



BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU SONRASI KAN
BASINCI YANITI İLE MİKRORNALAR 1, 133a, 206, 202-3p ARASINDAKİ
İLİŞKİ VE MİYOKARDİYAL STRAİN PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. İlke ÇELİKKALE

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aylin Hatice YAMAÇ HALAÇ

İSTANBUL, NİSAN 2021



BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU SONRASI KAN
BASINCI YANITI İLE MİKRORNALAR 1, 133a, 206, 202-3p ARASINDAKİ
İLİŞKİ VE MİYOKARDİYAL STRAİN PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. İlke ÇELİKKALE

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aylin Hatice YAMAÇ HALAÇ

Bu tez, Bezmialem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından
9.2018/20 proje numarası ile desteklenmiştir.

İSTANBUL, NİSAN 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi İlke ÇELİKKALE, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Sonrası Kan Basıncı Yanıtı ile Mikrornalar 1, 133a, 206, 202-3p Arasındaki İlişki ve Miyokardiyal Strain Parametreleri Üzerine Etkileri” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Aylin Hatice YAMAÇ HALAÇ.....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Gökhan Kahveci

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Teslim Tarihi : 12/04/2021

Savunma Tarihi : 26/04/2021

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Sonrası Kan Basıncı Yanıtı ile Mikrornalar 1, 133a, 206, 202-3p Arasındaki İlişki ve Miyokardiyal Strain Parametreleri Üzerine Etkileri” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Aylin Hatice YAMAÇ HALAÇ’ın sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim

Dr. İlke ÇELİKKALE

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında değerli vaktini benden esirgmeden her türlü sorunumda yanımda olan, mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlanma şansına sahip olmaktan gurur duyduğum, güleryüzü, sıcakkanlılığı, içtenliği ile bizlere bir hocadan çok sevecen bir baba gibi yaklaşan, bizi yetiştiren saygıdeğer hocam, anabilim dalı başkanımız ve dekanımız *Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e*,

Her yönüyle kendime örnek aldığım, asistanlığım boyunca sabır ve itinayla bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hiçbir sorumu yanıtsız bırakmayan, hastalara bütüncül yaklaşımı, kardiyolojinin inceliklerini ve kritik hasta yönetimini bana öğreten, yoluma ışık tutan, ufkumu açan, desteğini ve güvenini her zaman hissettiğim ablam, çok değerli tez danışmanım *Doç. Dr. Aylin YAMAÇ HALAÇ'a*,

Klinik tecrübelerini paylaşarak aritmiyi eğlenceli hale getiren, 4 yıllık sürem boyunca her daim ulaşabildiğim, sayısız kez karşılaştığı ve hiç bıkmadan cevapladığı “hocam bu ritim ne?” mesajlarıma gösterdiği sonsuz sabırdan ve samimiyetinden dolayı *Prof. Dr. Nusret AÇIKGÖZ'e*,

Merak etmeyi, soru sormayı, araştırmayı ve okumayı bana benimseten, akademisyenliği sevdiren, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, yeri geldiğinde bir abi içtenliği ile derdime ortak olan saygıdeğer hocam *Doç. Dr. Ahmet BACAKSIZ'a*,

Bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, özellikle girişimsel kardiyoloji pratiğinde üzerimde çok emeği geçen *Doç. Dr. Mahmut ULUGANYAN'a*; zorlu nöbetlerde klinik yaklaşımları ile her biri eğitimime ayrı ayrı katkı sağlamış olan *Doç. Dr. Nuray KAHRAMAN AY*, abilerim *Öğr. Üyesi Dr. Asım ENHOŞ* ve *Uzm. Dr. Erdem KARAÇÖP'e*; meslek aşkı ve bilgi birikimine her zaman hayran olduğum, bu yolda beni motive eden abim *Uzm. Dr. Nijad BAKHSHALIYEV'e*; iyi ve kötü günlerimi paylaştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm personellerimize,

Verilerimin istatistiksel analizinde her an yardım alabildiğim, bu süreçte özenli ve özverili çalışmaları ile bana sonsuz destek olan *Öğr. Üyesi Dr. Ömer UYSAL'a*; *Prof. Dr. Fahri AKBAŞ*, *Doç. Dr. Birsan ELİBOL* ve *Arş Gör. Seda SÜSGÜN'e*

9.2018/20 numaralı proje desteği için Bezmialem Üniversitesi BAP birimine,

Hayatımın her anında en büyük destekçim olan, mutluluğumu, üzüntülerimi, endişelerimi benimle paylaşan, beni rahatlatan, sevgilerini, şefkatli ellerini her zaman omuzumda hissettiğim canım aileme; anneme, babama, kardeşime; özellikle zorlu tez sürecimde her aşamada sabırla ve hoşgörü ile beni destekleyen, günlerimi keyifli kılan, yorgunluğumu unuttururan yol arkadaşım *Ahmet Emre GÜRSOY'a*

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. İlke ÇELİKKALE

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET.....	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Aort Kapak Kompleksinin Anatomisi	4
2.1.1. Aort kökü	4
2.1.2. Aort Kapak	7
2.2. Aort Darlığı	9
2.2.1. Epidemiyoloji	9
2.2.2. Etiyoloji.....	9
2.2.3. Patofizyoloji	11
2.2.4. Hastalığın doğal seyri.....	13
2.2.5. Hastalığın kliniği.....	15
2.2.6. Tanısal testler	17
2.2.7. Tedavi.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Etik Kurul Onayı	41
3.2. Bilimsel Araştırma Kurulu (BAP) Onayı ve Bütçe Desteği.....	41
3.3. Çalışma Dizaynı	42
3.4. Dahil Edilme Kriterleri.....	42
3.5. Dışlama Kriterleri.....	42
3.6. Laboratuvar Değerlendirme.....	42
3.7. Plazmadan Ekzozom İzolasyonu ve Validasyonu	42
3.8. Ekzozomlardan mikroRNA izolasyonu	43
3.9. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümleri	44
3.10. Ekokardiyografik Değerlendirme	44
3.10.1. Konvansiyonel değerlendirme.....	44
3.10.2. İki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül benek takip strain analizi	46
3.11. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	72

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	78
6. SONUÇ	80
7. KAYNAKLAR	81
8. EKLER	89
8.1. EK-1: Etik kurul kararına ilişkin belgeler	89
8.2. EK-2: Bilimsel Araştırma Projesi desteğine ilişkin belgeler.....	93
8.3. EK-3: Çalışmada Kullanulan Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	95



TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Başvuru anında hastaların bazal tanımlayıcı özellikleri.....	49
Tablo 4.2. Hastaların başvuru anındaki ve taburculuk anındaki laboratuvar parametreleri.....	50
Tablo 4.3. Hastaların İşlem Öncesi ve Taburculuk Anındaki Standart 2-Boyutlu, Doppler ve Strain Ekokardiyografik Parametreleri.....	52
Tablo 4.4. Hastaların İşlem Öncesi 24 Saatlik Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçüm Parametreleri.....	54
Tablo 4.5. Prosedürel Özellikler.....	55
Tablo 4.6. Hastaların taburculuk anındaki fonksiyonel sınıfları.....	55
Tablo 4.7. 3. ay kontrolüne gelen hastaların takibi boyunca laboratuvar parametreleri.....	58
Tablo 4.8. 3. ay kontrolüne gelen hastaların Standart 2-Boyutlu, Doppler ve Strain Ekokardiyografik Parametreleri.....	59
Tablo 4.9. Hastaların Takibi Boyunca 24 Saatlik Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçüm Parametreleri.....	62
Tablo 4.10. miR-206 ekspresyonu ile GLS, diyastolik kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı arasındaki Pearson korelasyon analizi.....	64
Tablo 4.11A. Ki-kare analizi, Δ_{0-1} miR-206 ve Δ_{2-1} GLS'ye göre hasta grupları.....	65
Tablo 4. 11B. Hasta gruplarının işlem öncesi ve taburculuktaki miR-206 Dct değerleri.....	66
Tablo 4.12A. Kan basıncı ve GLS parametrelerindeki erken dönem değişime göre hastaların gruplandırılması.....	67
Tablo 4.12B. Belirlenen gruplar için GLS, MAB, DKB değerleri ve değişimleri.....	67
Tablo 4.13. 3 aylık takipteki MACCE ve miR-206 değişimi, Mann Whitney Test....	70
Tablo 4.14. 3. ayda NYHA fonksiyonel kalp yetmezliği sınıflamasında gerileme olmamasının klinik değişkenlerle ilişkisinin değerlendirildiği <i>çoklu binary lojistik regresyon</i> modeli.....	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Anatomik ve hemodinamik ventriküloarteriyel bileşkelerin yerleşimi.....	5
Şekil 2.2. Aort kökünün uzanımını gösteren, ekokardiyografik parasternal uzun aks görüntüsüne karşılık gelen sol ventrikülün uzun aks görüntüsü.....	5
Şekil 2.3. Aortik sinüsler, koroner arterler ve AV ileti aksının yerleşimi.....	6
Şekil 2.4a Aort kökünün çember şeklinde üç “halka” içeren, yaprakçıkların taç-benzeri bir şekil oluşturduğu üç boyutlu dizilimi.....	7
Şekil 2.4b Aort kökünün bu segmentinden kapakçıklar ayrılmış; üç halkanın yerleşimi, yaprakçıkların taç benzeri tutunma yerleriyle ilişkili olarak gösteriliyor...	7
Şekil 2.5. Küspislerin serbest ve kapalı kenarları, lunula ve Arantius nodülü.....	8
Şekil 2.6. Farklı etiyolojik nedenlerle olan aort darlığını fenotipleri.....	9
Şekil 2.7. Aort darlığının etiyolojik nedenlerinin şematik gösterimi.....	10
Şekil 2.8. Aort darlığında semptom gelişimi ve sağkalım eğrisi.....	14
Şekil 2.9. Aort kapak alanının hesaplanmasında kullanılan devamlılık denkleminin şematik görünümü.....	20
Şekil 2.10. Miyokardiyal strain hesaplanma prensibinin şematik görünümü ve strain hesaplanması için kullanılan 3 temel aks.....	23
Şekil 2.11. Kalp hastalıklarında miR-206’ın rolü.....	31
Şekil 4.1. 3 aylık takipte MACCE dağılımı.....	56
Şekil 4.2a. mikroRNA-206’nın farklı zaman noktalarındaki Dct ortalama ve standart sapmaları.....	63
Şekil 4.2b. mikroRNA-206’nın 3 aylık takip sürecindeki rölatif ekspresyonu.....	64
Şekil 4.3. Belirlenen hasta gruplarının 3 zaman noktasında bakılan miR-206 seyri....	69

KISALTMALAR DİZİNİ

6DYT:	6 dakika yürüme testi
AD:	aort darlığı
ADE:	anjiyotensin dönüştürücü enzim
AF:	atriyal fibrilasyon
AKBM:	ambulator kan basıncı monitorizasyonu
AV:	atriyoventriküler
AVR:	aort kapak replasmanı
AY:	aort yetersizliği
Cx-43:	konneksin-43
DKB:	diyastolik kan basıncı
EDTA:	etilen diamintetra asetik asit
EF:	ejeksiyon fraksiyonu
EOA:	etkin orifis alanı
ESM:	ekstraselüler matriks
GAG:	glikozaminoglikan
GLS:	global longitudinal strain
HNKM:	hipertrofik non-obstrüktif kardiyomiyopati
HOKM:	hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati
Hsp-60:	heat shock protein-60
HT:	hipertansiyon
KABG:	koroner arter bypass greft
KAH:	koroner arter hastalığı
KB:	kan basıncı
KBY:	kronik böbrek yetmezliği
KV:	kardiyovasküler
LAD:	sol ön inen koroner arter
LDL:	low-density lipoprotein
Lp(a):	lipoprotein a
LVEF:	sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MACCE:	majör advers kardiyak ve serebrovasküler olay
MI:	miyokard infarktüsü

NSTEMI: ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü
NT-proBNP: N-Terminal pro-Brain Natriüretik Peptit
PND: paroksizmal noktürnal dispne
PVK: paravalvüler kaçak
SKB: sistolik kan basıncı
STB: sinotübüler bileşke
STEMI: ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü
SV: atım hacmi
SVI: atım hacim indeksi
SVÇY: sol ventrikül çıkım yolu
SVO: serebrovasküler olay
TAVI: transkateter aort kapak implantasyonu
TTSI: tissue tracking score index
USAP: stabil olmayan angina pectoris
VYA: vücut yüzey alanı

TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU SONRASI KAN BASINCI YANITI İLE MİKRORNA'LAR 1, 133a, 206, 202-3p ARASINDAKİ İLİŞKİ VE MİYOKARDİYAL STRAIN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Başarılı Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) sonrası, miyokardiyal global strainde iyileşme, ve bunun sonucu olarak kan basıncında yükselme beklenir. Her iki sonuç da hastaların sağkalımını ve yaşam kalitesini etkiler. TAVİ sonrası sol ventriküler basınç yükünün ortadan kaldırılmasına rağmen, kimi hastalar işlemden sonra fonksiyonel iyileşme, morbidite ve mortalite açısından fayda görmezler.

Dolaşımdaki mikroRNA'lar, hücrelerden eksozomal partiküllerin içinde salınabilen yeni bir biyobelirteç sınıfı olarak önem kazanmaktadır. Spesifik bazı miRNAların dolaşımdaki miktarının sol ventriküler yeniden şekillenme (*remodelling*) ve aortik kapak içinden geçen akım gerilimi (*shear stress*) ile ilişkili olduklarını gösteren yayınlar mevcuttur.

Bu çalışmada, ileri aort darlığı olan hastalarda darlığın TAVİ ile giderilmesinden sonra eksozomal miR-1, 133a, 206, 202-3p'nin varyasyonları incelenerek, miyokardiyal strain ve kan basıncındaki değişiklikler ile ilintili kötü prognoz belirteçlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: TAVİ işlemi yapılacak 45 hastadan; işlem öncesi, taburculuk günü ve 3. ay olarak belirlenmiş 3 farklı zamanda serum örnekleri alındı. Örneklerden eksozomlar izole edilerek seçilmiş miRNAların değişimlerini saptamak için kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu uygulandı. Aynı zaman noktalarında Global Longitudinal Strain (GLS) analizini de içerecek şekilde ekokardiyografi yapıldı ve 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümleri ile kan basıncı değişimi kaydedildi.

Bulgular: Prosedür sonrası miR-206 düşüşü ile GLS'deki iyileşme arasında negatif korelasyon saptandı. Bununla paralel olarak, miR'deki azalma ne kadar azsa, TAVİ sonrası mutlak GLS o kadar yüksekti. Ayrıca, Ki-kare testi, taburculuktan 3.aya kadar geçen sürede miR-206 miktarı daha da azalan hastaların, 3.ayda GLS kazanımlarının daha az olduğunu ortaya koydu.

Ek olarak, işlemden hemen sonraki miR-206 düşüşü, 3.aydaki hem MAB hem de DKB artışı ile negatif korelasyon gösterdi. Bununla birlikte, TAVİ sonrası miR-206 miktarı belirgin olarak düşen hasta grubunda MAB artışı daha azdı.

Majör kardiyak ve serebrovasküler olay (MACCE) yaşıyan hastalarda miR-206, MACCE görülmeyen hastalara göre belirgin olarak azalmıştı. Üstelik 3.ayda NYHA sınıfında iyileşme olmayan hastalarda, fonksiyonel sınıfı iyileşen/sabit kalan hastalara göre miR-206 daha düşüktü.

Sonuç: TAVI sonrası miR-206 düşüşü, kardiyak fonksiyon ve kan basıncında artışla ilintilidir ve kısa dönem takipte klinik sonlanım açısından prediktif olabilir.

Anahtar Kelimeler: miR-206, global longitudinal strain, TAVI, kan basıncı, kalp yetmezliği



RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD PRESSURE RESPONSE AND MICRORNAS 1, 133a, 206, 202-3p AFTER TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION AND ITS IMPACT ON MYOCARDIAL STRAIN PARAMETERS

SUMMARY

Background: After successful Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) we expect an improvement in myocardial global strain, which should be causally linked to blood pressure rise, both affecting patient survival and quality of life. Despite release of left ventricular (LV) pressure overload by TAVI, some patients fail to derive a functional, morbidity or mortality benefit in the post-procedural period.

Circulating microRNAs are emerging as a novel class of biomarkers, that can be secreted by cells within exosomal particles. Previous studies have demonstrated that the circulating levels of specific miRNAs are associated to LV remodelling and to changes in shear stress across the aortic valve.

This study aims to assess variations in exosomal mir-206 in patients with severe aortic stenosis after correction by means of TAVI and to find determinants of poor prognosis, linked to blood pressure- and myocardial strain- development.

Methods: Serum from 45 patients with aortic valve disease undergoing TAVI was obtained at 3 different time points: Pre TAVI, post-TAVI at the day of discharge and after a period of 3 months. We isolated exosomes and next performed quantitative real-time PCR in order to examine the samples for changes in the level of mir-1,133a, 206 and 202-3p. Echocardiography with determination of global longitudinal strain (GLS) was performed concomitantly at three time points as indicated. Blood pressure development was recorded and quantified using a 24h ambulatory system for all three time points.

Results: The post-procedural decrease of miR-206 and gain of GLS after TAVI showed a negative correlation. In line with this, the less the miR decrease the higher the absolute strain value post TAVI. Moreover, the chisquare test indicated that patients with a further decrease of miR-206 between discharge and 3 months displayed significant less gain in GLS at three months.

Additionally, there was a negative correlation between miR-206 decrease directly after the procedure and gain of mean arterial pressure (MAP) as well as diastolic blood pressure (DBP) at 3 months.

The chisquare test indicated that patients with post-procedural decrease of mir-206 displayed significant less gain in GLS at three months. Concomitantly MAP increase was lower in patients with significant decrease of mir-206 post-TAVI.

Patients with major cardio- and cerebrovascular events (MACCEs) displayed significant decrease of miR-206 compared to patients without MACCEs. Moreover patients with a not-improved NYHA class (NYHA>> 2) showed significant decrease of miR-206 compared to patients with an improved/stable functional status.

Conclusion: MiR-206 decrease post-TAVI is linked to cardiac function and blood pressure development and may predict clinical outcome at short term follow up.

Keywords: Mir 206, global longitudinal strain, TAVI, blood pressure, heart failure



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dejeneratif aort darlığı, yaş ortalaması artan popülasyonla birlikte görülme sıklığı ve önemi artan bir hastalıktır. Aort darlığı, sol ventrikül çıkım yolu (SVÇY)'nda ilerleyici obstrüksiyona neden olarak sol ventrikülde artan basınç yüküne bağlı hipertrofiye neden olur. Tipik olarak kalp yetmezliği semptomları, senkop ve göğüs ağrısı ile karşımıza çıkar. Semptomatik aort darlığı, hastaların yaşam kalitesini ve beklenen yaşam süresini azalttığı için tedavi gerektirir [1].

Günümüzde transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) yöntemi, cerrahi kapak değişimine kıyasla özellikle yaşlı popülasyonda operasyon sonrası hastanede kalış süresinin azalması ve lokal anestezi altında uygulanabilir bir yöntem olması sebebiyle, semptomatik aort darlığı hastalarında tedavi tercihinde üst basamaklara taşınmıştır [2, 3].

TAVI tekniği ve kullanılan kapak teknolojisindeki gelişmeler, endikasyon yelpazesinde genişlemeyle ve klinik pratikteki yerinin giderek artmasıyla sonuçlanmıştır, bu da tedavi sonrası aort darlığı kliniğinde dramatik iyileşmeyi beraberinde getirmiştir [2, 3]. Tüm bunlara rağmen, taburculuk sonrasında TAVI yapılan hastaların önemli bir kısmında işlemden sonra klinik veya fonksiyonel iyileşme görülmemekte ve hatta bir kısmı ölmektedir. TAVI sonrası klinik yanıt ile ilişkili mekanizmalar ise halen açıklığa kavuşturulmamıştır [4]. Bu durum, klinik pratikte işlem sonrası prognozu öngördürücü araçlara duyulan ihtiyacı açığa çıkarmaktadır. Bu araçlar klinik ve ekokardiyografik değişiklikler olabileceği gibi, inflamasyon belirteçleri, BNP (B-tipi natriüretik peptit) veya mikroRNA'lar (miRNA-miR) da TAVI sonrası sonlanımı öngördürücü olabilir [5] .

Yeni yapılan çalışmalarda, sonuçlar çelişkili olmakla birlikte, TAVI sonrası tansiyon yanıtının klinik sonuç ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [6-8]. İleri aort darlığı olan hastalar, uzun süreler boyunca sol ventriküler basınç yüküne maruz kalmaktadırlar. Bu basınç yükü, zamanla sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonuna yol açmaktadır [9]. Aort kapak değişimi ile beraber mekanik stresin ortadan

kaldırılmasından sonra nörohormonal aktivasyonda baskılanma, sol ventrikül hipertrofisinde azalma ve diyastolik disfonksiyonda düzelme gözlenir [10-12]. Operasyon sonrası kardiyak debinin ve vasküler impedansın artmasına bağlı olarak sistemik kan basıncında yükselme beklenir [7, 8]. Bazı araştırmalarda bu durum sağkalım oranları ile pozitif korelasyon gösterirken [6, 8], başka çalışmalardan elde edilen verilere göre TAVI sonrası hipertansif yanıt özellikle işlem sonrası klinik düzelmeyi olumsuz etkilemektedir [13, 14]. Arteriyel hipertansiyonun özellikle uzun dönem olumsuz etkileri kötü prognozla ilişkilendirilmiş olsa da, TAVI yapılan hastaların zaten yaşlı ve çoklu komorbiditelere sahip olduğunu göz önünde bulundurursak, ileri yaş hasta grubunda hipertansiyondan daha kötü prognozlu olan hipotansiyon, işlem sonrası istenmeyen bir sonuç olarak değerlendirilebilir [13, 15].

Başarılı bir TAVI işlemi sonrası, mekanik stresin ortadan kalkması ile beraber miyokard deformasyonunda azalma beklenir [16]. Aort replasmanının sol ventrikül fonksiyonu üzerindeki erken ve henüz silik etkilerini saptayabilmek klinik olarak önem arz etmektedir. Bu amaçla doku doppler ekokardiyografiden köken alan miyokardiyal strain ve strain rate pek çok hastalıkta subklinik olarak görülebilen sol ventrikül disfonksiyonunun saptanmasında güvenilir bir araç olarak değerlendirilebilir.

Ekokardiyografik olarak bakılan global longitudinal straindeki (GLS) düzelme, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda henüz düzelme izlenmemişken saptanabilmektedir. Bu nedenle TAVI sonrası miyokard ve sol ventrikül fonksiyonundaki düzelmenin takibi için GLS bir parametre olarak kullanılabilir [16]. Ayrıca miyokardiyal strain parametreleri arteriyel hipertansiyona bağlı ventriküler ardyükün artmasından da belirgin derecede etkilenmektedirler [17]. Dolayısıyla TAVI işlemi sonrası sol ventrikülün morfolojik değişimi ve kan basıncı değişkenliği arasındaki etkileşim miyokardiyal strain parametrelerine birebir yansımaktadır; işlem sonrası kan basıncında artış miyokardiyal kontraktil rezervin göstergesi olabileceğinden strain artışı da kliniğe kan basıncında yükselme olarak yansıyabilir [7].

Mikro RNA'lar (miRNA) protein kodlamamalarına rağmen protein ekspresyonunda önemli rol oynayan, tek zincirli, 19-25 nükleotid uzunluğunda RNAlardır. Post-transkripsiyonel düzeyde gen susturma ve gen ifadenmesinin düzenlenmesinden sorumludurlar [18]. mRNA transkripsiyonunu veya translasyonunu baskılayarak protein sentezini inhibe ederler. Tek bir miRNA, ilgili yolakta rol

oynayan genlerin translasyonu baskılayarak bütün bir sinyal kaskadını regüle edebilmektedir [19]. Dolaşımda bulunan miRNA'ların birer biyobelirteç olarak kullanılabileceği konusunda yapılan yeni çalışmalar umut vericidir. Tijssen ve arkadaşları, miR-423-5p'nin kalp yetmezliği için tanısal bir marker olduğunu savunmuştur [20]. Akut miyokard enfarktüsünde belirgin olarak düzeyi artan miRNA'lar çalışmalarda gösterilmiştir [21]. Yine başka bir çalışma, TAVI sonrası 3 aylık takipte microRNA-206'nın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile korele olduğunu göstermiştir [22]. Ancak bugüne kadar TAVI sonrası erken fonksiyonel düzelme ve kan basıncı değişkenliği ile net olarak ilişkilendirilmiş bir miRNA gösterilememiştir. Özellikle dolaşımda bulunan "eksozom"larda mikroRNA'lar daha konsantre halde bulunmakta ve prognoz belirleyici güçleri bilinmektedir [23]. Bu çalışmada, transkateter aort kapak replasmanı sonrası kan basıncı takibi yapılarak, işlem sonrası kan basıncı yanıtının mikroRNA 1, 133a, 206, 202-3p ve miyokardiyal strain parametreleri ile ilişkisi araştırılacaktır. MikroRNA'lar 1 ve 133 aort kapak replasmanı sonrası miyokardiyal disfonksiyon ve yeniden şekillenme ile ilişkili bulunmuştur [24]. Mir-206, iskelet kasına daha spesifik olsa da; birçok çalışma kalp kası ve ilişkili durumlarda da çok önemli görevleri olabileceğini göstermiştir [25], örneğin ratlarda miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olabileceği düşünülmüştür [26]. MikroRNA 202.3p ise esansiyel hipertansiyona sebep olan gen polimorfizmleriyle ilişkili bulunmuştur [27].

Bu bilgiler ışığında, TAVI sonrası eksozomal mikroRNA ekspresyonunun, hastaların hemodinamik, fonksiyonel ve klinik seyirleri ile ilişkili olduğu ve klinik seyri öngördürebildikleri hipotezini kurduk.

Çalışmadaki amacımız, TAVI prosedürü uygulanacak olan aort darlığı hastalarında kan basıncı ve miyokardiyal strain ile ilişkili olan potansiyel prognoz belirleyicilerini erken evrede saptayabilmektir.

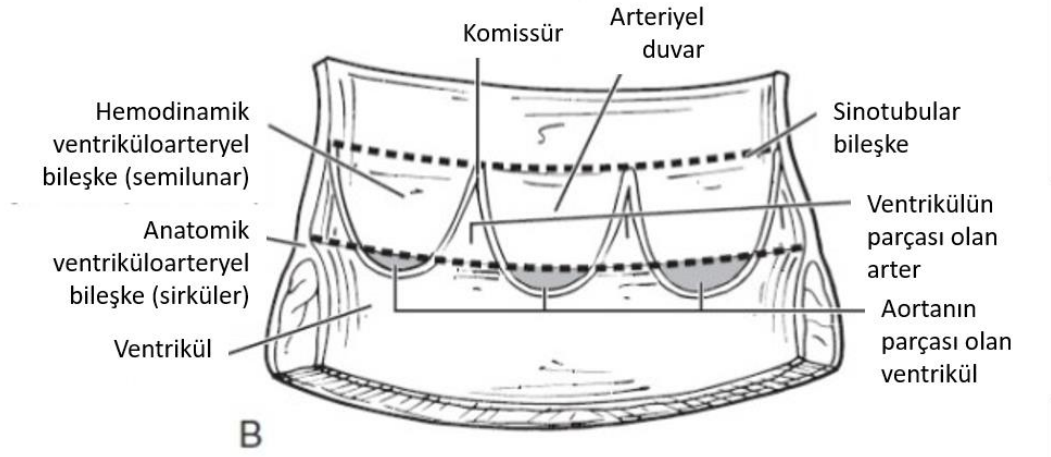
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aort Kapak Kompleksinin Anatomisi

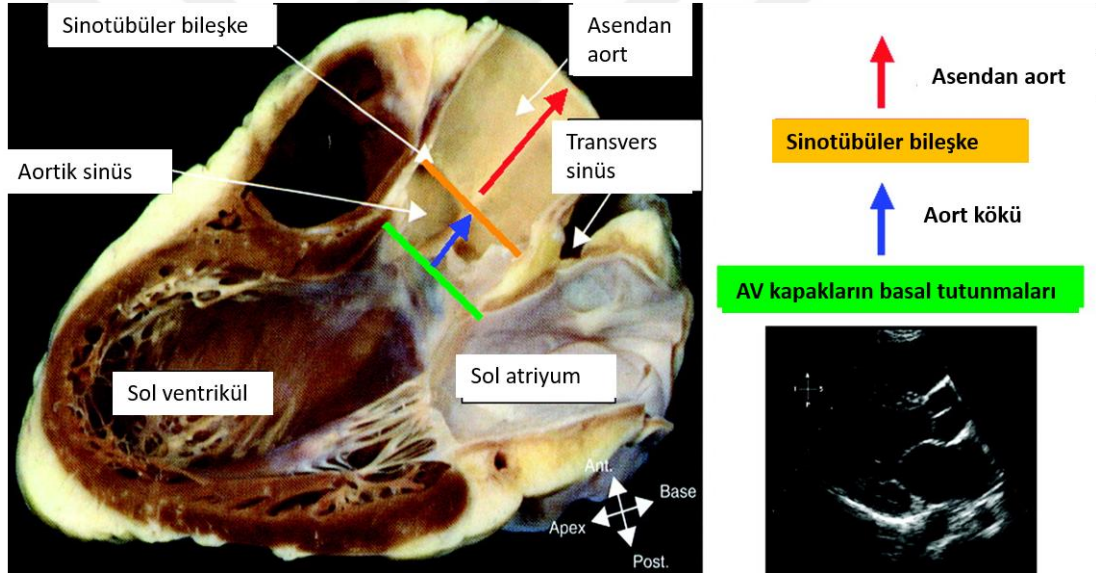
2.1.1. Aort kökü

“Aort kökü” terimi, aort kapağın sol ventrikül çıkış yolundaki yerleşiminden, çıkan aorta ile birleşim yerine kadar olan kısmını ifade eder [28]. Aort kapak yaprakçıklarının sol ventriküle bazal tutunma bölgelerinden, sinotübüler bileşke (STB) hizasındaki periferik tutunma bölgelerine kadar uzanır, 2-3 cm uzunluktadır. Sol ventrikül çıkış yolunun doğrudan devamıdır. Bileşenleri: sinüs Valsalva, yaprakçıklar arasındaki fibröz trigonlar ve kapak yaprakçıklarıdır [29]. Sol ventriküler basınçlar ile aortik basınçları dengeler; basınç dengesinin sağlanabilmesi için aort kökünün üç komponenti de düzgün çalışmalıdır [30].

Aorto-ventriküler bileşke, sol ventrikül yapıları ile aort kapak sinüslerinin birleşme bölgesi olup anatomik bileşkeyi temsil ederken; arteriyel kapak yaprakçıklarının semilunar tutunma bölgeleri, hemodinamik ventrikülo-arteriyel bileşkeyi oluşturur (Şekil 2.1-4). Sirküler anatomik bileşke ile semilunar hemodinamik bileşke arasında bariz bir fark vardır. Hemodinamik bileşke, aort kökünün; aortik ve ventriküler basınçlara maruz kalan kısımlarını ayırır; ventriküler ve aortik hemodinaminin ayrım bölgesidir. Kapaçıkların semilunar tutunma şekillerinden dolayı yaprakçıklar arasında oluşan üçgen şeklindeki bölgeler “interleaflet trigonlar” olarak adlandırılır. Bu üçgenlerin superior kısımları aortik basınçlara maruz kalırken, sinüs Valsalva’nın bazal kısımları ventriküler basınçlara maruz kalmaktadır [28].

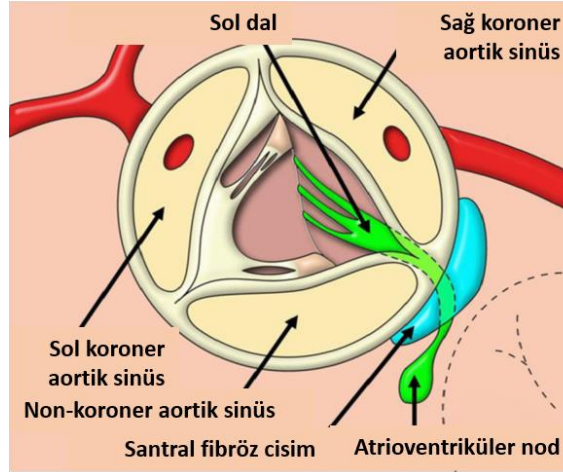


Şekil 2.1. Anatomik ve hemodinamik ventriküloarteriyel bileşkelerin yerleşimi.



