

T.C.

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**CİDDİ AORT DARLIĞI NEDENİ İLE TRANSKATETER
AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA MİYOKARDİYAL HASARIN
PREDİKTÖRLERİ VE PROGNOSTİK ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Murat Can GÜNEY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Telat KELEŞ

Ankara, 2019

T.C.
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**CİDDİ AORT DARLIĞI NEDENİ İLE TRANSKATETER
AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA MİYOKARDİYAL HASARIN
PREDİKTÖRLERİ VE PROGNOSTİK ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Murat Can GÜNEY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Telat KELEŞ

Ankara, 2019

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca tüm bilgi birikimlerini ve tecrübelerini paylaşan, eğitimim boyunca her alanda destek veren, mesleki heyecınımı sürekli zirvede tutmamı sağlayan ve hekimlik sanatı hakkında bilimsel ve teknik katkıları yanında ayrıca hastaya yaklaşım, empati kurma yeteneği ve manevi katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof.Dr. Engin BOZKURT, Prof.Dr. Telat KELEŞ, Prof.Dr. Tahir DURMAZ, Prof.Dr. Nihal AKAR BAYRAM ve Prof.Dr Murat AKÇAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde emeği geçen Doç.Dr. Hacı Ahmet KASAPKARA, Doç.Dr. Hüseyin AYHAN, Doç.Dr. Burak AKÇAY, Dr.Öğr.Üye. Serdal BAŞTUĞ, Uzm.Dr. A.Nabi ASLAN, Uzm.Dr. Mehmet ERDOĞAN Dr.Öğr.Üye. Bilge DURAN KARADUMAN, Uzm.Dr. Hafize Corut GÜZEL ve Uzm.Dr. Muhammet Cihat Çelik'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması süresince danışmanlığımı yürüten, tecrübeleri ve fikirleri ile bana yol gösteren, ihtisasım boyunca her alanda destek veren değerli tez danışmanım Prof.Dr. Telat KELEŞ'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması süresince tezin fikirsel gelişimi dahil tüm aşamalarında emeği bulunan değerli büyüğüm Dr.Öğr.Üye. Yakup ALSANCAK'a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve klinik personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar tüm süreçlerde yanımda olan aileme ve sevgili eşim Buğçe BALLIOĞLU GÜNEY'e teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ciddi Aort Darlığı Nedeni ile Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu Yapılan Hastalarda Miyokardiyal Hasarın Prediktörleri ve Prognostik Etkisi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2019

Giriş ve Amaç: Semptomatik ciddi aort darlığı tedavisinde Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ) giderek daha yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Diğer perkütan koroner girişimlerde olduğu gibi TAVİ işleminden sonra da miyokardiyal hasar gelişimi sık görülen bir durumdur. Bu çalışmanın amacı TAVİ işleminden sonra gelişen miyokardiyal hasarı predikte ettirecek faktörlerin tanımlanması ve miyokardiyal hasarın hastaların prognozu üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Temmuz 2011 ve Temmuz 2018 tarihleri arasında TAVİ prosedürü uygulanan 474 hastadan çalışma kriterlerini karşılayan 188 hasta geriye dönük olarak incelendi. Miyokardiyal hasar gelişim riskini predikte ettirebilecek olan bazal demografik özellikler, ekokardiyografik veriler, prosedürel veriler ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile incelenen aortik kök ölçümleri tek değişkenli analizle değerlendirildi. Tek değişkenli analizde miyokardiyal hasar için anlamlı olan ($p<0.05$) tüm değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analiz modeline girilmiştir. Miyokardiyal hasar tanımıında kardiyak biyomarkerların (yüksek sensitif troponin T, kütle CK-MB) plazma seviyelerindeki artışları dikkate alınmış olup Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) kriterleri uygulanmıştır.

Bulgular; Yüksek sensitif troponin T (HsTnT) seviyelerindeki artış ile tespit edilen miyokardiyal hasarın hastaların yaş [Odds Ratio (OR): 1.054 (% 95 Güvenlik Aralığı (GA): 1.013-1.098 $p=0.010$)], kullanılan protez kapak tipi (LOTUS) [OR: 10.207 (% 95 GA: 2.861-36.463 $p=0.001$)], koroner BT anjiyografi ile ölçülen aortik anulus-Sağ koroner arter (RCA) [OR: 0.853 (% 95 GA: 0.731-0.995 $p=0.043$)] ve

aortik anulus-sol ana roner arter (LMCA) uzaklığı [OR: 0.747 (% 95 GA: 0.66-0.906 p=0.003)] ve bazal glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri [OR: 0.985 (% 95 GA: 0.970-1,000 p=0.044)] ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ek olarak CK-MB değerlerinde artış ile tespit edilen miyokardiyal hasarın ise hastaların yaşı [OR: 1.062 (% 95 GA: 1.005-1.230 p=0.031)] ve kullanılan kapak tipi (LOTUS) [OR: 8.772 (% 95 GA: 3.166-24.307 p=0.001)] ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Her iki kardiyak biyomarkerdaki artışın da işlem sonrası hastanede kalış süresi (CK-MB için p=0.015, HsTnT için p=0.001) ve kalıcı pacemaker implantasyon ihtiyacı (CK-MB için p=0.001, HsTnT için p=0.043) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak kütle CK-MB seviyelerindeki artış ile tespit edilen miyokardiyal hasar varlığının hastane içi mortalite riskini arttırdığı saptanmıştır (p=0.001).

Sonuç: Yaş, kullanılan protez kapak tipi, koroner BT anjiyografi ile ölçülen aortik anulus-LMCA ve aortik anulus-RCA uzaklığı ve bazal GFR değerlerinin TAVİ sonrası miyokardiyal hasar gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır. Miyokardiyal hasar gelişiminin işlem sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu, taburculuk süresi ve hastane içi mortalite (sadece CK-MB ilişkili miyokardiyal hasar) gelişim riskini arttırdığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Aort darlığı, transkateter aort kapak implantasyonu, miyokardiyal hasar

ABSTRACT

Predictors and Prognostic Implications of Myocaardial Injury After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Aortic Stenosis, Ataturk Training and Education Hospital, Yıldırım Beyazıt University Department of Cardiology, Cardiology Thesis. Ankara, 2019

Objectives: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an emerging technique for management of symptomatic severe aortic stenosis. Myocardial injury is a common condition after TAVI as in other percutaneous cardiac interventions. The purpose of this study is to define the precipitating factors and prognostic implications of myocardial injury after TAVI.

Materials and Methods: In this study, 188 patients that meet the inclusion criteria were investigated retropectively among 474 patients who underwent TAVI procedure in Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Cardiology between June 2011 and June 2018. Basal demographic characteristics, echocardiographic data, procedural data and aortic root dimensions obtained from multislice coronary cardiac tomography (CT) were evaluated by univariate analysis for predictors of myocardial injury. All variables that are significant for development of myocardial injury in univariate analysis ($p < 0.05$) were entered into a multivariate logistic regression analysis model. Plasma levels of high sensitive troponin T and creatin kinase-MB are used for diagnosis of myocardial injury according to the VARC-2 criteria.

Results; Myocardial injury detected by rise of plasma levels of HsTnT was found to be associated with advanced age [Odds Ratio (OR): 1.054 (% 95 Confidence interval(CI): 1.013-1.098 $p=0.010$)], transcatheteter heart valve type(LOTUS) [OR: 10.207 (% 95 CI: 2.861-36.463 $p=0.001$)], aortic annulus-right coronary artery distance measured by MSCT [OR: 0.853 (% 95 CI: 0.731-0.995 $p=0.043$)] aortic annulus-left main coronary artery distance measured by MSCT [OR: 0.747 (% 95 CI: 0.66-0.906 $p=0.003$)] and basal GFR values [OR: 0.985 (% 95 CI: 0.970-1.000 $p=0.044$)]. Myocardial injury detected by rise of plasma levels of

CK-MB was found to be associated with advanced age [OR: 1.062 (% 95 CI: 1.005-1.230 p=0.031)] and transcatheter heart valve type (LOTUS) [OR: 8.772 (% 95 CI: 3.166-24.307 p=0.001)]. Myocardial injury detected with the rise of both cardiac biomarkers are found to be associated with delayed discharge from hospital after procedure (For CK-MB p=0.015, for HsTnT p=0.001) and increased risk of permanent pacemaker implantation (For CK-MB p=0.001, for HsTnT p=0.043). Additionally presence of myocardial injury detected by elevation of CKMB levels is found to be associated with increased in-hospital mortality rates(p=0.001).

Conclusions: Advanced age, transcatheter heart valve type, basal GFR values, aortic annulus-LMCA and aortic annulus-RCA distance measured by MSCT are found to be associated with increased risk of myocardial injury after TAVI. We also found that occurrence of myocardial injury is related with increased risk of permanent pacemaker implantation, delayed discharge from hospital and in-hospital mortality (statistical significance only for CK-MB related myocardial injury for the latter).

Anahtar kelimeler: Aortic stenosis, Transcatheter aortic valve implantation, myocardial injury

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Aort Kapağın ve Aort Kökünün Anatomisi	4
2.2. Aort Darlığı Epidemiyolojisi	7
2.3. Aort Darlığı Etyolojisi	7
2.4. Aort Darlığı Patofizyolojisi.....	10
2.5. Aort Darlığında Klinik Değerlendirme	11
2.6. Aort Darlığı'nın Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi.....	14
2.7. Aort Darlığının Değerlendirilmesinde Ek Yöntemler.....	17
2.8. Aort Darlığının Doğal Seyri.....	18
2.9. Ciddi Aort Darlığında Tedavi	20
2.9.1. Ciddi Aort Darlığında Girişim Endikasyonları	20
2.9.2. Medikal Tedavi	22
2.9.3. Aort balon valvüloplasti.....	23
2.9.4. Cerrahi Tedavi.....	23
2.9.5. Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu	25
2.9.5.1. Tarihçe.....	26
2.9.5.2. Transkateter Aort Kapak Tipleri	26
2.9.5.3. Transkateter Aort Kapak İmplantasyonunda Kullanılan Teknikler ..	30
2.9.5.4. TAVİ Komplikasyonları	31
2.9.5.5. TAVİ Uygulanan Hastalarda Sonuçlar	35
2.9.6. Tedavinin Kararlaştırılması ve Cerrahi Riskin Belirlenmesi.....	39
2.10. Miyokardiyal Hasar.....	41

2.10.1. Miyokardiyal Hasar Tanımı	41
2.10.2. TAVİ Sonrası Miyokardiyal Hasar	42
3. MATERYAL VE METOD.....	43
3.1. Hastalar	43
3.2. Elektrokardiyografik veriler.....	44
3.3. Laboratuar Verileri.....	44
3.4. Ekokardiyografik veriler	45
3.5. Çok kesitli bilgisayar tomografi verileri	45
3.6. İşlem öncesi hazırlık	45
3.7. TAVİ prosedürü	47
3.8. İstatistiksel analiz	48
4. BULGULAR.....	50
4.1. Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri	50
4.2. HsTnT Artışı ile Tanımlanan Miyokardiyal Hasar Gelişimi ile İlişkili Veriler	59
4.3. Kütle CK-MB Artışı ile Tanımlanan Miyokardiyal Hasar ile İlişkili Veriler.	66
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ.....	81
7. KAYNAKÇA	82

KISALTMALAR

ABV	: Aort Balon Valvüloplasti
ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti
AD	: Aort Darlığı
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AV	: Atriyovenriküler
AVA	: Aort Kapak Alanı
AY	: Aort Yetersizliği
BAK	: Biküspit Aort Kapak
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CABG	: Koroner Arter Bypass Grefti
CK-MB	: Kreatin Kinaz MB izoformu
CX	: Sirkümfleks Arter
ÇKBT	: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EFC	: Elektrofizyolojik Çalışma
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Topluluğu
EuroSCORE	: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GA	: Güven Aralığı
GKP	: Geçici Kalp Pili
HsTnT	: Yüksek Sensitif Troponin T
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKP	: Kalıcı Kalp Pili
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LAD	: Sol Ön İnen Arter
LBBB	: Sol Dal Bloğu
LMCA	: Sol Ana Koroner Arter
LV	: Sol Ventrikül
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MSY	: Modifiye Simpson Yöntemi

NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PAH	: Periferik arter Hastalığı
RBBB	: Sağ Dal Bloğu
RCA	: Sağ Koroner Arter
SAVR	: Cerrahi Aort Kapak Replasmanı
STS	: Society of Thoracic Surgeons
SVO	: Serebrovasküler Olay
TAVİ	: Transkatater Aort Kapak İmplantasyonu
TEE	: Transözefajiyal Ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
URL	: Üst Referans Limit
VARC-2	: Valve Academic Research Consortium-2
VT	: Ventriküler Taşikardi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Aort kapağın anatomisi ve komşuluğundaki yapılar	6
Şekil 2.2. Aort kökü anatomisi	6
Şekil 2.3. Lunular fenestrasyonlar (oklar)	7
Şekil 2.4. Farklı kapak etiyojilerine göre aort kapağın görünümü	10
Şekil 2.5. Aort kapak alanının devamlılık denklemi ile hesaplanması	15
Şekil 2.6. AD'de latent periyot sonrası semptomların başlamasını izleyen dönemde AVR yapılmasına göre hastaların prognozu gösterilmiştir	19
Şekil 2.7. Cerrahi AVR esnasında kullanılan biyolojik ve mekanik kapaklar	25
Şekil 2.8. Edwards SAPIEN XT ve SAPIEN 3 kapakların şematik görünümü ...	29
Şekil 2.9. Lotus™ transkateter aort kapağın şematik gösterimi	45
Şekil 4.1. Hastaların eşlik eden Koroner Arter Hastalığı varlığına göre dağılımı .	50
Şekil 4.2. Troponin T değerlerinin zamana bağlı değişimi	56
Şekil 4.3. Kütle CK-MB değerlerinin zamana bağlı değişimi	57

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Aort darlığı nedenleri	9
Tablo 2.2. Aort darlığının ekokardiyografik olarak derecelendirilmesi	14
Tablo 2.3. Düşük debi düşük gradiyentli hastalarda ciddi aort darlığı olasılığını arttıran faktörler	17
Tablo 2.4. Asemptomatik ciddi AD hastalarında semptom gelişimi ve kardiyak advers olay ihtimalini arttıran faktörler	19
Tablo 2.5. Semptomatik ciddi aort darlığında girişim endikasyonları	21
Tablo 2.6. Asemptomatik ciddi aort darlığında girişim endikasyonları	22
Tablo 2.7. TAVİ işleminde kullanılan kapakların tipleri ve özellikleri	29
Tablo 2.8. TAVİ prosedürünün randomize klinik çalışmalarda sonuçları	37
Tablo 2.9. RÇT'lerde TAVİ ve SAVR sonuçlarının karşılaştırılması	38
Tablo 2.10. Klinik ve anatomik özelliklere göre tedavi seçimi	40
Tablo 4.1. Hastaların bazal karakteristik özellikleri	51
Tablo 4.2. Hastaların bazal ve takip ekokardiyografik özellikleri	53
Tablo 4.3. Hastaların BT anjiyografi ile elde edilen aortik kök ölçüm değerleri ..	54
Tablo 4.4. Hastaların prosedürel özellikleri	55
Tablo 4.5. Bazal ve işlem sonrası HsTnTve Kütle CK-MB değerleri	56
Tablo 4.6. HsTnTve Kütle CK-MB değerlerindeki artışa göre miyokardiyal hasar sınıflandırılması	57
Tablo 4.7. Hastaların klinik takip verileri	58
Tablo 4.8. Bazal demografik özellikler ile HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi	60
Tablo 4.9. Bazal ekokardiyografik veriler ile HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi	61
Tablo 4.10. Aortik kök ölçümleri ile işlem sonrası HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi	63
Tablo 4.11. Prosedürel özellikleri ile işlem sonrası HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi	64
Tablo 4.12. HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar gelişimi üzerine etkili olan değişkenlerin multivairate lojistik regresyon Analizi	65

Tablo 4.13. HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasarın klinik sonlanım noktaları ile olan ilişkisi	66
Tablo 4.14. Hastaların bazal karakteristik özellikleri ile TAVİ işlemi sonrası kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar arasındaki ilişki	67
Tablo 4.15. Hastaların bazal ekokardiyografik verileri ile kütle CK-MB değerlerinde saptanan artışa bağlı miyokardiyal hasar ilişkisi	68
Tablo 4.16. Aortik kök ölçümleri ile işlem sonrası kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi	69
Tablo 4.17. Prosedürel özellikleri ile işlem sonrası Kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi	70
Tablo 4.18. Kütle CK – MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar gelişimi üzerine etkili olan değişkenlerin multivairate lojistik regresyon analizi	71
Tablo 4.19. Kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasarın klinik sonlanım noktaları ile olan ilişkisi	72

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aort darlığı (AD) uzun latent periyodu olan ve sinsi ilerleyen bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcı ile semptomların başlangıcı arasında uzun bir süre vardır. Semptomların başlangıcından sonra ise hastalık çok hızlı bir ilerleme gösterir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun %2'sinin AD'den etkilendiği bildirilmiştir. Bu oran 65 yaş üstü popülasyonda %7'ye kadar çıkmaktadır (2). Çoğunlukla kendini efor dispnesi, senkop, anjina, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm gibi bulgular ile gösterir ve tedavi edilmediği takdirde hem hastaların yaşam kalitesini düşürür hem de yüksek oranlarda mortaliteye sebep olur (3). Semptomatik ciddi AD olan hastalarda cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) konservatif medikal tedaviyle karşılaştırıldığında semptomlarda düzelmeye sağlar ve sağkalım süresini uzatır (4). AD'nin cerrahi tedavisi uzun yıllardan beri başarı ile uygulanmasına rağmen, özellikle ileri yaş ve eşlik eden komorbid durumlardan dolayı cerrahi hala hastaların bir kısmında oldukça risklidir ve hastaların %30'una SAVR yapılamamaktadır (5). İnoperabl veya cerrahi tedavinin yüksek riskli olduğu kabul edilen hastalar için daha az invaziv tedavi yöntemleri arayışı neticesinde transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) geliştirilmiştir (6).

Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) yöntemi 2002 yılında ilk defa Cribier ve ark. tarafından insanda uygulanmaya başlanmış olup, günümüze kadar çok büyük bir gelişim göstermiş ve cerrahi kapak ameliyatı açısından yüksek risk taşıyan hastalarda yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (7). Günümüzde TAVİ işlemi semptomatik AD'si bulunan ve açık cerrahi açısından orta-yüksek riske sahip olan veya cerrahi açısından ek risk faktörleri bulunan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Periprosedürel miyokardiyal hasar ve miyokardiyal enfarktüs TAVİ işlemi uygulanan hastalarda ciddi bir potansiyel komplikasyondur. İşlem sonrası 72 saat içinde troponin değerinin 15 kat, CK-MB değerinin 5 kat artış göstermesi periprosedürel miyokardiyal hasar olarak tanımlanmıştır. Periprosedürel miyokardiyal enfarktüs tanısı için ise kardiyak biyomarker yüksekliğine ek olarak hastada iskemiye predikte ettirecek semptom varlığı, elektrokardiyogram (EKG) değişikliği ve

görüntüleme testlerinde yeni gelişen sol ventrikül duvar hareket kusuru varlığı bulunmalıdır (8).

Literatürde TAVİ işlemi sonrası periprosedürel miyokardiyal hasar gelişiminin prediktörleri ile ilgili çalışmalar bulunmakla beraber bu çalışmalarda çelişkili bulgular elde edilmiştir. Rodes-Cabau ve ark tarafından yapılan bir çalışmada transapikal yaklaşım ve bazal kronik böbrek hastalığı varlığının periprosedürel miyokardiyal hasar insidansını arttırdığı saptanmıştır (9). Bir başka çalışmada periferik arter hastalığı (PAH) varlığı ve işlem öncesi B-bloker kullanımının miyokardiyal hasar gelişim sıklığını arttırdığı bulunmuştur (10). Stundl ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise miyokardiyal hasar gelişim riskinin işlem sırasında kullanılan kapak tipi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Literatürde TAVİ işlemi sonrası periprosedürel miyokardiyal hasar gelişimi prediktörleri arasında hastaların aort kökü anatomik özelliklerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Halbuki periprosedürel miyokardiyal hasarın patogenezinde işlem sırasında gelişen global iskeminin yanı sıra koroner arter embolizasyonunun önemli bir yeri vardır (12). TAVİ işlemi sırasında aort kökünde yapılan kateter manipülasyonları ve kapak implantasyonu sırasında nativ aort kapaktan kaynaklanan partiküller koroner arterlere embolizasyona neden olmaktadır. Bu nedenle aort kök ölçümlerinin periprosedürel myokardiyal hasar gelişimi açısından prediktif değere sahip olma potansiyeli vardır. Çalışmamızda, literatürdeki diğer çalışmalarda da araştırılan bazal karakteristik özellikler, prosedürel özellikler, ekokardiyografik (EKO) veriler gibi parametrelere ek olarak aort kök ölçümlerinin TAVİ sonrası perimiyokardiyal hasar gelişimindeki rolü de incelenmiştir.

Ek olarak literatürde TAVİ işlemi sonrası gelişen perimiyokardiyal hasarın uzun dönemde prognostik önemi ve mortalite ilişkisi araştırılmış olup çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ribiero ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada postprosedürel kreatin kinaz-MB (CK-MB) yüksekliği ile uzun dönem mortalite arasında ilişki saptanırken aynı ilişki troponin yüksekliği ile mortalite arasında saptanamamıştır (13). Buna karşılık Konstantinos ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada işlem sonrası troponin yüksekliğinin uzun dönemde mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (14). Bir başka çalışmada ise periprosedürel miyokardiyal

hasarın mortalite ile ilişkisiz olduğu öne sürölmüştür (11). Hastanemizde yüksek sensitif troponin T (HsTnT) kitleri kullanılmakta olup geniş hasta popölasyonumuz sayesinde TAVİ sonrasında perimiyokardiyal hasar-uzun dönem prognoz ilişkisi konusunda literatüre katkı yapacak bulgular edinileceği düşünölmüştür. Periprosedürel miyokardiyal hasarın uzun dönem prognostik etkisini araştırmak için ek olarak hastaların bazal ekokardiyografileri ile 1. hafta , 1. ay ve 6. ay ekokardiyografi verileri karşılaştırılarak ejeksiyon fraksiyon değişimleri araştırmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aort Kapağın ve Aort Kökünün Anatomisi

Aort kapağının ve aort kökünün anatomik özelliklerinin iyi bilinmesi aort kapağa yapılan her türlü müdahalede hayati önem taşımaktadır. Aort kapağı sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) ile asendan aorta (Asc Ao) arasında yer alan fibröz ve avasküler yapıda bir oluşumdur. Görevi kanın sol ventrikülden aortaya herhangi bir engele maruz kalmadan laminer geçişini sağlamak ve ejeksiyon tamamlandığında kanın aortadan sol ventriküle geri kaçışını engellemektir. Aort kapağı pulmoner kapak gibi anulus, semilunar (yarım ay) kapakçıklar ve komissürler olmak üzere 3 ana yapıdan oluşur. Anulus, aortik orifisi çevreleyen ve semilunar kapakçıkların tutunduğu fibröz bir halkadır ve kalbin fibröz iskeletinin bir parçası olup mitral kapağın anterior yaprakçığı ve membranöz septum ile devamlılık gösterir. Özellikle non koroner kapakçık ile sağ koroner kapakçığın aortik anulusa tutundukları bölgenin atriyoventriküler (AV) ileti sistemine olan komşuluğu, aort kapak girişimleri ve aort kökü cerrahisi sırasında gelişmesi muhtemel iletim sistemi komplikasyonları açısından önemlidir (Şekil 2.1).

Aort kapağında üç adet semilunar kapakçık mevcuttur. Bunlar sağ koroner, sol koroner ve non-koroner kapakçıklar olarak isimlendirilirler. Mitral ve triküspit kapağın aksine semilunar kapaklar olarak isimlendirilen aort ve pulmoner kapaklarda korda tendinea ya da papiller adale gibi tensor aparatları bulunmamaktadır.

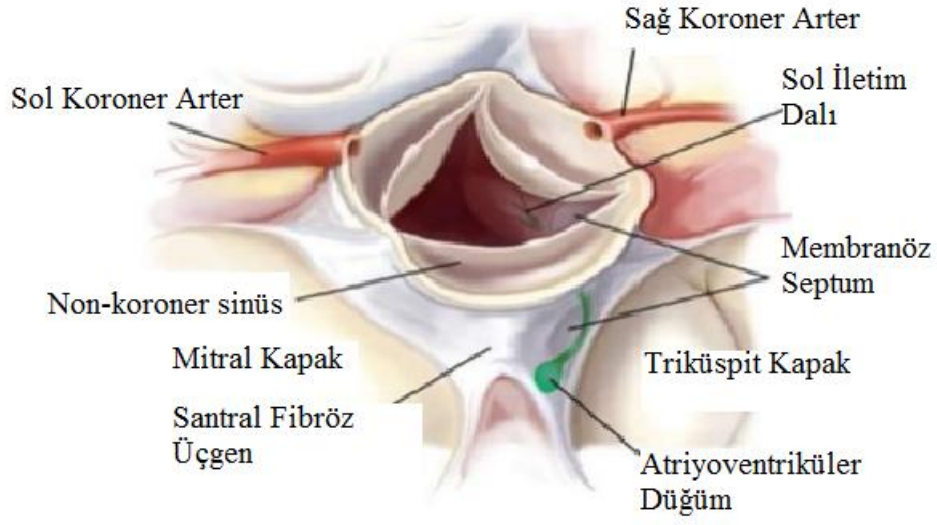
Kapakçıkların birleşim bölgelerindeki uzun, tepecikli boşluklara komissür adı verilir ve 3 adet komissür bulunmaktadır. Kapakçıklara aorta tarafından bakıldığında her kapakçığın kapanma kenarının uzunluğunun o kapakçığın iki komissürünü birleştiren doğrunun uzunluğundan fazla olduğu görülür. Bu ekstra kapakçık dokusu kapağın stenoz olmadan açılması ve regürjitasyon yapmadan kapanması için gereklidir (15).

