



**T.C.**  
**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU'NUN**  
**İNFLAMATUAR YANIT ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Muzaffer KARADENİZ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. İsmail Türkay ÖZCAN**

**MERSİN - 2018**



**T.C.**  
**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU'NUN**  
**İNFLAMATUAR YANIT ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Muzaffer KARADENİZ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. İsmail Türkay ÖZCAN**

**MERSİN - 2018**

## TEŞEKKÜRLER

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimimdeki katkılarından dolayı değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ahmet ÇAMSARI, Prof. Dr. İsmail Türkay ÖZCAN, Prof. Dr. Veli Gökhan CİN, Prof. Dr. Oben DÖVEN, Prof. Dr. Dilek ÇİÇEK YILMAZ, Doç. Dr. Ahmet ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Buğra ÖZKAN ve Yrd. Doç. Dr. Özcan ÖRSÇELİK'e

Tezimin oluşmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. İsmail Türkay ÖZCAN'a istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Özcan ÖRSÇELİK'e

Birlikte uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma ve kardiyoloji hemşirelerine ve diğer sağlık personellerine,

Asistanlığım süresince desteklerini eksik etmeyen sevgili eşim Hazan KARADENİZ'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım ...

**Dr. Muzaffer KARADENİZ**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	1
İÇİNDEKİLER.....	1
ÖZET .....	5
ABSTRACT .....	7
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	9
2.GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. Aort Kapak Anatomisi .....	11
2.2. Aort kapak Histolojisi .....	14
2.3. Aort Darlığı.....	15
2.3.1. Epidemiyoloji .....	15
2.3.2. Aort Darlığı Etiyolojisi.....	16
2.3.3. Patofizyoloji .....	17
2.3.4. Aort Darlığında Klinik .....	23
2.3.5. Klinik Seyir ve Takip .....	25
2.3.6. Aort Darlığının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi .....	26
2.4. Aort Darlığının Tedavisi .....	32
2.4.1. Aort darlığında tıbbi tedavi: .....	32
2.4.2. Aort darlığında cerrahi tedavi.....	33
2.4.3. Transkateter Yöntemler .....	34
2.4.3.1. Balon Aort Valvüloplasti .....	34
2.5. Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu .....	35
2.5.1. Komplikasyonlar .....	40
2.5.2. TAVİ sonrası takip .....	43
2.5.3. Erken taburculuk .....	43
2.5.4. Antiplatelet tedavi .....	44
2.5.5. Aort darlığında biyokimyasal belirteçler.....	45
2.5.6. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR).....	45

3. MATERYAL ve METOT.....	48
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	48
3.2. Veri Toplama .....	49
3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme .....	49
3.4. İşlem Öncesi Hazırlık .....	50
3.5. İşlem.....	50
3.6. Postoperatif Takip .....	51
3.7. İstatistiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR .....	52
4.1. Prosedürel değerlendirme .....	53
4.2. İşlem Sonrası Değerlendirme.....	54
4.3.Ekokardiyografik Sonuçlar .....	55
4.4.Labaratuvar Sonuçları.....	56
5. TARTIŞMA.....	588
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	677
7. KAYNAKLAR.....	688
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	93
TABLO LİSTESİ .....	96
ŞEKİL LİSTESİ .....	97

## ÖZET

### TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU'NUN İNFLAMATUAR YANIT ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Muzaffer KARADENİZ**

**Uzmanlık tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail Türkay ÖZCAN**

**Temmuz 2018, 81 Sayfa**

Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ), cerrahi girişim açısından yüksek riskli olan, ameliyat edilmesi mümkün olmayan veya ek hastalıkları nedeni ile ameliyat şansı olmayan semptomatik aort darlığı (AD) hastalarında cerrahiye alternatif bir tedavi yöntemi olarak klinik pratiğe girmiştir. AD hastalarında artmış olan inflamatuvar biyobelirteçlerin kısa ve uzun dönem olumsuz sonuçlar ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tek merkezli ve retrospektif çalışmamızda TAVİ uygulanan hastaların erken ve geç dönem klinik, ekokardiyografik ve sistemik inflamatuvar parametrelerdeki değişim değerlendirildi.

Çalışmaya 1 Ocak 2016 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurup, semptomatik ciddi AD nedeniyle TAVİ işlemi uygulanan, dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uygun 32 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, perioperatif ve postoperatif, ekokardiyografik ve laboratuvar bulguları tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelendi. Hastaların %65' i (21) kadın, ortalama yaş 78,5±6,6, işlem öncesi ortalama aort kapak alanı (AKA) 0,9±0,1 cm<sup>2</sup> olup işlem sonrası 2,3±0,6 cm<sup>2</sup>'e yükseldi (p<0,001). Ortalama kapak gradiyenti (Mean G) 50,7±13,6 mmHg iken, işlem sonrası 8,2±5,3 mmHg'a geriledi (p<0,05). Sol ventrikül kitle indeksi (SoVK-i) ortalama 139,0±34,5 iken işlem sonrası takiplerinde 113,8±20,4'e geriledi (p<0,05). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SoVEF) %53,3±9,1, işlem sonrası %57,5±7,6 'a yükseldi (p=0,027). İşlem öncesi ortalama trombosit hacmi (MPV) 10,4±0,9 iken işlem sonrası takiplerinde 8,97±1,0 değerine geriledi (p=0,007). Platelet/lenfosit oranı (PLR) 154,5±62,3 iken işlem sonrası 130,9±56,5 'a gerilediği görüldü (p=0,007). Nötrofil/lenfosit oranında

(NLR) işlem öncesine göre gerileme görülürken, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,053).

İşlem başarısı %100 olup, İşlemin 30 günlük mortalitesi %9,3 2 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite ise %18,7 bulundu.

Transkateter aort kapak implantasyonu, cerrahi kapak değişimi için yüksek riskli olarak kabul edilen ciddi AD olan hastalarda klinik ve hemodinamik iyileşme sağlayan, güvenilir bir yöntemdir. AD hastalarında uzun dönem prognoz üzerine olumsuz etkisi olan inflamatuvar parametlerin, başarılı TAVİ işlemi sonrası azaldığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Aort darlığı, transkateter aort kapak implantasyonu, inflamatuvar yanıt, PLR, NLR, MPV.

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF TRANSCATETER AORT VALVE İMPLANTATION ON INFLAMMATORY RESPONSE

**Dr. Muzaffer KARADENİZ**

**Dissertation, Department Of Cardiology**

**Thesis Supervisor: Prof. Dr. İsmail Türkay ÖZCAN**

**July 2018, 81 Pages**

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has entered into clinical practice as an alternative to surgical treatment in patients with symptomatic aortic stenosis (AS) who are at high risk for surgical intervention and can not be operated on or who have no chance of surgery due to additional diseases. It has been shown that the increased shortening of the inflammatory biomarkers in AS patients is associated with adverse outcomes.

In our single center and retrospective study, the changes in early and late clinical, echocardiographic and systemic inflammatory parameters of patients undergoing TAVI were evaluated.

Thirty-two patients who were admitted to the study from January 1, 2016 to January 1, 2018 were admitted to Mersin University Medical Faculty Medical Practice and Research Hospital Department of Cardiology and complied with inclusion and exclusion criteria for TAVI treatment due to symptomatic severe AS. The demographic characteristics, perioperative and postoperative echocardiographic and laboratory findings of the patients were analyzed by univariate and multivariate analyzes. 65% (21) patients were female, mean age ( $78,5 \pm 6,6$ ), the mean preoperative aortic valve area (AVA) increased from  $0,9 \pm 0,1$  cm<sup>2</sup> to  $2,3 \pm 0,6$  cm<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). The mean valve gradient (Mean G) was  $50,7 \pm 13,6$  mmHg, but it decreased to  $8,2 \pm 5,3$  mmHg after the procedure ( $p < 0,05$ ). Left ventricular mass index (LVMass-i) averaged  $139,0 \pm 34,5$  but decreased to  $113,8 \pm 20,4$  in post-treatment follow-up ( $p < 0,05$ ). The left ventricular ejection fraction (LVEF) increased to  $53,3 \pm 9,1\%$  and to  $57,5 \pm 7,6\%$  after the procedure ( $p = 0,027$ ). The mean platelet volume (MPV) before the procedure was  $10,4 \pm 0,9$  and it was decreased to  $8,97 \pm 1,0$  after the procedure ( $p = 0,007$ ). Platelet / lymphocyte ratio (PLR) decreased



from  $154,5 \pm 62,3$  to  $130,9 \pm 56,5$  after the procedure ( $p = 0,007$ ). Neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) was regressed before treatment but not statistically significant ( $p = 0,053$ ).

The treatment success rate was 100%. The 30-day mortality rate of the procedure was 9,3% and the total mortality rate at the end of 2 years was 18,7%.

Transcatheter aortic valve implantation is a reliable method that provides clinical and hemodynamic improvement in patients with severe AS who are considered high risk for surgical valve replacement. It was observed that the inflammatory parameters, which had a negative effect on the long-term prognosis in AS patients, decreased after successful TAVI operation.

**Key Words:** Aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation (TAVI), inflamatuar response, PLR, NLR, MPV.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dejeneratif aort darlığı (AD) sıklıkla ileri yaş hastalarda görülen efor dispnesi, senkop, anjina, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm ile ortaya çıkabilen, tedavi edilmeyen hastaların yaşam kalitesi ve süresini düşüren bir kalp kapak hastalığıdır (1). Gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak dejeneratif aort darlığı en sık görülen kazanılmış kalp kapak hastalığıdır (65 yaş üstü popülasyonda %2-7) (2).

Uzun latent periyodu olmakla birlikte hastalar semptomatik hale geldiklerinde hızlı progresyon gösterir (3,4). Semptomlar ortaya çıktıktan sonra tedavi edilmemiş hastaların 2 yıllık takipte yaklaşık %50'si kaybedilmektedir (2,5,6). Önemli AD hastalarında cerrahi kapak replasmanın, yaşam süresini artırdığı bilinmektedir (7,8) ve halen semptomatik ciddi AD tedavisinde altın standart tedavi olarak uygulanmaktadır (6).

Aort darlığının cerrahi tedavisi uzun yıllardan beri başarı ile uygulanmasına rağmen, özellikle ileri yaş ve komorbidite durumlarından dolayı cerrahi hala oldukça risklidir ve hastaların %30'una cerrahi aort kapak replasmanı (AVR) yapılamamaktadır (9,10). Böyle yüksek riskli hastalarda daha az invaziv tedaviler alternatif olabilir. Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ), günümüzde cerrahi aort kapak replasmanına uygun olmayan yüksek riskli hastalar için daha az invazif, daha az riskli ve işlem sonrası rahatlığı bakımından önemli bir alternatif tedavi olarak uygulanmaktadır (11,12).

Perkütan yolla yapılan TAVİ işlemi ilk kez 1990'ların başında hayvan çalışmaları ile gündeme gelmiş, ilk insan uygulaması 2002 yılında Cribier ve arkadaşları (1) tarafından gerçekleştirilmiştir. TAVİ adı verilen bu uygulama son 15 yıldır girişimsel kardiyoloji alanında yaşanan en heyecan verici gelişmelerden birisidir. Birçok deneyimli merkezde cerrahi riski yüksek ya da ameliyat olamayacak hastalara standart bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Günümüze kadar dünyada 100.000'den fazla hastaya TAVİ yapılmıştır (13). Ülkemizde de TAVİ uygulamaları 2009 yılında başlamış olup, halen birçok merkezde başarıyla uygulanmaktadır (14).

Dejeneratif aort darlığı gelişiminin sadece ileri yaşla ilişkili değil; bunun yanında inflamasyonun aracılık ettiği aktif bir süreçle ilişkili olduğu belirtilmektedir (15). Sistemik inflamasyonun dejeneratif AD 'nin erken evrelerinde hastalık ile ilişkisi gösterilmiş olup (16) mevcut kanıtlar kalsifik aort kapak hastalığının ateroskleroza benzer şekilde kronik inflamasyon, lipoprotein birikimi ve bunun sonucunda kalsifikasyona neden olan aktif bir süreç olduğunu işaret etmektedir (17).

Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji kliniğindedeki TAVİ uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası inflamatuvar biyobelirteçlerdeki, ekokardiyografik, klinik ve laboratuvar verilerindeki değişimin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

Kalsifik aort kapak hastalığı, aort sklerozu olarak adlandırılan kan akımında kapak seviyesinde herhangi bir kısıtlama olmaksızın hafif kapak kalınlaşmasından, bozulmuş yaprakçık hareketi ile aort darlığı olarak adlandırılan ciddi kalsifikasyona kadar değişen yavaş ve ilerleyici bir hastalıktır (1). Geleneksel olarak kapak işlev bozukluğu baz alınarak sınıflandırılmakta iken günümüzde altta yatan patolojiye göre değerlendirilmektedir (2). Çünkü progresyon ve yönetimi kapak hemodinamisi tarafından değil, kısmen hastalık etyolojisi tarafından belirlenmektedir. AD sıklıkla valvüler nedenlere bağlı ortaya çıkmakla beraber, subvalvüler ve supralvalvüler hastalıklara bağlı da oluşabilir (2,4). Bu yazıda AD olarak adlandırılan valvüler aort darlığı anlamında kullanılacaktır.

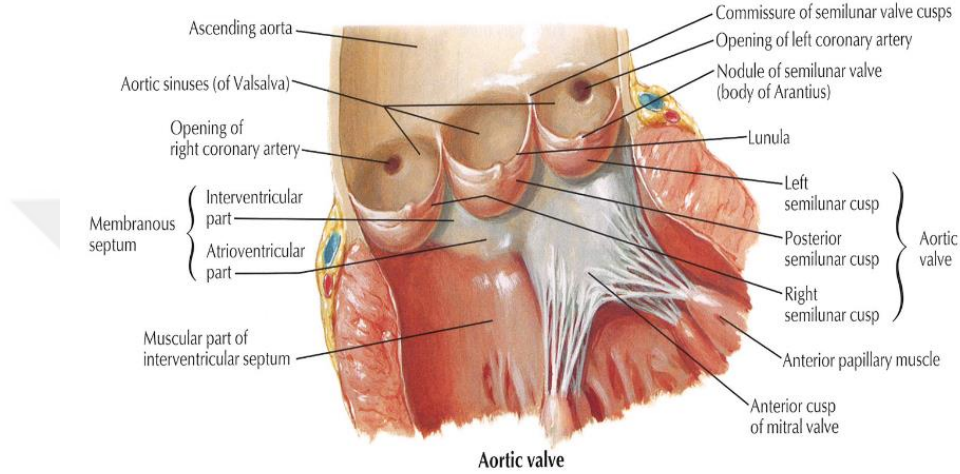
### 2.1. Aort Kapak Anatomisi

Sol ventrikül çıkım yolundan asendan aortaya uzanan, kanın herhangi bir engele maruz kalmadan kalpten aortaya geçişini sağlayan ve ejeksiyon sonrası kanın ventriküle geri kaçışını engelleyen aort kapağı; yaprakçıklar, anulus, valsalva sinüsleri ve sinotübüler bileşkeyi içeren kompleks bir yapıdır (18).

Aort kapağını pulmoner kapak gibi, temel üç yapı oluşturur. Anulus, kapakçıklar ve komissürler. Mitral ve triküspit kapaktan farklı olarak tensor aparatı (korda tendinea ya da papiller adale gibi) yoktur. Aort kapağında üç adet semilunar kapakçık bulunur. Bunlar sağ koroner, sol koroner ve non-koroner kapakçıklardır. Kapakçıklar yarım ay şeklinde olup anulusa eliptik olarak tutunurlar. Her kapakçık komissürlerin süperiyoruna ve sol ventrikül çıkış yolu (LVOT)'nun inferiyoruna yerleşimli yarı silindirik valsalva sinüslerini oluşturmaktadır. Valsalva sinüsleri eşlik eden kapakçık adına göre isimlendirilir. Sinüsler kapağın kapanmasını kolaylaştırırlar. Nonkoroner aortik sinüs, sağ ve sol sinüslere göre daha büyüktür (18).

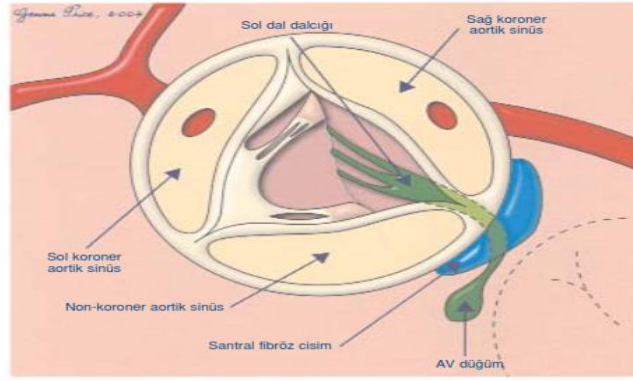
Valsalva sinüslerinde türbülant akım vardır, türbülant akımlar kapak açıldığı zaman yaprakçıkların aort duvarı ile temas etmesini engeller. Ayrıca regürjitasyon fraksiyonunu azaltırlar, yıkayıcı etki ile trombozu önlerler. Sinüsler yaprakçıklardaki stresin yayılmasını sağlar. Bu yayılım yaprakçıklar üzerindeki gerilme ve yırtılma olasılığını azaltır (19).

Kapakçıkların serbest uçlarının altında kapanma kenarı bulunur. Her kapakçığın kapanma kenarı ile serbest ucu kapakçığın merkezinde birleşerek nodülüs (body of Arantius) adı verilen fibröz küçük tepeciği oluşturur. Nodülün her iki tarafında, serbest uc ile kapanma kenarı arasında yarım ay şeklinde alan oluşur ve buraya “lunula” denir. Lunula, aort kapağının kapanması sırasında kapakçıkların birbirlerine temas ettikleri yerlerdir (19) (Şekil 1).



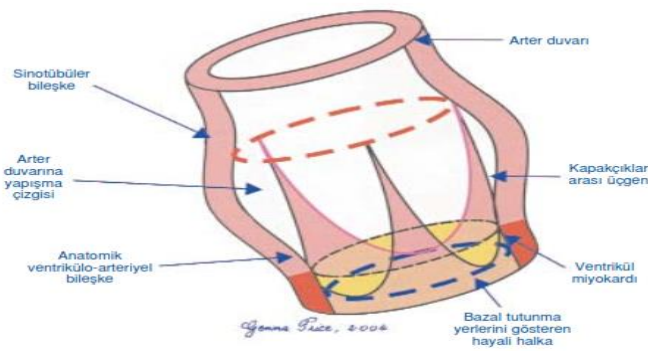
Şekil 1. Açılmış bir aort kapağında semilunar kapakçıklar ve arantius nodülü görüntüsü.

Sol ventrikül çıkım yolunun anatomisi incelendiğinde sol ventrikül miyokardı, interventriküler septum ve aort kapak ile mitral kapak arasındaki fibröz komponenti içerdiği görülür. Aort kapağının sağ ve sol yaprakçıklarının büyük bir bölümü ventrikül miyokardı ve interventriküler septum ile musküler bir devamlılık gösterir. Nonkoroner yaprakçığın tamamı ile sağ ve sol koroner yaprakçıkların nonkoroner yaprakçığa komşu bölümleri ise membranöz septum ve mitral anterior yaprakçık ile fibröz bir devamlılık gösterirler (subaortik perde) (18,19). Sağ trigon, sağ ve nonkoroner yaprakçıklar arasındaki alandır ve interventriküler membranöz septum ile devamlılık gösterir (19). Atriyoventriküler ileti yollarına çok yakın olması nedeniyle TAVİ işlemi sırasında etkilenebilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Aort kapağında non-koroner kapak ile sağ koroner kapak komşuluğunda uzanan AV ileti sistemi.

Aort kapak anulusu olarak adlandırılan yapı ise aortik ringdir. Sol ventrikül ile aort arasındaki birleşime anulus yerine ventriküloarteriyel birleşim denmesi bu yüzdendir. Bu ya anatomik ya da fizyolojik birleşim olarak değerlendirilir. Anatomik bileşke esas olarak bir hat değil bir alan olarak değerlendirilmelidir (18). Bu alan yaprakçıkların anulusa tutunum yerleri, üç kommissür ve kommissürler altındaki bölgedir. Kommissürler anatomik bileşimin üstündedir. Fakat fizyolojik ve anatomik birleşim yerleri arasında bir ayırım vardır ve bu da kısmen ventrikülün kas dokusuna, kısmen de septum ve mitral kapağın fibröz dokusuna bağlıdır. Fizyolojik birleşim, ventriküler çıkım yolu ile proksimal aort arasındaki yarımay yaprakçıkların aort duvarına bağlandığı yerlerle ilişkilidir (Şekil3).



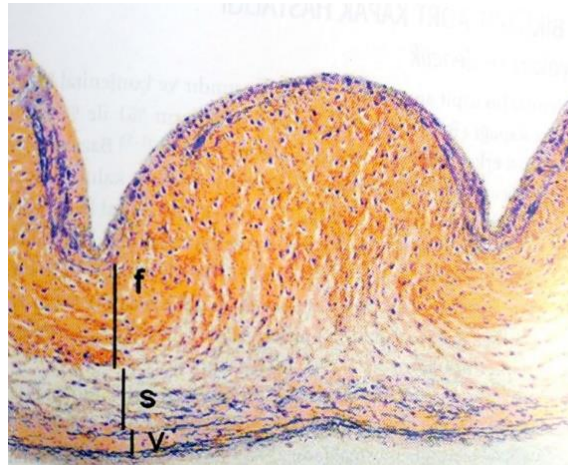
Şekil 3. Aort kökü şematik görüntüsü

Sinotübüler bileşke, sinüslerin sonu ve aortanın başlangıcını ayıran bölgedir. Normal çapı anulustan %10–15 daha küçüktür (19). Koroner arterler daima sinotübüler

bileşkenin altından orijin alır (19). Koroner arter lokalizasyonlarının iyi bilinmesi TAVİ işlemi sırasında aort kapağının uygun yerleştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (13).

## 2.2. Aort kapak Histolojisi

Sol ventrikül ve aort arasında fonksiyon gösteren sağlıklı bir aort kapak 3 tabakadan oluşan bir yapıya sahiptir (7). Bu tabakalar; elastin liflerden zengin olan ve ventriküler yüzde bulunan ventriküler tabaka, fibroblast ve kollajen yönünden zengin olan aorta komşu yüzdeki fibröz tabaka ve iki katmanın arasında bulunan gevşek bağ dokusu yönünden zengin olan lamina spongiozadır (şekil 4). Kapak, yapı taşı olarak kollajen, elastin ve glikozaminoglikan (GAG) ihtiva eder (20). Kapakçıkların ventriküler tabakanın sol kaviteye bakan yüzünde radyal, non-kardiyak yüzünde ise vertikal olarak uzanan elastinden zengin fibriller bulunur. Bu fibriller kollajen ile oluşturduğu özel sarmal sayesinde, geçen akımın azalmasıyla aortik kapakları başlangıç konumuna döndürmektedir. Bunu ejeksiyon esnasında kısalma, istirahatte ise uzama ile sağlar. Sistole uzama gerimi meydana gelen elastin lifler yardımıyla kapak gevşeme fazına geçmektedir. Bu sayede ventriküler tabaka esnekliği sağlamaktadır (13). Fibröz tabaka ise fibroblast ve kollajenden zengin olup mekanik strese maksimum direnç gösteren katmandır (19). Yaprakçıkların yarısına yakın bir kısmı kollajenden oluşmaktadır. Temel kollajen, Tip 1 ve Tip 3 kollajendir. Ayrıca %11 oranında da elastin yapı bulunmaktadır (20).



Şekil 4. Aort Kapak Kesiti; f: fibröz tabaka; s: spongiöz tabaka; v: ventriküler tabaka (Hurt's The Heart 13. Edition)

Fibröz ve ventriküler tabakalar arasında yer alan spongiöz tabaka fibroblast, mezenkimal, mukopolisakkarit ve sudan zengin olup kapağa hareketlilik ve esneklik sağlamaktadır (20). Elastin lifler çoğunlukla kapağın ventrikül yüzünde bulunmakta olup az miktarda spongiöz kat içinde de yerleşmişlerdir. Bu lifler mikrofibriller ile kaplanmıştır. Bunların çoğu Fibrillin-1, az kısmı ise Fibrillin-2 den ibarettir (20). Bu mikrofibriller glukoproteinler ve fibulinlerden zengindir ve elastin lifler için fleksibilitiyi sağlamaktadır. GAG ve proteoglikanlar (PG) spongiöz katın ana yapısal proteinleridir. Sulfataz ve karboksilaz aktiviteleri sonucunda elde ettikleri negatif yük su moleküllerini birleştirmekte ve kapağın viskoelastikliğini oluşturmaktadır. GAG ve PG aynı zamanda fleksibilitiyi sağlar ve böylece kan akımı tek yönlü; yani, sol ventrikülden aortaya doğru sağlanır (20).

