

T.C.

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**TRANSKATETER AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ) YAPILAN
HASTALARDA PERİPROSEDÜREL ARİTMİ GELİŞİMİNİ PREDİKTE
ETMEDE FRAGMENTE QRS'İN ROLÜ**

Dr.Mustafa DURAN

UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

ANKARA

2016

T.C.

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**TRANSKATETER AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ) YAPILAN
HASTALARDA PERİPROSEDÜREL ARİTMİ GELİŞİMİNİ PREDİKTE
ETMEDE FRAGMENTE QRS'İN ROLÜ**

Dr.Mustafa DURAN

UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Hüseyin AYHAN

ANKARA

2016

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca tüm bilgi birikimlerini ve tecrübelerini paylaşan, eğitimim boyunca her alanda destek veren ve mesleki heyecınımı sürekli zirvede tutmamı sağlayan değerli hocalarım Prof.Dr.Engin Bozkurt, Prof.Dr.Mehmet Bilge, Prof.Dr. Tahir Durmaz, Prof.Dr.Telat Keleş ve başhekimimiz Doç.Dr Murat Akçay'a teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde emeği geçen Doç.Dr Emine Bilen, Doç.Dr.Nihal Akar Bayram, Doç.Dr.Ayşe Saatçi Yaşar, Yrd.Doç.Dr.Hacı Ahmet Kasapkara, Uzm.Dr.Sina Ali, Uzm.Dr.Mehmet Burak Özen, Uzm.Dr.A.Nabi Aslan, Uzm.Dr.Serdal Baştuğ ve Uzm.Dr.Cenk Sarı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan Uzm.Dr.Yakup Alsancak'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması süresince danışmanlığımı yürüten, tecrübeleri ve fikirleri ile bana yol gösteren değerli tez danışmanım Doç.Dr.Hüseyin Ayhan'a teşekkürlerimi sunarım. İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma hemşirelerimize ve klinik personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar tüm süreçlerde yanımda olan değerli eşim Gülsüm Doğan Duran'a ve sevgili oğlum Kerem Tuna Duran'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Mustafa DURAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLOLAR DİZİNİ	XIII
KISALTMALAR	XV
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Aort Kapağın Anatomisi	4
2.2. Aort Darlığı Fizyopatolojisi	6
2.3.Aort Darlığı Etyolojisi	7
2.4.Aort Darlığında Semptom ve Bulgular	9
2.5. Kapak Anatomisinin Tanımlanması	10
2.5.1. Konjenital aort darlığı	10
2.5.2.Romatizmal aort darlığı	10
2.5.3.Kalsifik aort darlığı	10
2.6. Aort Darlığının Ciddiyetinin Belirlenmesi	11
2.6.1. Aort kapak alanının doğrudan kısa aksdan ölçümü	11
2.6.2.Maksimal aort kapağı yaprak açılımı	12
2.6.3.Doppler ekokardiyografi ile aort darlığının ciddiyetinin belirlenmesi.....	13
2.6.4.Süreklilik denklemine göre aort kapak alanı	14
2.6.5. Aort darlığının ciddiyetinin belirlenmesinde alternatif yöntemler	14
2.7. Ciddi Aort Darlığında Tedavi	15
2.7.1.Balon Aort Valvuloplasti	15
2.7.2. Trankateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ)	16
2.7.2.1.CoreValve cihazı	17
2.7.2.2. Edwards Sapien kapak	20

2.7.2.3. Yeni Nesil Diğer TAVİ cihazları	25
2.7.3.Kardiyak Cerrahi için Risk Değerlendirmesi	27
2.8.Fragmente QRS	32
2.8.1. Miyokardiyal Skar Belirteci Olarak Fragmente QRS	33
2.8.2. Ventriküler Aritmi ve Mortalite Öngördürücüsü Olarak Fragmente QRS....	34
3.MATERYAL VE METOD	36
3.1 Hastalar	36
3.2 Elektrokardiyografik Veriler	37
3.3 Ritim Değerlendirilmesi	37
3.3.1 Atriyal fibrilasyon	37
3.3.2. QRS Süresi	37
3.3.3 Fragmente QRS ve Fragmente Geniş QRS	38
3.4 Ekokardiyografik Veriler	39
3.5 İşlem Öncesi Hazırlık	39
3.6 TAVİ Prosedürü	40
3.7 İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇ	54
7.KAYNAKLAR.....	55

ÖZET

DURAN M.,Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ) Yapılan Hastalarda Periprosedürel Aritmi Gelişimini Predikte Etmede Fragmente QRS'in Rolü,Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Kardiyoloji Kliniği,Uzmanlık Tezi.Ankara,2016.

