

## Düşük akım ve düşük gradientli ciddi aort darlığına klinik yaklaşım

*Clinical approach to severe aortic stenosis with low flow and low gradient*

Ayşen Helvacı,<sup>1</sup> Füsün Helvacı<sup>2</sup>

*Araştırma yapılan kurum:*

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Yazar adresleri:*

<sup>1</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
<sup>2</sup>Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Aort darlığında tedavi, aort kapak alanı ve ortalama gradiente göre yapılmaktadır. Ciddi aort darlıklı hastaların yaklaşık %5-10'unda beklenenden düşük gradient ve düşük ejeksiyon fraksiyonu, %30'unda ise beklenenden düşük gradient ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu bulunmaktadır. Düşük ejeksiyon fraksiyonu, ard yük uyumsuzluğu ya da sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabilmektedir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda ise düşük gradient, belirgin konsantrik yeniden şekillenme, küçük sol ventrikül kavitesi ve intrinsik miyokardiyal fonksiyon bozukluğu sonucu görülebilir. Düşük gradient varlığı semptomların önemsenmemesine ve ameliyat kararının gecikmesine yol açmaktadır. Oysa bu iki hasta grubu, tıbbi tedaviye kıyasla, ameliyattan daha fazla yararlanabilir.

**Anahtar sözcükler:** Düşük ejeksiyon fraksiyonu; düşük akım; düşük gradient; korunmuş ejeksiyon fraksiyonu; ciddi aort darlığı.

Treatment of aortic stenosis is based on the aortic valve area and mean gradient. Five to 10% of the patients with severe aortic stenosis have low gradient and low ejection fraction, while 30% patients have low gradient and preserved ejection fraction. Low ejection fraction may result from afterload mismatch or left ventricular systolic dysfunction. Low gradient in patients with preserved ejection fraction may be caused by significant concentric remodeling, small left ventricle cavity, and intrinsic myocardial dysfunction. The existence of low gradient leads to overlooked symptoms and delayed decision of operation. However, these two patient groups may benefit more from surgery compared to medical therapy.

**Keywords:** Low ejection fraction; low flow; low gradient; preserved ejection fraction; severe aortic stenosis.

Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association; AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Derneği (American College of Cardiology; ACC) tarafından güncellenen son kılavuzlara göre, ciddi aort darlığı, aort kapak alanının (AKA) <1 cm<sup>2</sup> veya vücut yüzey alanına oranlanmış AKA'nın <0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, ortalama transvalvüler gradientin >40 mmHg ve zirve akım hızının >4.0 m/s (64 mmHg'lık maksimum gradiente karşılık) olması olarak tanımlanmıştır.<sup>[1,2]</sup> Son yıllarda

yapılan çalışmalarda, akım değişkeninin kapak alanı üzerine etkisinin önemi nedeniyle AKA'dan ziyade efektif orifis alanı olarak adlandırılan kavram üzerinde durulmaktadır. Etkif orifis alanı, valvüler düzlemin birkaç milimetre distalinde yer alır ve aort jetinin en dar yerinin (vena kontraktanın) kesitsel alanını ifade eder.<sup>[3]</sup>

Bazı olgularda diğer kıstaslar ciddi aort darlığına işaret etmesine rağmen, gradientin beklenen 40 mmHg'dan düşük olduğu uzun zamandır gözlemlenmektedir.



Available online at  
www.tgkdc.dergisi.org  
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2014.8892  
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 14 Haziran 2013 Kabul tarihi: 30 Eylül 2013

Yazışma adresi: Dr. Ayşen Helvacı, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Kardiyoloji Kliniği, 34384 Okmeydanı, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0212 - 314 63 30 e-posta: aysenhelvacı@superonline.com

Bu gözlemler sonunda yapılan araştırmalar, ciddi aort darlığı olduğu halde gradientin beklenenden düşük olduğu iki klinik antitenin varlığının kabul edilmesine yol açmıştır:

1. Düşük akım, düşük gradientli, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (EF)'lu ciddi aort darlığı,
2. Düşük akım, düşük gradientli, korunmuş sol ventrikül EF'li ciddi aort darlığı.

Gradient, aorta atılan kan akımıyla yakın ilişkilidir ve akımda orta derecede azalma gradiente önemli bir düşmeye neden olabilir.