### **2.3. Aort Darlığı**

Normal aort kapak alanı yetişkinlerde 3-4 cm<sup>2</sup> dir (21). Belirgin hemodinamik değişiklikler olması için aort kapak alanının normal boyutlarında dörtte bir oranında azalma olması gerekmektedir. Aort darlığı kapak alanına göre hafif (>1.5 cm<sup>2</sup>), orta (1-1.5cm<sup>2</sup>) ve ciddi (≤1 cm<sup>2</sup>) olarak değerlendirilir (21,23). Darlık ileri derecede ve kalp debisi normal olduğunda ortalama basınç farkı genelde 50 mmHg 'nın üzerindedir (21). İleri derecede darlığı olan bazı hastalar asemptomatik kalabilirken, orta derecede darlığı olan hastalarda semptomlar gelişebilir. İleri derecede AD olan birçok asemptomatik hastada, birkaç yıl içinde semptom gelişip cerrahi girişim gerekebilir. AD olan hastalar semptomların gelişimi yönünden dikkatle izlenmelidir (6).

#### **2.3.1. Epidemiyoloji**

Çoğu kapak hastalığı kronik ve asemptomatik olduğundan epidemiyolojik veriler sınırlıdır ve net rakamlar bilinmemektedir. Euro Heart Survey verilerine göre hastane bazlı kapak hastalıklarında AD en sık görülen kapak hastalığıdır (%43). Sonrasında mitral yetersizliği (%32) ve daha az olarak da AY (%13) görülmektedir (23).

Yaşlılarda aort kapak hastalığı denilince akla AD gelmektedir. Aslında son yıllardaki verilere bakıldığında toplumların yaşlanmasıyla birlikte tüm kapak hastalıkları içinde en sık görülen kapak hastalığı AD olmuştur (27). Altmış yaş altında düşük olan AD sıklığı, 80 yaş üzerinde yaklaşık %10'lara çıkmaktadır (24) Yapılan bir diğer popülasyon



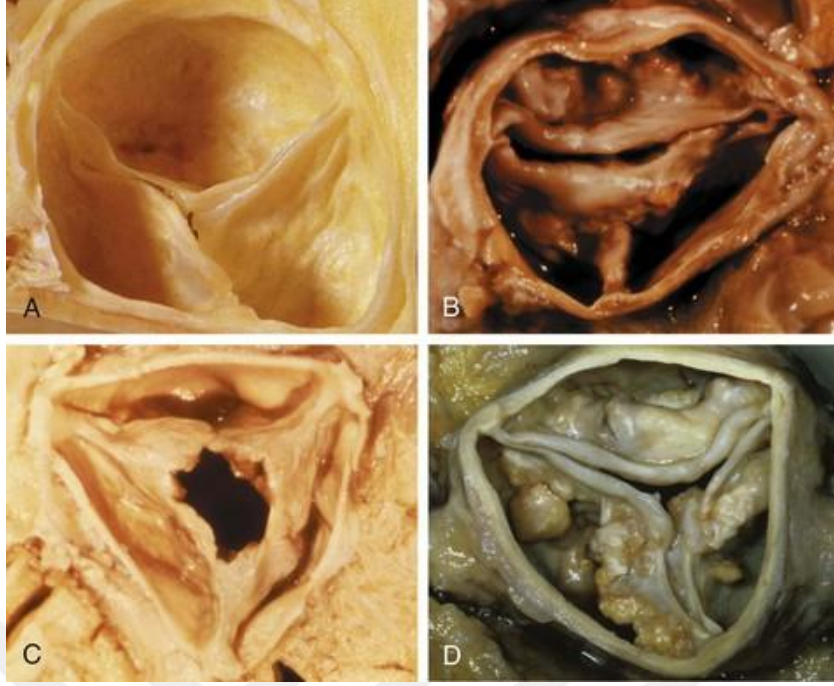
çalışmasında AD ciddiyetinin yaşla birlikte arttığı tespit edilmiş ve bu çalışmada 75 yaş üstündeki her 8 kişinin birinde orta-ciddi AD olduğu görülmüştür (22) Aralık 2016'da yayınlanan 65 yaş üstü 2500 katılımcıyı içeren popülasyon kohort ekokardiyografi çalışmasında; kalp kapak hastalığı oranı %51, klinik olarak orta veya ciddi kapak hastalığı oranı ise %11,3 bulunmuştur. Ayrıca hastalarda en sık görülen kapak lezyonu aortik sklerozis (AS) (%34, tüm aort darlıkları da dahil), bunu takiben mitral yetersizlik (%22) ve son olarak AY (%15) tespit edilmiştir. Bu çalışma ile kapak hastalıklarının dejeneratif etiyojiden dolayı yaşla birlikte prevalansının arttığı net olarak gösterilmiştir (25). Romatizmal kalp hastalığında ise dramatik düşüş görülmektedir (26).

AD 65 yaş üstünde %35 oranında görülürken, 85 yaş üstünde %48 oranında görülmektedir (21). Daha önceki çalışmalarda AS'nin klinik aort darlığına ilerleme oranı yıllık %1.8–1.9 olup artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (28). Bu verilere göre 65 yaşından sonra 20 yıl yaşayacak birinde AS'nin AD'ye ilerleme riski %30'ları bulacaktır (29). Aort darlığının tüm formları erkeklerde daha sık gözlenirken 75 yaş üstünde her iki cinsiyette eşitlenmektedir (30).

### **2.3.2. Aort Darlığı Etiyolojisi**

Aort kapak hastalığının en sık nedenleri konjenital anormal kapak (sıklıkla biküspit), kalsifikasyonla seyreden dejeneratif kapak hastalığı veya romatizmal kapak hastalığıdır (şekil 5). AS, AD'den farklı olarak gradient artışı olmadan aort kapağının kalınlaşması ve kalsifikasyonu ile oluşur. Hem yaşa bağlı AS, hem de kalsifik darlık sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkilidir. Yaşa bağlı AS kardiyovasküler ölüm ve miyokard infarktüsü riskinde artış ile ilişkilidir ve AD'ye ilerleyebilir (31,33).

Endokardit nedeniyle oluşan büyük vegetasyon varlığı aort darlığının nadir nedenlerinden biridir. Bu durum fungal endokarditte daha sık görülür. Aterosklerotik AD en sık şiddetli hiperkolesterolemisi olan çocuklar ve genç erişkinlerde görülür (33,34). Kemiğin Paget hastalığı (35), son evre böbrek yetersizliği (36), sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit tutulumu, okronozis (22) ve radyasyon maruziyeti AD'nin diğer nadir sebeplerini oluşturur (31).

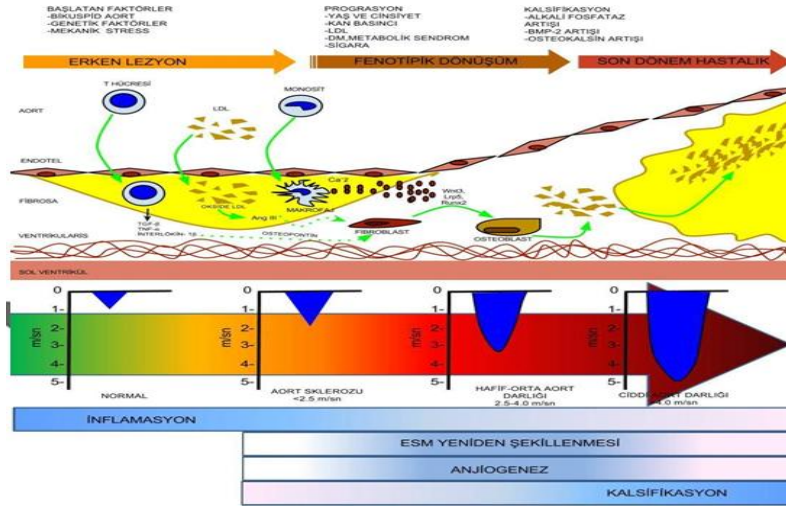


Şekil 5. Farklı kapak etiyojilerine göre aort kapağın görünümü

(A) Normal kapakta yaprakçıklar ince ve düzgün sınırlıdır, kapandığında tam koapte olurlar. (B) Biküspit kapakta 2 yaprakçık arasında raphe adı verilen bir oluşum bulunur, ekokardiyografide balık ağzı görünümü tipiktir (C) Romatizmal kapakta komisürel füzyon olur ve yaprakçıklar kalınlaşır, kapak hareketi sistolde ve diastolde kısıtlıdır (D) Kalsifik kapaklar kalın, kalsifik ve düzensiz sınırlıdır. Orifis sistolde yıldız benzer, diastolde koaptasyon kusuru olabilir (32).

### 2.3.3. Patofizyoloji

Kalsifik aort kapak hastalığı, aterosjenik lipidlerin rol aldığı endotel işlev bozukluğunun eşlik ettiği ve kalsifikasyonla ilerleyen dinamik bir süreçtir. Aort kapağında kan akımının neden olduğu mekanik stres, aterosjenik faktörlerin varlığında, yaprakçıktaki endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna ve geçirgenlik artışına neden olur. Bu endokardiyal hasarlanma sonrası kapakta lipid depolanması başlar ve bunu enflamatuvar bir süreç izler. Ateroskleroza benzeyen bu sürecin sonunda kapaklarda kalsiyum birikimi izlenir (40, 41), (Şekil-6).



Şekil 6. Kalsifik aort darlığının etiopatogenezi (34)

Bu ilerleyici kalsifikasyon kapakçıkların fonksiyonunu kısıtlayarak aort darlığına neden olur. Kapakçıklardaki kalsifikasyon yavaş ilerler ve ancak darlık ciddi olduğunda hastalık semptomları ortaya çıkar. Uniküspit ve biküspit kapaklarda anormal shear ve mekanik stres hayatın ilk yıllarından itibaren mevcuttur. Bu nedenle patolojik süreç ve dolayısıyla aort darlığı daha erken yaşlarda ortaya çıkar (38, 40, 42).

Bu bilgiler ışığında aort darlığındaki patolojik süreçler aşağıdaki alt başlıklar ile incelenebilir (39).

- ✓ Endotel işlev bozukluğu
- ✓ İnflamasyon
- ✓ Anjiogenez
- ✓ Ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi
- ✓ Kalsifikasyon

### Endotel İşlev Bozukluğu

Aort darlığı hasratalarında yapılan çalışmalarda, moleküler düzeyde endotelin normal fonksiyonlarını kaybettiği gösterilmiştir. Başlıca moleküler değişimler; plazma E-selektin düzeylerinde, CD31, CD34, von Willebrand faktör (vWF) ve CEACAM1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1) gibi endotelial belirteçlerin ekspresyonunda artış, radyolojik olarak ateroskleroz ile de ilişkisi gösterilen karotis intima medya oranında artış ve endotel kaynaklı post-iskemik damar genişlemesinde bozulma saptanmıştır (43-47).

## **İnflamasyon**

Aort sklerozunun erken döneminde lezyonlarda baskın olan hücreler, inflamatuvar hücrelerdir. Endotelden içeri sızan monosit hücreleri makrofajlara diferansiye olarak T lenfositleri aktive ederler. Bu kaskatın aktifleşmesi neticesinde dokuya sitokinler, adezyon molükülleri salınır ve interlökin 1b, TGF- $\beta$  (transforming growth factor-  $\beta$ ), TNF-  $\alpha$  (tumor necrosis factor-  $\alpha$ ), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), HSP-60 (Heat Shock Protein-60), eotaxin-3 ve interferon-  $\gamma$  gibi inflamatuvar moleküller açığa çıkar. Bu inflamasyonda görevli moleküller ayrıca lokal metalloproteinazları aktive ederek ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesine ve kalsifikasyona neden olurlar (48-50) (Şekil 6).

## **Lipoproteinler**

Kalsifik aort darlığında, yaprakçıktaki elastik laminanın yerini alan ve komşu fibroza tabakasına kadar uzanan ekstrasellüler lipit birikimi izlenir. Bu lipit birikiminin izlendiği alanlara komşu olan bölgelerde, plazma lipoproteinlerinden elde edilen apolipoprotein B ve E, lipoprotein(a), birikimi gözlenmiştir. Proinflamatuvar ve büyümeyi uyarıcı özellik göstermekte olan okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'ler makrofajlar tarafından fagositoza uğrayarak, aterosklerotik lezyonlara benzer özellik gösteren köpüksü hücreleri oluştururlar (51,52).

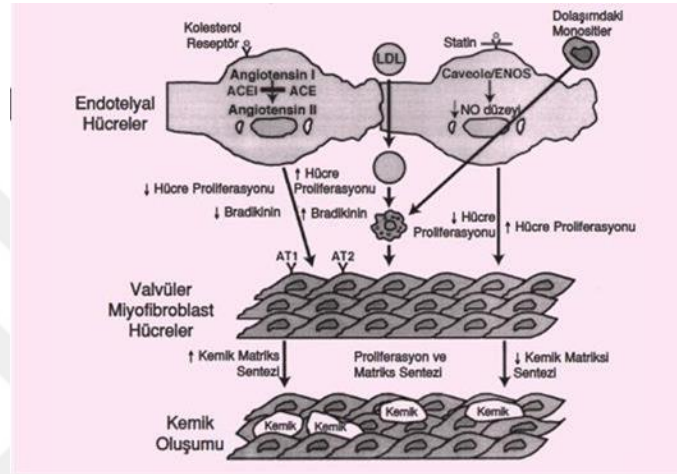
## **Anjiogenez**

Normal aort kapakta vasküler yapı mevcut değildir ve difüzyon ile beslenmektedir. Ancak inflamasyon kaskatının başlaması ve ekstrasellüler alanda yeniden düzenlenme meydana gelmesiyle beraber lökositler tarafından VEGF-A (vascular endothelial growth factor A) gibi anjiogenezde rol alan faktörler salınmaya başlar. İnterstisyel alandaki hücrelerde artmış anjiogenik aktivite izlenir. Böylece aort sklerozunun erken evresinde kapak vasküler bir yapı kazanmaya başlar. Fakat kalsifikasyonun ilerlemesi ve depozitlerin birikimi ile bu vaskülerite zamanla azalır (53,54).

## **Ekstrasüler Matriksin Yeniden Şekillenmesi**

Kalsifik aort darlığında, inflamatuvar sitokinler ve aktive metalloproteinazlar nedeniyle ekstrasellüler bölgenin fizyolojisi değişir. Bu süreçte hücre migrasyonu, bazal

membran ve intersellüler adezyon moleküllerinin yıkımı ve çeşitli yollarda aktivasyon ve deaktivasyon izlenir (Şekil 7). Önemli noktalardan biri de sklerotik bölgede tespit edilen ACE (anjiotensin converting enzyme)' dir. Lokal olarak üretildiği gösterilmekle beraber önemli bir kısmı LDL reseptör ligandı olarak davranan apolipoprotein B ve LDL ile taşınır. ACE enzimatik olarak aktiftir ve monosit infiltrasyonu uyaran ve aterosklerotik lezyonlara modifiye LDL nin transportunu artıran Anjiotensin II nin dönüşümünden ve bradikinin yıkımından sorumludur (55,56).



Şekil 7. Aort kapak dejenerasyonu ve kalsifikasyonu (28)

ENOS: Endotelial nitrik oksit sentaz, NO: Nitrik oksit, ACE: Anjiotensin converting enzyme, AT 1,2: Anjiotensin 1,2 reseptörleri (57).

### Kalsifikasyon

Başlangıçta düzensiz mikrokalsifikasyon kümeleri halinde görülen biyomineralizasyon ilerleyen dönemlerde mikrofraktür ve hematopoetik dokuları çevreleyen lamellar kemik özelliği göstermektedir. Skleroz derecesi ilerledikçe alkalik fosfataz, osteopontin, osteokalsin, osteoprotegerin (OPG) ve kemik sialoproteini gibi osteoblastik belirteçlerin seviyesi artar. Skleroza neden olan endokondral kemikleşme fizyolojik olgun kemik formasyonu ile ortak pek çok özelliği barındırmakla beraber inflamasyon ve neoanjiogeneze benzer özellikler göstermektedir (58,59). Döngüyü inflamasyonda rol oynayan hücrelerin salgıladığı matriks proteinlerinin sürdürdüğü düşünülmektedir. Bu sistemin en çok kullandığı sinyal yolağının Wnt sinyal sistemi, daha sonra ise anjiotensin/kinin ve OPG/RANKL/RANK yolları olduğu düşünülmektedir (60).

## Ateroskleroz ile İlişkisi

Son yıllarda kalsifik aort kapak hastalığı'nın birçok risk faktörü belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada; erkek cinsiyet, trigliseridler ve sigara içimi; AD hastalarında erken aortik kapak replasmanı için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (69). CHS çalışmasında kalsifik aort kapak hastalığı ile ilişkili klinik faktörlerin, ateroskleroz ile ilişkili risk faktörleri ile benzer olduğu gösterilmiştir: yaş, erkek cinsiyet, boy (ters orantılı), sigara, hipertansiyon (HT) öyküsü, artmış lipoprotein(a) ve LDL seviyeleri (64). Ayrıca takip süresince kardiyovasküler olay sıklığı aortik kapak sklerozu olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Kardiyovasküler mortalite, Mİ ve kalp yetersizliği sırasıyla aortik sklerozlu hastalarda %66, %46, %33 daha fazla olarak bulunmuştur (64). Diğer bir çalışmada ise, aortik sklerozun gelişiminin ekokardiyografik progresyonu için risk faktörleri olarak diyabet ve artmış vücut kitle indeksi (VKİ) kadar; yüksek LDL, sigara içimi ve HT olduğu belirlenmiştir (70,78). Bununla birlikte daha yeni bir çalışmada, LDL ve total kolesterol düzeyleri ile AD progresyonu arasında ilişki saptanmamıştır (71). Hafif-orta derecede renal hastalık ve aort kapak kalsifikasyonu arasında anlamlı bir ilişki görülmesi de (72); son dönem böbrek hastalığının, progresyon hızında bir risk faktörü olduğu uzun süreden beri bilinmektedir (73,77). Yakın zamandaki bir çalışma, metabolik sendromun kalsifikasyon için ek bir risk faktörü olduğunu belirlemiştir (74). Yaş ve HT, yapılan çalışmaların çoğunda kapak kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmasına rağmen, dislipidemi ve diyabetes melitus (DM) ile zayıf ilişkili (64) veya ilişkisiz bulunmuştur (61,75,76). Paget hastalığı, sekonder hiperparatiroidizm, renal hastalık gibi artmış kemik yapım hızları olan metabolik kemik hastalıkları, artmış serum kreatinin ve kalsiyumu kapak kalsifikasyonunun progresyonu ile ilişkilidir, fakat AD olan hastaların küçük bir kısmını ilgilendirmektedir (78).

### Dejeneratif Aort Kapak Hastalığı İçin Risk Faktörleri (66)

- Dislipidemi
- Hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Sigara içimi
- Konjenital aortik kapak hastalığı (biküspid kapak)
- Hiperparatiroidizm
- Son dönem böbrek yetmezliği

- Paget hastalığı

Aort kapak kalsifikasyonu ilerleyicidir. Zaman içinde kapak darlığının şiddetindeki ilerleme hızını ortaya koyan birkaç çalışma yapılmıştır. Bu raporlara göre, genel olarak yıllık kapak alanında 0,1 cm<sup>2</sup>'lik bir azalma olmuştur. Daha hızlı ilerleme ile ilgili birçok faktör tespit edilmiştir. Bunlar arasında sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, biküspid kapak darlığı, baştaki sklerozun şiddeti gibi hemodinamik ve kapakla ilişkili değişkenler ve özellikle yaş, sigara, HT, obezite, diyabet, lipid yüksekliği, kronik böbrek yetmezliği, diyaliz, aterosklerotik hastalık gibi risk faktörleri sayılabilmektedir (63). Sadece kapak darlığı değil, kapak sklerozu da ilerleyici bir hastalıktır. Aort kapak sklerozunun ilerleme hızıyla ilişkili çalışmalar son zamanlarda yayınlanmıştır. Faggiona ve arkadaşları, AS olan 400 hastayı takip ettikleri çalışmalarında, 131 hastada (%32,7) AD' nin belli bir derecede geliştiğini, 5 yıldan uzun süre takip edilen yaklaşık 100 hastanın %14' ünde hafif aort darlığı, %8' inde ileri aort darlığı geliştiğini saptamışlardır (67).

LIFE çalışmasında (55-80 yaş arası, 960 hipertansif hasta), aort kapak darlığı gelişme riski sklerozu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (65). Bu oran 1 yılda %2,8'e karşın %0,4 iken, 4 yılda %6,9'a karşın %0,9 olarak bildirilmiştir. Çalışmada aortik sklerozun sıklığı %40,4, AD' nin sıklığı %1,6 saptanmıştır; 4 yıllık takipten sonra bu oranlar sırasıyla %63 ve %4'e yükselmiştir Aort kapak sklerozu ve hafif aort kapak darlığı, bu yaşlı yüksek riskli hipertansif popülasyonda devamlı artmış olup, bu ilerleme ne losartan ne de atenolol tedavisi ile engellenebilmiştir (65).

Ateroskleroz ve kalsifik aort kapak hastalığı'nın risk faktörleri arasındaki benzerlikler, aort kapak kalsifikasyonunun primer olarak aterosklerozun bir bulgusu olduğu hipotezine yol açmıştır (69,78). Ancak aort kapak kalsifikasyonu ve ateroskleroz arasındaki hücrel ve mineral bileşimdeki uyumluluğa rağmen, bu iki lezyon arasındaki farklılıklar da dikkati çekmektedir. Örneğin aterosklerozda düz kas hücreleri belirgin olarak tutulmuşken, hastalıklı aortik kapak yaprakçıklarında tipik düz kas hücreleri görülmemektedir. Farklılaşmış fibroblastlar ve miyofibroblastlar daha baskındır. Aterosklerotik plaklarda kalsifik değişiklikler görülebilirken, kalsifik aort kapak hastalığı'nın daha belirgin özelliğidir ve daha erken ortaya çıkmaktadır. Klinik bir bakış açısıyla HT ve hiperlipidemi gibi klinik faktörler her iki hastalık ile güçlü olarak ilişkili iken; cinsiyet ve diyabet gibi aterosklerozun diğer geleneksel risk faktörleri aort kapak

kalsifikasyonu ile aynı güçte ilişkili değildir. Son olarak aort kapak kalsifikasyonunda hastalık gelişiminin önemli bir bileşeni yaprakçık kalınlaşması ve akım obstrüksiyonunda kademeli bir artışla birlikte olan belirgin kalsifikasyondur. Zıt olarak koroner aterosklerozu olan hastalardaki olaylar, tromboz ve vasküler oklüzyon ile birlikte olan plak rüptürü ile ilişkili akut olaylardır. Böylece plak stabilizasyonu ve antitrombotik tedavi stratejileri ateroskleroz tedavisinin belirgin bir özelliği olmasına rağmen, bu yaklaşımlar aort kapak kalsifikasyonu için daha az yararlı gibi görünmektedir (62). Bulgular şiddetli kalsifik aort kapak hastalığı olan hastaların neden sadece %40'ının anlamlı koroner aterosklerozu olduğunu ve koroner aterosklerozlu hastaların çoğunluğunda neden kalsifik aort kapak hastalığı olmadığını açıklamaktadır. Bununla birlikte artan yaşla aortik kapak hastalığı için kapak replasmanına tabi tutulan hastaların %60'dan fazlasında, aynı zamanda koroner arter hastalığı vardır (68).

#### **2.3.4. Aort Darlığında Klinik**

Aort darlığında tanı ve tedavinin planlanmasında dikkatli bir anamnez ve fizik muayene hasta yönetimi açısından çok önemlidir. Uzun asemptomatik latent periyodu olan aort darlığı hastaları semptomatik hale geldiklerinde hızlı progresyon gösterirler. Aort darlığı hastalarında temel semptomlar göğüs ağrısı, senkop ve kalp yetmezliği bulgularıdır.