Çıkan aortanın ilk segmenti aort köküdür ve anatomik olarak sinotübüler bileşke (STJ) ile aort kapak arasında kalan genişlemiş kısım olarak tanımlanır. Aort

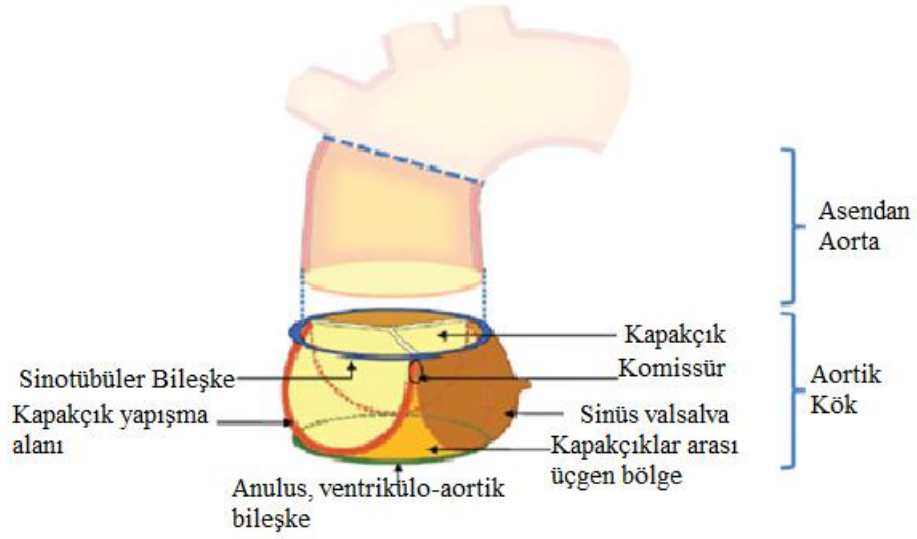
kökü; aort kapak, kapakçıklar arası alan, sinüs valsalva (SV) ve sinotübüler bileşke olmak üzere 4 bölümden oluşur (Şekil 2.2). Sistol sırasında genişleyerek kapakçıkların açılmasına olanak verirken sistol sonunda kontraksiyonla daralarak kapakçıkların kapanmasını kolaylaştırır bu nedenle fonksiyonel bir birim olarak aort kapağın düzgün işleyiş göstermesine katkıda bulunur. Aort kökünün dışa doğru genişlemiş kısmına ise sinüs valsalva adı verilir. Bu yapı proksimalde aort kapakçıklarının başlangıcından, distalde sinotubuler bileşkeye kadar uzanım gösterir. Çıkan aortanın sinüs ve tübüler yapılarını birbirinden ayıran çıkıntıya sinotübüler bileşke adı verilir. İlk defa Leonardo da Vinci tarafından 'supraaortic ridge' olarak tanımlanan bu yapı komissürler ile aynı seviyeye denk gelmektedir (15).

Aort kapağının fonksiyonel orifisi sinotübüler bileşke hizasında veya sinotübüler bileşkenin proksimalinde olabilir (16). Kapakçıkların serbest kenarının hemen altında kapanma kenarı bulunur. Her kapakçığın kapanma kenarı ile serbest kenarı kapakçığın merkezinde birleşerek nodülüs (nodul of Arantius) adı verilen fibröz küçük tepesiği oluşturur. Nodülün her iki tarafında, serbest kenar ile kapanma kenarı arasında hilal şeklinde bir alan oluşur ki buraya "lunula" denir (17). Lunula, kapak kapanması sırasında kapakçıkların birbirlerine temas ettikleri yerlerdir. Yaşlanma ile birlikte lunulaların özellikle komissür yakınlarındaki bölgelerinde delikler (lunular fenestrasyon) oluşur (Şekil 2.3). Yaş ilerledikçe deliklerin sayısı ve büyüklüğü artar. Delikler yerleşim olarak kapanma kenarının distalinde olduğu için ender olarak kaçığa sebep olurlar (15).

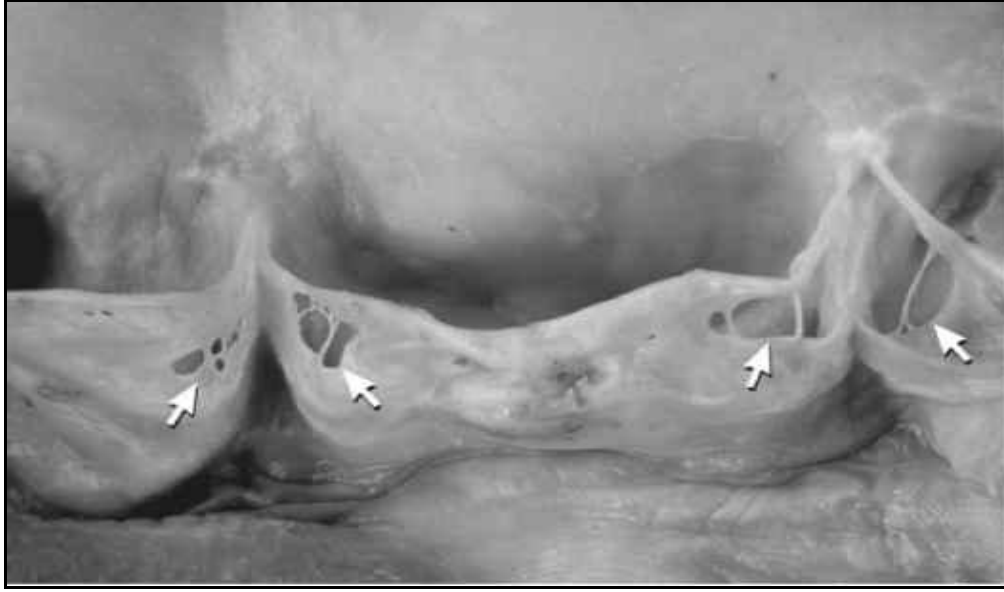
Aort kapağının ventrikül ve aortik yüzü endotelle örtülüdür. Bunun altında üç tabaka vardır. Kapağın sertliğini fibroza tabakası sağlar, bu tabaka serttir ve kapak kenarına paralel kollajen liflerinden oluşur. Daha fazla basınca maruz kalan bölgelerde fibröz tabaka hakimdir. Ventrikülaris tabakası kapağın elastikiyetini sağlar. Spongiosa tabakası kapağın 1/3 proksimal tarafını yapar ve gevşek bağ dokusundan oluşur (18).



Şekil 2.1. Aort kapağın anatomisi ve komşuluğundaki yapılar



Şekil 2.2. Aort kökü anatomisi



Şekil 2.3. Lunular fenestrasyonlar (oklar)

2.2. Aort Darlığı Epidemiyolojisi

Aort darlığı batılı ülkelerde en sık görülen kapak hastalığıdır. Aynı zamanda en sık cerrahi girişim gerektiren kapak hastalığıdır. Toplumdaki insidansı %2-9, prevalansı %0.4 olup yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Görülme sıklığı 65 yaş öncesi <%0.2 iken, 65-74 yaş arası %1.3, 75 yaş üzeri %2.8'dir (19). Biküspit aort kapağı olan hastalarda AD triküspit aort kapağı olanlarla karşılaştırıldığında yaklaşık on yıl önce başlar. Konjenital biküspit aort kapak toplumda % 0.9-1.36 sıklığında görülür (20).

Yapılan çalışmalarda yaş, sigara, hiperlipidemi, lipoprotein (a) artışı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, ve metabolik sendrom gibi risk faktörlerinin kalsifik AD gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (21).

2.3. Aort Darlığı Etyolojisi

AD darlığın seviyesine göre subvalvüler, valvüler veya supralvalvüler olarak sınıflandırılabilir. En sık görülen şekli valvüler AD'dir. Valvüler AD, konjenital, postenflamatuvar veya yaşa bağlı aterosklerotik/kalsifik/dejeneratif değişikliklere sekonder olarak gelişir ve yaprakçıklarda kalınlaşma, orifiste daralma ile

karakterizedir (22). Eskiden romatizmal sebeplere bağlı kapak tutulumu daha sık görülürken, günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde valvüler AD'nin en sık sebebi konjenital biküspit veya dejeneratif AD'dir (23).

Konjenital aort darlığı aort kapağın doğuştan unikspit, biküspit, triküspit ve hatta quadricuspid yapıda olmasından kaynaklanabilir. Unikspit kapak çok nadir görülse de yenidoğan ve bir yaşından küçük çocuklarda şiddetli obstrüksiyona neden olabilir ve 15 yaşından küçük hastalarda semptomatik AD'nin en sık nedenidir. Genç yetişkin hastalarda en sık neden ise %1-2'lik görülme sıklığı ile biküspit aort kapaktır (20). Konjenital biküspit kapak yetmiş yaşın altındaki hastalarda kapak cerrahi vakaların yarısından sorumludur. Aksine 70 yaş üzerindekilerde dejeneratif değişiklikler cerrahi vakaların hemen hemen yarısını oluştururken, konjenital biküspit kapak vakaların yaklaşık drte birini oluşturur (24). Biküspit aort kapaklarda erken yaşta aort darlığı gelişmesindeki temel fizyopatoloji kapakta oluşan yüksek hızlı türbülan akımın zaman içinde kapakçıklarda dejenerasyon ve kalsifikasyona neden olmasındır.

Romatizmal kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde AD'nin daha az görülen bir sebebi olmakla beraber gelişmekte olan ülkelerde hala sık görülmektedir. Romatizmal AD, akut romatizmal ateşin sekeli olarak ortaya çıkar ve çoğu zaman romatizmal mitral kapak tutulumu ile birlikte görülür. Kapakçıkların ilerleyici fibrozisiyle birlikte değişen derecede komissral füzyon, kapakçıkların kenarlarında retraksiyon ve bazı vakalarda bunlara eklenen kalsifikasyon altta yatan mekanizmadır.

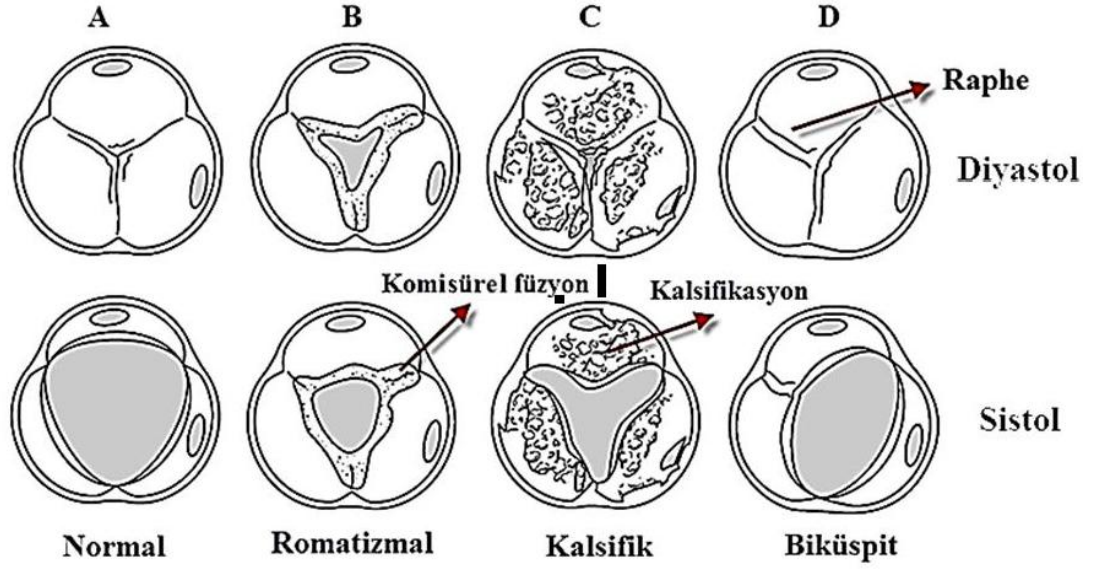
Dejeneratif aort darlığı ise ileri yaştaki hastalarda AD'nin en sık sebebidir. Dejeneratif deyimini daha çok yaşla ilişkili pasif bir dejenerasyon sürecini ifade etmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda, kapakta lipit infiltrasyonu, kalsifikasyon ve enflamasyon ile birlikte aktif bir remodelling sürecinin olduğu gösterildikten sonra kalsifik AD terimi daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Kapağın uzun yıllar boyu maruz kaldığı mekanik stres ve eşlik eden inflamatuvar olaylar konjenital ya da romatizmal bir kapağın veya dejeneratif değişikliklere uğramış normal bir kapağın kspislerinde dejenerasyon ve kalsifikasyona yol açar. Kalsifikasyon progresif olarak

küspislerden leafletlere doğru ilerler. Bu durum kapak leafletlerinin komissür hatlarında kalsiyum depozisyonu gelişmesi sonucu kapak açılımında kısıtlılık ve kapak alanında daralma ile karakterizedir (25).

Bunlara ek olarak fungal endokardit, Paget hastalığı, son dönem kronik böbrek yetmeliği, sistemik lupus eritematozis, okronozis ve radyasyon maruziyeti gibi nadir nedenlerde AD etyolojisinde yer alabilir (26-28). Aort darlığına neden olabilecek faktörler tablo 2.1. de farklı etyolojik nedenlere bağlı aort kapağın görünümü şekil 2.4. de belirtilmiştir.

Tablo 2.1. Aort darlığı nedenleri

I.Konjenital
II.Edinsel
A.Romatizmal
B.Kalsifik
C.Nadir sebebler
1.Obstruktif enfektif vejetasyonlar
2.Homozigot Tip II Hiperlipidemi
3.Kemiğin Paget Hastalığı
4.Sistemik Lupus Eritematozus
5.Romatoid tutulum
6.Okronozis(Alkaptonüri)
7.Radyoaktif ışın maruziyeti



Şekil 2.4. Farklı kapak etiyojilerine göre aort kapağının görünümü. (A) Normal kapakta yaprakçıklar ince ve düzgün sınırlıdır, kapandığında tam koapte olurlar. (B) Romatizmal kapakta komisürel füzyon olur ve yaprakçıklar kalınlaşır, kapak hareketi sistolde ve diyastolde kısıtlıdır. (C) Kalsifik kapaklar kalın, kalsifik ve düzensiz sınırlıdır. Orifis sistolde yıldız benzeri, diyastolde koaptasyon kusuru olabilir. (D) Biküspit kapakta 2 yaprakçık arasında raphe adı verilen bir oluşum bulunur, ekokardiyografide sistolde balık ağzı görünümü tipiktir

2.4. Aort Darlığı Patofizyolojisi

Kalsifik dejeneratif aort darlığı uzun zamandan beri pasif, dejeneratif bir süreç olarak bilinmekteydi fakat son zamanlarda farklı patofizyolojik süreçlerin sorumlu olabileceğini belirten çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar ışığında AD'nin aktif kompleks bir süreç olduğu ve kronik inflamasyon, lipoprotein birikimi, renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu, valvüler intersitisyel hücrelerin osteoblastik aktivasyonu ve bunlara bağlı aktif kalsifikasyon ile beraber seyrettiği düşünülmektedir (21, 29-32). Bunlara ek olarak hastalığın gelişim sürecinde hipertansiyon, sigara içiciliği, diyabet, hiperkolesterolemi gibi geleneksel aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması AD'nin ateroskleroz benzeri bir süreç olduğunu da göstermektedir (33). AD gelişiminin aterosklerotik süreçten farklılaşan ve daha kompleks bir süreç olduğunu gösteren bulgular da mevcuttur. Örneğin valvüler kalsifikasyon gelişiminde BMP2/RANK/Runx2/Cbfa gibi hücre sinyal yollarının etkili olduğu saptanmıştır. Bunlar ek olarak özellikle biküspit aortu olan

hastalarda vitamin D reseptörü ve NOTCH1 geninde polimorfizm saptanmıştır (34, 35). Ek olarak biküspit kapak hastalarında doku anomalileri sadece aort kapağı değil asendan aorta duvarını da etkiler ve aortik kök ve asendan aorta anevrizmalarına yol açabilir.

Normal aortik kapak alanı 3-4 cm²'dir, istirahat halinde sol ventrikül ve aorta arasında gradiyent ise kapak alanı 1.5 cm²'nin altına düştükten sonra gelişir (36). AD kapak alanı 1 cm² veya vücut yüzey alanına (VYA) göre 0.6 cm²/m² altına düştükten sonra ciddi olarak sınıflandırılır. Kapaktaki darlık derecesi genellikle yavaş progrese olur. Biküspit kapaklar oluşan mekanik stresi kapağın geneline dağıtmakta triküspit kapaklara göre daha az efektif olduğu için daha hızlı darlık gelişimine neden olurlar. Kapaktaki darlık sol ventrikül üzerinde basınç yükü oluşturarak değişken derecelerde konsantrik hipertrofiye neden olur. Ventriküler hipertrofi oluşan basınç yükünü yenmede adaptif bir mekanizma olarak görev alır fakat bu durum bazı istenmeyen yan etkilere de neden olur. Miyokardın total kollajen volümünün artması, sol ventrikül kompliyansının azalması; önyükün azalmasına, miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması ve koroner kan akımının azalmasına yol açar sonuç olarak koroner arter hastalığı (KAH) olmasa bile miyokardiyal iskemi ve anjina semptomları gelişebilir (37).

Azalmış sistemik arteriyel komplians, önyükte artış ve kontraksiyon sırasındaki asenkroniye bağlı sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulabilir. Hastalığın ileri aşamalarında kardiyak output ve buna bağlı olarak transvalvüler gradiyent düşebilir. Sol atriyum ve pulmoner arter basınçları artabilir. Sekonder pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişebilir (38).

2.5. Aort Darlığında Klinik Değerlendirme

Aort darlığı genellikle yavaş progrese olan bir hastalıktır. Romatizmal AD'de semptomlar genellikle iki ile dördüncü dekatta, biküspit kapak hastalarında beşinci veya altıncı dekatta, dejeneratif AD hastalarında yedinci veya sekizinci dekatta ortaya çıkar.

En sık görülen başlangıç semptomu egzersiz sırasında gelişen nefes darlığı veya halsizliktir. Sol ventrikül hipertrofisine bağlı artmış sol ventrikül end-diyastolik basıncı ve sistolik disfonksiyonu egzersiz dispnesine yol açar. Hipertrofik miyokardın egzersiz sırasında oksijen ihtiyacının artması, koroner stenoz olup olmamasından bağımsız olarak anjina yol açar. Ciddi AD hastalarından anjina semptomları olanların yaklaşık %40-80'inde eşlik eden koroner arter hastalığı mevcuttur (39). Sol ventrikül basıncındaki artış yine sol ventrikül içinde bulunan baroreseptörleri aktive eder; arteriyel hipotansiyon, venöz dönüşte azalma ve bradikardiye yol açarak özellikle efor ile indüklenen senkop ve baş dönmesi şikayetlerine neden olur. İstirahatte gelişen senkop ise geçici ventriküler taşikardi (VT) atakları, atriyal fibrilasyon (AF) atakları ve ileti yollarının kalsifikasyona bağlı olarak gelişen AV blok nedeni ile olabilir (40). Hastalığın ilerleyen aşamalarında kalp yetmezliği, sekonder pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve bunlara bağlı semptomlar görülebilir (38).

Hastalığın doğal seyri dışında bazı presipite edici faktörlere bağlı akut dekompanzasyon gelişebilir. Hipertrofik ventrikülün diyastolik doluşunda hayati önem taşıyan atrial kontraksiyonun ortadan kalktığı atriyal fibrilasyon en sık görülen nedenlerden biridir. Buna ek olarak ateş, anemi, aort yetmezliğine (AY) yol açan endokardit gibi durumlar da hipertrofik ventrikül tarafından tolere edilemezler (38).

Kısıtlı fiziksel aktiviteye sahip hastalarda nefes darlığı semptomu gelişmeyebilir veya hastalar bilinç dışı olarak fiziksel aktivitelerini kısıtladıkları için semptomlarını gizleyebilirler. Son olarak bazı yaşlı hastalarda yorgunluk gibi atipik semptomlar ön planda olabilir. Bu nedenle bu hastaların şikayetlerinin ortaya çıkarılması için dikkatli bir sorgulama yapılmasına özen gösterilmelidir.

Fizik muayenede dikkat edilmesi gereken durumlar; karotis nabız özelliklerinin palpasyonu, sistolik üfürümün yeri, yayılımın trasesi ve ikinci kalp sesindeki çiftleşmenin değerlendirilmesidir. Ciddi AD hastalarında daralmış aort kapak orifisine bağlı sol ventrikül ejeksiyon süresi uzar bu durum azalmış Stroke volüm ile birleşince zayıf ve geç pik yapan karotis nabzına neden olur (*pulsus parvus et tardus*). Fakat çoğu hastada ileri yaşa bağlı gelişen arteriyel stiffness bu bulgunun ortaya çıkmasına engel olur.

Sağ ikinci interkostal aralığın sternum kenarına birleştiği bölge olan aort odağında tepe noktasına geç ulaşan genellikle karotislere yayılım gösteren sistolik ejeksiyon niteliği taşıyan üfürüm duyulmaktadır. Üfürüm kapakta oluşan basınç gradiyenti ve jet velositesine bağlıdır. Kreşendo-dekreşendo ritindedir ve basınç farkı en fazla geç sistolde olduğu için geç pik yapar. Yaşlı hastalarda, kalsifik aort kapağı yapraklarının yapışmamış uçlarına bağlı olarak daha yüksek sesli, daha şiddetli, ötücü veya müzikal bir sistolik üfürüm sol sternal kenardan apekse kadar olan alanda duyulabilir. Buna “Gallavardin fenomeni” denir. Mitral yetmezlik üfürümünden, AD üfürümünün erken sistolik komponentinin olmaması ile ayrılabilir. Ayrıca kardiyak debinin ciddi olarak azalmış olduğu bireylerde üfürümün daha yumuşak olduğu ya da duyulamayacağını akılda tutmak gerekir. Ciddi AD’de ek olarak ikinci kalp sesinde paradoksal çiftleşme duyulabilse de genelde rijit yapıdaki aort kapağa bağlı olarak aortik komponent kaybolur ve ikinci kalp sesi tek ses olarak duyulur. Bu nedenle aort kapak sesinin kaybolması AD için spesifik fakat sensitif olmayan bir bulgudur. Eğer kapakların mobilitesi henüz kaybolmadı ise ejeksiyon kliği duyulabilir fakat pulmoner ejeksiyon kliğinden farklı olarak solunumsal varyasyon göstermez. Son olarak sinüs ritmindeki hastalarda güçlü atriyal kontraksiyona bağlı dördüncü kalp sesi duyulabilir.

Düşük kardiyak debili AD hastalarında üfürüm zayıflayabilir hatta kaybolabilir ve bu hasta grubunda fizik muayene bulguları yanıltıcı olabilir (38).

Göğüs röntgeninde, kardiyak dekompanzasyon gelişmediği sürece kardiyak silüet ve pulmoner vasküler yapılar normal izlenir. Özellikle biküspit aort hastalarında asendan aort dilatasyonu tespit edilebilir.

Elektrokardiyografik incelemede sol ventriküler hipertrofi kriterleri (sol ventrikül strain paterni ve ST segment depresyonu) ciddi AD hastalarının yaklaşık %80’inde görülebilir ancak EKO’ya göre duyarlılığı düşüktür. Ek olarak sol atriyal dilatasyon bulguları, sol aks ve sol dal bloğu görülebilir. Stenozun ciddiyetine göre 1. derece AV bloktan AV tam bloğa kadar birçok ileti bozukluğu veya aritmi görülebilir.

2.6. Aort Darlığı'nın Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi

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 tanımlar dışlanabilir, etyoloji ve eşlik eden komorbid durumlar (biküspit aort, romatizmal tutulum, aort kökü patolojisi, aort yetmezliği (AY), mitral kapak tutulumu gibi) değerlendirilebilir (41).

Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde tercih edilen teknik Doppler ekokardiyografidir (42). Doppler EKO ile kapak velosite ve gradiyentleri değerlendirilebilir (43). Doppler EKO ile alınan ölçümler AD tanısı için altın standart kabul edilen kardiyak kateterizasyon bulgularıyla yüksek oranda paralellik gösterir.

Aort darlığının ekokardiyografik tanı ve evrelendirilmesinde; aort kapak anatomisi ve açılımı, kapak üzerindeki akım velositesi ve basınç gradiyentleri, çeşitli yöntemler ile yapılan aort kapak alanı (AVA) ölçümleri ve AVA indexi gibi parametreler kullanılır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Aort darlığının ekokardiyografik olarak derecelendirilmesi

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

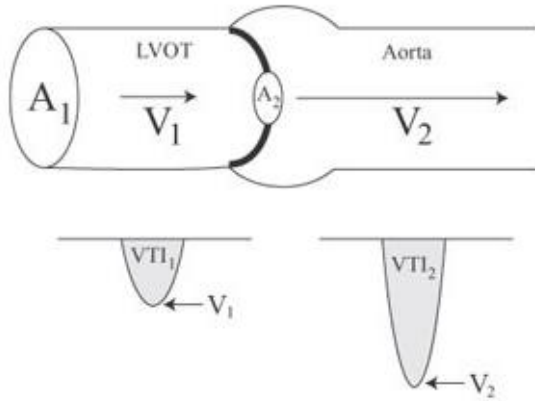
Transvalvüler basınç gradiyentleri genellikle akım bağımlı olarak değişkenlik gösterebilir ve bu sebeple teorik olarak AD ciddiyetini belirlemede en güvenilir yol aort kapak alanı ölçümleridir. Fakat kapak alanı ölçümü de operatör bağımlı olduğu için hiçbir zaman tek başına AD ciddiyetini belirlemede kullanılamaz. Ek olarak akım hızı, basınç gradiyenti, ventrikül fonksiyonları, myokard kalınlığı, kapak kalsifikasyonu gibi parametreler de göz önünde bulundurulmalıdır. Hipertansif

hastalar normotansif seviyeye getirilerek ölçümler yapılmalıdır (36). Genelde kapak alanı 1.0 cm^2 altında olan hastalar ciddi AD olarak sınıflandırılır. Ortalama popülasyona göre küçük VYA'ya sahip hastalarda kapak alanı-VYA indexi kullanmak faydalı olabilir ve $0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ölçülmesi ciddi AD açısından anlamlıdır (44).