Aort darlığı çok ciddi olmasına rağmen, sol ventrikül sistolik fonksiyonu azalmışsa EF  $\leq$  %40 ekokardiyografide ölçülen transvalvüler gradient düşük bulunacaktır. Bu düşük akım, düşük gradient, düşük EF durumu, ciddi aort darlığı olan hastaların %5-10'unda gözlemlenebilir. Böyle hastalar, klasik olarak bariz azalmış sistolik fonksiyon ve dilate bir ventrikül varlığı ile karakterizedir.<sup>[4]</sup>

İkinci antitede ise ciddi aort darlığı olan hastalarda sol ventrikül EF'si korunmuştur ama buna rağmen düşük akım, düşük gradient bulunmaktadır. Bu durum, hastaların büyük bir kısmında, aort darlığının yol açtığı sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle gelişen restriktif fizyolojiden veya abartılı miyokardiyal yeniden şekillenme, küçük sol ventrikül kavite genişliği, azalmış sol ventrikül uyumu ve azalmış sol ventrikül doluşundan kaynaklanmaktadır. Normal sol ventrikül EF ile düşük gradient bulunması, kolaylıkla aort darlığı ciddiyetinin olduğundan daha az düzeyde değerlendirilmesine yol açabilecektir (Şekil 1).<sup>[5]</sup>

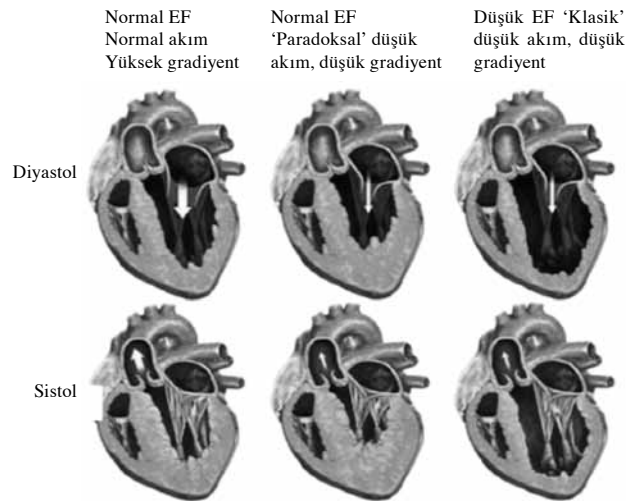
Bu derleme, aort darlığı ciddiyetini incelemede düşük akım, düşük gradient kavramlarını ve bu özellikteki hastalara klinik yaklaşımı güncel literatürü de gözden geçirerek değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## DÜŞÜK AKIM, DÜŞÜK GRADİYENT VE DÜŞÜK SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONLU CİDDİ AORT DARLIĞI

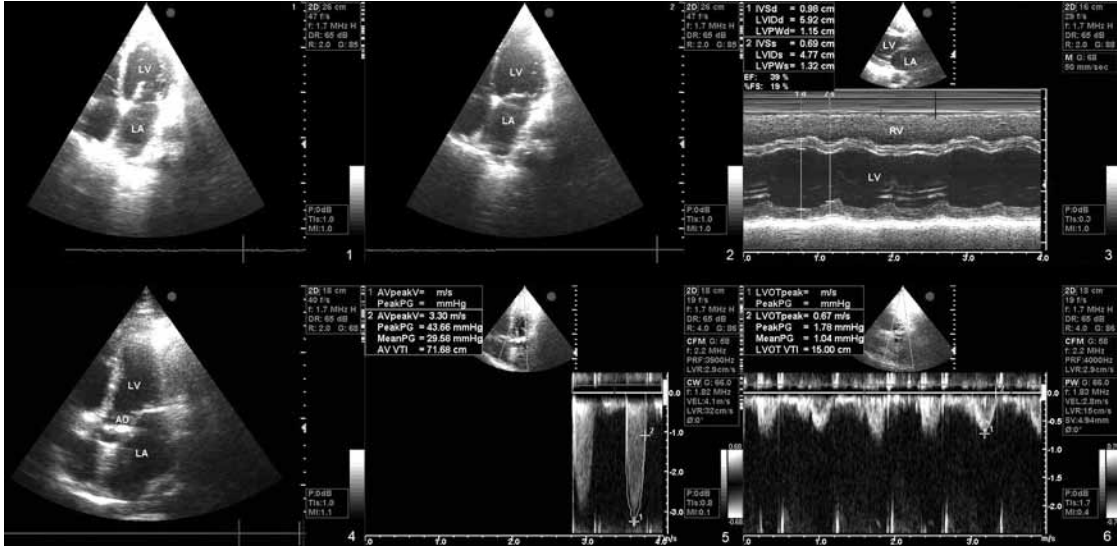
Düşük akım, düşük gradient, düşük sol ventrikül EF'li ciddi aort darlığı genellikle AKA'nın  $\leq$  1 cm<sup>2</sup> veya vücut yüzey alanına oranlanmış AKA'nın  $\leq$  0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, transvalvüler gradientin <40 mmHg ve sol ventrikül EF'nin de  $\leq$  %40 olması olarak tanımlanır (Şekil 2).<sup>[4]</sup> Aort darlığında düşük akım atım hacmi indeksinin  $\leq$  35 ml/m<sup>2</sup> olması şeklinde tanımlanmaktadır.<sup>[3]</sup>