Şekil 2.2. Aort kökünün uzanımını gösteren, ekokardiyografik parasternal uzun aks görüntüsüne karşılık gelen sol ventrikülün uzun aks görüntüsü. (Piazza, 2008)[29]

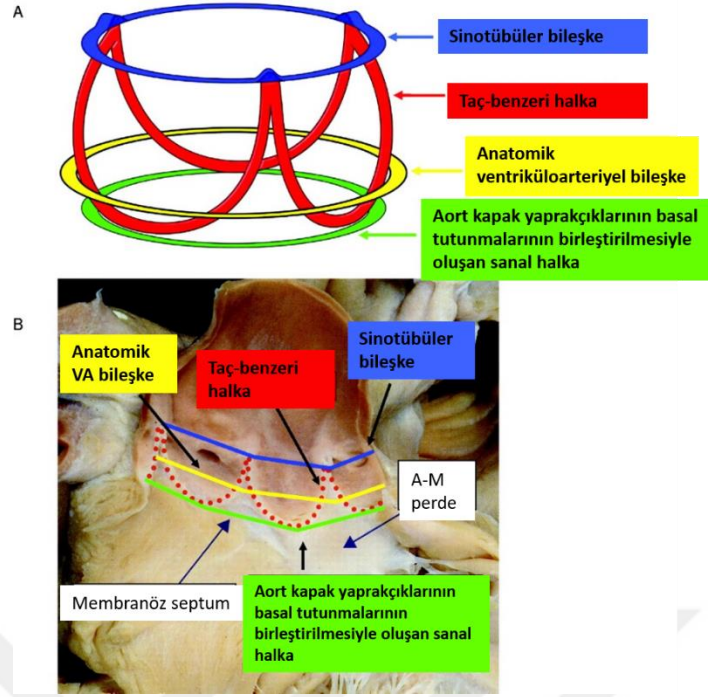
Atrioventriküler (AV) nod, “Koch üçgeni”nin apeksinde sağ atriyum duvarında yerleştiğinden, aort kökünden uzaktadır. Ancak, ileti aksı sola doğru ilerledikçe, non-ve sağ koroner küspislerin arasındaki “interleaflet trigon”un tabanındaki fibröz merkezde yerleşir. Bu yerleşimi nedeniyle, TAVI sonrası protez kapak AV noda bası yaparak ileti kusurlarına yol açabilir.



Şekil 2.3. Aortik sinüsler, koroner arterler ve AV ileti aksının yerleşimi (Tilea, 2013)[28]

“Annulus”, yaprakçıkların sol ventriküle tutunma noktalarının birleştirilmesiyle oluşan sanal halkadır. Aort kökünde en az üç çember şeklinde, bir de taç şeklinde “halka” bulunur.

Cerrahlar tarafından tanımlanan annulus, sınırları yaprakçıkların tutunma bölgeleri tarafınca çizilen semilunar taç benzeri yapıdır. Kapak yaprakçıkları, aort kökünün uzunluğu boyunca yapışiktır (Şekil 2.2). Dolayısı ile üç boyutlu olarak üç-çatalı bir taç görünümünü alırlar, ventriküler tutunma noktaları ile birlikte taç-benzeri halka yapısını oluştururlar (Şekil 2.4). Tacın tabanı, yaprakçıkların sol ventriküle bazal tutunma noktalarının birleştirilmesiyle meydana gelen sanal bir halkadır. Bu düzlem, sol ventrikül çıkış yolunun aort köküne giriş bölgesini oluşturur. Sinüslerin üst sınırı “sinotübüler bileşke” denen gerçek bir halkadır. Her zaman dairesel değildir. Tacın tavanını ve aort kökünün çıkan aortaya açılan ağzını oluşturur. Semilunar tutunma bölgeleri, daha sonra, anatomik ventriküloarteriyal bileşke denen bir başka gerçek halkayla kesişirler.



Şekil 2.4a Aort kökünün çember şeklinde üç “halka” içeren, yaprakçıkların taç-benzeri bir şekil oluşturduğu üç boyutlu dizilimi.

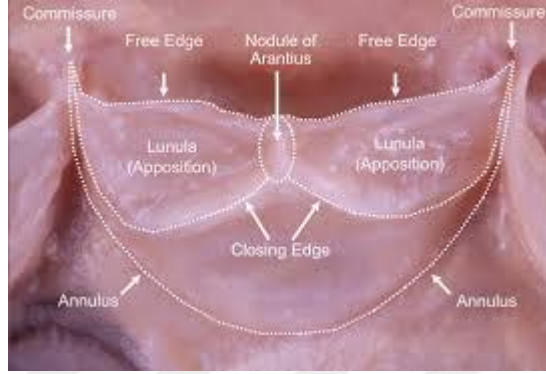
Şekil 2.4b Aort kökünün bu segmentinden kapakçıklar ayrılmış; üç halkanın yerleşimi, yaprakçıkların taç benzeri tutunma yerleriyle ilişkili olarak gösteriliyor. VA: ventriküloarteriyel; A-M: aortik-mitral. (Piazza, 2008)[29]

Tanımlanan çok sayıda farklı “halka” bulunsa da, “annulus” terimi, yaprakçıkların tutunduğu tek bir fibröz halkasal düzlemi tanımlamaktadır. Ne var ki, aort kapak anatomik olarak böyle bir yapıya sahip değildir. Anatomik olarak yaprakçıklar, silindirik bir aort kökü içinde, taç benzeri bir dizilimle yerleşirler [28, 29].

2.1.2. Aort Kapak

Semilunar kapaklar olarak bilinen aort ve pulmoner kapak; annulus, küspisler ve kommissürlerden meydana gelirler, atriyoventriküler kapaklardan (mitral ve triküspit) farklı olarak tensor aparat içermediklerinden daha basit yapıdadırlar. Semilunar kapakların annulusu fibröz kardiyak iskeletin bir parçasıdır. Küspisler, yarım-ay şeklinde (semilunar), narin bir fibröz dokudan oluşan cep benzeri fleplerdir. Ventrikül diyastolü esnasında valvular orifisi kapatırlar. Aort kapak üç küspislidir. Her küspisin bir “serbest” kenarı, bir de aort köküne yarım-ay şeklinde bağlandığı bir “kapalı” kenarı vardır (Şekil 2.5). Küspislerin serbest kenarları hafifçe daha kalındır. Ventriküler yüzlerinde kapak kapandığında her bir yaprakçığın komşu yaprakçık ile birleştiği apoziyon bölgeleri yer alır, buna “lunula” adı verilir. Lunulanın orta

kısımında ventriküler yüzey kalınlaşır ve “Arantius nodülü”nü oluşturur. Her bir küspisin arkasında aort kökünün dışa çıkıntı yapmasıyla oluşan “sinüs Valsalva” bulunur. Birbirine komşu yaprakçıkların semilunar tutunma bölgeleri STB hizasında birleşerek “kommissürler”i oluşturur. Sinüsler, kendilerinden çıkan arterlere göre isimlendirilirler (sağ, sol ve non-koroner). Büyükten küçüğe sağ, non-koroner ve sol koroner sinüs olarak sıralanırlar.



Şekil 2.5. Küspislerin serbest ve kapalı kenarları, lunula ve Arantius nodülü

Çoğu insanda, koroner arter orifisleri, ön tarafta bulunan iki sinüs Valsalvadan, sinotübüler bileşkenin hemen aşağısından köken alır, nadiren merkezde yerleşirler, bazen de STB’nin üzerinde yerleşmiş olabilirler [28, 29].

Kapaklar yılda 40 milyon, ortalama bir ömür boyunca ise 3 milyar kez açılıp kapanırlar. Normal kalp kapaklarının fonksiyonu, kanın tek yönlü ve geriye doğru kaçak olmadan akışını sağlayabilmektir. Bu özellik, kapak yaprakçıklarının hareketliliğine, esnekliğine ve yapısal bütünlüğüne bağlıdır.

Yaşla birlikte, aort kapakta dejeneratif değişiklikler görülebilmektedir. Kapalı kenarlar kalınlaşır, Arantius nodülü boyunca Lambl ekskresensi denilen tüy benzeri uzantılar meydana gelebilir. İlerleyen yaşla lunular fenestrasyonlar da görülebilmektedir. Kapakçık rijiditesini arttıran fibrosis, kalsifikasyon gibi durumlar ya da romatizmal kapak hastalığı gibi kommissüral füzyona yol açan hastalıklar, efektif orifis alanını daraltarak kapak darlığına sebep olur.

Tedavi edilmemiş semptomatik aort darlığı, çoğu kanserden daha kötü prognoza sahiptir. Stenotik aort kapakların büyük çoğunluğu kalsifiktir. Bunların bir kısmı dejeneratif (senil) kalsifikasyon, bir kısmı da konjenital biküspit kapağın kalsifikasyonudur [31].

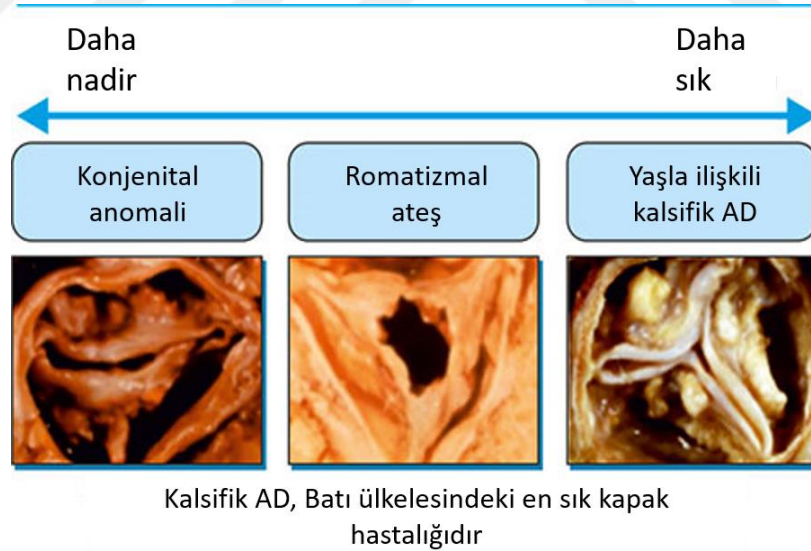
2.2. Aort Darlığı

2.2.1. Epidemiyoloji

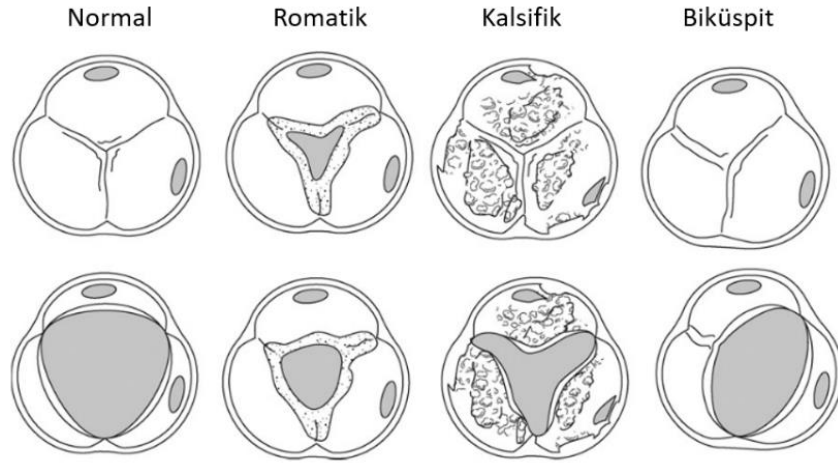
Kapak hastalıkları, Birleşik Devletler'deki tüm kardiyak cerrahi prosesürlerinin %10-20'sini oluşturur. Kapak hastalıklarının birincil sebebi, yaşla ilişkili kalsifik kapak değişiklikleri ve kazanılmış veya konjenital patolojilerdir (örn. biküspit aort kapak veya miksomatöz mitral kapak hastalığı). Aort kapak değişimi - çoğunlukla da aort darlığı nedeniyle-, tüm kalp kapak operasyonlarının üçte ikisini oluşturur. Birleşik Devletler'de aort darlığının en sık sebebi kalsifik aort darlığıdır. Nüfusa dayalı ekokardiyografik bir çalışmada, 65 yaş ve üzeri kişilerin %2'sinde belirgin kalsifik aort darlığı saptanmış, %29'unda ise, aort darlığı olmaksızın yaşla ilintili aort kapak sklerozu izlenmiştir [32].

2.2.2. Etiyoloji

Valvüler aort darlığının 3 temel nedeni vardır — konjenital biküspit kapağın üzerine eklenen kalsifikasyon, normal üç küspisli bir kapağın kalsifikasyonu ve romatizmal kapak hastalığı (Şekil 2.6-7). Çalışmamıza alınan hasta popülasyonu, kalsifik aort darlığı hastalarından oluşmaktaydı.



Şekil 2.6. Farklı etiyolojik nedenlerle olan aort darlığını fenotipleri



Şekil 2.7. Aort darlığının etiyolojik nedenlerinin şematik gösterimi, (C. Otto, Principles of Echocardiography, 2007’den alıntıdır)

2.2.2.1. Kalsifik aort kapak hastalığı

Konjenital biküspit veya normal triküspit bir kapakın yaşla ilintili kalsifik (eski tanımlama ile “senil” veya “dejeneratif”) aort darlığı, erişkinlerdeki aort darlığının en sık sebebidir. Aortik skleroz, aort darlığında görülen gradient artışı olmaksızın, aort kapakın kalsifikasyonu ve kalınlaşmasıdır. Kalsifik kapak hastalığının erken evresidir, kapakta obstrüksiyon olmasa bile %50 artmış kardiyovasküler ölüm ve miyokardiyal enfarkt riski ile ilişkilidir.

Hastalığın seyri eskiden, normal bir kapak üzerine etkiyen normal mekanik stresin yıllar içindeki etkisi olarak değerlendirilirken, günümüzde, vasküler kalsifikasyondakine benzer şekilde; lipid birikimi, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) aktivitesi, artmış oksidatif stres ve makrofaj ve T lenfosit infiltrasyonunun rol aldığı aktif proliferatif ve infiltratif bir sürecin sonucunda olduğu düşünülmektedir. İlerleyen kalsifikasyon, kapakçıkların hareketsizleşmesine neden olur.

Kalsifik aortik stenoz, aterosklerozla benzer risk faktörlerine sahiptir: yüksek serum LDL kolesterol ve lipoprotein(a) [Lp(a)] düzeyleri, diyabet, sigara içiciliği ve hipertansiyon. Kalsifik aort darlığı, inflamasyon belirteçleri ve metabolik sendrom komponentleri ile de ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, “dejeneratif” kalsifik aort darlığının ateroskleroz ile birçok ortak patofizyolojik özellik taşıdığı ve hastalığın ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak için benzer yolların hedef alınabileceği düşünülmektedir. Kalsifik kapak hastalığının medikal tedaviye yanıt verebilecek yollarına ilişkin araştırmalar devam etmektedir.

2.2.3. Patofizyoloji

2.2.3.1. Artmış basınç yükü

Aort darlığının tüm formları, sol ventrikül çıkım yolunun (SVÇY) ilerleyici obstrüksiyonu ile karakterizedir. Artmış ardyükün karşısında kalp debisini koruyabilmek için sol ventrikül daha yüksek sistolik basınçlar oluşturur, bu da sol ventrikül duvar gerilimini artırır. Artmış basınç yükü ve duvar gerilimi, sol ventrikülde kompensatuvar hipertrofi ile sonuçlanır. Laplace kanunu gereği, sol ventrikül duvar kalınlığındaki artış, artmış basıncı dengeler ve duvar gerilimi normale döner. Bu sayede hasta uzun yıllar boyu kalp debisi ve sol ventrikül boyutları değişmeden asemptomatik kalabilir; ancak bir süre sonra, sol ventrikül basınç yükünü yeterince kompanse edemez ve sol ventrikülde dilatasyon ve sistolik disfonksiyon meydana gelir. Bazı hastalarda yetersiz duvar kalınlaşması sonucu duvar stresindeki artışa bağlı ejeksiyon fraksiyonu düşük izlenebilir. Bazı hastalarda ise düşük ejeksiyon fraksiyonu temelde baskılanmış olan kontraktileteye sekonderdir. İkinci grup hasta, cerrahi müdahaleden daha az yarar görecektir.

Aort darlığına sol ventrikülün yanıtı cinsiyete göre de değişkenlik gösterebilir. Kadınlarda küçük, duvarları kalınlaşmış konsantrik hipertofik bir sol ventrikül, normal sol ventrikül fonksiyonu ve diyastolik disfonksiyon daha sık izlenirken; erkeklerde ekzantrik hipertrofi, artmış sol ventrikül duvar gerilimi, sistolik disfonksiyon ve dilate olmuş boşluklara daha sık rastlanır.

Sonuç olarak, hem artmış ardyük hem de kontraktileteyedeki baskılanma, farklı oranlarda sol ventrikül performansını etkiler. Aort darlığı olan hastalarda miyokardiyal fonksiyon değerlendirilirken, ejeksiyon fraksiyonu (EF) veya miyokardiyal fiberlerdeki kısalma (FK) gibi ejeksiyon fazı indeksleri, var olan duvar stresi ile de ilişkilendirilmelidir.

2.2.3.2. Diyastolik disfonksiyon

Aort darlığında artmış olan basınç yüküne karşılık en önemli adaptif mekanizma sol ventrikül hipertrofisi olsa da, olumsuz bir patofizyolojik sonucu vardır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu, sol ventrikülün gevşeyebilirliği ve esnekliği (basıncıdaki değişikliklerle meydana gelen hacim değişikliği [dV/dP]) tarafından belirlenir. Artmış ardyük sonucunda miyokardiyal hücre kütlelerinin artarak yol açtığı

sol ventrikül hipertrofisi ve interstisyel fibrosis; sol ventrikül esnekliğini azaltır, ayrıca aort darlığı sol ventrikülün gerilme ve burulma karakteristiklerini değiştirir. Pasif erken diyastolik doluş azalır; aort darlığı hastalarında yeterli sol ventrikül önyükünün sağlanabilmesi için aktif atriyal kasılma önem kazanır. Sol atriumun bu “ek motor” fonksiyonu, pulmoner venöz ve kapiller basınçların pulmoner konjesyona neden olacak düzeylere çıkmasına engel olurken; hipertrofik sol ventrikülün etkin kasılmasını sağlayacak sol ventrikül diyastol sonu basıncının da yüksek tutulabilmesine yarar. Uygun zamanda ve güçlü şekilde olan atriyal kontraksiyonun kaybı, örneğin atriyal fibrilasyon (AF) ya da atriyoventriküler (AV) disosiyasyon, ileri aort darlığı hastalarında kliniğin hızla bozulmasına neden olur. Diyastolik disfonksiyon, aort darlığının giderilmesi sonrası sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesi ile düzelebilir ancak belli derecede uzun süredir mevcut olan diyastolik disfonksiyon sebat edebilir. Diyastolik fonksiyondaki bu değişiklikler, Dopplerde sol ventrikül doluş parametrelerine ve strain veya strain rate gibi noninvaziv diyastolik fonksiyon belirteçlerine yansır.

Sistemik vasküler direnç de sol ventrikül ardyükünü arttıran bir durum olduğundan, eşlik eden hipertansiyon, aort darlığı hastalarında darlığın ciddiyetinin doğru değerlendirilmesini etkileyebilir. Hastaların üçte birinde sol ventrikül diyastol-sonu basıncındaki kronik artışa sekonder hafif pulmoner hipertansiyon görülür. %15 hastada ise ciddi pulmoner hipertansiyon izlenebilir.

Orta ve ileri aort darlığında egzersiz fizyolojisi değişmiştir, hastalar asemptomatik olsa dahi egzersiz toleransları azalmıştır. İstirahat halinde kardiyak debi normale de, egzersizle debideki artış küntleşir, atım hacminde cüzi miktarda değişiklik olurken, kardiyak debi esas olarak kalp hızının artışı ile düzenlenmeye çalışılır. Kalp hızındaki artışla, sistolik ejeksiyon zamanı kısalır, atım hacmi değişmeksizin transvalvüler akım hızı artar; aortik jet velositesi ve transvalvüler gradiyent de orantılı olarak artar.

Semptomlar görülmeden önce, kapak alanı egzersizle yaklaşık 0,2 cm² kadar artar. Ancak darlığın ciddiyeti arttıkça ve semptomların başlamasına yakın, kapak alanı sabitleşir ve egzersizle jet velositesinde ve gradiyentteki artış daha da artar. Bu noktada, egzersize uygunsuz kan basıncı yanıtı görülür (sistolik kan basıncındaki artışın <10 mm Hg olması), bu durum ileri kapak darlığına işaret eder.

2.2.3.3. Arz-talep dengesizliği

Miyokardiyal oksijen ihtiyacı, kalp hızı, kasılabilirliği ve ilerleyici basınç yüküne karşı gelişen sol ventrikül duvar gerilimi tarafından belirlenir. Aort darlığı ilerledikçe, duvar gerilimi ve miyokardiyal oksijen ihtiyacı da artar. Artmış miyokard kitlesi, artmış sistolik basınç ve ejeksiyonun uzaması miyokardiyal oksijen tüketimini artırır. İlerleyici sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül diyastol sonu basıncının artmasına neden olur; aortik-sol ventrikül basınç gradiyenti azalır, bu da koroner yatakta azalmış perfüzyon basıncı ve miyokard içindeki küçük arterlerin kompresyonuyla sonuçlanır. Sonuç olarak, aort darlığı, koroner akım rezervinde bozulma ve miyokardiyal oksijen sunumunda azalma ile ilişkilidir. Miyokardiyal oksijendeki bu arz-talep dengesizliği, belirgin obstrüktif koroner arter hastalığı olmasa dahi eforla iskemiye neden olabilir. Perfüzyondaki azalma, özellikle oksijen talebinin yüksek olduğu taşikardi, enfeksiyon, anemi, gebelik gibi durumlarda subendokardiyal iskemiye neden olabilir.

2.2.4. Hastalığın doğal seyri

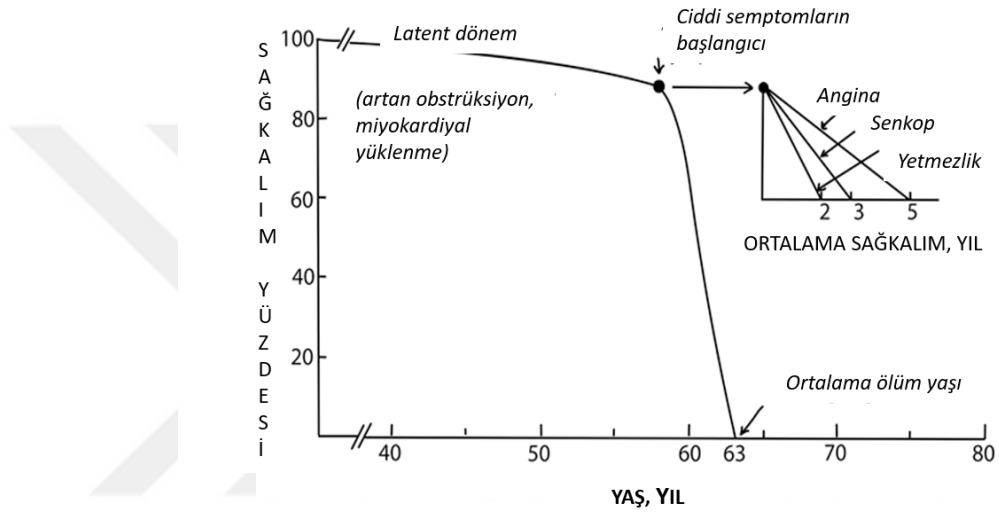
Kalsifik AD, kronik ilerleyici bir hastalıktır. Hastalar uzun bir latent periyod boyunca asemptomatik kalırlar. Bu asemptomatik faz, bireyler arasında çok farklılık gösterir. Ani kardiyak ölüm, semptomatik hastalarda ölümün sık nedenlerinden olsa da, gerçekten asemptomatik olan hastalarda darlık çok ileri olsa dahi, yıllık insidansı <%1'dir. İleri AD olan asemptomatik hastalarda bildirilen 2 yıllık ortalama olaysız sağkalım %20 ila %50 arasında değişkenlik göstermiştir.

Aort kapak orifisi 1.0-1.5 cm² arasındaysa orta, 1.5-2.0 cm² arasındaysa hafif darlıktan söz edilir. Ne var ki, hastalığın derecesi ile semptomlar hastadan hastaya değişkenlik gösterir ve klinik kararlar verilirken darlığın derecesine ek olarak hastaların semptomları, sol ventrikülün kronik basınç yüküne yanıtı ve hastalığın hemodinamik ciddiyeti göz önüne alınır.

Tedavi edilmemiş aort darlığı hastalarının Braunwald ve Ross tarafından tanımlanmış sağkalım eğrisi Şekil 2.8'de izlenmektedir. Asemptomatik hastaların yıllık ani kardiyak ölüm riski <%2'dir, bu dönemde sağkalımda kayda değer bir azalma yoktur. Bu periyodun uzunluğu ve buna müteakip hastalığın ilerleyiş hızı belirgin bireysel farklılık gösterse de, ortalama olarak asemptomatik aort darlığı hastalarında yıllık ortalama gradiyent artışı 7 mm Hg, maksimum transvalvüler

velosite artışı 0.1-0.3 m/sn, aort kapak alanı düşüşü 0.1 cm²'dir. Hastalığın ilerleyici doğası ve değişken ilerleyiş hızı dolayısıyla, aort darlığı olan tüm hastalar yakın takip edilmeli ve herhangi bir semptomları olduğunda hekimlerine başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Hızlı ilerlemenin temel öngördürücüleri: ileri yaş, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve dislipidemidir. Hafif aort darlığı 3-5 yıl, orta aort darlığı 1-2 yıl, ileri aort darlığı 6 ay veya 1 yıllık aralıklarla ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.

Şekil 2.8. Aort darlığında semptom gelişimi ve sağkalım eğrisi (Braunwald



ve Ross, 1968) [33]

Semptomatik ilerleyişin en güçlü ekokardiyografik öngördürücüsü, Doppler aortik jet velositesidir; pik velositenin hızlı yükseliş hızı ve orta-ağır kalsifikasyon da diğer öngördürücülerdir.

Sol ventrikül çıkış yolunun ileri derecede obstrüksiyonu, tipik olarak;

- (1) 4 m/s'den daha hızlı bir aortik jet velositesi
- (2) Kardiyak debinin normal olduğu durumda, 40 mm Hg'dan daha fazla ortalama sistolik basınç gradiyenti
- (3) Devamlılık denklemi ile hesaplanan etkin orifis alanı (EOA)'nın yaklaşık 1.0 cm²'den (vücut yüzey alanına göre [VYA] <0.6 cm²/m² - yaklaşık olarak 3-4 cm² olan normal aortik orifisin %25'i -) küçük olmasıyla tanımlanır.

Doppler ile ölçülen pik velositenin > 4 m/s olması ile belirlenen, kapağın ileri derecede stenotik olduğu andan itibaren, takip eden 2 yıl içinde hastanın semptomatik hale gelmesi ve cerrahi girişim gerekliliği ihtimali oldukça yüksektir. Kapak

kalsifikasyonu arttıkça bu ihtimal de artar. Semptomların başlaması, aort darlığının ileri hale geldiğinin bir göstergesidir.

Hastalar semptomatik olmaya başladıktan sonra kapak replasmanı yapılmadığı takdirde sağkalım belirgin ölçüde azalır; herhangi bir semptom görülmesini takip eden 5 yıllık süreçte sağkalım oranı yalnızca %15-50'dir. Tedavi almamış, anginal yakınmaları olan hastaların yarısı 5 yıllık süreçte, senkop öyküsü olanların yarısı 3 yıllık süreçte hayatını kaybetmektedir. Kalp yetmezliği semptomları gelişen hastaların ortalama yaşam süresi 2 yılın altındadır. Hastaların bir kısmı, hastalığın yavaş ilerleyiş seyrinde farkında olmadan aktivitelerini azaltarak asemptomatik kalabilirler, semptomlar bu nedenle belirsiz olabilir.

İleri, semptomatik aort darlığı olan hastalarda ani kardiyak ölüm; hipotansiyon, iskemiye bağlı aritmi, sol ventrikül hipertrofisi veya bozulmuş sol ventrikül fonksiyonuna bağlı olabilir. Yeterli transmural sol ventrikül perfüzyonunu ve kalp debisini sağlamak zor olduğundan, bu durumda resüsitasyon da zorlu olacaktır [1, 32, 34, 35].

2.2.5. Hastalığın kliniği

2.2.5.1. Belirtiler ve bulgular

Aort darlığının kardinal semptomları, egzersizle dispne, angina, senkop ve en sonunda kalp yetmezliğidir. Semptomlar çoğunlukla yedinci dekattan sonra ortaya çıkar. Bilinen aort darlığı olan hastalarda en yaygın semptom, egzersiz toleransının giderek azalması, yorgunluk veya efor dispnesidir. Efor dispnesinin sebebi, pulmoner konjesyona yol açan diyastolik disfonksiyon olabileceği gibi, egzersizle kardiyak debinin yeterince arttırılamaması da olabilir. Daha ciddi efor dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne (PND) ve pulmoner ödem hastalığın daha ileri aşamalarında görülür ve pulmoner venöz hipertansiyona işaret eder. Günümüzde bu aşamaya gelmeden hastalara müdahale edilebilmektedir.

Angina

Anginal yakınmanın; miyokardiyal arz-talep dengesizliği, azalmış miyokardiyal perfüzyon, artmış duvar stresi veya eşlik eden koroner arter hastalığı (KAH) gibi sebepleri olabilir. Koroner arter hastalığında görülen angina ile benzer özellikler taşır, eforla tetiklenip istirahatte azalır. İleri aort darlığı olan hastaların 2/3'ü

angina tarifler; bunların %40-80'inde, anginası olmayan hastalarinsa %25'inde altta yatan KAH vardır. KAH olmayan hastalarda angina, hipertrofiye olmuş miyokardın artmış oksijen ihtiyacına karşılık koroner damarların kompresyonu nedeniyle azalmış olan sunumun bir sonucudur. KAH olan hastalarda ise, bu duruma epikardiyal koroner arter obstrüksiyonu eklenir. Çok nadir olarak, koroner vasküler yatağa kalsiyum embolizasyonu da angina sebebi olabilir.

Senkop

Sabit SVÇY obstrüksiyonu nedeniyle, ileri AD hastaları, sistemik vasküler direncin azaldığı vazovagal reaksiyonlar gibi durumlarda kalbin debisini arttıramazlar. Sabit bir kalp debisi varlığında, sistemik vasodilatasyon durumunda arteriyel basınç düşer. Takip eden hipotansiyon neticesinde serebral perfüzyon azalır; presenkop, senkop ve hatta kardiyovasküler kollaps ve ölüm görülebilir. Atriyal veya ventriküler aritmiler, anormal baroreseptör fonksiyonu, sol ventrikül basınç yüküne bağlı anormal vazodepresör yanıt, senkopa neden olabilen diğer sebeplerdendir. Geçici atriyal fibrilasyon (AF) ile sol ventrikül doluşuna atriyal katkının kaybı, kardiyak debide hızlı bir düşüşe ve istirahat anında senkopa neden olabilir; kapaktaki kalsifikasyonun ileti sistemine de yayılması ile geçici AV blok meydana gelebilir.

Kalp Yetmezliği

Efor dispnesi, ortopne, PND, yorgunluk; sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonunun bir sonucu olabilir.

İzole aort darlığında görülen diğer geç bulgular AF, pulmoner hipertansiyon ve sistemik venöz hipertansiyondur. Semptomatik hastalarda ani ölüm görülebilir. Anjiyodisplazilere ya da diğer vasküler malformasyonlara bağlı olarak ileri aort darlığı hastalarında gastrointestinal kanama izlenebilir. Bu komplikasyon, artmış akım gerilimi ("shear stress") ile indüklenen platelet agregasyonu ile yüksek moleküler ağırlıklı von Willebrand faktörün azalması ve proteolitik altbirim fragmanlarının artışıyla kaynaklanır. "Heyde hastalığı" olarak bilinen bu durum, darlığın ciddiyeti ile ilişkilidir ve kapak replasmanı ile düzeltilebilir.

2.2.5.2. Fiziki bakı bulguları

Aort darlığının karakteristik bulgusu, zayıf ve gecikmiş karotis vurusu, yani “*pulsus parvus et tardus*”tur. Ancak yaşlı hastaların sert, esnekliğini kaybetmiş damarları ve eşlik eden aort yetmezliği nedeniyle genellikle karotis nabızı normaldir.