Doppler EKO ile kapak alanı, devamlılık denkleminde göre hesaplanır (Şekil 2.5). Devamlılık denkleminde 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

$$\text{SVÇY alanı} \times \text{VTI}_{\text{LVOT}} = \text{AVA} \times \text{VTI}_{\text{Aort}}$$

denklemi ile aort kapak alanı hesaplanabilir. Sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) alanı Πr^2 formülüne göre hesaplanacağı için SVÇY 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 yaprakçığının anterior kenarı arasından yapılır. Parasternal uzun aks en doğru ölçümlerin yapıldığı yerdir. Süreklilik denkleminde en büyük hata SVÇY çapının ölçümünden kaynaklanmaktadır.



Şekil 2.5. Aort kapak alanının devamlılık denkleminde ile hesaplanması
 A_1 : SVÇY alanı, V_1 : SVÇY velositesi, VTI_1 : SVÇY VTI
 A_2 : Aort kapak alanı (AVA), V_2 : Aort kapak velositesi
 VTI_2 : Aort kapak VTI

Kalp debisi ve ortalama gradiyente göre AD dört sınıfta incelenir;

Yüksek gradiyentli aort darlığı; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF) ve kardiyak debiye bakılmaksızın aort kapak alanının $<1.0 \text{ cm}^2$ ve ortalama gradiyent $>40 \text{ mmHg}$ olduğu hasta grubudur.

Düşük debi düşük gradiyent aort darlığı; düşük EF ile birlikte kapak alanı $<1.0 \text{ cm}^2$, ortalama gradiyent $<40 \text{ mmHg}$, $\text{EF} < \%50$ ve atım hacmi endeksi $\leq 35 \text{ mL/m}^2$ olduğu hasta grubudur. Bunun nedeni aort kapağından yeterli akımın geemeyişi ve buna bağlı olarak gradiyent farkının düşük olmasıdır. Aort kapak alanı (AVA) lm yapılacak olursa, düşük gradiyente rağmen bu hastalarda da AVA'nın 1 cm^2 'nin altında olduğu görülebilir. Ortalama basınc farkı $<40 \text{ mmHg}$ ise, küçük bir kapak alanının varlığı Şiddetli AD'yi kesin olarak doğrulamaz, çünkü hafif-orta Őiddette hastalık bulunan kapaklar tam olarak aılmayabilir ve bu da "işlevsel olarak küçük kapak alanı" (yalancı-Şiddetli AD) bulgusuna neden olabilir (45). Gerçekte düşük debi düşük gradiyent AD hastalarını, yalancı-Şiddetli AD hastalarından (hafif-orta AD) ayırmak için klinik uygulamada sıklıkla kullanılan test dobutamin stres EKO'dur. Dobutamin stres EKO ile kontraktil rezerv olması (atım hacminde $>\%20$ artış) daha iyi sonuçlar alınması nedeni ile prognostik öneme sahiptir (46). Bunun haricinde düşük debi düşük gradiyentli hastalarda ciddi aort darlığı olasılığını arttıran faktörler tablo 2.3. de belirtilmiştir.

Paradoksal düşük debi düşük gradiyent AD; korunmuş EF ile birlikte ($\text{EF} \geq \%50$), kapak alanı $<1.0 \text{ cm}^2$, ortalama gradiyent $<40 \text{ mmHg}$ ve atım hacmi endeksi $\leq 35 \text{ mL/m}^2$ olduğu hasta grubudur. Genellikle yaşlı hastalar olup küçük ventrikül çapı ve hipertansiyon nedeni ile ciddi ventrikül hipertrofisi olan hastalarda izlenir (47). Atım hacminde azalma ventrikül boşalmasındaki azalmadan ziyade, ventrikül dolumundaki azalma ile ilişkilidir. Ayrıca, bu hastalardaki önemli bir diğer sorun, EF'nin sınırlarını ($\%50-60$) korumasına rağmen, bu hastalar için beklenenden daha düşük düzeyde olmasına neden olan intrinsek miyokardiyal fonksiyon bozukluğudur. Hastalar çoğunlukla düşük gradiyente sahip olan ancak LVEF'si normal olan hastalar olduğu için, yanlışlıkla orta AD gibi değerlendirilebilirler. Paradoksik düşük debi düşük gradiyent AD'nı hafif-orta AD'dan ayırt etmek için yapılması gerekenler Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC) 2017 kapak kılavuzunda belirtilmiş olup tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Normal debi düşük gradiyent korunmuş EF'li aort darlığı; kapak alanı <1.0 cm², ortalama gradiyent <40 mmHg, EF>%50, strok volüm endeksi >35 mL/ m² olan hastalardır. Bu hastalarda genellikle orta aort darlığına sahiptir.

Tablo 2.3. Düşük debi düşük gradiyentli hastalarda ciddi aort darlığı olasılığını arttıran faktörler

Klinik kriterler	-Diğer nedenlerle açıklanamayan tipik semptomlar -Yaş >70
Kalitatif görüntüleme	-Sol ventrikül hipertrofisi -Azalmış sol ventrikül longitudinal fonksiyonu
Kantitatif görüntüleme	-Ortalama gradiyent 30-40 mmHg -AVA<0.8 cm ² -Sol ventrikül völüm endeksi (SVi≤35 mL/ m ²) diğer tetkiklerle (çok kesitli bilgisayar tomografisi, MR) gösterilmesi -Çok kesikli bilgisayar tomografi kalsiyum skoru <ul style="list-style-type: none">• E>3000 K>1600: ciddi AD ihtimali çok yüksek• E>2000 K>1200: ciddi AD ihtimali yüksek• E<1600 K<800: ciddi AD olamaz

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM. Focus update on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:254–275

2.7. Aort Darlığının Değerlendirilmesinde Ek Yöntemler

Asemptomatik ciddi AD hastalarının değerlendirilmesinde stress ekokardiyografi yöntemi kullanılabilir. Egzersiz sırasında ortalama basınç gradiyentinde artış ve sol ventrikül fonksiyonundaki değişme prognostik açıdan önemlidir (48).

Transözefagial ekokardiyografi yardımı ile özellikle aort kapağa yapılacak cerrahi veya transkateter girişimlerden önce anulus ölçümleri, SVÇY anatomisi, aort kök ölçümleri, eşlik eden mitral kapak anomalileri ile ilgili önemli bilgiler edinilebilir (49).

Asemptomatik ciddi AD hastalarında risk değerlendirilmesi amaçlı ve fiziksel olarak inaktif olup semptomların maskelendiğinin düşünüldüğü hastalarda tanısal amaçlı egzersiz stres testi kullanılabilir (50). Semptomatik ciddi AD hastalarında egzersiz stres testi kontraendikedir.

Gerekli durumlarda çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) aort kökü geometrisi, asendan aort anatomisi ve kapak kalsifikasyonun yaygınlığı, koroner arter ostiyum mesafesi, aortik küspis sayısı hakkında ek bilgiler sunmaktadır. Özellikle düşük gradiyentli aort darlığının ciddiyetini belirlemede kapak kalsiyum skoru ölçümü için BT önemli hale gelmiştir (51, 52).

Aort darlığı'nın şiddetini değerlendirmeye yönelik retrograd sol ventrikül kateterizasyonu rutin olarak kullanılmamaktadır. İnvaziv bir işlem olduğundan riskleri göz önünde bulundurularak dikkatle yapılması gerekir (53).

2.8. Aort Darlığının Doğal Seyri

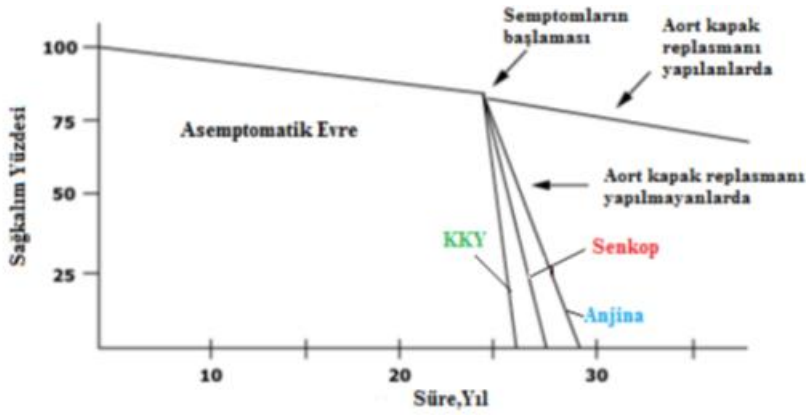
Kalsifik dejeneratif AD uzun bir latent periyot boyunca hastaların asemptomatik seyrettiği kronik progresif bir hastalıktır (54). Asemptomatik dönemin uzunluğu hastalar arasında farklılık gösterir. Ani kardiyak ölüm semptomatik hastalar arasında mortalitenin sık bir nedenidir fakat gerçek asemptomatik hastalarda çok nadir görülür (yıllık insidans <%1) (55). Asemptomatik ciddi AD hastalarında 2 yıllık kardiyak advers olay yaşamadan sağ kalım oranı %20 ile %50 arasında değişir(56).

Asemptomatik ciddi AD hastalarında semptom gelişim hızı ve kardiyak advers olay yaşama ihtimalini predikte ettirebilecek bazı risk faktörleri mevcuttur (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Asemptomatik ciddi AD hastalarında semptom gelişimi ve kardiyak advers olay ihtimalini arttıran faktörler

Klinik	Ekokardiyografik	Egzersiz Testi	Biyomarkerlar
<ul style="list-style-type: none"> İleri Yaş Aterosklerotik risk faktörlerinin varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> İleri derece kapak kalsifikasyonu Pik aortik jet velositesi Sol ventrikül EF Kapak ciddiyetinin ilerleme hızı Artmış Sol ventrikül hipertrofisi Pulmoner Hipertansiyon 	<ul style="list-style-type: none"> Anormal kan basıncı cevabı ST segment depresyonu 	<ul style="list-style-type: none"> Plazmada Natriüretic peptidlerin artışı

Kalsifik AD'de semptomlar ortaya çıktıktan sonra prognoz hızla kötüleşir. 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 veya transkateter girişim önerilmektedir (Şekil 2.6) (43).



Şekil 2.6. AD'de latent periyot sonrası semptomların başlamasını izleyen dönemde AVR yapılmasına göre hastaların prognozu gösterilmiştir

2.9. Ciddi Aort Darlığında Tedavi

Aort darlığı kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalar uzun süren bir sessiz dönem sonrası semptomatik hale gelirler. Ancak semptomatik hale geldikten sonra sağkalım süreleri belirgin bir şekilde azalmaktadır. Son 50 yıl içerisinde ciddi AD semptomlarının sonlanması ve sağkalımın artmasını sağlayan altın standart tedavi yöntemi cerrahi aortik kapak replasmanıdır (SAVR) (57). Birleşik Devletler’de her yıl 50 000’den fazla hastaya ciddi AD nedeniyle cerrahi uygulanmaktadır (58, 59). Altmış beş yaş üzeri hasta grubunda cerrahi ile hastane içi mortalite oranının %13’lere kadar yükseldiği bildirilmiştir (58, 60). Ciddi AD’li hastaların büyük bir yüzdesi, ileri yaş ve eşlik eden ciddi hastalıklar nedeniyle cerrahlar tarafından ameliyat için çok yüksek riskli ya da ameliyat edilemez olarak kabul edilmektedir (61). Jung ve ark. 75 yaş üzeri hastaların %33’ünün açık kalp cerrahisi için çok yüksek riskli kabul edildiğini ve tedavisiz bırakıldığını bildirmişlerdir. (62)

2.9.1. Ciddi Aort Darlığında Girişim Endikasyonları

Girişimsel tedavinin hayat kalitesi veya sağkalımı etkilemeyeceğinin düşünüldüğü çoklu komorbidite ve genel durum bozukluğuna sahip, tahmini yaşam süresi bir yılın altında olan hastalar hariç tüm semptomatik ciddi AD hastalarında erken dönemde cerrahi veya transkateter girişim önerilmektedir (Tablo 2.5).

Aort kapaktaki ortalama gradiyent 40 mmHg’nin üstünde olduğu normal akım ve normal gradiyentli hastalar aort kapağa girişim açısından değerlendirilirken, ejeksiyon fraksiyonu için bir alt limit bulunmamaktadır. Azalmış ejeksiyon fraksiyonuna bağlı düşük akım ve düşük gradiyente sahip ciddi AD hastalarında da sol ventrikül fonksiyon bozukluğu artmış arytüke bağlı ise aort kapağa girişim sonrası sol ventrikül fonksiyonlarında artış izlenmektedir (63). Fakat sol ventrikül sistolik disfonksiyonun esas nedeni önceden geçirilmiş miyokardiyal infarktüs veya kardiyomiyopatlara bağlı ise girişim sonrası sistolik fonksiyonlarda iyileşme aynı oranda gözlenmemektedir. Akım rezervi olmayan hastalar daha yüksek operatif mortaliteye sahip olsalar da SAVR veya TAVİ’nin genel klinik durum ve ejeksiyon fraksiyonu üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir (46). Korunmuş

ejeksiyon fraksiyona sahip düşük akım düşük gradientli ciddi AD hastalarında aort kapağa girişim işlemlerinin sonuçları hakkında çelişkili bilgiler mevcuttur. Bu hastalar semptomatik ise ve detaylı incelemeler sonucunda kapak darlığının ciddi olduğu saptanırsa girişim endikasyonu doğar (64).

Asemptomatik ciddi AD hastalarında transkateter girişim ile ilgili veri yoktur. Bu hasta grubunda SAVR endikasyonu hastalığın doğal gidişatı ve operatif mortalite arasındaki denge gözetilerek ayrıntılı bir klinik değerlendirme sonrası konmalıdır. Asemptomatik hastalarda kötü klinik sonlanım ile ilişkili; sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, hızlı progresyon (aort velositesinde yıllık >0.3 m/sn artış), aort velositesinin >5.5 m/sn olduğu çok ciddi AD, egzersiz ile mean gradiyente >20 mmHg artış, pulmoner hipertansiyon ve biyomarkerlarda artış gibi durumlarda operasyon riski de düşükse SAVR önerilebilir (Tablo 2.6) (65).

Tablo 2.5. Semptomatik ciddi aort darlığında girişim endikasyonları

Semptomatik Ciddi Aort Darlığı	Sınıf
Aort kapağa girişim kardiyoloji ve kalp damar cerrahisinin her ikisinin de bulunduğu ve kalp takımı içeren merkezlerde yapılmalıdır	I
Girişimin tipi; teknik uyum, bireysel uyum, yarar zarar oranları hesaplanarak seçilmelidir	I
Frajilite, porselen aorta ve göğüste radyasyon skarını da içeren klinik tablolarda dahil komorbidite ve ek risk faktörlerini içermeyen, STS veya EuroSCORE II $<4\%$ veya logistic EuroSCORE $<10\%$ olan düşük riskli hastalarda SAVR tercih edilmelidir	I
Kalp takımı tarafından cerrahiye uygun olmadığı düşünülen hastalarda TAVİ yapılmalıdır	I
STS ve EuroSCORE II $\geq 4\%$ olan ve EuroSCORE I $\geq 10\%$ olan orta ve yüksek riskli hastalarda eş zamanlı risk skorlarında bulunmayan frajilite, porselen aorta, göğüste radyasyon maruziyeti bulunan hastalarda kalp takımı tarafından hastanın bireysel özellikleri (Tablo 4e) değerlendirilerek karar verilmeli ve yaşlı hastalarda femoral yol uygunsa TAVİ yapılmalıdır	I
Acil majör non-kardiyak cerrahi gerekli olan ya da hemodinamik olarak stabil olmayan semptomatik ciddi AD hastalarında bolan aortik valvülotomi cerrahi ya da TAVİ'ye köprü olarak düşünülebilir	Iib
Ciddi aort darlığında tanı için, semptomların ayırt edilmesi için (akciğer hastalıkları, prerenal akut böbrek yetmezliği, diğer organ disfonksiyonu gibi nedenlerin dışlanması) balon aortik valvülotomi, TAVİ yapılabilecek bir merkezde yapılabilir	Iib

Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., ... & Rosenhek, R. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*, 38(36), 2739-2791

Tablo 2.6. Asemptomatik ciddi aort darlığında girişim endikasyonları

Asemptomatik Ciddi Aort Darlığı	Sınıf
Sol ventrikül EF < %50 olan ve EF düşüşü aort darlığı dışında bir nedene bağlanamayan asemptomatik ciddi AD hastalarında SAVR endikedir	I
Egzersiz testinde semptomlar gelişen asemptomatik ciddi AD hastalarında SAVR endikedir	I
Egzersiz testinde kan basıncı düşüşü olan asemptomatik ciddi AD hastalarında SAVR endikedir	IIa
Asemptomatik ciddi AD hastalarında aşağıdaki durumlarda SAVR endikedir; <ul style="list-style-type: none">• Çok ciddi aort darlığı ($V_{max} > 5.5$ m/s)• Kapakta ciddi kalsifikasyon ve V_{max} ilerleme hızı > 0.3 m/s/yıl• Artmış BNP seviyeleri• Başka nedene bağlanamayan ileri pulmoner hipertansiyon (istirahatte sPAB > 60 mmHg)	IIa

Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., ... & Rosenhek, R. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*, 38(36), 2739-2791

2.9.2. Medikal Tedavi

Semptomatik ciddi AD hastalarında erken dönemde aort kapağa girişim gereklidir. Hastalığın doğal seyri ile kıyaslandığında kardiyovasküler sonlanım noktalarında iyileşmeye yol açan her hangi bir medikal tedavi stratejisi bulunmamaktadır. Fakat hem cerrahi AVR hem de TAVİ işlemine uygun olmayan hastalarda özellikle kalp yetmezliği semptomlarını kontrol altına almak için dıgoksin, diüretik, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiotensin reseptör blokeri gibi ilaç sınıfları kullanılabilir.

Dejeneratif AD'nin progresyonu aktif bir süreçtir ve aterosklerotik süreç ile benzerlikler taşır. Fakat farklı olarak statinlerin dejeneratif AD ilerlemesi üzerine etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (66). Bu nedenle statinler aterosklerotik risk faktörlerinin modifikasyonu ve aterosklerozda sekonder korunma için kullanılabilirler fakat tek başına AD progresyonunu önlemek için kullanılmaları önerilmez (67).

2.9.3. Aort balon valvüloplasti

Cerrahi tedaviye seçenek olma düşüncesiyle ortaya çıkan aort balon valvüloplasti (ABV), erişkinde ilk defa 1985 yılında Fransa'da Alain Cribier tarafından uygulanmış, ulaşılan kapak alanı ve ortalama gradiyente gözlenen düzelme cerrahiye göre daha az olmasına rağmen ABV'nin güvenilir olduğu belirtilmiştir (68). Yirmi yıldan uzun bir süre geçmesine karşın, gelişmiş balon tasarımları ve yeni kılavuz teller gibi gelişmiş tekniklerin kullanımı dışında işlemde ciddi bir değişiklik olmamıştır (69). BAV için antegrad ve retrograd olmak üzere iki teknik kullanılmaktadır. BAV'ın AD tedavisinde cerrahiye bir seçenek olamamasının asıl nedeni, işlem sonrası bir yılda %80'ler düzeyine ulaşabilen tekrar daralmadır (70, 71).

Aort balon valvüloplasti 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 (72). Son olarak geliştirilen ve bugün için cerrahiye seçenek olabilme yolunda en fazla umut veren tedavi yöntemi TAVİ'dir.

2.9.4. Cerrahi Tedavi

Kardiyak cerrahide ilk adımlar 1882'de ilk defa tavşan deneylerinde miyokardın başarıyla dikebildiğinin Block tarafından bildirilmesi ve 1891'de Dalton tarafından perikardın ilk defa başarılı bir şekilde dikilmesiyle atılmaya başlamıştır. Beş yıl sonra da Ludwig Reh, bir kalp yaralanmasında miyokardı dikerek hastayı yaşama döndüren ilk cerrah olmuştur. 1896'da yapılan bu ameliyat kalp cerrahisinin başlangıcı olarak kabul edilir. Modern kalp cerrahisini başlatan en önemli aşama ekstrakorporeal dolaşımın kliniğe girmesidir. Ekstrakorporeal dolaşım desteğini kullanarak dünyada ilk başarılı açık kalp ameliyatını 1953'te atrial septal defekt kapaması operasyonu ile John Gibbon yapmıştır.

Aort kapak cerrahisine kendisi de 1950'de aort darlığından ölen Horoce Smithy deney hayvanlarında transaortik ve transventriküler valvülotomi tekniklerini geliştirerek öncü olmuştur. 1950'de Bailey, üçgen biçiminde genişleyebilen bir alet kullanarak apikal yaklaşımla aort kapağı komissürotomisinde oldukça iyi sonuçlar elde etmeye başlamıştır. 1950'li yıllarda Charles Hufnagel ve J. Moore Campbell aorta kapağının yetersizliğinin tedavisi için deney hayvanlarında yeni bir yaklaşımla toplu kafes modeli yapay kapaklar geliştirmişlerdir. Hufnagel ise 1950'de ileri derecede aort kapak yetersizliği olan bir hastada inen torasik aortaya bu yapay kapağı başarıyla yerleştirerek kalp cerrahisinde yeni bir sayfa açmıştır.

Bu yakın tarihsel gelişim ile beraber günümüzde ciddi aort darlığında SAVR tedavisi başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Ciddi AD olan hastalarda tedavinin zamanlaması ve tedavi seçiminde hastaların semptomlarının olup olmaması belirleyici rol oynar. Asemptomatik AD olan hastalarda mortalite aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında benzerdir. Ancak, semptomların başlamasıyla hastalık çok hızlı ilerler ve tedavi edilmeyen hastaların çoğunda 5 yıl içinde ölüm meydana gelir.

Günümüzde replasman için 2 tip kapak kullanılmaktadır (Şekil 2.7):

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

Biyoprotez veya mekanik kapak seçiminde dikkate alınması gereken 2 önemli nokta oral antikoagülan (OAK) kullanımı ve yapısal kapak dejenerasyon riskinin değerlendirilmesi olmalıdır. Mekanik kapaklar daha uzun ömürlüdür (>20 yıl) ve ömür boyu antikoagülasyon gerekir. Biyoprotez kapaklarda ise ek bir endikasyon yoksa uzun süreli OAK kullanımına gerek yoktur. Ancak biyoprotezlerde yapısal kapak dejenerasyonu daha erken gelişir (ortalama ömrü 8-10 yıl). Bu nedenle OAK kullanamayacak olanlarda (gebelik planlayan genç kadın, majör kanama riski, olası OAK kullanım uyumsuzluğu gibi) ve 65 yaş üzeri hastalarda biyoprotez kullanımı önerilirken, yapısal kapak dejenerasyon riski yüksek olan genç (<40 yaş) ve OAK kullanabilecek hastalara mekanik kapak tavsiye edilmektedir (43). Dikkatli hasta seçimi, yeni geliştirilen cerrahi teknikler ve kapak dizaynındaki ilerlemeler sayesinde

cerrahi tedavinin günümüzde başarı şansı oldukça yüksektir. Güncel serilerde, cerrahi mortalite <70 yaş hastalarda yaklaşık %1-3'tür, >70 yaş seçilmiş hastalarda %4-8'dir (43).

İleri yaş, ilişkili hastalıklar, kadın cinsiyet, yüksek fonksiyonel sınıf, acil cerrahi, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, pulmoner hipertansiyon, eşlik eden koroner arter hastalığı (KAH) ve önceden bypass veya kapak cerrahisi uygulanmış olması gibi durumların cerrahi mortalite riskini arttırdığı bilinmektedir. Her ne kadar hasta yaşı operasyon için kontrendikasyon oluşturmasa da 75 yaş üzeri hastaların %30-40'ı artmış cerrahi risk sebebiyle opere olamamaktadır (73). Yapılan çalışmalarda bu hasta grubunda semptomlar başladıktan sonra 1 yıllık mortalite %38, 5 yıllık mortalite %68, 10 yıllık mortalite %82 bulunmuştur (74).



Biyolojik kapak



Mekanik kapak

Şekil 2.7. Cerrahi AVR esnasında kullanılan biyolojik ve mekanik kapaklar

2.9.5. Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu

TAVİ, semptomatik ciddi AD olan ve inoperabl kabul edilen veya tahmin edilen cerrahi riskin yüksek olduğu hastalar için daha az invaziv tedavi yöntemleri arayışı neticesinde geliştirilmiştir. TAVİ açık kalp ameliyatı yapılmadan kateter yöntemi kullanılarak perkütan yolla kalbe biyoprotez aort kapak takılması işlemidir.

2.9.5.1. Tarihçe

Kapak hastalığı olanlarda katater temelli perkütan girişimlerin kullanımı 1960'ların ortalarına dayanmaktadır. Bu konuda ilk hayvan çalışması 1965'te Davies tarafından gerçekleştirilmiştir (75). Endovasküler stentlerin gelişmesi ile birlikte balonla genişleyebilen kapak protezi fikri gündeme gelmiş, 1992'de Anderson ve arkadaşları hayvan modeli üzerinde denedikleri translüminal stentlenebilir protez kapakla ilgili çalışmalarını yayınlamışlardır (76). 2000 yılında Bonhoeffer ve arkadaşları açılabilir bir stente monte edilmiş sığır juguler veninden üretilen bir kapağı koyun pulmoner kapağı içine yerleştirmiş, arkasından ilk insan pulmoner kapak implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir (77).

İlk TAVİ uygulaması 2002 Nisan ayında Cribier ve arkadaşları tarafından 57 yaşında, erkek, ciddi AD, KY (SoVEF %12) ve kardiyojenik şok tablosu olan bir hastaya uygulanmıştır (78). Aynı araştırmacılar daha sonra 2004 ve 2006 yıllarında iki çalışma daha yayınlamıştır. İlkinde 6 hastadan 5'ine transseptal (antegrat) yöntemle başarılı TAVİ uygulaması yapılmış, 2 hastada ciddi paravalvüler AY gelişmiş, 5 hastadan 3'ü 5 ay içinde kardiyak olmayan sebeplerden kaybedilmiştir (79). Diğer çalışmada ise son dönem AD olan 34 hastanın 27'sine retrograt transfemoral (TF) ve antegrat girişimle başarılı TAVİ uygulanmış, 5 (%19) hastada ciddi paravalvüler AY, %26 oranında diğer komplikasyonlar (kalp tamponadı, inme, aritmi, ürosepsis, açıklanamayan ölüm) gözlenmiştir (80).