Gradient, esas olarak, her dakikadaki atımdan yani kardiyak debiden çok, her vuruşdaki

atıma yani atım hacmine bağlıdır ve atım hacmi, bu bağlamda en sık kullanılan parametredir.<sup>[3,6-9]</sup> Bu hastalarda, düşük EF'nin iki nedeninden birincisi, sol ventrikül kütlesi ile ard yük arasındaki uyumsuzluktur. Kompansatuvar sol ventrikül kütlesi beklenenden daha az, fakat miyosit fonksiyonu normaldir.<sup>[10]</sup> İkincisinde ise, aort darlığına eşlik eden koroner arter hastalığı, dilate kardiyomiyopati, miyokardiyal fibrozis gibi miyokardın kasılma gücünü azaltan durumlar gözlenir ve miyosit fonksiyonu bozulmuştur. Birinci durumda, aort kapak replasmanı (AKR) sonrası sol ventrikül EF'si düzelebilir çünkü ameliyat, yüksek sol ventrikül ard yükünü ortadan kaldırır, sol ventrikül miyosit kütlesi ve ard yük arasındaki uyumsuzluğu düzeltir.<sup>[10]</sup> Miyosit fonksiyonunun bozulması durumunda ise semptomatik durum sıklıkla düzelmez ve AKR sonrası sol ventrikül EF'si düşük kalır. Ameliyat mortalitesi, miyokardiyal kontraksiyon kapasitesi ve eşlik eden hastalıkların varlığına veya yokluğuna bağlı olarak %6-33 arasında değişir. Özellikle düşük sol ventrikül EF'li düşük akım, düşük gradientli ciddi gerçek aort darlığı olan hastaların %46-79'unda birlikte koroner arter hastalığı da vardır ve bu durum, hastaların prognozunda aort darlığı ciddiyetinden bağımsız olarak olumsuz rol oynar.<sup>[11-13]</sup> Düşük akım, düşük gradient, düşük EF'li hastalarda dikkat edilmesi gereken bir diğer konu da gerçek ciddi aort darlığı ile gerçek olmayan ciddi aort darlığının birbirinden ayrılmasıdır.<sup>[14]</sup> Gerçek aort darlığında, darlığa yol açan birincil neden, kapağın hastalığı, yaprakçıkların çok kalınlaşması, hareketlerinin kısıtlılığı; ikincil neden ise sol ventrikül fonksiyon bozukluğu veya eşlik eden olaydır. Gerçek olmayan ciddi aort



Şekil 1. Ciddi aort darlığının, sol ventrikül geometrisi, akım ve gradiente göre farklı biçimleri.<sup>[5]</sup> EF: Ejeksiyon fraksiyonu.



**Şekil 2.** Düşük akım, düşük gradiyent, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu ciddi aort darlığı (AKA: 0.85 cm<sup>2</sup>) olan bir hastanın ekokardiyografi görüntüleri. 1. Sol ventrikül diyastol sonu; 2. Sol ventrikül sistol sonu; 3. Ejeksiyon fraksiyonu ölçümü (M mode); 4. Apikal beş boşluk sol ventrikül görüntüsü; 5. Aort kapak hız zaman eğrisi; 6. Sol ventrikül çıkış yolu hız zaman eğrisi.

darlığında, yaprakçıklar çok kalın değildir, hareketleri kısıtlı değildir, fakat kapağın düşük akım durumu nedeniyle iyi açılmaması söz konusudur ve ciddi darlık olmadığı halde kapak yanlışlıkla ciddi derecede dar olarak değerlendirilir. Gerçek ciddi aort darlığında, azalmış EF ve düşük akım nedeniyle gradiyent, olması gerekenden az; gerçek olmayan ciddi aort darlığında ise olduğundan fazla saptanabilir. Bu iki olayı ayırt etmek önemlidir çünkü gerçek ciddi aort darlığı olan hastalar AKR'den yararlanırlar; gerçek olmayan ciddi aort darlığı olan hastalar ise yararlanamayabilirler. Dobutamin stres ekokardiyografiyi, gerçek olmayan ciddi aort darlığı ve gerçek ciddi aort darlığı ayırımının yapılmasında ilk kez kullananlar deFilippi ve ark'dır.<sup>[15]</sup> Bu ayırımı yapabilmek için dobutamin stres ekokardiyografi kullanımı; ACC, AHA, Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology; ESC) kılavuzlarında, sınıf IIa, kanıt düzeyi B endikasyon olarak yer almıştır.<sup>[16]</sup> Atım hacmi azalmış hastalarda, AKA'nın doğru ölçümü zordur çünkü AKA'nın hesaplanması, atım hacmi ve transvalvüler akım ile ilişkilidir. Dobutamin stres ekokardiyografi bu nedenle kullanılmıştır.<sup>[10,14]</sup>

*Hastada gerçek olmayan ciddi aort darlığı varsa, dobutamin stres ekokardiyografide;* AKA akım artışına bağlı olarak artar, gradiyent de hafif yükselir. Halbuki, gerçek ciddi aort darlığı varsa AKA çok hafif artar veya değişmez, gradiyente ise hafif artış olabilir. Gerçek olmayan ciddi aort darlığı sıklığı %20-30 oranında bildirilmiştir.

*Hastada gerçek olmayan ciddi aort darlığı varsa dobutamin stres ekokardiyografide;* zirve stress aort kapak alanı >1 veya 1.2 cm<sup>2</sup> olmalı veya aort kapak alanındaki mutlak artış  $\geq 0.3$  cm<sup>2</sup> olmalıdır.