**Göğüs ağrısı:** Ciddi AD olan hastaların üçte ikisinde göğüs ağrısı görülmektedir ve üçte bir olguda ise ilk semptom olarak ortaya çıkar. Ağrı retrosternal olup koroner arter hastalığı (KAH)'nda olduğu gibi anjina vasfındadır. Tipik olarak efor esnasında ortaya çıkar. Ağrı fonksiyonel koroner yetmezliğe veya ileri yaşla ortaya çıkan koroner arter hastalığına bağlı da olabilir. Yapılan çalışmalarda 60 yaş üzerindeki hastaların %30-50'sinde koroner arterlerde anlamlı darlık tespit edilmiştir. Bu sıklık 70 yaş üzerinde %50, 80 yaş üzerinde %65'lere kadar yükselebilmektedir (27).

**Senkop:** Ciddi AD olan hastalarda, özellikle egzersiz sonrası sistemik vazodilatasyona bağlı kan basıncında ani düşme meydana gelmektedir. Kardiyak debi yeteri kadar arttırılmadığından serebral perfüzyonun azalmasına bağlı senkop görülür. Bu durum ani arteriyel vazodilatasyona neden olan farmakolojik ajanların kullanımı ile de gelişebilir. Ayrıca yaşlı hastalarda ek serebrovasküler hastalıklar, atrioventriküler (AV) bloklar, atriyal veya ventriküler düzeyde gelişebilecek ciddi aritmiler senkop gelişimine yol açabilmektedir (79).



**Kalp yetersizliği:** Aort darlığında gelişebilecek kalp yetersizliği (KY) semptomları efor dispnesi, paroksizmal noktürnal dispne, ortopne ve akciğer ödemidir. Kalp yetersizliği bulguları göreceli olarak daha ileri evredeki hastalarda ortaya çıkmaktadır (80). Hastaların üçte birinde ise ilk semptomudur. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve atrial fibrilasyon (AF) gibi ritim bozuklukları hastalığın seyirinde KY'nin hızla dekompanse olmasına neden olabilir.

Fizik muayenede sağ ikinci interkostal aralığın sternum kenarıyla birleştiği bölgede duyulan, genellikle karotit artere de yayılım gösteren, kreşendo-dekreşendo tarzında midsistolik ejeksiyon üfürümü tipiktir. Kardiyak debisi belirgin azalmış, kapak açılımı ileri derecede kısıtlı hastalarda üfürümün şiddeti azalabilir ya da kaybolabilir. Üfürümün süresinin uzaması, maksimum şiddetine daha geç ulaşması veya ikinci kalp sesinin ikinci komponenti (A2)'nin şiddetinin azalması veya duyulmaması darlığın daha ciddi olduğunu düşündürür. Fakat her zaman fizik muayene bulguları hastalığın ciddiyetiyle uyumlu olmayabilir (81). Bunların dışında S3, S4, ikinci kalp sesinin ters çiftleşmesi ve AF'ye ait bulgular da AD'de karşılaşılabilen dinleme bulgularıdır (81). Tipik nabız bulgusu zayıf ve yavaş yükselen pulsus parvus et tardus'tur.

Elektrokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi (SoVH) bulguları (sol ventrikül strain paterni ve ST segment depresyonu) görülebilir ancak ekokardiyografi (EKO)'ya göre duyarlılığı düşüktür. Stenozun ciddiyetine göre 1. derece AV bloktan AV tam bloğa kadar birçok ileti bozukluğu veya aritmi görülebilir.

Telekardiyografide kapak seviyesindeki kalsifikasyonlar ve varsa poststenotik aort dilatasyonu tespit edilebilir. Kardiyotorasik oran başlangıçta normaldir.

Aort darlığının tanı ve takibi için ilk önerilen noninvaziv yöntem transtorasik ekokardiyografi (TTE)'dir. Bu görüntüleme yöntemi ile AD tanısı doğrulanabilir, kapak darlığının ciddiyeti belirlenebilir, alternatif ön tanılar dışlanabilir, etiyoloji ve eşlik eden komorbit durumlar (biküspit aort, romatizmal tutulum, aort kökü patolojisi, aort yetmezliği (AY), mitral kapak tutulumu gibi) değerlendirilebilir. 2 boyutlu EKO ile sol ventrikül (SoV) duvar kalınlığı, SoV sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kapağın anatomisi, kalsifikasyonu, kapak alanı ve pulmoner arter basıncı; Doppler EKO ile de kapak velosite ve gradiyentleri değerlendirilebilir (82). Doppler EKO ile alınan ölçümler AD tanısı için altın standart kabul edilen kardiyak kateterizasyon bulgularıyla yüksek oranda paralellik gösterir (81).

Transözefageal ekokardiyografi (TÖE), kalsifiye olmuş kapaklarda kapak alanı planimetrisi 2 boyutlu EKO ile değerlendirilemediğinde ya da mitral kapak anormalliklerinin ilave araştırılması gerektiğinde başvurulan yöntemdir. TAVİ öncesi aort kökünün değerlendirilmesinde ve işlem sırasında kullanılması önerilen TÖE'nin son yıllarda önemi artmıştır (82).

Kapak alanı ve koroner kalsifikasyonun ölçümünde çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT), kardiyak fibrozisin değerlendirilmesinde ise kardiyak manyetik rezonans görüntüleme faydalı olabilir. Özellikle TAVİ işlemi öncesi aort kökü, kalsiyum dağılımı, yaprakçıkların sayısı, asendan aorta ve periferik arterlerin değerlendirilmesinde ÇKBT önemli bir tanı aracı haline gelmiştir (81).

Natriüretik peptitlerin semptomdan bağımsız olarak sağ kalımı ve normal/düşük akımlı ciddi AD'da prognozu tahmin ettiği gösterilmiştir ve asemptomatik hastalarda faydalı olabilir (83).

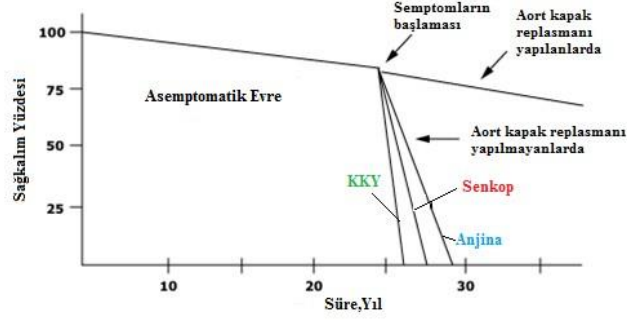
Retrograt Sol ventrikül kateterizasyonu sadece noninvaziv değerlendirme sonuçsuz kaldığında kullanılabilir bir yöntemdir (82).

### **2.3.5. Klinik Seyir ve Takip**

Kalsifik AD kronik ilerleyici bir hastalık olup klinik olarak hastaların asemptomatik olduğu uzun bir latent dönem vardır (88). Ani kardiyak ölüm, semptomatik hastalarda ölümün sık sebeplerinden birisi iken, asemptomatik hastalarda AD ciddi bile olsa çok nadir görülür ( $\leq 1/\text{yıl}$ ) (82, 85). Asemptomatik dönemin süresi bireyler arasında büyük değişkenlik gösterdiği için kesin öngörülemezlikle birlikte ciddi AD olan asemptomatik hastalarda bildirilen 2 yıllık ortalama olaysız sağ kalım %20-50'dir (86, 87).

Asemptomatik hastalarda semptom gelişimi ve istenmeyen olayların prediktörleri ileri yaş, aterosklerotik risk faktörleri, kapak kalsifikasyonu, zirve aortik jet velositesi (MaxV), SoVEF, hastalığın hemodinamik ilerleme hızı, egzersiz sırasında basınç farkı artışı, aşırı SoVH ve Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, efor testinde semptomların ortaya çıkışı (yüksek olasılıkla 12 ay içinde semptomların başlayacağını güçlü bir göstergesidir), anormal kan basıncı yanıtı, belirgin ST-segment depresyonu ve yükselmiş natriüretik peptit düzeyleridir (82). Özellikle  $\text{MaxV} \geq 4.5\text{m/s}$  (bazı çalışmalara göre  $\geq 5\text{m/s}$ ) olan, çok yoğun kalsifikasyon içeren ve hızlı ilerleyen AD'de semptom

gelişme ve cerrahi-kardiyak mortalite riski daha yüksek olduğundan elektif cerrahinin daha erken düşünülebileceği belirtilmiştir (87, 89). Kalsifik AD'de semptomlar ortaya çıktıktan sonra prognoz hızla kötüleşir (Şekil 8).



Şekil 8. Kalsifik aort darlığının prognozu (88)

Konservatif izlenen semptomatik hastaların 1 yıllık mortalitesi %38, 5 yıllık mortalitesi %68, 10 yıllık mortalitesi %82'dir. Bu nedenle semptomlar başladıktan sonra bu hastalara cerrahi aort kapak replasmanı (AVR) önerilmektedir (82). Majör istenmeyen olayların semptomlar ortaya çıktıktan sonra başladığı bilindiği için, AD'de izlenen genel strateji, hastalıkla ilişkili semptomların gelişip gelişmediğini değerlendirmek için hastaların seri poliklinik ve EKO takibinin yapılmasıdır. 2017 ESC/EACTS kapak hastalıkları kılavuzunda asemptomatik hafif AD'de 3-5 yılda bir, asemptomatik orta AD'de 1-2 yılda bir, ciddi AD'de ise 6-12 ayda bir takip önerilmektedir (84). Ayrıca semptom ve muayene bulgularında değişiklik olması durumunda TTE ile değerlendirilmesi uygundur. Eforla semptomu olup olmadığı anlaşılamayan hastalara egzersiz testi uygulanabilir (84).

### 2.3.6. Aort Darlığının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

AD'nin tanı ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde hikaye ve fizik muayene son derece önemlidir. Semptomlarla ilgili dikkatli bir sorgulama (egzersiz dispnesi, anjina, baş dönmesi veya senkop) ve karakteristik sistolik üfürümün duyulması dikkati çekebilir ve ileri tanısal incelemelerin doğru yönlendirilmesine rehberlik eder. Tanı invazif ve non-invazif incelemelerle doğrulanır.

Transtorasik ekokardiyografi en yaygın bulunan ve kolayca uygulanabilen önemli bir non-invazif tanı aracıdır (90). Bu inceleme yöntemi ile AD varlığı doğrulanır, kapak

kalsifikasyonunun derecesi, SoV fonksiyonları ve duvar kalınlığı değerlendirilir. Ayrıca birlikte bulunan diğer kapak hastalıkları da saptanabilir. Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde tercih edilen teknik Doppler ekokardiyografidir (91). Transvalvüler basınç farkları akıma bağlıdır ve kapak alanının ölçülmesi teorik olarak AD'nin derecesini ölçmenin ideal yoludur. Bununla birlikte, kapak alanı ölçümlerinin de potansiyel hataları olabileceği ve klinik uygulamada basınç farkı ölçümlerinden daha az doğru bilgi sağlayabileceği konusunun da altının çizilmesi gerekir. Bu nedenle klinik kararlar alınırken yalnızca mutlak sınır noktalarının söz konusu olduğu kapak alanına güvenilmemeli; bu ölçüm, akım hızı, basınç farkı, ventrikülün işlevsel durumu gibi diğer faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir. Kapak alanının <1.0 cm<sup>2</sup> olması şiddetli AD bulunduğunu gösterir; ancak özellikle alışılmadık derecede büyük veya küçük vücut yüzey alanı (VYA) olan hastalar başta olmak üzere VYA'ya göre endeksleme yapılması (sınır değeri 0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> olacak şekilde) yararlıdır. AD'nin ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografi kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir (90).

Tablo 1. Aort Skleroz ciddiyetinin sınıflaması için öneriler (EACVI&ASE 2017)

	Aort sklerozu	Hafif AD	Orta AD	Ciddi AD
MaxV (m/s)	≤2,5 m/s	2.6-2.9	3.0-3.9	≥ 4.0
MeanG (mmHg)	-	< 20	20 – 40	≥ 40
AKA (cm <sup>2</sup> )	-	>1.5	1.5-1.0	< 1.0
İndeks -AKA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	-	> 0.85	0.85-0.60	< 0.60
Velosite oranı (DVI)	-	> 0.50	0.50-0.25	< 0.25

MaxV: Zirve aortik jet velositesi; MeanG: Ortalama gradiyent; AKA: aort kapak alanı; indks-AKA: İndekslenmiş aort kapak alanı ;DVI: LVOT velositesi/aort velositesi oranı

Transözefajiyal Ekokardiyografi nadiren gerekir; ancak kapak planimetrisine olanak sağlayacak derecede iyi görüntü sağlayabilir, ayrıca transtorasik görüntülemenin yeterli olmadığı ve yaprakçıklarda yalnızca orta derecede bir kalsifikasyon bulunduğu durumlarda yararlıdır. TÖE mevcut olan diğer kapak anomalilerinin de değerlendirilmesine olanak sağlar.

Aort dalığı bulunan semptomatik hastalarda egzersiz testi kontrendikedir; ancak şiddetli AD olan asemptomatik hastalarda semptomların ortaya çıkarılması ve risk katmanlandırılması açısından yararlıdır (92). ÇKBT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri asendan aortun daha iyi değerlendirilmesini sağlayabilir. Ön veriler çok kesitli BT incelemesinin kapak kalsifikasyonunun ölçülmesine, böylece prognozun değerlendirmesine ve kapak alanının ölçülmesine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (93, 94).

AD'nin şiddetini değerlendirmeye yönelik retrograd sol ventrikül kateterizasyonu nadiren gerekir. İnvazif bir işlem olduğundan riskleri göz önünde bulundurularak dikkatle yapılması gerekir (95).

### **Darlık Ciddiyetinin Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi**

Kapak açıklığı ve kapak anatomisinin değerlendirilmesi:

Daralmış aort kapağın özellikleri 2 boyutlu ve 3 boyutlu ekokardiyografik görüntüleme ile tanımlanabilir. Uzun aks ve kısa aks görüntülerde yaprakçık sayısı ve kalınlığı, komisürel füzyon, kalsifikasyon yoğunluğu ve kapak hareketler değerlendirilebilir. Kapak açılımı parasternal uzun aks görüntüde, midsistolde, sağ koroner küspis ve non-koroner küspis arasındaki mesafenin ölçümü ile hesaplanır. Kapak açılımının <11 mm olması kapak alanının  $0.75 \text{ cm}^2$ 'nin altında olduğunu, >13 mm olması ise %96'lık prediktif değerle kapak alanının  $1 \text{ cm}^2$ 'nin üzerinde olduğunu gösterir (97, 98).

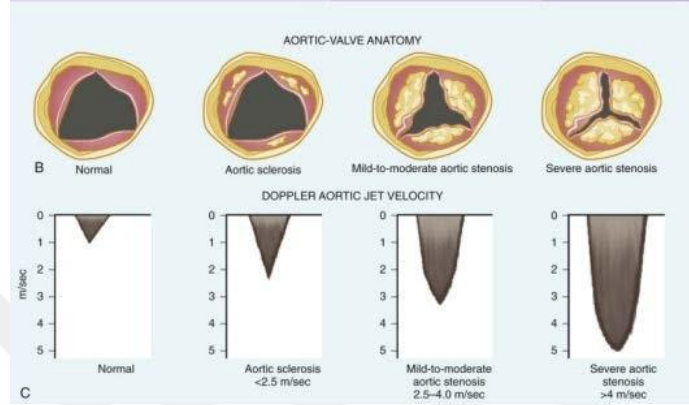
### **Aortik velosite ve kapak gradiyenti:**

Doppler EKO ile akım velositesi, atım hacmi, basınç gradiyenti ve devamlılık denkleminde göre aort kapak alanı (AKA) hesaplanabilir. Aort kapak alanı progresif olarak daralmaya başladığında SoV ve aort arasındaki basınç gradiyenti ve kapaktan geçen akım velositesi artar (Şekil 9). Zirve aortik jet velositesi ( $V_{\text{max}}$ ) normal insanda 1-1,7 m/sn'dir. Kapak seviyesinden ölçülen zirve velosite kullanılarak anlık maksimum gradiyent ( $\text{MaxG}$ ) ve ortalama gradiyent ( $\text{MeanG}$ ) Bernoulli denkleminde ( $4 \times V^2$ ) hesaplanabilir.

$$\Delta P = 4v^2$$

$\Delta P$ : Ortalama basınç farkı,  $v$ : aort kapak hızı

Akselerasyon zamanının uzaması, velosite şeklinin üçgen yerine simetrik ve yuvarlak sınırlı bir hale gelmesi AD lehinedir (Şekil 9). Ekokardiyografik olarak ölçülen MeanG kateterizasyonla ölçülen kapak gradiyenti ile benzerlik gösterirken, MaxV her zaman uyumlu değildir.

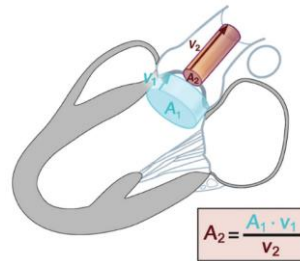


Şekil 9. Aort darlığının progresyonu ile kapak gradiyentlerinin ilişkisi (99).

Aort kapak alanı ve AKA indeksi:

Normal kapak alanı 2-4 cm<sup>2</sup> arasındadır. Kapak alanının 1 cm<sup>2</sup>'nin altına düşmesi ciddi AD olarak yorumlanır. Kapak alanı birkaç farklı ölçümle değerlendirilebilir. Doppler EKO ile hemodinamik olarak ölçülen AKA fonksiyonel efektif kapak alanını, planimetrik yöntemle ölçülen AKA ise anatomik kapak alanını verir. Aort kapak alanının vücut yüzey alanına bölünmesi ile AKA indeksi (AKAi) hesaplanır.

Doppler EKO ile kapak alanı, devamlılık denklemine göre hesaplanır (Şekil 10). Devamlılık denklemine göre, aort kapağın öncesi ve sonrasındaki atım hacminin eşit olduğu kabul edilir. Atım hacmi kesit alanı ve o kesit alanına ait velosite-zaman integrali (VTI)'nin çarpımına eşittir. Bu durumda;



Şekil 10. Devamlılık Denklemine Göre Aort Kapak Alanı.

$$LVOT \text{ alanı} \times VTI_{LVOT} = AKA \times VTI_{Aort}$$

denklemi ile aort kapak alanı hesaplanabilir. LVOT alanı  $\Pi r^2$  formülüne göre hesaplanacağı için LVOT çapının bilinmesi gerekmektedir. Sol ventrikül çıkış yolu midsistolde aort ön duvarına dik olacak şekilde kapağın hemen önünden ölçülür. Ölçüm interventriküler septumun iç kenarı ile mitral ön yaprakçığın anterior kenarı arasından yapılır.

Sol ventrikül çıkış yolu velositesinin aortik velositeye oranı darlığın ciddiyetini gösteren başka bir parametredir. Bu oranın 0.25'in altında olması ciddi AD lehine yorumlanır (100).

#### **Planimetrik kapak alanı:**

2 ya da 3 boyutlu EKO'da parasternal kısa aksan değerlendirilir. Sistolde maksimum kapak açıklığı ölçülür. Kalsifik AD'de kapak daha kalsifik, orifisi küçük ve düzensiz sınırlı olduğu için değerlendirme TÖE ile yapılmalıdır. Planimetrik olarak ölçülen AKA devamlılık denklemi ile hesaplanan AKA'dan daha büyük bulunabilir. Bunun sebebi anatomik kapak alanının fonksiyonel vena kontraktadan daha büyük olmasıdır (101). Kapak alanı  $1\text{cm}^2$ 'nin altında ise vücut yüzey alanına göre indeks-AKA hesaplanmalıdır. İndeks-AKA  $< 0.6\text{ cm}^2$  olması ciddi AD'nin güvenilir bir göstergesidir (97, 98). Aort darlığının ciddiyetini değerlendirirken kullanılan parametreler ve son kılavuzların belirlediği sınır değerler Tablo 1'de gösterilmiştir (32).

Ekokardiyografik değerlendirme sırasında, Doppler ölçümleri akıma paralel girilerek yapılmalı, ölçülen değerler içinde en yüksek olanı kabul edilmeli, eğer hastada AF gibi düzensiz bir ritm varsa bu durumda ardışık 4-5 ölçümün ortalaması alınmalıdır. Akıma paralel girilmediği takdirde olduğundan daha düşük değerler ölçülebilir (96).

Noninvaziv testler yetersiz kaldığında ya da semptomlarla noninvaziv testler arasında uyumsuzluk olduğunda sağ ve sol kalp kateterizasyonunun yapılması tanı için altın standarttır (32).

#### **Düşük Akım Düşük Gradyent Aort Darlığı:**

Aort darlığı ile birlikte sistolik KY varsa bazen ciddi valvüler AD olsa bile gradyent ve velositeler doppler EKO ölçümlerinde düşük çıkabilir. Bu durumlarda atım

hacmi (SV) ve atım hacmini VYA'ya oranlayarak indekslenmiş atım hacmi (SVi) hesaplanır.

$$\text{İndekslenmiş atım hacmi (SVi)} = \text{LVOT alanı} \times \text{VTI}_{\text{LVOT}}/\text{VYA}$$

Düşük akım düşük gradiyent (DA-DG) olarak isimlendirilen bu durumun varlığında EKO ile yapılan değerlendirmede;

- ✓  $SVi < 35 \text{ ml/m}^2$
- ✓  $AKA \leq 1.0 \text{ cm}^2$  (veya indeks- $AKA \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ),
- ✓  $\text{MeanG} \leq 40 \text{ mmHg}$ ,  $\text{MaxV} \leq 4,0 \text{ m/s}$ ,
- ✓  $\text{SoVEF} \leq \%50$  saptanır (32).

Burada sorulması gereken soru 'düşük kontraktıl rezervin sebebi AD mi? yoksa ciddi AD olmadığı halde KAH ve idiyopatik kardiyomiyopati gibi diğer miyokart hasarı sebeplerine bağlı olarak mı düşük akım söz konusu?' sorusudur (96). İlk durumda cerrahi tedavi endikasyonu söz konusu iken, ikincisinde kapak replasmanı kontrendikedir. Böyle bir durumda DA-DG ciddi AD ile yalancı ciddi AD ayırımı için düşük doz dobutamin stres testi (2.5-20 mcg/kg/dk) yapılmalıdır. Düşük akım düşük gradiyent ciddi AD durumunda test sonrası kapak alanında ciddi bir artış ( $< 0.3 \text{ cm}^2$ ) olmadığı halde gradiyentte belirgin artış olur, MaxG 40 mmHg üzerine çıkar. Dobutamin stres EKO ile SoV kontraktılitesinin de artması beklenir. Eğer atım hacmi artışı %20'den az ise kontraktıl rezervin olmadığı anlamına gelir ki bu durum eşlik eden bir KAH ve kötü prognozu gösterir (32, 102). Kapak alanında belirgin artış olmasına rağmen kapak gradiyentlerinde belirgin bir artış olmuyorsa **yalancı ciddi AD** söz konusudur.

Son zamanlarda DA-DG valvüler AD'ye korunmuş SoVEF'nin eşlik ettiği yeni bir grup daha fark edilmiştir.

**Paradoksal DA-DG ciddi AD** olarak isimlendirilen bu grubun özellikleri şunlardır;

- ✓  $SVi < 35 \text{ mL/m}^2$ ,
- ✓ Sol ventrikül kavitesi küçük,
- ✓ Miyokardiyal kontraktılite azalmış,
- ✓ Sol ventrikül rölatif duvar kalınlığı artmıştır.
- ✓ Yaşlı, bayan ve arteriyel kompliyansı azalmış hastalardır.



Paradoksal DA-DG AD, aort kapak hastalığı ile birlikte ilerlemiş bir kardiyomiyopati formu gibidir. Paradoksal özelliği kalın ve küçük kalplerde her zaman SoVEF'nin miyokardiyal kontraktilite ile korele olamayabileceğini göstermektedir (103, 104).

Kontrolsüz sistemik hipertansiyon, eşlik eden aort yetersizliği (AY), ciddi anemi, ateriyovenöz fistül, hemodiyaliz, hipertiroidi gibi yüksek debili durumlar kapak gradiyentini arttırarak AD ciddiyetinin değerlendirilmesini zorlaştırabilir (96).