2.9.5.2. Transkateter Aort Kapak Tipleri

Günümüzde bugüne kadar TAVİ için en çok kullanılan iki tür protez kapak bulunmaktadır. Bunlar balon ile genişletilen (balloon-expandable) Edwards Sapien kapak (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, ABD) ve kendiliğinden genişleyen (self-expandable) CoreValve cihazıdır (Medtronic, Minneapolis, ABD). Bunun dışında son dönemde klinik kullanıma girmiş olan; Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, ABD), Evolut R (Medtronic, Minneapolis, ABD), Portico (St. Jude), Acurate (Symetis, İsviçre), Enable (ATS), AorTx (Hansen Medical), Lotus (Sadra Medical), Perceval (Sorin Group), Jena (JenaValve Technology, Almanya) ve

Doğrudan akım kapağı (Direct Flow Medical) gibi kapaklar da bulunmaktadır (Tablo 2.7).

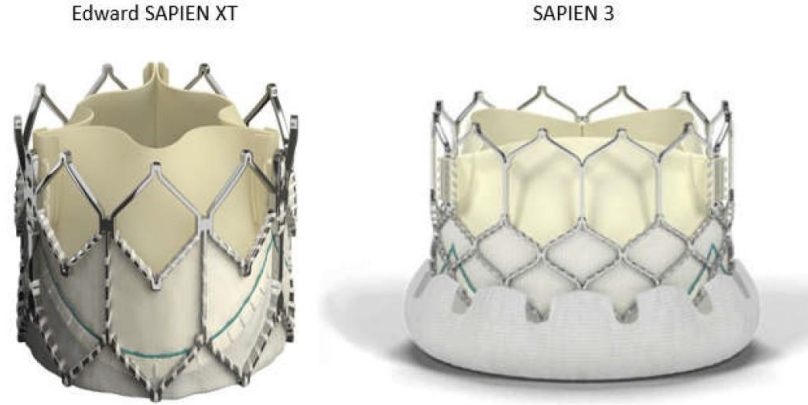
Edwards Sapien kapak, 20, 23, 26 ve 29 mm boyutlarında, paslanmaz çelik stent üzerine dikişle tutturulan, Cribier-Edwards kapağın sığır perikardından oluşan bir modifikasyonudur (Şekil 2.8). Balon ile genişleyen (balon expandable) kapak türüdür. Edward SAPIEN kapak, modifiye edilerek SAPIEN XT kapak oluşturulmuştur. Bu kapak modelinin iskeleti daha iyi radial güç sağlayan krom-kobalt karışımından yapılmıştır ve yaprakçıklarının sağlamlığı ve elastisitesi artırılarak cerrahi Edwards kapak modeline benzetilmiştir. Retrograd ve apikal yolla yerleştirme için uygundur. Çok merkezli kayıt çalışmaları olan REVIVAL II (tRanscatheter EndoVascular Implantation of VALves-II, ABD), REVIVE II (Registry of EndoVascular Implantation of Valves in Europe II) ve Canada Special Access çalışmaları, AVA $<0.8 \text{ cm}^2$ ve EuroSCORE $>\%20$ olan hastalarda prosedürün güvenliği ve etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan ilk çalışmalardır.

Çok merkezli ileriye dönük randomize çalışma olan PARTNER (Placement of AoRTic traNscathetER) çalışmasında; cerrahi ve tıbbi tedavi olarak iki ayrı tedavi kolunda 1040 hastanın alınarak hasta kabulü Ağustos 2009 sonunda tamamlanmıştır. Çalışmanın cerrahi tedavi kolunda(kohort-A), SAVR'ın Edwards Sapien kapağından daha üstün olup olmadığı araştırılmış, medikal tedavi kolunda(Cohort-B) ise SAVR için çok yüksek riskli kabul edilen hastalarda TAVİ, medikal tedavi ya da BAV ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda standart medikal tedavi (BAV dahil) ciddi AD'nin doğal gidişatını değiştirmedeği; transfemoral TAVİ'nin herhangi bir nedene bağlı ölüm, kardiyovasküler nedenli ölüm ve hospitalizasyon oranlarını azaltarak standart medikal tedaviye üstün olduğu görüldü (81). PARTNER çalışması kohort-B'nin 2 yıllık sonuçlarında TAVİ grubunda; herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm, hastaneye yatışlarda, kapak hemodinamisinde iyileşme, semptomlarda azalma açısından standart tedavi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlar cerrahi şansı olmayan semptomatik AD olan hastalarda TAVİ'nin standart tedavi olabileceğini göstermiştir (82). Kohort-A kolunda operasyon için yüksek riskli hastalarda 1 yıllık tüm nedenlerden ölüm açısından TAVİ'nin SAVR'a göre noninferior olduğu saptanmıştır (%24.2 ile %26.8). Bu sonuçlar ile TAVİ'nin seçilmiş yüksek riskli opere edilebilir hastalar için

SAVR'a alternatif olabileceği kabul edilmiştir (83). PARTNER çalışmasının 5 yıllık sonuçları PARTNER 1 2015'de yayınlanmıştır (84). Beş yıllık mortalite tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde cerrahi grup ve TAVİ grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bir yıl sonra 2016'da PARTNER 2 yayınlanmış olup bu çalışma sonucunda orta risk grubunda da TAVİ'nin cerrahi kadar etkin olduğu görülmüştür (85). Yakın dönemde 20 mm, 23 mm ve 26 mm kapaklar için 14 french, 29 mm kapak için 16 french taşıma sistemi ile çalışan, kapağın alt kısmına etek yerleştirilen ve yapılan çalışmalarda daha az aort yetersizliği (AY) ile ilişkili olduğu görülen Edwards SAPIEN 3 transkateter kalp kapağı da kullanılmaya başlanmıştır. PARTNER II SAPIEN 3 çalışmasına SAPIEN 3 TAVİ kapağı takılan orta derece riskli 1077 hasta alınmıştır. Kapakların %88'si femoral yolla takılmıştır. Bir yıllık takipte hastaların %7.4'ünde ölüm meydana gelmiştir, %2'sinde sekel bırakan inme meydana gelmiştir, %2'sinde orta/ciddi AY vardır. Primer sonlanım olan ölüm, inme veya orta/ciddi AY toplamı TAVİ grubunda SAVR'a göre %9.2 daha düşüktür ve TAVİ, SAVR'a göre hem aşağı kalır değildir (non-inferiyör, $p<0.0001$) hem de üstündür ($p<0.0001$). Ölüm ve inme TAVİ'de, orta/ciddi aort yetmezliği SAVR'da daha düşüktür (86).

Lotus Aort kapak sistemi; nitinolden dokunmuş bir iskelet içine daha önceden yerleştirilmiş biyoprotez yapıda sığır perikardından imal edilmiş kapaktan oluşmaktadır. Kapak self expandable olarak implante edilir. İmplantasyon sırasında hızlı ventriküler pacinge ihtiyaç duyulmaz. Kapak taşıyıcı sistemden ayrılmadan önce işlemin herhangi bir anında tekrar pozisyon verilebilir veya tümünden geri çekilebilir. Paravalvüler kaçaqları önlemek için dış yüzeyinde yalıtım dokusu mevcuttur (Şekil 2.9).

CoreValve kapak sistemi ise nitinol bir iskelet üzerine oturtulmuş üç yaprakçıklı domuz perikart dokusundan oluşmaktadır. Kapağın taşıyıcı sistemi 18 French (Fr) kalınlığında olup yalnızca retrograt TF veya transsubklaviyan yoldan yerleştirilebilmektedir. Kapak uzunluğu 50 mm olduğu için asendan aortaya uzanım göstererek aortik stabilizasyon sağlar. Ancak buna bağlı olarak koroner ostiumların üstüne çıkarak koroner oklüzyona sebep olabilir.

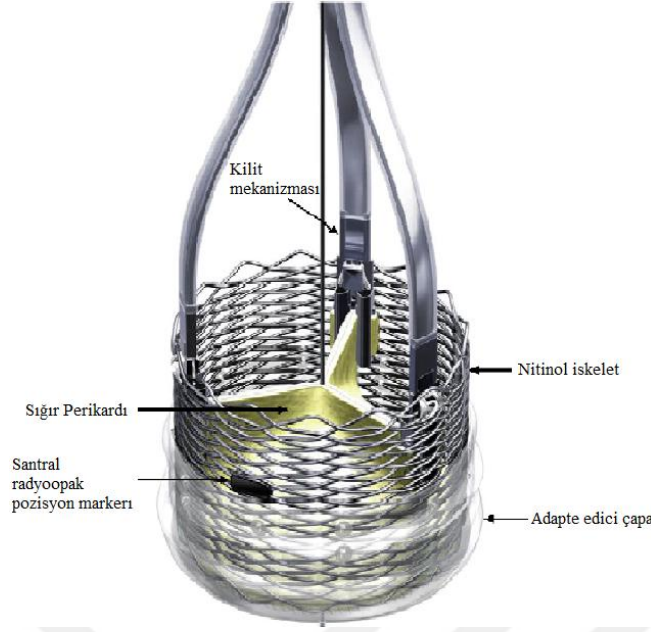


Şekil 2.8. Edwards SAPIEN XT ve SAPIEN 3 kapakların şematik görünümü

Tablo 2.7. TAVİ işleminde kullanılan kapakların tipleri ve özellikleri

Kapak	Girişim Yolu	Boyut	Genişleme	Yeniden Yerleşim	Paravalvüler Kaçağı Önleme
Sapien XT™	TF, TA, TAo	20,23,26,29	BE	Hayır	Hayır
Sapien 3™	TF, TA, TAo	20,23,26,29	BE	Hayır	Evet
CoreValve™	TF, TAo	20,26,29, 31	SE	Hayır	Hayır
CoreValve Evolut™	TF, TAo	20,26,29, 31	SE	Kısmen	Hayır
Portico™	TF, TA,	23,25,27,29	SE	Kısmen	Hayır
Direct Flow™	TF	23,25,27,29	Şişirilebilen	Evet	Hayır
Lotus™	TF	23, 27	SE	Evet	Evet
Accurate™	TF, TA	23,25,27	SE	Kısmen	Hayır
Janevalve™	TF, TA	23,25,27	SE	Kısmen	Hayır
Engager™	TF, TA	23,26,29	SE	Kısmen	Hayır

TF: Transfemoral, TA: Transapikal, Tao:Transaortik, BE: Balonla genişleyen, SE: Kendi kendine genişleyen



Şekil 2.9. Lotus™ transkateter aort kapağının şematik gösterimi

2.9.5.3. Transkateter Aort Kapak İmplantasyonunda Kullanılan Teknikler

Günümüzde TAVİ için en çok kullanılan iki teknik mevcuttur. Bunlar antegrad transapikal yaklaşım (TA) ve retrograd transfemoral (TF) yaklaşımdır. Bunlar dışında da başarıyla uygulanabilen transsubklaviyen, transsubaksiller ve transaortik (asendan aortaya anterior minitorakotomiyle doğrudan ulaşılır) yaklaşımlar gibi alternatif teknikler de mevcuttur.

Retrograd transfemoral yaklaşım en sık kullanılan yaklaşımdır. Kateter femoral arterden girilerek iliyak arter-desendan aorta-arkus aorta boyunca ilerletilir ve stenotik aort kapağa ulaşılır. Hastaların TF yaklaşım açısından (vasküler sistemin; femoral, iliyak arterler, aorta ve aort kökü) uygun olup olmadığını değerlendirmek için konvansiyel anjiyografi veya ÇKBT yapılır. ÇKBT ayrıca sol ventrikül boyutlarının, fonksiyonlarının ve koroner arter hastalığı gibi muhtemel diğer hastalıkların da değerlendirilmesine olanak tanır. Transsubklaviyen, transsubaksiller ve transaortik tekniklerde de retrograd yaklaşım uygulanır. TF yaklaşım için minimum ilio-femoral arter çapının > 6 mm olması gereklidir. Ayrıca aortada aşağıda belirtilen durumlar mevcut ise alternatif yaklaşımlar tercih edilmelidir:

1. Torasik ve abdominal aortada anevrizma (luminal ≥ 50 mm) ve belirgin tortuoosite (ani aşırı açılanma)
2. Arkus aortada ateroma plağı (özellikle > 5 mm'den kalın, ülsere veya lümeneye doğru çıkıntı yapıyorsa)
3. Torasik ve abdominal aortada darlık (özellikle kalsifikasyon ve yüzey düzensizlikleriyle birlikte)

Antegrad transapikal yaklaşım tekniğinde sol ventriküle apikal ponksiyon yapılır ve küçük bir anterolateral torakotomi yapılarak (sternotomi yapılmadan ve hasta pompaya bağlanmadan) aort kapak antegrad yolla yerleştirilir. Bu yaklaşım özellikle TAVİ kararı verilmiş ancak ciddi periferik arter hastalığı olan, arkus aorta ve asendan aortasında ciddi kalsifikasyonu bulunan (porselen aorta) ve diğer yaklaşımlarda artmış inme veya diğer embolik olay riski olduğu düşünülen hastalar için en ideal yaklaşımdır.

2.9.5.4. TAVİ Komplikasyonları

Paravalvüler ve transvalvüler aort yetersizliği işlem sonrası çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişebilir. Santral bir AY sıklıkla uygun olmayan bir kapak implantasyonu veya küçük kapak seçimine bağlı olarak görülür. TAVİ sonrası paravalvüler kaçak sıklığı ise oldukça yaygındır. Minimal veya hafif paravalvüler aort yetersizliği ilk implantasyon aşamasında görülebilecek bir bulgudur, ancak nitinol stentin zamanla genişleyerek anulusun şeklini alması ile zamanla azalarak kaybolur. Orta veya ciddi paravalvüler aort yetmezliği ise; protezin uygun büyüklükte olmamasına, kapağın malapozisyona, anulusun ekzantritesine, kapağın yetersiz açılmasına veya doğal kapağın ileri derecede kalsifik olmasına bağlı olabilir ve mortalite ile yakından ilişkilidir (87). Daha önceden aort yetersizliği bulunmayan hastalarda hemodinamik tolerasyon genellikle kötüdür ve ventrikül dolum basıncında meydana gelen ani artış ile miyokardiyal iskemi ve şok tablosu gelişebilir. Paravalvüler kaçağın gelişmesini engellemek, anulus ölçümlerinin detaylı incelenmesi ile mümkün olabilir. Bu amaçla tüm hastalarda ÇKBT ve TEE ile anulus çapının doğru değerlendirilmesi, perimetri yapılması ve kapak seçimine buna göre karar verilmesi en önemli aşamadır. Yakın dönemdeki çalışmalarda anulus çap ve

alanının ÇKBT ile daha doğru değerlendirilmesiyle paravalvuler kaçak oranının azaldığı gösterilmiştir (88).

CoreValve kapaklarda paravalvuler kaçığın diğer önemli nedenlerinden biri de stentin derin implantasyonudur. Gelişmiş bir paravalvuler kaçığın tedavisi ise altta yatan mekanizmaya bağlıdır. Kullanılabilecek tedavi yöntemleri post dilatasyon, ikinci kapak implantasyonu veya perkütan kapama cihazları ile mümkün olabilir. Acil cerrahi girişim ise sınırlı hastalarda (<%1) gerekebilir. Nativ aort kapağının ciddi kalsifiye olduğu ve buna bağlı olarak stentin tam olarak açılmadığı vakalarda post dilatasyon stent strutlarının daha iyi açılmasını sağlayarak paravalvuler kaçığı azaltabilir. Balon dilatasyonunda kullanılan balonun boyutu anulustan büyük olmamalıdır. Kapağın derin implantasyonuna bağlı gelişen paravalvuler AY'de ise kapak içine kapak implantasyonu daha uygun seçenek olacaktır.

İleti bozuklukları ve kalıcı kalp pili (KKP) gereksinimi transkateter aort kapak implantasyonu sonrası seyrek olmayan komplikasyonlardan birisidir. Aort kapağın ileti sistemine olan yakınlığı nedeniyle protez kapağın meydana getireceği mekanik bası iletim sisteminde hasara sebep olabilir (89). Bazal ritmi sağ dal bloğu olanlarda, kendi kendine genişleyebilen kapak kullanılanlarda, pre-postdilatasyon uygulananlarda ve implantasyonun derin yerleştirilmesi durumunda gelişme ihtimali daha yüksektir. Transkateter aort kapak implantasyonu sonrası yeni gelişen sol dal bloğunun senkop, AV blok gelişimi ve ölüm için prediktör olduğu bildirilmiştir (90).

Ritim bozuklukları kalıcı veya geçici olabilir. Blok gelişen hastalar işlem sonrası birkaç gün geçici pacemaker ile yoğun bakımda takip edilmeli, en az 5 gün ritmin normale dönüp dönmeyeceği beklenmelidir. Bazal ritmi sağ dal bloğu olan hastalarda profilaktik KKM takılması düşünülebilir. KKM gereksiniminin kısa ve uzun dönem takiplerde mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir (89).

Kapak embolizasyonu kapak implantasyonu sırasında gelişebilecek bir diğer önemli komplikasyondur. Sıklıkla operatörün deneyimsiz olmasından kaynaklanır. Anatomik nedenlere bağlı kapak embolizasyon nedenleri ise şu şekilde sıralanabilir: küçük protez kapak seçimi, yetersiz kalsifikasyon varlığı, yüksek implantasyona bağlı yetersiz anuler temas olması, kapak implantasyonu sırasında yetersiz hızlı

ventriküler pacing yapılması, post dilatasyon sırasında kılavuz telin stent strutlarına dolanması, çengellerden birinin kapsülden ayrılmadan delivery sistemin çıkarılması, nose cone'nin sol ventrikülden çıkarılırken stentin giriş kısmına dolanmasıdır.

Koroner obstrüksiyon TAVİ sonrası nadir (<%1) görülen bir komplikasyondur. Sıklıkla ölümcüldür. Olası nedenler: stentin etek kısmının koroner ostiumu tıkaması, kapak implantasyonu sırasında nativ leafletlerin koroner ostiyumu tıkaması ve özellikle postdilatasyon sonrası annuler kalsifikasyonun koroner ostiyumu tıkaması şeklinde sıralanabilir.

Anulus rüptürü dramatik olarak sonuçlanabilecek ancak nadir görülen komplikasyonlardan biridir. Sıklıkla predispozan faktörler; büyük hacimli kalsifikasyonlar, yoğun kalsifikasyon varlığı, sinotübüler bileşke veya anulusun küçük olması, agresif balon dilatasyonu ve muhtemelen porselen aorta varlığıdır. Mortalitesi oldukça yüksek bir komplikasyondur ve acil cerrahi girişim gereklidir. Balonla genişleyen kapak sistemlerinde kendiliğinden genişleyebilen kapaklara göre daha fazla görülmektedir.

Mitral kapak zedelenmesi TAVİ sonrası küçük bir hasta grubunda meydana gelebilir. Bunun nedeni; sol ve arka aortik küspis arasında bulunan komissürdeki intervalvüler fibrozanın, aort kapağını mitral kapağın ön leafleti ile birleştirmesidir. Buna bağlı olarak TAVİ sırasında ön mitral leaflet hasar görebilir ve mitral yetmezlik (MY) gelişebilir. Kapağın derin implantasyonu veya ciddi mitral annuler kalsifikasyon yukarıda bahsedilen mekanizmalar ile MY gelişimine veya MY'nin kötüleşmesine yol açar.

TAVİ'ye bağlı inme, çeşitli serilerde %0-6 oranında görülmekte ve halen büyük bir problem teşkil etmeye devam etmektedir. Nedeni henüz tam anlaşılacakla birlikte olası nedenler arasında doğal kapaktan kopan trombüs-kalsifikasyonlar, asendan aort, arkus aortadan plak kayması veya hava embolisidir. Diğer nadir olası nedenler ise, hızlı ventriküler pacing yada hemodinamik instabiliteye bağlı hipotansiyon veya işlem sırasında gelişebilecek bir aort diseksiyonudur. PARTNER çalışmasının A kohortunda, tüm nedenlere bağlı inme-geçici iskemik atak (GİA) sıklığının TAVİ grubunda yaklaşık 2 kat daha fazla

olduğu tespit edilmiştir (sirasıyla 30 günlük ve 1 yıllık oranlar: %5.5'e karşın %2.4 ve %8.3'e karşın %4.3). Benzer şekilde B kohortunda da tüm nedenlere bağlı stroke-GİA sıklığı daha fazla olarak tespit edilmiştir (sirasıyla 30 günlük ve 1 yıllık oranlar: %6.7'ye karşın %1.7 ve %10.6'ya karşın %4.5). Gelişen teknolojiyle kapakların dizaynlarının yenilenmesi, operatör deneyimlerinin artması ve predispozan faktörlerin daha iyi bilinmesiyle alınan önlemler sonucunda yakın zamanda yapılan çalışmalarda erken dönem inme oranı %3'n altına, geç dönemde ise %4'e kadar gerilemiştir (91). TAVİ'ye bağlı inme, sıklıkla işlemden sonraki 2-30. günler arasında meydana gelmektedir. 30 günden sonra meydana gelen inmenin eşlik eden diğer risk faktörlerine bağlı gelişen bir durum olduğu akılda tutulmalı ve diğer risk faktörleri tanımlanmalıdır.

Vasküler zedelenmeler TAVİ yapılan hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biri olup, çeşitli serilerde sıklığı %2-30 arasında değişmektedir ve kısa dönem mortalite ile yakın ilişki göstermektedir. Bunun en sık nedeni, geniş çaplı introduser kılıfların kullanılması ve periferik arterlerin aterosklerotik hastalığıdır. Ancak teknolojik ilerlemelerin doğal bir sonucu olarak, yeni nesil taşıma sistemlerinin geliştirilmesi ve intraduser kılıf boyutunda meydana gelen azalma ile daha önce sık görülen vasküler komplikasyonların oranları da giderek azalmaya başlamıştır. TAVİ sırasında karşılaşabilecek başlıca vasküler komplikasyonlar; diseksiyon, rüptür, tromboz, stenoz, perkütan kapama cihazlarının başarısızlığı, arteriyo-venöz fiştl ve psdoanevrizmadır (92).

Böbrek yetersizliği; TAVİ işlemine giden hastalarda kronik böbrek yetersizliği hastaların yaklaşık dörtte birinde görülür. TAVİ sonrası akut böbrek yetersizliği (ABY), 30 günlük ve 1 yıllık mortalite ile yakın ilişki gösterir. TAVİ işlemi ncesi ABY prediktörleri: hipertansiyon öyküsü, periferik arter hastalığı, periprosedürel kanama, işlem öncesi kreatinin düzeyi ve TAVİ sonrası > 2. derece AY gelişimidir (93).

2.9.5.5. TAVİ Uygulanan Hastalarda Sonuçlar

Orta veya yüksek cerrahi riske sahip hastalarda TAVİ işlemi yüksek prosedürel başarı ile yapılabilmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte daha gelişmiş ve küçük taşıma sistemleri, yeni kapak tipleri ve operatörlerin deneyim kazanması ile birlikte erken serilerde %5-15 arası değişen mortalite oranlarının son kayıt çalışmalarında %5-7'ye indiği saptanmıştır (Tablo 2.8) (94).

Yüksek cerrahi riske sahip olup TAVİ yapılan hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %60-85 iken orta riskli hastalarda bu oran %95'tir (95). TAVİ yapılan hastalarda 1 yıl içinde genel sağlık durumu ve hayat kalitesindeki iyileşme son dönemde SAVR hastalarında yakalanan oranlarla benzer olsa da TAVİ hastalarındaki gelişimin işlemin daha az invaziv özelliğinden ötürü gelecekte daha hızlı olacağı düşünülmektedir. Beş yıllık sonuçlarda da AVR ve TAVİ biyoprotez kapakları arasında fark bulunmamıştır (96). SAVR işlemine uygun olmayan hastalarda TAVİ işleminin medikal tedaviye mortalite ve semptomatik iyileşme açısından üstün olduğu gösterilmiştir (97).

Cerrahi AVR ve TAVİ yöntemlerini karşılaştıran 5 randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bunlardan ilk yapılan PARTNER çalışmasında balon expandable kapak ile yapılan TAVİ ve cerrahi AVR karşılaştırılmış olup yüksek cerrahi riske (STS skoru=11.8) sahip fakat operasyona uygun hastalar dahil edilmiştir. TAVİ'nin tüm nedenlere bağlı 1 yıllık mortalitede (%24.1 vs %26.8) cerrahi AVR'ye göre non-inferior olduğu saptanmış olup her iki grupta da fonksiyonel kapasitede artış saptanmıştır. İkincil sonlanım noktaları incelendiği zaman serebrovasküler olay, vasküler komplikasyon ve paravalvüler kaçak oranlarının TAVİ hastalarında, major kanama ve işlem sonrası yeni AF gelişim oranlarının SAVR grubunda yüksek olduğu saptanmıştır (98). PARTNER çalışmasında kullanılan kapakların birinci jenerasyon olduğu ve daha yeni jenerasyon kapaklar ile bu komplikasyon oranlarında ciddi düşüş olduğu akılda tutulmalıdır.

Self-expandabl kapak ile yapılan TAVİ ve SAVR'nin karşılaştırıldığı ikinci bir çalışmada 1 yıllık mortalite oranları TAVİ grubunda daha düşük saptanmıştır (%14 vs %19). Bu çalışmada da vasküler komplikasyonlar, KKP ihtiyacı ve

paravalvüler kaçak oranı TAVİ hastalarında yüksek saptanırken; major kanama, akut böbrek yetmezliği ve yeni gelişen AF oranları SAVR grubunda daha yüksek bulunmuştur (99).

Bir başka çalışmada self-expandabl kapak ile yapılan TAVİ ve SAVR düşük-orta cerrahi riske (STS skoru=3) sahip hastalarda karşılaştırılmıştır. Her iki hasta grubunda da tüm nedenlere bağlı mortalite, miyokardiyal enfarktüs ve inme açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. SAVR grubunda major kanama ve AF oranları, TAVİ grubunda AY ve KKP oranları daha yüksek saptanmıştır (95).