Dejeneratif aort darlığı insidansı gelişmiş ülkelerde artan yaşam beklentisi ile birlikte hızla artmaktadır. Her ne kadar cerrahi aort kapak replasmanı(c-AKR) semptomatik ciddi aort darlığı tedavisinde altın standart yöntem olarak kabul edilse de hastaların yaklaşık üçte biri çeşitli komorbid durumlar nedeniyle inoperabil olarak kabul edilmektedirler. Geçmişte inoperabil kabul edilen hastalar medikal tedavi veya palyatif amaçlı aort balon valvuloplasti işlemine refere edilmekteydiler. Ne yazık ki, her iki yöntemin de uzun dönem yaşam beklentisi üzerine çalışmalar ile kanıtlanmış etkinliği gösterilememiştir. Perkütan müdahaleler üzerine yapılan son çalışmalar sonrası c-AKR için yüksek riskli veya inoperabil kabul edilen hasta popülasyonunda uygulanan yeni bir girişimsel yöntem olan transkateter aortik valv implantasyon(TAVİ) tekniği ortaya çıkmıştır.

Bilindiği üzere c-AKR işlemine alınan hastalarda yaklaşık %6 oranında işlem bağımlı ritim problemleri gözlemlenmektedir. Mevcut komplikasyonun ortaya çıkmasına neden olan temel faktör ileti yollarının aortik anulusa olan anatomik yakınlığıdır. Yapılan son çalışmalarda TAVİ işlemine alınan hastalarda işlem bağımlı kalıcı pacemaker ihtiyacı gerektiren atrioventriküler blok oranı %5.7 ile %42.5 arasında tespit edilmiştir. Diğer biyoprotez kapaklar ile karşılaştırıldığında mevcut ileti problemleri daha çok CoreValve cihazı (CVP Medtronic,Inc., Minneapolis,MN,USA) kullanılarak TAVİ işlemine alınan hastalarda gözlemlenmektedir. İşlem bağımlı kalıcı pil ihtiyacı gerektiren bağımsız faktörler;pre-operatif sağ dal bloğu ve işlem sırasında kapağın düşük implantasyon derinliğininliği(non koroner kuspis ile protezin ventriküler kısmı arası mesafe >6 mm) ile implante edilmesidir. Her ne kadar mevcut parametreler işlem bağımlı kalıcı pil ihtiyacı tespitinde faydalı olsalar da mevcut parametrelerin tespit edilmediği hastalarda işlem sonrası ritim problemlerini öngörme anlamında yeni prediktörlere ihtiyacımız vardır.

Fragmente QRS(fQRS), rutin 12 derivasyonlu EKG'de majör bir koroner arterin besleme bölgesine uyan 2 ardışık derivasyonda ek bir R dalgasının varlığı (R') veya R veya S dalgasının ucunda çentiklenme varlığı veya birden fazla R' varlığı şeklinde tanımlanan bir depolarizasyon bozukluğudur. Klinik pratikte mevcut depolarizasyon bozukluğu miyokardial hasar ve bir çok kardiyak hastalığın bağımsız öngörücüsü olarak kullanılmaktadır.

Biz bu retrospektif çalışmada, TAVİ işlemi ve periprocedürel ritim bozuklukları arası ilişkiyi incelemiş olup fQRS'in mevcut ritim bozukluklarını öngörme anlamında prognostik değerini inceledik. Çalışma süresince Ocak 2012 ve Ağustos 2015 tarihleri arasında CoreValve biyoprotez kapak(CVP Medtronic,Inc., Minneapolis,MN,USA) implante edilen 124 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların bazal 12 derivasyon elektrokardiografik kayıtları ve işlem sonrası ortaya çıkan ritim problemleri incelenmiş olup mevcut inceleme süreci post operatif, taburculuk öncesi, postoperatif 1.ay ve 6.ay kontrollerini kapsayacak şekilde dizayn edilmiştir. Çalışmaya, yapılan ekokardiografik değerlendirme sonrası ciddi aort darlığı tespit edilen ve kalp takımı tarafınca açık cerrahiye uygun olmadığı belirtilen hastalar dahil edilmiştir. Bazal EKG'sinde tespit edilen QRS süresi>120 msn(sol dal bloğu,sağ dal bloğu veya pace ritminde)olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. İşleme alınan tüm hastalardan işlem öncesi yazılı onam alınmıştır. Klinik takiplerinde 2.derece,3.derece atrioventriküler blok veya yeni gelişen bifasiküler blok tespit edilen hastalara kalıcı kalp pili takılmıştır.