## **2.4. Aort Darlığının Tedavisi**

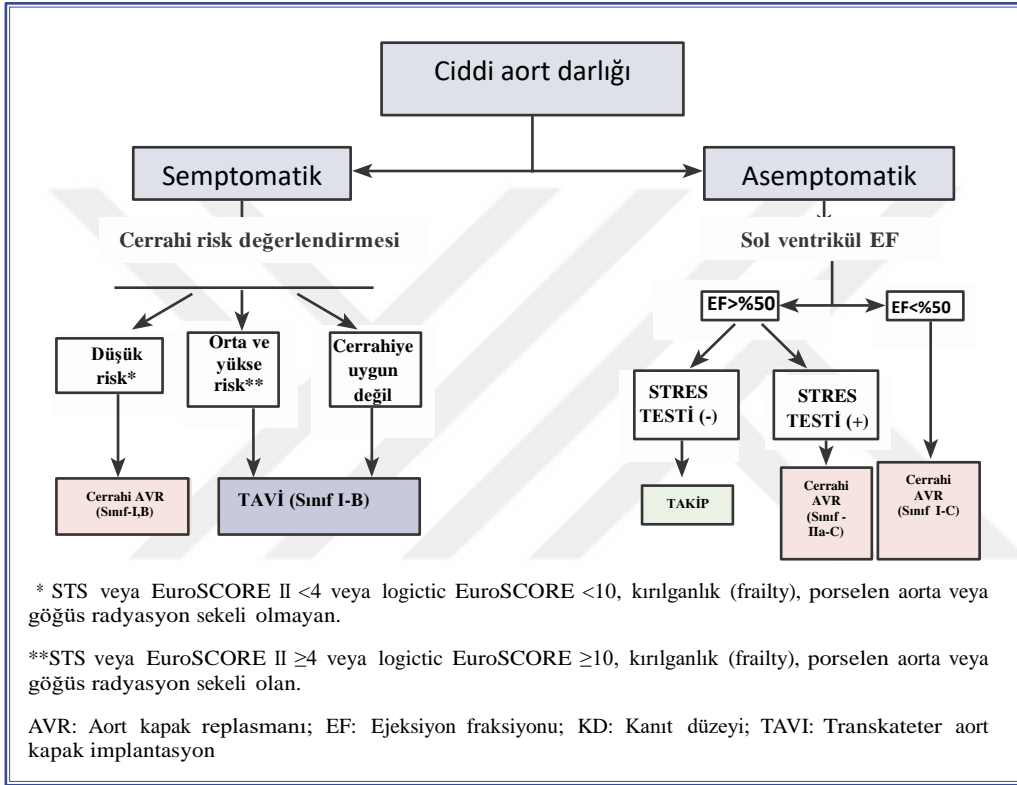
### **2.4.1. Aort darlığında tıbbi tedavi:**

Ciddi AD olan asemptomatik hastalar AD ile ilişkili olabilecek herhangi bir semptom gelişmesi açısından bilgilendirilmelidir. Orta ve ciddi AD olan hastalar ağır fiziksel aktiviteden sakınmalıdır. Hafif AD'de efor kısıtlanması gerekli değildir.

Semptom başlamışsa tedavi cerrahidir. Tıbbi tedavi hastanın cerrahiye uygun olmaması durumunda gerekli olabilmektedir. Ventrikül volümü artmış veya ejeksiyon fraksiyonu azalmış ise klasik kalp yetersizliği tedavisi kullanılır. Sıvı fazlalığı durumunda diüretikler kullanılabilir, ancak hipovolemi ve ortostatik hipotansiyon gelişme riski açısından dikkatli olunmalıdır. AD'nin fizyopatolojisi ile ilgili yeni bilgiler, bu hastalar için yeni tıbbi seçenekler ortaya çıkarabilecektir. Patolojik araştırmalar endovasküler ateromatöz süreçlerin AD'dekine çok benzediğini ve darlık gelişiminin koroner risk faktörleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (105,106). Hastalık derecesinin ekokardiyografi veya kardiyak tomografi kullanılarak ölçüldüğü, kalsifik AD'nin gelişimi üzerinde lipid düşürücü tedavinin etkilerini inceleyen birkaç küçük retrospektif çalışmada statinlerin yararlı olabileceği gösterilmiştir (107,108). Cowell ve arkadaşlarının yaptığı randomize, prospektif, plasebo kontrollü çalışmada ise ortalama 3 yıllık takip süresinde aort kapak darlığının ilerlemesini azaltmada atorvastatinin yararlı olmadığını göstermiştir (109). İleri araştırmalarda, statin tedavisinin AD'li hastalarda yararlı olup olmadığının ve eğer yararlı ise bunun LDL düzeylerinin düzelmesiyle mi yoksa statinlerin anti-inflamatuar ya da antioksidan özellikleri gibi diğer etkileriyle mi olduğunun açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

## 2.4.2. Aort darlığında cerrahi tedavi

Aort darlığının klasik tedavisi cerrahi kapak replasmanıdır. 2017 ESC kılavuzuna göre aort kapak replasmanı endikasyonları Şekil 11’de özetlenmiştir (110). Semptomatik AD bütün hastalarda, ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğu hariç, bugün için kabul gören tedavi şekli aort kapak replasmanıdır. Bu hastaların ameliyat sonrası izlemlerinde cerrahi tedavi ile semptomlarında ve yaşam sürelerinde düzelme gösterilmiştir (86).

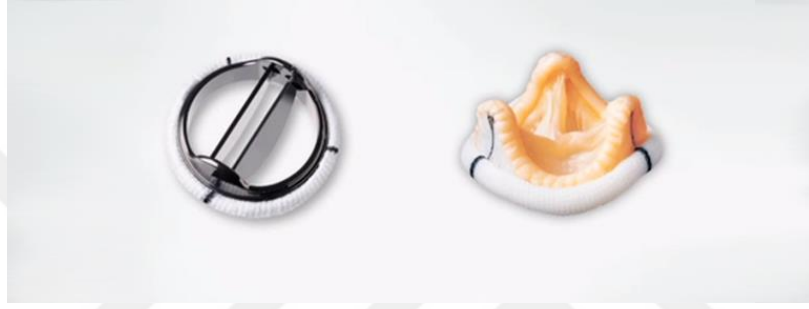


Şekil 11. ESC 2017 kapak hastalıkları kılavuzuna göre AVR endikasyonları. Öneri sınıfı ve kanıt düzeyleri ESC 2017 kapak hastalıkları kılavuzunda belirtildiği şekilde kullanılmıştır.

Semptomatik ciddi AD için yaşam süresini uzatan, semptomları azaltan ve egzersiz kapasitesini arttıran tek tedavi seçeneği AVR’dir (111). Cerrahi veya perkütan tekniklerle uygulanabilir. Replasman için 2 tip kapak kullanılmaktadır (Şekil 12):

1. Mekanik kapaklar (toplu kafesli, monoliflet, biliflet)
2. Doku kökenli kapaklar (biyoprotezler)
  - a) Heterogreft kapaklar (domuz veya sığır perikardı)
  - b) Homogreft kapaklar
  - c) Otogreft kapaklar

Mekanik protezler daha uzun ömürlü olmakla birlikte, tromboemboli gelişme riski ve uzun süre antikoagülan kullanımına bağlı kanama riski taşımaktadır. Biyogreft kapaklarda tromboemboli ve enfeksiyon riski mekanik protez kapaklara göre daha düşüktür. Antikoagülasyon gerektirmez ancak mekanik protez kapaklara göre daha kısa sürede dejenere olması problem oluşturmaktadır (112,113). Günümüzde AD nedeni ile kapak replasmanı yapılan hastaların büyük bir kısmında mekanik protez kapak kullanılmaktadır. Warfarin ile antikoagülasyonu kullanamayan, tolere edemeyen, kullanamayacak olan ve 65 yaş üstü tromboemboli açısından risk faktörleri olmayan hastalar biyoprotez kapak replasmanı için uygun aday olarak kabul edilir (112,113).



Şekil 12. Protez Kapak Tipleri (mekanik ve biyoprotez)

### 2.4.3. Transkateter Yöntemler

#### 2.4.3.1. Balon Aort Valvüloplasti

Cerrahiye seçenek olma düşüncesiyle ortaya çıkan balon aort valvüloplasti (BAV), erişkinde ilk defa 1985 yılında Fransa'da Alain Cribier tarafından uygulanmıştır (114). Birçok hastada balon valvüloplasti, ciddi AD'yi orta AD'ye dönüştürür ve gradiyente %50'ye yakın düşüş meydana getirir. Buna rağmen uzun dönem sonuçları açısından AVR ile karşılaştırıldığında daha etkin bir tedavi yöntemi değildir. BAV'ın AD tedavisinde cerrahiye bir seçenek olamamasının asıl nedeni, işlem sonrası bir yılda %80'ler düzeyine ulaşabilen tekrar daralmadır (115). Bu durumun üstesinden gelmek amacıyla ilk olarak BAV girişiminin tekrarı gündeme gelmiştir. Agarwal ve ark. BAV uygulanan 212 hastayı geriye dönük olarak incelemişler; girişimin tekrarlandığı hastalarda bir kez BAV uygulanan hastalara göre ek bir komplikasyona rastlamamışlar ve üç yıllık sağkalımda iyileşme gözlemişlerdir (116).

BAV sonrası yeniden daralmaya karşı ilaç tedavisi, koroner arter hastalığında yoğun olarak kullanılan ilaç salınımlı stentlerden kazanılan deneyimin AD'li hastalara

uyarlanması düşüncesinden ortaya çıkmıştır. Ancak, bugüne kadar bu yolla tedaviyi araştıran ciddi bir çalışma bulunmamaktadır. Son olarak geliştirilen ve bugün için cerrahiye seçenek olabilme yolunda en fazla umut veren tedavi yöntemi TAVİ'dir.

### **2.5. Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu**

Dejeneratif ciddi aort darlığının tedavisinde transkateter yöntemler; öncelikle cerrahi girişimin yüksek riskli ya da kontrendike olduğu hastalarda uygulanmaya başlanmış ve günümüzde artan bir ivme ile tedavide önemli bir seçenek haline gelmiştir. Dünya çapında 200.000'den fazla ciddi AD hastası transkateter aort kapak implantasyonu ile tedavi edilmiştir (117). 2002 yılında yapılan ilk TAVİ sonrası geçen yaklaşık 15 yılda, yüksek riskli ve inoperabil hastalarda yapılan randomize çalışmalarla güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu kanıtlayan bu yöntem, orta ve düşük cerrahi riskli hastalara doğru endikasyonunu genişletmeye başlamıştır. Akut komplikasyon oranlarının düşmesi, uzun dönem dayanıklılık verilerinin umut vaat edici olmasının yanında; artan operatör deneyimi ve teknolojik gelişmeler sayesinde hayatımıza giren 'yeni jenerasyon kapaklar' TAVİ yöntemini mükemmelleştirmektedir. Fakat unutulmamalıdır ki her türlü girişimsel işleminde olduğu gibi TAVİ işleminin başarısı, deneyimli operatörlerce uygun hastaya doğru yöntem ile uygulanmasına bağlıdır.

#### **Hasta seçimi**

AD ileri yaşta en sık görülen kalp kapak patolojisidir. 75 yaş üzerinde sıklığı yaklaşık %4,6'dır (22). Ciddi AD olan bir hastada semptomlar başladıktan sonra, 2 yıllık sağkalım yaklaşık %50'dir. Son 50 yılda ciddi AD'nin standart tedavisi cerrahi aort kapak replasmanı (AVR) idi. Fakat komorbiditeler nedeniyle hastaların %30-40'ı yüksek ameliyat riski nedeni ile opere edilmemekteydi. TAVİ'nin günlük pratiğimize girmesinden sonra 'American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)' ciddi semptomatik AD olup, beklenen yaşam süresi 1 yıldan fazla ve AVR için inoperabil olan hastalarda Sınıf 1 endikasyonla TAVİ işlemini önermektedir (118). AVR için 'inoperabil' olmaktan kasıt; hastanın cerrahi sonrası 30 günlük mortalite riskinin %50'den fazla olması ve cerrahi girişimin geri dönüşümsüz morbiditeye neden olabileceği 'aşırı riskli (ekstrem) ya da engelleyici' risklere sahip olması olarak tanımlanmaktadır. Bu endikasyon PARTNER 1B (Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial 1B) randomize kontrollü çalışması ve CoreValve (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) ekstrem risk kayıt

çalışmasından elde edilen verilere dayanmaktadır (119,120). Bunlardan PARTNER 1 çalışmasının B kolunda, cerrahi için inoperabil hastalar TAVİ (n:179) veya standart medikal tedaviye (balon aortik valvüloplasti de dahil) (n:179) randomize edildi. TAVİ kolunda, 1 yıllık mortalitede oldukça önemli bir azalma sağlamıştır (%30,7'ye karşı %50,7). Bu mortalite avantajı 2. yılda (%68,3'e karşı %43,3) ve 3. yılda da (%54,1'e karşı %80,9) devam etmiştir. CoreValve ekstrem risk çalışmasında bileşik sonlanım noktaları olan tüm nedenlere bağlı ölüm ve inmede 1. yılda TAVİ kolunda %40 risk azalması sağlanmıştır.

Cerrahi aort kapak replasmanı için yüksek riskli hastalarda ACC/AHA kapak hastalıkları klavuzu ilk yayınlandığında TAVİ Sınıf IIa endikasyonla önerilmekteydi (121). Bu endikasyon daha çok PARTNER 1 çalışmasının A koluna dayanmaktaydı. Bu çalışmada 699 yüksek riskli hasta TAVİ (n:348) veya SAVR (n:351) randomize edildi. Sonuçta tüm nedenlere bağlı mortalite, 30 günde benzer bulundu (TAVİ: %3,4; SAVR: %6,5, p= 0,07). TAVİ grubunda daha fazla vasküler komplikasyon (%11; %3, p<0,001) görülmesine rağmen, cerrahi grupta daha fazla majör kanama (%9,3; %19,5, p <0,001) ve yeni AF gelişimi (%8,6; %16) izlendi. Uzun dönem takiplerde her iki grupta da semptomatik iyileşme devam etti. Daha sonra yayınlanan CoreValve yüksek risk çalışmasında diğer çalışmalardan farklı olarak ilk kez TAVİ kolunda cerrahiye karşılık 1 yıllık sağkalımda da istatistiksel anlamlı iyileşme gösterilmiştir (122). Aynı zamanda kardiyovasküler ve serebrovasküler olay toplamı TAVİ grubunda anlamlı derecede düşük (%20,4; %27,3, p=0,03) ve majör inme oranları ise her iki grupta da benzer bulundu.

ACC/AHA kılavuzu yayımlandıktan sonra birçok yeni çalışma yayınlandı. Bu çalışmalarda genel olarak yüksek risk grubunda TAVİ en az AVR kadar etkili ve güvenli bulundu. Bunun üzerine 2017 yılında güncellenen kılavuzda yüksek risk grubunda da TAVİ endikasyonu Sınıf I öneri haline getirildi (123).

### **Kapak Seçimi**

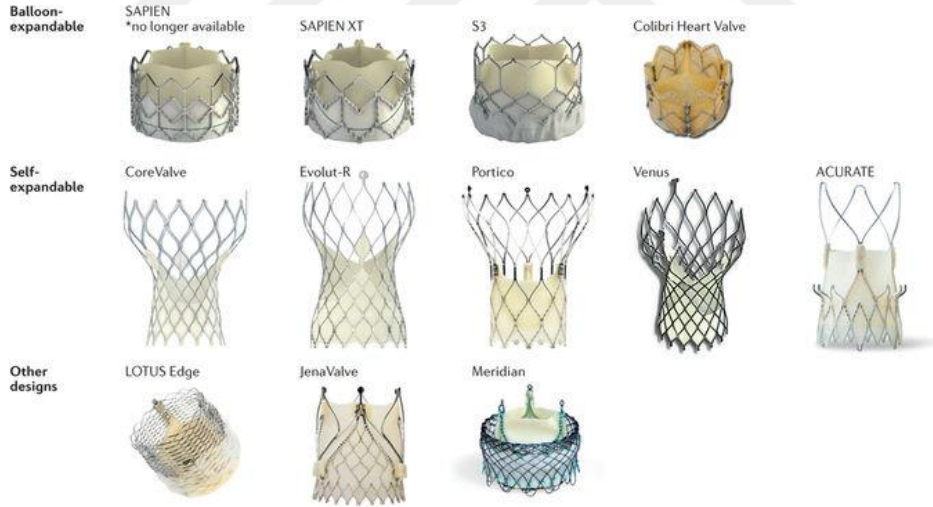
On yıl süren teknik gelişmeleri takiben, akla gelen önemli sorulardan biri tüm TAVİ sistemlerinin benzer klinik sonuçlara sahip olup olmadığıdır. Çoğu TAVİ sistemi, çerçeve geometrisi ve materyal kompozisyonu (hem fiksasyon hem yerleşim için önemli), kapak dokusu ve taşıyıcı sistemleri açıkça birbirinden farklı olduğundan genelleme yapmak mümkün değildir. İlk jenerasyon kapaklarda; TAVİ sistemleri yerleşme şekillerine

göre kategorize edildi: Balonla genişleyebilen (metal, paslanmaz çelik ya da kobalt) ve kendiliğinden genişleyebilen (nitinol) çerçeveler. Fakat ikinci jenerasyon kapaklar ile günümüzde ek kapak tasarımları ve yerleştirilme şekilleri geliştirildi. Örneğin; nonmetalik tamamen polimerik ‘Direct Flow’ kapak sistemi (Santa Rosa, California) (124), nitinol örgü tasarımlı çerçeve ve mekanik olarak genişleyebilen ‘Lotus’ sistemi (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) (125), native aortik kapağa konumlandırma ve tutunma için klipleri bulunan kendiliğinden genişleyebilen ‘JenaValve’ kapak sistemi (JVT Research & Development Corporation, Irvine, California) (126) birkaç örnektir.

Mevcut klinik veriler en çok balonla genişleyebilen Sapien kapak ve kendiliğinden genişleyebilen CoreValve kapakla olduğundan en sık bu iki kapak karşılaştırılmıştır. Fakat SAPIEN ile CoreValve kapak sistemlerini karşılaştıran geniş çaplı, uygun şekilde tasarlanmış randomize bir çalışma yapılmadığından, bu karşılaştırmaların çoğu subjektif ve çıkarımsaldır. ‘CHOICE’ çalışmasında TAVİ endikasyonu olan 241 hasta Sapien ile CoreValve kapak sistemlerine randomize edilmiştir. CoreValve kolunda paravalvüler kaçak (PVK) ve kalıcı kalp pili (KKP) ihtiyacı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır fakat iki kapak sistemi arasında 1 yılın sonunda klinik sonlanım noktaları olan ölüm, inme, tekrarlayan hastaneye yatışlar, vasküler ya da kanama komplikasyonları ve akut böbrek yetersizliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (127). Mevcut literatürler incelendiğinde ‘CHOICE’ çalışması ile uyumlu bir şekilde, şu sonuçlar çıkarılmaktadır: 1) her iki kapak benzer ölüm, inme ve klinik sonlanım noktalarına sahiptir, 2) CoreValve sonrası KKP ihtiyacı daha fazladır, 3) kapak hemodinamisi ve dayanıklılıkları benzerdir, 4) Corevalve sonrası orta-ileri PVK daha fazla, 5) Sapien kapak implantasyonu sonrası çok nadir fakat önemli komplikasyonlar olan anüler rüptür ve koroner obstrüksiyon görülebilir (128).

Çalışmalar olumlu sonuçlar vermesine rağmen, bu ilk nesil TAVİ sistemleri mükemmel olmaktan uzaktı. Bu cihazlar nispeten hacimli ve prosedürel komplikasyon insidansını arttıran ve büyük ölçüde operatör uzmanlığına dayanan daha büyük çaplı kateterler (18-F ila 24-F) kullanılmaktaydı. Yeni nesil cihaz Medtronic’in CoreValve Evolut R Sistemi, bu zorlukları hafifletmek için yola çıktı. Bu ikinci nesil cihaz, perikardiyal eteğin yüksekliğini koruyarak ve PVK'ye karşı daha güvenli bir sızdırmazlık sağlayacak şekilde uzatarak, protezin toplam yüksekliğini azaltacak şekilde tasarlanmıştır. Bu tekrar kaplanabilen kapak sistemi kapağın yerleştirme sırasında yeniden konumlandırılmasına imkan veren EnVeo-R iletim kateter sistemi gibi özelliklere sahipti.

Böylece operatörün tüm sistemi ek bir erişim kılıfına ihtiyaç duymadan 14-Fr eşdeğer kılıfa yerleştirmesini sağladı. Bu yeni nesil cihazla 30 günlük sonuçlara ilişkin ilk veriler, Manoharan ve arkadaşları tarafından seçilmiş 60 hastanın dahil edildiği bir çalışmada VARC-2 (Valve Akademik Araştırma Konsorsiyumu-2) kriterlerine göre %78,6 cihaz başarısı, düşük oranda orta (%3,4) ve ciddi (%0) PVK, majör vasküler komplikasyonlar (%8,3) ve KKP implantasyonu (%11,7) verileri yayınlandı (129). Bu umut verici sonuçlara, 'Evolut R Amerika Birleşik Devletleri Çalışması'nın yanı sıra İngiltere ve İrlanda TAVİ kayıt çalışmalarının daha uzun dönem takip verileri de eklenmiştir (130, 131). Bunu, Evolut R'nin CoreValve sistemi ile kıyaslandığında PVK'de belirgin bir azalma izlenen, ancak 30 günlük benzer klinik sonuçlar gösteren çok sayıda araştırma izledi (132-135). Bu çalışmaların bulguları Evolut R implantasyon uygulanan hastalarda vasküler komplikasyonlar, kanama olayları, KKP implantasyonu ve orta-şiddetli PVK için anlamlı derecede daha düşük oranlarla birlikte 30 günlük ve 1 yıllık sağkalım Core Valve ile benzer bulundu (136).



Şekil 13. Transkateter aort kapak implantasyonunda kullanılan protez kapaklar

Genel olarak ikinci jenerasyon kapakların avantajları:

- 1) Erken jenerasyon kapaklar ile karşılaştırıldığında kateter ve taşıma sistemlerinin boyutu %40 daha azalmış (düşük profilli)
- 2) Geliştirilmiş operatör kullanım kolaylığı
- 3) Daha küçük ve daha büyük aortik anulus boyutlarına uyacak şekilde artmış kapak boyut aralığı

- 4) Daha hassas ve öngörülebilir kapak pozisyonu
- 5) Kapak pozisyonunun optimum emniyetini ve doğruluğunu garanti etmek için geri alınabilir ve yeniden konumlandırılabilen özellikler
- 6) Paravalvüler yetersizliği azaltmaları (117)

Yeni nesil TAVİ kapak sistemlerini karşılaştıran geniş çaplı randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Bazı önemli anatomik ve klinik faktörler kapak tercihinde önemlidir. Horizontal aortası olan hastalarda sol ventrikül çıkış yoluna kapağı tam koaksiyel olarak yerleştirmek için; sistemin uç kısmına açılı verilen sistemler daha uygundur. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmuş kalp yetersizliği hastalarında da kapak yerleşimi çok hızlı olan sistemler tercih edilmelidir. Aort kapaklarının tutunduğu anulusta egzantrik yerleşmiş kalsifikasyon varlığında balonla yerleştirilen kapak ile anüler rüptür riski olabileceğinden, kendiliğinden genişleyebilen kapak daha iyi seçenek olacaktır. Sık kullanılan kapak sistemleri ve özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Sık kullanılan TAVİ Sistemlerinin Genel Özellikleri

Cihaz ismi	Sheat boyutu	Giriş yeri	Kapak yerleşimi	Anulus aralığı	Geçici kalp pili ihtiyacı
Sapien XT (Edwards)	14	TF,TA, Ao	BG	20-29	Evet
Sapien 3 (Edwards)	14	TF, TA, Ao	BG	18-29	Evet
Centera (Edwards)	14	TF	KG	18-27	Evet
Evolut-R (Medtronic)	14,16	TF, Ao	KG	18-30	Hayır
Core valve (Medtronic)	18,19	TF, Ao	KG	22-31	Hayır
Engager (Medtronic)	30	TA	KG	21-26	Evet
Lotus (Boston scientific)	18	TF	Mekanik	19-27	Hayır
Direct Flow (d. flow medical)	18	TF, Ao	Şişirilebilir halka	19-29	Hayır
Portico (St Jude)	18,24	TF, TA	KG	18-25	Hayır
Jena Valve (Jena Valve)	32	TA	KG	21-27	Hayır
ACCURATE (Synetis)	18,28	TF, TA	KG	21-27	Evet

TF: taransfemoral, TA: transapikal, Ao: transaortik, BG: Balonla Genişleyen KG: Kendiliğinden Genişliyen

Sonuç olarak, öğrenme sürecini tamamlamış deneyimli operatörlerin dahi, kullandıkları TAVİ sistemini 2 ya da 3 kapak modeli ile kısıtlamaları, yapacakları işleme daha hakim olmalarını sağlayacaktır.