Tipik olarak, ileri aort darlığı varlığında, sistolik kan basıncı ve nabız basıncı azalmış olabilir; daralmış kapak, arteriyel sisteme kan akışını engelleyerek nabız basıncını daraltır ve rölatif hipotansiyona yol açar. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda veya eşlik eden aort yetmezliğinde, aortik duvarların elastikiyetini yitirmiş olması nedeniyle, sistolik ve nabız basınçları normal hatta yüksek de olabilir.

Tipik dinleme bulgusu, sağ üst sternal kenarda duyulan ve boyna yayılım gösteren sistolik ejeksiyon üfürümüdür. Valsalva manevrası gibi sol ventrikül dolumunu azaltan manevralarla üfürümün şiddeti azalırken, çömelme gibi sol ventrikül dolumunu arttıran manevralar üfürümü şiddetlendirir. Aort darlığının ciddiyeti arttıkça, üfürüm uzar ve sistoldeki piki gecikir. Üfürümün şiddeti, aort darlığının derecesi ile korele değildir.

2.2.6. Tanısal testler

2.2.6.1. Elektrokardiyografi

İleri aort darlığı hastalarının %80’inde, repolarizasyon anomalileri eşlik etsin veya etmesin, sol ventrikül hipertrofisi görülür. İzlenebilecek diğer nonspesifik bulgular, sol atrial genişleme, sol aks deviasyonu ve sol dal bloğudur. Geç dönemde atriyal fibrilasyon görülebilir ve eşlik eden mitral kapak hastalığı veya koroner hastalığa işaret edebilir.

2.2.6.2. Görüntüleme yöntemleri ve ekokardiyografi

Akciğer grafisi tamamen normal olabileceği gibi, konsantrik sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda kalp silüeti bot şeklinde (“*cœur en sabot*”) olabilir, sol ventrikül disfonksiyonu olan veya eşlik eden aort yetmezliği olan hastalarda kardiyomegali izlenebilir, aort kapak ya da aort kökündeki kalsifikasyon veya aortada poststenotik dilatasyon görülebilir.

Tanıda en değerli test ekokardiyografidir. Hastalığın nedenini, lokasyonunu, ciddiyetini belirlemede ve hastalığa sekonder sol ventrikül hipertrofisi, ventrikül boyutları ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde faydalıdır.

Konvansiyonel ekokardiyografi

Aort kapak anatomisinin değerlendirmesinde parasternal uzun ve kısa aks görüntüler; kapakçıkların sayısı, hareketi, kalınlığı ve kalsifikasyonu hakkında fikir verirken, diğer görüntüler ve Doppler ekokardiyografi obstrüksiyonun seviyesinin (subvalvüler/valvüler/supravalvüler) belirlenmesine ve kapağın hemodinamik değerlendirmesine olanak tanır.

Parasternal uzun aks, aort darlığının mekanizması ve ciddiyeti hakkında fikir verici bir görüntü penceresidir. Sol ventrikül hipertrofisinin derecesi, odacıklardaki veya sol atriyumdaki genişleme; 2 boyutlu ya da M-mod görüntüleme ile ölçülebilir. Devamlılık denkleminde kullanılacak olan SVÇY çapı da bu pencereden ölçülür.

Konjenital aort darlığının nedeninin belirlenmesinde en kullanışlı pencere parasternal kısa akstır. Bu pencerede kommissürlerin sayısı ve kapak orifisinin şekli değerlendirilmelidir. Diyastolde kapak, üç kommissür ve eşit büyüklükte üç küspisin oluşturduğu ters “Y” harfi veya “Mercedes-Benz işareti” şeklinde izlenir. Bu görüntüye ek olarak, sistolde kapak açıklığının şekli üçgensel ise, üç yaprakçıklı bir kapaktan bahsedilebilir. Ellipsoid açılım, fonksiyonel biküspit kapağa işaret eder. Kommissürel füzyon ise romatizmal kapak hastalığını düşündürür.

Aort darlığının ciddiyetinin klinik değerlendirmesinde önerilen temel hemodinamik parametreler:

- AD jet velositesi
- Ortalama transaortik gradient
- Devamlılık denklemi ile hesaplanan kapak alanıdır.

Apikal üç boşluk ve beş boşluk görüntüler, aort kapak içinden geçen akım ile aynı düzlemedir. Aort kapak boyunca olan akımın Continuous-wave Doppler ve aort kapak proksimalindeki sol ventrikül çıkış yolundaki akımın Pulsed-wave Doppler ölçümleri, devamlılık denkleminde kullanılmak üzere bu pencerelerden yapılır [1, 32, 36]. Aort darlığında jet velositenin doğru değerlendirilmesi için, apikal, suprasternal,

sağ parasternal gibi birden çok akustik pencereden ölçüm alınarak, en yüksek jetin olduğu pencere aranmalıdır. Güvenilir değerlendirme için en az üç atımda ölçüm alınarak bunların ortalamalarının alınması önerilir. CW doppler ile ölçülen velosite üzerinden, Bernoulli denklemi ile maksimum ve ortalama gradiyentler hesaplanır. Doppler velositesi ve basınç gradiyentleri akım-bağımlı parametrelerdir; belirli bir orifis alanı için, transaortik akım hızı arttıkça, velosite ve gradiyent de artar, akım hızı azaldıkça azalır.

Aort kapak alanının ölçümünde “devamlılık denklemi” kullanılır. Bu denklem, sol ventrikül çıkım yolundan çıkan atım hacminin (SV) tamamının stenotik orifisten (AKA) geçtiği, böylece her iki taraftaki atım hacminin birbirine eşit olduğu ilkesine dayanır.

$$SV_{AK} = SV_{SVÇY}$$

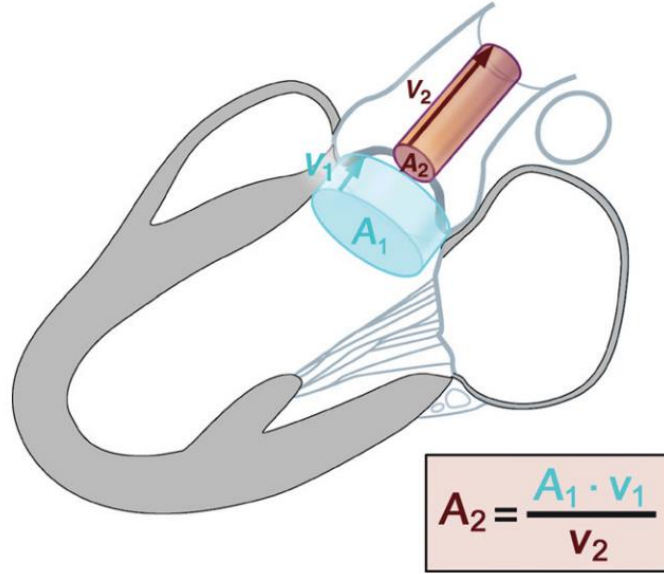
Herhangi bir kesit alanından geçen hacim akım hızı, kesit alanı ile akımın ejeksiyon periyodu boyunca olan hızının (sistolik velosite eğrisinin Hız-Zaman İntegrali) çarpımına eşit olduğundan, denklem;

$$AKA \times HZI_{AKA} = Kesit\ alanı_{SVÇY} \times HZI_{SVÇY}$$

$$AKA = \frac{Kesit\ alanı_{SVÇY} \times HZI_{SVÇY}}{HZI_{AK}}$$

AKA: Aort kapak alanı, HZI: hız-zaman integrali, SVÇY: sol ventrikül çıkım yolu

şeklinde düzenlenebilir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Aort kapak alanının hesaplanmasında kullanılan devamlılık denkleminin şematik görünümü

Devamlılık denkleminin hesaplanabilmesi için:

- AD jet velositesi (CWD)
- Sirküler kesit alanının hesaplanabilmesi için SVÇY çapı
- SVÇY velositesi (PWD) gerekir.

Atım hacminin doğru hesaplanabilmesi için SVÇY çapının ve velositesinin doğru ölçümü şarttır. Her iki ölçüm de aort kapağına eşit uzaklıktan yapılmalıdır. Kalsifik aort darlığı olan hastalarda, akım akselerasyonu genelde annulus hizasında meydana geldiğinden, laminar bir akım eğrisi elde edebilmek için örnek hacminin 0,5-1,0 cm apikale doğru konulması gerekebilir. Bu durumda, SVÇY çapının ölçümü de bu noktadan yapılmalıdır; ancak SVÇY'nin giderek elliptik hale geldiği ve SVÇY kesit alanının olduğundan küçük bulunabileceği, buna bağlı atım hacmi ve AKA'nın da olduğundan küçük hesaplanabileceği akılda tutulmalıdır. SVÇY çapı, septal endokardın iç kenarıyla anterior mitral leafletin iç kenarı arasından midsistolde ölçülür.

$$Kesit\ alanı_{SVÇY} = \pi \left(\frac{D}{2} \right)^2$$

formülü ile SVÇY kesit alanı hesaplanır. SVÇY velositesi ise, apikal 5-boşluk (uzun aks) görüntüden, örnek hacmi aort kapağın hemen proksimaline konularak PW doppler ile ölçülür.

Çeşitli pencerelerden uygun AD jet hızı de ölçüldükten sonra devamlılık denkleminle kapak alanı hesaplanır [36].

AD hastalarının değerlendirilmesi, genellikle hız ve gradiente gibi akım-bağımlı parametrelerle yapılır; ancak bunlar hastalığın yalnızca “kapak cephesini” yansıtırken sol ventriküler komponentleri gözardı eder. Sol ventrikül miyokardiyal fonksiyonunun değerlendirilmesinde EF veya “fraksiyonel kısalma” gibi geleneksel parametrelerin yanı sıra, diyastolik fonksiyonun değerlendirilebildiği Doku Doppler ve sol ventrikül deformasyonunun değerlendirildiği iki boyutlu global “speckle tracking” ekokardiyografi gibi yeni yöntemler de kullanılmaktadır. Bunlar kardiyak kontraktıl fonksiyonun değerlendirilmesinde geleneksel parametrelere göre daha başarılı bulunmuştur. Sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki müphem ve subklinik değişikliklerin erken tanınmasına olanak tanır [37].

Doku doppler ve miyokardiyal deformasyon analizi

Doku doppler görüntüleme, miyokardiyal gevşemenin değerlendirilebildiği önemli bir ekokardiyografik yöntemdir. Mitral annulusun longitudinal hareketini sayısal olarak ifade eder. Sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonunun önemli bir komponenti olan mitral annulusun erken diyastolik hızı (E_a veya E'), mitral erken akım (E)’in deselerasyon zamanı ve E/E' ölçülebilir ve bu şekilde sol ventrikül doluş basınçları değerlendirilebilir. Mitral annulusun sistolik hızı (S_a veya S') de ölçülerek sol ventrikül sistolik fonksiyonu hakkında yorum yapılabilir. Farklı miyokardiyal dokuların hareket hızları arası farkın ölçümü için de doku doppler kullanılabilir. “Tissue Velocity Gradient” denen bu parametre, miyokardın canlılığının ve deformasyonunun (strain) değerlendirilmesinde kullanılır. “Tissue tracking”, straine benzerdir, verilen bir zaman diliminde doku hızının integralidir. İlgilenilen bölgenin, başlangıçta bulunduğu noktaya kıyasla katettiği mesafeyi temsil eder. Normal bir kalpte, basaldan apikale longitudinal strain rate benzerdir, ancak doku hızı basalde apikalden daha fazladır. Ancak doku dopplerle ölçülen miyokardiyal hızlar, translasyonel hareket ile olduğundan fazla veya miyokardın “tethering”i ile olduğundan az görünebilir. Yöntemin bu kısıtlılığı, strain veya strain rate görüntüleme ile miyokardiyal deformasyonun gerçek miktarı ölçülerek aşılabılır [38, 39].

Özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olan hastalarda, ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde strain görüntüleme gibi yeni teknolojilerin kullanımı artmaktadır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda henüz düşüş izlenmeden global miyokardiyal strainin anormalleştiğine ve bunun başlı başına uzun dönem yüksek risk belirteci olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur [1, 32]. Fransa’da yapılan bir çalışmada, hipertrofik kardiyomiyopatide bütün strain komponentlerinin (longitudunal, transvers, sirkumferensiyal, radyal) belirgin olarak azalmasına karşın ejeksiyon fraksiyonunda görünür değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Asimetrik hipertrofisi olan hastalarda ise longitudinal septal strain diğer sol ventrikül segmentlerine nazaran belirgin oranda azalmıştır [40]. Tüm bunlar, strain ekokardiyografi ile elde edilen verilerin EF’ye göre çok daha prognostik olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Ejeksiyon fraksiyonu ile sol ventrikül duvar hareketleri değerlendirilebilse de, subjektif bir yöntemdir ve bölgesel kontraktıl fonksiyon değerlendirilemez; fraksiyonel kısalma da esas olarak sirküler miyokardiyal lifler tarafından oluşturulan radyal sol ventrikül kontraksiyonunu gösterir. Bu ölçümler, içte ve dışta bulunan subendokardiyal longitudinal miyokardiyal liflerin kontraksiyonunu yansıtmaz. Doku Doppler görüntüleme ile ölçülen sol ventrikül pik sistolik velositeleri de aktif olarak kasılan miyokard ile pasif olarak “çekilen” miyokard arasında ayrım yapamaz. Sol ventrikül fonksiyonunun bir bütün olarak değerlendirilebilmesi için “tissue tracking” ve “strain rate” görüntüleme, sol ventrikülün bölgesel sistolik kısalmasının “çekilme” etkilerinden bağımsız olarak değerlendirilebildiği, doku Doppler görüntüleme bazlı yeni ekokardiyografik modalitelerdir. Bu modalitelerin anlaşılabilmesi için, öncelikle miyokardiyal “duvar hareketi” ile “duvar deformasyonu” arasındaki fark anlaşılmalıdır. “Velosite” ve “yer değiştirme”, duvar hareketini tanımlarken, “strain” ve “strain rate” duvar deformasyonunu tanımlar. Hareket halindeki bir cisim, zaman içinde “yer değiştirecektir”, ancak bu cismin her parçası aynı hızda hareket ettiği sürece “deforme” olmayacaktır. Ancak, cismin farklı parçaları farklı hızlarla hareket ederse cisim “deforme” olacak ve şekli değişecektir. Bu nedenle, duvar hareketini tanımlayan ölçümler (velosite ve yer değiştirme) bir miyokard segmentinin aktif veya pasif hareketini ayırt edemezken, deformasyon analizleri (strain ve strain rate görüntüleme) bu ayrımı yapabilir. Miyokardın basal segmentleri, apikal segmentlerden daha hızlı hareket eder ve aynı kalp siklusu içinde farklı bölgelerin

farklı hızlarla hareketi, miyokard deformasyonuna yol açar. Tek boyutlu bir madde için deformasyon sadece uzama veya kısılma şeklindedir, ancak miyokardiyal segmentler gibi 3 boyutlu maddeler için deformasyon çok daha karmaşıktır. Longitudunal uzayıp kısılmanın yanısıra sirküferensiyal dönme, radyal kalınlaşma ve burulma hareketi de hesaplanmalıdır. Günümüzde ekokardiyografik olarak doku hareketi ve deformasyonun tek boyutlu ölçümleri doku Doppler görüntülemeyle, 2B strain ölçümleri de benek-takip görüntüleme ile yapılabilmektedir [39].

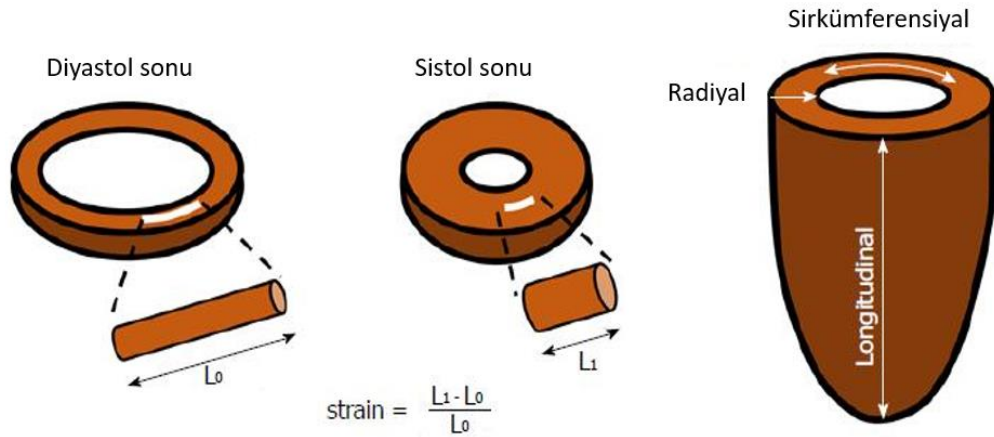
Miyokardiyal deformasyonun ifadesi olan strain (ϵ), miyokardiyal kasılma ve gevşeme esnasındaki uzunluk değişimidir ve aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{Strain } (\epsilon) = (L_1 - L_0) / L_0$$

$$= \Delta L / L_0$$

L_0 orijinal uzunluğu, L_1 final uzunluğu ve ΔL uzunluk değişimini ifade eder. (Şekil 2.10)

Deformasyon miktarı yüzde olarak ifade edilir, kısılma negatif değerlerle, uzama ise pozitif değerlerle gösterilir.



Şekil 2.10. Miyokardiyal strain hesaplanma prensibinin şematik görünümü ve strain hesaplanması için kullanılan 3 temel aks (Muser,2018) [41]

Strain rate, strain'ın zamansal bir türevidir, uzunluktaki değişimin hızıdır. İki velosite arasındaki değişimin aralarındaki mesafeye oranlanmasıyla hesaplanır ve saniye⁻¹ olarak ifade edilir. Strain ile aynı yönde (pozitif veya negatif) değişir.

$$\text{Strain rate} = (V_a - V_b) / d$$

$V_a - V_b$ a ve b noktaları arasındaki anlık velosite değişimini, d ise aralarındaki mesafeyi ifade eder.

Açı-bağımlı olması, sinyal gürültüsünün fazla olması ve yüksek resim hızına ihtiyaç duyması gibi sebeplerden dolayı, strain tespitinde Doppler teknikleri her zaman ideal değildir. “Speckle tracking” gibi Doppler-bağımsız yöntemler, dokularda kardiyak siklus boyunca kare-kare takip edilebilen ultrasonik reflektörler (“speckle”-benek) kullanırlar. Bu metodla ventrikülün radyal deformasyonu ve torsiyonu izlenebilir. Strain rate, bölgesel miyokard fonksiyonunun değerlendirilmesinde rölatif olarak önyükten bağımsız bir ölçüm aracıdır. Diyabet, amiloidoz, sistemik skleroz, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların kardiyak tutulumunun, miyokard iskemisinin, canlılığın, diyastolik fonksiyonun, kapak hastalıklarında subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun, kardiyotoksik kemoterapötik ajanların sol ventrikül üzerindeki erken dönem etkilerinin değerlendirilmesi gibi klinik kullanım alanları mevcuttur, TAVI sonrası tersine yeniden yapılanma esnasında sol ventrikül fonksiyonunun izlenmesinde de kullanışlı bir yöntemdir [39, 42, 43].

Ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalması normal olan hipertansif hastalardan, diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışma, diyastolik disfonksiyonu olan hastaların “tissue tracking score index” (TTSI) ile değerlendirilen sol ventrikül longitudinal sistolik fonksiyonunun da azalmış olduğunu göstermiştir. Hipertansif hastaların TTSI’i ile sol ventrikül kitlesi arasında da anlamlı bir negatif korrelasyon gösterilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda, olmayanlara kıyasla longitudinal sistolik kontraksiyonun azalmış olduğu, diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda ise tüm sol ventrikül segmentlerinde pik sistolik strain rate’in daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca hipertansif hastalarda sistolik kan basıncı ile longitudinal miyokardiyal performans arasında belirgin bir negatif korrelasyon olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, görünürde yalnızca izole diyastolik disfonksiyonu olduğu düşünülen hipertansif hastaların, sol ventrikül sistolik longitudinal disfonksiyonu da olduğuna dikkat çekilmiştir [44]. Hipertansif pediatrik popülasyonda yapılmış olan bir başka çalışmada da, henüz konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle gösterilemeyen sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunun 3-boyutlu strain ile ortaya çıkarılabileceği sonucuna varılmıştır [17].

Aort darlığı hastalarında, kompensatuvar konsantrik hipertrofi ile ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma korunmuş olsa dahi miyosit disfonksiyonu olabilir, bu durum da strain görüntüleme ile saptanabilir. Aort stenozunun mekanik olarak

giderilmesiyle sol ventrikül üzerindeki hemodinamik yükün ortadan kaldırılmasından sonra, erken ve geç dönemde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında, miyokard kütlesinde ve sol ventrikül hipertrofinde bir değişiklik olup olmadığını araştıran çalışmalar mevcuttur. Bunların birinde, kapak replasmanı sonrası erken dönemde, sol ventrikül kas kütlesinin azalmasıyla interstisyel fibrozisin rölatif olarak arttığı; bu nedenle relaksasyon hızı artmasına rağmen diyastolik sertliğin kötüye gittiği saptanmıştır. Geç dönemdeyse gerek muskuler gerekse non-muskuler (baskın olarak kollajen) dokunun regresyonu ile hem relaksasyon hızı hem de diyastolik sertliğin normalize olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, relaksasyondaki düzelmenin, doğrudan sol ventrikül hipertrofindeki iyileşmeye bağlı olduğu, sol ventrikül sertliğindeki düzelmeninse, interstisyel fibrosis gibi pasif elastikiyeti etkileyen dokuların regresyonu ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır [10]. Başka bir çalışmada, TAVI sonrası sol ventrikül kitle indeksi azalmış, E' ve S' artmış, E/E' oranı işlemiden 6 ay sonra anlamlı olarak azalmıştır. S', sol ventrikül longitudinal kontraktıl fonksiyonunu ifade eder, AD olup sistolik fonksiyonları normal olan hastalarda dahi, sistolik disfonksiyonun erken bir göstergesidir. Bu çalışmada TAVI sonrası erken dönemde sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarında olduğu gibi sistolik fonksiyonlarında da iyileşme görüldüğü vurgulanmıştır [45]. Giannini ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, ileri aort darlığı olup TAVI uygulanan hastalarda, işlem sonrası erken dönemde henüz sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda belirgin bir iyileşme olmazken, işlemiden 72 saat sonra bakılan longitudinal sistolik strainin hem septal hem lateral seviyelerde iyileşme gösterdiği belirlenmiştir. Hatta septal seviyedeki strain iyileşmesi ile hastaların NYHA kalp yetmezliği sınıflarındaki iyileşme arasında zayıf da olsa bir korrelasyon saptanmıştır. 3 aylık geç dönem takiplerde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ancak hafifçe artmış olduğu; diyastolik disfonksiyon parametrelerindense yalnızca E/E' değerinin iyileştiği görülmüştür. Sonuç olarak iki boyutlu strain teknolojisiyle, henüz konvansiyonel eko teknikleriyle saptanamayan, sol ventrikülün global ve bölgesel sistolik fonksiyonlarındaki silik değişikliklerin prosedürden hemen sonra saptanabilir oluşu ve bunların hemodinamik parametrelerle paralelliği vurgulanmaktadır [46]. Aort kapak replasmanı sonrası sistemik natriüretik peptitlerin, sol ventrikül sistolik strain iyileşmesi ile olan ilişkisini araştıran bir araştırmada; bu belirteçlerin miyokardiyal longitudinal sistolik fonksiyonla belirgin ilişkili olduğu ve sol ventrikül hipertrofinin gerilemesini takiben miyokardiyal longitudinal deformasyonunun düzeldiği gösterilmiştir. Takiplerde, hastaların sol

atriyum ve ventriküler hacimleri, sol ventrikül kitle endeksi belirgin olarak azalırken; “tissue tracking score”, miyokardiyal sistolik velositeler ve ortalama strain değerlerinin her biri artarak longitudinal sistolik fonksiyonda iyileşmeyi göstermiştir. Aynı çalışmada, plazma NT-proBNP’nin, operasyon sonrası belirgin olarak azaldığı ve miyokardiyal longitudinal straindeki iyileşme ve sol ventrikül hipertrofisindeki azalma ile bağımsız olarak ilişkili olduğu; plazma ANP değişikliklerininse kapak replasmanı sonrası sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının düzelmesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [43]. 2004 yılında yapılmış başka bir çalışmada, perkütan kapak implantasyonundan 24 saat sonra yapılan ekokardiyografik değerlendirmede, özellikle dobutamin stres ekokardiyografide kontraktıl rezervi olan düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda daha belirgin olmak üzere, ejeksiyon fraksiyonunda artış izlenmiştir. Doppler ekokardiyografi ve strain ile değerlendirilen diyastolik fonksiyonlarda bölgesel iyileşme dikkati çekmiştir [47].

Tüm bunların ışığında, TAVI sonrası sol ventrikül fonksiyonlarındaki iyileşmenin takibinde özellikle strain ekokardiyografinin, geleneksel EF’ye göre daha güvenilir, objektif ve prognostik bir araç olduğu açıktır. Ventrikülün hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlarındaki iyileşmenin klinik iyileşmeyi de beraberinde getireceğini ve bunun strain ekokardiyografi ile geleneksel EF’ye göre çok daha erken dönemde izlenebileceğini söylemek mümkündür.

2.2.6.3. Laboratuvar testleri ve mikroRNA’lar

Sol ventriküldeki basınç yüküne cevap olarak natriüretik peptitler salınır, ejeksiyon fraksiyonu (EF) normal olan hastalarda natriüretik peptitlerin yüksek olması, erken sol ventrikül dekompanseasyona işaret edebilir.

Yaşlı hastalarda, aort darlığına genelde anemi de eşlik eder.

MikroRNA’lar

İnsan Genom Projesi tamamlanmadan önce, genomun 100.000’den fazla protein-kodlayan gen içermesi bekleniyordu. Ne var ki, DNA dizilimi, 3 milyonluk DNA temelinde yalnızca 21.000 protein-kodlayan gen olduğunu gösterdi. İnsan genomunun yaklaşık %76’sı transkripyona uğrasa da, %3’ten az bir kısmı protein kodlamaktaydı. Kalan %97’lik kısım, transfer ya da ribozomal RNA gibi kodlama yapmayan birkaç RNA hariç, protein veya bilinen anlamlı bir bilgi kodlamayan “gereksiz” DNA olarak nitelendirilmekteydi. Protein kodlayan genlerin sayısının çok

daha basit organizmalara yakın ve beklenenin oldukça altında bulunması, insanın karmaşık yapısının bu kadar dar bir protein repertuarından nasıl köken aldığını açıklamakta yetersiz kaldı. *Alternative splicing* gibi mekanizmalarla protein repertuarı arttırılabiliyor olsa da, günümüzde, protein-kodlamayan RNA'ların düzenleyici ağı, çeşitliliğin başlıca sebebi olarak görülmektedir. Yüksek ökaryotik organizmalarda, genomun neredeyse tamamı, protein-kodlamayan RNA'lara transkripte olur. Bunlar: rRNA, tRNA, intronlar, 5' ve 3' translasyona uğramayan bölgeler, transpoze olabilen elementler, intergenik bölgeler ve mikroRNA'lardan (miRNA/miR) oluşur. miRNA'lar en geniş gen ailelerinden biri olup, insan genomunda 2000'den fazla miRNA kodlanmıştır. [48, 49]. miRNA'lar, endojen, küçük (18-25 nükleotit uzunluğunda), tek iplikçikli, kodlama yapmayan RNAlardır; posttranskripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alırlar ve tam kan, serum, plazma, idrar ve diğer vücut sıvılarında oldukça dayanıklı formlarda bulunurlar. Serum veya plazmada saptanan miRNA'lar toplu olarak “gezici miRNA'lar” olarak isimlendirilirler. Bunlar hücre dışındaki biyolojik fonksiyonları yerine getirmenin yanısıra, kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel biyobelirteçler olarak görev alabilirler [50, 51]. miRNA'lar dolaşıma aktif sekresyon, apoptoz veya nekroz gibi çeşitli mekanizmalarla salınabilirler. Bunlar dolaşımda, apoptotik cisimler, mikroveziküller (100-1000 nm), ekzozomlar (50-100 nm) ve lipoproteinler gibi çeşitli veziküllerin içinde taşınırlar. Eksozomal miRNA'lar kalp içinde hem patolojik hem fizyolojik durumlarda hücrelerarası iletişimde görev alırlar [52]. Ayrıca, dolaşımda veziküllerden bağımsız olarak, RNA-bağlayıcı proteinlere bağlı taşınan miRNA'lar da vardır. Bu şekilde, plazma ribonükleaz (RNase) aktivitesine yüksek derecede dirençli olurlar [53]. Plazmadan elde edilen insan miRNA'ları, kaynar su, yüksek ve düşük pH, uzun süreli oda ısısı maruziyeti ve tekrarlanan dondurma-çözdürme işlemlerine karşı oldukça dayanıklıdır. Biyolojileri gereği, gezici miRNA'lar yüksek bir duyarlılık ve özgüllükle patolojik durumları erken dönemde güvenilir şekilde tespit edebilir. Aynı türden bireyler içinde tutarlı; doku, gelişim evresi ve hastalıklara özgül ve çoğaltılabilir oluşları, miRNA'ların sık kullanılan diğer biyobelirteçlerden daha kullanışlı potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile maliyet-etkin olarak ölçülebilirler [48]. Nitekim dolaşımdaki miRNA'lar, ateroskleroz gibi (miR-130a, miR-21, miR-92, miR-195) birtakım hastalık süreçlerinin tanısında biyobelirteç olarak kullanılmaktadırlar [53-56],

miRNA'lar kardiyak gelişimi, yeniden şekillenmeyi, rejenerasyonu, endotelial fonksiyonu, vaskülogenezi ve neoanjiyogenezi çeşitli yollar aracılığı ile düzenler [57]. miRNA'ların kardiyovasküler hastalıklarda tanısal, prognostik ve terapötik kullanımı ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur [5, 19-24, 27, 37, 48, 50, 53, 57-68]. Özellikle dolaşımdaki miR-208a, miR-208b, miR-499, miR-133a ve miR-1'in kardiyovasküler hastalıklarda kardiyak hasarın duyarlı ve özgül potansiyel biyobelirteçleri olabileceğini doğrulayan çalışmalar dikkat çekicidir [21, 54, 57, 69-71]. miRNA'ların kardiyovasküler gelişimdeki rolünde ilk gösterilen miRNA olan miR-1, kalp kasında en fazla miktarda bulunan miRNA'lardandır.

Sayed ve arkadaşları, miR-208, miR-499, miR-1'in plazma düzeylerindeki değişim ile akut miyokard enfarktüsü arasında korrelasyon saptamışlardır. miRNA'ların, stabil koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, esansiyel hipertansiyon ve inme gibi çeşitli hastalıklarda erken tanısal biyobelirteçler ve tedavi hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olabileceği savunulmuştur [50]. Akut koroner sendrom hastalarında yapılan bir çalışma, dolaşımdaki miR-1, 133a ve 208b düzeylerinin STEMI ve NSTEMI hastalarında USAP hastalarından daha yüksek olduğunu saptamıştır [68]. Bir başka çalışma da bunların akut koroner sendrom hastalarında potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini savunmuştur [66].

Daha sonra, özellikle kalp kasında eksprese edilen miRNA'larla yapılan çalışmalar, kardiyak hipertrofi ile ilişkili olabileceklerini saptamıştır. Özellikle miR-1, 133 ve 208a kardiyak hipertrofi ile ilişkili bulunan miRNA'lardır [57, 58]. In vitro olarak, miR-1 ve miR-133a'nın aşırı ekspresyonunun miyokardiyal hipertrofiyi inhibe ettiği gösterilmiştir [72]. 2015 yılında Derda ve arkadaşları, kardiyak hipertrofinin farklı formlarının mikroRNA profillerini karşılaştırmışlardır. Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati (HOKM), hipertrofik non-obstrüktif kardiyomiyopati (HNKM), kardiyak amiloidoz ve aort darlığı gruplarında, kardiyak yeniden yapılanmada önemli rol oynadığı gösterilmiş olan miRNA biyobelirteçler hasta serumlarında tanımlanmıştır. MiR-29a yalnızca HOKM grubunda anlamlı olarak artarken, AD grubunda yalnızca miR-29c artmıştır. Hatta dolaşımdaki miR-29a düzeyinin kardiyak hipertrofinin bir ölçütü olan interventriküler septum kalınlığı ile korele olduğu saptanmıştır. Şaşırtıcı olarak, hem miR-29c hem miR-155 düzeyleri HNKM ve senil kardiyak amiloidoz arasında belirgin olarak ayırım yapabilmektedir. Bu çalışmada yazarların miR-29c'nin aort darlığı için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği, hatta

miR-29c ile kombinasyonunun, klinikte bazen zorlanılan HOKM ile AD ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği yorumu önemlidir [65]. Bu veriler, miRNA'ların hastalığa özgüllüklerini ve hastalık seyrindeki takiplerdeki yerlerini aydınlatması açısından dikkat çekicidir.