Çalışmaya alınan hasta popülasyonunun ortalama yaşı 77.3 ± 7.9 olarak tespit edilmiş olup, cihaz %95 başarı oranı ile implante edilmiştir. Çalışmamızda işlem sonrası sağ dal bloğu oranı %2, sol dal bloğu %15 ,atrioventriküler blok oranı ise %11 olarak tespit edilmiştir. Kalıcı pil oranı ise %10 olarak tespit edilmiştir. Yapılan retrospektif analizler sonucu işlem öncesi bazal EKG'lerinde fQRS bulunan hastalarda işlem sonrası sol dal bloğu ve/veya atrioventriküler blok oranı ,bazal EKG'lerinde fQRS bulunmayan hastalara kıyasla istatistik olarak yüksek tespit edilmiştir(%88.6&%57.1,p=0.001). Ek olarak fQRS bulunan EKG derivasyonu sayısı arttıkça işlem sonrası ritim bozukluğu ihtimalinde arttığı gösterilmiştir. Mevcut ilişki inferior derivasyonlarda bulunan QRS fragmentasyonuna kıyasla anterior derivasyonlarda daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır(%84.1&%50,p<0.001).

Sonuç olarak kapak implantasyonu ile ilişkili ritim bozuklukları(sol dal bloğu,sağ dal bloğu,atrioventriküler blok) TAVİ sonrası sık gözlemlenmektedir. Operasyon sonrası gelişen ritim bozuklukları morbidite ve mortalite anlamında önemli olduğundan erken tanı hayati önem arz etmektedir.Yaptığımız bu çalışmada işlem öncesi bazal EKG kayıtlarında fQRS tespit edilen hastalarda, fQRS tespit edilmeyen hastalara kıyasla daha yüksek oranda post prosedürel yeni gelişen sol dal bloğu ve/veya atrioventriküler blok tespit edilmiştir.



ABSTRACT

Duran M. Correlation between fragmented QRS and periprocedural rhythm disturbances in patients who underwent TAVI with CoreValve system, Ataturk Training and Education Hospital, Cardiology Thesis. Ankara, 2016.

The incidence of degenerative valvular aortic stenosis has increased in developed countries as a result of rising life expectancy. Although surgical aortic valve replacement is the gold standard therapy for symptomatic patients with severe aortic stenosis, up to one-third of patients are deemed to be ineligible for open surgery due to multiple comorbidities. In the past such patients were referred to either percutaneous balloon aortic valvuloplasty or medical therapy, neither of which has been shown to improve survival. With advances in percutaneous interventions, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become a novel therapeutic option for patients who are considered to be at high or prohibitive surgical risk.

It is well known that up to 6% of patients developed rhythm disturbances after conventional surgical aortic valve replacement due to anatomical proximity of the conduction system to the aortic annulus. According to recent studies, the rate of AV block requiring permanent pacemaker implantation in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation varied between 5.7% and 42.5%. Comparing to other bioprostheses higher rates of conduction disorders generally observed in patients who underwent TAVI using CoreValve prosthesis (CVP), (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA). Independent risk factors for permanent pacing are pre-operative RBBB and low implantation depth, defined as >6 mm from the lower edge of non-coronary cusp to the ventricular end of the prosthesis. Although these factors are useful in terms of predicting need for permanent pacing in patients who underwent TAVI, better predictive factors are mandatory especially during absence of those conditions.

Recent studies demonstrated that a subtle abnormality within the QRS complex was associated with conduction disturbances and myocardial scar. Fragmented QRS (fQRS) which is defined by an additional R wave (R') or notching within the QRS complex is a

useful marker of myocardial scar and can predict cardiac events and mortality in various heart diseases.