Balon expandabl kapak kullanılan PARTNER-2 çalışmasında SAVR ve TAVİ grupları propensite skor analizi ile karşılaştırılmış olup mortalite, inme, ortaları AY gibi sonlanım noktalarında TAVİ daha iyi bulunmuştur. Ek olarak TAVİ hastalarında işlem sonrası daha büyük aortik kapak alanı, daha düşük akut böbrek hasarı, major kanama ve yeni tanı AF saptanırken SAVR grubunda daha düşük vasküler komplikasyon ve paravalvüler kaçak oranları saptanmıştır (100). En son yayınlanan RCT olan SURTAVİ çalışmasında da self expandabl kapak kullanılmış olup her iki grup arasında birincil sonlanım noktaları olan tüm nedenlere bağlı ölüm ve 2 yıl içinde kısıtlayıcı inme oranları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (101).

Tüm RCT'ler değerlendirildiğinde vasküler komplikasyon, KKP ihtiyacı ve paravalvüler kaçak oranları TAVİ grubunda, major kanama, akut böbrek hasarı ve yeni tanı AF cerrahi AVR grubunda daha sık saptanırken serebrovasküler olay riski iki grupta benzer saptanmıştır (Tablo 2.9) (102).

Tablo 2.8. TAVİ prosedürünün randomize klinik çalışmalarda sonuçları

	PARTNER A (yüksek risk)	PARTNER B (inoperabl)	PARTNER 2 (orta risk)	CoreValve™ (Yüksek risk)	NOTION çalışması (düşük-orta risk)	SURTAVİ
N	348	179	1011	394	145	879
Yaş	83.6	83.1	81.5	83.2	79.2	79.9
Kadın (%)	42,2	54.2	45.8	46.4	46.2	42.2
STS(%)	11.8	11.6	5.8	7.3	2.9	4.4
Kapak	SAPIEN	SAPIEN	SAPIEN XT	CoreValve	CoreValve	CoreValve
30 günlük mortalite (%)	3.4	5.0	3.9	3.3	2.1	2.2
30 günlük inme (%)	3.8	6.7	5.5	4.9	1.4	3.4
Orta-İleri AY	13.1	15.0	3.7	10.0	15.3	5.3
Yeni pacemaker implantasyonu (%)	4.4	3.4	8.5	19.8	34.1	25.9
Major vasküler komplikasyonlar (%)	11.0	16.2	7.9	5.9	5.6	6.0
Major kanama (%)	9.3	16.8	10.4	28.1	11.3	12.2
Akut böbrek hasarı (%)	2.9	1.1	1.3	6.0	0.7	1.7
Yeni AF (%)	8.6	0.6	9.1	11.7	16.9	12.9
1 yıllık mortalite (%)	24.3	30.7	12.3	14.2	4.9	6.7
2 yıllık mortalite (%)	33.9	43.3	16.7	22.2	-	11.4
5 yıllık mortalite (%)	67.8	71.8	-	-	-	-

Baumgartner H, Walther T. Aortic stenosis. ESC CardioMed: Oxford University Press.

Tablo 2.9. RÇT’lerde TAVİ ve SAVR sonuçlarının karşılaştırılması

	PARTNER A (yüksek risk)		PARTNER 2 (orta risk)		CoreValve™ (Yüksek risk)		NOTION çalışması (düşük-orta risk)		SURTAVİ	
	TAVİ	SAVR	TAVİ	SAVR	TAVİ	SAVR	TAVİ	SAVR	TAVİ	SAVR
N	348	351	1011	1021	394	401	145	135	879	867
Yaş	83.6	84.5	81.5	81.7	83.2	83.5	79.2	79.0	79.8	
Kadın (%)	42.2	43.3	45.8	45.2	46.4	47.1	46.2	47.4	43	
STS(%)	11.8	11.7	5.8	5.8	7.3	7.5	2.9	3.1	4.5	
Kapak	SAPIEN		SAPIENT		Core Valve		Core Valve		Core Valve	
30 günlük mortalite (%)	3.4	6.5	3.9	4.1	3.3	4.5	2.1	3.7	2.2	1.7
30 günlük inme (%)	5.5	2.4	5.5	6.1	4.9	6.2	1.4	3.0	3.4	5.6
Orta-İleri AY	13.1	1.7	3.7	-	10.0	1.0	15.3	1.8	5.3	0.6
Yeni PM implantasyonu (%)	3.8	3.6	8.5	6.9	19.8	7.1	34.1	1.6	25.9	6.6
Major vasküler komplikasyonlar (%)	11.0	3.2	7.9	5.0	5.9	1.7	5.6	1.5	6.0	1.1
Major kanama (%)	9.3	19.5	10.4	43.4	28.1	34.5	11.3	20.9	12.2	9.3
Akut böbrek hasarı (%)	2.9	3.0	1.3	3.1	6.0	15.1	0.7	6.7	1.7	4.4
Yeni AF (%)	8.6	16	9.1	26.4	11.7	30.5	16.9	57.8	12.9	43.4
1 yıllık mortalite (%)	24.3	26.8	12.3	12.9	14.2	19.1	4.9	7.5	6.7	6.8
2 yıllık mortalite (%)	33.9	35.0	16.7	18	22.2	28.6	-	-	11.4	11.6
5 yıllık mortalite (%)	67.8	62.4	-	-	-	-	-	-	-	-

Baumgartner H, Walther T. Aortic stenosis. ESC CardioMed: Oxford University Press.

2.9.6. Tedavinin Kararlaştırılması ve Cerrahi Riskin Belirlenmesi

Hastaya SAVR veya TAVİ işlemlerinden hangisinin yapılacağına karar verirken perioperatif cerrahi risk değerlendirmesi oldukça önemli ve yönlendiricidir. Kapak cerrahisi yapılan hastalarda perioperatif mortalite riskinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere birçok çok değişkenli skorlama sistemi geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan iki skorlama, EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; www.euroscore.org/calc.html) ve STS (Society of Thoracic Surgeons; <http://209.220.160.181/STSWebRiskCalc261/>) skorudur. İkincisi kalp kapak hastalıklarına özgül olma avantajına sahiptir, fakat EuroSCORE'a göre kullanımı daha zordur. EuroSCORE I ile mortalitenin daha fazla hesaplandığı tespit edilmiştir. Bu yüzden çalışmalarda 1 yıllık mortalitede daha doğru sonuçlar veren EuroSCORE II geliştirilmiştir. 2017 ESC Kalp Kapak Hastalıkları Klavuzu'nda STS ve EuroSCORE II skorlarının birlikte kullanılmasının düşük ve yüksek riskli hastaların ayırımında daha iyi olduğu belirtilmiştir (103). Güvenilirliği onaylanmış bazı skorlama sistemleri, yaş, eşlik eden hastalıklar ve işlevsel kapasiteye göre hastanın beklenen yaşam süresini hesaplayabilmektedir. Ancak bu risk modelleri orta ve yüksek riskli hastalarda sonuçları tam doğrulukla hesaplayamamaktadır (104). Ayrıca sonuçlara ve hasta seçimine önemli etkisi olduğu bilinen kırılgeçirlik, porselen aorta, sağ ventrikül disfonksiyonu, göğüs bölgesine radyasyon maruziyeti ve ileri karaciğer hastalıkları gibi bazı risk faktörleri bu risk modellerinde bulunmamaktadır. Bu nedenle STS ve EuroSCORE ile birlikte TAVİ kararı verilirken 2014 ve 2017 ESC Kalp Kapak Hastalıkları Klavuzu'nda belirtildiği gibi hastanın klinik özellikleri, anatomik ve teknik özellikler ve AD ile birlikte girişimsel olarak düzeltilmesi gereken klinik durumların varlığına göre kalp takımı ile birlikte değerlendirme tedavi şeklinin daha doğru bir biçimde belirlenmesinde etkili olmaktadır (Tablo 2.10). Kalp takımı; kardiyoloji, kardiyovasküler cerrahi, ve gerekli durumlarda radyoloji, anestezi, nöroloji, ve geriatri gibi uzmanlardan oluşur (105). Risk modellerinden elde edilen perioperatif mortalite risk skoru ve kalp takımının değerlendirmesine göre hastalar aşağıda belirtilen risk kategorilerine ayrılabilirler:

- Düşük cerrahi riski olan hastalar
- Orta cerrahi riski olan hastalar

- Yüksek cerrahi riski olan hastalar
- Opere edilemeyecek hastalar

Tablo 2.10. Klinik ve anatomik özelliklere göre tedavi seçimi

Klinik Özellik	TAVİ	SAVR
STS/EuroSCORE II<%4 Logistic EuroSCORE<%10		+
STS/EuroSCORE II>%4 Logistic EuroSCORE>%10	+	
Skorlarla hesaplanmayan ciddi komorbidite varlığı	+	
Yaş<75		+
Yaş>75	+	
Daha önce kardiyak cerrahi öyküsü	+	
Frajilite	+	
Prosedür sonrası rehabilitasyonu engelleyecek mobilite kısıtlılığı	+	
Endokardit şüphesi		+
Anatomik ve Teknik Durumlar		
Transfemoral TAVİ için uygun girişim yolu varlığı	+	
TAVİ için uygun olmayan herhangi bir durum		+
Göğüs radyasyon sekeli	+	
Porselen aorta	+	
Çalışan koroner bypass varlığı	+	
Hasta protez kapak uyumsuzluğu beklentisi	+	
Ciddi göğüs deformitesi ve skolyoz	+	
Koroner ostium, aortik anulus mesafesinin kısa olması		+
Aortik anulus boyunun TAVİ için uygunsuz olması		+
Aortik kök morfolojisinin TAVİ için uygunsuz olması		+
Kapak morfolojisinin TAVİ için uygunsuz olması		+
Aort ve sol ventrikülde trombüs olması		+

Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., ... & Rosenhek, R. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*, 38(36), 2739-2791

2.10. Miyokardiyal Hasar

2.10.1. Miyokardiyal Hasar Tanımı

Kardiyak troponin I (cTnI) ve T (cTnT) miyokard hücrelerinin kontraktıl aparatının bileşenidirler ve çok büyük oranda kardiyak dokulara spesifiktirler (106). cTnI değerlerinin kardiyak dışı doku hasarlarında arttığı gösterilememiştir. cTnT seviyelerinin ise iskelet kası hasarlarında bir miktar yükselebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (107). Günümüzde cTnI ve cTnT değerlerinde yükselme miyokardiyal hasar tespitinde altın standart olarak kabul edilmektedir ve bu biyokimyasal belirteçlerin saptanmasında yüksek sensitif kitlerin kullanılması önerilmektedir (108). Kreatin kinaz MB izoformu da daha az spesifik ve sensitif olmasına rağmen miyokardiyal hasarın tespitinde kullanılan bir diğer biyokimyasal belirteçtir.

Miyokardiyal hasar; kandaki cTn seviyelerinin üst referans limitin (URL) 99 persentilinin üzerine çıkması olarak tanımlanır. Yeni tespit edilmiş dinamik olarak artıp azalan kan seviyeleri akut hasarı, kalıcı olarak yüksek kan seviyeleri ise kronik hasarı düşündürür (109).

Kanda artmış cTn seviyeleri miyokardiyal hücre hasarını gösterse de, hasara neden olan patofizyolojik mekanizmaları ayırt ettiremez ve normal kişilerde ön-yük artışına bağlı miyokardiyal gerilim veya fizyolojik stress gibi durumlarda da yükselebilir. Bu yapısal proteinlerin miyokard hücrelerinden salınmasını açıklayacak miyokard hücrelerinin normal döngüsü, apopitozis, cTn proteinlerinin hücre içi artıklarının salınması, artmış hücre duvarı geçirgenliği ve miyosit nekrozu gibi pek çok mekanizma ortaya atılmıştır (109).

Miyokardiyal hasar, miyokardiyal infarktüsün (MI) önkoşulu olsa da ikisi birbirinden farklı klinik durumlardır. MI tanısı için kanda artmış miyokardiyal hasar belirteçlerine ek olarak, miyokardiyal iskemiye gösteren durumların varlığı gereklidir. Bunlar;

- Miyokardiyal iskemi semptomları
- Yeni İskemik EKG değişiklikleri
- Patolojik Q dalgası oluşumu
- Kardiyak görüntülemelerde viabl miyokard dokusunda yeni gelişen kayıp veya iskemi ile uyumlu olabilecek yeni bölgesel duvar hareket kusuru
- Koroner trombüsün otopsi veya anjiografide tespiti

2.10.2. TAVİ Sonrası Miyokardiyal Hasar

TAVİ işlemi sonrası kardiyak biyomarkerlarda artış ve azalma ile tespit edilen miyokardiyal hasar sık görülen bir durumdur. Literatürde pekçok çalışmada miyokardiyal hasar gelişimi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (9).

TAVİ sonrası miyokardiyal hasar; işlemden sonraki 72 saat içinde alınan kan örneklerinde en az bir cTn değerinin $>15 \times \text{URL}$ veya en az bir CK-MB değerinin $>5 \times \text{URL}$ saptanması olarak tanımlanmıştır. Eğer kardiyak biyomarkerların işlem öncesi bazal değeri URL'nin 99 persentil üzerinde ise işlem sonrası en az bir örnekte bazal değere göre %50 artış ile beraber önceden belirtilen değerlerin üzerine çıkmış olması miyokardiyal hasar olarak tanımlanır (8).

Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) dökümanına göre TAVİ işlemi sonrası miyokardiyal hasarın belirlenmesi için 12, 24 ,48 ve 72. saatlerde kan örneği alınması önerilmektedir. İşlem sonrası 72. saatten sonra gelişen akut iskemik olaylar spontan miyokardiyal infarktüs olarak tanımlanır (8).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Bu çalışmada Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Temmuz 2011 ve Temmuz 2018 tarihleri arasında semptomatik ciddi kalsifik AD tanısı ile takip edilen ve komorbid nedenlerden dolayı SAVR için orta riskli, yüksek riskli veya inoperable kabul edilen ve TAVİ prosedürü uygulanan 474 hasta geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Başvuru sırasında akut dekompanse kalp yetmezliği bulunması
- 4 hafta öncesine kadar akut MI öyküsü bulunması
- İşlem sırasında gelişen major komplikasyon (VARC-2 dökümanına göre belirlenmiştir)
- İşlem sonrası 12-24 saat içinde herhangi bir kardiyak marker incelemesi için kan alınmasından önce exitus olan hastalar
- İşlem sonrası daha önceden belirlenen saatlerde (0 , 4 , 12 , 24 , 48) ve uygun şekilde kardiyak biyomarker ölçümü için kan alınmayan hastalar

olarak belirlendi.

Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan 188 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları, laboratuvar sonuçları ve diğer klinik bilgileri arşiv dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, demografik özellikleri, diyabet, hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, koroner arter bypass cerrahisi(CABG), inme, miyokard infarktüsü(MI) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) öyküsü, vücut kitle indeksi, anemi varlığı, eGFR düzeyi kaydedildi. Bazal ve işlem sonrası 1 hafta 1 ay ve 6 ay ekokardiyografi verileri incelendi. İşlem öncesi değerlendirme amaçlı rutin olarak çekilen BT anjiyografi raporları retrospektif olarak taranıp anulus alanı, anulus çevresi, RCA-anulus mesafesi, LMCA-anulus mesafesi, sinüs valsalva çapı, elipsite

indeksi kaydedildi. Verileri alınan hastaların EUROSCORE ve STS skorları web tabanlı sistemden hesaplandı. Koroner anjiyografi yapılmış olan hastaların koroner arter hastalığı varlığı belirlendi. Hasta dosyasından, çekilen EKG'lerden değerlendirmeler yapıldı. EKG'de ritim(sinüs, AF), PR mesafesi, dal bloğu varlığı, QRS genişliği, kalp hızı, ST-T değişiklikleri, yeni gelişen Q dalgaları ayrıntılı olarak değerlendirildi. Klinik sonlanım olarak işlem sonrası 72 saat içinde gelişen miyokardiyal hasar 30. gün mortalite, 1. yıl mortalite ve kontrol ekokardiyografik incelemede ejeksiyon fraksiyon değişimi incelendi. Laboratuvar parametreleri olarak rutin biyokimya, tam kan sayımı ve TAVİ işleminden sonra 4-12-24-48. saatlerde alınan troponin T ve kütle CK-MB değerleri değerlendirildi. Ekokardiyografik parametrelerden; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF) , sol atriyum çapı (LA), aortik anulus çapı, asendan aort çapı, aort kapak velosite ve gradyentleri, diğer valvuler darlık - yetersizlikleri ile pulmoner arter basıncı değerlendirildi.

3.2. Elektrokardiyografik veriler

Tüm hastaların dosyalarından TAVİ yapıldığı yatışı sırasında Nihon Kohden Cardiofax M 1350a cihazı ile çekilen EKG'ler işlem sonrası, 24. saat ve pacemaker takılan hastalarda pacemaker takılana kadar takip süresi 3. güne kadar olacak şekilde değerlendirmeye alınmıştır. Kurumumuzda rutin EKG'ler 0.15–100 Hz filtre aralığında, AC filtresi 60 Hz olarak, 25 mm/s süpürme hızında, 10 mm/mV amplitüde çekilmektedir. Dolayısıyla araştırmada değerlendirilen EKG'ler de bu teknik özellikleri taşımaktadır.

3.3. Laboratuvar Verileri

Hastalardan TAVİ işlemi öncesi ve sonrasında alınan tam kan ve rutin biyokimya parametreleri kaydedildi. TAVİ işleminden önce alınan bazal ve işlem sonrası 4. 12. 24. ve 48. saatlerde alınan serum örneklerinde troponin T değerleri Roche Elecsys Troponin T hs kitleri ile Cobas E 601 cihazında ölçüldü.

3.4. Ekokardiyografik veriler

Kliniğimizde ciddi AD için TAVİ işlemi uygulanan tüm hastalara işlem öncesi Philips iE33 ekokardiyografi sistem PHRULTIE33 ile değerlendirme yapılmaktadır. İzleyen kontrollerinde ekokardiyografik değerlendirme yapılan hastaların işlem sonrası 24.saat verileri değerlendirmeye alınmıştır. Hasta dosyalarından elde edilen ekokardiyografi raporları incelenmiştir. Ekokardiyografik parametreler arasından LVEF, aort kapak max/mean gradiyent, aortik anulus ve işlem öncesi AVA ve asendan aorta çapı ve işlem sonrası biyoprotez kapak mean gradiyent ve aort yetersizliği kaydedilip analiz edilmiştir. Bazal ekokardiyografi raporlarında modifiye Simpson yöntemi (MSY) ile yapılan EF ölçümün kaydedildiği hastalarda bu değer analizlere katılmıştır. MSY yapılmayan hastalar arasında kasılma bozukluğu global olan hastaların Teicholz yöntemi ile ölçülen LVEF'si değerlendirilmeye alınırken, bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastalarda global EF değerlendirilmiştir.

3.5. Çok kesitli bilgisayar tomografi verileri

256 kesitli Siemens Somatom Definition Flash bilgisayarlı tomografi cihazı ile TAVİ işlemine hazırlık amacıyla çekilen BT görüntüleri incelendi. Anulus, sinüs valsava ve sinotübüler junction çapları, elipsite indeksleri, alanları, çevreleri ile sağ ve sol koroner arter ostiumlarının aortik anulusa uzaklığı ölçüldü.

3.6. İşlem öncesi hazırlık

Transtorasik ekokardiyografi Doppler izlemleri ve 2D görüntüler parasternal uzun ve kısa aks, apikal 4-boşluk görüntülerden elde edildi. İnceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler bulunarak yapıldı. İşlem öncesi ekokardiyografi ile uygun görüntüler elde edilemeyen hastalara TEE yapıldı. İşlem öncesi kapak morfolojisi, aortik anulus, anulus-LMCA mesafesi, kalsifikasyon derecesi, periferik arterlerin uygunluğu ve ek patoloji olup olmadığı ÇKBT çekilerek değerlendirildi.

Kapak yetersizlikleri Doppler ekokardiyografi ile Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine uygun olarak 0,1,2,3,4 olarak derecelendirildi.

Aortik anulus ölçümü: TAVİ'ye başladığımız ilk dönemlerde aortik anulus ölçümü TEE ile yapılmaktaydı. Özellikle 110-120 derecelerde sol ventrikül çıkış yolu ile aort kökü paralel hizaya getirilerek anteriorda nonkoroner yaprakçık ve posteriora sağ koroner yaprakların tutundukları 'hingepoint' denilen noktalardan içten-içten ölçüm ile anulus çapı ölçümü yapıldı. Yoğun kalsifik kapaklar ve anulusun eliptik yapısı nedeniyle ekokardiyografik ölçümlerin kapak seçiminde yanıltıcı olabileceği bilinmektedir. Bu çalışmadaki hasta popülasyonunun %50'sinde TEE ile anulus görüntülemesi yapılmıştır. Başlangıç vakalarında TTE, TEE ve ÇKBT de anulus ölçümü birlikte değerlendirilirken, komorbiteleri olan bu hasta grubunda artan deneyim sonrasında rutin TEE uygulamasından vazgeçildi. Kliniğimiz hasta sayısı olarak Türkiye'nin en büyük serisine sahip olması ve artan deneyim sonucunda; hastaların görüntüleri Osirix DICOM Viewer programı ile ÇKBT görüntüleriyle aort kökünün koronal, sagittal ve aksiyal görüntüleri ile rekonstrüksiyon yapılarak daha doğru bir anulus ölçümü deneyimli operatörümüz tarafından yapılarak kapak boyuta karar verildi. Ölçümler sonucunda Edwards Sapien XT-SAPIEN 3 23mm, 26mm ve 29mm'lik kapaklardan veya LOTUS 23 mm, 25 mm, 27 mm kapaklardan hangisinin takılacağı ve bu kapağın ölçümlere göre gerekirse en fazla %10'u kadar daha açılmasını sağlayacak +1 cc ve +2 cc fazla şişirilmesi, ya da -1 cc eksik şişirilerek implante edilmesi planlandı. Bu bilgiler ışığında böbrek fonksiyonları uygun olan ve acil olmayan hastalarda ÇKBT eşliğinde aortik anulus ölçümüyle uygun kapak seçimi yapıldı.

Koroner arter hastalığı bakımından son 6 ayda koroner anjiosu olmayanlara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografide LAD, Cx, RCA'dan en az birinde >%50 darlık olan, koroner arter bypass greft (CABG) ve/veya perkütan koroner girişim (PCI) hikayesi olan hastalar koroner arter hastası olarak kabul edildi.

İşleme karar verildikten sonra multidisipliner yaklaşım gereği hasta işlem öncesi anestezi hekimi tarafından değerlendirilerek anestezi onayı alındıktan sonra işlem günü belirlendi. İşlemden önceki gün işlem yapılacak bölgenin temizliği yapıldı ve işlem saatine kadar 8 saat açlık olacak şekilde hastaların oral alımı

engellendi. İşlemden 30 dakika önce 2 gram sulbaktam-ampisilin ya da birinci kuşak sefalosporin intravenöz olarak uygulandı. Başka bir sebepten cerrahi profilaksiye uygun intravenöz antibiyotik uygulananlarda ek doz uygulama yapılmadı.

3.7. TAVİ prosedürü

Tüm hastalara transfemoral yolla Edwards Sapien XT, SAPIEN 3 veya LOTUS kapak tiplerinden biri yerleştirildi. İşlemlerin tamamı anestezi ekibinin gözetimi altında ve kalp damar cerrahisi haberdar edilerek hazırda acil operasyon için ameliyathane salonu ve ekibi hazırlandıktan sonra yapıldı. Hastalarda genel anestezi kullanılmamıştır. Derin sedasyon ve lokal anestezi ile işlem gerçekleştirilmiştir. Girişim yapılacak femoral artere perkütan girişim cihazı (Prostar ya da Proglide) yerleştirildi. Ardından karşı femoral arter ve venden ponksiyonlar yapıp 6F kılıflar yerleştirildi. Kontralateral femoral arterdeki kılıftan aort kökünü görüntülemek amacıyla 6F pig-tail kateteri, kontralateral femoral vendeki kılıf üzerinden sağ ventriküle hızlı pacing yapmak amacıyla geçici kalp pili (GKP) leadı yerleştirildi. Karşı femoral bölge anatomisi uygun olmayan hastalarda radial arter ve juguler ven kullanıldı. Bu işlemlerden sonra aktif pıhtılaşma süresi 250-300 sn olacak şekilde tüm hastalar heparinize edildi. Kapağın gönderileceği femoral arterdeki kılıf üzerinden hastaya göre seçimi değişmekle birlikte AL1, AL2, judkins R, MP gibi kateterler yardımıyla düz uçlu yumuşak 0.38 mm tel kullanılarak aort kapağından sol ventriküle geçildi. Ardından j uçlu uzun tel yardımıyla mevcut kateter ile pig-tail arasında değişim yapıldı. Sol ventriküle yerleştirilen 6F pig-tail üzerinden ventriküle zarar vermesin diye önceden şekil verilen stiff-wire (sert tel) sol ventriküle gönderildi. Pig-tail ve telin üzerindeki 6F kılıf çıkarıldıktan sonra TAVİ’de kullanılacak uygun kılıf sert tel üzerinden gönderildi. Eğer predilatasyon yapılması planlandı ise anulusa uygun boyuttaki balon sert tel üzerinden aortik anulus hizasına yerleştirildi. Sağ ventriküle yerleştirilen GKP yüksek hızda aktive edilip tansiyonun düştüğü görüldükten sonra balon hızla şişirildi. Balonun tamamen açıldı ve balon tamamen indirilene kadar GKP yüksek hızda devrede bırakıldı. Balon tamamen söndürüldükten sonra GKP devre dışı bırakıldı. Aortografilerle uygun pozisyona karar verildikten sonra hızlı pacing eşliğinde balon durmaksızın önce yavaş şişirilip kapağın pozisyonunu koruduğu görüldükten sonra balonun kalanı hızlı

ve tamamen şişirilip işlem öncesinde +1 cc, +2 cc veya -1 cc şekilde planlandığı gibi implantasyon gerçekleştirildi. GKP devre dışı bırakıldıktan sonra aortografi ile koroner arterler ve kapak fonksiyonları değerlendirildi. İşlem bittikten sonra perkütan kapama sistemi usulüne uygun olarak kapatıldı. Karşı femoral arterden girişim yapılan arteryel sistemin kontrol anjiyografisi yapıldı. Patolojik durum saptananlarda mevcut patolojiye yönelik tedavi prosedürü uygulandı. İşlemin sonunda GKP hastalarda emniyet amaçlı kasığa veya juguler venden takılanlar sol kola sabitlendi. Tamamen ventriküler arrest olanlarda ya da atriyoventriküler tam blok olup ritmin düzeleceği öngörülmeyen hastalarda aynı seansda KKP implante edildi. Kendi ritmi ile takip edilen hastalarda işlem sonrası 24. saatte GKP çıkarıldı. Trifasiküler blokta olan veya GKP kapatıldığında yüksek dereceli AV blok olan hastalarda 3 gün GKP takip sonrasında altta yatan ritm, kılavuzların önerisi ile KKP gerektiriyor ise hastalara KKP implantasyonu yapıldı.