Hastalığın ciddiyetini ve ameliyatın riskini belirlemek için düşük akım, düşük gradiyent, düşük EF'li hastalarda, yapılması gereken bir diğer değerlendirme de akım rezervinin ölçülmesidir. Dobutamin stres ekokardiyografi veya kateterizasyon sırasında atım hacminde %20'nin üzerinde artış görülmesi, sol ventrikül akım rezervinin mevcut olması anlamına gelir. Ayrıca, dobutamin stres ekokardiyografide zirve akım hızında 0.6 m/sn üzerinde ve transvalvüler gradiyente 10 mmHg üzerinde bir artış olması da akım rezervinin varlığını gösterir.<sup>[10]</sup> Sol ventrikül akım rezervi olan hastalarda, ameliyat mortalitesi %5-8 iken, olmayanlarda %22-33 gibi yüksek değerlerdedir. Sol ventrikül akım rezervi düşük olan hastalar, düşük akım, düşük gradiyent ve düşük EF'li hastaların %30-40'ını oluşturur ve bu hastalarda yüksek oranda çokdamar koroner arter hastalığı da vardır.

Tedavi planlamasında, akım rezervinin saptanması yol göstericidir. Fakat Fransız bilim adamları araştırmalarında,<sup>[5]</sup> akım rezervi olmayan hastaların geç dönem sağkalımlarının akım rezervi olanlar kadar iyi olduğunu ve akım rezervi olmayanlarda ameliyat yapıldığında yaşam süresinin, medikal tedavi alanlardan daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Quera ve ark.,<sup>[17]</sup> semptomatik 66 ciddi aort darlığı olan düşük akım, düşük gradiyent, EF  $\leq$  %40 olan hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların %70'inde akım rezervi bulunduğunu saptamışlardır.

Akım rezervi olanlar ile olmayanları; AKR sonrası fonksiyonel kapasite, iki yıllık yaşam süresi, EF, semptomatik durum açısından karşılaştırmışlar ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Aort kapak replasmanı sonrası, akım rezervi olanların sol ventrikül EF'sinde %19, olmayanlarda ise %17 artış saptamışlardır. Ameliyat sonrası semptomatik düzelme oranlarını ise sırasıyla %93 ve %85 olarak bulmuşlardır.

Ameliyat riskini belirlemede sol ventrikül akım rezervinin varlığını saptamak yararlıdır. Fakat akım rezervinin varlığı, sol ventrikül işlevinin düzelmesi, semptomatik durumdaki iyileşme ve ameliyat sonrası geç dönemdeki yaşam süresi beklentisini tahmin etme bakımından yarar sağlamaz.<sup>[12,16-19]</sup>

Bazı hastalar, dobutamin stres ekokardiyografiye arada kalan yanıtlar verirler. Akım yükselme değişiklikleri ve akımdaki nispi değişiklikler nedeniyle, zirve stres ortalama gradient ve zirve stres AKA değişiklikleri ölçümlerinin doğruluğu sıklıkla soru işareti yaratabilir. Bunu ortadan kaldırmak için TRULY (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) çalışmasını yapan araştırmacılar, 250 ml/sn'lik standart bir akım hızında meydana gelecek tahmin edilen (projected) efektif orifis alanını hesaplamayı teklif etmişlerdir. Tahmin edilen efektif orifis alanı, geleneksel dobutamin stres ekokardiyografi parametrelerine oranla, gerçek aort darlığı ciddiyeti, miyokardiyal kan akımı bozulması, sol ventrikül akım rezervi ve sağkalımıyla daha yakın ilişki göstermektedir. Ancak, tahmin edilen efektif orifis alanının tam güvenilir yararlılığı için daha fazla çalışma yapılması gerekir. Akım hızında yükselme olan hastaların %10-20'sinde, efektif orifis alanının hesaplanması yetersiz kalmaktadır. Böyle olgularda ve dobutamin stres ekokardiyografi esnasında sonuçları şüpheli olanlarda, kapak kalsifikasyon miktarının çokkesitli bilgisayarlı tomografi ile ölçümü faydalı olabilir. 1650 Agatston ünitesi üzerindeki skorun, gerçek ve gerçek olmayan ciddi aort darlığını doğru biçimde ayırdığı gösterilmiştir.<sup>[20]</sup> Bu hastalarda transözofageal ekokardiyografi ise nadiren faydalıdır çünkü AKA planimetrisi, kalsifiye kapakta zor değerlendirilebilmektedir. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yoluyla miyokardiyal fibrozisin belirlenmesi, ameliyat sonrası olabilecek EF değişikliğini gösterir. Düşük EF ve yüksek plazma beyin natriüretik peptit düzeyi (>550 pg/ml), morbidite ve mortalite riskinin yüksekliğine işaret eder.

EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) çalışmasına göre, yüksek riskli hasta grubu; kronik atriyal fibrilasyonu, çokdamar koroner arter hastalığı, ameliyat öncesi düşük gradiyenti, yüksek plazma beyin natriüretik peptit düzeyi ve hasta-protez uyumsuzluğu bulunan hastalardır.

Bazı çalışmalarda, veriler sınırlı olmasına rağmen, AKR ve eş zamanlı koroner arter baypas greftleme (KABG) yapılmasının sağkalım üzerinde bağımsız etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Önemli etkiye sahip diğer faktörler arasında, miyokardiyal canlı doku varlığının düzeyi ya da karşıt olarak miyokardiyal fibrozisin yaygınlığı bulunmaktadır.<sup>[21]</sup>

Son ACC/AHA kılavuzları, bu hastaların tedavisi için özel bir tavsiyede bulunmamaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)/Avrupa Kardiyotorasik Cerrahisi Derneği (The European Association for Cardio-Thoracic Surgery; EACTS) kılavuzlarında ise bu hastaların semptomatik olan ve sol ventrikül akım rezervi olan alt grubunda AKR yapılması Class IIa, kanıt düzeyi C endikasyon almıştır. Bugün bu alt grupta AKR ve gerekiyorsa eş zamanlı KABG yapılması konusunda görüş birliği vardır. Sol ventrikül akım rezervi olmayan hastalarda ve gerçek olmayan ciddi aort darlığı olan hastalarda ise sınırlı kanıtlara rağmen tedavinin ne olacağı kötü prognoz nedeniyle açık değildir. Yapılan çokmerkezli, yaklaşık 90 ay süren prospektif bir çalışmada, akım rezervi olan grup 1'de AKR yapılanlarda ameliyata bağlı mortalite %5, sağkalım %79, medikal tedavi alanlarda sağkalım %24 olarak bulunmuş; akım rezervi olmayan grup 2'de ise AKR yapılanlarda ameliyata bağlı mortalite %32, sağkalım %40, medikal tedavi alanlarda ise sağkalım %15 olarak bulunmuştur.<sup>[12]</sup> Akım rezervi olmayan semptomatik hastalarda, ESC/EACTS kılavuzlarında ameliyat endikasyonu Class IIb, kanıt düzeyi C olarak yer almaktadır.<sup>[2]</sup> Mevcut sonuçlara rağmen bu hastalar medikal tedavi edilmeli ancak 2-3 ay aralıklarla izlenmeli, düzelme olmadığı veya durumunun kötüleşmesi halinde cerrahi tedavi seçeneği açısından tekrar değerlendirilmelidir.

## **DÜŞÜK AKIM, DÜŞÜK GRADİYENTLİ, KORUNMUŞ SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONLU CİDDİ AORT DARLIĞI**

Bu hasta grubu, AKA'nın <1 cm<sup>2</sup> veya vücut yüzey alanına oranlanmış AKA'nın <0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, EF'nin >%50, ortalama gradientin <30 mmHg ve atım hacmi indeksinin <35 ml/m<sup>2</sup> olmasıyla tanımlanır. Prevalans, kadın cinsiyette, yaşlı nüfusta ve eşlik eden sistemik arteriyel hipertansiyonu olanlarda daha yüksektir.

Bu hastalar "paradoksal düşük akımlı" olarak tanımlanırlar ve daha belirgin konsantrik sol ventrikülün yeniden şekillenmesi ve daha küçük sol ventrikül kavitesi nedeniyle restriktif fizyolojiye sahiptirler. Atım hacminde azalma da ventrikül boşalmasındaki azalmadan ziyade, ventrikül dolumundaki azalma ile ilişkilidir. Ayrıca, bu hastalardaki önemli bir diğer sorun, EF'nin

normal sınırlarını (%50-60) korumasına rağmen, bu hastalar için beklenenden, daha düşük düzeyde olmasına neden olan intrinsek miyokardiyal fonksiyon bozukluğudur.

*Paradoksal düşük akımlı hastalar aşağıdaki özellikleri taşırlar*

1. Daha yüksek seviyede sol ventrikül global yükünü yansıtan daha yüksek valvülo-arteriyel empedans (Zva) değerleri,
2. Daha küçük ve rölatif olarak daha kalın ventriküller,
3. Daha belirgin intrinsek miyokardiyal fonksiyon bozukluğuyla uyumlu olarak daha düşük sol ventrikül orta duvar yarıçap kısalma değerleri,
4. Normal aralıkta kalmakla birlikte beklenenden daha düşük EF değerlerine eğilim.

Çalışmalarda, korunmuş EF'li, paradoksal düşük akımlı, ciddi aort darlığı olan hastalarda, tanıda sıklıkla hata yapıldığı, düşük gradiyent nedeniyle AKA ve semptomlara fazla önem verilmeyerek bu hastaların ameliyat edilmedikleri ve dolayısıyla da kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir.<sup>[7]</sup> Bu olgularda kullanılan "paradoksal düşük akım" terimi, intrinsek fizyolojiyi kastetmekten çok, normal EF'li aort darlığı olan hastalarda, normal akımın gerekli olduğuna dair yanlış kanıya işaret etmektedir.

SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) çalışmasında, 1873 asemptomatik, zirve transvalvüler gradiyentlerine göre aort darlığı orta derecede olan hastalarda, plasebo, kombine ezetimib ve simvastatin tedavisinin etkileri araştırılırken, yapılan alt grup analizinde, düşük akımlı ciddi aort darlığı olan hastaların prevalansı %28 olarak saptanmıştır. Ayrıca, bu hasta grubunda, normal akımlı hastalara göre daha yüksek sol ventrikül global yük, daha küçük sol ventrikül hacmi, daha fazla konsantrik hipertrofi bulunmuştur.<sup>[22]</sup> Barasch ve ark.<sup>[23]</sup> da benzer şekilde, ortalama gradiyenti <30 mmHg olan hastaların, %50 oranında daha az cerrahiye yönlendirildiklerini ve daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduklarını ortaya koymuşlardır. Dumesnil ve ark.<sup>[24]</sup> 512 ciddi aort darlığı ve EF >%50 olan hastayı, normal ve paradoksal düşük akım olanlar (atım hacmi indeksi <35 ml/m<sup>2</sup> veya >35 ml/m<sup>2</sup>) ile düşük ve yüksek gradiyentliler olmak üzere dört alt gruba ayırarak yaptıkları çalışmada, tüm alt gruplarda, prognozu, medikal tedavi ile izlenenlere oranla cerrahi tedavi uygulananlarda daha iyi saptamışlardır. Ayrıca yaptıkları Cox proportional hazard tek değişkenli analizde, yaş, EF, tedavi şekli, Zva, atım hacmi indeksi, gradiyent değişkenlerinde düzeltme yaptıktan sonra

AKR'nin, en koruyucu etkiye sahip değişken olduğunu bulmuşlardır (HR: 00.29, %95 güven aralığı: 0.15-0.54) (p<0.0001). Pai ve ark.<sup>[25]</sup> da, yaptıkları çalışmada, düşük akımlı ciddi aort darlığı hastalarında, tedavi tercihinin, AKR olmasını destekleyen bulgular elde etmişlerdir. Herrmann ve ark.<sup>[21]</sup> ise, yaptıkları prospektif kohort çalışmada, AKR sonrası dokuzuncu ayda, bu hastalarda EF artışını %3±7.8 olarak tespit etmişlerdir. Bu hasta grubunun özellikleri aşağıdaki gibi açıklanabilir:

**Daha yüksek seviyede sol ventrikül global yükünü yansıtan daha yüksek valvülo-arteriyel empedans (Zva) değerleri:**

En sık görülen aort darlığı türü olan dejeneratif tip aort darlığının ateroskleroz ile ilişkisine dair çok sayıda kanıt vardır.<sup>[26,27]</sup> Bu nedenle, hastalar, sıklıkla aterosklerozun, arteriyel duvarda neden olduğu rijidite artışına bağlı gelişen, sistemik arteriyel kompliyansa azalma gibi bulgularına da sahiptirler.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, 208 orta ve ciddi derecede aort darlığı olan hasta grubunun %41'inde, sistemik arteriyel kompliyans düşük saptanmış, orta derecede aort darlığı ve düşük kompliyansa sahip olanların, ciddi aort darlığı ve normal kompliyansa sahip olanlarla benzer hemodinamik yüke maruz kaldıkları gösterilmiştir.<sup>[28]</sup> Bu nedenle, sıklıkla hem valvüler hem de vasküler yüke sahip aort darlığı hastalarının, global hemodinamik yükünü ölçmek amacıyla, Zva denilen, sol ventrikülden dolaşım sistemine gönderilen, metrekare (m<sup>2</sup>) başına düşen her mililitre (ml) kan için gerekli, mmHg cinsinden kan basıncını ifade eden bir parametre üzerine durulmaktadır. Zva, Doppler ekokardiyografi sırasında, sfigmomanometreyle hesaplanan, periferik sol ventrikül sistolik basıncına, ortalama aort gradiyentinin eklenmesiyle elde edilen sonucun, atım hacmi indeksine bölünmesiyle hesaplanır. Bu değer, hasta sonlanımları ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu tahmin etmede, standart aort darlığı parametrelerinden üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>[7,28]</sup> Kompliyans ve impedans değerleri, sabit olmayıp kan basıncı seviyeleri ile değişiklik göstermektedir. Bu nedenle, değerlendirme sırasında, hasta hipertansif ise, ölçümler kan basıncı optimum olduğunda tekrar edilmelidir çünkü ciddi aort darlığı bulguları, hipertansiyon ile bir parça maskelenebilir.<sup>[24]</sup>