### 2.5.1. Komplikasyonlar

#### İnme

İnme, başlangıçta TAVİ işleminin yumuşak karnı olarak değerlendirilen bir komplikasyondur. Bu komplikasyon 1 yılda hastaların %5 ila %8'ini etkilemektedir (122). Fakat bağımsız nörolog kontrolü ile yapılan çalışmalarda görüldüğü AVR'ye oranla daha az rastlanılmaktadır.

Yakın zamanda yayınlanan 'CoreValve U.S. Pivotal' kayıt çalışmasında cerrahi için yüksek riskli semptomatik ciddi AD olan hastalarda kendiliğinden genişleyebilen transkateter kapak ile yapılan TAVİ ile AVR karşılaştırılmıştır. TAVİ kolunda mortalite faydasının yanında, 2 yıllık takiplerde daha az oranda inme izlenmiştir (%10,9 vs. %16,6;  $p<0,05$ ) (137). Yeni jenerasyon SAPIEN 3 kapak ile yapılan çalışma da inme açısından yüz güldürücüdür. Bileşik sonlanım noktaları, ölüm ve inme açısından TAVİ, cerrahiye üstün bulunmuştur (138).

İnme riskinin AVR'ye benzer ya da daha az görülmesinin nedeninin, intraprosedürel tedavilerin gelişmesi, düşük profilli TAVİ sistemlerinin uygulamaya girmesi ve atriyal fibrilasyonun daha özenli tedavi edilmesi olarak düşünülmektedir (139). İnme geçiren hastalarda hem hastane içi hem de 1 yıllık ölüm oranı çok yüksektir. MR ile değerlendirildiğinde çoğu inme işlem esnasında ve sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıkmasına rağmen, kapak implantasyonunu takiben ilk 8 hafta boyunca risk yüksek kalır. TAVİ esnasında ya da işlemten daha sonra oluşacak inme insidansını azaltmak için farmakolojik ve cihaz tabanlı stratejiler halen araştırılmaktadır. İşlem esnasında filtre sistemlerinin kullanılmasının hem embolik odak sayısını hem de embolik total volüm miktarını %50 oranında azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat bunların kullanımı konusu hâlâ net olarak önerilmemektedir. Fakat emboli riski çok yüksek hastalarda kullanılabilir.

Bu işlem esnasında aşikâr inme dışında difüzyon MR ile tespit edilen sessiz serebral iskemik alanlarda (hastaların %70-80'inde görülüyor) tespit edilmektedir. Fakat bunların klinik önemi hâlâ belirsizliğini korumaktadır.

## **Kanama**

TAVİ sonrası kanama sık görülen bir komplikasyondur. Ancak cerrahi kapak replasmanına oranla sıklığı daha azdır. TAVİ sonrası görülen majör kanamalar 30 günlük ve 1 yıllık mortalite için bağımsız prediktörlerdir (140).

Girişim yeri damar yaralanmaları erken dönemde en sık görülen kanama sebebidir. Femoral kılıf çapının fazla olması ve transfemoral (TF) yaklaşım kanama riskini arttıran faktörlerdir. 22-25 Fr olan ilk nesil kılıflarda daha fazla vasküler yaralanma görülürken, daha küçük çaplı (18-19 Fr) kılıfların geliştirilmesiyle kanama oranları büyük ölçüde azalmıştır (141).

Geç dönemde ise en sık görülen majör kanama sebepleri gastrointestinal, intrakraniyal ve travmayla ilişkili kanamalardır. Kanamaları önlemek için TAVİ sonrası verilen antitrombotik tedavinin bireyselleştirilmesi ve riske dayalı tedavi stratejisinin geliştirilmesi önemlidir (142).

## **Paravalvüler Yetersizlik**

TAVİ işleminin ilk yıllarında üç boyutlu anulus hesaplama yöntemleri kullanılmadığından TÖE kılavuzluğunda işlem yapılmasına bağlı %6-13 oranında PVK bildirilmiştir. Bunun mortalite üzerine etkisi olup olmadığını araştıran birçok çalışma TAVİ sonrası orta-ileri (2. derece ve üzeri) PVK'nin artmış geç mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (143). Bu çalışmalarda eser ya da hafif PVK'nin mortalite üzerine etkisi gösterilmemiştir. PVK oluşumu için en önemli faktörler kapak boyutu, kapağın yerleşim yeri ve kapaklardaki çok yoğun kalsifikasyonun olup olmamasıdır. ÇKBT ile uygun kapak boyutunun seçilmesi ve yeterli tecrübe ile doğru yere kapak yerleştirme neticesinde PVK oranları ciddi derecede azalmıştır. Ayrıca son jenerasyon cihazlarda kalsifiye yapı ile yeni yerleştirilen kapak arasında muhtemel boşlukları dolduracak kapak dışında jelimsi (Lotus kapak) ya da sentetik materyalden yapılmış eteksi (sapien 3) yapıların eklenmesi ile orta-ileri PVK oranı %2 civarına inmiştir. Ayrıca uygun balon ile post-dilatasyon yapılması da PVK miktarını azaltabilir (144).

### **İletim Bozuklukları**

TAVİ işleminde iletim anormalliklerinin sıklığını belirleyen en önemli etken kullanılan cihazdır. Kendiliğinden genişleyebilen sistemlerde implantasyon yüksekliğine ve cihaz türüne göre %16 ile %45 arasında KKP ihtiyacı olmaktadır. Bu oran balonla genişleyen sistemlerde yaklaşık %4-8 civarındadır (145). Cihaz türünün dışında ara vakalarda KKP takılıp takılmama kararı da önemlidir. En önemli tartışma konusu trifasiküler blok gelişen hastalardır. Bu hastalarda bradikardi olmasa da KKP takılması daha uygundur. Çünkü bu hastalarda işlem sonrası evde gelişen ciddi bradikardi ya da tam blok sonrası arrest vakaları bildirilmiştir.

### **Akut Böbrek Yetmezliği**

Transkateter aort kapak implantasyonu sonrası böbrek yetmezliği gelişmesi mortalitenin bağımsız prediktörlerinden birisidir. İşlem sırasında aorto-renal emboli ve hipoperfüzyon olması, işlemde ve işlem öncesi değerlendirmede koroner anjiyografi yapılması, bilgisayarlı tomografik anjiyografi sırasında kullanılan kontrast madde nedeniyle akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Diyabet, kronik böbrek hastalığı, periferik arter hastalığı gibi hastaya bağlı sebepler akut böbrek yetmezliğine zemin hazırlayabilir. İşlem sırasında hipotansiyon ve hipovolemiden kaçınılması, kullanılan kontrast madde miktarının azaltılması ve uygun hidrasyon akut böbrek yetmezliği görülme sıklığını azaltabilir. Yapılan çalışmalarda transfemoral (TF) yaklaşımda transapikal (TA) yaklaşıma göre daha az akut böbrek yetmezliği geliştiği saptanmıştır. Bu durum TA yaklaşımda daha fazla transfüzyon ihtiyacı olması ve TA yaklaşım uygulanan hastalarda daha fazla risk faktörünün bulunması ile açıklanabilir (146).

### **Kapak Embolizasyonu**

Sıklıkla hızlı ventriküler pacing sırasında kapağın anülüsten ayrılmasına bağlıdır. Kapak yerinin doğru ayarlanamaması ya da küçük kapak seçimi de embolizasyona sebep olabilir.

### **Koroner Oklüzyon**

Kapak implantasyonu sırasında gelişen koroner oklüzyon nadir ama ölümcül bir komplikasyondur. Çoğu zaman doğal kapaklardan kopan kalsifiye parçaların koroner

ostiuma yerleşmesi sonucu ortaya çıkar. Balonla genişleyebilen kapaklarda daha sık görülür. Koroner ostiumların anülüs seviyesine yakın olması (<10mm), kapaktaki kalsifikasyonun yoğun olması da koroner oklüzyonu kolaylaştırabilir. Bu nedenle preoperatif değerlendirmede oklüzyon riski yüksek olan hastalarda, daha az oklüzyon ihtimali olan kapakların tercih edilmesi uygundur. Ayrıca balon valvüloplasti sol anterior oblik pozisyonda yapılırsa kalsifik kapakların koroner ostiumu kapatıp kapatmadığı daha iyi değerlendirilebilir (147). Sol ana koroner ostiumundaki tıkanıklıklarda ani hemodinamik bozukluk gelişebilir. Çoğu vaka perkütan yöntemle tedavi edilebilirse de koroner arter baypas cerrahisi ve ekstrakorporal dolaşım gereksinimi doğabilir.

### **2.5.2. TAVİ sonrası takip**

Başarılı TAVİ işlemini takiben, hastalar optimal hemodinamik takip ve hemşirelik bakımının sağlanması için rutin olarak koroner yoğun bakım ünitesine alınırlar. Giriş yerine, genel anestezi alıp alamamasına, eşlik eden klinik komorbiditelerine göre değerlendirilerek hastalar bazen birkaç saat (sedasyon altında ve femoral yol ile yapılan TAVİ) ya da bir kaç gün (daha yüksek riskli hastalarda) yoğun bakım izlemine takiben rutin klinik izleme geçilebilir.

### **2.5.3. Erken taburculuk**

TAVİ sonrası erken taburculuk, uygun adayların (komplikasyonsuz TAVİ) işlem yapılan gün taburcu edildiği 3M (Multidisipliner, Multimodaliter, Minimalist) çalışması ile değerlendirilmektedir. Pilot 3M çalışmasından elde edilen ön veriler (ortalama yaş 83, ortalama STS skoru %8 olmasına rağmen) uygun seçilmiş hastaların işlemden sonraki gün güvenli bir şekilde taburcu edilebileceğini önermektedir (148). Komplikasyonsuz bir vakada 1. ay, 3. ay, 6. ay ve sonrasında yıllık takiplerle kontrollerine devam edilmelidir. Her takipte mutlaka transtorasik ekokardiyografi ile kapak fonksiyonları değerlendirilmelidir.

### **Kapak dayanıklılığı**

Dünyada en çok kullanılan TAVİ sistemlerinde (Edwards Sapien ve Medtronic CoreValve) kullanılan biyolojik kapaklar aynı firmaların cerrahi biyolojik kapaklarının aynıdır. Beklenen sonuç cerrahi ile benzer dayanıklılıklarının olmasıdır. Fakat bu

kapakların damar içinde ilerletilebilmesi için iyice sıkılaştırılarak bir taşıyıcı sistem içine alınması gerekir. Bunun sonucu olarak kapağın sıkıştırılmasına bağlı herhangi bir bozulma olup olmadığı ile ilgili endişeler ilk implantasyondan bu yana devam etmektedir. Fakat yapılan randomize çalışmalarda cerrahi kapak ile TAVİ kapağı arasında bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmaların ilki ve en uzun veriye sahip olan PARTNER 1 çalışmasının 5 yıllık sonuçlarına baktığımızda, SAVR ve TAVİ kapaklarının ortalama gradientleri ve kapak alanlarında zaman içinde bir bozulma işareti göstermemiştir (149). Çalışmanın birinci yıl sonuçları ile beşinci yıl sonuçları birbirine benzerdir. Yine de 10 yıllık sonuçlarını görmeden bu kapakların cerrahi biyoprotezlerle aynı dayanıklılığı gösterdiğini söylemek doğru değildir. Fakat ilk 5 yıllık sonuçlar yüz güldürücüdür. Özellikle cerrahi için düşük riskli olan ve beklenen yaşam süresi iyi olan hastalarda uzun dönem dayanıklılık verisi olan kapakları takmak daha mantıklıdır. Özellikle şu anda kullanılan ikinci jenerasyon kapak sistemleri ile yapılan TAVİ işlemlerinin uzun dönem sonuçları yayımlandıkça dayanıklılık için daha kesin bilgiye sahip olacağız (150).

#### **2.5.4. Antiplatelet tedavi**

Klinisyenleri yönlendirecek yeterli kanıt bulunmayan alanlardan biri, TAVİ prosedürleri sırasında ve sonrasında uygulanması gereken antiplatelet ve antiagregan tedavidir. Bu konuda yapılmış bir randomize çalışma henüz yoktur. Tüm öneriler uzman tavsiyesi şeklindedir. Bu hastalarda yönetimi zor hale getiren, sıklıkla AF olan bu yaşlı popülasyonda (AF sıklığı yaklaşık %40) hem inme hem de kanama komplikasyon riskinin yüksek olmasıdır. TAVİ işlemi sonrası erken ve geç kanama olayları sıklıkla gözlenmektedir ve mortalitenin önemli bir belirteçidir (128). PARTNER ve CoreValve çalışmalarını da içeren birçok çalışmada; işlem esnasında heparin tedavisi, sonrasında ise 3-6 ay ikili antiplatelet ve klinisyenin kararına göre endikasyon var ise kombine varfarin tedavisi uygulanmıştır (119,120). Bu genel yaklaşım potansiyel olarak bazı hastaları artmış kanama risklerine maruz bırakmaktadır ve embolik inmeler ile kapak trombozu riskini azaltmak için optimum korumayı sağlayamayabilir. Alternatif farmakolojik rejimler, heparin yerine intraproedürel bivalirudin, kısa süreli tekli antiplatelet tedavi ve varfarin ve/veya diğer antiplatelet ajanlar yerine yeni oral antikoagülan ajanlarla yapılan araştırmaları içermektedir (151). Tromboz ve kanama arasındaki denge ve tedavi stratejisinin belirlenmesi için daha geniş çaplı çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır.

### **2.5.5. Aort darlığında biyokimyasal belirteçler**

Dejeneratif AD ile ilgili güncel histopatolojik çalışmalar, koroner arterlerdeki aterosklerozda görülenlere benzer bir kronik inflamatuvar bir süreç olduğunu göstermiştir (152–155). Her ikisinde de lipit partikülleri, inflamasyon hücreleri ve kalsiyum kristallerinin birikimi süreçleri dejeneratif AD' nin aterosklerozun bir parçası olduğu fikrini desteklemektedir (152–155) Kalsifik aort kapak darlığında erken dönemde lipit birikimi ve lezyonlarda kollajen ve elastin ile fibroz kalınlaşması ve kronik inflamatuvar infiltrat (makrofajlar ve T lenfositler) ile komşu fibrozis vardır. Dejeneratif AS ve ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunan benzer klasik risk faktörleri de bu görüşü desteklemektedir (156-159).

Aort darlığının kesin tedavisi yeni gelişen teknoloji ve teknikler kullanılarak aort kapakçıklarının kapak onarımı veya değiştirilmesidir (160). Her iki prosedür de maliyetli ameliyat olduğundan, bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası takibi aynı derecede önemlidir.

Takipte iki boyutlu standart ekokardiyografi kullanılır, ancak ölçümler hala optimal değildir ve operatöre bağlıdır; Böylece, dikkate değer sayıda hasta tedavi edilmeden kalabilir (117). Birçok çalışma, kardiyoloji polikliniğinde veya kalsifik aort kapak hastalığı tanısı alan hastalarda yapılan ucuz, kolay ulaşılabilen, rutin testlerin bazılarının yararlı olabileceğini göstermiştir. Bu testlerden bazıları ortalama trombosit hacmi (MPV), b-tipi natriüretik peptid, N-terminal pro b-tipi natriüretik peptid, hsCRP, yüksek duyarlılık troponin, interlökinler, ürik asit düzeyi, trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR)' dir (161-169).

### **2.5.6. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR)**

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışı ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (171-174).

Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar (175-179). İnflamatuvar yanıt sırasında dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLR inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis related Organ Failure

Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir (170). Artmış NLR'nin, kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, NLR'de yükselmeye birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (179,180). Nötrofili, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. NLR'nin, kolorektal ve over kanserinde yaşamda kalma üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (181,182). Preoperatif NLR'nin kolorektal karsinomda kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (183).

Trombosit lenfosit oranı değeri de NLR gibi kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen enflamatuvar bir belirteçtir. Azab ve arkadaşlarının non-ST elevasyon miyokard enfarktüsü 619 hastada yaptıkları çalışmada PLR değerinin yüksek olmasının mortaliteyi artırdığı ve PLR >176 olan hastalara ikili antitrombosit tedavinin tekli antitrombosit tedaviye göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (184). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda enflamasyon göstergesi olarak PLR değerinin NLR değerinden daha değerli olduğu ve PLR değerinin önemli bir enflamasyon göstergesi olduğu vurgulanmıştır (185). Raungkaewmanee ve arkadaşlarının epitelyal yumurtalık kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada, PLR değerinin hastanın yaşam süresinde önemli bir prognostik faktör olduğu ve PLR >200 olan hastaların yaşam sürelerinin PLR <200 olan hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir (186).

### **Ortalama trombosit hacmi (MPV)**

Trombosit hacim parametreleri uzun yıllardan beri tam kan sayımı profilinde değerlendirilebilmektedir. Trombosit hacim parametreleri ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir (187). Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (189,190). Klinik olarak biyokimya laboratuvarında Mean Platelet Volum (MPV) olarak ölçülür ve standart değeri 4,5-8,5 fL (femtolitire)'dir (ortalama 6,5fL) (188).

MPV, trombopoetik strese karşı megakaryositik büyüme cevabında artış ile ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler (191). Periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde MPV değeri yükselir, trombosit üretimi bozulduğu hallerde de düşer (192,193). Bu heterojenite dolaşımında yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (193). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte (189,194).

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, MPV artar. Artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (187).



### 3. MATERYAL ve METOT

#### 3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 1 Ocak 2016 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurup, semptomatik ciddi AD nedeniyle TAVİ işlemi uygulanan dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uygun 32 hasta dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Semptomatik, sıkı aort darlığı tanısı alan hastalar
2. Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji kliniğindedeki 2016-2018 yılları arasında başvuran hastalar
3. Transkateter Aort Kapak Replasmanı (TAVİ) uygulanmış hastalar
4. 65 yaş ve üzeri hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Klinik olarak mevcut aktif enfeksiyonu olan hastalar
2. Klinik aktif malignite, hematolojik proliferatif hastalık, aktif ya da kronik otoimmün hastalık tanısı olup steroid ya da kemoterapi alan hastalar
3. 30 gün içerisinde travma ya da cerrahi öyküsü mevcut hastalar
4. 30 gün içerisinde AMİ nedeniyle yatış ve perkütan girişim öyküsü olan hastalar
5. Klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar verilerine ulaşılamayan hastalar

Tüm hastaların işlem öncesi ve taburcu olduktan sonra 6 ile 12 ay arasındaki kontrol verileri değerlendirildi. Başarılı TAVİ uygulanan hastaların demografik özellikleri, işlem öncesi ve sonrasında laboratuvar ve EKO verileri karşılaştırıldı. Çalışma için ayrı bir kontrol grubu oluşturulmadı.

### 3.2. Veri Toplama

Hasta verileri kliniğimiz hasta arşivinden, poliklinik değerlendirme notlarından ve hasta epikrizlerinden, sistemde kayıtlı tetkik sonuçlarından, EKO cihazına kayıtlı görüntülerden elde edildi.

Çalışmada hastaların demografik özellikleri, literatürde inflamatuvar parametreleri etkilediği gösterilen; SoV sistol ve diyastol sonu çapı (SoVSC, SoVDC), SoVEF, sol ventrikül kitle indeksi, sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB), AKA, aort kapak gradiyenti ve rölatif duvar kalınlığı (RWT) gibi ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldı. Rutin bakılan biyokimya ve tam kan sayımı; CRP, RDW, MPV, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR) gibi inflamasyon belirteçleri kaydedildi. NLR ve PLR sırayla rutin bakılan tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden ve trombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı.

### 3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

İşlem öncesi ve taburculuk sonrası takiplerde hastaların EKO kaydı GE Vivid E9 (Davis Medical Electronics California) cihazı ile yapıldı. Sol ventrikül sistol ve diyastolik çapları, duvar kalınlıkları [interventriküler septum (IVS), posterior duvar (PW)] 2 boyutlu EKO ile parasternal uzun aks görüntülerden ölçüldü. Sistolik pulmoner arter basıncı apikal 4 boşluk görüntülemeye triküspit kapak yetmezliği (TY) jeti velositesi üzerinden Bernoulli denklemi ile, SoVEF ise modifiye simpson yöntemi ile hesaplandı. Apikal 5 boşluk görüntülemeye örnek volüm, sürekli dalga (CW) doppler ile aort kapak üzerine koyularak aort kapak gradiyent ve velositeleri; örnek volüm, nabız dalga (PW) doppler ile aort kapağın 1 cm yukarısına koyularak LVOT gradiyenti ölçüldü. Sol ventrikül çıkış yolu çapı, parasternal uzun aks görüntülemeye, midsistolde, kapağın hemen önünden, mitral kapak anterior yaprakçığı ile interventriküler septum arasındaki mesafenin ölçümü ile hesaplandı. Aort kapak alanı devamlılık denklemi ile hesaplandı. Kapaklardaki yetersizlik renkli Doppler ile parasternal uzun aks ve apikal görüntülerden değerlendirildi. Sol ventrikül kütlesini (gram) hesaplamada Devereux formülü kullanıldı.

$$\text{Sol ventrikül kütlesi (g)} = 0,8 \times \{1,04 \times [(LVEDD + IVSD + PWT)^3 - LVEDD^3]\} + 0,6$$

Sol ventrikül kitle indeksi sol ventrikül kütlesinin VYA' ya bölünmesi ile hesaplandı.

Düşük akım düşük gradient ciddi AD olduğu düşünülen ve SoVEF'si %50'nin altında olan bir hastaya (%45) dobutamin stres EKO yapılarak kapak darlığının ciddi olup olmadığı araştırıldı.

### **3.4. İşlem Öncesi Hazırlık**

Hastaların cerrahi riskleri STS skoruna göre değerlendirildi. Cerrahi risk skorları yüksek olan, risk skoru yüksek olmamasına rağmen klinik ve komorbid durumlardan dolayı cerrahi düşünülmeyen ve teknik olarak TAVİ için kontrendikasyon bulunmayan hastalara kalp ekibi tarafından TAVİ önerildi.

Hastalara preoperatif dönemde invaziv bir kardiyolog tarafından kardiyoloji bölümünün kateterizasyon laboratuvarında koroner anjiyografi yapıldı. %50 darlık ve üzeri anlamlı KAH olarak kabul edildi. %70 ve üzeri darlık saptanan ve perkütan koroner girişim için uygun görülen hastalara stent takıldı. Anjiyo işlemi ile birlikte hastalara eş zamanlı periferik anjiyografi ve/veya aortografi yapıldı. Bilgisayarlı tomografik anjiyografi çekimi yapılarak aort ve komponentleri uzman bir radyolog tarafından değerlendirildi. Tüm hastalar TAVİ işlemi öncesi bilgilendirilerek kendilerinden veya yakınlarından onam alındı.

### **3.5. İşlem**

Transkateter aort kapak yerleştirilmesi işlemi anestezi, kalp damar cerrahisi ve invaziv kardiyoloğun hazır bulunduğu kateter laboratuvarında tam sedasyon eşliğinde TF yaklaşım ile gerçekleştirildi. Femoral girişime uygun olmayan 1 hastada genel anestezi altında entübe edilerek minimal torakotomi ile TA yaklaşımla işlem gerçekleştirildi.

Hastaların sol kasiğina arteriyel ve venöz kılıf yerleştirildi. Venöz kılıftan sağ ventriküle geçici pacemaker elektrodu ilerletildi. Sağ femoral bölgeden cerrahi girişim ile femoral artere ulaşıldı. Femoral artere ponksiyon ile 6F kılıf yerleştirildi. Ardından 18F kılıf ile değiştirildi. Kılavuz tel ile aort kapak geçildi. Ardından Amplatz Super Stiff (Boston Scientific) kılavuz tel SoV'e yerleştirildi. Yüksek basınçlı 20x40 mm aort balon valvüloplasti kateteri ile hızlı pacing eşliğinde aort kapağı dilate edildi. Daha sonra hastalar için uygun olan Evolut R protez kapak (23, 26, 29 veya 34) sol arteriyel kılıftan ilerletilen pigtail kateterle yapılan asendan aortografi ile pozisyonu ayarlandıktan sonra, aortik pozisyonunda hızlı pacing eşliğinde implante edildi. Kapak anülüse yerleşmemişse

veya malapoze olmuşsa kapak geri çekilerek tekrar uygun pozisyona yerleştirildi. İşlem sonrası TTE yapılarak kapak gradiyentleri ve paravalvüler kaçak (PVK) değerlendirildi. İşlem başarısı kapak implantasyonu sonrası ileri PVK ve işlem sırasında ölüm olmayışı olarak tanımlandı. Transkateter aort kapak implantasyonu sonrası girişim yeri 4 hastada cutdown, 28 hastada proglide vasküler kapama cihazı ile kapatıldı. Hasta takip için koroner yoğun bakım ünitesine alındı.