İşlem bittikten sonra sedatize olan hastalar salondan çıkarılmadan anestezi ekibi tarafından antagonize edilerek uyandırıldı. Hemodinamilerinin stabil olduğu görüldükten sonra hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Yoğun bakım ünitesinde hastalara antiagregan yüklemesi ve sürekli monitarizasyon ile vital değerlerinin takibi yapıldı. İşlem sonrası ilk yarım saat içerisinde EKG'leri çekildi. İlk gün takiplerinde hastalara 6 saat ara ile EKG çekildi. Hastalara işlem öncesi ve işlem sonrası erken dönemde AV blok riskini arttırmaması için hız kırıcı tedavisi verilmedi.

3.8. İstatistiksel analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal

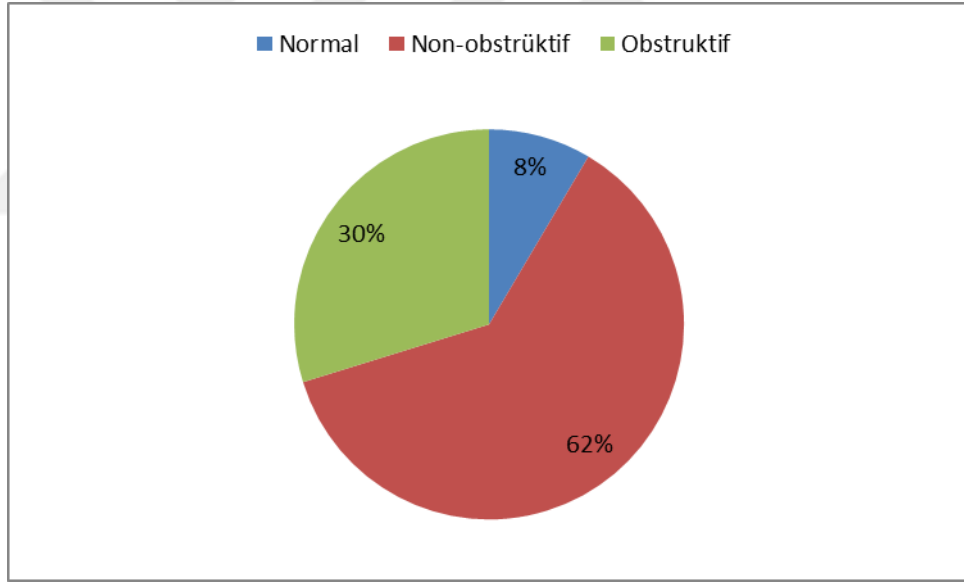
dağıldığı saptanmıştır. Normal dağılıma uyan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent Samples T testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Pearson ki-kare testi, Fisher Ki-kare testi ve Continuity Correction ki-kare testi kullanılmıştır.

Tek değişkenli (univariate) logistik regresyon analizi ile miyokardiyal hasar varlığı üzerine etkisi olabilecek faktörler incelenmiştir. Önceki karşılaştırma analizlerinde belirlenen ve istatistiksel anlamlı olan bağımsız etkenler tek değişkenli (univariate) logistik regresyon analizi değerlendirildikten sonra miyokardiyal hasar varlığı üzerine anlamlı($p<0,05$) etkisi olduğu tespit edilen faktörler çok değişkenli (multivariate) logistik regresyon analizi ile kurulan modellere dahil edilmiştir. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri

Çalışmamız için 188 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların ortalama yaşı 77.69 ± 7.70 olarak saptandı. Hastaların 92'si erkek (%49), 96'sı kadın (%51) cinsiyetteydi. Hastaların ortalama vücut kitle endeksi $27.98 \pm 7.09 \text{ kg/m}^2$ olarak saptandı. Ortalama STS skoru 6.98 ± 3.91 , ortalama EuroScore I 22.07 ± 14.40 olarak hesaplandı. Hastalar eşlik eden koroner arter hastalığı varlığına göre normal, non-obstrüktif (major epikardiyal arterlerde $< \%50$ darlık) ve obstrüktif (major epikardiyal arterlerde $> \%50$ darlık) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. KAH varlığına göre grupların dağılımı Şekil 4.1 de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların eşlik eden Koroner Arter Hastalığı varlığına göre dağılımı

Hastaların 51'inde (%27.1) daha önceden geçirilmiş koroner arter bypass operasyonu öyküsü mevcut olup 31'inde (%16.5) perkütan koroner girişim öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların bazal GFR değeri $64.02 \pm 19.72 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olarak hesaplandı. Hastaların bazal demografik özellikleri ile ilgili veriler tablo 4.1 de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların bazal karakteristik özellikleri

	N	%
Yaş	77.69±7.70	
Cinsiyet E/K	92/96	
VKİ (kg/m ²)	27.98±7.09	
STS	6.98±3.91	
EuroScore	22.07±14.40	
KAH		
Normal	16	8.5
Non-obstruktif	116	61.7
Obstruktif	56	29.8
CABG öyküsü	51	27.1
NYHA		
2	12	6.4
3	132	70.2
4	44	23.4
PCI öyküsü	31	16.5
Eski Kapak cer.	10	5.3
MI öyküsü	58	30.9
SVO öyküsü	13	6.9
PAH öyküsü	67	35.6
KOAH Öyküsü		
Yok	134	71.3
Hafif	36	19.1
Ciddi	18	9.6
DM öyküsü	64	34.0
HT öyküsü	173	92.0
HL öyküsü	68	36.2
AF öyküsü	54	28.7
KBH varlığı	41	21.8
Bazal GFR (ml/dk/1.73m ²)	64.02±19.72	
Bazal anemi varlığı	37	19.7

Hastalara işlem öncesi yapılan ekokardiyografik değerlendirmede 39 hastada (%20.7) çok ciddi AD saptanırken, 17 hastada (%9) düşük akım-düşük gradiyentli AD, dört hastada (%2.1) ise paradoksal düşük akım-düşük gradiyentli AD saptandı. Hastaların ortalama sol ventrikül kitlesi 263.51±65.50 gr olarak ölçüldü. Aortik kapağın bazal ortalama mean gradiyent değeri 50.82±15.78 mmHg, ortalama bazal aortik kapak alanı 0.69±0.17 cm² olarak ölçüldü. Hastaların 79'unda (%48.8)

pulmoner hipertansiyon saptandı ve bazal pulmoner arter ortalama basıncı 46.02 ± 15.47 olarak ölçüldü. Hastaların bazal ejeksiyon fraksiyon değerleri ortalama olarak $\% 52.35 \pm 13.46$ saptanırken, 1 ay, 6 ay ve 1 yıllık takiplerde ortalama ejeksiyon fraksiyonu değerleri sırası ile $\%53.17 \pm 12.07$, $\%53.62 \pm 11.57$ ve $\%54.40 \pm 10.39$ olarak ölçüldü. Biyoprotez aort kapakta 1 yıllık takipte ölçülen ortalama mean gradiyent 11.67 ± 4.32 mmHg olarak saptandı. Hastaların bazal ve takip ekokardiyografik özellikleri Tablo 4.2’de sunulmuştur.



Tablo 4.2. Hastaların bazal ve takip ekokardiyografik özellikleri

	N	%
Çok ciddi AD	39	20.7
Düşük akım-düşük gradientli AD	17	9.0
Paradoksal düşük akım-düşük gradientli AD	4	2.1
Sol ventrikül kitlesi (gr)	263.51±65.50	
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	149.11±37.89	
Bazal mean gradient (mmHg)	50.82±15.78	
Bazal AVA (cm ²)	0.69±0.17	
Bazal sPAB (mmHg)	46.02±15.47	
PHT	79	48.8
Bazal My		
Eser	59	31.4
1	70	37.2
2	45	23.9
3	13	6.9
4	1	0.5
Bazal ay		
Eser	45	23.9
1	87	46.3
2	30	16.0
3	5	2.7
4	5	2.7
Yok	16	8.5
Bazal EF (%)	52.35±13.46	
EF 1. Ay (%)	53.17±12.07	
EF 6. Ay (%)	53.62±11.57	
EF 1. Yıl (%)	54.40±10.39	
Delta EF (1 yıl-bazal)	0.03±0.15(0,00)	
Mean Gradiyent 1. Yıl (mmHg)	11.67±4.32	

Hastalara TAVİ işlemi öncesi yapılan BT anjiyografik incelemede aortik anulus ile sol ana koroner arter (LMCA) ostiumu arası mesafe ortalama 13.48±1.68

mm olarak saptandı. Aortik anulus ile sağ koroner arter (RCA) ostiumu arası mesafe ortalama 14.01 ± 2.13 mm olarak saptandı. Hastaların BT anjiyografik incelemelerinde ölçülen aortik anulus, sinüs valsalva, sinotübüler bileşke yapılarının çap, çevre, alan ve elipsite indeksi verileri tablo 4.3’de sunulmuştur.

Tablo 4.3 Hastaların BT anjiyografi ile elde edilen aortik kök ölçüm değerleri

	Ort. \pm SD	Min.	Max.
Aortik anulus çapı (Büyük çap) (mm)	25.70 \pm 3.77	22	29
Aortik anulus çapı (Küçük çap) (mm)	21.80 \pm 2.27	16	28
Aortik anulus elipsite indeksi	1.26 \pm 0.11	1	1.59
Aortik anulus çevresi (mm)	77.13 \pm 6.41	61.23	94.20
Sinüs valsalva çapı (Küçük çap) (mm)	28.76 \pm 3.83	20	48
Sinüs valsalva çapı (Büyük çap) (mm)	30.54 \pm 3.57	21	43
Sinüs valsalva elipsite indeksi	1.06 \pm 0.06	1	1.59
Sinüs valsalva alanı (mm ²)	783.42 \pm 190.16	362.67	1485.22
Sinüs valsalva çevresi (mm)	98.60 \pm 11.54	67.51	136.59
Sino-tübüler bileşke elipsite indeksi	1.04 \pm 0.04	1	1.35
Sino-tübüler bileşke alanı (mm ²)	683.86 \pm 189.44	379.94	1846.32
Sino-tübüler bileşke çevresi (mm)	91.56 \pm 11.83	69.08	152.29
Aortik anulus-RCA ostium mesafesi (mm)	14.01 \pm 2.13	8	25
Aortik anulus-LMCA ostium mesafesi (mm)	13.48 \pm 1.68	8	18

TAVİ işlemi sırasında hastaların 124'üne (%66) predilatasyon işlemi uygulanırken sadece bir hastaya (%0.5) postdilatasyon işlemi uygulandı. 129 hastaya (%68.6) Edwards SAPIEN XT kapak, 19 hastaya (%10.1) LOTUS, 40 (%21.3) hastaya SAPIEN 3 kapak implantasyonu yapıldı. Hastalardan 4'ünde (%2.1) önceden aort konumunda biyoprotez kapak mevcuttu ve valv-in-valv TAVİ işlemi uygulandı. Hastaların prosedürel özellikleri tablo 4.2'de sunulmuştur.

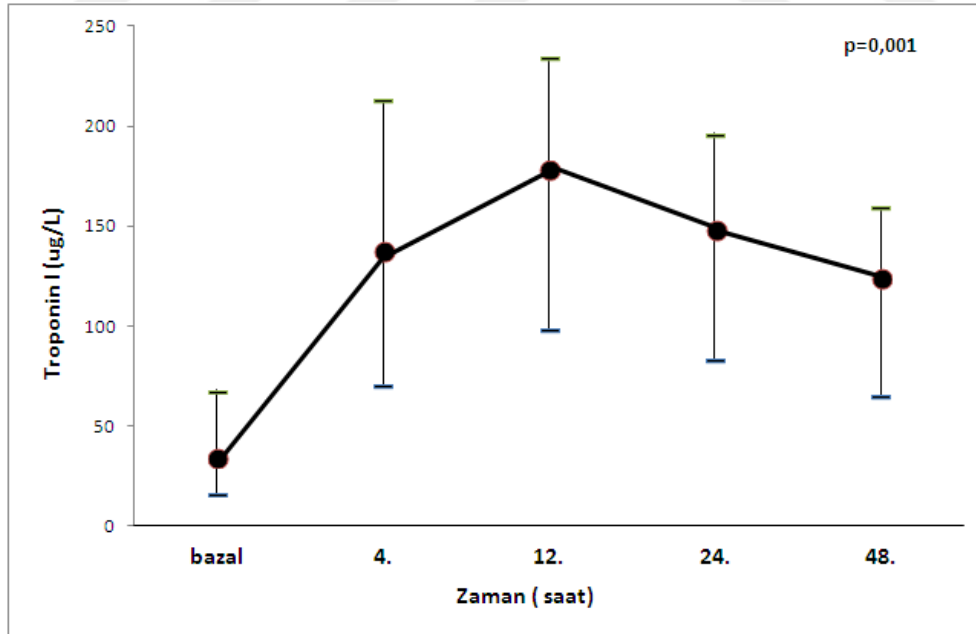
Tablo 4.4 Hastaların prosedürel özellikleri

	N	%
Postdilatasyon varlığı	1	0.5
Predilatasyon varlığı	124	66.0
Kapak Tipi		
Edwards Sapien XT	129	68.6
Lotus	19	10.1
Sapien 3	40	21.3
Kapak boyutu		
Edwards SAPIEN XT/SAPIEN 3		
23	55	32.5
26	81	47.9
29	33	19.5
Lotus		
23	8	42.1
25	8	42.1
27	3	15.8
Valv-in-Valv	4	2.1

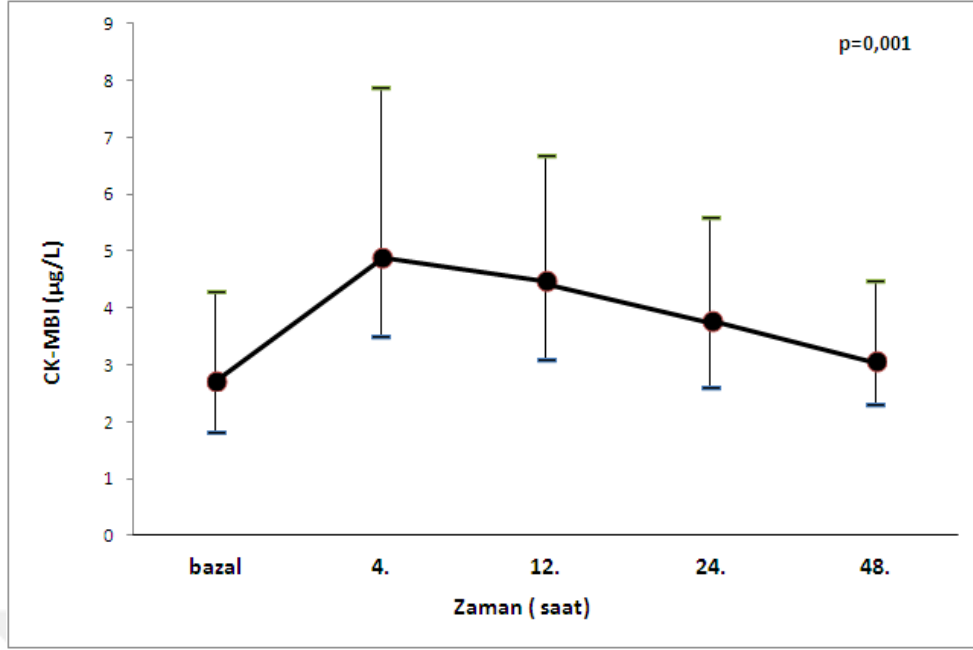
Hastaların bazal, 4, 12, 24 ve 48. saatlerde alınan HsTnT ve Kütle CK-MB değerleri tablo 4.5'de sunulmuştur. HsTnT ve Kütle CK-MB değerlerinin zamana göre değişim grafikleri şekil 4.2 ve şekil 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Bazal ve işlem sonrası HsTnT ve Kütle CK-MB değerleri

	Ort.±SD	Medyan	Min.	Max.
Troponin T				
Bazal	61.38±85.79	34.90	3.40	711.0
Saat 4	175.79±168.67	137.9	18.40	1295.00
Saat 12	217.29±204.11	178.40	36.40	1543.70
Saat 24	190.93±188.97	148.90	39.10	1556.00
Saat 48	159.49±221.86	124.40	15.80	2654.00
MB				
Bazal	3.49±2.88	2.75	0.50	21.00
Saat 4	7.24±593	4.90	1.10	31.20
Saat 12	6.08±4.82	4.50	1.20	29.05
Saat 24	5.00±3.74	3.80	1.11	24.70
Saat 48	4.13±3.31	3.10	0.90	23.10



Şekil 4.2. Troponin T değerlerinin zamana bağlı değişimi



Şekil 4.3. Kütle CK-MB değerlerinin zamana bağlı değişimi

HsTnT'deki artışa göre 74 hastada (%39.4) miyokardiyal hasar saptanırken kütle CK-MB artışına göre 29 hastada (%15.4) miyokardiyal hasar tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. HsTnT ve Kütle CK-MB değerlerindeki artışa göre miyokardiyal hasar sınıflandırılması

	N	%
HsTnT artışına göre miyokardiyal hasar		
Var	74	39.4
Yok	114	60.6
CK-MB artışına göre miyokardiyal hasar		
Var	29	15.4
Yok	159	84.6

TAVİ işlemi sonrası takiplerde 27 hastaya (%14.3) kalıcı pacemaker implantasyonu yapıldı. İki hastada (%1.1) hastane içi mortalite saptandı. 1. ay takiplerinde 7 hastada (%3.8), 6. ay takiplerinde 7 hastada (%3.9), 1. yıl takiplerinde 13

hastada (%7.6) mortalite saptandı. 1 yıllık kümülatif mortalite 28 (%14.8) olarak saptandı. İşlemden sonra taburculuğa kadar geçen süre ortalama 5.31 ± 3.40 gün olarak saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların klinik takip verileri

	N	%
Pacemaker implantasyonu		
Var	27	14.3
Yok	161	85.7
Mortalite (Hst. içi)		
Yaşıyor	186	98.9
Ex	2	1.1
Mortalite 1. Ay		
Yaşıyor	179	96.2
Ex	7	3.8
Mortalite 6. Ay		
Yaşıyor	172	96.1
Ex	7	3.9
Mortalite 1. Yıl		
Yaşıyor	159	92.4
Ex	13	7.6
Kümülatif mortalite		
Yaşıyor	160	85.1
Ex	28	14.9
Taburculuk süresi (Gün)	5.31 ± 3.40	

4.2. HsTnT Artışı ile Tanımlanan Miyokardiyal Hasar Gelişimi ile İlişkili Veriler

Hastaların bazal karakteristik özellikleri ile TAVİ işlemi sonrası HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar arasındaki ilişki tablo 4.8'de sunulmuştur. İleri yaş ile birlikte HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Miyokardiyal hasar saptanan grupta ortalama yaş 79.50 ± 8.03 iken, miyokardiyal hasar olmayan grupta ortalama yaş 76.51 ± 7.28 olarak saptanmıştır ($p=0.009$). Ek olarak bazal GFR değerleri ile HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Miyokardiyal hasar saptanan grupta ortalama GFR 60.39 ± 20.13 ml/dk/1.73m² iken, miyokardiyal hasar olmayan grupta ortalama GFR 66.38 ± 19.17 ml/dk/1.73m² olarak saptanmıştır ($p=0.042$).

Tablo 4.8. Bazal demografik özellikler ile HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi

	VAR (N=74)		YOK(N=114)		P
	N	%	N	%	
Yaş	79.50±8.03		76.51±7.28		0.009
Cinsiyet E/K	28/46		64/50		0.13
VKİ (kg/m ²)	27.19±5.88		28.49±7.77		0.223
STS	7.10±3.67		6.91±4.07		0.742
EuroScore	21.92±13.87		22.18±14.79		0.905
KAH					0.469
Normal	8	10.8	8	7.0	
Non-obstruktif	47	63.5	69	60.5	
Obstruktif	19	25.7	37	32.5	
CABG öyküsü	18	24.3	33	28.9	0.486
NYHA					0.417
2	6	8.1	6	5.3	
3	48	64.9	84	73.7	
4	20	27.0	24	21.1	
PCI öyküsü	15	20.3	16	14.0	0.260
Eski Kapak cer.	1	1.4	9	7.9	0.46
MI öyküsü	25	33.8	33	28.9	0.483
SVO öyküsü	5	6.8	8	7.0	0.945
PAH öyküsü	28	37.8	39	34.2	0.612
KOAH Öyküsü					0.557
Yok	50	67.6	84	73.7	
Hafif	17	23.0	19	16.7	
Ciddi	7	9.5	11	9.6	
DM öyküsü	26	35.1	38	33.3	0.799
HT öyküsü	68	91.9	105	92.1	0.958
HL öyküsü	24	32.4	44	38.6	0.390
AF öyküsü	21	28.4	33	28.9	0.933
KBH varlığı	18	24.3	23	20.2	0.501
Bazal GFR (ml/dk/1.73m ²)	60.39±20.13		66.38±19.17		0.042
Bazal anemi varlığı	17	23.0	20	17.5	0.360

Hastaların bazal ekokardiyografik verileri ile HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi tablo 4.9’da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Bazal ekokardiyografik veriler ile HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi

	VAR (N=74)	YOK(N=114)	P
	N (%)	N (%)	
Çok ciddi AD	15(%20.3)	24(%21.1)	0.897
Düşük akım-düşük gradientli AD	5(%6.8)	12(%10.5)	0.379
Paradoksal Düşük akım-düşük gradientli AD	2(%2.7)	2 (%1.7)	0.662
Sol ventrikül kitlesi (gr)	248.38±65.83	273.50±63.62	0.110
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	143.71±40.89	152.93±39.18	0.124
Bazal mean gradient (mmHg)	51.32±15.81	50.50±15.83	0.728
Bazal AVA (cm ²)	0.69±0.18	0.69±0.17	0.894
Bazal sPAB (mmHg)	48.17±16.39	44.58±14.72	0.148
PHT	33(%50.8)	46(%47.4)	0.676
Bazal My Eser			0.506
1	21(%28.4)	38(%33.3)	
2	27(%36.5)	43(%37.7)	
3	21(%28.4)	24(%21.1)	
4	4(%5.4)	9(%7.9)	
Bazal ay Eser			0.934
1	17(%23.0)	28(%24.6)	
2	37(%50.0)	50(%43.9)	
3	11(%14.9)	19(%16.7)	
4	1(%1.4)	4(%3.5)	
Yok	2(%2.7)	3(%2.6)	
	6(%8.1)	10(%8.8)	

Hastaların TAVİ işlemleri öncesi çekilen BT anjiyografi tetkiklerinde incelenen aortik kök ölçümleri ile işlem sonrası HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi tablo 4.10'da sunulmuştur. Aortik anulus ile LMCA ve RCA ostiumları arasındaki mesafe kısaltıldıkça HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar gelişim oranının istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Aortik anulus ile RCA ostiumu arasındaki mesafe miyokardiyal hasar gelişen grupta ortalama 13.61 ± 1.98 mm ölçülürken, miyokardiyal hasar gelişmeyen grupta 14.26 ± 2.19 mm ölçülmüştür ($p=0.039$). Aortik anulus ile LMCA ostiumu arasındaki mesafe miyokardiyal hasar gelişen grupta ortalama 13.03 ± 1.47 mm ölçülürken, miyokardiyal hasar gelişmeyen grupta 13.79 ± 1.74 mm ölçülmüştür ($p=0.002$).

Tablo 4.10. Aortik kök ölçümleri ile işlem sonrası HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi

	VAR (N=74)	YOK(N=114)	p
	Ort.±SD	Ort.±SD	
Aortik anulus çapı (Büyük çap) (mm)	24.67±3.42	24.44±3.22	0.202
Aortik anulus çapı (Küçük çap) (mm)	21.61±2.37	21.92±2.20	0.356
Aortik anulus elipsite indeksi	1.26±0.10	1.26±0.12	0.660
Aortik anulus çevresi (mm)	76.31±6.81	77.66±6.11	0.161
Sinüs valsalva çapı (Küçük çap) (mm)	28.49±3.23	28.94±4.17	0.430
Sinüs valsalva çapı (Büyük çap) (mm)	30.49±2.96	30.58±3.93	0.863
Sinüs valsalva elipsite indeksi	1.05±0.05	1.06±0.07	0.095
Sinüs valsalva alanı (mm ²)	772.61±164.00	790.43±205.77	0.532
Sinüs valsalva çevresi (mm)	98.04±10.21	98.96±12.36	0.593
Sino-tübüler bileşke elipsite indeksi	1.04±0.04	1.04±0.04	0.960
Sino-tübüler bileşke alanı (mm ²)	668.17±148.48	694.04±211.85	0.362
Sino-tübüler bileşke çevresi (mm)	91.10±9.96	92.51±12.92	0.428
Aortik anulus-RCA ostium mesafesi (mm)	13.61±1.98	14.26±2.19	0.039
Aortik anulus-LMCA ostium mesafesi (mm)	13.03±1.47	13.79±1.74	0.002

Hastaların prosedürel özellikleri ile işlem sonrası HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi tablo 4.11’de sunulmuştur. LOTUS kapak implantasyonu yapılan hastalarda işlem sonrası HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar oranı SAPIEN XT ve SAPIEN 3

kapak implantasyonu yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (p=0.001). Valv-in-valv TAVİ işlemi yapılan dört hastanın hiçbirinde miyokardiyal hasar gelişmemiştir.