**Daha küçük ve rölatif olarak daha kalın ventriküller, intrinsek miyokardiyal fonksiyon bozukluğu:**

Bu duruma, uzun süreli ve büyük hemodinamik yüke (valvüler ve vasküler) karşı gelişen fizyolojik yanıtı bağlı olarak daha belirgin konsantrik yeniden şekillenme, daha küçük sol ventrikül kavitesi görülmesi

ile interstisyel fibrozis de eşlik etmektedir. Buna bağlı olarak da intrinsik miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve normal aralıkta kalmakla beraber beklenenden daha düşük EF değerlerine eğilim (%50-60) görülmektedir. sol ventrikül fonksiyonları, EF'den daha duyarlı olan, orta duvar yarıçap kısalma, boylamasına kısalma, yüklenme oranı gibi parametrelerle daha geniş kapsamlı değerlendirildiğinde, subendokardiyal fibrozis gösteren bulgular elde edilebilir.<sup>[29]</sup>

Bu hasta grubunun, paradoksal düşük akımı olmayan ciddi ve orta derecede aort darlığı olan hastalara göre daha kötü prognoza sahip olduğu da pek çok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[7,30,31]</sup> Tanının doğru konulabilmesi ve uygun tedavinin seçilebilmesi için, paradoksal düşük akım ihtimali olan hastalarda, sol ventrikül çıkış yolu çapı, hız zaman eğrisi ve transvalvüler gradientlerin ölçüm ve kontrolleri tekrarlanmalıdır. Ayrıca, sol ventrikül geometrik ölçümlerinin küçük kavite (sol ventrikül end diyastolik çap <50 mm veya sol ventrikül end diyastolik volüm indeksi <60 ml/m<sup>2</sup>) ve belirgin rölatif duvar kalınlık artışı açısından tekrar gözden geçirilmesi ve EF'nin yanı sıra miyokart fonksiyonu için EF'den daha hassas parametrelerin değerlendirilmesi de doğru tanıya ulaşmada yardımcı olacaktır. Ekokardiyografik değerlendirmede tutarsızlık ve şüpheler olduğunda ise, pahalı ve az ulaşılabilir bir teknik olmasına rağmen, sol ventrikül geometri ve atım hacmi değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme tercih edilebilir.

Paradoksal düşük akımlı aort darlığı hastalarında da gerçek olmayan ciddi aort darlığı olabilir. Bunun ayrımında düşük akım, düşük gradient, düşük EF'li aort darlığında olduğu gibi egzersiz veya dobutamin stres ekokardiyografi ve çokkesitli bilgisayarlı tomografi ile kapak kalsifikasyonunun değerlendirilmesi tanıya yardımcı olacaktır.

Dikkat edilmesi gereken bir diğer durum, normal akıma sahip hastalarla (atım hacmi indeksi >35 ml/m<sup>2</sup>) düşük akımlıları ayırt etmektir. Çünkü, bazen ölçümdeki hatalardan, bazen de küçük vücut alanına sahip hastalarda, vücut yüzey alanına oranlanmış efektif orifis alanı kullanılmadığında, yanlışlıkla aort darlığı ciddiyetini olduğundan fazla değerlendirmek mümkündür. Ayrıca, kılavuzlarda belirtilenin aksine, teorik hesaplamalarda, 1 cm<sup>2</sup> efektif orifis alanı karşılığının 40 mmHg'dan ziyade 30-35 mmHg gradient olarak hesaplanmasından dolayı normal akıma rağmen, gradient 40 mmHg'dan düşük saptanabilir. Kırk mmHg'dan düşük gradientli normal akımın ve paradoksal düşük akımın ayırıcı tanısında, paradoksal düşük akımlı hasta grubunda daha yüksek olması beklenen Zva değerleri ve restriktif fizyolojiyi yansıtan

ve belirgin olması beklenen diğer parametreler kullanılabilir.<sup>[5,24,32]</sup>

Düşük akımlı, korunmuş EF'ye sahip hastalarda, restriktif fizyoloji ve kardiyak debi düşüklüğü nedeniyle, ameliyat sırası mortalite yüksek olmasına rağmen, cerrahi tedavi seçildiğinde beklenen sağkalım oranı, medikal tedavi ile izlenen hasta grubuna göre çok daha iyidir.<sup>[7,25,33,34]</sup> Hachicha ve ark.,<sup>[7]</sup> retrospektif olarak 25±19 ay takip edilmiş 171 hastayı incelediklerinde, iki yıllık sağkalım oranlarını AKR yapılanlarda %93±3, medikal tedavi tercih edilenlerde %65±7, üç yıllık sağkalım oranlarını ise AKR yapılan grupta %93±3, medikal tedavi tercih edilenlerde %58±8 olarak saptamışlardır. Her iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak yaş ve cinsiyetten bağımsız bulunmuştur. Cerrahiye karar verirken vasküler ve valvüler yükün katkılarının oranları da belirlenmelidir. Optimal valvüler yükü azaltmak için kapak hasta uyumsuzluğundan kaçınmaya dikkat edilmelidir.<sup>[25]</sup>

Alanındaki gelişmeler sayesinde transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI), yaşlı ve ameliyat riski yüksek hasta grubunda ya da protez-hasta uyumsuzluğu oluşabilecek hastalarda, AKR'ye alternatif olmaktadır.<sup>[35-37]</sup>