### **3.6. Postoperatif Takip**

Postoperatif dönemde yoğun bakımda takip edilen ve genel durumu stabil seyreden hastalar servise alındı. Hastalara postoperatif dönemde asetilsalisilik asit ve klopidogrel tedavisine devam edildi. Atriyal fibrilasyon, mekanik kapak gibi OAK endikasyonu olan hastalara asetilsalisilik asit yerine oral antikoagulan verildi. Hastaların kreatinin, hemoglobin, trombosit değerleri hastanede kaldığı dönemde veya muayene olduğu poliklinikte istenen tetkiklerden elde edildi. Hastaların yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri TAVİ işleminin yapıldığı günden itibaren hesaplandı.

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi.. Tedavi başlangıcı ve sonrası sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilecek, parametrik dağılım ön şartları sağlandığında Bağımlı Grup T testi, parametrik dağılım ön şartları sağlanmadığında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi  $r \geq 0.91$  ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var;  $0.90 \leq r \geq 0.71$  ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi;  $0.70 \leq r \geq 0.51$  ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde;  $0.50 \leq r \geq 0.31$  ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük;  $r \leq 0.3$  ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmaktadır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak 2016 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında TAVİ uygulanan, yaş ortalaması  $78.5\pm 6.6$  olan 32 hasta alındı. Hastaların 21 (%65,4)'i kadın, 11 (% 35,5)'i erkekti. Hastaların preoperatif dönemdeki demografik özellikleri, eşlik eden hastalıklar ve cerrahi riskleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların preoperatif dönemdeki bazal ve demografik özellikleri

	N	%	Ort.	Min-Maks
Yaşı (Yıl)	32		$78,5\pm 6,6$	63-88
Kadın cinsiyet	21	65,4		
Boy (cm)	32		$161,8\pm 10,4$	140-177
Kilo (kg)	32		$71,8\pm 11,4$	50-96
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	32		$27,4\pm 3,9$	22,2-43,8
VYA(cm <sup>2</sup> / m <sup>2</sup> )	32		$1,79\pm 0,2$	1,43-2,07
DM	7	21,9		
HT	30	93,8		
KOAH	10	31,3		
Sigara	8	25		
KAH öyküsü	17	65,7		
Koroner stent	13	53,2		
Koronre bypass	4	12,5		
Atrial fibrilasyon	14	43,7		
Nörolojik hast. öyküsü (SVH,TİA)	6	19,4		
Periferik arter hastalığı	14	43,7		
Kronik böbrek hastalığı	3	9,3		
STS skoru	32		$12,83\pm 1,83$	(10,05-18)

BMI: vücut kitle indeksi; VYA: vücut yüzey alanı; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KAH: koroner arter hastalığı; PAH: periferik arter hastalığı; STS: Göğüs cerrahları birliği cerrahi risk skorlaması; SVH: serebrovasküler hastalık; TİA: geçici iskemik atak.

Hastaların % 21,9' unda (7 kişi) DM; % 93,8' inde (30 kişi) HT; % 25' i (8 kişi) sigara kullanmakta ve %65,7'sinde (17 kişi) KAH öyküsü mevcuttu. %43,7' sinde (14 kişi) Atrial fibrilasyon; % 43,7 (14 kişi) ünde Periferik arter hastalığı (PAH) ve hastaların %19,4' ünde (6 kişi) geçirilmiş SVH veya TIA öyküsü mevcuttu. Ortalama STS skoru ise 12,83±1.83'tü.

#### 4.1. Prosedürel değerlendirme

Transfemoral yaklaşım ile 32 hastanın 32 (%100) 'sine başarılı TAVİ işlemi uygulandı. 1 (%6,3) hastada femoral arterin ileri derece kalsifik ve tortiyöz olması nedeniyle mini-J-torakotomi sonrası transaortik yaklaşımla TAVİ yapıldı. Tüm hastalara Evolut-R (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) kendiliğinden genişleyebilen biyoprotez kapak implante edildi. 21 (%65,6) hastaya 29 numara; 3 (%9,3) hastaya 23 numara ve 1 (3,1) hastaya 34 numara kapak implante edildi. Femoral arter kanülasyonu 27 (%84,3) hastada cut-down tekniği ile 4 (%12,5) hastada ise vasküler kapatma cihazları kullanılarak gerçekleştirildi. İşlem sonrası fonksiyonel kapak yerleştirilmesi, orta (>2) ve üzeri PVK olmayışı ve kateter laboratuvarından canlı çıkış olarak tanımlanan işlem başarı oranı % 100 olarak belirlendi.

Tablo 4. Periprocedürel veriler

İşleme ait veriler	% (n)
İmlante edilen kapak numarası	
23	9,3 (3)
26	21,8 (7)
29	65,6 (21)
34	3,1 (1)
Girişim yeri	
Transfemoral girişim	96,8 (31)
Transaortik girişim	3,1 (1)
Giriş tekniği	
Peruktan (proGlide)	12,5 (4)
Cerrahi (Cut-down)	84,3 (27)

Minitorakotomi	3,1 (1)
İşlem başarısı	100 (32)

#### 4.2. İşlem Sonrası Değerlendirme

Hastaların ortalama yoğun bakımda kalış süresi  $9,31 \pm 6,8$  gün olup ortalama  $10,8 \pm 3,5$  günde taburcu edildi. Orta derece PVK' sını olan ve acil cerrahi tedavi önerilmeyen 1 hasta takip için koroner yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın yapılan kontrol EKO'sunda kaçağın gerilediği görüldü. İşlem öncesi yavaş ventrikül cevaplı AF'si olan 1 (%3,1) hastanın TAVİ sonrası takiplerinde 2 sn'den uzun süren duraklama izlenmesi üzerine işlemden bağımsız olarak 72. Saatte VVI ; 1 hastaya da semptomatik bradikardi nedeniyle 9. Ayda DDDR pacemaker takıldı.

İşlem sonrası takiplerde 1 (%3,1) hastada girişim bölgesinde hematoma tespit edildi. Hematom medikal tedavi ile takip edildi. 2 (%6,2) hastada akciğer ödemi gelişti. Bu hastalardan birisine daha sonra gelişen akut böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz/ultrafiltrasyon uygulandı. Toplam 5 (%15,6) hasta işlem sonrası gelişen enfeksiyon nedeniyle antibiyotik tedavisi aldı. 1 (%3,1) hastada işlem sonrası 24. saatte perikardiyal tamponad gelişti. Ksifoid altı perikardiyal pencere açılarak dekompresyon yapılan hasta işlem sonrası invazif mekanik ventilatör desteğiyle yoğun bakıma alındı. Yapılan radyolojik değerlendirmede hastada orta serebral arter (MCA) enfarktı tespit edildi. Takiplerinde klinik olarak kötüleşen hasta ex oldu.

İşlem sonrasında 6 hastada AV blok gelişti. 2 hastada takiblerinde blok düzeldi, 4 hastaya (%12,5) KKP takıldı. 1 (%3,1) hastada ventriküler taşikardi gelişti, hemodinamik insabilte bulguları olması üzerine kardiyoversiyon ile sinüs ritmi sağlandı. İşleme ait istenmeyen olay verileri Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5. İşlem Sonrası Değerlendirme

Taburculuk öncesi (n=32)	% (n)
Akciğer ödemi	6,2 (2)
Malign aritmi	3,1 (1)
AV blok	18,7 (6)
Kalıcı kalp pili	12,5 (4)
Perikardiyal tamponad	3,1 (1)

Paravalvüler kaçak	3,1 (1)
İnme/geçici iskemik atak	3,1 (1)
Enfeksiyon	15,6 (5)
Akut böbrek yetmezliği	6,2 (2)
Ölüm	9,3 (3)
<b>2 yıllık sonuçlar (n=32)</b>	
Kalıcı kalp pili	15,6 (5)
İnme/geçici iskemik atak	3,1 (1)
Tüm sebebere bağlı ölüm	18,7 (6)
Kardiyak nedenler dışı ölüm	9,3 (3)

2 yıllık sürede toplam 6 hasta eksitus oldu. İşlem sonrası takiplerinde kalp tamponadı gelişen hasta dahil 3 hasta kardiyak nedenlerle exitus oldu. İşlem sonrası 30 günlük mortalite % 9.3, 2 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite % 18,7’idi. Uzun dönem takiplerde semptomatik bradikardi nedeniyle KKP takılan hasta dışında yeni AV blok gelişimi olmadı.

### 4.3. Ekokardiyografik Sonuçlar

Hastaların işlem öncesi ortalama AKA’sı  $0,9\pm 0,1$  cm<sup>2</sup> olup işlem sonrası  $2,3\pm 0,6$  cm<sup>2</sup>’e yükseldi ( $p<0,001$ ). Ortalama kapak gradiyenti  $50,7\pm 13,6$  mmHg iken, işlem sonrası  $8,2\pm 5,3$  mmHg’a geriledi ( $p<0,001$ ). Sol ventrikül kitle indeksi ortalama  $139,0\pm 34,5$  iken işlem sonrası  $6-12$ . Ayda  $113,8\pm 20,4$  ‘e geriledi ( $p<0,001$ ). SoVEF,  $53,3\pm 9,1$ , işlem sonrası  $57,5\pm 7,6$ ’a yükseldi ( $p=0,027$ ).

İşlem öncesi ve işlem sonrası takiplerde ölçülen EKO verilerinin işlem öncesi verilerle karşılaştırılması Tablo 6’da görülmektedir.



Tablo 6. İşlem öncesi ve işlem sonrası 6-12 ay arası kontrollerindeki ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması

	Başlangıç		TAVİ Sonrası		p
	Ort±SS	Med(IQR)	Ort±SS	Med(IQR)	
LVOT	3,5±5,2	2,2(1,8-23,0)			-
SoVEF (%)	53,3±9,1	52(34-70)	57,5±7,6	59(41-70)	<b>P=0,027*</b>
SoVSC	5,3±8,7	3,1(2,2-38)	6,9±10,0	3,2(2,7-33)	P=0,806
SoVDÇ	4,7±0,6	4,5(3,7-5,7)	4,7±0,5	4,8(4,1-5,7)	P=0,158
İVS	1,4±0,2	1,4(1,2-2,0)	1,3±0,2	1,2(1,1-1,6)	<b>P&lt;0,001*</b>
PW	1,3±0,3	1,2(1-2)	1,1±0,1	1,1(1,0-1,4)	<b>P=0,001*</b>
RWT	0,57±0,2	0,53(0,35-1,08)	0,48±0,1	0,46(0,35-0,72)	<b>P=0,009*</b>
SoVKi	139,0±34,5	140(80-216)	113,8±20,4	112(73-143)	<b>p&lt;0,001*</b>
MaxV (m/s)	77,9±19,8	74(43-121)	16,6±6,2	14 (10-23)	<b>p&lt;0,001*</b>
MeanV (m/s)	50,7±13,6	50(26-84)	8,2±5,3	8,0 (5-17)	<b>p&lt;0,001*</b>
AKA( cm <sup>2</sup> )	0,9±0,1	0,9(0,7-1,2)	2,3±0,6	2,1(1,7-3,8)	<b>p&lt;0,001*</b>
indexAKA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0,49±0,1	0,5(0,4-0,6)	1,31±0,4	1,1(1-2)	<b>p&lt;0,001*</b>
AY	1,4±1,9	1(0-4)	1,1±1,6	1(0-4)	P=0,115
MY	0,38±0,5	0(0-1)	0,44±0,6	0(0-2)	P=0,593
sPAB( mmHg)	43,7±19,3	35(25-90)	42,1±16,9	42(25-90)	P=0,899

SoVSC: sol ventrikül sistol sonu çapı, SoVDÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, SoVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SoVKi: sol ventrikül kitle indeksi, İVS: interventriküler septum kalınlığı, PW: posterior duvar kalınlığı, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, MaxV: zirve aortik jet velositesi; MeanG: ortalama aort kapak gradiyenti; AKA: Aort kapak alanı; AY: aort yetersizliği; MY: mitral yetersizlik.

İşlem sonrası işlem öncesi ile karşılaştırıldığında, ilk kontrolde aort yetersizliğinde, mitral yetersizliğinde ve pulmoner arter basıncında anlamlı değişiklik izlenmedi.

#### 4.4. Labaratuar Sonuçları

##### 4.5.

Hastaların işlem öncesi ortalama hemoglobin değeri 12,2±1,8; WBC değeri 8,0±1,8; Kre değeri 1,0±0,2 ve CRP değeri 5,3±8,2 olarak bulunmuştur. TAVİ öncesi ve ilk kontrolde kaydedilen labaratuar parametlerine ait veriler Tablo 7’da görülmektedir.

Tablo 7. İşlem öncesi ve işlem sonrası 6-12 ay arası kontrollerindeki labaratuvar parametlerindeki değişim

	Başlangıç		TAVİ Sonrası		p
	Ort±SS	Med(IQR)	Ort±SS	Med(IQR)	
<b>Kre</b>	1,0±0,2	1,1 (0,5-1,5)			
<b>Na</b>	138,3±3,7	139(131-143)			
<b>K</b>	4,5±0,7	4,4(3,4-5,7)			
<b>Wbc</b>	8,0±1,8	7,4(4,9-11)			
<b>Hgb</b>	12,2±1,8	12(9,3-15)			
<b>Plt</b>	250,8±68,0	223(147-425)			
<b>Neut</b>	5,2±1,7	4,8(3,1-9,8)			
<b>Lymph</b>	1,8±0,7	1,6(0,8-3,2)			
<b>Crp</b>	5,3±8,2	2,9(0-17)			
<b>RDW</b>	15,7±2,6	15,2(13,1-23,1)	15,3±2,2	14,9 (12,8-20,6)	<b>P=0,008*</b>
<b>MPV</b>	10,4±0,9	10,3(8,7-12)	8,97±1,0	8,6(8,4-9,65)	<b>P=0,007*</b>
<b>NLR</b>	2,9±1,3	2,5(1,6-6,9)	2,8±1,1	2,5(1,5-5,6)	P=0,053
<b>PLR</b>	154,5±62,3	149,7(61,2-322,4)	130,9±56,5	127,4(2,7-222,1)	<b>P=0,007*</b>
<b>PDW</b>	14,1±2,2	14(10-17)	13,5±2,5	12,6(10-18,1)	P=0,148

İşlem öncesi ve sonrasındaki NLR değerlerinin ortalaması 2,9±1,3 ve 2,8±1,1 olarak bulunmuştur. TAVİ sonrası NLR de azalma izlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,053).

PLR değerinin ortalaması işlem öncesi ve sonrası sırasıyla 154,5±62,3 ve 130,9±56,5 olarak hesaplanmıştır. Buradaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür(p=0,007).

Benzer şekilde RDW ve MPV değerlerinde de işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlemlendi (p=0,008 ve p=0,007).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimizde 2016-2018 yılları arasında TAVİ işlemi yapılan 32 hastanın kısa dönem klinik, labaratuvar ve ekokardiyografik sonuçlarını değerlendirdik. İşlem başarısını ve sistemik inflamatuvar parametrelerdeki değişim üzerine etkisini inceledik.

İşleme alınan hastaların ortalama yaşı  $78,5\pm 6,6$  olup ciddi komorbiditeleri olan hastalardı. Hastaların ortalama STS skoru  $12,83\pm 1,8$  idi. Bir hasta işlem sonrasında gelişen kalp tamponadı ve iskemik SVH nedeniyle kaybedildi. 30 günlük mortalite %9,3 ve 2 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite ise %18,7 olarak bulundu. 4 hastaya işlem sonrasında gelişen AV blok nedeniyle, 1 hastaya da işlemden bağımsız olarak kalıcı kalp pili implantasyonu uygulandı. İşlem başarı oranı %100 olarak saptandı.

ESC 2017 Kapak Hastalıkları Klavuzuna göre AVR endikasyonu olan, ancak cerrahi olarak opere edilemeyecek veya cerrahi kapak replasmanı açısından yüksek riskli olan hastalara, 1 yıldan uzun yaşam süresi bekleniyor ise TAVİ yapılması önerilmektedir (82, 32). TAVİ kararının bir kalp ekibi tarafından cerrahi risk, bireysel risk, TAVİ'nin teknik olarak uygulanabilirliği, hastanın tercihi gibi durumlar göz önüne alınarak verilmesi tavsiye edilmektedir. Cerrahi risk için skorlama sistemleri (STS, EuroSCORE gibi) ve özellikle yaşlı hastalarda fiziksel aktiviteyi değerlendiren fraility indeksi kullanılmaktadır (195).

İşlem öncesi hastaların fraility indeksi kantitatif olarak hesaplanmadı. Ancak oluşturulan kalp ekibi ile yapılan değerlendirmede hastaların fiziksel kapasiteleri ve düşkünlükleri, eşlik eden komorbiditeleri göz önüne alınarak cerrahi riskin yüksek olduğuna karar verilerek TAVİ önerildi.

Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında merkezimizde TAVİ uyguladığımız hastalar ileri yaş, ciddi komorbiditeleri olan ve yüksek cerrahi riske sahip hastalardı (ortalama yaş  $78,5\pm 6,6$ , ortalama STS skoru  $12,83\pm 1,8$ ). Kalra ve arkadaşlarının cerrahi riski yüksek 264 hastada Evolut-R protez kullanılmış ve hastaların ortalama yaş  $81,1\pm 7,8$ , STS skoru ise  $8,9\pm 3,7$  idi. 30 günlük mortalite % 2,3 olarak rapor edildi (130). Bizim çalışmamızda ise 30 günlük mortalite %9,3 idi.

Transkateter aort kapak implantasyonu için işlem başarısı tanımı çalışmadan çalışmaya geçmekle birlikte, genel olarak işlem sonunda fonksiyonel kapak yerleştirilmesi, 2. derece ve üzeri PVK olmayışı ve kateter laboratuvarından canlı çıkış olarak kabul edilmektedir (196). Biz de işlem sonunda fonksiyonel kapağa ek olarak hemodinamiyi bozan ileri PVK ve ölüm olmayışını başarılı işlem olarak kabul ettik.

Günümüzde tecrübeli merkezlerde işlem başarısı %98'lere ulaşmaktadır. Merkezimizde ilk defa uygulanmasına rağmen, TAVİ işlem başarımız %100 olup, büyük çalışmaların sonuçlarıyla kıyaslandığında benzerdi. Webb ve arkadaşları, 30 günlük mortalitenin ilk 25 hastada %16 iken, sonraki 25 hastada %8'e düştüğünü; 0, 1 ve 6. aylar için sağkalımın ise ilk 25 hastada sırasıyla %96, %84 ve %70 iken, sonraki grupta %100, %92 ve %88 olduğunu bildirmişlerdir (10).

Bizim çalışmamızda da iyi bir ekip çalışması, uyumu ve endovasküler cihazları kullanma deneyimi işlem başarısında ön plana çıkmaktadır. Hastalarımız değerlendirilirken her aşamasında iki kardiyolog, bir anestezi uzmanı, bir cerrah ve bir radyolog tarafından incelenerek ortak karar verildi, Sonunda da kateter laboratuvarında en az üç uzman doktor ve işlem konusunda eğitilmiş teknik ekip ile başarılı olarak sonlandırıldı. Ekibin uzun süredir endovasküler anevrizma tedavisinde deneyim kazanmış olması ve nispeten kalın (21F-24F) olan endovasküler cihazları kullanmaya yatkınlığı, öğrenme sürecinin sıkıntısız geçmesinde önemli bir rol oynamıştır.

Transfemoral yaklaşım günümüzde TAVİ için en sık kullanılan girişim yoludur. TF yolun kullanılmadığı iliofemoral çap yetersizliği veya ileri tortuoze gibi durumlarda transaortik (TAo), transapikal (TA), transsubklaviyan ve transkarotis yöntemleri alternatif olarak önerilmektedir. TF ve TA yaklaşımın kısa ve uzun dönem sonuçlarının karşılaştırıldığında, TF yolun erken dönemde daha fazla damar yaralanması ve paravalvüler AY; TA yaklaşımın ise daha fazla kanama ve akut böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmiş, 3 yıllık takip sonunda TF grupta mortalite daha düşük bulunmuştur (%69.1;%57.0,p = 0.006) (197). Kliniğimizde 31 hastaya TF girişimle Evolut-R protez kapak implantasyonu gerçekleştirdik. TF yolun kullanılmadığı 1 hastada TAo yaklaşımla başarılı kapak implantasyonu uygulandı.

Edward Sapien ve CoreValve kapaklar arasında yapılan bir meta analizde işlem sonrası, 30 günlük ve 1 yıllık kardiyovasküler mortalite, majör kanama, inme ve majör vasküler komplikasyonlar açısından farklılık olmadığı, ancak CoreValve grubunda daha

sık miyokart enfarktüsü, KKP gereksinimi ve yeni gelişen sol dal bloğu görüldüğü bildirilmiştir (198). İki kapağın hemodinamik etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada CoreValve kapak işlem sonrası daha düşük rezidü gradiyent ve daha fazla PVK ile ilişkili bulunmuştur (199).

CoreValve (Evolut R) ile yüksek oranda gözlenen kalıcı kalp pili ihtiyacının, kapağın kendiliğinden genişleme özelliğinden ve yerleştirme sonrası genişlemeye devam eden kapağın AV düğümü çevresindeki dokulara daha fazla baskı oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, işlem sonrası kalp bloku olmasa bile, ilerleyen süre içinde kalıcı kalp pili gerektirecek kalp blokları ile karşılaşmaktadır (202). Nuis ve arkadaşlarının raporunda, yeni iletim bozukluklarının %50'sinden daha fazlası, nativ kapakta predilatasyondan sonra ortaya çıkmış ve daha yüksek bir balon boyutu/annulus oranı, işlem sonrası iletim bozukluklarının öngörüsü olduğunu bildirmişlerdir (201). Ayrıca işlem sonrası AV blok gelişimi için bilinen prediktörler protez derinliği, işlem öncesi mitral anüler kalsifikasyon ve sağ dal bloğu varlığıdır (200).

Merkezimizde TAVİ uygulanan 4 hastada işlem sonrasında AV tam blok gelişti ve KKP takıldı. Bu hastalarda postdilatasyon uygulanmamıştı. İşlemden 30 günlük KKP gereksinimi %12,4 bulundu. Ayrıca yapılan analizlerde mitral anüler kalsifikasyon (MAK) ile KKP arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptandı ( $r= 0.76$ ;  $p=0.001$ ). MAK olan hastalarda KKP oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

CoreValve kapak kullanımında KPM ihtiyacını azaltmak için yeni kapaklar geliştirilmeye devam etmektedir. Bunun için geliştirilen CoreValve Accutrak sistemi ile CoreValve kapağın sonuçlarının karşılaştırıldığı FRANCE 2 kayıt çalışmasında CoreValve ile CoreValve Accutrak arasında KPM gereksinimi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (114).

### **Klinik veriler ve komplikasyon oranları**

TAVİ ile ilgili yapılmış büyük randomize kontrollü çalışmalarda 30 günlük mortalite %3,3-9,8, 1 yıllık mortalite ise %14,2-30,7 olarak tespit edilmiştir (116). Çalışmamızda hasta sayısı az olmakla birlikte işlem sırasında kaybedilen hasta olmayıp, bir hasta işlem sonrası gelişen perikardiyal tamponad ve serebral emboli nedeniyle, bir hasta

6. gün ve diğer bir hasta da 7. günde olmak üzere toplam 3 hasta kaybedilmiştir. 30 günlük mortalite %9,3, 2 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite %18,7 bulunmuştur.

Cerrahi riskin yüksek ( STS skoru:  $12,83 \pm 1,83$ ) ve TAVİ işlemi için ilk deneyim olması da gözönünde bulundurulduğunda, sonuçlarımızın oldukça iyi olması ekibin daha önce endovasküler girişim konusunda deneyimli olması ve hastaların yaş ortalamasının büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmaya göre daha düşük olmasıyla (ortalama yaş  $78,5 \pm 6,6$ , karşı  $81,1 \pm 7,8$ ) açıklanabilir (197).