In this retrospective study, we examined the incidence of periprocedural conduction abnormalities and the need for pacing in patients undergoing percutaneous implantation of the aortic valve. We also examined the relation between fQRS and periinterventional conduction disorders. Our major aim was evaluating predictive value of fQRS in patients who developed rhythm disturbances after TAVI during routine clinical follow up. We analysed the standard 12-lead electrocardiographic (ECG) recordings of 124 consecutive patients in whom a CoreValve prosthesis (Medtronic Inc; Minneapolis, USA) was implanted between January 2012 and August 2015. We examined the 12-lead ECG before and after procedure along with one month and six month follow up. We documented QRS fragmentation and post procedural rhythm disturbances. The criteria for inclusion to the TAVI procedure; patients whose echocardiographic measurements demonstrated severe aortic stenosis and considered to be ineligible for open surgery. Patients whose 12-lead electrocardiographic tracings showed right bundle branch block, left bundle block and pace rhythm were excluded. All patients signed an informed consent. Pacemaker implantation at follow-up was considered indicated in case of complete AV-block, type II second-degree AV block, and in presence of new bifascicular block.

The mean age of patient population was 77.3 ± 7.9 years. TAVI was performed successfully in 95 % patients. Patients whose preprocedural ECG recordings demonstrated wide QRS ($QRS > 120$ ms) ($n=24$) were excluded, leaving 100 patients for analysis. There was a significant increase in the frequency of left bundle branch block (LBBB) after percutaneous aortic valve replacement in patients whose preprocedural ECG recordings revealed QRS fragmentation comparing to patients whose ECG tracings did not demonstrate QRS fragmentation (15% vs 1%, $p=0.001$). In addition, the incidence of atrioventricular blocks requiring permanent pacing was higher in patients with fragmented QRS comparing to patients with non fragmented QRS (11% vs 0%, $p=0.001$). Furthermore there was a strong relation between number of ECG leads with fragmented QRS and incidence of rhythm disturbances. This relation reached statistical significance in anterior leads comparing to inferior leads (84.1% & 50%).

In conclusion, valve-related conduction disorders are frequent after TAVI. Because of the clinical importance of conduction disorders, timely diagnosis and management is mandatory. Our data showed an increased risk for new-onset LBBB and AV blocks in patients whose baseline ECG recordings demonstrated QRS fragmentation.

In order to predict and manage procedure related rhythm disturbances, fQRS is a simple, cheap and non-invasive modality which can be used during pre-procedural evaluation. Additionally, operators may decrease rhythm disturbances by using high implantation depth during valve deployment.



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aort kapağın anatomisi	5
Şekil 2. Açılmış aort kapağın anatomisi	5
Şekil 3. Lunular fenestrasyonlar.....	6
Şekil 4. Aort kapak darlığının dopler ekokardiografik değerlendirilmesi.....	13
Şekil 5.1 Fragmente QRS örnekleri.....	32
Şekil 5.2 Fragmente geniş QRS örnekleri.....	33



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Aort darlığı nedenleri.....	8
Tablo 2. Ciddi aort darlığı için ekokardiografi kriterleri.....	15
Tablo 3. Edwards Sapien XT ve Medtronic CoreValve sistemlerinin karşılaştırılması..	25
Tablo 4.a. Kardiyak cerrahi için risk sınıflandırılması.....	28
Tablo 4.b. Düşünlük-kırgınlık(frailty) için değerlendirme kriterleri.....	29
Tablo 4.c. Major organ-sistem disfonksiyonu için değerlendirme kriterleri.....	29
Tablo 4.d. Prosedüre ait zorlukları değerlendirme için kriterleri.....	30
Tablo 5. TAVİ endikasyonları.....	30
Tablo 6. TAVİ kontraendikasyonları.....	31
Tablo 7. Demografik özellikler.....	42
Tablo 8. İşlem öncesi laboratuvar parametreleri.....	43
Tablo 9. İşlem sonrası laboratuvar parametreleri.....	44
Tablo 10. Periprocedürel ritim bozukluklarını etkileyen faktörler.....	45