Tablo 4.11. Prosedürel özellikleri ile işlem sonrası HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi

	VAR (N=74)		YOK(N=114)		P
	N	%	N	%	
Postdilasyon varlığı	0	0.0	1	0.9	0.606
Predilasyon varlığı	54	73.0	70	61.4	0.102
Kapak Tipi					0.001
Edwards Sapien					
XT	46	62.2	83	72.8	
LOTUS	16	21.6	3	2.6	
Sapien 3	12	16.2	28	24.6	
Kapak boyutu					
Edwards SAPIEN					
XT/SAPIEN 3					
23	18	31.0	37	33.3	0.939
26	28	48.3	53	47.7	
29	12	20.7	21	18.9	
LOTUS					
23	6	37.5	2	66.7	0.566
25	7	43.8	1	33.3	
27	3	18.8	0	0.0	
Valv-in-Valv	0	0.0	4	3.5	0.132

HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar gelişimi üzerine etkili olan değişkenler multivairate lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde: yaştaki 1 yıllık artışın miyokardiyal hasar gelişim riskini %5.4 oranında arttırdığı, implante edilen kapak tipinin LOTUS olmasının miyokardiyal

hasar gelişim riskini 10.207 kat arttırdığı, aortik anulus-RCA mesafesindeki 1 mm'lik azalmanın miyokardiyal hasar gelişim riskini % 14.7 oranında arttırdığı, aortik anulus-LMCA mesafesindeki 1 mm'lik azalmanın miyokardiyal hasar gelişim riskini %24.3 oranında arttırdığı, bazal GFR'deki 1 birimlik azalmanın miyokardiyal hasar gelişim riskini %1.5 oranında arttırdığı ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar gelişimi üzerine etkili olan değişkenlerin multivairate lojistik regresyon analizi

	OR	% 95 GS	P
Yaş	1.054	1.013-1.098	0.010
Kapak tipi (LOTUS)	10.207	2.861-36.463	0.001
Aortik anulus-RCA uzaklığı (mm)	0.853	0.731-0.995	0.043
Aortik anulus-LMCA uzaklığı (mm)	0.747	0.616-0.906	0.003
Bazal GFR (ml/dk/1.73m ²)	0.985	0.970-1.000	0.044

TAVİ işlemi sonrası HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasarın klinik sonlanım noktaları ile olan ilişkisi tablo 4.13'de sunulmuştur. Miyokardiyal hasar gelişen hastalarda işlem sonrası kalıcı pacemaker ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır. HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar gelişen 74 hastanın 16'sına (%21.6) kalıcı pacemaker implantasyonu yapılırken, miyokardiyal hasar gelişmeyen 114 hastanın 11'ine (%9.6) kalıcı pacemaker implantasyonu yapılmıştır (p=0.043). HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasarın istatistiksel olarak anlamlı biçimde işlem sonrası taburculuk sürelerini uzattığı saptanmıştır. Miyokardiyal hasar gelişen grupta taburculuk süresi ortalama 6.31±4.12 gün iken, miyokardiyal hasar gelişmeyen grupta taburculuk süresi ortalama 4.69±2.70 gün olarak saptanmıştır (p=0.001).

Tablo 4.13. HsTnT değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasarın klinik sonuçları ile olan ilişkisi

	VAR (N=74)	YOK(N=114)	P
	N(%)	N (%)	
Pacemaker implantasyonu			0.043
Var	16(%21.6)	11(%9.6)	
Yok	58(%78.4)	103(%90.4)	
Mortalite (Hst. içi)			0.154
Yaşıyor	72(%97.3)	114(%100.0)	
Ex	2(%2.7)	0(%0.0)	
Mortalite 1. Ay			0.554
Yaşıyor	69(%95.8)	110(%96.5)	
Ex	3(%4.2)	4(%3.5)	
Mortalite 6. Ay			0.550
Yaşıyor	66(%95.7)	106(%96.4)	
Ex	3(%4.3)	4(%3.6)	
Mortalite 1. Yıl			0.065
Yaşıyor	64(%97.0)	95(%89.6)	
Ex	2(%3.0)	11(%10.4)	
Kümülatif mortalite			0.418
Yaşıyor	64(%86.5)	96(%84.2)	
Ex	10(%13.5)	18(%15.8)	
Delta EF	0.042±0.21(0.00)	0.02±0.09(0.00)	0.483
Taburculuk süresi (gün)	6.31±4.12	4.69±2.70	0.001

4.3. Kütle CK-MB Artışı ile Tanımlanan Miyokardiyal Hasar ile İlişkili Veriler

Hastaların bazal karakteristik özellikleri ile TAVİ işlemi sonrası kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar arasındaki ilişki tablo 4.14'de sunulmuştur. Yaş ile birlikte kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış

ile tanımlanan miyokardiyal hasar arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Miyokardiyal hasar saptanan grupta ortalama yaş 80.55 ± 6.99 iken, miyokardiyal hasar olmayan grupta ortalama yaş 77.16 ± 7.73 olarak saptanmıştır ($p=0.029$).

Tablo 4.14. Hastaların bazal karakteristik özellikleri ile TAVİ işlemi sonrası kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar arasındaki ilişki

	VAR (N=29)		YOK(N=159)		P
	N	%	N	%	
Yaş	80.55±6.99		77.16±7.73		0.029
Cinsiyet E/K	10/19		82/77		0.090
VKİ (kg/m ²)	28.12±6.67		27.95±7.19		0.901
STS	7.07±3.44		6.97±3.99		0.894
EuroScore	20.44±14.42		22.38±14.42		0.506
KAH					
Normal	3	10.3	13	8.2	0.501
Non-obstruktif	20	69.0	96	6.4	
Obstruktif	6	20.7	50	31.4	
CABG öyküsü	8	27.6	43	27.0	0.952
NYHA					
2	1	3.4	11	6.9	0.122
3	17	58.6	115	72.3	
4	11	37.9	33	20.8	
PCI öyküsü	4	13.8	27	17.0	0.679
Eski Kapak cer.	0	0.0	10	6.3	0.165
MI öyküsü	9	31.0	49	30.6	0.981
SVO öyküsü	4	13.8	9	5.7	0.120
PAH öyküsü	10	34.5	57	35.8	0.888
KOAH Öyküsü					
Yok	21	72.4	113	71.1	0.407
Hafif	7	24.1	29	18.2	
Ciddi	1	3.4	17	10.7	
DM öyküsü	10	34.5	54	34.0	0.957
HT öyküsü	27	93.1	146	91.8	0.815
HL öyküsü	9	31.0	59	37.1	0.531
AF öyküsü	7	24.1	47	29.6	0.553
KBH varlığı	8	27.6	33	20.6	0.413
Bazal GFR (ml/dk/1.73m ²)	63.34±19.76		64.15±19.77		0.841
Bazal anemi varlığı	5	17.2	32	20.1	0.719

Hastaların bazal ekokardiyografik verileri ile kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi tablo 4.15’de sunulmuştur

Tablo 4.15. Hastaların bazal ekokardiyografik verileri ile kütle CK-MB değerlerinde saptanan artışa bağlı miyokardiyal hasar ilişkisi

	VAR (N=29)	YOK(N=159)	p
	N (%)	N (%)	
Çok ciddi AD	6(%20.7)	33(%20.8)	0.994
Düşük akım-düşük gradientli AD	2(%6.9)	15(%9.4)	0.494
Paradoksal Düşük akım-düşük gradientli AD	2	2	0.391
Sol ventrikül kitlesi (gr)	228.25±53.99	270.02±65.51	0.001
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	141.82±35.20	152.49±40.12	0.110
Bazal mean gradient (mmHg)	52.59±18.64	50.50±15.26	0.515
Bazal AVA (cm ²)	0.67±0.19	0.69±0.17	0.554
Bazal sPAB (mmHg)	46.96±16.94	45.84±15.23	0.736
PHT	13(%50.0)	66(%48.5)	0.891
Bazal My Eser	11(%37.9)	48(%30.2)	0.858
1	10(%34.5)	60(%37.7)	
2	7(24.1)	38(%23.9)	
3	1(3.4)	12(%7.5)	
4	0(%0.0)	1(%0.6)	
Bazal ay Eser	7(%24,1)	38(%23.9)	0.783
1	13(%44.8)	74(%46.5)	
2	6(%20.7)	24(%15.1)	
3	0(%0.0)	5(%3.1)	
4	0(%0.0)	5(%3.1)	
Yok	3(%10.3)	13(%8.2)	

Hastaların TAVİ işlemi öncesi çekilen BT anjiyografi tetkiklerinde incelenen aortik kök ölçümleri ile işlem sonrası kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi tablo 4.16’da sunulmuştur

Tablo 4.16. Aortik kök ölçümleri ile işlem sonrası kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi

	VAR (N=29)	YOK(N=159)	p
	Ort.±SD	Ort.±SD	
Aortik anulus çapı (Büyük çap) (mm)	438.03±68.79	475.89±79.25	0.117
Aortik anulus çapı (Küçük çap) (mm)	21.17±2.17	21.91±2.27	0.106
Aortik anulus elipsite indeksi	1.25±0.10	126±01.11	0.463
Aortik anulus çevresi (mm)	76.31±6.81	77.66±6.11	0.114
Sinüs valsalva çapı (Küçük çap) (mm)	24.44±5.72	27.62±6.43	0.187
Sinüs valsalva çapı (Büyük çap) (mm)	27.90±2.64	28.92±3.99	0.181
Sinüs valsalva elipsite indeksi	29.72±2.96	30.69±3.66	0.057
Sinüs valsalva alanı (mm ²)	725.23±147.47	794.03±195.47	0.073
Sinüs valsalva çevresi (mm)	95.01±9.50	99.26±11.78	0.068
Sino-tübüler bileşke elipsite indeksi	1.04±0.05	1.04±0.04	0.569
Sino-tübüler bileşke alanı (mm ²)	640.45±114.64	691.78±199.33	0.180
Sino-tübüler bileşke çevresi (mm)	89.38±7.99	92.42±12.37	0.204
Aortik anulus-RCA ostium mesafesi (mm)	13.62±1.52	14.08±2.22	0.292
Aortik anulus-LMCA ostium mesafesi (mm)	13.10±1.42	13.56±1.72	0.179

Hastaların prosedürel özellikleri ile işlem sonrası kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi tablo 4.17’de sunulmuştur. LOTUS kapak implantasyonu yapılan hastalarda işlem sonrası kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar oranı SAPIEN XT ve

SAPIEN 3 kapak implantasyonu yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (p=0.001). Valv-in-valv TAVİ işlemi yapılan dört hastanın hiçbirinde miyokardiyal hasar gelişmemiştir.

Tablo 4.17. Prosedürel özellikleri ile işlem sonrası Kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar ilişkisi

	VAR (N=29)		YOK(N=159)		P
	N	%	N	%	
Postdilasyon varlığı	0	00	1	0.5	0.846
Predilasyon varlığı	23	79.3	101	63.5	0.099
Kapak Tipi					0.001
Edwards Sapien XT	16	55.2	113	71.1	
Lotus	10	34.5	9	5.7	
Sapien 3	3	10.3	37	23.3	
Kapak boyutu					
Edwards SAPIEN XT/SAPIEN 3					0.081
23	10	52.6	45	30.0	
26	8	42.1	73	48.7	
29	1	5.3	32	21.3	
Lotus					0.526
23	3	30.0	5	55.6	
25	5	50.0	3	33.3	
27	2	20.0	1	11.1	
Valv-inValv	0	0.0	4	2.5	0.509

Kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar gelişimi üzerine etkili olan değişkenler multivairate lojistik regresyon analizi ile

incelendiğinde: yaştaki 1 yıllık artışın miyokardiyal hasar riskini %6.2 oranında, kapak tipinin LOTUS olmasının ise miyokardiyal hasar gelişim riskini 8.772 kat arttırdığı ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.18)

Tablo 4.18. Kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar gelişimi üzerine etkili olan değişkenlerin multivairate lojistik regresyon analizi

	OR	% 95 GS	P
Yaş	1.062	1.005-1.23	0.031
Kapak tipi (lotus)	8.772	3.166-24.307	0.001

TAVİ işlemi sonrası kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasarın klinik sonlanım noktaları ile olan ilişkisi tablo 4.19’da sunulmuştur. Miyokardiyal hasar gelişen hastalarda işlem sonrası kalıcı pacemaker ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır. Kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tespit edilen miyokardiyal hasar gelişen 29 hastanın 9’una (%31) kalıcı pacemaker implantasyonu yapılırken, miyokardiyal hasar gelişmeyen 159 hastanın 18’ine (%11.3) kalıcı pacemaker implantasyonu yapılmıştır (p=0.015). Kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasarın istatistiksel olarak anlamlı biçimde işlem sonrası taburculuk sürelerini uzattığı saptanmıştır. Miyokardiyal hasar gelişen grupta taburculuk süresi ortalama 7.85±4.05 gün iken , miyokardiyal hasar gelişmeyen grupta taburculuk süresi ortalama 4.89±3.09 gün olarak saptanmıştır (p=0.001).

Tablo 4.19. Kütle CK-MB değerlerinde saptanan artış ile tanımlanan miyokardiyal hasarın klinik sonuçları ile olan ilişkisi

	VAR (N=29)		YOK(N=159)		P
	N	%	N	%	
Pacemaker implantasyonu					0.015
Var	9	31.0	18	11.3	
Yok	20	69.0	141	88.7	
Mortalite (Hst. içi)					0.001
Yaşıyor	27	93.1	159	100.0	
Ex	2	6.9	0	0.0	
Mortalite 1. Ay					0.731
Yaşıyor	26	96.3	153	96.2	
Ex	1	3.7	6	3.8	
Mortalite 6. Ay					0.282
Yaşıyor	24	92.3	148	96.7	
Ex	2	7.7	5	3.3	
Mortalite 1. Yıl					0.432
Yaşıyor	23	95.8	138	91.9	
Ex	1	4.2	12	8.1	
Kümülatif mortalite					0.244
Yaşıyor	23	79.3	137	86.2	
Ex	6	20.7	22	13.8	
Delta EF	0.03±0.09(0.00)		0.03±0.16(0.00)		0.653
Taburculuk süresi (gün)	7.85±4.05		4.89±3.09		0.001

5. TARTIŞMA

Elli yılı aşkın süredir SAVR ciddi aort darlığı semptomlarını iyileştirmek ve sağkalımı arttırmak amaçlı tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. TAVİ, 2002 yılında Alain Cribier ve ark. tarafından yapılan ilk insan deneyiminden bu yana tüm dünya tarafından tanınırlığa ulaşmış olup başlangıçta semptomatik ciddi aort darlığı olan inoperabl hastalar için kullanılmakta iken günümüzde orta ve yüksek riskli hastalarda konvansiyonel SAVR için alternatif bir seçenek haline gelmiştir (57). Son 16 yılda TAVİ prosedürü etkileyici şekilde artış göstermiş olup 70'den fazla ülkede 350.000'den fazla prosedür gerçekleştirilmiştir (110). TAVİ işleminin yaygınlaşmasında ve FDA onayı alınıp ticari kullanımın artmasında büyük rol oynayan en önemli çalışmalardan biri PARTNER çalışmasıdır. Bu çalışmanın A kohortunda yüksek riskli hastalarda konvansiyonel cerrahi ile karşılaştırıldığında, TAVİ erken dönemde benzer etkinlikte bulunmuştur. B kohortunda ise sadece medikal tedavi uygulanan hastaların 1. yıl sonunda yaklaşık yarısı ölmekteyken TAVİ yapılan hastalarda bu oran %30 bulunmuştur(81). Bu veriler ışığında artık inoperabl veya cerrahi açıdan yüksek riskli kabul edilen hastalara daha az invaziv olan TAVİ prosedürü uygulanmaktadır. TAVİ öncesi cerrahi risk durumunu belirlemek için, birçok klinik parametre ve risk skorları kullanılmaktadır. Kabul görmüş skorlama yöntemleri (STS ve Log.EuroSCORE) ile hesaplanan riski yüksek olan ve/veya bu skorlamalardan bağımsız olarak kardiyak cerrahi uygulanacak hastada porselen aort gibi cerrahi mortalite ve morbidite oranını tek başına arttıran risk faktörlerinin varlığı durumunda hasta cerrahi yüksek risk olarak kabul edilmekte ve kalp takımının onayı doğrultusunda TAVİ adayı olmaktadır.

Kardiyak troponin ve CK-MB miyokardiyal hasarın tespitinde altın standart olarak kullanılan biyomarkerlardır(111). Özellikle yeni jenerasyon yüksek sensitif kitlerin kullanıma girmesi ile beraber pek çok kardiyak durum ve girişimde kardiyak biyomarkerlar erken dönemde artmış olarak saptanabilmektedir. TAVİ işlemi yapılan hastalarda miyokardiyal hasar belirteçleri olan kardiyak biyomarkerlerin yükselmesi sık görülen bir durum olup advers olaylar ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur(112). VARC-2 dökümanına göre CK-MB seviyelerinde 5 kat Troponin seviyelerinde 15 katlık bir artış miyokardiyal hasar olarak tanımlanmaktadır.

Kardiyak biyomarkerlardaki bu artışa miyokardiyal iskeminin klinik, EKG ve görüntüleme bulguları da eşlik ederse bu durum miyokardiyal infarktüs olarak sınıflandırılmaktadır.

Kardiyopleji ve aortun klemplenmesi gibi işlemler uygulanmadığı için TAVİ işlemi sırasında gelişen miyokardiyal hasarın açık kalp operasyonlarında gelişen hasara oranla daha düşük olması beklenmektedir. TAVİ sırasında miyokardiyal hasar gelişim mekanizmalarına yönelik pek çok hipotez bulunmaktadır. Transapikal yaklaşım doğrudan miyokarda kateter manipülasyonu gerektirdiği için başlı başına bir miyokardiyal hasar nedenidir (113). Kapağın implantasyonu ve hızlı ventriküler pacing sırasında oluşan derin hipotansiyon miyokardın oksijen arz-talep dengesini bozarak hasara neden olabilir (114). İşlem sırasında balon dilatasyonu, protez kapağın miyokarda olan doğrudan travması, kateter ve tellerin manipülasyonu da miyokardiyal hasara katkı sağlayan bir diğer durumdur. TAVİ işlemi sırasında miyokardiyal hasarın en önemli nedenlerinden biri de işlem sırasında kalsifiye aortik kapakçıklardan koroner arterlere mikroembolilerin gelişmesidir(115). Miyokardiyal hasara yol açabilecek bu durumların yanı sıra AD hastalarının çoğunda herhangi bir işlem yapılmadan da bazalde kardiyak markerlarda artış saptanmıştır ve bu durum stenotik aort kapağına bağlı sol ventrikül üzerinde oluşan basınç yüküne bağlanmıştır(116). İşlem sırasında gelişen komplikasyonlar da kardiyak markerlarda yükselmeye neden olabilir(117). Ek olarak koroner ostiumların protez kapak veya nativ aort kapakçıklar tarafından tıkanması da miyokardiyal iskeminin yol açacağı ağır bir klinik tabloya neden olabilir(118). Çalışmamızda TAVİ işlemi sonrası miyokardiyal hasar gelişimi ile ilişkili olabilecek durumlar ve miyokardiyal hasarın hangi prognostik faktörler ile ilişkili olduğu araştırılmıştır. Hastaların bazal karakteristik özellikleri, ekokardiyografik verileri, BT ile değerlendirilen aortik kök ölçümleri, işlem özellikleri ile işlem sonrası troponin T ve CK-MB seviyelerindeki artış arasındaki ilişki incelenmiştir. Kliniğimizde Temmuz 2011 ve Temmuz 2018 tarihleri arasında TAVİ işlemi yapılan 474 hasta geriye dönük incelenmiş ve çalışma kriterlerine uygun 188 hasta belirlenmiştir. Kardiyak markerlarda yükselmeye yol açabilecek ve hastaların bazal özelliklerinin miyokardiyal hasar gelişimi üzerindeki etkisini gölgeleyebilecek olan durumlar çalışmadan dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Bu nedenle başvuru esnasında akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar, son 4 hafta içinde MI öyküsü veya koroner girişim öyküsü olan hastaların

yanı sıra işlem sırasında gelişen protez kapak embolizasyonu, ventriküler rüptür, koroner obstruksiyon veya takiplerinde kanama, vasküler komplikasyon, serebrovasküler olay, akut böbrek yetmezliği gibi major komplikasyon gelişen olgular çalışmadan dışlanmıştır. Major komplikasyon tanımı VARC-2 dökümanına göre yapılmıştır. Ek olarak tüm hastalara transfemoral yolla TAVİ işlemi yapılmış olup, transapikal yaklaşımın doğuracağı doğrudan miyokardiyal hasar riski de ekarte edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 188 hastanın yaş ortalaması 77.69 ± 7.70 olup 92'si erkek cinsiyette idi. Ortalama STS skoru $6,98 \pm 3,91$, ortalama Logistic Euroscore 22.07 ± 14.40 olarak hesaplandı. Bu değerler ve diğer bazal karakteristik özellikler TAVİ sonrası miyokardiyal hasarın araştırıldığı diğer çalışmalar ile de benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda VARC-2 kriterleri uyarınca HsTnT artışına göre 74 hastada (%39.4), CK-MB artışına göre 29 hastada (%15.4) TAVİ işlemi sonrası 48 saat içinde miyokardiyal hasar tespit edilmiştir. Literatürde TAVİ sonrası miyokardiyal hasarın araştırıldığı diğer çalışmalarda Troponin değerine göre miyokardiyal hasar oranı %16-99 arasında bulunmuş olup, CK-MB artışına göre miyokardiyal hasar oranı %14.3-77 arasında tespit edilmiştir(119). Değerlerin bu kadar geniş aralıkta saptanma nedenleri içinde çalışmalar arasında miyokardiyal hasar tanımının farklılığı, biyomarkerların ölçümünde kullanılan kitlerin farklılığı ve çalışmaya alınan hasta popülasyonlarının değişkenliği sayılabilir. Sadece TF yol ile yapılan TAVİ hastalarının dahil edildiği ve miyokardiyal hasar tanımı olarak VARC-2 kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada troponin artışına göre miyokardiyal hasar oranı %51.6, CK-MB artışına göre miyokardiyal hasar oranı %7.4 saptanmıştır(120). VARC-2 kriterlerinin baz alındığı bir başka çalışmada da troponin artışına göre %58.1 hastada TAVİ sonrası miyokardiyal hasar saptanmıştır(121). Bir başka çalışmada ise TAVİ sonrası hastaların %77'sinde troponin değerlerinde 15 kat artış saptanırken, %8'inde işlem sonrası CK-MB değerlerinde 5 kat artış saptanmıştır(122). Çalışmamızda TAVİ sonrası miyokardiyal hasar oranlarının daha düşük saptanmış olma nedeni tüm hastalarda transfemoral yol kullanılmış olması ve çalışmanın, işlem sonrası kardiyak biyomarker yüksekliğine neden olabilecek major

komplifikasyon gelişen tüm vakaların dışlanarak, nispeten homojen bir hasta popülasyonunda yürütülmesi olabilir.

Çalışmamızda TAVİ işlemi sonrası HsTnT değerlerinde bazal değere göre 15 kat artış veya bazal değerler >99th persentil URL ise bazale göre %50 artış ile beraber URL'nin 15 katına çıkması olarak tanımlanan miyokardiyal hasarın hastaların yaş, kullanılan protez kapak tipi (LOTUS), koroner BT anjiyografi ile ölçülen aortik anulus-LMCA ve aortik anulus-RCA uzaklığı ve bazal GFR değerleri ile ilişkili olduğu saptandı. Ek olarak CK-MB değerlerinde bazale göre 5 kat artış veya bazal değerler >99th persentil URL ise bazale göre %50 artış ile beraber URL'nin 5 katına çıkması olarak tanımlanan miyokardiyal hasarın ise hastaların yaşı ve kullanılan kapak tipi (LOTUS) ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Miyokardiyal hasar gelişen hasta grubunda ortalama yaş 79.50 ± 8.03 iken, miyokardiyal hasar tespit edilmeyen popülasyonda ortalama yaş 76.51 ± 7.28 olarak saptandı. İleri yaş tek başına bazal kardiyak markerlarda artışa neden olabilese de bu hastalarda ileri yaşa eşlik eden komorbid durumların fazlalığı miyokardiyal hasarın artışına katkı sağlamış olabilir.

TAVİ işleminde kullanılan protez kapak tipi hem HsTnT, hem de CK-MB artışı ile tespit edilen miyoardiyal hasar oluşumu ile ilgili bir başka durumdur. Çalışmamızda SAPIEN XT, SAPIEN 3 ve LOTUS kapakları kullanılmış olup özellikleri daha önceden belirtilmiştir. LOTUS kapak kullanılan hasta grubunda HsTnT ve CK-MB değerlerinde diğer kapak tiplerine göre daha fazla artış saptanmıştır. Stundl ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada benzer şekilde LOTUS kapak implantasyonu yapılan hasta grubunda diğer protez kapak tiplerine göre daha yüksek oranda miyokardiyal hasar gelişimi izlenmiştir(120). Bu durum LOTUS kapağın dış çerçevesinde bulunan ve paravalvüler kaçağı önleyen çapa yapısının miyokardiyal doku kompresyonu ve mekanik travmaya neden olarak daha yüksek oranda kardiyak biyomarker salınımına neden olması olabilir. Ek olarak SAPIEN kapak gibi balon expandable kapakların implantasyonu sırasında kısa süreli yüksek basınç uygulanmakta fakat LOTUS gibi self-expandable kapakların implantasyonu sırasında aortik anulus üzerinde daha uzun süreli ve devamlı bir basınç yükü oluşmaktadır. LOTUS kapakta implantasyon süresinin uzunluğu ve re-sheating

işlemi de miyokardiyal hasara katkı sağlamış olabilir. Bu durumun, miyokardiyal hasarın nispeten az geliştiği SAPIEN 3 protez kapağın etrafında da paravalvüler kaçak önleyici çapa varlığı göz önünde bulundurulursa, LOTUS kapak implantasyonu sırasında oluşan miyokardiyal hasarda önemli bir yere sahip olduğu anlaşılmaktadır(120).