Son ESC/EACTS kılavuzlarında, paradoksal düşük akımlı, düşük gradientli, ciddi aort darlığı kanıtlanmış olgulara, eğer semptomatiklerse, AKR, sınıf IIa, kanıt düzeyi C endikasyon olarak önerilmektedir.<sup>[2]</sup>

Sonuç olarak, düşük akım, düşük gradientli ciddi aort darlığı olgularında seçilecek tedavi, tartışmalıdır. Bu hastaların düşük sol ventrikül EF'li olanlarında, dobutamin stres ekokardiyografi, riskin saptanmasında, tedavinin değerlendirilmesinde ve klinik kararın verilmesinde önemlidir. Düşük EF'li hastalarda, dobutamin stres ekokardiyografide akım rezervi varlığında, cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Akım rezervi yokluğunda ise, öncelikle medikal tedavi seçilmelidir. Çünkü akım rezervi yokluğunda, ameliyat sırası mortalite yüksektir. Ancak, ameliyat olan hastalarda, sağkalım oranı medikal tedavi tercih edilenlere oranla daha fazladır. Bu nedenle hastalar, iki-üç ay gibi kısa aralıklarla izlenmelidir. Tedaviye yanıt vermemeleri veya durumlarının kötüleşmesi halinde de yine cerrahi tedavi seçeneği göz ardı edilmemelidir.

Korunmuş sol ventrikül EF'li semptomatik hastalarda ise yine ameliyat sırası mortalite yüksektir. Fakat, cerrahi tedavi ile sağkalım oranı, medikal tedaviyle karşılaştırıldığında daha uzundur. Bu nedenle bu hastalarda, cerrahi tedavi seçeneği ön planda tutulmalıdır.

Transkateter aort kapak implantasyonu her iki tip aort darlığının tedavisinde AKR karşısında cazip bir seçenektir. Koroner arter hastalığı varlığında ise AKR ile birlikte KABG yapılmalıdır.

Çalışmalar ve kılavuzların yol göstericiliğine rağmen, tedavinin yönetiminde; hastanın semptomları, yaşam beklentisi, ek hastalıkları da göz önünde bulundurulmalı ve tedavinin planlanması her hasta için bireysel olmalıdır. Bugün için gelecekte yapılacak randomize çalışmalara gereksinim devam etmektedir.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of the patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-e185.
2. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC)1; European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
3. Bermejo J, Yotti R. Low-gradient aortic valve stenosis: value and limitations of dobutamine stress testing. *Heart* 2007;93:298-302.
4. Pibarot P, Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: when the gradient does not fit with the valve area. *Heart* 2010;96:1431-3.
5. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1845-53.
6. Schwammenthal E, Vered Z, Moshkowitz Y, Rabinowitz B, Ziskind Z, Smolinski AK, et al. Dobutamine echocardiography in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: predicting outcome as a function of management strategy. *Chest* 2001;119:1766-77.
7. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-64.
8. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients

- with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation* 2006;113:711-21.
9. Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:380-6.
10. Lange RA, Hillis LD. Dobutamine stress echocardiography in patients with low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2006;113:1718-20.
11. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction:result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000;101:1940-6.
12. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-24.
13. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1865-73.
14. Burwash IG. Düşük akımlı, düşük gradiyentli aort stenozu değerlendirmeden tedaviye. *Current Opinion in Cardiology (Türkiye Klinikleri)* 2007;2:96-105.
15. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995;75:191-4.
16. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR Jr. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002;106:809-13.
17. Quere JP, Monin JL, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2006;113:1738-44.
18. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation* 2008;118:S234-42.
19. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, Burwash IG, Dumesnil JG, Blais C, et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation* 2007;115:2848-55.
20. Cuff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with

- haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011;97:721-6.
21. Herrmann S, Störk S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, et al. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:402-12.
  22. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck AE, Devereux RB, Staal EM, Ray S, et al. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular-arterial impedance and systolic function from the SEAS Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:390-9.
  23. Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, Passick M, Petillo F, et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis* 2008;17:81-8.
  24. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2010;31:281-9.
  25. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1781-9.
  26. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
  27. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1721-8.
  28. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:291-8.
  29. Adda J, Mielot C, Giorgi R, Cransac F, Zirphile X, Donal E, et al. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:27-35.
  30. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:235-43.
  31. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887-95.
  32. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart* 2010;96:1463-8.
  33. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1679-83.
  34. Duncan AI, Lowe BS, Garcia MJ, Xu M, Gillinov AM, Mihaljevic T, et al. Influence of concentric left ventricular remodeling on early mortality after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2008;85:2030-9.
  35. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006;92:1022-9.
  36. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116:755-63.
  37. Dağdelen S, Karabulut H, Şenay Ş, Akyol A, Toraman F, Çağıl H ve ark. Yüksek riskli aort darlığı olan hastalarda transkateter aortik kapak implantasyonu: Klinik takip. *Türk Gogus Kalp Dama* 2011; 19:495-502.