KISALTMALAR

- AD:**Aort darlığı
ACC/AHA:Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti
AKÖ: Ani kardiyak ölüm
ARVD:Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
ATP:Anti taşikardi pacing
AKR:Aort kapak replasmanı
AVA:Aortik kapak alanı
AV:Atrioventriküler
BAV:Balon aortik valvuloplasti
c-AKR:Cerrahi aort kapak replasmanı
DKMP:Dilate kardiyomiyopati
EKG: Elektrokardiyografi
ESC: European Society of Cardiology
fQRS: fragmente QRS
f-wQRS: fragmente geniş QRS
ICD:İmplant edilebilir kardiyovertör defibrilatör
KAH:Koroner arter hastalığı
LBBB: Sol dal bloğu
LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MI:Miyokardiyal enfarktüs
MRG:Manyetik rezonans görüntüleme
MSY: Modifiy simpson yöntemi
MTWA: Mikrovolt T dalga alternansı
NSVT: Sürekli olmayan ventriküler taşikardi
NYHA: New York Heart Association
PVC:Prematür ventriküler kontraksiyon
RBB:Sağ dal bloğu
sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

SPECT:Single foton emisyon komputerize tomografi

SVÇY:Sol ventrikül çıkım yolu

TTE:Trans torasik ekokardiografi

TEE:Trans özafagiyal ekokardiografi

VF: Ventriküler fibrilasyon

VT: Ventriküler taşikardi



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dejeneratif aort darlığı (AD) çoğunlukla ileri yaşlarda görülen, sıklıkla kendini efor dispnesi, senkop, anjina, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm ile gösteren ,tedavi edilmediğinde ise hastaların yaşam kalitesini düşüren bir kalp kapak hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun %2'sinin AD'dan etkilendiği bildirilmiştir ve bu oran yaşlı nüfusla beraber artmaktadır(1). Semptomlar ortaya çıktıktan sonraki ilk iki yılda hastaların yaklaşık % 50'si kaybedilmektedir(2). Tıbbi tedavi bu grupta yetersiz olup sadece semptom kontrolü sağlamaktadır, bulguların meydana geldiği hastalar en kısa zamanda aort kapak replasmanı (AKR) için değerlendirilmelidir. Ciddi semptomatik AD tedavisinde altın standart hala açık cerrahi girişimdir(3). AD nin cerrahi tedavisi uzun yıllardan beri başarı ile uygulanmasına rağmen, özellikle ileri yaş ve eşlik eden komorbid durumlarından dolayı cerrahi hala oldukça risklidir ve hastaların %30'una AKR yapılamamaktadır(4,5). Kapak cerrahisinde 75 yaş üstü her yaş lojistik EuroScore ile belirlenen cerrahi riskini %1 daha artırmaktadır ve AD hastalarının 1/3'ünün cerrahi girişimi yüksek mortalite ve morbidite riski nedeni ile ertelenmektedir(6).

İlk defa Cribier ve ark.(7) tarafından 1985'de başlatılan balon aortik valvüloplasti, gradiyente anlamlı azalma sağlamış ve güvenilir bulunmuştur. Balon valvüloplasti ile tedavi edilen AD' de, geç dönemde klinik yararı az ve tekrar girişim olasılığı sık olduğundan günümüzde sadece cerrahi tedaviye köprü olarak güncel kılavuzlarda sınıf IIB endikasyonla önerilmektedir(8). Transkateter aortik kapak çalışmaları 1990'lı yılların başında hayvansal modeller üzerinde başlamış(9) ve insan üzerindeki ilk uygulama 2002'de Cribier ve ark.(10) tarafından başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Transkateter aortik kapak implantasyonu (TAVİ) tedavisi daha az invazif, daha az riskli ve işlem sonrası rahatlığı bakımından önemli bir alternatif olarak son yıllarda tüm dünyada ve ülkemizde başarıyla uygulanmaktadır. TAVİ yöntemi özellikle perkütan teknolojinin geliştirilmesi ile birlikte hızla ve güvenle uygulanabilir bir yöntem haline gelmiştir. Bununla birlikte, bu gelişen teknoloji beraberinde bazı önemli komplikasyonları da getirmektedir. İşleme ait komplikasyonlar temelde kardiyak ve non-kardiyak olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. Kapak malpozisyonu, paravalvüler aortik yetersizlik, ileti anomalileri ve koroner obstruksiyon gibi komplikasyonlar bizzat

TAVİ işlemine ait spesifik komplikasyonlar olup,TAVİ işlemi sırasında görülebilen vasküler girişim yeri komplikasyonları, kardiak perforasyon/tamponad gibi komplikasyonlar birçok endovasküler girişim sırasında gözlemlenebilecek nonspesifik komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Mevcut komplikasyonların erken tanı ve uygun yönetimi, prosedürel başarı oranını arttırdığı gibi işlemin daha düşük risk grubunda bulunan hastalarda uygulanabilme ihtimalini de arttırmaktadır. Uygun hasta seçimi,operatörün işleme ait uygulanacak teknik ve olası komplikasyonların yönetimi konusunda deneyimli olması, optimal sonuçlar ve ölümcül komplikasyonların engellenmesi açısından büyük önem arz etmektedir(11).

