et al., *Impact of mitral regurgitation aetiology on the outcomes of transcatheter aortic valve implantation*. EuroIntervention, 2023. **19**(6): p. 526.
154. Dizon, J.M., et al., *Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation*. Heart, 2015. **101**(20): p. 1665-1671.
155. Auffret, V., et al., *Clinical impact of baseline right bundle branch block in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2017. **10**(15): p. 1564-1574.
156. Sørensen, L.M., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels pre-transcatheter aortic valve implantation and relationship with long-term outcomes*. IJC Heart & Vasculature, 2024. **52**: p. 101423.
157. Eckrich, K., et al., *Baseline NT-proBNP predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation*. Cardiovascular Revascularization Medicine, 2024. **66**: p. 15-20.