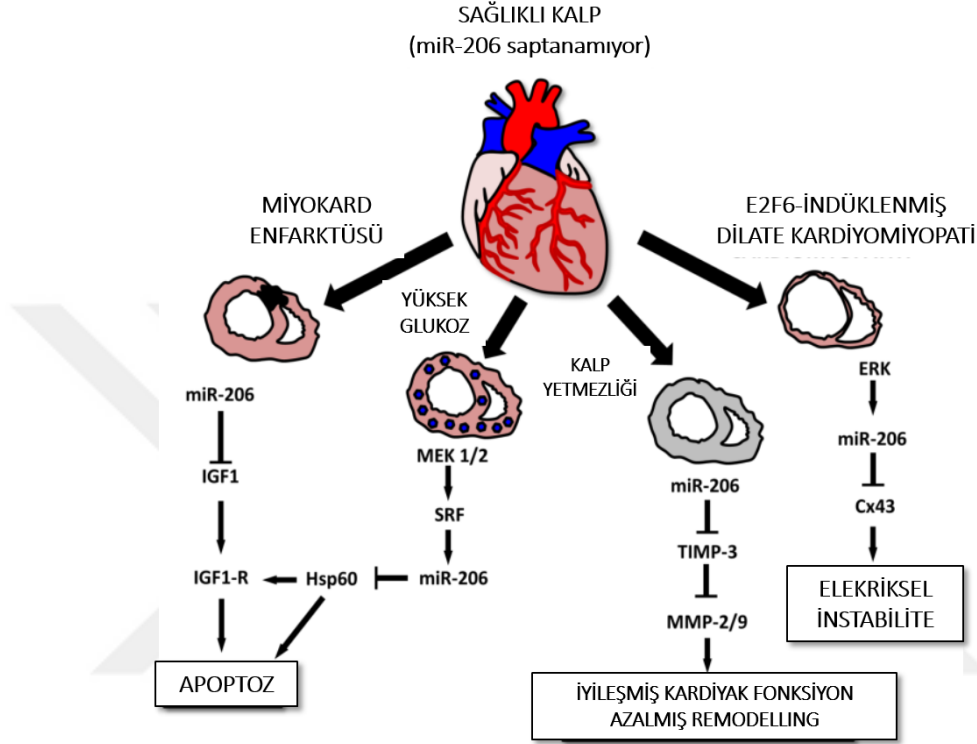
Spesifik miRNA düzeylerinin sol ventrikül yeniden şekillenmesi (*remodelling*) ve aort kapak boyunca görülen “*shear stress*” ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [37, 73, 74]. Iacopo ve arkadaşlarının derlemesi, aort darlığında miRNA'ların miyokardiyal yeniden şekillenme ve hipertrofinin modülatörü olduğunu savunmuştur. Bu derlemede, aort darlığı hastalarının plazmalarında, farklı çalışmalarda tanımlanan 7 farklı mikroRNA'dan bahsedilmiştir. Bu çalışmalarda, dolaşımdaki miR-21 düzeyinin, ciddi miyokardiyal fibrosis göstergesi olabileceği, miR-1'in sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu, miR-133a'nın ise operasyondan 1 yıl sonra sol ventrikül hipertrofisinin reverzibilitesini öngördürebileceği savunulmuştur [37, 73]. Holliday, yaptığı çalışmada, stenotik kapaklarda görülen *shear-stress*’e duyarlı 30 mikroRNA tanımlamıştır [74].

Ayrıca, ekzojen olarak verilen miRNA'ların kardiyomiyosit proliferasyonunu ve rejenerasyonunu stimüle ettiğine ve kalbin onarımını desteklediğine dair fare çalışmaları mevcuttur. Bu sonuçlar, miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül kitlesinin onarılması ve fonksiyonel iyileşmenin sağlanmasında miRNA'ların kullanılabileceğini düşündürmektedir [67]. Novak ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir derlemede, ön planda iskelet kası gelişiminde rol oynayan miR-206'nın, miR-1, 133a gibi myomiR ailesinin bir üyesi olduğundan ve kalp yetmezliğinin de içinde bulunduğu daha birçok hastalığın patogenezinde yer alabileceğinden bahsetmişlerdir [25]. miR-206 ile kalbin bağlantısını ortaya koyan ilk çalışma, Shan ve ark. tarafından 2009 yılında gerçekleştirilen bir fare deneyidir. Bu deneyde, LAD ligasyonu ile miyokardiyal enfarktüsün indüklendiği farelerde, iskemik dokuda miR-1 ve miR-206 seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu miRNAların MI sonrası IGF-1'in post-transkripsiyonel baskılanması aracılığı ile apoptotik hücre ölümünde yer aldığı sonucuna varılmıştır [75]. Aynı grup, 1 yıl sonra diyabetik miyokard hasarı üzerine bir çalışma yürütmüş, bu defa yüksek miktarda glukoza maruz bırakılan kardiyomiyositlerde miR-1/miR-206'nın belirgin olarak arttığı izlenmiştir ve bu mikroRNA'ların Hsp-60'ın regülasyonunda rol aldıkları yorumu yapılmıştır. MEK1/2 artışının SRF (serum response factor)'yi artırdığı, SRF'nin de spesifik

“response element”lere (miR- 1 için RE 2,3,4 ve miR-206 için RE5) bağlanarak miR-1 ve miR-206 artışına yol açtığı düşünülmüştür [76]. Başka bir fare deneyi de Limana ve ark, tarafından gerçekleştirilmiş, MI sonrası kalbine HMGB1 enjekte edilmiş fare grubunda sol ventrikül fonksiyonunun korunmuş olduğu, bunun yanı sıra miR-206’nın belirgin olarak artmış olduğu görülmüştür [77]. Westendorp’un çalışmasındaysa, kalp gelişiminden sorumlu olduğu bilinen EF2/Rb sinyal yolağını baskılayan bir transkripsiyon faktörü olan E2F6 enjekte edilen farelerde DKMP meydana gelmiştir. Transgenik farelerde E2F6 disregülasyonu, ERK yolağının aktivasyonuna ve bu da miR-206 artışına neden olmuştur. Bu farelerin kardiyak dokularında, kardiyak spesifik mikromnalar olan miR-1 ve miR-133 yerine, iskelet kasına spesifik olduğu bilinen miR-206’da 10 kat artış olması şaşırtıcı bir sonuçtur. miR-206’nın en çok bilinen hedefi, atriyal ve ventriküler kardiyomiyositlerdeki temel gap-junction proteini olan konneksin-43’tür. Transgenik farelerin miyokard dokusunda miR-206 artmış, konneksin-43 azalmıştır, sonuç olarak DKMP ve elektriksel instabilite meydana gelmiştir [78]. Jin ve ark. 2019’da yaptıkları çalışmada da miR-206’nın kardiyomiyositlerde konneksin-43’ü azaltarak aritmilere neden olduğu sonucuna varılmıştır; aynı grup 2020 yılındaki çalışmalarında da miR-206 inhibisyonunun I/R aritmilerini azalttığı ve terapötik amaçlarla kullanılabileceği yorumunu yapmıştır [79, 80] (Şekil 2.11). Aksine, Zhai ve ark. 2017 yılında, miR-206 artışının miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olabileceğine yönelik sonuçlar elde etmişlerdir [26], Kong ve ark. da 2019 yılındaki çalışmalarında benzer şekilde miR-206 downregülasyonunun I/R hasarını arttırdığını saptamışlardır [81]. Yang ve arkadaşları da, miR-206’nın kardiyak hipertrofiyi indükleyen ve hücre ölümünü azaltan, I/R hasarından koruyucu bir rolü olduğunu öne sürmüşlerdir [82]. Başka bir çalışmada, AMI sonrası erken dönemde histamin düzeyinin arttığı, artan histaminin miR-206 ekspresyonunu arttırdığı ve her ikisinin birlikte otofaji ve kardiyomiyosit apoptozisini azalttığı bulunmuştur [83]; 2020 yılında Yan ve ark. da miR-206 ekspresyonundaki artışın miyokardiyal infarkt dokusunu ve apoptozisi azalttığını, miR-206 downregülasyonunun ise kardiyomiyosit apoptozisini arttırdığını göstermiştir [84]. Tüm bu çalışmalar, miR-206’nın kardiyoprotektif yolları regüle ettiğini düşündürmektedir. Çalışmaların çoğunluğu hayvan deneylerine dayansa da, Kleeberger ve arkadaşları, 2017’de miR-206’nın TAVI sonrası sol ventrikül fonksiyonu ile ilişkisini gösteren bir çalışma yapmışlar, TAVI sonrası serumda bakılan miR-206’nın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korrelasyon gösterdiğini

saptamışlardır ve serumdaki miR-206 miktarındaki azalmanın kardiyak fonksiyondaki iyileşmeyi gösterebileceğini düşünmüşlerdir [22].

Şekil 2.11. Kalp hastalıklarında miR-206'ın rolü. Sağlıklı kalpte miR-206 saptanamayacak kadar az miktarda iken, miR-206 miktarının artışı, MI sonrası hücre



apoptozuna veya bazı vakalarda diyabetik KMP'ye yol açmaktadır. E2F6 ile indüklenmiş DKMP vakalarında, artmış miR-206 miktarı elektriksel instabiliteye neden olmuştur. Aksine, kalp yetmezliği vakalarında miR-206 artışı kardiyak fonksiyonu ve yeniden yapılanmayı olumlu yönde etkilemiştir (Novak, 2014) [25].

Özetle, dolaşımdaki miRNA'lar, iyi bir biyobelirteçte olması gereken çoğu özelliğe sahiptir: non-invaziv ölçülebilir olmaları, yüksek duyarlılık ve özgüllük, patolojik durumların erken dönemde saptanmasını sağlamaları, hastalık süreci boyunca zamansal değişime uğramaları, örneklerde uzun yarı ömre sahip olmaları, hızlı ve maliyet-etkin saptanabilirlik. Ancak antikoagülan, antiplatelet ve statin grubu ilaçlar, kan örneklerindeki miRNA'ların saptanmasını etkileyebilmektedir [48, 58].

MiRNA'lar dolaşımda çeşitli formlarda ve farklı taşıyıcı moleküllere bağlı olarak bulunabilirler, eksozomlar da dolaşıma salınan hücre dışı vesiküllerden biridir. Eksozomlar, 30-100 nm büyüklüğünde endojen nano-vesiküllerdir ve hedef hücrelere biyolojik veri aktarımında ve sinyal yollarının düzenlenmesinde rol oynarlar. Kardiyomiyositler, fibroblastlar, endotelial hücreler ve kök hücrelerden salınabilirler;

eksozomların içinde biyoaktif proteinler, lipidler, DNA, mRNA ve miRNA'lar taşınabilir. Kardiyak hücrelerden köken alan eksozomların hücreler arası iletişimde rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Eksozomal miRNA'ların da MI veya KY gibi hastalık süreçlerinde hücreler arası etkileşimde rol aldığı bilinmektedir. Serumda tespit edilen mikroRNAların aksine, eksozomal mikroRNA'lar daha hedefe odaklıdır ve rol aldıkları yollar, görevleri ve işlevleri tespit edilebilir. Bu bilgiler ışığında, eksozomal miRNA'ların kalp hastalıklarında potansiyel birer biyobelirteç olarak kullanılabileceklerini söylemek mümkündür [52].

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Medikal Tedavi

Hiçbir ilaç tedavisi, AD'nin kaçınılmaz cerrahi gereksinimini erteleyemez. ADE inhibitörleri cerrahi adayı olmayan, semptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda faydalı olsa da çok dikkatli şekilde, düşük dozda başlanarak ve hipotansiyondan kaçınarak yavaş yavaş doz artırılarak uygulanmalıdır. Beta adrenerejik blokerler miyokardiyal fonksiyonu baskılayabilir ve sol ventrikül yetmezliğine neden olabilirler ve bu hasta grubunda kaçınılmalıdır. Nitratlar da önyükü azaltarak hipotansiyon veya senkopa yol açabileceklerinden çok dikkatli uygulanması gereken ilaçlardır. Asemptomatik AD hastalarında medikal tedavinin hedefi, koroner arter hastalığından primer korunma, sinüs ritminin idamesi ve kan basıncı kontrolü olmalıdır [1, 32, 35].

Aort darlığı hastaların hipertansiyonun yönetimi

Eşlik eden tansiyon ve koroner arter hastalığı gibi durumların yönetimi, asemptomatik AD hastalarında karmaşıktır, ilaçların vazodilatör etkilerinin kardiyak debideki kompensatuvar artış ile dengelenemeyeceği kaygısı güdülür. İleri aort darlığı olan hastalarda eski zamanlardan beri yaygın inanış, kan basıncı hedefinin- normalden daha yüksek tutulması gerektiği, düşük kan basıncının serebral perfüzyonu azaltacağı ve senkopa neden olabileceği yönündedir. Bu inanış, artmış sol ventrikül yükünün baskın sebebinin kapak seviyesindeki obstrüksiyon olduğu ve bu sabit ardyük nedeniyle kardiyak debinin arttırılamayacağı görüşünden temel alır. Aort darlığı hastalarında vazodilatör ajanların kontraendike olduğu inanışı da bu görüşe dayanır. Ne var ki, günümüz literatüründe anlamlı aort darlığı olan hastaların büyük çoğunluğunun antihipertansif ve vazoaktif ajanlar kullandığı ve belirgin bir yan etki görülmediği

bilinmektedir. O'Brian ve arkadaşları hafif-orta AD hastalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin iyi tolere edildiğini göstermiş [85], Nadir ve arkadaşlarının çalışmasında da renin-anjiyotensin sistem blokajının aynı hasta grubunda sağkalımı arttırdığı ve KV mortaliteyi azalttığı saptanmıştır [86]. Chockalingam ve arkadaşlarının çalışmasında da semptomatik ileri AD olan hasta grubunda sonuçlar benzerdir [87]. Semptomatik düşük gradiyentli ileri AD hastalarında hipertansiyon tedavisi için intravenöz sodyum nitroprussid uygulanan bir başka çalışmada, tüm hastalar nitroprussidi tolere etmiş, total sol ventrikül ardyükü ve doluş basınçları ve pulmoner arter basınçları düşmüştür [88]. Romatizmal kapak hastalığının yerini kalsifik kapak hastalığının aldığı, hasta popülasyonunun daha yaşlı olduğu modern çağda, aort darlığı hastalarının %75'ine hipertansiyon eşlik etmektedir. On-yıllar öncesine kıyasla günümüzde aort darlığı hastaları daha az valvüler rezistansa ve daha çok periferik rezistansa sahiptir. Artmış sistemik vasküler direncin agresif tedavisinin sonuçlara etkisi günümüzde aktif bir araştırma sahasıdır ve tedavi planı yapılırken tek odak noktası kapak obstrüksiyonu olmamalıdır [89]. Yeni gözlemler, aort darlığı hastalarında hipertansiyonun tedavisinin ve kontrol altına alınmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Artmış kan basıncı ve arteriyel yükün, AD olan hastalarda sol ventrikül ardyükünü artırarak sol ventrikül yeniden yapılanması ve fonksiyonu ve sağkalım üzerine olumsuz etkileri olabileceği düşüncesi hakimiyet kazanmaktadır [6]. Rieck ve arkadaşlarının çalışmasında, asemptomatik AD hastalarından hipertansif olan grupta iskemik kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin daha fazla olduğu bulunmuştur [90]. Nielsen ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan gözlemsel bir çalışmada, asemptomatik orta derecede AD hastalarında düşük sistolik ve diyastolik kan basıncının artmış risk ile ilişkili bulunurken, ortalama diyastolik KB ≥ 90 mm Hg ve sistolik KB ≥ 160 mm Hg olan hastalar da kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu hasta grubunda yan etkilerin en az görüldüğü optimal kan basıncı aralığının sistolik 130-139 mm Hg, diyastolik 70-90 mm Hg olduğu, KB $> 140/90$ mm Hg'nın tedavi başlamak için alt sınır kabul edilmesi, SKB < 120 mmHg, DKB < 70 mmHg olması halinde antihipertansif tedavinin azaltılması önerisi sunulmuştur [91]. Semptomatik ileri aort darlığı hastalarında sistemik arteriyel hemodinami hakkındaki çalışma sayısı çok azdır, bu hastalarda sol ventrikül çıkış yolunu genişletmeyi hedefleyen bir tedavi yöntemine hemodinamik cevabın değerlendirildiği çalışma sayısı bir elin parmaklarını geçmemekte, ilgili çalışmaların sonuçlarıysa birbiriyle çelişmektedir. Kalsifik dejeneratif AD hastalarında yoğun

antihipertansif tedaviyi öneren çalışmalar olmakla birlikte [14, 88], klinik prağımızde oldukça sık karşılaştığımız bu hasta grubunda antihipertansif tedavi hedefleri konusu halen netlik kazanmamıştır.

2.2.7.2. Girişimsel tedavi

İleri AD için kesin tedavi yöntemidir. Semptomatik olan tüm ileri AD hastalarında, hastalığın ilerleyici yapısı nedeniyle erken tedavi önerilmelidir. Ortalama gradient >40 mmHg olduğu müddetçe, girişim yapılamayacak kadar düşük bir ejeksiyon fraksiyonu söz konusu değildir. Cerrahi veya TAVI yöntemi uygulanabilir. Yöntemin seçimi, hastaların kardiyak ve ekstra-kardiyak özelliklerine göre belirlenir.

Cerrahi tedavi

75 yaşın altındaki ve operatif riski düşük olan hastalarda veya TAVI'nin sonuçlarını etkileyebilecek biküspit kapak gibi anatomiden ileri gelen sorunları olan genç hastalarda tercih edilen yöntemdir. Mekanik ya da biyoprotezler kullanılabilir. İzole aort kapak replasmanının mortalitesi, 70 yaşın altındaki hastalarda %1-3'ken, 70 yaşın üzerindeki seçilmiş hastalarda %4-8'dir. Operatif mortalite riskini arttıran etkenler: ileri yaş, eşzamanlı hastalıklar, kadın cinsiyet, fonksiyonel sınıf, acil ameliyat, sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon, eşlik eden koroner arter hastalığı ve önceden geçirilmiş bypass ya da kapak cerrahisidir. Başarılı kapak replasmanı sonrası uzun süreli sağkalım oranları beklenene yakındır, semptomlarda ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme görülür.

Operasyon sonrası kötü sonuçlar genellikle proteze ilişkin komplikasyonlar veya hasta-protez uyumsuzluğu gibi suboptimal protez kapak hemodinamik performansından ileri gelir. Teknolojinin ilerlemesi ile sonuçların ilerleyen dönemde iyileşeceği öngörülebilir.

Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVI)

İlk TAVI 2002 yılında Cribier tarafından uygulanmıştır. Cerrahi riski orta ve yüksek olan yaşlı hastalarda, sonuçları cerrahiye eşit etkinlikte olan bir yöntemdir. Prosedürel başarı oranı %90'ın üzerindedir. Transfemoral, transapikal, ve daha az sıklıkla subklavian ya da doğrudan transaortik giriş yolları kullanılabilir. Anatomik kontraendikasyonun olmadığı durumda, transfemoral giriş en çok tercih edilen yöntemdir. Yeni nesil cihazlarla operasyon sonrası 30 günlük mortalite %1-2'ye kadar

düşmüştür. Prosedürle ilişkili komplikasyonların başında inme (%1-5), kalıcı kalp pili ihtiyacı (balonla genişletilen sistemlerde %13, kendiliğinden genişleyebilir sistemlerde %40) ve vasküler komplikasyonlar (%20) gelir. Paravalvüler kaçak sıktır, ancak genellikle eser ya da hafiftir, klinik önemi olmaz. Hafif derecenin üstünde paravalvüler kaçak insidansı %3-4 olup, uzun dönem sağkalımı olumsuz yönde etkiler. Annüler rüptür, koroner obstrüksiyon, kapak embolizasyonu veya ventriküler perforasyon gibi ciddi prosedürel komplikasyonlar her biri için <%1 kadar nadir olsa da, yaklaşık %1-2 TAVI hastası hayati riskli komplikasyonlar nedeniyle acil cerrahi gereksinimi duymaktadır. TAVI yöntemi, gradiyent ve kapak alanı bağlamında, gelenekler biyoprotezlere göre daha iyi hemodinamik sonuçlar sunar.

Operatif riski yüksek hastalarda TAVI'nin 1 yıllık sağkalımı, komorbiditelerin ciddiyeti ile ilişkili olarak %60-85'dir. Bu oran, orta operatif riskli hastalarda %95'e ulaşır. 1 yıllık genel sağlık durumu ve yaşam kalitesindeki artış, cerrahi aort kapak değişiminde görülen ile benzerdir, prosedürün daha az invaziv olması nedeniyle iyi sonuçlar daha erken dönemde elde edilebilir. Bu kapakların uzun dönem dayanıklılıkları halen inceleme altında olsa da, 5 yıllık sonuçlar, transkateter ve cerrahi biyoprotezler arasında bir fark gösterememişlerdir.

İki tip transkateter biyoprotez mevcuttur: balonla genişletilen kapaklar ve kendiliğinden genişleyebilir kapaklar. Ticari olarak 7 tip perkütan transkateter kapak mevcuttur: Edwards Sapien XT ve S₃, Medtronic CoreValve, CoreValve Evolut R ve CoreValve Evolut PRO, Boston Scientific Lotus ve St. Jude Portico [1, 32, 34].

Operatif riski yüksek olan hastalarda cerrahi aort kapak replasmanı ile TAVI'nin karşılaştırıldığı PARTNER A kohort çalışmasında, 1 ve 5. yıllarda mortalite oranları benzer bulunmuştur [92]. CoreValve high-risk çalışmasında ise 1 ve 2 yıllık mortalitede TAVI cerrahiye üstün bulunmuştur [93].

Operatif riski orta olan hastalarda TAVI ile cerrahi kapak replasmanının karşılaştırıldığı üç büyük çalışma vardır. Bunlardan PARTNER IIA'da ve SAPIEN 3'te, 2 yıllık mortalite SAPIEN XT kapak ile benzer; SAPIEN 3 kapak ile ise üstün bulunmuştur [94]. SURTAVI çalışmasında ise CoreValve Evolut R ile, cerrahi kapak replasmanı ile benzer mortalite elde edilmiştir [95].

Orta ve yüksek cerrahi riski olan hastalarda TAVI'nin kullanımının yaygınlaşmasından sonra, operatif riski düşük olan hastalarda da cerrahiye alternatif olarak TAVI kullanımı araştırılmaya başlanmıştır. Halen devam etmekte olan PARTNER 3 çalışmasında, ilk yılda TAVI cerrahiye üstün bulunsun da, ikinci yıl

takiplerinde non-inferior olarak değerlendirilmiştir [96]. Evolut Low Risk çalışmasında da, cerrahiye üstün olmadığı ancak non-inferior olduğu sonucuna varılmıştır [97, 98]. Çalışmalar halen devam etmektedir, düşük operatif riskli hasta grubunda net öneriler ancak çalışmalar tamamlandıktan sonra verilebilecektir.

Bu çalışmaların ışığında, güncel Avrupa ve Amerikan kılavuzlarında da anatomik olarak işleme uygun, 65 yaş ve üzeri semptomatik aort darlığı olan hastalarda, çeşitli endikasyon ve öneri düzeyleri ile TAVI önerilmektedir [99, 100].

Cerrahi aort kapak replasmanında aort kapak kompleksi ile ventriküloaortik anatomi tamamen değiştirilirken TAVI’de anatomik bütünlük korunduğundan daha fizyolojik bir yöntemdir. Buna rağmen TAVI sonrası klinik sonuçların heterojen olması, işlemde fayda görecektir hasta grubunun belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, iyi klinik sonuçları öngördürebilecek olası bir biyobelirteç, klinik pratikte faydalı olacaktır.

Cerrahi riski yüksek olan ileri aort darlığı hastalarında TAVI’nin standart medikal tedaviye üstünlüğü kanıtlanmış olsa da, bu hasta grubunda işlem sonrası mortalite halen yüksek seyretmektedir. Düşük-akım, düşük-gradyent veya eşlik eden ileri mitral yetmezliği olan hastalar gibi bazı hasta alt gruplarında özellikle daha kötü sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Bu nedenle, ileri derecede kırılğan olan bu hastalarda prosedür sonrası semptomatik faydayı en üst düzeye çıkarabilmek ve orta-ileri dönem sağkalımı arttırabilmek için komorbiditelerin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin optimal kontrolü önem arz etmektedir. Arteriyel hipertansiyon da bu risk faktörlerinden biridir ve aort darlığına sıklıkla eşlik etmektedir [45]. Ne var ki, aort darlığında arteriyel ağacın yapısal özelliklerini irdelemek güçtür, çünkü vücut içinde valvuler ve vasküler fonksiyonları birbirinden ayırmak zordur. Her iki kompartmana yapılan akut veya kronik girişimler, bir diğerinde resiprokal değişikliklere neden olur. Örneğin vasodilatörler veya egzersizle meydana gelen vasküler rezistanstaki değişiklikler, kapak hemodinamisinde ciddi modifikasyonlara yol açar. Benzer şekilde kapak girişimi de akut olarak arteriyel fonksiyonu etkileyebilir [14].

Aort kapak replasmanı (AVR) sonrası hipertansif seyreden hastalarda mortalite ve morbidite artışı gösterilmiş olsa da TAVI sonrası arteriyel hipertansiyonun klinik önemi ve bu hasta grubunda optimal kan basıncı kontrolünün uzun dönem etkisini araştıran çalışma sayısı yeterli değildir. Gotzmann ve arkadaşları, TAVI’den hemen sonra sistolik kan basıncında (SKB), ejeksiyon fraksiyonundaki herhangi bir değişiklik ile ilişkisi olmayan bir artış saptamıştır [45]. Perlman ve arkadaşları

tarafından yapılan bir çalışmada, TAVI sonrası SKB’de ortalama 15 mmHg artış izlenmiş, medikal tedaviye rağmen işlemden 5 gün sonra halen 8 mmHg yüksek seyretmiştir. Diyastolik kan basıncı (DKB) ise işlemden hemen sonra düşmüş, 5 gün sonra ise bazal değerden 7 mmHg düşük seyretmiştir. Hastaların %17’si, işlem öncesi hipertansiyon tanıları olmamasına rağmen işlem sonrası parenteral antihipertansif tedaviye ihtiyaç duymuştur. Kan basıncı yüksek seyreden hasta grubunda kardiyak debi, kardiyak indeks ve atım hacmi artmışken, kısa ve uzun vadede görülen ciddi yan etki oranları azalmıştır. TAVI sonrası kan basıncı artışı, kapak replasmanı için bilinen risk faktörlerinden (yaş, sol ventrikül disfonksiyonu, iskemik kalp hastalığı, önceden mevcut olan HT, KBY) bağımsız olarak, kısa ve orta vadedeki klinik sonuçların iyi olacağını öngörmüştür. İşlem sonrası tansiyondaki artışın, başlangıçta sol ventrikül fonksiyonu düşük olan hastalarda dahi miyokardiyal kontraktıl rezervi temsil edebileceği düşünülmüştür. Bu hastalardaki iyi prognostik etki, 12 aylık takipte devam etmiştir[7]. Benzer olarak, Yotti ve arkadaşları da TAVI sonrası transvalvüler basınç gradiyentinin düşmesiyle sistemik arteriyel sistolik, ortalama ve nabız basınçlarında belirgin artış saptamıştır. Bu hipertansif yanıt uzun dönemde de kalıcı olmuştur. Ancak TAVI sonrası akut hipertansif yanıtın, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki iyileşmeye değil, artmış vasküler yüke bağlı olduğu ve hızlıca tedavi edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır [14]. Lindman ve arkadaşlarının çalışmasında da TAVI’den 30 gün sonra ölçülen özellikle diyastolik kan basıncının düşük olması, prosedürel komplikasyonlardan bağımsız olarak daha yüksek mortalite, daha ciddi angina ve 6DYT’de kısıalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, aort darlığında patogenetik olarak meydana gelen sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon ve artmış sol ventrikül basınçları gibi; koroner perfüzyon basıncını düşüren durumlar ve protez kapağın kendisinin veya subklinik kapak trombozu gibi durumların normal aort kökü akımını bozabilmesi gibi nedenlerle, aort darlığı hastalarının subendokardiyal iskeminin önüne geçebilmek için daha yüksek kan basıncına ihtiyaç duyuyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [6].

Reinthal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, TAVI sonrası hipertansif hastalarda sol ventrikül kitlesi ve rölatif duvar kalınlığındaki gerilemenin yetersiz olduğu izlenmiştir. Ayrıca hipertansif hasta grubunda prosedürden 6-12 ay sonra semptomatik iyileşmenin daha az olduğu, sistolik kan basıncındaki 10 mm Hg artışın 6 dakika yürüme testinde (6DYT) 18 metrelik gerilemeyle ilişkili olduğu görülmüştür. Taburculuk öncesi ölçülen sistolik kan basıncının anlamlı bir

öngördürücü olabileceği, hatta 133 mm Hg'lık sistolik kan basıncı eşiğinin 6DYT'nde ortalamanın altında bir iyileşmeyi gösterdiği düşünülmüş; diyastolik kan basıncıyla ise herhangi bir korrelasyon saptanmamıştır. Kan basıncı kontrolsüz olan grupta, 1 yıllık KV mortalite anlamlı olarak daha yüksekken, 30 günlük mortalitede fark izlenmemiştir [8].

İşlem sonrası kan basıncındaki değişimin kısa ve uzun dönemdeki klinik yansıması farklı çalışmalarda farklı sonuçlarla karşımıza çıksa da, yapılan tüm çalışmalar ve hastalığın patofizyolojisi bir bütün olarak ele alınırsa, kapak replasmanı ile sol ventrikül önündeki sabit ardyük ortadan kaldırıldığında beklenen klinik yanıt, artmış sistemik arteriyel kan basıncıdır. Zamanla sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonu iyileştikçe atım hacmi artacak, bu da sistemik kan basıncının artışı şeklinde kliniğe yansıyacaktır. Genel popülasyonda arteriyel hipertansiyonun uzun dönem kötü prognostik etkileri bilinse de, TAVI endikasyonu kapsamındaki hastalar ileri yaş ve çoklu komorbiditelere sahip hastalardır, hatta bir kısmının antihipertansif tedavi altında olması muhtemeldir. İşlem sonrasında yüksek sistemik arteriyel basıncın olumsuz etkilerinin görülmesi akut bir etki değil, ancak uzun dönemde mümkündür, bu süre zarfında da antihipertansif tedavi ile kan basıncı kontrol altına alınarak, hastalar uzun dönemde istenmeyen etkilerinden korunabilirler. Tersine, işlem sonrası azalmış bir sistemik arteriyel basınç, ardyükteki azalmaya rağmen atım hacmini arttıramayan disfonksiyone bir miyokarda işaret ediyor olabilir. Bu durumda medikal tedavi olanakları daha sınırlıdır, hipotansiyon doku hipoperfüzyonuna neden olarak kötü prognostik bir gidişatın hem göstergesi hem sebebi olabilir. TAVI sonrası renin-anjiotensin-aldosteron sistemi blokeri kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışı ve mortalitenin daha az olduğunun gösterildiği çalışmalar da bu hipotezi destekler niteliktedir [101-103]

Cerrahi veya transkateter aort kapak değişimi (TAVI), ileri aort darlığında sağkalımı artıran tek tedavi yöntemidir. Günümüzde cerrahi tedavinin sonuçları belirgin olarak iyileşmişken, kapak değişiminin zamanlamasını kestirmek tedavi yönetimindeki esas zorluk haline gelmiştir. Asemptomatik hastalarda risk değerlendirilmesi ve prognoz belirleyici faktörlerin belirlenmesinde biyobelirteçler çok faydalı olmaktadır. Hastalığın uzun soluklu patofizyolojisi dikkate alındığında, anahtar nokta erken dönemde, kapak değişiminden fayda görebilecek kesimin

saptanmasıdır, çünkü hastalığın erken evrelerinde EF henüz etkilenmemişken, sol ventrikül yapı ve fonksiyonu geri dönüşümsüz olarak bozulmuş olabilir [37].