Yeni geliştirilen cihazlar ve artan tecrübeyle birlikte TAVİ sonrası görülen komplikasyonlar başlangıca göre azalmıştır. En ölümcül komplikasyonlar miyokart ve büyük damar yaralanmalarına bağlıdır. Sol ventrikül perforasyonuna bağlı kalp tamponadı TF TAVİ işlemlerinde %2,5 oranında görülür, acil perikardiyosentez ve çoğunda acil sternotomi gerekir. Büyük çoğunluğu erken deneyimlerde görülen tel perforasyonlarının görülme sıklığı tecrübe arttıkça azalma gösterir (203). Bizim çalışmamızda bir hastada (%3,1) TAO yaklaşımına kapak implantasyonu sonrası perikardiyal tamponat gelişmiştir. Predilatasyon ve postdilatasyon uygulanmayan hasta için anülüs rüptürü bildirilmediğinden, hastada gelişen tamponadın ventrikül perforasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Transkateter aort kapak implantasyonu işleminde girişim yeri komplikasyonları 24-25 Fr kılıfların kullanıldığı dönemde daha sık görülürken, günümüzde daha küçük çaplı kılıflar (16-18 Fr) ve kapama cihazlarının kullanılması sonucu daha az görülmeye başlanmıştır. Van Mieghem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada majör vasküler girişim yeri komplikasyonu gelişme riski %10'un üzerinde bulunmuş, arteriyel kılıf boyutu ve kadın cinsiyetin önemli belirleyiciler olduğu gösterilmiştir (204).

Merkezimizde TAVİ yapılan hastalarda majör vasküler yaralanma görülmemiştir. Ancak bir hastada işlem sonrası girişim yerinde hematoma gelişmiş ve medikal tedavi ile takip edilmiştir. Hasta morbid obez ve kadın olup, majör vasküler yaralanma olmayışı işlemde küçük çaplı kılıf (18 Fr) kullanılmasına bağlanmıştır.

Sonuçlar açısından önemli komplikasyonlardan bir diğeri ise hastane içi enfeksiyonlar olup, TAVİ sonrası ortalama %20 sıklıkta görülmektedir (205). Bu çalışmada 32 hastanın 5'i (%15,6) işlem sonrası gelişen enfeksiyonlar nedeniyle antibiyotik tedavisi almıştır. Bu hastaların hastanede yatış süreleri enfeksiyon gelişmeyen hastalara göre daha uzundu. Bir hasta işlem sonrası 30. güne kadar antibiyotik tedavisi

almıştır. Bu hastada akciğer enfeksiyonu, akut kolesistit ve sonrasında gelişen akut böbrek yetmezliği mevcuttu.

Çalışmamızda protez kapak performansı ile ilgili sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla benzer bulunmuştur. CoreValve kapak kullanılarak yapılan TAVİ işleminin 3 yıllık sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %78,1'i 3 yılın sonunda hayattaydı . İşlem öncesi MeanG  $52,2 \pm 18,1$  mmHg iken işlem sonrası 1.yıl  $10,3 \pm 3,1$  mmHg'a gerilemiş, sonraki yıllarda ise sabit kalmıştır. Aort kapak alanı  $0,6 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup>'den  $1,8 \pm 0,4$  cm<sup>2</sup>'ye yükselmiş, 3 yıllık takipte ise değişiklik olmamıştır (206).

Bizim çalışmamızda da bu sonuçlarla benzer olarak 24 ayın sonunda 26 kişi (%81,2) hayattaydı. İşlem sonrası MeanG ve AKA'da anlamlı düzelme gözlemlendi. 2. Yıllık süreyi tamamlayan hastalarımızın kontrollerinde protez kapak fonksiyonları ve fonksiyonel kapasiteleri oldukça iyiydi.

Sonuç olarak TAVİ işlemi yüksek riskli semptomatik AD hastaları için faydalı sonuçları olan, hastaların yaşam kalitelerini arttıran bir işlemdir. Merkezimizde 2 yıl içerisinde çalışmamıza dahil ettiğimiz 32 hastaya uygulanan TAVİ işlemi, sonuçları itibariyle diğer çalışmalarla uyumluydu. İşlemlerle ilişkili bazı komplikasyonlar gelişse de yeni cihazlar ve girişim teknikleri ile bu komplikasyonların azalacağı, işlem tecrübesi arttıkça daha iyi sonuçların alınacağı, tıbbın daha az invaziv tedavi yöntemlerine doğru kaydığını düşünecek olursak, TAVİ işleminin ileride farklı hasta gruplarında da cerrahi tedaviye alternatif bir yöntem olarak kardiyoloji pratiğine gireceği kanaatindeyiz.

### **TAVİ'nin inflamatuvar yanıt zerine etkisi**

#### **Nötrofil/lenfosit oranı (NLR)**

Bu çalışmada, yüksek riskli, ciddi AD olan ve TAVİ uygulanan bir hasta popülasyonunu inceledik. NLR, PLR ve MPV gibi sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olan parametrelerin TAVİ sonrası değişimini karşılaştırdık. Çalışmamızda işlem öncesi ve sonrasındaki NLR değerlerinin ortalaması  $2,9 \pm 1,3$  ve  $2,8 \pm 1,1$  olarak belirlendi. TAVİ sonrası NLR de azalma izlense de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Küçükseymen ve arkadaşları tarafından 220 AD hastası ve 158 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada, kontrol grubuyla kıyaslandığında hafif-orta AD grubunda ve ciddi AD grubunda önemli derecede NLR yüksekliği saptandı (her ikisi için de  $p < 0,001$ ).

Ayrıca ciddi AD grubunda hafif-orta AD grubuna göre de NLR değerleri daha yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, NLR AD'nin güçlü bağımsız öngördürücüsü (OR: 43.8, %95 GA 14.7–130.7) idi (207). Benzer şekilde Küçük M. ve arkadaşlarının 103 AD hastasında yaptığı retrospektif bir çalışmada, NLR ve transaortik zirve basınç gradiyenti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $r=0.626$ ,  $p < 0.001$ ), (208). Avcı ve arkadaşları, depresif SoV sistolik fonksiyonu ile kalsifik ciddi aort darlığı olan hastalarda yüksek NLR'yi gösterdi. Ayrıca benzer şekilde, transvalvüler zirve aort gradiyenti ve NLR ile pozitif korelasyon bulmuşlardı (209). Condado J.F. ve arkadaşları tarafından planlanan kohort tipi bir çalışmada, TAVİ uygulanan 520 hastada yüksek NLR değerinin, işlem sonrası azaldığı görülmüş, ayrıca STS-PROM skoruna benzer şekilde 30 günlük olumsuz sonuçların ortaya çıkmasıyla ilişkilendirmiştir (OR 1.29; 95% CI 1.04–1.61) (210).

Bu çalışmaların çoğunda diğer inflamatuvar süreçler dışlanmamış, bu oranın araştırılmamış hastalık veya kronik hastalıkların bir bulgusu olup olmadığı belirlenmemiştir. Örneğin, diyabetik hastalarda NLR ve AD arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, KAH olan diyabetik hastalarda NLR'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu, ancak bu durumun patofizyolojisinin kronik inflamatuvar süreç ile açıklanamadığı bulunmuştur (211).

Son zamanlarda Polat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada artmış NLR'nin romatizmal mitral stenozun şiddeti ile ilişkili olduğunu ve romatizmal kapak hastalığı olan hastalarda yararlı bir inflamatuvar belirteç olabileceğini gösterildi (212). Önceki çalışmalarda NLR' nin mitral ve aort darlığının şiddeti ile ilişkisi miyokardiyal yeniden şekillenme süreci ile de açıklanmıştı (213). Ayrıca devam eden miyokardiyal yeniden şekillenme süreci ile yüksek NLR ilişkisi ile ilgili ek kanıtlar vardır (212,213).

Çalışmamızda NLR de azalma izlense de, bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P=0,053$ ). RWT ve SoVK-i değerlerinde de yine tavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalmalar izlenmesine rağmen hala yüksek olması (RWT:  $0,48 \pm 0,1$ ; SoVK- indeksi:  $113,8 \pm 20,4$ ) sol ventrikül yeniden şekillenme bulgularının devam etmesi NLR' deki değişimin anlamlı olmamasının açıklaması olabilir. Ayrıca takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının az olması da NLR deki değişimin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamasına neden olmuş olabilir.



### **Ortalama platelet hacmi (MPV)**

Trombositler ateroskleroz ve akut komplikasyonlarının gelişmesinde anahtar rol oynarlar. Trombosit büyüklüğü, trombositlerin fiziksel ve kimyasal fonksiyonları için önemli bir faktördür. Genel olarak büyük trombositlerin metabolik ve enzimatik olarak daha aktif oldukları kabul edilir. Büyük trombositler daha fazla alfa granülü ve trombosit türevli maddeler içerir ve bunlar yapışma ve agregasyona meyillidir. Trombosit büyüklüğü, hücre içi kalsiyum seviyelerinde artış, tromboksan A2 sentezi, serotonin ve tromboglobulin salınımı ve adezyon molekülleri gibi trombosit aktivasyon göstergeleri ile de ilgilidir. Artmış MPV daha büyük trombosit hacmini, trombosit aktivasyonlarının bir göstergesi ve artmış kardiyovasküler hastalık riski olarak kabul edilen fonksiyonları göstermektedir (214,215). Endotel işlev bozukluğu damarın vazomotor, pıhtılaşma, fibrinoliz fonksiyonlarının bozulması, yerel bağışıklık fonksiyonlarında değişiklik ve vasküler proliferasyonda artış ile karakterize bir durum olarak özetlenebilir. Endotel işlev bozukluğu, periferik arter ve koroner ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynar (216). Çalışmalar endotel işlev bozukluğunun göstergelerinden birinin MPV olduğunu göstermiştir (217).

Önceki çalışmalarda, AD hastalarında stenotik kapakçıkta türbülans akımının neden olduğu shear stress nedeniyle trombosit aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir. Dimitrov ve arkadaşları, AD hastalarında trombin ve trombosit aktivasyon göstergelerindeki artışın koroner ve karotis aterosklerozdan bağımsız olduğunu gösterdi (218). Sucu ve arkadaşları, aortosklerozlu hastalarda MPV ve PDW gibi trombosit aktivasyon göstergelerinde artış gözlemledi (219). Varol ve arkadaşları AD hastalarında MPV'nin çeşitli risk faktörlerinden bağımsız olarak arttığını göstermiştir (220). Bilen ve arkadaşları biküspit aort kapaklı hastalarda MPV'nin arttığını bulmuşlardır (221). Gül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 4 ay boyunca 33 hasta gözlemlendi ve TAVI sonrası MPV'de progresif bir düşüş saptandı (222). Magri ve arkadaşları preoperatif düşük MPV'nin, transfemoral TAVI ve hayatı tehdit eden kanama sonrası artmış vasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu saptadı (223).

Bizim çalışmamızda, TAVİ öncesi hastalarda MPV için  $10.4 \pm 0.9$  fL ortalama değer bulduk. İzlem sırasında, işlem öncesi ile karşılaştırıldığında MPV değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ( $8.97 \pm 1$ ;  $p=0,007$ ) Bu sonuç, TAVI sonrası endotel fonksiyonlarının geri kazanılabileceği ve trombosit aktivasyonunun azalabileceği

şeklinde yorumlanabilir. MPV'deki TAVI sonrası değişiminin önemi ve mortalite üzerine olası etkileri konusunda büyük popülasyon ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Platelet/lenfosit oranı (PLR)**

Megakaryositik proliferasyon ve rölatif trombositoz, aktif inflamatuvar sürecin sonuçlarıdır ve protrombotik bir duruma neden olur. Daha önce yapılan çalışmalarda, trombosit sayısı arttıkça sağlıklı bireylerin kardiyovasküler olay yaşama riski arttığı gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda, yüksek trombosit ve düşük lenfosit sayılarının daha kötü kardiyovasküler sonuçlar için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (224). Yeni bir prognostik belirteç olarak yüksek PLR, bu iki parametrenin öngörü potansiyelini bir araya getirmektedir.

Yayla Ç. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 304 AD hastasında PLR' nin AD'nin şiddetine paralel olarak anlamlı artış olduğu bulunmuştur ( $p < 0.001$ ), (225). PLR ve maksimum ile ortalama sistolik transaortik gradiyent arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Ayrıca, PLR' nin, C-reaktif protein ve NLR ile korele olduğu görülmüştür (her ikisi için  $p < 0.001$ ), (225).

Edem E. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, normal sistolik fonksiyonu olan hastalarda yüksek PLR düzeyinin dejeneratif AD şiddeti ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (226). Ayrıca 188'in üzerindeki PLR değerleri aort darlığının şiddetini %87' lik bir duyarlılık ve %70' lik bir özgüllük ile tahmin etmiştir (%95 güven aralığı=0.734-0.882;  $P < 0.001$ ; AUC:0.808), (226). Condado J.F. ve arkadaşları tarafından planlanan çalışmada, TAVİ uygulanan 520 hastada yüksek PLR değerinin, işlem sonrası azaldığı görülmüş. 30 günlük olumsuz sonuçların ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir (OR 1.27, 95% CI 1.01–1.60), (210).

Bizim çalışmamızda, TAVİ öncesi hastalarda PLR için  $154,5 \pm 62,3$  fL ortalama değer bulduk. İzlem sırasında, işlem öncesine göre PLR değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ( $130,9 \pm 56,5$ ;  $p=0,007$ ).

Platelet/lenfosit oranının avantajı, inflamatuvar yükü öngörmek için tek başına lenfosit veya trombosit sayılarından daha güvenilir bilgi sağlaması ve böylece dejeneratif AD' nin şiddeti hakkında bilgi vermesidir. TAVİ sonrası olumsuz sonlanım açısından riskli hastaların önceden belirlenerek işlem sonrası yakın takibine olanak sağlayacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca PLR ve dejeneratif aort kapak hastalığı arasındaki ilişkinin bilinmesinin, aort kapak hastalığının patofizyolojik sürecini daha iyi açığa çıkarabileceğini ve araştırmacıların inflamasyonu azaltmak için yeni tedavi modalitelerini keşfetmelerine yardımcı olabileceğine düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

TAVİ işlemi yüksek riskli semptomatik AD hastaları için faydalı sonuçları olan, hastaların yaşam kalitelerini arttıran bir işlemdir. Merkezimizde 2 yıl içerisinde gerçekleştirdiğimiz 32 TAVİ işleminin, sonuçları itibariyle diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu saptadık. İşlemle ilişkili bazı komplikasyonlar gelişse de yeni cihazlar ve girişim teknikleri ile bu komplikasyonların azalacağını düşünmekteyiz. İşlem tecrübesi arttıkça daha iyi sonuçların alınacağı, tıbbın daha az invaziv tedavi yöntemlerine doğru kaydığını düşünecek olursak TAVİ işleminin ileride farklı hasta gruplarında da cerrahi tedaviye alternatif bir yöntem olarak kardiyoloji pratiğine gireceği kanaatindeyiz.

Dejeneratif aort darlığı gelişiminin sadece ileri yaşla ilişkili değil; bunun yanında inflamasyonun aracılık ettiği aktif bir süreçle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Sistemik inflamasyonun kalsifik AD'nin erken evrelerinde hastalık ile ilişkisi gösterilmiş olup mevcut kanıtlar kalsifik aort kapak hastalığının ateroskleroza benzer şekilde kronik inflamasyon, lipoprotein birikimi ve bunun sonucunda kalsifikasyona neden olan aktif bir süreç olduğuna işaret etmektedir. NLR, PLR, MPV gibi basitçe tam kan sayımından hesaplanabilen parametreler inflamatuvar ve aterosklerotik yük açısından daha yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için bir gösterge olarak kullanılabilir. Bu yüksek risk altındaki hastalara daha yakın takip ziyaretleri düzenlenebilir. Bu hipotezi açıklığa kavuşturmak için çok merkezli, geniş ölçekli, randomize ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Transkateter aort kapak implantasyonu, aort kapak replasmanı ameliyatı açısından yüksek riskli olarak kabul edilen ciddi AD olan hastalarda klinik ve hemodinamik iyileşme sağlayan, güvenilir bir yöntemdir. AD hastalarında uzun dönem prognoz üzerine olumsuz etkisi olan inflamatuvar parametrelerin, başarılı TAVİ işlemi sonrası azaldığı gözlemlendi.

Çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif olması, hasta sayısının azlığı, takip süresinin kısa olması ve hasta kontrol verilerinin kısmen yetersiz olması şeklinde özetlenebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
2. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
3. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, Carlson CJ, Quash JA, Bode RS Jr. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *Am Heart J* 1979;98:689-700.
4. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R. Progression of valvular aortic stenosis: a longterm retrospective study. *Eur HeartJ* 1991;12:10-4.
5. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Lüscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis: role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993;103:1715-9.
6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1988 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118(15):e523-e661.
7. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;66:1105-10. 85
8. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis: reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990;82:124-39.
9. 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.

10. Tzikas A, Piazza N, van Dalen BM, Schultz C, Geleijnse ML, van Geuns RJ, et al. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:43-9.
11. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:180-7.
12. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, et al. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2010 July 2.
13. Wendler O, Dworakowski R. TAVI in patients unsuitable for surgery: a prognostic benefit for all? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(9):912-3.
14. Yücel G, Paker T, Akçevin A, et al. Transcatheter aortic valve implantation: the first applications and early results in Turkey. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2010; 38: 258-63.
15. Jeevanantham V, Singh N, Izuora K, D'Souza JP, Hsi DH. Correlation of high sensitivity C-reactive protein and calcific aortic valve disease. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82: 171–174.
16. Mohler E.R. Are atherosclerotic processes involved in aortic-valve calcification. *Lancet* 2000 356 : 524-525.
17. Hughes BR, Chahoud G, Mehta JL. Aortic stenosis: is it simply a degenerative process or an active atherosclerotic process *Clin Cardiol*. 2005;28: 111-114.
18. Anderson RH, Devine WA, Ho SY, et al. The myth of aortic annulus: The anatomy of the subaortic outflow tract. *Ann Thorac Surg*, 52:640-646, 1991.
19. Henry Gray. *Anatomy of the Human Body*. 1918.
20. Schoen, F.J., Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation*, 2008. 118(18): p. 1864-80.

21. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142–7.
22. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005–11.
23. Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–43.
24. Enebom GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart* 2013;99:396–400.
25. d’Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016;37:3515–22.
26. Bhatia N, Basra SS, Skolnick AH, Wenger NK. Aortic valve disease in the older adult. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:941–4. 7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630–4.
27. Jung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014;30:962–70.
28. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2852–61.
29. Coffey S, Prendergast B. Valvular heart disease in the elderly: more questions than answers. *J Thorac Dis* 2017;9:E97–E98.
30. Bonow RO, Leon MB, Doshi D, Moat N. Management strategies and future challenges for aortic valve disease. *Lancet* 2016;387:1312–23.

- 31.Yıldırım E. Aort darlığında yıllık progresyon hızının ve progresyona etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara 2011.
- 32.Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/ EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: the Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- 33.Bonow RO, Carabello B, De leon AC Jr. Guidelines for management of patients with valvular heart disease; A report of ACC/AHA Task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1496.
- 34.Bonow RO. Left ventricular structure and function in aortic valve disease. Circulation 1989; 79: 966-9.
- 35.Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. Am J Med 1987; 82: 953-6.
- 36.Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: A complication of chronic uraemia. Nephron 1987; 47: 119-22.
- 37.Dereymaeker L, Van Parijs G, Bayart M. Ochronosis and alkaptonuria: Report of a new case with calcified aortic valve stenosis. Acta Cardiol 1990; 45: 87-92.
- 38.Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. Circulation. 2005; 111: 832-34.
- 39.Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. Circulation 2005;111(24):3316-26.
- 40.Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. Circulation 2005; 111: 3316-26.
- 41.O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. Circulation 1995; 92: 2163-68.



42. 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: 1721-28.
43. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, Jambrik Z, Baroncini LA, Picano E. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):136-41.
44. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba JP, Castelnuovo S, Frigerio B, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med* 2008;40(1):21-44.
45. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M, et al. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(7):2257-62.
46. Chalajour F, Treede H, Ebrahimnejad A, Lauke H, Reichenspurner H, Ergun S. et al. Angiogenic activation of valvular endothelial cells in aortic valve stenosis. *Exp Cell Res* 2004;298(2):455-64.
47. Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E, Braunwald's heart disease a textbook of cardiyovasculer medicine 10 th edition 2015. p. 1448-63
48. Satta J, Melkko J, Pollanen R, Tuukkanen J, Paakko P, Ohtonen P, et al. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:96-101.
49. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Fischer CS, Vocke DC, Kiliç R et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2005;14(2):80-7.
50. Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T, Broqvist M. T-lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88(4):348-51.
51. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a) and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:523- 32.

52. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1218-22.
53. Mazzone A, Epistolato MC, De Caterina R, Storti S, Vittorini S, Sbrana S et al. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1670-6.
54. Chalajour F, Treede H, Gehling UM, Ebrahimnejad A, Boehm DH, Riemer RK et al. Identification and characterization of cells with high angiogenic potential and transitional phenotype in calcific aortic valve. *Exp Cell Res* 2007;313(11):2326-35.
55. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM ET AL. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106:2224-30.
56. Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1664-71.
57. Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2004;110(10):1180-2.
58. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103(11):1522-8.
59. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107(17):2181-4.
60. Pohjola V, Taskinen P, Soini Y, Rysä J, Ilves M, Juvonen T et al. Noncollagenous bone matrix proteins as a part of calcific aortic valve disease regulation. *Hum Pathol* 2008;39(11):1695-701.
61. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JR, O'Fallon WM, Wiebers DO, Whisnant JP, Seward JB, Tajik AJ. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 38: 827–34, 2001.

62. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E686-E696, 2004.
63. Faggiano P, Canterin FA, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Dei Cas L. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovascular Ultrasound* 4: 27, 2006.
64. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 29: 630–4, 1997.
65. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Liu JE, Boman K, Gerds E, Papademetriou V, Nieminen MS, Rokkedal J, Dahlöf B, Devereux RB: Effect of losartan versus atenolol on aortic valve sclerosis (a LIFE substudy). *The Am J Cardiol* 94: 1076, 2004.
66. Mohler ER. Mechanisms of Aortic Valve Calcification. *The Am J Cardiol* 94:1396-402. 2004.
67. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, Romeo C, Cervesato E, Pavan D, Piazza R, Huang G, Nicolosi GL. Progression of Aortic Valve Sclerosis to Aortic Stenosis. *The American Journal of Cardiology* 91: 99-101, 2003.
68. Somers P, Knaapen M, Mistiaen W. Histopathology of calcific aortic valve stenosis. *Acta Cardiol* 61: 557- 62, 2006.
69. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: Atherosclerosis risk factors- a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991 14: 995- 9, 1991.
70. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 88: 693- 5, 2001.
71. Bellamy MF, Pellika PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 40: 1723- 30, 2002.

72. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, Leip EP, O'Donnell CJ, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: The Framingham Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 17: 521- 7, 2006.
73. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 13:134- 41, 2004.
74. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, Bertoni AG, Budoff MJ, O'Brien KD. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 113:2113-9, 2006.
75. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkila J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 15: 865– 70 1994.
76. Aronow WS. Mitral annular calcification: Significant and worth acting upon. *Geriatrics* 46: 73–86, 1991.
77. Davies MR, Davies KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 60:472-9, 2001.
78. Yıldırım A. Calcific Aort Stenosis: Molecular and Cellular Mechanisms, Medical Treatment Alternatives. *Current Cardiology Reviews* 1: 231-238, 2005.
79. Aronow WS. Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiology in Review*. 2007;15(5):217-25.
80. Cary T, Pearce J. Aortic stenosis: pathophysiology, diagnosis, and medical management of nonsurgical patients. *Critical Care Nurse*. 2013;33(2):58-72.
81. Yavuzgil O, Yaşlılarda aort kapak hastalıkları ve tedavisi. *Turkish Journal of Geriatrics Supplement* 2; 2010.
82. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33(19):2451-96.