TAVİ sonrası ritim bozuklukları sık gözlemlenen bir komplikasyon olup ,aortik kapak ile ileti sisteminin anatomik yakınlığı altta yatan temel nedeni oluşturmaktadır. Geçici periprosedural iskemi, ödem, balon ve stent uygulanmasına bağlı ortaya çıkan mekanik stres veya bazal interventriküler miyokardial hasar mevcut ritim bozukluklarının gelişmesine yol açmaktadır. Ek olarak mevcut hasta popülasyonunun yaşlı olması ve beraberinde iskemik kalp hastalığı veya önceden var olan ritm bozuklukları bu hasta grubunda işleme ait ritim bozukluklarının sıklıkla ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Periprosedural veya postprosedural atrioventriküler blok gelişiminde bilinen kesin risk faktörü olmamakla birlikte işlem sırasında gözlemlenen geçici AV blok veya işlem öncesi sağ dal bloğu olması olası predispozan faktörler olarak ön plana çıkmaktadır. Ek olarak kapağın sol ventrikül çıkım yoluna baskı yapacak şekilde derin implante edilmesi veya işleme bağlı paravalvüler kaçak gelişimini engellemek amacıyla kapağın daha geniş seçilmesi yani ‘oversize’ implante edilmesi de atrioventriküler blok gelişimi ihtimalini arttırmaktadır(12-15).

Fragmente QRS (fQRS), rutin 12 derivasyonlu elektrokardiografi(EKG)’de (filtre aralığı 0.15–100 Hz, AC filtresi 60 Hz, 25 mm/s, 10 mm/mV) majör bir koroner arterin besleme bölgesine uyan 2 ardışık derivasyonda ek bir R dalgasının varlığı (R’) veya R veya S dalgasının ucunda çentiklenme varlığı veya birden fazla R’ varlığı şeklinde tanımlanan bir depolarizasyon bozukluğudur(16). Miyokardial enfarktüs geçiren hastalarda kötü prognoz göstergesi olup, iskemik ve non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında aynı zamanda aritmik hadise göstergesi olduğu gösterilmiştir(17).

Mevcut klinik antiteler dışında, Brugada Sendromu ve Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi(ARVD) gibi özel klinik durumlarda da fQRS'in aritmik hadiseler ve prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir(18). Bununla birlikte fQRS ve mevcut klinik tablolar arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş kapsamlı randomize çalışmalar bulunmadığından güncel veriler yeterli düzeyde değildir.

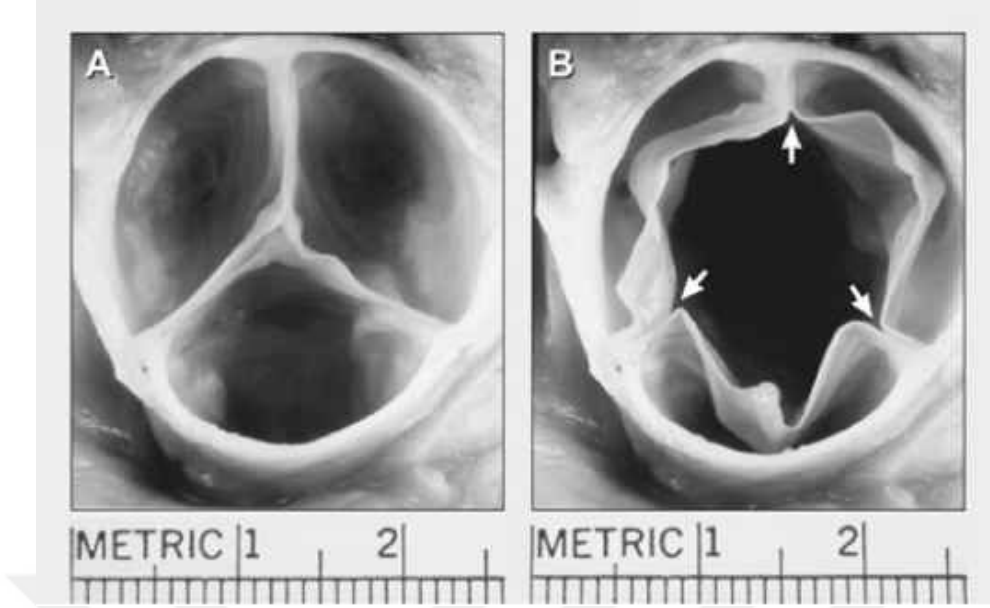
Ciddi AD patogenizinde endotel hücrelerinin ve fibroblastların apoptozisi ve kronik inflamatuvar süreç önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalar sonrası geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin aort kapak sklerozu ve AD görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir(19). fQRS oluşumunda kronik inflamasyon ve fibrozisin önemli bir yer tuttuğu bilinmekle birlikte aort kapak sklerozu ve fQRS ilişkisi üzerine yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Benzer şekilde TAVİ işlemi uygulanan hastalarda fQRS ve aritmik hadiseleri inceleyen bir çalışma da literatürde bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmamızda, TAVİ sonrası görece sık karşılaşılan ritim problemleri ve fQRS arasında ilişki olabileceği sorusunu cevaplamayı amaçladık.Bu noktadan yola çıkarak ciddi AD tanısı alıp TAVİ işlemi uygulanan hasta popülasyonunu inceleyerek, işlem sonrası gelişen aritmik hadiseler ve fQRS arasındaki ilişki ve mevcut ileti problemlerini öngörmeye fQRS'in önemini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Aort Kapağın Anatomisi