Geçtiğimiz 50 yılda, kardiyovasküler camia, kardiyovasküler hastalıklara etki eden çevresel faktörler üzerinde yoğunlaşmış ve KV hastalıkların mortalitesi %50’den fazla oranda azalmıştır. Ancak 1990’lardan beri, KV hastalıkların tanı ve tedavisindeki ilerleme yavaşlamıştır. Çevresel faktörlere yönelik devam eden uğraşlara rağmen KV hastalıkların riskinde belirgin ek bir azalma olmamıştır [57]. Hastaların genel iyilik hali, tanısal ve terapötik alandaki gelişmelerden çok, ilaç kaplı stentler, implante edilebilir defibrilatörler ve kardiyak resenkronizasyon terapisi gibi ciddi teknolojik ilerlemeler sayesinde olmuştur. Yine de, akademik merkezlerin ve biyomedikal endüstrinin, kötü prognozlu hastaların tanınabilmesi için yeni ve gelişmiş tanısal bir yöntem arayışı sürmektedir. Terapötik alandaki gelişmenin önündeki en büyük engellerden biri, KV hastalıklara tedavi yaklaşımının; altta yatan genetik yatkınlıklar, yaş, cinsiyet veya hastalığın evresi gibi bireyler arası farklılıkları görmezden gelen, genelleyici “standart beden” yapısıdır. “Hassas Tıp” konsepti ise, tıbbi kararların, uygulamaların ve girişimlerin bundan fayda görece hastalara yöneltildiği, bu şekilde fayda görmeyecek grubun olası yan etkilerden ve masraflardan korunduğu bir yaklaşımdır. KV hastalıkların mekanizması, tipik olarak genomiktir ve genomun daha iyi anlaşılması ile yeni konseptler ve buluşların ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bu durum, “Hassas Tıp” konseptinde tanımlanan; hastalığın alt-tiplerinin belirlendiği ve alt-gruplardaki hastalarda yolunda gitmeyen esas biyolojik mekanizmaların hedeflendiği, daha kapsamlı bir sınıflandırma gerekliliğini beraberinde getirir. İnsan genomu üzerine yapılan araştırmalar; çevresel ve yaş, cinsiyet gibi endojen faktörlerin yanı sıra modifiye edici genlerle birlikte, epigenetik mekanizmaların bireyler arası çeşitlilikte önemli rolü olduğunu göstermiştir. Böylelikle, KV hastalıklar ve birçok farklı kompleks hastalıkta da, mevcut sınırları belirleyen, genomun protein kodlamayan ve düzenleyici işlevi olan bu geniş kısmıdır. Protein kodlamayan DNA’ların şu ana kadar üzerinde en çok çalışılmış olanları mikroRNA’lardır ve çeşitli hastalıklarda prognoz belirleyici veya tanısal biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak tanımlandıkları çalışmalar mevcuttur. Bunların düzenleyici fonksiyonlarının kavranması, insan çeşitliliğine yol açan mekanizmalara ışık tutacak ve nihayetinde, mevcut pratikte geçerli “standardize” tedavilerin yerini, kişiselleştirilmiş KV hastalık tanıları ve tedavi yöntemleri alacaktır [104].

Bizler de çalışmamızda, aort darlığı sebebi ile TAVI prosedürü uygulanacak hasta grubunda, kan basıncı ve miyokardiyal strain ile ifade edilen klinik ve hemodinamik prognostik yanıtı miRNA'lar aracılığı ile erken dönemde saptayabilmeyi amaçladık.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dallarında yapıldı. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında 21/09/2018-10/07/2020 tarihleri arasında TAVI yapılan aort darlığı hastalarından oluşan 45 kişilik bir hasta grubunda çalışma tamamlandı. Çalışmaya katılan tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verilip kendilerinden yazılı onam alındı, demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, önceden geçirilmiş operasyon/işlem bilgileri, çalışma için gerekli diğer bilgiler ve iletişim bilgileri kendilerinden ve yakınlarından alındı. Hastalardan rutin inceleme için alınan kan örneklerinden belirlenen miktar ayrıldı; kuru, sitratlı ve EDTAlı tüplere dağıtılarak bekletmeden 2800 devirde 10 dakika santrifüj edildi; plazma ve serum kısmı ayrılarak kullanımlarına kadar -80°C’de saklandı. Otomatik tansiyon manşonu ile 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapıldı. Ekokardiyografi yapılarak, elde edilen görüntüler kaydedildi ve kayıtlı görüntüler üzerinden ileri analizler yapıldı. Bahsedilen işlemler, TAVI işleminden önce, taburculuk gününde ve 3. ayda tekrarlandı. Alınan kan örneklerinden microRNA 1,133a, 206, 202-3p çalışıldı ve işlem sonrası tansiyon yanıtının microRNA düzeyleri ve strain parametreleri ile korelasyonu araştırıldı.

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Bezmialem Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı / Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından 15/08/2018 tarihli Karar No: 16/11 ile onaylanmıştır.

3.2. Bilimsel Araştırma Kurulu (BAP) Onayı ve Bütçe Desteği

Çalışmamızın bütçe desteği, 9.2018/20 proje numarası ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi BAP birimi tarafından sağlanmıştır.

3.3. Çalışma Dizaynı

Prospektif, tek merkezli gözlemsel klinik araştırma olarak tasarlandı.

3.4. Dahil Edilme Kriterleri

Merkezimizdeki değerlendirme neticesinde ileri aort darlığı saptanmış, TAVI planlanan ve işleme uygun görülen, herhangi bir dışlama kriteri bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.5. Dışlama Kriterleri

Katılmaya onay vermeyen, işlem sonrası kontrol muayenelerine gelemeyeceğini ifade eden, işlem öncesi değerlendirmede aort kapak dışında cerrahi müdahale gerektiren bir kapak hastalığı bulunan, onkolojik hastalığı olan, immüsupresan ilaç kullanan, öngörülen sağkalımı 1 yıldan daha az olan ve işlem sonrası hastaneden taburcu olamadan herhangi bir sebepten ölmüş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

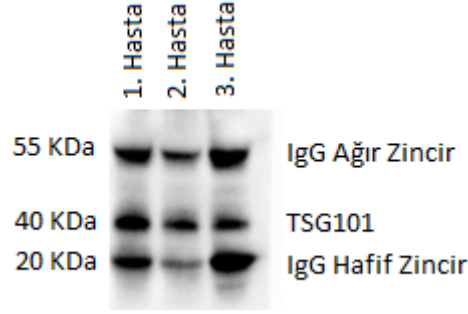
3.6. Laboratuvar Değerlendirme

Hastaların işlem öncesi, taburculuk günü ve 3. ayda, kandan tam kan sayımı ve kan biyokimyası çalışıldı. Sonuçlar önceden hazırlanmış forma işlendi.

3.7. Plazmadan Ekzozom İzolasyonu ve Validasyonu

Çalışma için EDTA'lı tüplerden santrifüjle elde edilerek -80°C'de muhafaza edilmiş plazma örnekleri kullanıldı. Elde edilen 100 ul resuspension buffer içindeki çözünmüş pellete 2 ul Alix antikoru (MA183977, Thermo Scientific) eklendi ve çalkalayıcı üzerinde 4°C'de bir gece inkübe edildi. Ertesi gün 2.50 ul Protein G (10612D, Thermo Scientific) eklenmiş eppendorf Dynamag magnete (12321d, Thermo Scientific) yerleştirildi. Kısa bekleyişten sonra süpernatant atıldı. Daha sonra beadlerin üzerine 500 ul 0.1% PBS Tween-20 eklendi. 10 sn vortekslendikten sonra seperasyon düzeneğinde ayırma yapıp süpernatant atıldı. 102 ul Alix exosome karışımı beadlerin üstüne eklendi ve 30 dakika oda ısında çalkalanarak inkübe edildi. İnkubasyon sonrasında süpernatant alınıp 3 kez 500 ul yıkama solüsyonu ile ayırma düzeneğinde kısa bekletmelerle yıkandı. Son yıkama solüsyonu atıldıktan sonra beadlerin üzerine 9.5 ul örnek tamponu, 0.5 ul betamercaptoethanol ve 10 ul distile su eklendi karıştırıldı ve 95 derecede 5 dakika kaynatıldı. Ayırma düzeneğinde ayrısan süpernatant hemen temiz bir eppendorfa alınarak buz üstüne kondu ve western blot işlemine başlandı.

Elektroforez (Bio Rad SDS-PAGE Elektroforez) yapılmak üzere örnekler yüklenmiş ve 120 voltta 1 saat yürütülen jel üzerindeki proteinler sonrasında PVDF membrana aktarıldı. Sonrasında süt tozu ile 1 saat oda ısısında eksozom belirteci olan TSG101 (1:1000) ile 4 derecede gece boyunca inkübe edildi. Ertesi gün uygun ikincil antikor muamelesi sonrasında görüntüleme işlemi yapıldı.



Şekilde görüldüğü üzere immünpresipitasyon sonrasında eksozom belirteci olan TSG 101 çalışılan 3 hastada da görüntülendi. Eksozom validasyonu yapıldıktan sonra eksozomlardan mikroRNA izolasyonu yapıldı.

3.8. Eksozomlardan mikroRNA izolasyonu

Eksozom içerisinde konsantre olan mikroRNA'lar RNA izolasyon yöntemi ile izole edildi ve yine elde edilen RNA'lar -80°C'de muhafaza edildi.

Dokular çalışılacağı zaman örnekler homojenize edildi ve total RNA izole edildi. Tüm RNA örnekleri belli konsantrasyonda eşitlendi. cDNA Reverse Trankriptaz kiti ile cDNA sentezi yapıldı. Real Time PCR yöntemiyle mikro RNA 1, 133a, 206, 202-3p genlerinin ekspresyon seviyeleri analiz edildi.

MikroRNA'dan cDNA sentezi

miRNA first strand kit kullanılarak önerilen protokole göre mikroRNA'lar cDNA'ya çevrildi, kitin içerisinde bütün komponentler mevcuttu. Poliadenilasyon reaksiyonu ile poly-(A) eklenmesi aşamasından sonra, universal primerler kullanılarak revers-transkripsiyon gerçekleştirildi. Karışımlar hazırlanıp, 37°C'de 2 saat inkübe edildikten sonra “first strand” sentezlenmiş olup, bir sonraki aşama için hazır hale geldi.

Kantitatif Real-time PCR:

Elde edilen cDNA'lar Real-time PCR yöntemiyle kantitatif olarak incelendi. Ekspresyon düzeyi ölçülecek olan 4 mikroRNA için uygun primerler sentezlettiler. Real-time PCR reaksiyonunda SYBR Green qPCR Master Mix kiti kullanıldı. 2X RT² SYBR® Green qPCR Master Mix, kitin önerdiği miktarda “first strand” reaksiyon numunesi ile karıştırılıp, her kuyucuğa 25µl final volüm olacak şekilde ddH₂O ile tamamlandı. Real-time PCR (Biorad CFX Connect) cihazında aşağıdaki sıcaklık profillerine göre reaksiyon gerçekleştirildi: 95°C 2 dakika, 40 döngü; 95°C, 15 saniye; 60°C 20 saniye ve 72°C 30 saniye. Normalizasyon için housekeeping gen olarak değerlendirilen hsa-U6 ekspresyon seviyelerine bakıldı. Farklı eksprese olan genlerin oranı $\Delta\Delta C_t$ metoduna göre hesaplandı (RT-PCR yöntemi analizlerinde ΔC_t değerleri istatistiksel analizlerde kullanılmaktadır; $\Delta C_t = C_{t\text{ hedef gen (miRNA)}} - C_{t\text{ referans gen (U6)}}$) [105]. Oluşan ürünün spesifitesini kontrol için melting curve analizi yapıldı. Güvenilirlik açısından deneyler her örnek için üç defa tekrarlandı.

3.9. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümleri

24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri, Custo Med-Custo Screen marka cihaz ve ilgili “custo” yazılımı ve GE-Tonoport V marka cihaz ve GE Cardiosoft yazılımı ile yapıldı. En az 22 saatlik ölçümler geçerli sayıldı, daha az süren ölçümler tekrarlandı.

3.10. Ekokardiyografik Değerlendirme

3.10.1. Konvansiyonel değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastalar, Philips Affiniti 70 (PHILIPS Ultrasound) ultrason cihazı ve S5-1 2,4 MHz 2B kardiyak prob ile sol lateral dekübitus pozisyonunda, Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyet'i kılavuzlarınca belirlenen şekilde ekokardiyografik olarak değerlendirildi [106]. Tüm ekokardiyografik değerlendirmeler aynı operatör tarafından tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Hastalar 3 kanallı EKG ile monitörize edildikten sonra, uygun kazanç ayarları yapılarak, parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki, dört ve üç boşluk pencerelerden 3 kardiyak siklusa ekokardiyografik görüntüler kaydedildi.

Aort kapak anatomisi parasternal uzun ve kısa aks görüntülerde yakınlaştırılmış modda değerlendirildi.

Kalp boşluklarının ve duvar kalınlıklarının ölçümünde, mitral ve triküspit annüler düzlem sistolik yer değiştirmenin (MAPSE ve TAPSE) ölçümünde 2B eko ve M-moddan yararlanıldı. Parasternal uzun aks ve apikal pencerelerde ölçümler alındı. Devereux formülü kullanılarak sol ventrikül kütlesi hesaplandı ve vücut yüzey alanına oranlanarak sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) bulundu. Parasternal uzun aks pencerede, yakınlaştırma modunda, mid-sistolde içten-içe sol ventrikül çıkım yolu ölçüldü.

Kapak fonksiyonları renkli doppler, pulsed wave (PW) ve continuous wave (CW) doppler görüntülemeleri ile değerlendirildi. Apikal beş boşluk pencereden, örnek hacim aort kapağın ventrikül yüzünden SVÇY'a iletılarak PW doppler ile SVÇY velositesi hesaplandı. Apikal, suprasternal veya sağ parasternal pencerelerde örnek hacmi kan akım yönüne paralel olacak şekilde hizalanarak CW doppler ile aort darlığı jet velositesi ölçüldü, en yüksek velosite tespit edildi. Üç atımda ölçüm tekrarlanarak ortalama değer alındı. Atriyal fibrilasyon gibi düzensiz ritimlerde daha fazla atımın ortalaması kullanıldı. CW doppler ile tespit edilen velositeden yola çıkılarak modifiye Bernoulli denklemiyle aortik maksimum ve ortalama gradiyentler hesaplandı. Devamlılık denklemi ile efektif aort kapak alanı hesaplandı. Triküspit yetmezlik akımı üzerinde CW Doppler ile ölçülen pik hızdan (V_{max}) yola çıkılarak yine modifiye Bernoulli denklemiyle sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) hesaplandı.

Apikal dört boşluk pencereden, diyastolde mitral yaprakçık uçlarının 1 cm proksimaline örnek hacim konularak PW doppler ile transmitral akım değişkenleri (E dalgası, A dalgası, E/A ve Deselerasyon zamanı) ölçüldü. Kazanç ayarı yapıldıktan sonra, doku doppler ile mitral annulusun septal ve lateral duvarla birleştiği bölgelerden septal ve lateral sistolik (S') ve diyastolik velositeler (E' ve A') ölçüldü. Apikal dört boşluk ve iki boşluk pencerelerden "Biplan alan-uzunluk metodu" ile sol atriyal volüm hesaplandı, vücut yüzey alanına oranlanarak sol atriyal volüm indeksi (LAVI) bulundu. Ölçümler diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanıldı.

Modifiye Simpson metodu ile apikal dört ve iki boşluk pencereden ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

3.10.2. İki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül benek takip strain analizi

Global Longitudinal Strain (GLS), 2B ekokardiyografi ile benek takip yöntemi aracılığı ile ölçüldü. 60-80 Hz frekansında, apikal iki, üç ve dört boşluk görüntüler, ardışık üç kardiyak siklusa kaydedildi. Artefaktlardan kaçınıldı ve doğru strain ölçümü için optimal görüntüler elde edilmeye çalışıldı. Kaydedilmiş olan görüntüler, benek-takip sistemine dayalı strain analizi yapan bir yazılım olan QLAB ile offline olarak değerlendirildi. Görüntüler arası kalp hızı farkının %10'dan az olmasına dikkat edildi.

Değerlendirme, QLAB yazılımı içinde bulunan semi-otomatik kardiyak hareket kuantifikasyon (aCMQ) sistemi aracılığı ile yapıldı. Apikal 3 boşluk görüntüde, mitral kapak leaflet insersiyon bölgesi, SVÇY ve apeks kan-doku sınırı referans noktalarla işaretlendikten sonra R-AVC (R dalgasından aort kapak kapanma zamanına kadar geçen süre) sistem tarafından otomatik olarak hesaplandı. İki boşluk ve dört boşluk apikal görüntülerde de sağ ve sol mitral kapak leaflet insersiyonu ve apeks kan-doku sınırı referans noktalarla işaretlendi. Endokard ve epikard sınırları otomatik olarak çizildi, çizilemeyen durumlarda gözlemci tarafından gerekli düzeltmeler yapıldı. Apikal dört boşluk görüntülerden inferoseptal ve lateral duvar, üç boşluk görüntülerden posterior ve anteroseptal duvar, iki boşluk görüntülerden inferior ve anterior duvar değerlendirilecek şekilde görüntüler sağ ve sol yarımlara bölündü. Daha sonra her bir yarım, eşit uzunlukta üç segmente ayrıldı. Böylece her bir sol ventrikül apikal pencere görüntüsü, biri apikal segment olmak üzere 7 segmente ayrılmış oldu. Her bir segment için yaklaşık 100 benek takip edildi. aCMQ ile segmentlere ayrılmış ilgilenilen alanların (ROI [region of interest]) strain analizi yapıldı. Strain analizi epikard, orta katman ve endokard boyunca, miyokardın her 3 katmanda da gerçekleştirildi. Longitudinal strain analizinde “Çizgi Uzunluğu-Length of Line” yöntemi kullanıldı. Bu formüle göre:

$$LS = \frac{(SS \text{ kontür uzunluğu} - DS \text{ kontür uzunluğu})}{(DS \text{ kontür uzunluğu})}$$

LS: her apikal görüntüdeki longitudinal strain, SS: Sistol sonu, DS: Diyastol sonu

Strain analizinde R-AVC arasında ölçülen Pik Sistolik Strain kullanıldı. Her üç apikal pencereden elde edilen segmenter strain analizlerinin birleştirilmesi ile, tüm sol

ventrikülün bölgesel strain davranışının hızlıca değerlendirilmesinde kullanılan 17-segmentli parametrik bir diyagram olan “bulls-eye” görüntüsü elde edildi. Global longitudinal strain (GLS) ise 17 segmentten elde edilen pik sistolik strain değerlerinin ortalaması alınarak elde edildi.

3.11. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 27 ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma ve median cinsinden sunuldu. Oranlar yüzde (%) cinsinden gösterildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kantitatif ölçümlerin birbiriyle ilişkisi Spearman Korelasyon Katsayısı ile gösterildi. İki bağımsız grubun kıyasında Mann-Whitney, ikiden fazla bağımsız grubun kıyasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Aynı şekilde grup içinde işlem öncesi, taburculuk ve üçüncü ay ortalamalarını kıyaslarken Friedman testi kullanıldı. Kategorik özelliklerin (yükselen-azalan gruplar) birbirlerine göre dağılımlarını analiz ederken Ki-Kare testi veya Fisher testinden yararlanıldı. Azaldı-azalmadı şeklindeki NYHA fonksiyonel sınıflamayı bağımlı değişken olarak ele aldığımızda, sonucu etkileyeceğini düşündüğümüz özellikleri birarada değerlendirebilmek için Binary Lojistik Regresyon Analizi (Backward Stepwise LR Eliminasyon yöntemi ile) kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, merkezimizde 21/09/2018-10/07/2020 tarihleri arasında TAVI yapılan ve taburcu olan 45 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 53 ila 90 (ortalama yaş 74,69) arasında değişmekteydi, 22'si (%48,9) kadındı. Ortalama VKİ 28,52 kg/m² idi. 36 hastada (%80) önceden tanıli hipertansiyon vardı. 14 hastanın (%31,1) tip 2 diyabeti vardı. 18 hasta (%18) dislipidemikti. 22 hastanın (%48,9) bilinen koroner arter hastalığı öyküsü vardı; bunlardan 15'ine (%68,2) stent takılmış, 4'ü (%18,2) koroner arter bypass greft operasyonu geçirmişti. 3 hastanın (%6,7) periferik arter hastalığı vardı. 14 hasta (%31,1) kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takipliydi, bunların 2'si (%4,44) kronik renal replasman tedavisi alıyordu. 13 hastanın (%28,9) atriyal fibrilasyonu vardı, 5 hasta (%11,1) serebrovasküler olay (SVO) geçirmişti. 7 hastanın (%15,6) kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü vardı. Sigara kullanım öyküsü olan 22 (%62,2) hastanın 5'i (%22,7) halen sigara kullanıcısı idi. Hastaların hiçbirisi önceden kapak operasyonu geçirmemişti.

İşlemle ilgili risk, kırılabilirlik ve komorbidite skorlama sistemleri değerlendirildiğinde, hastaların ortalama EuroScore II risk skorları 4,67 (±4,44), STS (Society of Thoracic Surgeons) risk skorları 4,03 (±3,77) idi. Ortalama Katz Kırılabilirlik İndeksi 4,73 (±1,87) iken, Charlson Komorbidite İndeksi 5,11 (±1,92) olarak bulundu.

Hastaların başvuru anındaki semptomları sıralandığında; dispne (30 hasta, %66,7) en sık semptomken, 7 hasta (%15,6) anginal yakınmalarla, 4 hasta (%8,9) senkop ile başvurmuştu. 4 hastanın (%8,9) ise herhangi bir semptomu yoktu.

Başvuru anındaki fonksiyonel kapasiteleri sorgulandığında hastaların 14'ü (%31,1) NYHA I, 15'i (%33,3) NYHA II, 13'ü (%28,9) NYHA III ve 4'ü (%6,7) NYHA IV idi.

İşlem öncesi ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde, 16 hastanın (%35,6) kan basıncı “optimal”, 11 hastanın (%24,4) “normal”, 9 hastanın (%20) “yüksek normal”,

9 hastanın (%20) “izole sistolik-Evre 1 hipertansiyon” olarak saptandı. “Yüksek normal” olarak saptanan hastaların ikisinin önceden bilinen hipertansiyonu yoktu. Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1’deki gibidir.

Tablo 4.1. Başvuru anında hastaların bazal tanımlayıcı özellikleri

Tanımlayıcı Özellikler	Değerler [median; ortalama (±standart sapma) veya sayı (%)]		
Yaş (yıl)	75; 74,69 (±8,339)		
Kadın cinsiyet	22 (48,9)		
VKİ (kg/m²)	27,18; 28,52 (±5,793)		
Hipertansiyon	36 (80)		
Hipertansiyon evreleme	Optimal	16 (35,6)	
	Normal	11 (24,4)	
	Yüksek normal	9 (20)	
	Izole sistolik-Evre 1	9 (20)	
Diyabet	14 (31,1)		
Dislipidemi	18 (40)		
Koroner arter hastalığı	22 (48,9)	Stent	15 (68,2)
		Koroner by-pass	4 (18,2)
Periferik arter hastalığı	3 (6,7)		
Kronik böbrek yetmezliği	14 (31,1)		
Diyaliz	2 (4,44)		
Atriyal fibrilasyon	13 (28,9)		
Serebrovasküler olay öyküsü	5 (11,1)		
KOAH	7 (15,6)		
Sigara	22 (62,2)	Bırakmış	17 (77,3)
		Halen	5 (22,7)
EuroScore II	3,16; 4,67 (±4,44)		
STS Score	2,728; 4,03 (±3,77)		
Katz Frailty Index	6; 4,73(±1,87)		
Charlson Comorbidity Score	5; 5,11 (±1,92)		
NYHA	I	14 (31,1)	
	II	15 (33,3)	

Tablo 4.1.(devam) Başvuru anında hastaların bazal tanımlayıcı özellikleri

NYHA	III	13 (28,9)
	IV	3 (6,7)
Aort Darlığı Tipi	Normal akım yüksek gradiyent	36 (80)
	Düşük akım düşük gradiyent	8 (17,8)
	Paradoksik normal akım düşük gradiyent	1 (2,2)

VKI: Vücut kitle indeksi

Hastaların tamamında kalsifik dejeneratif aort darlığı mevcuttu, alt tipleri araştırıldığında 36 hastada (%80) normal akım yüksek gradiyent; 8 hastada (%17,8) düşük akım düşük gradiyent ve 1 hastada (%2,2) paradoksik düşük akım düşük gradiyent aort darlığı mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın başvuru ve taburculuk anındaki laboratuvar, ekokardiyografik ve ambulatuvar kan basıncı değerleri tablolarda (Tablo 4.2-4) özetlenmiştir.

Hastaların işlem öncesine göre, serum kreatinin, ürik asit ve LDL değerleri anlamlı olarak azalırken, GFH ve troponin-I artmıştı. Tam kan sayımında beyaz küre, hemoglobin, hematokrit ve platelet sayımlarının tamamında anlamlı azalma vardı, bu da prosedürel kanamaya bağlandı. Kanama, kan ürünü replasmanı gerektirecek şiddette olmada da değerlerde istatistiksel anlamlı bir düşüş izlendi.

Tablo 4.2. Hastaların başvuru anındaki ve taburculuk anındaki laboratuvar parametreleri

Rutin Biyokimya	İşlem Öncesi (K0) (n=45)	İşlem Sonrası (K1) (n=45)	P değeri
	Median; Ortalama (±standart sapma)	Median; Ortalama (±standart sapma)	
Üre (mg/dL)	44; 59,27 (±39,88)	47; 57,76 (±32,52)	NS
BUN (mg/dL)	20,56; 27,69 (±18,63)	21,96; 27,15 (±15,27)	NS
Kreatinin (mg/dL)	1,01; 1,23 (±0,70)	0,90; 1,12 (±0,55)	$p=0,015$
GFH	65; 61,73 (±24,96)	66,89; 65,32 (±23,84)	$p=0,024$

Tablo 4.2. (devam) Hastaların başvuru anındaki ve taburculuk anındaki laboratuvar parametreleri

Ürik asit (mg/dL)	6,6; 6,60 ($\pm 1,90$)	5,80; 5,77 ($\pm 1,84$)	$p=0,004$
BNP (mg/dL)	341,5; 779,73 ($\pm 995,05$)	342,60; 664,67 ($\pm 871,00$)	NS
BK ($\times 10^3/\text{ml}$)	6,9; 7,05 ($\pm 2,17$)	8,40; 8,61 ($\pm 2,08$)	$p<0,001$
Hb (g/dL)	11,83; 11,69 ($\pm 1,94$)	10,39; 10,30 ($\pm 1,52$)	$p<0,001$
Hematokrit (%)	36,74; 36,02 ($\pm 5,56$)	31,63; 31,66 ($\pm 4,17$)	$p<0,001$
Platelet ($\times 10^3/\text{ml}$)	209; 200,78 ($\pm 72,00$)	132; 132,07 ($\pm 56,92$)	$p<0,001$
Peak CK-MB (IU/L)	1,5; 1,62 ($\pm 0,91$)	1,10; 2,08 ($\pm 3,14$)	NS
Peak troponin-I (ng/ml)	17,8; 188,59 ($\pm 671,57$)	265; 572,65 ($\pm 1015,23$)	$p<0,001$
LDL-kolesterol (mg/dl)	112; 111,74 ($\pm 30,95$)	96; 100,07 ($\pm 31,52$)	$p<0,001$

BUN: Kan üre nitrojeni, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, BK: Beyaz küre sayımı, Hb: Hemogloblin, CK-MB: Kreatinin kinaz-miyokardiyal bant, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Sol atriyal ve ventriküler çaplar arasında, sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi (SoVDSVI: 75,12 ($\pm 29,16$) vs 72,60 ($\pm 26,88$), $p=NS$) ve atım hacmi indeksi (SVI: 39,24 ($\pm 12,84$) vs 38,20 ($\pm 14,55$), $p=NS$) de dahil olmak üzere hacimler arasında anlamlı farklılık izlenmedi. TAVI sonrası ortalama aortik basınç (Aort Pmean) 43,18 ($\pm 15,23$)’ten 11,22 ($\pm 7,28$) mmHg’ye düşerken ($p<0,001$), aort kapak alan indeksi (AKAi) 0,41 ($\pm 0,13$)’ten 1,03 ($\pm 0,26$) cm^2/m^2 ’ye yükseldi ($p<0,001$). Basınç yükünün mekanik olarak ortadan kaldırılması ile *Tei Index* olarak da bilinen miyokardiyal performans indeksi, istatistiksel olarak anlamlı olarak 0,28 ($\pm 0,21$)’den 0,41 ($\pm 0,31$)’e yükseldi ($p=0,003$); istatistiksel olarak anlamlı olmasa da lateral duvar S’ artarken (6,57 ($\pm 1,82$) vs 7,44 ($\pm 1,97$); $p=0,007$), ortalama E/e’ düştü (20,55 ($\pm 8,27$) vs 19,42 ($\pm 7,66$) $p=NS$). Simpson metodu ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu (53,28 ($\pm 12,31$) vs 53,83 ($\pm 11,62$); $p=ns$) ve GLS’de (-13,78 ($\pm 3,52$) vs -14,02 ($\pm 3,97$); $p=NS$) anlamlı değişiklik izlenmedi.

Tablo 4.3. Hastaların İşlem Öncesi ve Taburculuk Anındaki Standart 2-Boyutlu, Doppler ve Strain Ekokardiyografik Parametreleri

Rutin ekokardiyografik ölçümler	İşlem Öncesi (K0) (n=45)	Taburculuk (K1) (n=45)	p değeri (K1-K0)
	Median; Ortalama (±standart sapma)	Median; Ortalama (±standart sapma)	
SoVDSÇ (cm)	5,19; 5,23 (±1,02)	5,25; 5,36 (±0,88)	NS
SoVSSÇ (cm)	3,0; 3,15 (±0,92)	2,86; 3,02 (±0,85)	NS
IVS (cm)	1,1; 1,13 (±0,20)	1,04; 1,1 (±0,20)	NS
PD (cm)	1,02; 1,03 (±0,23)	1,05; 1,07 (±0,13)	NS
AA (cm)	3,5; 3,56 (±0,43)	3,39; 3,43 (±0,55)	NS
SoVÇY (cm)	2,0; 2,03 (±0,26)	1,9; 1,91 (±0,25)	p=0,001
Sinüs Valsalva (cm)	3,11; 3,12 (±0,37)	NA	NA
AK (cm)	2,0; 2,03 (±0,32)	NA	NA
Aort Vmax (cm/s)	418; 414,56 (±68,15)	194; 216,10 (±66,34)	p<0,001
Aort Pmax (mmHg)	70; 70,58 (±22,32)	15; 20,38 (±14,12)	p<0,001
Aort Pmean (mmHg)	42; 43,18 (±15,23)	8; 11,22 (±7,28)	p<0,001
AKA (cm ²)	0,7; 0,74 (±0,22)	1,81; 1,85 (±0,49)	p<0,001
AKAI (cm ² /m ²)	0,39; 0,41 (±0,13)	1,0; 1,03 (±0,26)	p<0,001
Konvansiyonel Doppler Ölçümleri			
MKA E (cm/s)	101; 103,36 (±38,36)	103; 107,33 (±38,42)	NS
MKA EDZ (ms)	158; 185,42 (±117,44)	155; 160,56 (±66,37)	NS
SoV MPI	0,28; 0,28 (±0,21)	0,36; 0,41 (±0,31)	p=0,003
Doku Doppler Ölçümleri			
Septal duvar E' (cm/s)	19,1; 20,67 (±9,09)	5,13; 5,50 (±1,94)	NS
Septal E/E'	21,7; 22,21 (±9,39)	19,1; 20,67 (±9,09)	NS
Lateral duvar S' (cm/s)	6,48; 6,57 (±1,82)	7,25; 7,44 (±1,97)	p=0,007
Lateral duvar E' (cm/s)	15,7; 17,84 (±8,76)	6,19; 6,62 (±2,25)	NS
Lateral E/E'	16,49; 18,00 (±8,41)	15,7; 17,84 (±8,76)	NS
Ortalama E/E'	18,95; 20,55 (±8,27)	18,4; 19,42 (±7,66)	NS
Fonksiyonel Parametreler			
SoV kitle (g)	209; 217,36 (±72,76)	212; 217,76 (±78,04)	NS
SoVKI (g/m ²)	119; 120,51 (±38,67)	115; 120,42 (±40,18)	NS
SoVDSVI (cm/m ²)	67,76; 75,12 (±29,16)	70,95; 72,60 (±26,88)	NS
SoAVI (cm/m ²)	53,68; 56,69 (±16,95)	49,09; 53,84 (±15,49)	NS
FK (%)	42,4; 40,89 (±11,78)	44,2; 44,48 (±10,75)	NS

Tablo 4.3.(devam) Hastaların İşlem Öncesi ve Taburculuk Anındaki Standart 2-Boyutlu, Doppler ve Strain Ekokardiyografik Parametreleri

<i>SoV Ejeksiyon fraksiyonu (%)</i>	56,4; 53,28 ($\pm 12,31$)	55,6; 53,83 ($\pm 11,62$)	NS
<i>Atım hacmi indeksi (mL/m²)</i>	37,71; 39,24 ($\pm 12,84$)	36,33; 38,20 ($\pm 14,55$)	NS
<i>Kardiyak debi (L/dk)</i>	4,96; 5,00 ($\pm 1,46$)	5,12; 5,33 ($\pm 1,84$)	NS
Strain Parametreleri			
<i>Strain EF (%)</i>	48,7; 50,07 ($\pm 11,78$)	51,8; 50,81 ($\pm 9,72$)	NS
<i>Global Longitudunal Strain (%)</i>	-13,7; -13,78 ($\pm 3,52$)	-13,9; -14,02 ($\pm 3,97$)	NS

SoVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SoVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PD: Posterior duvar kalınlığı, SoA: Sol atriyum çapı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, AA: Asendan aort, SoVÇY: Sol ventrikül çıkım yolu, AK: Aort kökü, AKA: Aort kapak alanı, AKAİ: Aort kapak alan indeksi, MKA: Mitral kapak akımı, E: Erken faz, A: Geç faz, EDZ: E dalgası deselerasyon zamanı, SoV MPI: Sol Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi, E/A: Erken hızlı dolun akımının peak velositesinin atriyal kontraksiyondaki peak akım velositesine oranı, E': Erken diyastolik mitral annulus velositesi, A': Geç diyastolik mitral annulus velositesi, S': Sol ventrikül peak sistolik annular velositesi, SoV: Sol ventrikül, SoVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, SoAVI: Sol atriyal volüm indeksi, SoVDSVI: Sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi, FK: Fraksiyonel kısalma

Tablo 4.4'te hastaların işlem öncesi ve taburculuk zamanında ölçülen 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri gösterilmiştir. Her iki zaman noktasında ölçülen kan basınçları arasında anlamlı farklılık izlenmezken, ortalama diyastolik kan basıncı (DKB) 70,65 ($\pm 8,68$) mmHg'den 66,68 ($\pm 8,77$) mmHg'ye; ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) ise 88,37 ($\pm 10,57$) mmHg'den 85,82 ($\pm 9,92$) mmHg'ye düştü ancak bu değişimler anlamlı değildi ($p = NS$). MAP düşüşü ile paralel olarak, ortalama kalp hızları TAVI sonrası anlamlı olarak artmıştı (72,4 ($\pm 10,97$)/dk vs 78,31 ($\pm 8,85$)/dk, $p=0,001$).