Aortik anulus ile LMCA ve RCA arasındaki mesafe ile HsTnT yüksekliği ile tespit edilen miyokardiyal hasar sıklığı ters orantılı olarak bulunmuştur. TAVİ sonrası miyokardiyal hasarın kardiyak MR görüntüleme yöntemi ile araştırıldığı bir çalışmada küçük boyutta, subendokardiyal veya intramural yerleşimli multifokal lezyonlar saptanmış ve bu nedenle aortik kapaktan koroner arterlere gelişen mikroembolilerin TAVİ işlemi sonrası oluşan miyokardiyal hasarda esas belirleyici mekanizma olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada aortik anulus-koroner arterler arası mesafe ile miyokardiyal hasar gelişimi arasında bizim çalışmamıza benzer ters bir ilişki bulunsa da istatistiksel öneme haiz veriler elde edilememiştir(115). Başka bir çalışmada deneysel olarak kalsifiye domuz aort kapağına balon valvuloplasti uygulanması sonrası tüm koroner arterlerde multipl emboli partikülleri saptanmıştır(123). Bunun yanı sıra TAVİ uygulanan hastaların %84'ünde klinik bulgu oluşturmayan serebral embolilerin olduğu gösterilmiştir(124). Koroner arterlerin aortik anulusa olan uzaklığı azaldıkça koroner obstrüksiyon gelişim riskinin arttığı bilinmektedir(118). Çalışmamızda elde edilen veriler ışığında aortik anulus-koroner arterler arası mesafe kısaldıkça koroner obstrüksiyon gelişmeden de miyokardiyal hasar gelişim riskinin arttığı ortaya konulmuştur. Literatürdeki diğer bulgular ile uyumlu olarak bu veriler ışığında TAVİ işlemi sırasında kalsifiye aortik kapaktan gelişen embolilerin işleme bağlı miyokardiyal hasar gelişiminde çok önemli bir yere sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Ciddi aort darlığına eşlik eden koroner arter hastalığı mevcudiyetinin TAVİ işlemi sonrası miyokardiyal hasar gelişim riskini etkileyip etkilemediği hususunda literatürde çelişkili veriler mevcuttur. Koskinas ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kompleks koroner arter hastalığı olan vakalarda TAVİ işlemi sonrası daha fazla miyokardiyal hasar geliştiği saptanmış olsa da diğer pek çok çalışmada benzer ilişki bulunamamıştır(121). Çalışmamıza dahil edilen 188 hastadan 16'sında (%8.5) normal koroner arterler saptanırken, 116'sında (%61.7) non obstruktif koroner arter

hastalığı, 56'sında (%29.8) obstruktif koroner arter hastalığı tespit edilmiştir. TAVİ işleminden önceki 4 hafta içinde PCI yapılmış olması dışlama kriteri olarak kabul edildiği için obstruktif koroner arter hastalığı saptanan grup; medikal izlem kararı alınan veya revaskülarizasyon prosedürü TAVİ işleminden sonraya bırakılan hastalardan oluşmaktadır. Yapılan analizde üç hasta altgrubu arasında TAVİ sonrası miyokardiyal hasar gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Daha önceden aort kapağa cerrahi biyoprotez kapak implantasyonu yapılmış olan dört hastaya valv-in-valv TAVİ işlemi uygulanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde ne HsTnT ne de kütle CK-MB artışı ile tespit edilen miyokardiyal hasar görülmemiştir. Vaka sayısı düşük olsa da, bu hastalarda nativ aortik kapaktan köken alan kalsifik embolilerin olmaması ve cerrahi biyoprotezin yeni implante edilen TAVİ kapağının miyokarda bası oluşturmasını engellemesi, miyokardiyal hasar gelişimine karşı koruyucu olmuş olabilir. Bu alanda daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar bu patofizyolojik sürece ışık tutabilir.

Çalışmamızda TAVİ işlemi sonrası işleme bağlı AKI sınıf 2-3 akut böbrek yetmezliği gelişen hastalar VARC-2 dökümanına göre major komplikasyon olarak sınıflandırılmış ve dışlanmış olup bazal GFR değerleri ile TAVİ işlemi sonrası HsTnT değerlerinde yükselme ile tespit edilen miyokardiyal hasar gelişim riski arasında ters ilişki saptanmıştır. Bilindiği gibi kronik böbrek yetmezliği ek bir girişim ve akut kardiyak patoloji gelişmeden de bazal kronik miyokardiyal hasar ile ilişkilidir. Bu hastalarda yüksek üre düzeylerinin miyokarda olan toksik etkisi, intravasküler volüm artışının miyokard gerilimini arttırması gibi etkenler bu duruma neden olabilir(125). Literatürde bazal renal fonksiyonların TAVİ sonrası miyokardiyal hasar gelişimini etkilediğine yönelik benzer bulgular da mevcuttur(126, 127).

Çalışmamızda TAVİ yapılan hastalarda işlem sonrası hem HsTnT hem de CK-MB artışı ile tanımlanan miyokardiyal hasar varlığının işlem sonrası taburculuk süreleri ve yeni pacemaker implantasyonu ihtiyacı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. HsTnT düzeylerindeki artışa göre miyokardiyal hasar saptanan grupta işlem sonrası hastanede kalış süresi 6.31 ± 4.12 gün iken miyokardiyal hasar gelişmeyen grupta bu süre 4.69 ± 2.70 gün olarak saptanmıştır. Benzer şekilde CK-MB düzeylerindeki artışa

göre miyokardiyal hasar saptanan grupta işlem sonrası hastanede kalış süresi 7.85 ± 4.05 gün iken miyokardiyal hasar gelişmeyen grupta bu süre 4.89 ± 3.09 gün olarak saptanmıştır.

TAVİ işlemi sonrası yeni pacemaker implantasyonu ihtiyacı olan hasta sayısı HsTnT düzeylerindeki artışa göre miyokardiyal hasar saptanan grupta 16 (%21.7) iken miyokardiyal hasar gelişmeyen grupta 11 (%9.6) olarak saptanmıştır. Benzer şekilde CK-MB düzeylerindeki artışa göre miyokardiyal hasar saptanan grupta işlem sonrası yeni pacemaker implantasyonu ihtiyacı olan hasta sayısı 9 (%31) iken miyokardiyal hasar gelişmeyen grupta 18 (%11.3) olarak saptanmıştır. Literatürdeki bir çalışmada bulgularımıza benzer olarak troponin artışı ile tanımlanan miyokardiyal hasarın işlem sonrası artmış yeni pacemaker implantasyon riski ile ilişkili olduğu saptanmış fakat aynı ilişki CK-MB artışı ile tanımlanan miyokardiyal hasarda bulunamamıştır(122). Bilindiği gibi TAVİ işlemi sonrası gelişen iletim kusurları aortik seviyede implante edilen protez kapağın ileti yollarını içeren miyokard dokusuna yaptığı mekanik bası ile ilişkilidir. Aynı patofizyolojik süreç miyokard hasarına da yol açtığı için artış gösteren kardiyak biyomarkerların işlem sonrası yeni gelişen iletim kusurları ve buna bağlı pacemaker ihtiyacı ile korelasyonu şaşırtıcı değildir.

Çalışmamızda TAVİ işlemi sonrası CK-MB artışı ile tanımlanan miyokardiyal hasarın hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. CK-MB seviyelerine göre miyokardiyal hasar geliştiği saptanan 29 hastadan 2'sinde (%6.9) hastane içi dönemde mortalite saptanırken miyokardiyal hasar gelişmeyen 159 hastalık grupta hastane içi mortalite saptanmamıştır. HsTnT değerlerinde artışa göre miyokardiyal hasar gelişen 74 hastadan yine 2'sinde (%2.7) hastane içi mortalite saptanmıştır. 188 hastadan hastane içi mortalite gelişen 2 hastada hem CK-MB hem de HsTnT değerlerinde artış ile tanımlanan miyokardiyal hasar mevcut olsa da istatistiksel anlamlı ilişki sadece CK-MB ilişkili miyokardiyal hasar için saptanmıştır. 1 ay, 6 ay ve 1 yıllık mortalite değerleri ile HsTnT ve CK-MB artışına bağlı miyokardiyal hasar gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Literatürde miyokardiyal hasar gelişimi ile mortalite oranları arasındaki ilişkiye yönelik çelişkili veriler mevcuttur. Stundl ve ark. tarafından yapılan çalışmada CK-MB ve Troponin I artışı ile tanımlanan miyokardiyal hasar oranları ile 30 günlük ve 1 yıllık mortalite

oranları arasında ilişki bulunamamıştır(11). Chorianopoulos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Troponin T değerlerindeki artış ile tanımlanan miyokardiyal hasarın 30 gün ve 1 yıllık mortalite değerleri ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (126). Koifmann ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise Troponin seviyelerindeki artış ile ilişkili miyokardiyal hasar ile 1 yıllık mortalite oranları arasında ilişki saptanamazken CK-MB değerlerindeki artış ile ilişkili miyokardiyal hasarın 1 yıllık mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(122). Benzer şekilde Yong ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada CK-MB değerlerindeki artış ile ilişkili miyokardiyal hasarın 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(128). Ribiero ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada CK-MB değerlerindeki artış ile ilişkili miyokardiyal hasarın 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(129). Koskinas ve ark. tarafından yapılan çalışmada Troponin I artışı ile tanımlanan miyokardiyal hasar oranları ile 30 günlük ve 2 yıllık mortalite oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(121). Paradis ve ark. tarafından PARTNER çalışmasının verilerinden yapılan bir sub-grup analizinde CK-MB ve Troponin I artışı ile tanımlanan miyokardiyal hasar oranları ile 30 günlük mortalite arasında ilişki saptansa da 1 yıllık mortalite oranları ile sadece CK-MB yüksekliği ilişkili bulunmuştur(130). Literatürde TAVİ işlemi sonrası gelişen miyokardiyal hasarın mortalite üzerine etkisi konusunda çelişkili veriler olsa da çoğu çalışmada özellikle CK-MB artışı ile tanımlanan miyokardiyal hasarın mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda CK-MB artışı ile tanımlanan miyokardiyal hasar gelişiminin hastane içi mortaliteyi arttırdığına yönelik elde edilen bulgu bu nedenle literatürdeki veriler ile uyumludur. Kardiyak troponinler miyokardiyal hasarı belirlemede CK-MB'ye göre daha sensitif ve spesifiktirler fakat bu durum, bazal troponin seviyelerinin özellikle yüksek sensitif ölçüm kitlerinin kullanıma girmesi ile beraber, minör kardiyovasküler komorbiditelerde bile artmış olarak saptanmalarına neden olmaktadır(131). Bu nedenle TAVİ sonrası mortalitenin predikte edimesinde yeni troponin eşik değerlerinin araştırılması gerekebilir.

6. SONUÇ

Gelişmiş toplumlarda gittikçe insidansı artmakta olan ciddi AD hastalığının kesin tedavi yöntemi aort kapak replasmanıdır. SAVR için yüksek riskli hastalarda TAVİ işleminin uygulanması sıklığı giderek arttığı gibi TAVİ'nin endikasyonları dramatik olarak genişleyerek orta ve düşük risk hastalar için de alternatif bir seçenek haline gelmiştir. Diğer pek çok perkütan kardiyak girişim prosedüründe olduğu gibi TAVİ işlemi sonrası da miyokardiyal hasar gelişme riski mevcuttur. Bu hasar asemptomatik seyredebileceği gibi çok ciddi klinik sonuçlara neden olacak kadar ağır da seyredebilir.

Çalışmamızda hastanemize Temmuz 2011 ve Temmuz 2018 tarihleri arasında semptomatik ciddi kalsifik AD tanısı ile başvuran ve komorbid nedenlerden dolayı SAVR için orta riskli, yüksek riskli veya inoperable kabul edilen ve TAVİ prosedürü uygulanan 188 hasta dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiş ve HsTnT ve kütle CK-MB düzeylerinin plasmada artışı ile tespit edilen miyokardiyal hasar gelişimini etkileyen faktörler ile birlikte miyokardiyal hasarın prognostik etkileri incelenmiştir.

HsTnT seviyelerindeki artış ile tespit edilen miyokardiyal hasarın hastaların yaş, kullanılan protez kapak tipi, koroner BT anjiyografi ile ölçülen aortik anulus-LMCA ve aortik anulus-RCA uzaklığı ve bazal GFR değerleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ek olarak CK-MB değerlerinde artış ile tespit edilen miyokardiyal hasarın ise hastaların yaşı ve kullanılan kapak tipi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Her iki kardiyak biyomarkerdeki artışın da işlem sonrası hastanede kalış süresi ve kalıcı pacemaker implantasyon ihtiyacı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak kütle CK-MB seviyelerindeki artış ile tespit edilen miyokardiyal hasar varlığının hastane içi mortalite riskini arttırdığı saptanmıştır.

TAVİ işlemi sonrasında gelişen miyokardiyal hasarın patofizyolojisi ve prognostik öneminin aydınlatılması için olduğu kadar miyokardiyal hasar tanısında kullanılan biyomarkere yeni cut-off seviyeleri belirlemek için de daha büyük hasta gruplarının olduğu çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-7.
2. Vahanian A, Iung BJAocd. The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. 2012;105(10):465-7.
3. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein AJHfc. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. 2006;2(4):379-93.
4. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. 1982;66(5):1105-10.
5. 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. 2007;116(7):755-63.
6. Bouma B, Van den Brink R, Van der Meulen J, Verheul H, Cheriex E, Hamer H, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. 1999;82(2):143-8.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash AJACJR. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. 2003;2(12):95.
8. Kappetein AP, Head SJ, Généreux 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. 2012;60(15):1438-54.
9. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, De Larocheillère R, Doyle D, Côté M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. 2011;57(20):1988-99.
10. Yong ZY, Wiegerinck EM, Boerlage-van Dijk K, Koch KT, Vis MM, Bouma BJ, et al. Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation. 2012;5(3):415-23.
11. Stundl A, Schulte R, Lucht H, Weber M, Sedaghat A, Shamekhi J, et al. Periprocedural myocardial injury depends on transcatheter heart valve type but does not predict mortality in patients after transcatheter aortic valve replacement. 2017;10(15):1550-60.

12. Paradis J-M, Maniar HS, Lasala JM, Kodali S, Williams M, Lindman BR, et al. Clinical and functional outcomes associated with myocardial injury after transfemoral and transapical transcatheter aortic valve replacement: a subanalysis from the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). 2015;8(11):1468-79.
13. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Muñoz-García AJ, Lemos PA, Amat-Santos I, Serra V, et al. Predictors and impact of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter registry. 2015;66(19):2075-88.
14. Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A, O'Sullivan CJ, Praz F, Zuk K, et al. Post-Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. 2016;5(2):e002430.
15. Edwards WJCM. Anatomy of the cardiovascular system. 1984;6:1-24.
16. Edwards EJCf, practice. Applied anatomy of the heart. 1991.
17. Gray HJBC. Anatomy of the human body. 1918. 1821.
18. Otto CMJCC. Aortic stenosis: clinical evaluation and optimal timing of surgery. 1998;16(3):353-73.
19. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano MJTL. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. 2006;368(9540):1005-11.
20. Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. Am Heart Assoc; 2005.
21. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. 1997;29(3):630-4.
22. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography E-Book: Elsevier Health Sciences; 2013.
23. Alpert JSJTAjom. Aortic stenosis in the 21st century. 2010;123(10):875-6.
24. Selzer AJNEJoM. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. 1987;317(2):91-8.
25. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process: A Review and Agenda for Research From the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group Executive Summary: Calcific Aortic Valve Disease—2011 Update. 2011;124(16):1783-91.

26. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami VJJocd. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. 1984;37(5):407-15.
27. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GMJTAjom. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. 1987;82(5):953-6.
28. Maher E, Pazianas M, Curtis JJN. Calcific aortic stenosis: a complication of chronic uraemia. 1987;47(2):119-22.
29. 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. 2002;106(17):2224-30.
30. Mohler III ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FSJC. Bone formation and inflammation in cardiac valves. 2001;103(11):1522-8.
31. Rajamannan NMJH. Low-density lipoprotein and aortic stenosis. 2008;94(9):1111-2.
32. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT, et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. 2007;27(3):642-8.
33. Otto CM. Calcific aortic stenosis—time to look more closely at the valve. *Mass Medical Soc*; 2008.
34. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. 2005;437(7056):270.
35. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. 2013;368(6):503-12.
36. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. 2009;22(1):1-23.
37. Strauer B-EJAJoC. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. 1979;44(5):999-1006.
38. Baumgartner H, Walther T. Aortic stenosis. *ESC CardioMed*: Oxford University Press.

39. Iung BJH. Interface between valve disease and ischaemic heart disease. 2000;84(3):347-52.
40. Sever M, Ribarič S, Kordaš MJC, medicine mmi. Simulation of Exercise-Induced Syncope in a Heart Model with Severe Aortic Valve Stenosis. 2012;2012.
41. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, 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 1998 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. 2008;52(13):e1-e142.
42. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WAJJotASoE. 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. 2002;15(2):167-84.
43. Members ATF, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2012;42(4):S1-S44.
44. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander NJEhj. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. 2007;29(8):1043-8.
45. Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, Grayburn PA. 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.

46. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. 2008;51(15):1466-72.
47. Clavel M-A, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(14):1259-67.
48. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO, JotACoC. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. 2009;54(24):2251-60.
49. Kaleschke G, Seifarth H, Kerckhoff G, Reinecke H, Baumgartner H, JotACoC. Imaging decision-making for transfemoral or transapical approach of transcatheter aortic valve implantation. 2010;6:G20-7.
50. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ, JotACoC. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. 2009;104(7):972-7.
51. Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(24):2329-38.
52. Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal SR, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(12):1202-13.
53. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *The Lancet*. 2003;361(9365):1241-6.
54. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. 2010;121(1):151-6.

55. 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. 2005;111(24):3290-5.
56. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. 2000;343(9):611-7.
57. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 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. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95.
58. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 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 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(3):e1-e148.
59. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease. *Circulation*. 2005;111(24):3316-26.
60. Goodney PP, T O'Connor G, Wennberg DE, Birkmeyer JD. Do hospitals with low mortality rates in coronary artery bypass also perform well in valve replacement? *The Annals of thoracic surgery*. 2003;76(4):1131-7.
61. Culliford AT, Galloway AC, Colvin SB, Grossi EA, Baumann FG, Esposito R, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis in persons aged 80 years and over. *The American journal of cardiology*. 1991;67(15):1256-60.
62. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European heart journal*. 2005;26(24):2714-20.

63. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. 2009;53(20):1865-73.
64. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, Castel A-L, Debry N, Maizel J, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. 2015;65(1):55-66.
65. Members: ATF, Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. 2017;52(4):616-64.
66. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. 2008;359(13):1343-56.
67. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren W, et al. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)(vol 33, pg 1635, 2012). 2012.
68. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *The Lancet*. 1986;327(8472):63-7.
69. McGrane D, Fisher M, McKay GA. *Yearly Archives*: 2011.
70. Feldman T, Glagov S, Carroll JD. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: bone formation in aortic valve leaflets. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 1993;29(1):1-7.
71. Pedersen WR, Van Tassel RA, Pierce TA, Pence DM, Monyak DJ, Kim TH, et al. Radiation following percutaneous balloon aortic valvuloplasty to prevent restenosis (RADAR pilot trial). *Catheterization and cardiovascular interventions*. 2006;68(2):183-92.

72. Hara H, Pedersen WR, Ladich E, Mooney M, Virmani R, Nakamura M, et al. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty revisited: time for a renaissance? *Circulation*. 2007;115(12):e334-e8.
73. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister Jr BD, Gualano SKJCCQ, et al. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. 2009;2(6):533-9.
74. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? 2005;26(24):2714-20.
75. Davies HJTL. Catheter-mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. 1965;285(7379):250.
76. Andersen H, Knudsen L, Hasenkam JJEhj. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. 1992;13(5):704-8.
77. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. 2000;356(9239):1403-5.
78. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. 2002;106(24):3006-8.
79. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. 2004;43(4):698-703.
80. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. 2006;47(6):1214-23.

81. 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. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(17):1597-607.
82. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(18):1696-704.
83. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187-98.
84. 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. *The Lancet*. 2015;385(9986):2477-84.
85. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1609-20.
86. 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. *The Lancet*. 2016;387(10034):2218-25.
87. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. 2011:CIRCULATIONAHA. 110.946533.
88. Willson AB, Webb JG, LaBounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, et al. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. 2012;59(14):1287-94.
89. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. 2012;366(18):1686-95.

90. Houthuizen P, Van der Boon R, Urena M, Van Mieghem N, Brueren GB, Poels TT, et al. Occurrence, fate and consequences of ventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. 2014;9(10):1142-50.
91. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larocheilière R, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. 2013;6(3):293-300.
92. Tchetché D, Dumonteil N, Sauguet A, Descoutures F, Luz A, Garcia O, et al. Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using both Edwards Sapien and Medtronic CoreValve bioprostheses in a mixed population. 2010;5(6):659-65.
93. Koifman E, Segev A, Fefer P, Barbash I, Sabbag A, Medvedovsky D, et al. Comparison of acute kidney injury classifications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Predictors and long-term outcomes. 2016;87(3):523-31.
94. Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. 2013;310(19):2069-77.
95. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. 2015;65(20):2184-94.
96. 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. 2015;385(9986):2477-84.
97. 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. 2010;363(17):1597-607.
98. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. 2011;364(23):2187-98.

99. 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. 2015;66(2):113-21.
100. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. 2016;374(17):1609-20.
101. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. 2017;376(14):1321-31.
102. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. 2016;37(47):3503-12.
103. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, et al. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement. JAMA cardiology. 2016;1(1):46-52.
104. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. European heart journal. 2011;33(7):822-8.
105. Head SJ, Bogers AJ, Serruys PW, Takkenberg JJ, Kappetein AP. A crucial factor in shared decision making: the team approach. The Lancet. 2011;377(9780):1836.
106. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. 2010;31(18):2197-204.
107. Rittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut DJ. JotAcoc. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: implications for the diagnosis of myocardial infarction. 2014;63(22):2411-20.
108. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. 2012;33(18):2252-7.

109. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2018;ehy462-ehy.
110. Vahl TP, Kodali SK, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement 2016: a modern-day “through the looking-glass” adventure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(12):1472-87.
111. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2173-95.
112. Barbash IM, Dvir D, Ben-Dor I, Badr S, Okubagzi P, Torguson R, et al. Prevalence and effect of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement. *The American journal of cardiology*. 2013;111(9):1337-43.
113. Ribeiro HB, Larose É, Ricapito P, Le Ven F, Nombela-Franco L, Urena Alcazar M, et al. Myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation: insights from delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance. 2015.
114. Kahlert P, Al-Rashid F, Plicht B, Wild C, Westhölter D, Hildebrandt H, et al. Myocardial injury during transfemoral transcatheter aortic valve implantation: an intracoronary Doppler and cardiac magnetic resonance imaging study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;11(12):1401-8.
115. Kim W-K, Rolf A, Liebetau C, Van Linden A, Blumenstein J, Kempfert J, et al. Detection of myocardial injury by CMR after transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(4):349-57.
116. Røsjø H, Andreassen J, Edvardsen T, Omland T. Prognostic usefulness of circulating high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy. *The American journal of cardiology*. 2011;108(1):88-91.

117. Sinning J-M, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A, et al. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;11(13):1522-9.
118. Stabile E, Sorropago G, Cioppa A, Cota L, Agrusta M, Lucchetti V, et al. Acute left main obstructions following TAVI. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010;6(1):100-5.
119. Kim W-K, Liebetau C, van Linden A, Blumenstein J, Gaede L, Hamm CW, et al. Myocardial injury associated with transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Clinical Research in Cardiology*. 2016;105(5):379-87.
120. Stundl A, Schulte R, Lucht H, Weber M, Sedaghat A, Shamekhi J, et al. Periprocedural myocardial injury depends on transcatheter heart valve type but does not predict mortality in patients after transcatheter aortic valve replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(15):1550-60.
121. Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A, O'Sullivan CJ, Praz F, Zuk K, et al. Post-Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(2):e002430.
122. Koifman E, Garcia-Garcia HM, Alraies MC, Buchanan K, Hideo-Kajita A, Steinvil A, et al. Correlates and significance of elevation of cardiac biomarkers elevation following transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*. 2017;120(5):850-6.
123. Haberthür D, Lutter G, Appel M, Attmann T, Schramm R, Schmitz C, et al. Percutaneous aortic valve replacement: valvuloplasty studies in vitro. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2011;39(5):631-4.
124. Ghanem A, Müller A, Nähle CP, Kocurek J, Werner N, Hammerstingl C, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(14):1427-32.

125. Januzzi Jr JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *European heart journal*. 2012;33(18):2265-71.
126. Chorianopoulos E, Krumdorf U, Geis N, Pleger ST, Giannitsis E, Katus HA, et al. Preserved prognostic value of preinterventional troponin T levels despite successful TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Clinical Research in Cardiology*. 2014;103(1):65-72.
127. Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, Vergara R, Parodi G, Antoniucci D. Prognostic value of myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*. 2013;111(10):1475-81.
128. Yong ZY, Wiegerinck EM, Boerlage-van Dijk K, Koch KT, Vis MM, Bouma BJ, et al. Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(3):415-23.
129. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Muñoz-García AJ, Lemos PA, Amat-Santos I, Serra V, et al. Predictors and impact of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(19):2075-88.
130. Paradis J-M, Maniar HS, Lasala JM, Kodali S, Williams M, Lindman BR, et al. Clinical and functional outcomes associated with myocardial injury after transfemoral and transapical transcatheter aortic valve replacement: a subanalysis from the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(11):1468-79.
131. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Benz B, Haaf P, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with pre-existing coronary artery disease using more sensitive cardiac troponin assays. *European heart journal*. 2011;33(8):988-97.