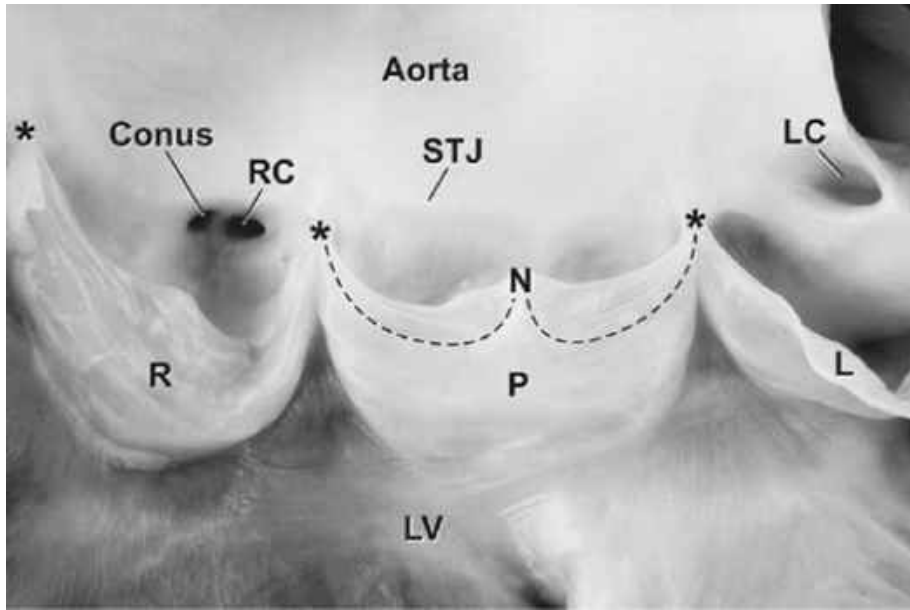
Aort kapağı, pulmoner kapak gibi üç yapıdan oluşur (anulus, kapakçıklar ve komissürler). Mitral ve triküspit kapağın aksine her iki semilunar kapağın tensor aparatı yoktur (korda tendinea ya da papiller adale gibi). Komissürler kapakçıkların birleşim yerlerinde, uzun, tepecikli boşluklar oluşturur(Resim 1,2). Çıkan aortanın sinüs ve tübül yapılarını birbirinden ayıran çıkıntıya sinotübüler bileşke (sinotübüler junction) (ilk defa Leonardo da Vinci tarafından 'supraaortic ridge' olarak tanımlanmıştır) denir ve burası komissürlerle aynı seviyededir(20,Resim 2). Aortik kapağın fonksiyonel orifisi sinotübüler bileşkede veya sinotübüler bileşkenin proksimalinde olabilir(21). Yarım ay (semilunar) şeklindeki her üç aort kapakçığı cep şeklinde avasküler doku flepleri oluştururlar. İnsanların sadece %10'unda her üç kapakçığın büyüklüğü aynı, 2/3'ünde ise sağ ve posterior kapakçık sol kapakçıktan büyüktür(21). Her kapakçığın serbest kenarının hemen aşağısında kapanma kenarı bulunur. Her kapakçığın kapanma kenarı ile serbest kenarı kapakçığın merkezinde birleşerek Arantius'un nodülü (nodul of Arantius) adı verilen fibröz küçük tepeciği oluşturur. Nodülün her iki tarafında, serbest kenar ile kapanma kenarı arasında hilal şeklinde bir alan oluşur ki buraya lunula denir. Lunula, kapak kapanması sırasında kapakçıkların birbirlerine temas ettikleri yerlerdir. Yaşlanma ile birlikte lunulaların özellikle komissür yakınlarındaki bölgelerinde delikler(lunular fenestrasyon) oluşur. Yaş ilerledikçe deliklerin sayısı ve büyüklüğü artar(20). Delikler yerleşim olarak kapanma kenarının distalinde olduğu için ender olarak kaçağa sebep olurlar.(21,Resim 3). Kapakçıklara yukarıdan bakıldığında her kapakçığın kapanma kenarının uzunluğunun o kapakçığın iki komissürünü birleştiren doğrunun uzunluğundan fazla olduğu görülür. Bu ekstra kapakçık dokusu kapağın stenotik olmayan açılması ve regürjitasyon yapmayan kapanması için gereklidir.