Tablo 4.4. Hastaların İşlem Öncesi 24 Saatlik Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçüm Parametreleri

		İşlem öncesi (K0)	Taburculuk (K1)	<i>p</i> değeri (K1-K0)
		Median; ortalama (±standart deviasyon)	Median; ortalama (±standart deviasyon)	
Ortalama SKB (mmHg)		126,2; 124,68 (±17,06)	124,8; 125,27 (±15,88)	NS
Ortalama DKB (mmHg)		71,20; 70,65 (±8,68)	66; 66,68 (±8,77)	NS
MAB (mmHg)		89,8; 88,37 (±10,57)	86; 85,82 (±9,92)	NS
Nabız sayısı(/dk)		72; 72,4 (±10,97)	79,1; 78,31 (±8,85)	<i>p=0,001</i>
Gündüz Ortalama SKB (mmHg)		128,10; 125,68 (±17,48)	126,30; 126,33 (±16,22)	NS
Gece Ortalama SKB (mmHg)		124,10; 122,47 (±17,87)	120,50; 122,07 (±17,27)	NS
Gündüz Ortalama DKB (mmHg)		72,7; 71,59 (±9,09)	68; 67,52 (±8,95)	NS
Gece Ortalama DKB (mmHg)		71; 68,28 (9,64)	62,7; 64,28 (±9,95)	NS
Gündüz-Gece SKB Farkı(mmHg)		-2,20; -2,56 (±6,81)	-2,7; -3,25 (±8,15)	NS
Gündüz-Gece DKB Farkı (mmHg)		-6,0; -4,60 (±9,04)	-4,6; -4,75 (±9,02)	NS

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, MAB: Ortalama arteriyel basınç

12 (%26,67) hastaya Medtronic CoreValve Evolut R Self-Expandable, 33 (%73,33) hastaya Abbott Portico Self-Expandable biyoprotez aort kapak implante edildi. Hastaların ortalama hastane yatış süresi 8,4 gün (en az 3, en çok 28 gün), ortalama koroner yoğun bakım yatış süresi 6,5 gün (en az 2, en çok 26 gün) idi. Hastane yatışı esnasında meydana gelen major advers kardiyak ve serebrovasküler olaylar (MACCE): dekompanse kalp yetmezliği, serebrovasküler olay, geçici kalp pili ihtiyacı, majör kanama, akut böbrek yetersizliği olarak tanımlandı. 26 hastada (%58) hastane içi MACCE gelişirken, bunların 22'sinin (%85) Abbott Portico TAVI kapak implante edilen grupta olduğu görüldü. Geçici kalp pili ihtiyacı olan 18 (%40) hastanın 12'sine (%67) Portico kapak implante edilmişti. Bu 12 hastanın 9'una kalıcı kalp pili takılması gerekti. Majör kanama komplikasyonu görülen 13 (%29) hastanın 12'si

Portico kapak grubundaydı. Hastaların kullanılan kapak cinsine ve gelişen komplikasyonlara göre dağılımı **Tablo 4.5**'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Prosedürel Özellikler

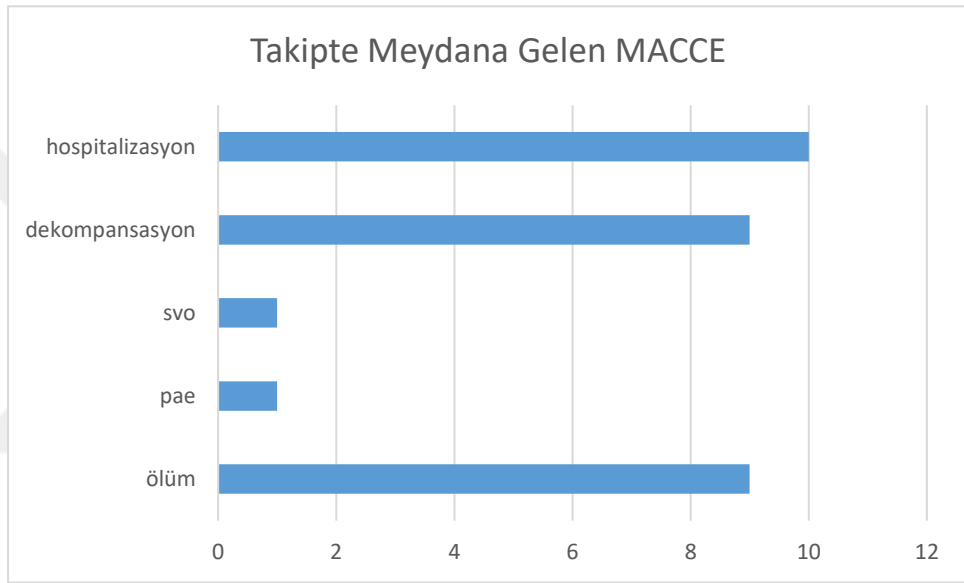
	Medtronic CoreValve Evolut R	Abbott Portico	p
Periprosedürel [hasta sayısı (%)] veya median; ortalama (±standart sapma)			
Kullanılan Kapak Cinsi	12 (%26,67)	33 (%73,33)	
Kullanılan Kapak Boyutu (mm)	29; 30,583 (±3,203)	27; 26,697 (±2,242)	
Postprosedürel [hasta sayısı (%)] veya median; ortalama (±standart sapma)			
Hastane içi Majör Advers Olay	6 (13,3)	22 (48,89)	NS
Geçici kalp pili	6 (13,33)	12 (26,67)	NS
Kalıcı kalp pili ihtiyacı	1 (2,22)	9 (20)	NS
Kanama	2 (4,44)	11 (24,44)	NS
Dekompansasyon	0 (0)	4 (8,88)	NS
Kontrast nefropatisi	1 (2,22)	3 (6,66)	NS
Serebrovasküler olay	0 (0)	3 (6,66)	NS
Hastane Yatış Süresi (gün)	5,5; 7,75 (±7,10)	8; 8,64 (±4,00)	<i>p<0,001</i>
Yoğun Bakım Yatış süresi (gün)	3; 6,25 (±6,74)	7; 6,61 (±4,52)	<i>p<0,001</i>

Taburculuk gününde hastaların NYHA fonksiyonel sınıfı yeniden değerlendirildi (Tablo 4.6). 27 hasta (%60) NYHA I, 12 hasta (%26,7) NYHA II, 4 hasta (%8,9) NYHA III ve 2 hasta (%4,4) NYHA IV idi. Genel olarak tüm hasta grubunda fonksiyonel sınıf iyileşmişti.

Tablo 4.6. Hastaların taburculuk anındaki fonksiyonel sınıfları, n (%)

NYHA taburculuk	I	27 (60)
	II	12 (26,7)
	III	4 (8,9)
	IV	2 (4,4)

Hastaların taburcu edilmelerinden, 3. ay kontrollerine kadar geçen süre zarfı içinde meydana gelen MACCE: dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle ve tüm nedenlerle hastaneye yatış, periferik arteriyel emboli, serebrovasküler olay, akut böbrek yetmezliği ve tüm sebeplerden ölüm olarak tanımlandı. 16 (%35,6) hastada takip esnasında herhangi bir veya daha fazla MACCE meydana geldi. 9 hasta (%20) 3. ay kontrolüne gelemeden öldü. 10 hasta (%22,2) hospitalize edildi, 9 hasta (%20) dekompanse kalp yetmezliği semptomları ile başvurdu, 1 (%2,2) hasta periferik arteriyel emboli ve yine 1 hasta serebrovasküler olay geçirdi. Hastaların hiçbirinde 3 aylık takipte akut böbrek yetmezliği izlenmedi.



Şekil 4.1. 3 aylık takipte MACCE dağılımı

3 aylık takip süresi sonunda ölen 9 hastanın 3'ü bu süreçte dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hospitalize edildi 1'i serebrovasküler olay geçirdi. 9 hasta ise şehirdışında olmaları ve Covid-19 pandemisi sebepleri ile kontrole gelmediler. 3. ayda ulaşılabilen 27 hastanın her 3 zamansal noktada da (işlem öncesi, taburculuk anı ve 3. ay) eksozomlarında miR-206 tespit edilebildi. Bu hastaların işlem öncesi, taburculuk anı ve 3. aydaki laboratuvar, ekokardiyografik ve AKBM değerleri, tablolarda özetlenmiştir (Tablo 4.7-9).

3 aylık takip boyunca kreatinin değerleri stabil seyrederken, troponin-I değerleri prosedür sonrasında önce artarken, 3. ayda azalarak normal seviyeye geriledi ($282,85 \pm 86,23$ vs $644,73 \pm 1270,78$ vs $32,83 \pm 68,44$ ng/ml; $p_{2-1} < 0,001$; $p_{2-0} = 0,029$. BNP değeri takip süresince giderek azaldı ancak istatistiksel anlamlılık yoktu ($690,51$

$\pm 739,96$ vs $556,19 \pm 666,75$ vs $462,27 \pm 568,78$ mg/dL; $p=NS$). İşlem sonrası azalan hemoglobin, hematokrit ve platelet değerleri, 3. ayda yeniden işlem öncesi değerlere döndü (Hb: $11,641 \pm 2,01$ vs $10,42 \pm 1,66$ vs $11,65 \pm 1,94$; $p_{1-0}=0,002$; $p_{2-1}=0,001$. Hct: $35,53 \pm 5,52$ vs $31,77 \pm 4,474$ vs $35,77 \pm 5,39$; $p_{1-0}=0,006$; $p_{2-1}=0,001$. Plt: $245,37 \pm 75,04$ vs $143,96 \pm 61,06$ vs $207,41 \pm 68,98$; $p_{2-1}<0,001$; $p_{2-0}<0,001$).

Belirtilen zaman noktalarındaki ekokardiyografik parametreler karşılaştırıldığında, her 3 noktadaki fonksiyonel veya diyastolik parametrelerde anlamlı değişiklik izlenmedi. TAVI sonrası Global Longitudinal Strain (GLS)'de hafif bir iyileşme varken ($-13,203 \pm 3,014$ vs $-14,240 \pm 4,116$; $p=NS$), bu iyileşme 3 aylık takipte daha da belirginleşti ($-14,888 \pm 3,339$; $p=NS$), ancak istatistiksel anlamlılık izlenmedi. 3 zaman noktasındaki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri arasında anlamlı değişim izlenmedi ($53,066 \pm 11,516$ vs $53,574 \pm 10,71$ vs $53,867 \pm 9,466$; $p=NS$). Beklendiği üzere, sol ventrikül kitle indeksi takip boyunca giderek düştü ($116,703 \pm 38,017$ vs $115,222 \pm 33,291$ vs $108,629 \pm 29,187$; $p=NS$). Diyastolik parametrelere bakıldığında, E/e' ise takipte anlamlı değişiklik göstermedi ($19,80 \pm 8,32$ vs $18,06 \pm 7,34$ vs $19,16 \pm 7,43$; $p=NS$). Atım hacim indeksi 3 aylık takibin sonunda artış eğilimi gösterirken ($35,81 \pm 9,61$ vs $39,04 \pm 12,407$ mL/m²; $p=NS$), kardiyak debide belirgin artış izlendi ($4,85 \pm 1,30$ vs $7,91 \pm 15,30$ L/min; $p=NS$).

Tablo 4.9'da hastaların AKBM ölçümleri gösterilmiştir. Taburculuk anında stabil kalan ortalama sistolik kan basıncının, 3. ay takibinde anlamlı olarak arttığı görülmektedir ($123,25 \pm 17,52$ vs $123,16 \pm 16,70$ vs $131,72 \pm 13,58$ mmHg; $p_{(2-0)}=0,008$; $p_{(2-1)}=0,001$). Taburculuk anında düşmüş olan ortalama diyastolik kan basıncı (DKB) takipte artmıştır ($69,98 \pm 9,34$ vs $65,42 \pm 8,89$ vs $69,32 \pm 8,58$ mmHg; $p_{(2-1)}=0,013$). Bu bulgularla uyumlu olarak, ortalama arteriyel basınç (MAB) da öncelikle azalmışken takipte anlamlı olarak yükselmiştir ($87,453 \pm 11,11$ vs $84,26 \pm 9,99$ vs $89,81 \pm 8,56$ mmHg; $p_{(2-1)}=0,005$). Gündüz ve gece diyastolik kan basıncındaki düşüş, işlem sonrası erken dönemde aynı kalırken 3. ayda anlamlı olarak artmıştır ($-5,64 \pm 10,45$ vs $-5,37 (\pm 9,07)$ vs $-9,25 (\pm 8,63)$ mmHg; $p_{(1-0)}=NS$; $p_{(2-1)}=0,025$; $p_{(2-0)}=0,055$). Yani önceden DKB'de "dipping" izlenmezken işlem sonrası "dipping" görüldü.

Tablo 4.7. 3. ay kontrolüne gelen hastaların takibi boyunca laboratuvar parametreleri

Ortalama ($\pm$ standart sapma)						
Rutin Biyokimya	İşlem Öncesi (K0) (n=27)	Taburculuk (K1) (n=27)	P _(K1-K0)	3. ay (K2) (n=27)	P _(K2-K0)	P _(K2-K1)
Üre (mg/dL)	57,96 ($\pm$ 41,75)	58,74 ($\pm$ 37,07)	NS	49,81 ($\pm$ 26,68)	NS	NS
BUN (mg/dL)	27,08 ($\pm$ 19,50)	27,68 ($\pm$ 17,42)	NS	23,28 ($\pm$ 12,47)	NS	p=0,018
Kreatinin (mg/dL)	1,23 ($\pm$ 0,57)	1,09 ($\pm$ 0,43)	NS	1,11 ($\pm$ 0,40)	NS	NS
GFH	61,38 ($\pm$ 26,37)	66,22 ($\pm$ 23,51)	NS	63,46 ($\pm$ 22,45)	NS	NS
Ürik asit (mg/dL)	6,71 ($\pm$ 2,02)	6,0 ($\pm$ 1,95)	NS	9,04 ($\pm$ 12,54)	NS	NS
BNP (mg/dL)	690,51 ($\pm$ 739,96)	556,19 ($\pm$ 666,75)	NS	462,27 ($\pm$ 568,78)	NS	NS
BK (x10 ³ /ml)	7,37 ($\pm$ 2,36)	9,39 ($\pm$ 2,15)	p<0,001	6,80 ($\pm$ 1,35)	NS	p<0,001
Hb (g/dL)	11,641 ($\pm$ 2,01)	10,42 ($\pm$ 1,66)	p=0,002	11,65 ($\pm$ 1,94)	NS	p=0,001
Hematokrit (%)	35,53 ($\pm$ 5,52)	31,77 ($\pm$ 4,47)	p=0,006	35,77 ($\pm$ 5,39)	NS	p=0,001
Platelet (x10 ³ /ml)	245,37 ($\pm$ 75,04)	143,96 ($\pm$ 61,06)	p<0,001	207,41 ($\pm$ 68,98)	NS	p<0,001
Peak CK-MB (IU/L)	1,69 ($\pm$ 0,89)	2,40 ($\pm$ 3,95)	NS	1,31 ($\pm$ 2,36)	NS	NS
Peak troponin-I (ng/ml)	282,85 ($\pm$ 859,23)	644,73 ($\pm$ 1270,78)	p=0,002	32,83 ($\pm$ 68,44)	p=0,029	p<0,001
LDL-kolesterol (mg/dl)	112,97 ($\pm$ 28,82)	98,99 ($\pm$ 31,95)	NS	132,08 ($\pm$ 42,86)	NS	p<0,001

BUN: Kan üre nitrojeni, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, BK: Beyaz küre sayımı, Hb: Hemogloblin, CK-MB: Kreatinin kinaz-miyokardiyal bant, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Tablo 4.8. 3. ay kontrolüne gelen hastaların Standart 2-Boyutlu, Doppler ve Strain Ekokardiyografik Parametreleri

Parametreler	Ortalama ($\pm$ standart sapma)				
Rutin ekokardiyografik ölçümler	İşlem Öncesi (K0) (n=27)	Taburculuk (K1) (n=27)	P _(K1-K0)	3. ay (K2) (n=27)	P _(K2-K0)
SoVDSÇ (cm)	5,21 ($\pm$ 1,06)	5,44 ($\pm$ 0,79)	NS	5,44 ($\pm$ 0,81)	NS
SoVSSÇ (cm)	3,32 ($\pm$ 0,92)	3,08 ($\pm$ 0,74)	NS	3,21 ($\pm$ 1,01)	NS
IVS (cm)	1,11 ($\pm$ 0,202)	1,07 ($\pm$ 0,19)	NS	1,04 ($\pm$ 0,17)	NS
PD (cm)	1,01 ($\pm$ 0,28)	1,05 ($\pm$ 0,14)	NS	1,01 ($\pm$ 0,17)	NS
AA (cm)	3,52 ($\pm$ 0,43)	3,33 ($\pm$ 0,61)	NS	3,36 ($\pm$ 0,55)	NS
SoVÇY (cm)	2,01 ($\pm$ 0,26)	1,90 ($\pm$ 0,28)	NS	1,91 ($\pm$ 0,28)	NS
Aort Vmax (cm/s)	408,96 ($\pm$ 68,86)	218,39 ($\pm$ 74,47)	<i>p</i> <0,001	201,15 ($\pm$ 54,54)	<i>p</i> <0,001
Aort Pmax (mmHg)	68,74 ($\pm$ 20,77)	21,22 ($\pm$ 16,18)	<i>p</i> <0,001	17,33 ($\pm$ 9,27)	<i>p</i> <0,001
Aort Pmean (mmHg)	43,814 ($\pm$ 14,05)	11,44 ($\pm$ 8,19)	<i>p</i> <0,001	9,92 ($\pm$ 5,55)	<i>p</i> <0,001
AKA (cm ²)	0,71 ($\pm$ 0,18)	1,84 ($\pm$ 0,47)	<i>p</i> <0,001	1,82 ($\pm$ 0,62)	<i>p</i> <0,001
AKAİ (cm ² /m ²)	0,38 ($\pm$ 0,09)	0,98 ($\pm$ 0,24)	<i>p</i> <0,001	0,98 ($\pm$ 0,31)	<i>p</i> <0,001

Tablo 4.8. (devam) 3. ay kontrolüne gelen hastaların Standart 2-Boyutlu, Doppler ve Strain Ekokardiyografik Parametreleri

Konvansiyonel Doppler Ölçümleri					
MKA E (cm/s)	103,99 (±41,80)	105,12 (±38,73)	NS	109,59 (±40,86)	NS
MKA EDZ (ms)	179,56 (±144,19)	157,56 (±68,04)	NS	169,07 (±65,49)	NS
SoV MPI (<i>Tei Index</i>)	0,27 (±0,23)	0,41 (±0,31)	NS	0,37 (±0,23)	NS
Doku Doppler Ölçümleri					
Septal duvar E' (cm/s)	4,90 (±1,40)	5,77 (±2,07)	NS	5,32 (±1,59)	NS
Septal E/E'	22,20 (±9,62)	19,33 (±7,04)	NS	21,65 (±8,86)	NS
Lateral duvar S' (cm/s)	6,69 (±2,01)	7,73 (±2,20)	<i>p=0,002</i>	7,48 (±1,60)	<i>p=0,005</i>
Lateral duvar E' (cm/s)	6,41 (±7,39)	6,91 (±2,29)	NS	7,07 (±2,16)	NS
Lateral E/E'	17,38 (±8,73)	16,78 (±8,64)	NS	16,54 (±7,39)	NS
Ortalama E/E'	19,80 (±8,32)	18,06 (±7,34)	NS	19,16 (±7,43)	NS
Fonksiyonel Parametreler					
SoV kitle (g)	213,52 (±66,75)	212,63 (±66,08)	NS	207,37 (±57,92)	NS
SoVKİ (g/m ²)	116,70 (±38,02)	115,22 (±33,29)	NS	108,63 (±29,19)	NS
SoVDSVI	73,49 (±23,40)	71,75 (±28,72)	NS	75,89 (±23,19)	NS

Tablo 4.8 (devam). 3. ay kontrolüne gelen hastaların Standart 2-Boyutlu, Doppler ve Strain Ekokardiyografik Parametreleri

SoAVI (cm/m²)	57,90 (±15,93)	53,35 (±13,67)	NS	56,82 (±18,01)	NS
FK (%)	38,06 (±9,21)	43,43 (±10,21)	NS	41,64 (±14,04)	NS
SoV Ejeksiyon fraksiyonu (%)	53,07 (±11,52)	53,57 (±10,72)	NS	53,87 (±9,47)	NS
Atım hacmi indeksi (mL/m²)	35,81 (±9,61)	36,34 (±12,03)	NS	39,04 (±12,41)	NS
Kardiyak debi (L/dk)	4,85 (±1,31)	5,41 (±1,96)	NS	7,91 (±15,30)	NS
Strain Parametreleri					
Strain EF (%)	47,46 (±8,85)	49,34 (±9,44)	NS	49,38 (±9,81)	NS
Global Longitudunal Strain (%)	-13,20 (±3,01)	-14,24 (±4,12)	NS	-14,89 (±3,34)	NS

SoVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SoVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PD: Posterior duvar kalınlığı, SoA: Sol atriyum çapı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, AA: Asendan aort, SoVÇY: Sol ventrikül çıkım yolu, AK: Aort kökü, AKA: Aort kapak alanı, AKAİ: Aort kapak alan indeksi, MKA: Mitral kapak akımı, E: Erken faz, A: Geç faz, EDZ: E dalgası deselerasyon zamanı, SoV MPI: Sol Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi, E/A: Erken hızlı dolum akımının peak velositesinin atriyal kontraksiyondaki peak akım velositesine oranı, E': Erken diyastolik mitral annulus velositesi, A': Geç diyastolik mitral annulus velositesi, S': Sol ventrikül peak sistolik annular velositesi, SoV: Sol ventrikül, SoVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, SoAVI: Sol atriyal volüm indeksi, FK: Fraksiyonel kısalma

Tablo 4.9. Hastaların Takibi Boyunca 24 Saatlik Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçüm Parametreleri

Ortalama ($\pm$ standart deviasyon)						
Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümleri	İşlem Öncesi (K0) (n=27)	Taburculuk (K1) (n=27)	P _(K1-K0)	3. ay (K2) (n=27)	P _(K2-K0)	P _(K2-K1)
Ortalama SKB (mmHg)	123,25 ($\pm$ 17,52)	123,16 ($\pm$ 16,70)	NS	131,72 ($\pm$ 13,58)	p=0,008	p=0,001
Ortalama DKB (mmHg)	69,98 ($\pm$ 9,34)	65,42 ($\pm$ 8,89)	NS	69,32 ($\pm$ 8,58)	NS	p=0,013
Ortalama MAB (mmHg)	87,45 ($\pm$ 11,11)	84,26 ($\pm$ 9,99)	NS	89,81 ($\pm$ 8,56)	NS	p=0,005
Ortalama nabız sayısı(/dk)	72,692 ($\pm$ 9,472)	79,50 ($\pm$ 6,85)	p=0,001	70,13 ($\pm$ 9,19)	NS	p<0,001
Gündüz Ortalama SKB (mmHg)	124,67 ($\pm$ 17,74)	124,81 ($\pm$ 17,58)	NS	134,09 ($\pm$ 14,20)	NS	p=0,004
Gece Ortalama SKB (mmHg)	120,02 ($\pm$ 18,81)	119,25 ($\pm$ 16,33)	NS	126,14 ($\pm$ 13,80)	NS	p=0,038
Gündüz Ortalama DKB (mmHg)	71,22 ($\pm$ 9,81)	66,453 ($\pm$ 9,13)	NS	71,31 ($\pm$ 9,22)	NS	p=0,021
Gece Ortalama DKB (mmHg)	67,20 ($\pm$ 10,64)	62,90 ($\pm$ 10,05)	NS	64,62 ($\pm$ 8,43)	NS	NS
Gündüz-Gece SKB Farkı (mmHg)	-3,82 ($\pm$ 7,40)	-4,22 ($\pm$ 7,79)	NS	-5,84 ($\pm$ 7,02)	NS	NS
Gündüz-Gece DKB Farkı (mmHg)	-5,64 ($\pm$ 10,45)	-5,37 ($\pm$ 9,07)	NS	-9,25 ($\pm$ 8,6)	p=0,055	p=0,025

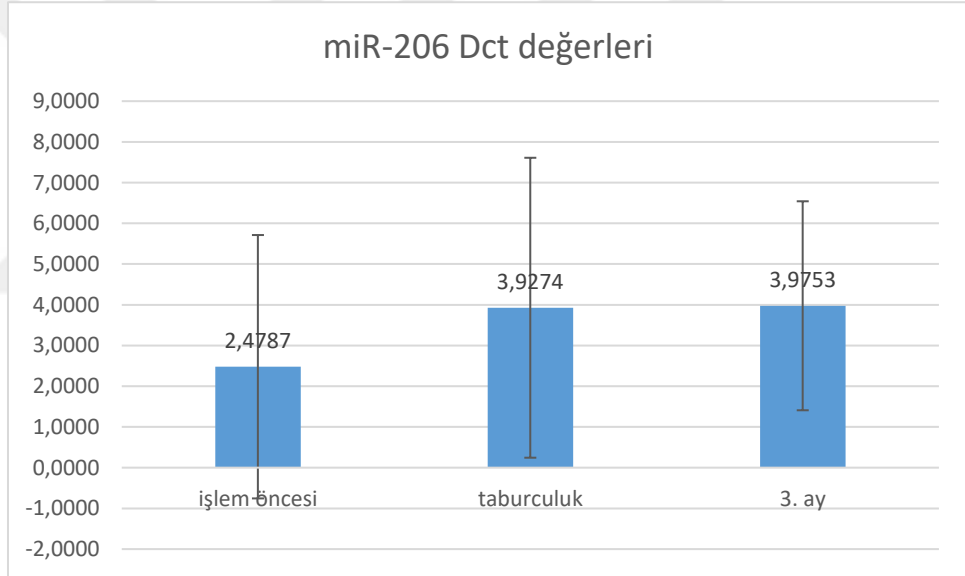
SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, MAB: Ortalama arteriyel basınç

Çalışmada miR-1, miR-133a, miR-202-3p ve miR-206 ekspresyon düzeyleri incelendi. Bu amaçla öncelikle serumdan eksozom izolasyonu yapıldı ardından eksozomdan total RNA izolasyonu gerçekleştirildi ve total RNA'dan miRNA spesifik cDNA dönüşümleri yapıldı. Her miRNA'nın değerini normalize edebilmek amacıyla referans gen olarak U6 snRNA kullanıldı. RT-PCR analizlerinde 1. 2. ve 3. tüpleri elimizde olan 27 hastanın toplam 81 örneği kullanıldı.

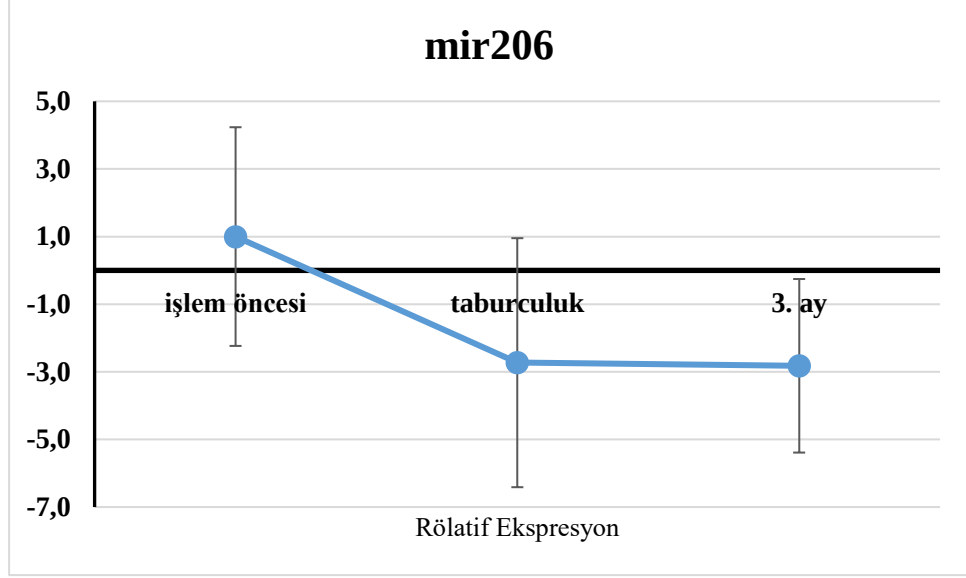
miR-1 ve miR133a için RT-PCR sonucu sadece bazı örneklerde 40 ct üzerinde değerler gözlemlendi, diğer örneklerde sonuç alınamadı. 40 ct üzeri değerler güvenilir olarak kabul edilmediğinden eksozomlarda bu miRNA'ların olmadığı düşünüldü. İzole edilebilen miR202-3p ise değerlendirilmeye alınan hiçbir parametre ile ilişkili

bulunmadı. Klinik ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar yalnızca miR-206 ile elde edildi.

Hastaların belirtilen zaman aralıklarında kandan izole edilen eksozomlarda saptanan mikroRNA-206 ekspresyon seviyelerinin, hsa-U6 ekspresyon seviyelerine göre normalize edilmiş Dct grafiği aşağıdaki gibidir (Şekil 4.2). Dct ne kadar fazla ise ışımaya kadar geçen süre o kadar fazla, yani bakılmak istenen miRNA'nın ekspresyon o kadar az olacağından, Dct değerleri ile miR-206 konsantrasyonu negatif korreledir. Buna göre, tüm hastalar için ortalama miR-206 konsantrasyonu, taburculukta işlem öncesine göre 2,73 kat, 3. ayda ise taburculuğa göre 2,82 kat azalmış, taburculuk ile 3. ay arasında değişmemiştir. Genel olarak bakıldığında üç zaman noktası arasında miR-206 konsantrasyonu arasında anlamlı fark yoktu.