- 83.Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *European Heart Journal*. 2004;25(22):2048-53.
- 84.Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Feb;71(2):110. doi: 10.1016/j.rec.2017.12.013. PubMed PMID: 29425605.
- 85.Valentina Boasi1\* MCC, Milena Aste1, Giuseppe Tarantini2 Sabina Gallina3, Manrico Balbi1, Claudio Brunelli1, Gian Paolo Bezante1#. Aortic Stenosis in the Elderly: Understanding the New Therapeutic Options. *World Journal of Cardiovascular Surgery*. 2012;Vol.2 No.4(2012).
- 86.Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(9):611-7.
- 87.Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-5.
- 88.Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-7.
- 89.Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(1):151-6.
- 90.Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F Jr, Otto CM. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Apr;30(4):372-392. doi: 10.1016/j.echo.2017.02.009. PubMed PMID: 28385280.
- 91.Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. For the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature Standards Committee of the American Society of

- Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 167-84.
92. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, et al. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001; 86: 381-86.
93. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2004; 110: 356-62.
94. Feuchtner GM, Dichtl W, Friedrich GJ, et al. Multislice computed tomography for detection of patients with aortic valve stenosis and quantification of severity. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1410-17.
95. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003; 361: 1241-46.
96. Czarny MJ, Resar JR. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clinical Medicine Insights Cardiology*. 2014;8(Suppl 1):15-24.
97. Natesa G. Pandian ARaSA. *Progress in Cardiovascular Diseases*: Elsevier; 2014.
98. Genç DA. Aort Stenozlu Hastalarda Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Strain Ve Strain Rate İle Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. 2005.
99. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(13):1395-8.
100. Alipour MS, Shah PA. Diagnosis of aortic stenosis in the elderly: role of echocardiography. *The American Journal of Geriatric Cardiology*. 2003;12(3):201-6.
101. Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Planimetric and continuity equation assessment of aortic valve area: Head to head comparison between cardiac magnetic resonance and

- echocardiography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*. 2007;26(6):1436-43.
- 102.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. *The American Journal of Cardiology*. 1995;75(2):191-4.
- 103.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(22):2856-64.
- 104.Mohty D, Magne J, Deltreuil M, Aboyans V, Echahidi N, Cassat C, et al. Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: a cardiac catheterization study. *Circulation*. 2013;128(11 Suppl 1):S235-42.
- 105.Palta S, Pai AM, Gill KS. New insight into progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000; 101: 2497-502.
- 106.Chandra HR, Goldstein JA, Ckhoudhary N. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 169-75.
- 107.Pohle K, Maffert R, Ropers D. Progression of aortic valve calcification association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001; 104: 1927-32.
- 108.Rosenhek R, Rader F, Loho N. Statins but not angiotensin-converting enzymeinhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1291-5.
- 109.Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ. A randomized trial of intensive lipid lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2389-97.
- 110.Demirbağ R, The new changes in the European Society of Cardiology 2017 Guidelines forthe Management of Valvular Heart Disease, *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017;45(7):584-589 doi: 10.5543/tkda.2017.79359.

111. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicator. *Circulation* 1997; 95: 2395-400.
112. Kirklin JK, Smith D, Novick W. Long-term function of cryopreserved aortic homografts. A ten year study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 154 -65.
113. Williams TB, Takkenberg JJ, Steyerberg EW. Human tissue valves in aortic position: determinants of reoperation and valve regurgitation. *Circulation* 2001; 103: 1515-21.
114. Mouillet G, Lellouche N, Yamamoto M, Oguri A, Dubois-Rande JL, Van Belle E, et al. Outcomes following pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve((R)) devices: Results from the FRANCE 2 Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions: official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2015;86(3): E158-66.
115. Durand E, Eltchaninoff H, Canville A, Bouhzam N, Godin M, Tron C, et al. Feasibility and safety of early discharge after transfemoral transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN-XT prosthesis. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(8):1116-22.
116. Haussig S, Linke A. Patient selection for TAVI 2015 - TAVI in low-risk patients: fact or fiction? *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;11 Suppl W:W86-91.
117. Vahl TP, Kodali SK, Leon MB. Transcatheter Aortic Valve Replacement 2016: A Modern-Day “Through the Looking Glass” Adventure. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(12):1472-87.
118. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22): 157-85.



119. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607.
120. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(19):1972-81.
121. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.
122. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1790-8.
123. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 11;70(2):252-289.
124. Schofer J, Colombo A, Klugmann S, Fajadet J, DeMarco F, Tchétché D, et al. Prospective multicenter evaluation of the Direct Flow Medical transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(8):763-8.
125. Meredith Am IT, Walters DL, Dumonteil N, Worthley SG, Tchétché D, Manoharan G, et al. Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISE II study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(13):1339-48.
126. Treede H, Mohr FW, Baldus S, Rastan A, Ensminger S, Arnold M, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation using the JenaValve system: acute and 30-day results of the multicentre CE-mark study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(6):e131-8.

127. Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, Frerker C, Richardt D, Landt M, et al. 1-Year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable versus self-expandable valves: results from the CHOICE randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(7):791-800.
128. Pasic M, Unbehaun A, Buz S, Drews T, Hetzer R. Annular rupture during transcatheter aortic valve replacement: classification, pathophysiology, diagnostics, treatment approaches, and prevention. *J Am Coll Cardiol Interv* 2015;8:1-9.
129. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, et al. Treatment of symptomatic severe aortic stenosis with a novel resheathable supra-annular self-expanding transcatheter aortic valve system. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1359-67.
130. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, et al. Initial experience of a second-generation self-expanding transcatheter aortic valve: the UK & Ireland Evolut R Implanters' registry. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2017;10:276-82.
131. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, et al. Early clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using a novel self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis who are suboptimal for surgery: results of the Evolut R US study. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2017;10:268-75.
132. Schulz E, Jabs A, Gori T, von Bardeleben S, Hink U, Kasper-König W, Vahl CF, Münzel T. Transcatheter aortic valve implantation with the new-generation Evolut R™: Comparison with CoreValve® in a single center cohort. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016 Jul 5;12:52-56.
133. Noble S, Stortecky S, Heg D, et al. Comparison of procedural and clinical outcomes with Evolut R versus Medtronic CoreValve: a Swiss TAVI registry analysis. *EuroIntervention*. 2017;12: e2170-6.
134. Gomes B, Geis NA, Chorianopoulos E, et al. Improvements of procedural results with a new-generation self-expanding transfemoral aortic valve prosthesis in comparison to the old-generation device. *J Interv Cardiol*. 2017;30:72-8.

- 135.Landes U, Bental T, Barsheshet A, et al. Comparative matched outcome of Evolut-R vs CoreValve transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol.* 2017;29:69–74.
- 136.Giannini C, Carlo MD, Tamburino C, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the new repositionable self-expandable Evolut R versus CoreValve system: a case-matched comparison. *Int J Cardiol.* 2017;201:243.
- 137.Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(2):113-21.
- 138.Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387(10034):2218-25.
- 139.Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374(17):1609-20.
- 140.Genereux P, Cohen DJ, Williams MR, Mack M, Kodali SK, Svensson LG, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63(11):1100-9.
- 141.Frank W. Sellke MD PJdNMaSJSM. Sabiston and Spencer Surgery of the Chest. 9 ed.2016.
- 142.Genereux P, Cohen DJ, Mack M, Rodes-Cabau J, Yadav M, Xu K, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(24):2605-15.
- 143.Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8(3):340-60.

- 144.Hahn RT, Pibarot P, Webb J, Rodes-Cabau J, Herrmann HC, Williams M, et al. Outcomes with post-dilation following transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER I trial (placement of aortic transcatheter valve). *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7(7):781-9.
- 145.Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(2): 129-40.
- 146.Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(18):1686-95.
- 147.Mollmann H, Kim WK, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. *Heart*. 2015;101(11):900-8.
- 148.Wood DA, Poulter R, Cook R, Stub D, Leipsic J, Ye J, et al. A Multidisciplinary, Multimodality, but Minimalist (3M) approach to transfemoral transcatheter aortic valve replacement facilitates safe next day discharge home in high risk patients: 1 year follow up. *J Am Coll Cardiol* 2014;30(10):130.
- 149.Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-Year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9986):2477-84.
- 150.Dvir D. First look at long-term durability of transcatheter heart valves: assessment of valve function up to 10-years after implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016. [E-pub ahead of print].
- 151.Sergie Z, Lefèvre T, Van Belle E, Kakoulides S, Baber U, Deliargyris EN, et al. Current periprocedural anticoagulation in transcatheter aortic valve replacement: could bivalirudin be an option? Rationale and design of the BRAVO 2/3 studies. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35(4):483-93.

152. Wada S, Sugioka K, Naruko T, Kato Y, Shibata T, Inoue T, et al. Relationship between oxidative stress and aortic valve stenosis in humans: an immunohistochemical study. *Osaka City Med J* 2013;59:61–7.
153. Kotani K. Neutrophil/lymphocyte ratio and the oxidative stress burden. *Can J Cardiol* 2015;31:365.e9.
154. Côté N, Mahmut A, Bosse Y, Couture C, Pagé S, Trahan S, et al. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. *Inflammation* 2013;36:573–81.
155. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009;3:73–80.
156. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:372–92.
157. Kearney LG, Ord M, Buxton BF, Matalanis G, Patel SK, Burrell LM, et al. Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up. *Int J Cardiol* 2013;167:1226–31.
158. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010;85:483–500.
159. Alexopoulos D, Kolovou G, Kyriakidis M, Antonopoulos A, Adamopoulos S, Sleight P, et al. Angina and coronary artery disease in patients with aortic valve disease. *Angiology* 1993;44:707–11.
160. Bates ER. Treatment options in severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;124:355–9.
161. Henri C, Magne J, Dulgheru R, Laaraibi S, Voilliot D, Kou S, et al. Brain natriuretic peptide release in patients with aortic stenosis: resting and exercise echocardiographic determinants. *Int J Cardiol* 2014;172:611–3.

162. Naito Y, Tsujino T, Wakabayashi K, Matsumoto M, Ohyanagi M, Mitsuno M, et al. Increased interleukin-18 expression in nonrheumatic aortic valve stenosis. *Int J Cardiol* 2010;144:260–3.
163. Banovic M, Vujisic-Tesic B, Bojic S, Mladenovic A, Ignjatovic S, Petrovic M, et al. Diagnostic value of NT-proBNP in identifying impaired coronary flow reserve in asymptomatic moderate or severe aortic stenosis. *Biomark Med* 2013;7:221–7.
164. Van Pelt NC, Kerr AJ, Leggett ME, Pasupati S, Whalley G, Wong S, et al. Increased B-type natriuretic peptide is associated with an abnormal blood pressure response to exercise in asymptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008;127:313–20.
165. Kurisu S, Higaki T, Ikenaga H, Watanabe N, Shimonaga T, Iwasaki T, et al. Mean platelet volume and left ventricular geometry in patients with aortic valve stenosis. *Clin Exp Hypertens* 2015;37:661–5.
166. Blyme A, Asferg C, Nielsen OW, Sehested T, Kesäniemi YA, Gohlke-Bärwolf C, et al. High sensitivity C reactive protein as a prognostic marker in patients with mild to moderate aortic valve stenosis during lipid-lowering treatment: an SEAS substudy. *Open Heart* 2015;2:e000152.
167. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2014;35:2312–21.
168. Demir B, Caglar IM, Ugurlucan M, Ozde C, Tureli HO, Cifci S, et al. The relationship between severity of calcific aortic stenosis and serum uric acid levels. *Angiology* 2012;63:603–8.
169. Yayla Ç, Açikgöz SK, Yayla KG, Açikgöz E, Canpolat U, Kirbaş Ö, et al. The association between platelet-to-lymphocyte ratio and inflammatory markers with the severity of aortic stenosis. *Biomark Med* 2016;10:367–73.
170. Moreau N, Wittebole X, Fleury Y, Forget P, Laterre PF, Castanares-Zapatero D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Death in Acute-on-Chronic Liver Failure

- Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study. *Shock*. 2018 Apr;49(4):385-392.
171. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
172. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-76.
173. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869-75.
174. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
175. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.
176. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
177. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56.
178. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33.
179. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
180. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:993-6.

181. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5.
182. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
183. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005, 91:181-4.
184. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:326-34.
185. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2013;17:670.
186. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23:265-73.
187. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of thrombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
188. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean thrombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-387.
189. Bath PM, Butterworth RJ. Thrombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
190. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of thrombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15. 137. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Thrombosit size as a determinant of thrombosit function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-213.
191. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of thrombosit heterogeneity. *Blood* 1988;72:1-8.



- 192.Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
- 193.Paulus JM. Trombosit size in man. *Blood* 1975;46:321-334.
- 194.O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
- 195.Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, Moser A, Juni P, Carrel T, et al. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *European heart Journal*. 2013;34(9):684-92.
- 196.Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *European Heart Journal*. 2012;33(19):2403-18.
- 197.Biancari F, Rosato S, D'Errigo P, Ranucci M, Onorati F, Barbanti M, et al. Immediate and Intermediate Outcome After Transapical Versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(2):245-51.
- 198.Panchal HB, Barry N, Bhatheja S, Albalbissi K, Mukherjee D, Paul T. Mortality and major adverse cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement using Edwards valve versus CoreValve: A meta-analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions*. 2015.
- 199.Nombela-Franco L, Ruel M, Radhakrishnan S, Webb JG, Hansen M, Labinaz M, et al. Comparison of hemodynamic performance of self-expandable CoreValve versus balloon-expandable Edwards SAPIEN aortic valves inserted by catheter for aortic stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(7):1026-33.
- 200.Boerlage-Van Dijk K, Kooiman KM, Yong ZY, Wiegerinck EM, Damman P, Bouma BJ, et al. Predictors and permanency of cardiac conduction disorders and necessity of pacing after transcatheter aortic valve implantation. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*. 2014;37(11):1520-9.

201. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, et al. Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2011;32:2067–74.
202. Aksu T, Yuksel UC, Tuzcu M. Percutaneous treatment of aortic stenosis. *Archives of the Turk Society of Cardiology* 2010;38(4):290-301.
203. Seiffert M, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Blankenberg S, Reichenspurner H, et al. Severe intraprocedural complications after transcatheter aortic valve implantation: calling for a heart team approach. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013;44(3):478-84; discussion 84.
204. Van Mieghem NM, Tchetché D, Chieffo A, Dumonteil N, Messika-Zeitoun D, van der Boon RM, et al. Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(9):1361-7.
205. van der Boon RM, Nuis RJ, Benitez LM, Van Mieghem NM, Perez S, Cruz L, et al. Frequency, determinants and prognostic implications of infectious complications after transcatheter aortic valve implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(1):104-10.
206. Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS, Tarantini G, Etti F, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *European Heart Journal*. 2012;33(8):969-76.
207. Küçükseymen S, Çağırıcı G, Güven R, Arslan Ş. Is neutrophil to lymphocyte ratio really a useful marker for all grades of degenerative aortic stenosis? *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017 Sep;45(6):506-513. doi: 10.5543/tkda.2017.32389.
208. Küçük M., Öncel C.R., Uçar M., Avcı Demir F., Yanıkoğlu A., Belgi Yıldırım A., "Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio with the Presence and Severity of Degenerative Aortic Valve Stenosis", *gazi medical journal*, no.3, pp.128-131, 2016.
209. Avcı A, Elnur A, Göksel A, Serdar F, Servet I, Atilla K, et al. The Relationship between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Calcific Aortic Stenosis. *Echocardiography*. 2014; 31 : 1031-5.

210. Condado JF, Junpaparp P, Binongo JN, Lasanajak Y, Witzke-Sanz CF, Devireddy C, Leshnowar B, Mavromatis K, Stewart J, Guyton R, Wheeler D, Forcillo J, Patel A, Block PC, Thourani V, Rangaswami J, Babaliaros V. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) can risk stratify patients in transcatheter aortic-valve replacement (TAVR). *Int J Cardiol.* 2016 Nov 15;223:444-449.
211. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Aimaretti G, Marino P, Sinigaglia F, et al. Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes Metab* 2015;41:304–11.
212. Polat N, Yildiz A, Yuksel M, Bilik MZ, Aydın M, Acet H, et al. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio With the Presence and Severity of Rheumatic Mitral Valve Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20: 793-8.
213. Sonmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, Erdogan E, Tasal A, Kucukbuzcu S, et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit.* 2014; 20: 463-70.
214. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull* 1992; 39:110-127.
215. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 173-176.
216. Selwyn AP, Kinlay S, Creager M, Libby P, Ganz P. Cell dysfunction in atherosclerosis and the ischemic manifestations of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 17-23.
217. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1509-1515.
218. Dimitrow PP, Hlawaty M, Undas A, Sniezek-Maciejewska M, Sobień B, Stepień E, Tracz W. Effect of aortic valve stenosis on haemostasis is independent from vascular atherosclerotic burden. *Atherosclerosis* 2009; 204: 103-108.

- 219.Sucu M, Davutoglu V, Sari I, Ozer O, Aksoy M. Relationship between platelet indices and aortic valve sclerosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16: 563-567.
- 220.Varol E, Arslan A, Yucel H, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Increased mean platelet volume in patients with aortic stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 17-20.
- 221.Bilen E, Tanboga IH, Kurt M, Kocak U, Ayhan H, Durmaz T,Bozkurt E. Mean platelet volume is increased in patients with bicuspid aortic valve. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 351355.
- 222.Gul M, Uyarel H, Akgul O, Uslu N, Yildirim A, Eksik A, Aksu HU, Ozal E, Pusuroglu H, Erol MK et al. Hematologic and clinical parameters after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe aortic stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20: 304-310.
- 223.Magri CJ, Chieffo A, Durante A, Latib A, Montorfano M, Maisano F, Cioni M, Agricola E, Covello RD, Gerli C et al. Impact of mean platelet volume on combined safety endpoint and vascular and bleeding complications following percutaneous transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Biomed Res Int.* 2013; 645265.
- 224.Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al., authors. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1995;122:335–41.
- 225.Yayla Ç, Açıköz SK, Yayla KG, Açıköz E, Canpolat U, Kirbaş Ö, Öksüz F, Özcan F, Akboğa MK, Topaloğlu S, Aras D. The association between platelet-to-lymphocyte ratio and inflammatory markers with the severity of aortic stenosis. *Biomark Med.* 2016;10(4):367-73. doi: 10.2217/bmm-2015-0016. Epub 2016 Mar 14. PubMed PMID: 26974393.
- 226.Edem E, Reyhanoğlu H, Küçükukur M, Kırdök AH, Kınay AO, Tekin Üİ, Özcan K, Ertürk M, Şentürk Ç, Kırılmaz B, Güngör H, Durmaz İ. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in severe degenerative aortic valve stenosis. *J Res*

Med Sci. 2016 Oct 18;21:93. doi: 10.4103/1735-1995.192509. eCollection 2016.  
PubMed PMID: 28163739; PubMed Central PMCID: PMC5244652.



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AATS</b>	: Amerikan Göğüs Cerrahisi Cemiyeti (American Association for Thoracic Surgery)
<b>ABH</b>	: Akut böbrek hasarı (Acute Kidney Injury)
<b>ACC</b>	: Amerikan Kalp Koleji (American College of Cardiology)
<b>ACCF</b>	: Amerikan Kalp Koleji Vakfı (American College of Cardiology Foundation)
<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (anjiyotensin converting enzyme)
<b>AD</b>	: Aort Darlığı
<b>AF</b>	: Atrial Fibrilasyon
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association)
<b>AKA</b>	: Aort Kapak Alanı
<b>AKAi</b>	: İndekslenmiş Aort Kapak Alanı
<b>AS</b>	: Aort Sklerozu
<b>AVN</b>	: Atriyoventriküler Nod
<b>AVR</b>	: Aort kapak Replasmanı
<b>AY</b>	: Aort Yetmezlik
<b>BAV</b>	: Balon Aort Valvüloplasti
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CABG</b>	: Koroner Arter Bypass Greft (Coronary Artery Bypass Graft)
<b>CEACAM1</b>	: Karsinoembriyonik antijen ilişkili hücre adezyon molekülü 1
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>ÇKBT</b>	: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
<b>EuroSCORE</b>	: Kalp Cerrahisi Risk Değerlendirmesinde Avrupa Sistemi ( <b>E</b> uropean System for <b>C</b> ardiac <b>O</b> perative <b>R</b> isk <b>E</b> valuation)
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>ENOS</b>	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
<b>EACTS</b>	: Avrupa Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği (European Association for Cardiothoracic Surgery)
<b>ESC</b>	: Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society Of Cardiology)
<b>GFR</b>	: Glomerül filtrasyon hızı

<b>GAG</b>	: Glikozaminglikan
<b>IVS</b>	: İnterventriküler Septum
<b>ICAM-1</b>	: İntersellüler adezyon molekülü 1 (İntercellular Adhesion Molecule-1)
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KBH</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>LCC</b>	: Sol Koroner Küspüs (Left Coronary Cuspis)
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
<b>LVOT</b>	: Sol Ventrikül Çıkış Yolu (Left Ventricular Outflow Tract)
<b>MaxV</b>	: Aort Kapak Maksimum Transvalvüler Gradient
<b>MnG</b>	: Aort Kapak Ortalama Transvalvüler Gradient
<b>MPV</b>	: Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volum)
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MY</b>	: Mitral Yetmezlik
<b>NCC</b>	: Non-Koroner Küspüs (Non-Coronary Cuspis)
<b>NLR</b>	: Nötrofil/Lenfosit Oranı (Neutrophil To Lymphocyte Ratio)
<b>NYHA</b>	: New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association)
<b>OR</b>	: Göreceli olasılıklar oranı (Odds Ratio)
<b>OAK</b>	: Oral Antikoagulan
<b>PAH</b>	: Periferik Arter Hastalığı
<b>PARTNER</b>	: Transkateter Aort Kapak Yerleştirilmesi (Placement of AoRTic TraNscathetER Valves)
<b>PLR</b>	: Trombosit/Lenfosit Oranı (Platelet To Lymphocyte Ratio)
<b>PVK</b>	: Paravalvüler Kaçak
<b>PW</b>	: Sol Ventrikül Posterior Duvar
<b>RCC</b>	: Sağ Koroner Küspüs (Right Coronary Cuspis)
<b>RWT</b>	: Rölatif Duvar Kalınlığı (Relative Wall Thickness)
<b>SAVR</b>	: Cerrahi Aort Kapak Replasmanı (Surgical Aortic Valve Replacement)
<b>SOURCE</b>	: SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome
<b>SoVEF</b>	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>SoVH</b>	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
<b>SoVDÇ</b>	: Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı

<b>SoVSC</b>	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
<b>sPAB</b>	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
<b>STS</b>	: Society of Thoracic Surgeons
<b>SVO</b>	: SerebroVasküler Olay
<b>TA</b>	: Transapikal
<b>TAVİ</b>	: Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu
<b>Tao</b>	: Transaortik
<b>TÖE</b>	: Transözefajiyal Ekokardiyografi
<b>TF</b>	: Transfemoral
<b>TİA</b>	: Geçici İskemik Atak (Transient İschemic Attack)
<b>TTE</b>	: Transtorasik Ekokardiyografi
<b>TY</b>	: Triküspit Yetmezlik
<b>VARC</b>	: Kapak Akademik Araştırma Konsorsiyumu (Valve Academic Research Consortium)
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VTİ</b>	: Hız-Zaman İntegrali (Velocity Time İntegral)
<b>VYA</b>	: Vücut Yüzey Alanı



## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Aort Skleroz ciddiyetinin sınıflaması için öneriler.....	25
Tablo 2. Sık kullanılan TAVİ Sistemlerinin Genel Özellikleri.....	37
Tablo 3. Hastaların preoperatif dönemdeki bazal ve demografik özellikleri.....	46
Tablo 4 periprosedürel veriler.....	47
Tablo 5. İşlem Sonrası Değerlendirme.....	48
Tablo 6. İşlem öncesi ve işlem sonrası 6-12 ay dönemdeki ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması .....	49
Tablo 7. İşlem öncesi ve işlem sonrası labaratuvar parametlerindeki değişim.....	50

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Açılmış bir aort kapağında semilunar kapakçıklar ve arantius nodülü görüntüsü.....	10
Şekil 2. Aort kapağında non-koroner kapak ile sağ koroner kapak komşuluğunda uzanan AV ileti sistemi.....	11
Şekil 3. Aort kökü şematik görüntüsü.....	11
Şekil 4. Aort Kapak Kesiti.....	12
Şekil 5. Farklı kapak etiyojilerine göre aort kapağın görünümü.....	15
Şekil 6. Kalsifik aort darlığının etiopatogenezi.....	16
Şekil 7. Aort kapak dejenerasyonu ve kalsifikasyonu.....	18
Şekil 8. Kalsifik aort darlığının prognozu.....	24
Şekil 9. Aort darlığının progresyonu ile kapak gradiyentlerinin ilişkisi.....	27
Şekil 10. Devamlılık Denklemine Göre Aort Kapak Alanı.....	27
Şekil 11. ESC 2017 kapak hastalıkları kılavuzuna göre AVR endikasyonları.....	31
Şekil 12. Protez Kapak Tipleri.....	32
Şekil 13. Transkateter aort kapak implantasyonunda kullanılan protez kapaklar.....	36