Şekil 4.2a. mikroRNA-206'nın farklı zaman noktalarındaki Dct ortalama ve standart sapmaları



Şekil 4.2b. mikroRNA-206'nın 3 aylık takip sürecindeki rölatif ekspresyonu

Ölçümlerdeki değişiklikler arasında korelasyon analizi yapıldığında, prosedür sonrasında miR-206'daki azalma ile GLS'deki iyileşme arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0.355$; $p = 0.031$). Bununla uyumlu olarak, miR-206'daki azalma ne kadar az olursa, TAVI sonrası mutlak GLS değerinin o kadar yüksek olduğu görüldü ($r = -0.359$; $p = 0.029$). Ek olarak, işlemten hemen sonra görülen miR-206 düşüşü ile, 3. ayda ortalama arteriyel basınç (MAB) artışı ($r = -0.400$; $p = 0.039$) ve diyastolik kan basıncı (DKB) artışı ($r = -0.382$; $p = 0.048$) arasında da negatif korelasyon vardı. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. miR-206 ekspresyonu ile GLS, diyastolik kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı arasındaki Pearson korelasyon analizi. * $p < 0.05$.

Δ_{0-1} miR-206		
	r	p
Δ_{0-1} GLS	-0.355	0.031*
Post-TAVI GLS	-0,359	0.029*
Δ_{0-2} DKB	-0.382	0.048*
Δ_{0-2} MAB	-0.400	0.039*
Δ_{0-2} SKB	-0.350	0.074
Δ_{0-2} LVEF	-0.320	0,876

Tablo 4.10. (devam) miR-206 ekspresyonu ile GLS, diyastolik kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı arasındaki Pearson korelasyon analizi. *p<0.05.

Δ_{0-2} SoVKI	-0,133	0,507
Δ_{0-2} OrtE/e'	0.219	0.272
Δ_{0-2} miR-206		
Δ_{0-1} GLS	-0.426	0.027*
Post-TAVI miR-206		
Δ_{0-2} GLS	-0.380	0.045*

GLS: Global Longitudinal Strain, DKB: diyastolik kan basıncı, MAB: ortalama arteriyel basınç, SKB: sistolik kan basıncı, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SoVKI: sol ventrikül kitle indeksi

TAVI sonrası görülen miR değişiminin 3. ayda GLS'ye etkisinin araştırılması için yapılan Ki-kare testi ile, işlem öncesi ve taburculuktaki miR-206 konsantrasyonunun dinamiği ve taburculuk ve 3. aydaki GLS değişimlerinin ilişkisi değerlendirildi (Tablo 4.11A). Ortaya çıkan dört grubun iki zaman noktasındaki miR-206 değerleri analiz edildi (Tablo 4.11B). Sonuçlar değerlendirildiğinde işlem sonrası miR-206 konsantrasyonu düşen hastalarda GLS iyileşmesinin daha az olduğu görülürken (Grup A), miR-206 konsantrasyonu artan hastaların GLS iyileşmesi daha fazla idi (Grup D) (p= 0.003).

Tablo 4.11A. Ki-kare analizi, Δ_{0-1} miR-206 ve Δ_{2-1} GLS'ye göre hasta grupları (p= 0.003)

Δ_{2-1} GLS			
Δ_{0-1} mir-206		iyileşme yok	iyileşme var
	azalan	n=10 Grup A	n=2 Grup B
	azalmayan	n=4 Grup C	n=11 Grup D

GLS: Global Longitudinal Strain

Tablo 4. 11B. Hasta gruplarının işlem öncesi ve taburculuktaki miR-206 Dct değerleri

Hasta grupları	DCt mir-206		
	Pre-TAVI	Post-TAVI	Δ_{0-1} miR-206
Grup A (n=10)	0,018 $\pm$ 2,18	5,44 $\pm$ 2,59	5,42 $\pm$ 2,18
Grup B (n=2)	0,995 $\pm$ 1,47	6,59 $\pm$ 0,35	5,595 $\pm$ 1,815
Grup C (n=4)	4,33 $\pm$ 1,80	0,497 $\pm$ 4,0	-3,835 $\pm$ 4,66
Grup D (n=11)	4,31 $\pm$ 3,05	3,33 $\pm$ 3,82	-0,98 $\pm$ 4,00

miR-206 değişiminin erken dönemde GLS ve kan basıncına ayrı ayrı etkisinin araştırılabilmesi için, taburculuk anında ortalama arteriyel kan basıncı (MAB) ve GLS'deki değişime göre 4 hasta grubu belirlendi (Tablo 4.12). Birinci grup (n=5), taburculuk anında GLS ve MAB mutlak değerlerinde belirgin artış olan hastalardan oluşuyordu. Şaşırtıcı olarak, hemodinamik ve fonksiyonel iyileşmeye rağmen, 3 aylık takipte bu hastaların 3'ü kardiyak sebeplerden ölmüştü, bunların biri SVO geçirmişti. 1 hasta ise periferik embolik olay yaşamıştı. 4 MACCE ile oransal olarak en çok MACCE'in izlendiği bu grupta miR-206 TAVI sonrası belirgin artmış, 3. aya gelebilenlerde ise takipte azalmıştı. 3. aya gelebilen hastalarda GLS'deki iyileşme ve MAB'taki artış devam etmekteydi (Δ_{0-2} GLS -1,65 $\pm$ 5,44; Δ_{0-2} MAP 19,35 $\pm$ 3,75 mmHg).

İkinci grup (n=14), işlem sonrası MAB artan ancak GLS'de iyileşme görülmeyen hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastalardan 4'ü takipte MACCE yaşadı (2 ölüm, 2 dekompanse KY). Kontrole gelebilen 12 hastanın GLS ve MAB değerleri hafifçe artmıştı (Δ_{0-2} GLS 1,16 $\pm$ 2,09; Δ_{0-2} MAB 6,95 $\pm$ 6,98 mmHg). Bu grubun işlem öncesi GLS ve MAB değerleri, ilk gruba kıyasla daha yüksekti (GLS₀ -13,34 $\pm$ 3,16 vs -10,32 $\pm$ 2,95; MAP₀ 85,03 $\pm$ 10,53 vs 73,72 $\pm$ 6,19). miR-206 konsantrasyonu, işlem sonrası ilk gruba göre daha stabil bir seyirle hafifçe azalmış, 3. aya gelindiğinde hafifçe artış göstermişti.

Üçüncü grup (n=15), işlem sonrası MAB veya GLS artışı olmayan hastalardan oluşuyordu. Bu grupta 4 hastada MACCE izlendi: 2 kişi ölürken 2 kişi dekompanse KY semptomları ile yatarak tedavi görmüştü. Kontrole gelenlerin GLS ve MAB stabil seyretmişti (Δ_{0-2} GLS 0,68 $\pm$ 2,39; Δ_{0-2} MAP 0,56 $\pm$ 7,70 mmHg). miR-206 için seyir ikinci gruptakine benzer şekilde, önce hafif azalış sonra hafif artış trendindeydi.

Son grupta yer alan hastalar (n=11) taburculuk anında GLS’de iyileşme olan ancak MAB artışı olmayan hastalardı. Bu grupta 2 hasta öldü, 1 hasta dekompanse KY nedeniyle, 1 hasta da non-kardiyak nedenlerden hastanede yatarak tedavi gördü. İşlem sonrası miR-206 konsantrasyonu belirgin olarak azalmış, takipte ise hafifçe artmıştı. 3. ay kontrolünde hastaların GLS’leri belirgin olarak iyileşmiş, MAB ise hafifçe azalmıştı (Δ_{0-2} GLS $-3,72 \pm 2,14$; Δ_{0-2} MAP $-2,39 \pm 9,23$ mmHg).

Tablo 4.12A. Kan basıncı ve GLS parametrelerindeki erken dönem değişime göre hastaların gruplandırılması

Gruplar	1 (n=5)	2 (n=14)	3 (n=15)	4 (n=11)
MAP $\Delta 1-0$	artmış	artmış	artmamış	artmamış
GLS $\Delta 1-0$	iyileşmiş	iyileşmemiş	iyileşmemiş	iyileşmiş

GLS: Global Longitudinal Strain, MAB: ortalama arteriyel basınç

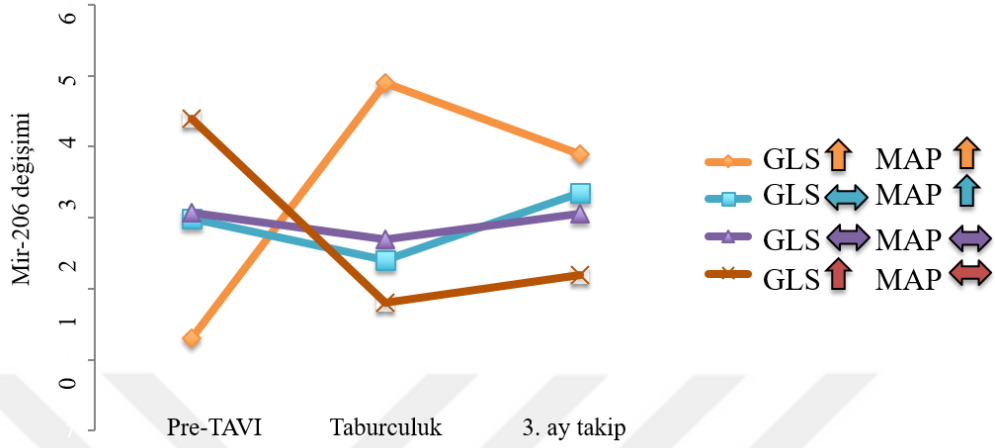
Tablo 4.12B. Belirlenen gruplar için GLS, MAB, DKB değerleri ve değişimleri

	1	2	3	4
GLS 0	-10,32 ($\pm 2,95$) n=5	-13,34 ($\pm 3,16$) n=14	-15,51 ($\pm 3,19$) n=15	-13,55 ($\pm 3,59$) n=11
GLS 1	-12,24 ($\pm 2,54$) n=5	-12,06 ($\pm 3,10$) n=14	-14,15 ($\pm 2,63$) n=15	-17,15 ($\pm 5,17$) n=11
GLS 2	-11,35 ($\pm 3,61$) n=2	-13,61 ($\pm 3,65$) n=8	-14,93 ($\pm 2,08$) n=10	-17,30 ($\pm 3,32$) n=7
Δ_{0-1} GLS	-1,92 ($\pm 1,00$) n=5	1,27 ($\pm 2,31$) n=14	1,36 ($\pm 2,04$) n=15	-3,60 ($\pm 3,74$) n=11
Δ_{0-2} GLS	-1,65 ($\pm 5,44$) n=2	-1,16 ($\pm 2,09$) n=8	-0,68 ($\pm 2,39$) n=10	-3,72 ($\pm 2,14$) n=7

DKB 0	60,66 ($\pm 6,07$) n=5	67,69 ($\pm 8,53$) n=14	74,86 ($\pm 6,07$) n=15	73,23 ($\pm 8,65$) n=11
DKB 1	63,38 ($\pm 7,30$) n=5	72,71 ($\pm 8,95$) n=14	67,38 ($\pm 6,88$) n=15	59,55 ($\pm 5,82$) n=11
DKB 2	70,75 ($\pm 15,20$) n=2	70,69 ($\pm 7,94$) n=8	71,37 ($\pm 11,27$) n=10	66,16 ($\pm 2,59$) n=7
Δ_{0-1} DKB	2,72 ($\pm 4,29$) n=5	5,01 ($\pm 3,50$) n=14	-7,48 ($\pm 5,91$) n=15	-13,67 ($\pm 8,75$) n=11
Δ_{0-2} DKB	10,15 ($\pm 4,74$) n=2	4,46 ($\pm 4,87$) n=8	-2,20 ($\pm 6,79$) n=10	-5,39 ($\pm 10,16$) n=7
MAB 0	73,72 ($\pm 6,19$) n=5	85,03 ($\pm 10,53$) n=14	94,89 ($\pm 6,16$) n=15	90,37 ($\pm 9,36$) n=11
MAB 1	81,94 ($\pm 7,17$) n=5	91,92 ($\pm 12,38$) n=14	86,75 ($\pm 6,38$) n=15	78,57 ($\pm 6,11$) n=11
MAB 2	92 ($\pm 15,56$) n=2	89,21 ($\pm 7,28$) n=8	93,27 ($\pm 10,96$) n=10	86,80 ($\pm 4,39$) n=7
Δ_{0-1} MAB	8,22 ($\pm 4,24$) n=5	6,89 ($\pm 5,07$) n=14	-8,15 ($\pm 5,29$) n=15	-11,80 ($\pm 8,47$) n=11
Δ_{0-2} MAB	19,35 ($\pm 3,75$) n=2	6,95 ($\pm 6,98$) n=8	0,56 ($\pm 7,70$) n=10	-2,39 ($\pm 9,23$) n=7

GLS: Global Longitudinal Strain, MAB: ortalama arteriyel basınç, DKB: diyastolik kan basıncı

Belirlenen 4 grubun zaman içindeki miR-206 konsantrasyon seyri aşağıdaki grafikte gösterilmiştir (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Belirlenen hasta gruplarının 3 zaman noktasında bakılan miR-206 seyri

3 aylık takip süresince MACCE görülen ve görülmeyen hastaların miR-206 değişimleri arasında farklılık olup olmadığı Mann Whitney Testi ile araştırıldı. MACCE görülen hastaların eksozomlarında saptanan miR-206 anlamlı olarak düşmüştü; bununla birlikte, MACCE görülmeyen hastalarda miR-206 artmış veya sabit kalmıştı (Δ_{0-2} miR-206 MACCE(-) 0.37 ± 4.25 0. vs MACCE(+) $4.35 \pm 2.43^*$ $p=0.013$). Aynı sonuçlar kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatırılan hastalarda (Δ_{0-2} miR-206 [hastane yatışı olmayan] 0.41 ± 4.15 vs [hastane yatışı olan] $4.87 \pm 2.21^*$; $p=0.012$) ve NYHA>II kalp yetmezliği semptomları ile başvuranlarda (Δ_{0-2} miR-206 NYHA<II -0.48 ± 3.54 0. vs NYHA>II $3.31 \pm 4.18^*$; $p=0.014$) da izlendi. 3 aylık takip süresinde ölen hastaların 3. aydaki miR-206 verisi olmayacağından değerlendirilemedi (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. 3 aylık takipteki MACCE ve miR-206 değişimi, Mann Whitney Test

MACCE	DCt mir-206 (ortalama±SD)			
	Pre-TAVI	3 ay	Δ0-2 miR-206	P
3 aylık takipte herhangi MACCE				
Evet (n=13; 8)	3,72 ± 4,04	5,08 ± 1,56	4.35 ± 2.43*	0,013
Hayır (n=26; 20)	3,93 ± 3,52	3,54 ± 2,84	0.37 ± 4.25	
KV sebeplerden hastaneye yatış				
Evet (n=7; 7)	1,24 ± 2,94	5,44 ± 1,27	4.87 ± 2.21 *	0,012
Hayır (n=32; 21)	4,44 ± 3,57	3,49 ± 2,78	0.41 ± 4.15	
NYHA>2 Kalp yetmezliği				
Evet (n=15; 13)	2,26 ± 3,84	4,46 ± 2,00	3.31 ± 4.18*	0,014
Hayır (n=23; 14)	5,07 ± 3,12	3,45 ± 3,14	-0.48 ± 3.54	
Total Ölüm				
Evet (n=6; 0)	7,46 ± 1,89	0	NA	NA
Hayır (n= 33; 27)	3,21 ± 3,52	3,88 ± 2,61	1,40 ± 4,21	

MACCE ile miR-206 seyri arasındaki ilişki saptandıktan sonra, 3. ayda NYHA fonksiyonel sınıflamasında iyileşme olmaması sonlanım noktası olarak belirlenerek lojistik regresyon analizi yapıldı. Sonlanım noktasını etkileyebileceği düşünülen bağımlı değişkenler: ortalama kan basıncının başlangıçtan 3.aya değişimi (Δ_{2-0} MAP), ortalama diyastolik kan basıncının başlangıçtan 3.aya değişimi (Δ_{2-0} DKB), miR-206'nın başlangıçtan 3.aya değişimi (Δ_{2-0} miR-206), GLS başlangıçtan 3.aya değişimi (Δ_{2-0} GLS), BNP'nin başlangıçtan 3. aya değişimi (Δ_{2-0} BNP) seçildi. Tüm değişkenlerin arasında, sadece miR-206'nın başlangıçtan 3.aya değişimi (Δ_{2-0} miR206), NYHA'da iyileşme olmaması ile ilişkili bulundu (p:0,030). NYHA'da iyileşme olmayan hastalarda miR-206'nın başlangıç değerine göre azaldığı görüldü.

Table 4.14. 3. ayda NYHA fonksiyonel kalp yetmezliği sınıflamasında gerileme olmamasının klinik değişkenlerle ilişkisinin değerlendirildiği *çoklu binary lojistik regresyon* modeli

Değişkenler	Tek değişkenli (ort±SS, med(min-maks))			Çoklu Binary Lojistik Regresyon		
	NYHA Azaldı (0)	NYHA Azalmadı (1)	p	OR	95% CI	p
Δ2-0 MAP	4,62 ± 7,76 3,6 ((-8,0) - (16,7))	1,42 ± 11,06 2,3 ((-16,9) - (22,0))	0,409	1,234	0,89-1,72	0,211
Δ2-0 DKB	1,74 ± 5,94 1,5 ((-7,70) - (11,5))	-2,15 ± 10,32 -0,2((-22,9) - (13,5))	0,344	0,728	0,48-1,11	0,141
Δ2-0 miR-206	-0,47±3,54 -0,11((-8,2) - (6,44))	3,42 ± 4,02 3,74 ((-5,44) - (9,01))	0,009	1,527	1,04-2,24	0,030
Δ2-0 GLS	(-1,87) ± 2,84 -1,45((-7,2) - (2,3))	(-1,48) ± 2,49 -2,4((-6,4) - (2,2))	0,734	1,518	0,92-2,50	0,100
Δ2-0 BNP	-194,51 ± 493,40 -79,2 ((-1059,7) - (774,4))	-264,56 ± 553,53 -20,8 ((-1916,8) - (90,2))	0,662	0,999	0,99-1,0	0,413

Modelin anlamlılığı: Ki-kare: 11,329, $p=0,045$; Modelin doğruluğu: %74,1

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, TAVI yapılan aort darlığı hastalarında kısa dönem takipte, kan basıncı ve miyokardiyal straindeki iyileşme ile bağlantılı prognoz belirleyicilerini saptamayı amaçladık. miR-206'daki dinamik değişiklikler, kan basıncı ve miyokardiyal strain arasındaki ilişkiyi ve bunların klinik sonuçlara etkisini araştırdık.

Uzun süredir olan ve giderek ilerleyen ciddi aort darlığında, aort kapağının değiştirilmesiyle kardiyovasküler sistemde belirgin hemodinamik değişiklikler meydana gelecektir. Ardyükteki ani azalmanın sonucu olarak, sistolik ve diyastolik fonksiyon, ventriküloarteriyel etkileşim, koroner kan akımı ve tüm bunların etkisiyle kardiyak debide hızla değişiklikler olacaktır.

Yeni çalışmalar TAVI sonrası kan basıncı yanıtının, işlem sonrası sonuçlarla kuvvetli ilişkisi olduğunu göstermektedir. Lindman ve ark. cerrahi ve transkateter aort kapak replasmanı sonrası düşük kan basıncının (SKB ve DKB) kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçlar komorbiditeler ve paravalvüler kaçak dahil post-prosedürel komplikasyonlar için düzeltilindiğinde, özellikle düşük diyastolik kan basıncı TAVI sonrası kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur [107].

Genel popülasyonda, DKB için daha belirgin olmak üzere kan basıncı ve mortalite ilişkisinin J-eğrisi çizdiği bilinmektedir [108-112]. Asemptomatik aort darlığı hastalarında da kapak replasmanı öncesi böyle bir ilişki mevcuttur [91]. Düşük DKB, artmış miyokardiyal hasar ve angina ile ilişkilidir, eşlik eden miyokardiyal hipertrofisi olan hastalarda yakınmalar daha da şiddetlenebilir [109, 113, 114]. Tüm bu bulgular, kan basıncının değerlendirilmesinde yalnızca SKB'nin değil, DKB'nin de dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Lindman, AVR sonrası erken dönem DKB değerlerinin diğer çalışmalarla benzer bulunduğunu; ayrıca cerrahi AVR sonrası belirgin aort yetersizliği (AY) izlenmemesine rağmen hem cerrahi AVR hem TAVI sonrası benzer olacak şekilde 5 mmHg DKB düşüşü izlendiğini, dolayısı ile bu düşüşün esas olarak AVR sonrası AY ile ilişkilendirilemeyeceğini ifade etmiştir. Kan

basıncı artmış olan hastalar, tüm zaman noktalarında düşük KB olanlara göre daha iyi prognozlu seyretmiş, bilhassa kalp yetmezliğinde kötüleşme gibi ciddi yan etkiler bu grupta daha nadir gözlenmiştir [6].

Bizim çalışmamızda, ortalama sistolik kan basıncı taburculuk anında stabil seyrederken, üçüncü ay kontrolünde belirgin olarak artmıştı ($123,25 \pm 17,52$ vs $123,16 \pm 16,70$ vs $131,72 \pm 13,58$ mmHg; $p_{2-0} = 0,008$; $p_{2-1} = 0,001$). Ortalama diyastolik kan basıncı işlem sonrası düşerken, takipte belirgin olarak arttı ($69,98 \pm 9,34$ vs $65,42 \pm 8,89$ vs $69,32 \pm 8,58$ mmHg; $p_{2-1} = 0,013$). Bununla uyumlu olarak, ortalama arteriyel basınç önce azaldı, daha sonra takipte arttı ($87,453 \pm 11,11$ vs $84,26 \pm 9,99$ vs $89,81 \pm 8,56$ mmHg; $p_{2-1} = 0,005$). Gündüz-gece diyastolik kan basıncı ölçümleri arası fark işlem öncesi $-5,64 \pm 10,45$ mmHg'den 3. ayda $-9,25 \pm 8,63$ mmHg'ye yükseldi ($p=0,055$). Bu bulgular, TAVI'nin aortik kan basıncı ve maksimal akımın ani artışı ile doğrudan ilişkisinin gösterildiği diğer çalışmalarla paralellik göstermekteydi. Çalışmamızda, LVEF değişmezken; atım hacim indeksi (SVI), kardiyak debi (CO), strain EF ve GLS açıkça arttı (Tablo 4.8.) ([0.], [1.], [2.] değerler sırasıyla; LVEF: $53,07 \pm 11,52$ vs $53,57 \pm 10,72$ vs $53,87 \pm 9,47$, p : NS; SVI: $35,81 \pm 9,61$ vs $36,34 \pm 12,03$ vs $39,04 \pm 12,41$, p : NS; CO: $4,85 \pm 1,31$ vs $5,41 \pm 1,96$ vs $7,91 \pm 15,90$, p : NS; Strain EF: $47,46 \pm 8,85$ vs $49,34 \pm 9,44$ vs $49,38 \pm 9,81$, p : NS; GLS: $-13,20 \pm 3,01$ vs $-14,24 \pm 4,12$ vs $-14,89 \pm 3,34$, p : NS). Ayrıca, GLS ve kan basıncındaki artış, referans değerlerinden bağımsızdı (Tablo 4.12). Perlman ve ark. çalışmasında da TAVI sonrası artmış kan basıncı; artmış kardiyak debi, kardiyak indeks ve atım hacmi ile ilişkili bulunmuştu. Bu çalışmada, kan basıncındaki artış, işlem öncesi referans kardiyak fonksiyon parametreleri veya prosedürel komplikasyonlar ile ilişkili olmadığından, KB artmış olan hastaların kardiyak fonksiyonlarındaki rölatif artışın, kan basıncı yanıtının altında yatan temel mekanizma olabileceği yorumu yapılmıştı [7].

Bundan hareketle, miyokardiyal deformasyondaki iyileşmenin, kan basıncı artışı ile nedensel ilişki içinde olabileceği hipotezini kurduk.

Ancak şaşırtıcı olarak korelasyon analizleri, TAVI sonrası mutlak GLS'nin taburculuk ve 3. aydaki DKB ve MAB ile negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koydu. Ek olarak, 3. aydaki GLS ne kadar yüksekse, aynı andaki DKB artışı o kadar düşüktü. SKB ile işlem sonrası GLS arasında ise herhangi bir ilişki yoktu. TAVI sonrası değişen GLS ve kan basıncı arasında doğrudan nedensel bir ilişki kurulamaması, bu parametrelerin etkileşimini bozabilecek dış faktörler

(antihipertansif tedavi, paravalvüler kaçak vb) olabileceğini düşündürdü. Nitekim başka çalışmalarda, TAVI sonrası yüksek kan basıncının EF ile ilişkili olmadığı gösterilmiş [45], artmış kan basıncının iyi klinik sonuçlarla ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen, KB artan gruptaki ekokardiyografik fonksiyonel parametreler, KB stabil seyreden hastaların sonuçları ile benzer bulunmuştu [115].

Genel olarak, miyokardiyal global straindeki iyileşme, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki iyileşmeden daha erken gerçekleşir, nitekim çalışmamızda da EF değişmedi. Üstelik TAVI sonrası 3 aylık takip sonunda GLS daha da iyileşirken, LVEF’de halen belirgin değişiklik olmadığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur [116].

Çalışmamızdaki strain analizleri, GLS’nin TAVI sonrası ilk hafta içinde iyileşme eğiliminde olduğunu ve 3 aylık takip sonunda daha da iyileştiğini gösterdi. GLS’de işlem sonrası hafif bir iyileşme izlenirken ($-13,203 \pm 3,014$ vs $-14,240 \pm 4,116$; $p=NS$), 3. ayda iyileşme daha da artmıştı ($14,888 \pm 3,339$; işlem öncesine göre $p=NS$). Aksine, LVEF değerlerinde işlemden önce, taburculuk ve 3. ayda değişiklik izlenmedi ($53,066 \pm 11,516$ vs $53,574 \pm 10,71$ vs $53,867 \pm 9,466$; $p=NS$).

Sol ventrikülün longitudinal fonksiyonu, ağırlıklı olarak longitudinal uzanımlı subendokardiyal miyositlere bağlı iken; sirküferensiyel ve radyal fonksiyon, ortaduvvar helikoidal lifler tarafından belirlenir [117]. Longitudinal subendokardiyal lifler, aort darlığında -sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventriküler basınç yüküne sekonder olarak- ortaya çıkan koroner kan akımındaki azalmaya karşı oldukça duyarlıdır [118]. Bu duyarlılık, bizim bulgularımız ve literatürdeki diğer verilerle de uyumlu olarak, stenotik aort kapağın replasmanı sonrası sol ventrikül longitudinal fonksiyonundaki erken iyileşmeyi açıklayabilir [119-121].

Buna ek olarak, GLS’nin postprosedürel sonuçları direkt olarak etkilediği görüldü. Hastaların TAVI sonrası kan basıncı ve miyokardiyal straindeki değişimlerine göre gruplara ayrılmasından sonra, başlangıçta mutlak GLS değerleri en düşük olan hastaların (Grup 1) fonksiyonel ve hemodinamik parametrelerinde artış olduğunu saptadık (Tablo 4.12.). Ne var ki, post-prosedürel GLS diğer gruplara kıyasla düşük kalmaya devam etti ve üçüncü ayda daha da geriledi. Bu grupta 3 hasta kardiyak nedenlere bağlı olarak ölüirken, 1 hastada periferik arteriyel emboli nedeniyle MACCE

görüldü. Bu nedenle, mutlak GLS değeri, TAVI hastalarının özelleştirilmiş takibinde değerli bir parametre olarak öne çıkmaktadır [116].

İkinci ve üçüncü gruplar, takipte GLS hafifçe artarken, kan basıncı artan ya da yüksek değerlerde sabit kalan hastalardı. İki grupta da ikişer ölüm ve ikişer dekompanse kalp yetmezliği ile hospitalizasyon görüldü. 4. grup, GLS’de belirgin iyileşmeye rağmen işlem sonrasında MAB > 10 mmHg düşen hastalardan meydana gelmekteydi, takipte bu hastaların MAB artmıştı. Bu hastalar tüm gruplar içinde en düşük DKB’ye sahip gruptu. Bu grupta 2 ölüm, 1 dekompanse KY, 1 non-kardiyak nedenlerden yatış gerçekleşti.

Bu bulgular, klinik olarak (fonksiyonel ve hemodinamik parametreler) stabil olan, GLS ve MAB’ta minimal artış görülen hastaların daha iyi klinik sonuçları olduğunu göstermektedir.

Son grupta yüksek GLS değerlerine rağmen başta DKB olmak üzere kan basıncının düşmesi, korelasyon analizlerimiz ile uyumlu bir sonuçtur. Bu durum, önceden de değindiğimiz gibi, kestirilemeyen dış etkenlerin kompleks ventrikülo-aortik-arteriyel etkileşimi bozması ile açıklanabilir. Daha sert vaskülatörü ve daha belirginleşmiş ventriküloaortik etkileşimi olan hastalarda DKB düşüklüğü, AVR sonrası, kalbin yeni hemodinamik normu dengelemeye çalışmasının beraberinde getirdiği bir olumsuz sonuç olabilir. İşlem öncesi ileri AS nedeniyle serebral ve sistemik perfüzyon bozukluğundan çekinilerek optimize edilmeyen antihipertansif tedaviler, işlem sonrası intensifiye edildiğinde bazı hastalarda beklenen kan basıncı artışını gölgelemiş olabilir. Bir diğer ihtimal ise, DKB’nin olası bir paravalvüler kaçağın belirteci olarak düşmesidir. Her ne kadar işlem sonrası aortografi ve transözefageal eko (TÖE) ile tespit edilen orta-ileri paravalvüler AY olan hastaları çalışmadan dışlamış olsak da, bazı vakalarda PVK olduğundan daha az değerlendirilmiş olabilir. Lindman ve arkadaşlarının gözlemleri, düşük kan basıncının ya istenmeyen yan etkilere neden olduğu ya da daha kötü prognozla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Arteriyel sertleşme, çok defa istenmeyen sol ventriküler yeniden şekillenme ve kötü sonlanımla ilişkili bulunmuştur [122, 123]. Bu grupta da ikinci ve üçüncü gruplara nazaran MACCE oranının daha fazla olması, işlem sonrası düşük seyreden kan basıncının etkisi olabilir.

Tüm bu sonuçlar genel itibari ile ele alındığında, GLS ve özellikle MAB olmak üzere kan basıncı parametrelerindeki değişikliğin ayrı ayrı klinik sonlanımı etkilediği yorumu yapılabilir. Bu iki parametreden herhangi birindeki iyileşmenin yetersiz olması veya kötüleşmesi durumunda, diğer parametre iyileşmiş olsa dahi kötü klinik sonuçlar karşımıza çıktı. İşlem öncesi ve sonrası ekokardiyografik ve hemodinamik olarak stabil seyreden hastalar, klinik sonlanımı en iyi olan gruplardı (Grup 2 ve 3). Bu gruplarda miR-206 değerlerinde de dramatik değişiklikler izlenmedi.

GLS ve kan basıncı haricinde, TAVI sonrası klinik gidiş ve sonlanıma etki edebilecek birçok parametre olduğundan, kötü seyredebilecek hastaları tespit edebilecek spesifik prognostik bir belirteç araştırdık.

TAVI sonrasında miRNA-206'nın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters yönde korelasyonu gösterilmiş olduğundan [22]; bu miRNA'nın kısa dönem takipte fonksiyonel, hemodinamik ve klinik parametrelerin değişimindeki potansiyel rolünü araştırdık.

miR-206 ile kalbi ilişkilendiren ilk çalışma Shan ve ark. tarafından yapılmış, fare modelinde miyokardiyal infarktüs dokusunda miR-1 ve miR-206'nın arttığı izlenmiştir. Yazarlar, seçilen iki miR'in de IGF-1 aracılı apoptotik sinyal yolağında rol alarak kardiyomiyosit disfonksiyonuna yol açtığı yorumunu yapmışlardır [75]. Aynı grup, *in vivo* ve *in vitro* diyabetik modellerde miR-206'nın Hsp60'ı hedef alarak miyokardiyal hasarın ilerlemesine neden olduğunu da bulmuşlardır [76]. Bunun dışında miR-206, E2F6 ile indüklenen DKMP'de de rol oynamaktadır. DKMP indüklenen transgenik farelerin kardiyak dokularında miR-206 artmış, Cx-43 azalmış, elektriksel instabilite meydana gelmiştir [78]. miR-206'yı istenmeyen etkilerle ilişkilendiren bu deneysel *in-vivo* çalışmaların aksine, miR-206'nın kardiyoprotektif etkilerini gösteren araştırmalar da mevcuttur. miR-206 miktarı YAP (Yes-associated protein) tarafından artırılarak YAP ile indüklenen hipertrofi ve kardiyomiyosit sağkalımına aracılık eder [82]. miR-206 ekspresyonundaki artış ve miR-206 tarafından düzenlenen TIMP-3 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-3) inhibisyonu, sol ventriküler fonksiyonunun iyileşmesinde ve HMGB1 (High Mobility Group Box-1) enjeksiyonu ile indüklenmiş kronik kalp yetmezliğinde sol ventriküler yeniden şekillenmenin azaltılmasında rol alır [77]. Dahası, miR-206 ekspresyonundaki artış, fare I/R modelinde infarkt boyutunu belirgin olarak küçültmüş, bu esnada H/R hasarı sonrası H9c2 hücrelerinde kardiyomiyosit apoptozunu azaltmıştır [26].

miR-206, hastaların serumunda ve dokularda araştırılmış olsa da, literatürde eksozomlarda miR-206'nın analiz edildiği kardiyovasküler bir çalışma yoktur. Eksozomlar, biyolojik bilgi taşıyan ve hedef hücrelerde sinyal yollarını düzenleyen endojen nano-veziküllerdir (30-100nm) [124]. Alıcı hücrelere proteinler ve RNA'lar gibi çeşitli sinyal moleküllerini taşıyarak hücreler arası iletişimi sağlayan eksozomlar, KV patofizyolojide anahtar rol oynarlar [125, 126].

Çalışmamızda, TAVI sonrası miR-206 azaldı, 3. ayda azalma hafifçe devam etti. Her 3 zaman noktası arasında anlamlı değişiklik izlenmese de, korelasyon analizi, miR-206'nın seyri ile işlem sonrası fonksiyonel ve hemodinamik parametrelerin değişimi arasında anlamlı ilişkiler ortaya koydu. Prosedür sonrası miR-206 düşüşü ile GLS kazanımı arasında negatif korelasyon izlendi. Bununla uyumlu olarak, miR-206'daki azalma ne kadar az ise, TAVI sonrası mutlak strain değeri o kadar yüksekti.

Ek olarak, işlemden hemen sonraki miR-206 düşüşü ile 3. aydaki MAB ve DKB artışı da negatif korelasyon gösterdi (Tablo 4.10).

İşlem sonrası miR-206 düşüşü, strain ve kan basıncında tatminkar olmayan değişimler ile ilişkili bulunurken; stabil kalan veya artan miR seyri, strain ve kan basıncı parametrelerinin artışı ile ilişkiliydi. Bunun sonucu olarak, TAVI sonrası miR-206'da belirgin azalma olan hastaların MAB artışı daha az oldu.

Ki-kare testi, taburculuktan 3. aya kadar miR-206 düzeyi daha da düşen hastaların 3. aydaki GLS kazanımlarının belirgin olarak daha az olduğunu ortaya çıkardı. Bu sonuçlar, miR-206'nın yalnızca potansiyel bir erken dönem belirteci olarak görev yapmadığının, prognostik niteliğini takipte de koruduğunun altını çizmektedir.

3 aylık takipte MACCE izlenen, NYHA>II KY semptomları olan ve kardiyovasküler sebeplerle yatarak tedavi gören hastaların 3. aydaki miR-206 değerlerinde belirgin bir azalma göze çarpmaktaydı. Takipte istenmeyen herhangi bir olay yaşamamış hastaların ise miR-206 değerleri artmıştı.

KB ve GLS değişimlerine göre belirlenen hasta grupları arasında, miR-206 seyri açısından anlamlı bir fark yoktu (Şekil 4.3). Diğer gruplara kıyasla oransal olarak daha az MACCE görülen ve daha tatminkar klinik sonuçları olan Grup 2 ve Grup 3'te miR-206 nispeten stabil seyretti. Bu gruplarda miR önce hafifçe azalırken 3. aya kadar hafifçe arttı. Ancak en kötü klinik sonuçlara sahip grup olan Grup 1'de miR seyri,

diğer gruplardan belirgin şekilde farklıydı - işlem sonrası miR-206 belirgin olarak artarken, takipte ise bariz bir azalma izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, taburculuktan 3. aya kadar olan takipte, Grup 1 için GLS azalma eğilimindeyken, Grup 2 ve 3'te GLS daha da iyileşmişti.

Bu sonuç, taburculuk ve 3.ay arasında eksozomal miR-206 miktarı azalmaya devam eden hastaların 3. aydaki GLS kazanımlarının daha az olduğunu ortaya çıkararak Ki-kare testini desteklemektedir. MiR-206'nın potansiyel bir erken belirteç olmasının yanısıra, takipte de prognostik değerini koruduğunu tekrar vurgulamaktadır.

Grup 4'teki miR-206 seyri, Grup 2 ve 3'teki seyirle benzeşiyordu, ancak ilk andaki düşüş daha belirgin ve ikinci yükseliş daha sılıkti. Bu grupta takipte strain değerleri yüksek ve artış eğiliminde olmasına rağmen, özellikle DKB olmak üzere kan basınçları kayda değer şekilde düştü ve tüm gruplar arasındaki en düşük değerleri sergiledi.

Bu gözlem, strain ve kan basıncı arasında nedensel bir bağıllık olmadığını, fonksiyonel ve hemodinamik parametrelerin arasındaki etkileşimi engelleyen veya karıştıran dış faktörler olabileceğini düşündürdü. Bunlardan birkaçı; olduğundan hafif değerlendirilmiş paravalvüler kaçak, daha yoğun antihipertansif tedavi ya da daha kompleks ve saptanması zor bir ventrikülo-arteriyel etkileşim olabilir. Mamafih, GLS veya KB'den herhangi birinde tatminkar bir iyileşme olmaması halinde, miR-206 seyrinin değişmesi, miR-206'nın TAVI sonrası sonlanım açısından bağımsız bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan lojistik regresyon analizinde, değerlendirmeye alınan tüm değişkenler arasında fonksiyonel kalp yetmezliğinde iyileşme olmaması ile ilişkili tek değişken miR-206'nın işlem öncesinden 3.aya kadarki değişimiydi ve miR-206 azalan hastalarda fonksiyonel iyileşmenin olmadığı, fonksiyonel iyileşme görülen hastalarda ise miR-206'nın azalmamış olduğu görülüyordu. Bu sonuç, çoklu komorbiditelere sahip ve çok sayıda faktörün klinik sonlanıma etki edebileceği bu karmaşık hasta grubunda, tek başına miR-206 seyrinin klinik sonlanım açısından fikir verici olduğunu ve uzun dönemdeki potansiyel prognostik gücünü göstermektedir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve hem lojistik sebeplerden hem de SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle kontrole gelen hasta sayısının az olması çalışmanın

başlıca kısıtlılığıdır. Gelemeyen hastalar telefon viziti veya sistemdeki başvuru bilgilerinden takip edilmeye çalışılsa da birebir muayene ve klinik değerlendirmenin yerini tutmayacaktır.

Şu ana kadar eksozomal miRNA'larla yapılmış çalışmaların sonuçları umut vaatsetse de, belirli miRNA'lar için hedef proteinlerin ve hücrelerin saptanması gerekmektedir. Ayrıca kardiyak hücrelerden salınan eksozomal miRNA'ların mekanizması, dolaşımdaki farklı taşıyıcı moleküllerin çevreyle etkileşimi ve stabilitesi biyobelirteç olarak kullanılabilirliklerini etkileyecek diğer faktörlerdir. Özellikle kardiyovasküler patolojide eksozomal miRNAların rolü, daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulan bakir bir alandır.

İnsanda, çalışmamızda üzerinde durduğumuz miR-206 başta olmak üzere miR'lerin görevlerinin net olarak tanımlanamamış olması, sonuçların net ifadeler yerine yorum aşamasında kalmasına yol açmaktadır.

Özellikle diyastolik kan basıncı ile ilgili sonuçların yorumlanmasında olası bir paravalvüler kaçağın etkisi büyük olacağından, her ne kadar çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonunda en fazla hafif derece PVK izlenmiş olsa da, paravalvüler kaçak derecesinin doğru ölçümünün meşakkatli olduğu ve yanılma payı olabileceği akılda tutulmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda, hipotezimizdeki mikroRNA'lerden yalnızca birinin TAVI sonrası kısa dönem klinik sonlanım ve prognostik potansiyeli olduğunu gördük. miR-206'nın, ileri yaşta ve çoklu komorbiditeleri olan bu hasta grubunda, kan basıncı gibi klinik ve ekokardiyografi gibi görüntüleme modaliteleriyle uyumlu ve bunlardan bağımsız olarak, tedavi yanıtını öngördürücü olabileceği sonucuna vardık.

miR-206 dışında, GLS ve MAB olarak belirlediğimiz hemodinamik ve klinik yanıtla ilişkili parametrelerin de ayrı ayrı prognostik öneme sahip olduğunu gördük.

Çalışmamız, eksozomal miR-206'nın KV hastalıklardaki yerini araştıran ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Daha geniş hasta gruplarında yapılacak gelecek çalışmalar ve hayvan deneylerinin iki önemli ihtiyacı ele alacak şekilde tasarlanması gerekmektedir. Bunlardan birincisi, spesifik valvüler kalp hastalıklarında ve hastalığın ilerleyişinin farklı aşamalarında tutarlı olarak değişiklik gösterecek; tedaviye hasta yanıtının değerlendirilmesinde veya cerrahi sonrası olayların takip edilmesinde kullanılabilecek miRNA biyobelirteçlerin tanımlanmasıdır. İnanıyoruz ki, kapakçıklardaki en küçük değişikliklerin dahi değerlendirilmesinde, yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemleriyle birlikte miRNAlar, bir "çoklu-belirteç" yaklaşımına dahil edilebilir. Böyle bir yaklaşım, hastalığın başlangıcında etkisi olan moleküler ve hücrel süreçlere bütüncül bir bakış imkanı sunarak, daha kişiselleştirilmiş ve prediktif tıbbi temel oluşturabilir.

Üzerinde durulması gereken bir diğer konu, miRNA'ların fonksiyonlarının, biyokimyasal ve fizyopatolojik süreçlerdeki hedef proteinlerinin doğru belirlenmesi; böylelikle gelecekte terapötik yaklaşımlarda miRNA ve ilişkili proteinlerin hedef alınabilmesi için zemin hazırlanmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. III, J.L.G., *Aortic Valve Disease*, in *Manual of Cardiovascular Medicine*, V.M. Brian P. Griffin, Editor. 2019. p. 196-213.
2. Asteggiano, R., P. Bramlage, and D.J. Richter, *European Society of Cardiology Council for Cardiology Practice worldwide survey of transcatheter aortic valve implantation beliefs and practices*. *Eur J Prev Cardiol*, 2018. **25**(6): p. 608-617.
3. Cerrato, E., et al., *Evaluation of current practices in transcatheter aortic valve implantation: The WRITTEN (WoRldwIde TAVI ExperieNce) survey*. *Int J Cardiol*, 2017. **228**: p. 640-647.
4. Puri, R., et al., *TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(28): p. 2217-25.
5. Oury, C., et al., *MicroRNAs in Valvular Heart Diseases: Potential Role as Markers and Actors of Valvular and Cardiac Remodeling*. *Int J Mol Sci*, 2016. **17**(7).
6. Lindman, B.R., et al., *Blood Pressure and Arterial Load After Transcatheter Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017. **10**(7).
7. Perlman, G.Y., et al., *Post-procedural hypertension following transcatheter aortic valve implantation: incidence and clinical significance*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013. **6**(5): p. 472-8.
8. Reinthaler, M., et al., *Post-procedural arterial hypertension: implications for clinical outcome after transcatheter aortic valve implantation*. *J Heart Valve Dis*, 2014. **23**(6): p. 675-82.
9. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. *Lancet*, 2009. **373**(9667): p. 956-66.
10. Villari, B., et al., *Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement*. *Circulation*, 1995. **91**(9): p. 2353-8.
11. Walther, T., et al., *Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy*. *Circulation*, 1999. **100**(19 Suppl): p. II6-10.
12. Weber, M., et al., *Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(10): p. 1023-30.
13. Laskey, W.K. and W.G. Kussmaul, 3rd, *Hypertension, aortic valve stenosis, and the aorta: more lessons from TAVR*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(5): p. 434-6.
14. Yotti, R., et al., *Systemic vascular load in calcific degenerative aortic valve stenosis: insight from percutaneous valve replacement*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(5): p. 423-33.
15. Benetos, A., M. Petrovic, and T. Strandberg, *Hypertension Management in Older and Frail Older Patients*. *Circ Res*, 2019. **124**(7): p. 1045-1060.

16. Giannini, C., et al., *Early and late improvement of global and regional left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: an echocardiographic study*. Am J Cardiovasc Dis, 2011. **1**(3): p. 264-73.
17. Navarini, S., et al., *Myocardial Deformation Measured by 3-Dimensional Speckle Tracking in Children and Adolescents With Systemic Arterial Hypertension*. Hypertension, 2017. **70**(6): p. 1142-1147.
18. Ma, X., et al., *Expression, regulation and function of microRNAs in multiple sclerosis*. Int J Med Sci, 2014. **11**(8): p. 810-8.
19. Verjans, R., et al., *MicroRNA-221/222 Family Counteracts Myocardial Fibrosis in Pressure Overload-Induced Heart Failure*. Hypertension, 2018. **71**(2): p. 280-288.
20. Tijssen, A.J., et al., *MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure*. Circ Res, 2010. **106**(6): p. 1035-9.
21. Yan, H., et al., *miRNAs as biomarkers for diagnosis of heart failure: A systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(22): p. e6825.
22. Kleeberger, J.A., et al., *microRNA-206 correlates with left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017. **313**(6): p. H1261-H1266.
23. Jansen, F., et al., *MicroRNA expression in circulating microvesicles predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease*. J Am Heart Assoc, 2014. **3**(6): p. e001249.
24. Fabiani, I., et al., *MicroRNAs distribution in different phenotypes of Aortic Stenosis*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 9953.
25. Novak, J., et al., *MicroRNA-206: a promising theranostic marker*. Theranostics, 2014. **4**(2): p. 119-33.
26. Zhai, C., et al., *MicroRNA-206 Protects against Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury in Rats by Targeting Gadd45beta*. Mol Cells, 2017. **40**(12): p. 916-924.
27. Wu, F., et al., *A functional variant in ST2 gene is associated with risk of hypertension via interfering MiR-202-3p*. J Cell Mol Med, 2017. **21**(7): p. 1292-1299.
28. Tilea, I., et al., *Anatomy and Function of Normal Aortic Valvular Complex, in Calcific Aortic Valve Disease*. 2013.
29. Piazza, N., et al., *Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve*. Circ Cardiovasc Interv, 2008. **1**(1): p. 74-81.
30. Kuniyama, T., *Anatomy of the aortic root: implications for aortic root reconstruction*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **65**(9): p. 488-499.
31. Joseph G. Murphy, M.D., *Applied anatomy of the heart*, in *Mayo Clinic Practice of Cardiology*, G.B. In Giuliani ER, McGoon MD, Hayes DL, Schaff HV, Editor. 1996, Mayo Foundation. p. 939-941.

32. Catherine M. Otto, R.O.B., *Valvular Heart Disease*, in *BRAUNWALD'S HEART DISEASE A Textbook Of Cardiovascular Medicine*, D.L.M. Robert O. Bonow, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Editor. 2012, Saunders. p. 1468.
33. ROSS, J. and E. BRAUNWALD, *Aortic Stenosis*. *Circulation*, 1968. **38**(1s5): p. V-61-V-67.
34. Camm, A.J., et al., *ESC cardiomed*. 2018, Oxford University Press: Oxford. p. 1 online resource.
35. Alec Vahanian, B.I., Luc Pierard, Robert Dion, John Pepper, *Kalp Kapak Hastalığı*, in *ESC Textbook Kardiyovasküler Hastalıklar*, T.F.L. A. John Camm, Patrick W. Serruys, Editor. 2006, Blackwell Publishing. p. 625-632.
36. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. **22**(1): p. 1-23; quiz 101-2.
37. Iacopo, F., et al., *Review in Translational Cardiology: MicroRNAs and Myocardial Fibrosis in Aortic Valve Stenosis, a Deep Insight on Left Ventricular Remodeling*. *J Cardiovasc Echogr*, 2016. **26**(4): p. 109-114.
38. Brian D. Powell, R.E.E., Cheuk-Man Yu, Jae K. Oh, *Tissue Doppler Imaging, Strain Imaging, and Dissynchrony Assessment*, in *The Echo Manual*, J.B.S. Jae K. Oh, A. Jamil Tajik, Editor. 2006. p. 80-87.
39. Dandel, M., et al., *Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability*. *Curr Cardiol Rev*, 2009. **5**(2): p. 133-48.
40. Helle-Valle, T., et al., *New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography*. *Circulation*, 2005. **112**(20): p. 3149-56.
41. Muser, D., et al., *Clinical applications of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging*. *World J Cardiol*, 2018. **10**(11): p. 210-221.
42. Tower-Rader, A., *Transthoracic Echocardiography*, in *Manual of Cardiovascular Medicine*, V.M. Brian P. Griffin, Editor. p. 975.
43. Poulsen, S.H., et al., *Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007. **20**(7): p. 877-84.
44. Poulsen, S.H., et al., *Doppler tissue imaging reveals systolic dysfunction in patients with hypertension and apparent "isolated" diastolic dysfunction*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003. **16**(7): p. 724-31.
45. Gotzmann, M., et al., *Hemodynamic results and changes in myocardial function after transcatheter aortic valve implantation*. *Am Heart J*, 2010. **159**(5): p. 926-32.
46. Giuliani, E.R., *Mayo clinic practice of cardiology*. 3rd ed. 1996, St. Louis ; London: Mosby. xxii, 2007 p.
47. Bauer, F., et al., *Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis*. *Circulation*, 2004. **110**(11): p. 1473-6.
48. Kaudewitz, D., A. Zampetaki, and M. Mayr, *MicroRNA Biomarkers for Coronary Artery Disease?* *Curr Atheroscler Rep*, 2015. **17**(12): p. 70.

49. Ardekani, A.M. and M.M. Naeini, *The Role of MicroRNAs in Human Diseases*. Avicenna J Med Biotechnol, 2010. **2**(4): p. 161-79.
50. Sayed, A.S., et al., *Diagnosis, prognosis and therapeutic role of circulating miRNAs in cardiovascular diseases*. Heart Lung Circ, 2014. **23**(6): p. 503-10.
51. Simonson, B. and S. Das, *MicroRNA Therapeutics: the Next Magic Bullet?* Mini Rev Med Chem, 2015. **15**(6): p. 467-74.
52. Iaconetti, C., et al., *Exosomal miRNAs in Heart Disease*. Physiology (Bethesda), 2016. **31**(1): p. 16-24.
53. Malik, R., et al., *Association Between Coronary Artery Disease and MicroRNA: Literature Review and Clinical Perspective*. Cureus, 2017. **9**(4): p. e1188.
54. Fung, E.C., et al., *Circulating microRNA in cardiovascular disease*. Adv Clin Chem, 2019. **91**: p. 99-122.
55. Kwekkeboom, R.F., et al., *Targeted delivery of miRNA therapeutics for cardiovascular diseases: opportunities and challenges*. Clin Sci (Lond), 2014. **127**(6): p. 351-65.
56. Wang, Y. and L. Jin, *miRNA-145 is associated with spontaneous hypertension by targeting SLC7A1*. Exp Ther Med, 2018. **15**(1): p. 548-552.
57. Song, Z., R. Gao, and B. Yan, *Potential roles of microRNA-1 and microRNA-133 in cardiovascular disease*. Rev Cardiovasc Med, 2020. **21**(1): p. 57-64.
58. Condorelli, G., M.V. Latronico, and E. Cavarretta, *microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(21): p. 2177-87.
59. Caroli, A., et al., *Potential therapeutic role of microRNAs in ischemic heart disease*. J Cardiol, 2013. **61**(5): p. 315-20.
60. Cavarretta, E. and G. Frati, *MicroRNAs in Coronary Heart Disease: Ready to Enter the Clinical Arena?* Biomed Res Int, 2016. **2016**: p. 2150763.
61. Zhu, G.F., et al., *Inflammation-Related MicroRNAs Are Associated with Plaque Stability Calculated by IVUS in Coronary Heart Disease Patients*. J Interv Cardiol, 2019. **2019**: p. 9723129.
62. de Gonzalo-Calvo, D., E. Iglesias-Gutierrez, and V. Llorente-Cortes, *Epigenetic Biomarkers and Cardiovascular Disease: Circulating MicroRNAs*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017. **70**(9): p. 763-769.
63. Huan, T., et al., *Dissecting the roles of microRNAs in coronary heart disease via integrative genomic analyses*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015. **35**(4): p. 1011-21.
64. Nabialek, E., et al., *Circulating microRNAs (miR-423-5p, miR-208a and miR-1) in acute myocardial infarction and stable coronary heart disease*. Minerva Cardioangiol, 2013. **61**(6): p. 627-37.
65. Derda, A.A., et al., *Blood-based microRNA signatures differentiate various forms of cardiac hypertrophy*. Int J Cardiol, 2015. **196**: p. 115-22.
66. Liebetrau, C., et al., *Release kinetics of circulating muscle-enriched microRNAs in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(11): p. 992-8.

67. Eulalio, A., et al., *Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration*. Nature, 2012. **492**(7429): p. 376-81.
68. Oerlemans, M.I., et al., *Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs*. EMBO Mol Med, 2012. **4**(11): p. 1176-85.
69. Islas, J.F. and J.E. Moreno-Cuevas, *A MicroRNA Perspective on Cardiovascular Development and Diseases: An Update*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(7).
70. Shi, Q. and X. Yang, *Circulating MicroRNA and Long Noncoding RNA as Biomarkers of Cardiovascular Diseases*. J Cell Physiol, 2016. **231**(4): p. 751-5.
71. Cheng, M., et al., *Circulating myocardial microRNAs from infarcted hearts are carried in exosomes and mobilise bone marrow progenitor cells*. Nat Commun, 2019. **10**(1): p. 959.
72. Care, A., et al., *MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy*. Nat Med, 2007. **13**(5): p. 613-8.
73. García, R., et al., *Circulating levels of miR-133a predict the regression potential of left ventricular hypertrophy after valve replacement surgery in patients with aortic stenosis*. J Am Heart Assoc, 2013. **2**(4): p. e000211.
74. Holliday, C.J., et al., *Discovery of shear- and side-specific mRNAs and miRNAs in human aortic valvular endothelial cells*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2011. **301**(3): p. H856-H867.
75. Shan, Z.X., et al., *Upregulated expression of miR-1/miR-206 in a rat model of myocardial infarction*. Biochem Biophys Res Commun, 2009. **381**(4): p. 597-601.
76. Shan, Z.X., et al., *miR-1/miR-206 regulate Hsp60 expression contributing to glucose-mediated apoptosis in cardiomyocytes*. FEBS Lett, 2010. **584**(16): p. 3592-600.
77. Limana, F., et al., *HMGB1 attenuates cardiac remodelling in the failing heart via enhanced cardiac regeneration and miR-206-mediated inhibition of TIMP-3*. PLoS One, 2011. **6**(6): p. e19845.
78. Westendorp, B., et al., *The E2F6 repressor activates gene expression in myocardium resulting in dilated cardiomyopathy*. FASEB J, 2012. **26**(6): p. 2569-79.
79. Jin, Y., et al., *MicroRNA-206 Downregulates Connexin43 in Cardiomyocytes to Induce Cardiac Arrhythmias in a Transgenic Mouse Model*. Heart Lung Circ, 2019. **28**(11): p. 1755-1761.
80. Jin, Y., et al., *Inhibition of MicroRNA-206 Ameliorates Ischemia-Reperfusion Arrhythmia in a Mouse Model by Targeting Connexin43*. J Cardiovasc Transl Res, 2020. **13**(4): p. 584-592.
81. Kong, F., et al., *Long noncoding RNA RMRP upregulation aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury by sponging miR-206 to target ATG3 expression*. Biomed Pharmacother, 2019. **109**: p. 716-725.
82. Yang, Y., et al., *miR-206 Mediates YAP-Induced Cardiac Hypertrophy and Survival*. Circ Res, 2015. **117**(10): p. 891-904.

83. Ding, S., et al., *Histamine deficiency aggravates cardiac injury through miR-206/216b-Atg13 axis-mediated autophagic-dependant apoptosis*. Cell Death Dis, 2018. **9**(6): p. 694.
84. Yan, Y., et al., *The protective role of MiR-206 in regulating cardiomyocytes apoptosis induced by ischemic injury by targeting PTP1B*. Biosci Rep, 2020. **40**(1).
85. O'Brien, K.D., et al., *Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function*. J Investig Med, 2004. **52**(3): p. 185-91.
86. Nadir, M.A., et al., *Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(6): p. 570-6.
87. Chockalingam, A., et al., *Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS)*. Am Heart J, 2004. **147**(4): p. E19.
88. Eleid, M.F., et al., *Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction*. Circulation, 2013. **128**(12): p. 1349-53.
89. Lindman, B.R. and C.M. Otto, *Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis*. Circulation, 2013. **128**(12): p. 1281-3.
90. Rieck, A.E., et al., *Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events*. Hypertension, 2012. **60**(1): p. 90-7.
91. Nielsen, O.W., et al., *Assessing Optimal Blood Pressure in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis: The Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis Study (SEAS)*. Circulation, 2016. **134**(6): p. 455-68.
92. Smith, C.R., et al., *Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(23): p. 2187-2198.
93. Adams, D.H., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(19): p. 1790-1798.
94. 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.
95. 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.
96. Muller Moran, H.R., et al., *Two-year outcomes from the PARTNER 3 trial: where do we stand?* Curr Opin Cardiol, 2021. **36**(2): p. 141-147.
97. Braghiroli, J., et al., *Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: a review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials*. Cardiovasc Diagn Ther, 2020. **10**(1): p. 59-71.

98. 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.
99. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
100. Otto, C.M., et al., *2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2021. **143**(5): p. e72-e227.
101. Ochiai, T., et al., *Renin–angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation*. Heart, 2018. **104**(8): p. 644-651.
102. Inohara, T., et al., *Association of Renin-Angiotensin Inhibitor Treatment With Mortality and Heart Failure Readmission in Patients With Transcatheter Aortic Valve Replacement*. JAMA, 2018. **320**(21): p. 2231-2241.
103. Gotzmann, M., *Renin-angiotensin system blockade after TAVI: is there a link between regression of left ventricular hypertrophy and prognosis?* Heart, 2018. **104**(8): p. 628-629.
104. De Windt, L.J. and T. Thum, *State-of-the-art on non-coding RNA bioinformatics, diagnostics and therapeutics in cardiovascular diseases: Preface to SI Non-coding RNAs in cardiovascular disease*. J Mol Cell Cardiol, 2015. **89**(Pt A): p. 1-2.
105. Livak, K.J. and T.D. Schmittgen, *Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method*. Methods, 2001. **25**(4): p. 402-8.
106. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(1): p. 1-39.e14.
107. Lindman, B.R., et al., *Lower Blood Pressure After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement is Associated with Increased Mortality*. J Am Heart Assoc, 2019. **8**(21): p. e014020.
108. Messerli, F.H. and G.S. Panjra, *The J-Curve Between Blood Pressure and Coronary Artery Disease or Essential Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(20): p. 1827-1834.
109. McEvoy, J.W., et al., *Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events*. Journal of the American College of Cardiology, 2016. **68**(16): p. 1713-1722.
110. Cruickshank, J.M., J.M. Thorp, and F.J. Zacharias, *Benefits and potential harm of lowering high blood pressure*. Lancet, 1987. **1**(8533): p. 581-4.
111. *Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous?* Annals of Internal Medicine, 2006. **144**(12): p. 884-893.
112. Farnett, L., et al., *The J-Curve Phenomenon and the Treatment of Hypertension: Is There a Point Beyond Which Pressure Reduction Is Dangerous?* JAMA, 1991. **265**(4): p. 489-495.

113. Peri-Okonny, P.A., et al., *Low Diastolic Blood Pressure Is Associated With Angina in Patients With Chronic Coronary Artery Disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2018. **72**(11): p. 1227-1232.
114. Harrison, D.G., et al., *The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation*. Circulation, 1988. **77**(5): p. 1108-1115.
115. Klinkhammer, B.J., C.M. Dyke, and T.A. Haldis, *The development or worsening of hypertension after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) improves short-term and long-term patient outcomes*. Heart Asia, 2018. **10**(2): p. e010994.
116. Al-Rashid, F., et al., *Global longitudinal strain is associated with better outcomes in transcatheter aortic valve replacement*. BMC Cardiovascular Disorders, 2020. **20**(1): p. 267.
117. Sengupta, P.P., et al., *Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2007. **20**(5): p. 539-51.
118. Lunkenheimer, P.P., et al., *Three-dimensional architecture of the left ventricular myocardium*. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2006. **288**(6): p. 565-78.
119. Schattke, S., et al., *Acute regional improvement of myocardial function after interventional transfemoral aortic valve replacement in aortic stenosis: A speckle tracking echocardiography study*. Cardiovascular Ultrasound, 2012. **10**(1): p. 15.
120. Kempny, A., et al., *Longitudinal left ventricular 2D strain is superior to ejection fraction in predicting myocardial recovery and symptomatic improvement after aortic valve implantation*. International Journal of Cardiology, 2013. **167**(5): p. 2239-2243.
121. D'Ascenzi, F., et al., *Improvement of left ventricular longitudinal systolic function after transcatheter aortic valve implantation: a speckle-tracking prospective study*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2013. **29**(5): p. 1007-1015.
122. Cauwenberghs, N., et al., *Longitudinal Changes in LV Structure and Diastolic Function in Relation to Arterial Properties in General Population*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2017. **10**(11): p. 1307-1316.
123. Borlaug, B.A. and D.A. Kass, *Ventricular–Vascular Interaction in Heart Failure*. Cardiology Clinics, 2011. **29**(3): p. 447-459.
124. Mause, S.F. and C. Weber, *Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange*. Circ Res, 2010. **107**(9): p. 1047-57.
125. Sluijter, J.P. and P.A. Doevendans, *Circulating microRNA profiles for detection of peripheral arterial disease: small new biomarkers for cardiovascular disease*. Circ Cardiovasc Genet, 2013. **6**(5): p. 441-3.
126. Yellon, D.M. and S.M. Davidson, *Exosomes: nanoparticles involved in cardioprotection?* Circ Res, 2014. **114**(2): p. 325-32.

8.3. EK-3: Çalışmada Kullanulan Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

HASTA GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF*)

Araştırmanın Adı / Protokol Numarası: **Transkateter aort kapak implantasyonu sonrası kan basıncı yanıtı ile micro RNA' lar 1, 133a, 206, 202-3p arasındaki ilişki ve miyokardiyal strain parametrelerine üzerine etkileri'**

Yaptığımız bu araştırmada transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) sonrası kan basıncı yanıtının micro RNAlar 1, 133a, 206, 202-3p ve miyokardiyal strain parametreleri ile ilişkisi araştırılacaktır.

Bu projenin amacı, transkateter aort kapak implantasyonu uygulanacak olan ileri aort darlığı hastalarında kan basıncı ve miyokardiyal strain ile ilişkili olan potansiyel prognoz belirleyicilerini erken evrede saptayabilmektir. Yine hedefimiz TAVI sonrası değişkenlik gösteren klinik seyre yönelik yeni bilgiler elde etmek ve daha sonra geliştirilecek yeni tedavi yöntemlerine ışık tutmaktır.

Sonuçlar sadece bilimsel amaçlı kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, siz istediğiniz takdirde sonuç size bildirilecektir. Çalışma bilimsel bilgi birikimine katkı sağlamayı amaçlamakta olup, size doğrudan bir yarar sağlamayacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Rutin incelemeler için sizden alınacak olan kanın ve ameliyat sırasında sizden alınan dokunun yukarıda adı geçen araştırmamızda ve elde edilecek olan serum ve DNA'ların diğer bilimsel çalışmalarda da kullanılmasını kabul ediyorsanız, **lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp, tarih ve imza atınız.**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. **Araştırmaya hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğine bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyor ve kabul ediyorum.**

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi Adı / Soyadı / Telefonu:
Dr. Aylin Hatice Yamac/ (Tel No)