Şekil 1.Aort kapağın anatomisi:

Bir semiluner kapağın her iki kapakçığı cep şeklindedir.Aort kapağın yukarıdan bakışta elde edilmiş kapalı(A) ve açık(B) görüntüsü.Oklar üç komisürü göstermektedir.

Accesmedical Health Journal,Cardiac Anatomy fig 2-27,13 Aug 2016.



Şekil 2.Açılmış aort kapağın anatomisi:

Açılmış bir aort kapağında sağ,sol ve arka kapakçıklar görünmektedir.Kapanma kenarı kesik çizgiler ile gösterilmiştir.Her kapakçığın serbest kenarı ile kapanma kenarı arasında iki adet lunar bölge bulunmaktadır.Lunar bölgeler kapak kapanması sırasında kapakçıkların birbirlerine temas ettiği bölgelerdir.Komissürler(*),sinotübüler junction (STJ) seviyesinde bulunmaktadırlar.L:sol kapakçık,R:sağ kapakçık,P:arka kapakçık,LC:sol koroner ostium,RC:sağ koroner ostium,LV:sol ventrikül,N:Arrantius'un nodülü.Accesmedical Health Journal,Cardiac Anatomy fig 2-28,13 Aug 2016.

5



Şekil 3.Lunular fenestrasyonlar:

Yaşlanma ile birlikte aortik kuspis fenestrasyonları(oklar) özellikle komissür komşuluğunda bulunan lunular bölgelerde oluşur.Mevcut oluşum yaşlanmaya bağlı dejeneratif bir sürecin sonucu olup çok hafif veya yok düzeyde kapak yetersizliğine neden olur.

Accesmedical Health Journal,Cardiac Anatomy fig 2-29.

Normalde aortik kapağın anulusunun çapı asendan aortanın sinotübüler bileşkedeki çapına eşittir(22). Biküspid kapağı olan veya diğer konjenital aort kapak hastalığı olan erişkinlerde anulusun çapı genelde büyümüştür. Tam tersine santral aort kaçığı olan ve kapakçıkları normal olan hastalarda sinotubular bileşkede genişleme görülür(23).

2.2. Aort Darlığı Fیزیopatolojisi

Aort darlığında öncelikli patoloji sol ventrikül basınç yükündeki artıştır. Laplace kanununa göre duvar stres = basınç x çap / 2 x duvar kalınlığıdır. Sol ventrikül basıncı arttıkça buna bağlı olarak sol ventrikül kitlesi de artar. Eğer duvar kalınlığındaki artma sol ventrikül basıncındaki artışı karşılayamıyorsa duvar stresi (afterload) artar ve sol ventrikül fonksiyonu bozulur. Bu durum afterload mismatch olarak adlandırılır. Aort darlığında sistolik fonksiyon bozukluğu afterload mismatch sonucudur. Aort darlığında miyokard kas kitlesinin ve duvar gerginliğinin artışı miyokardın oksijen sarfiyatını artırır. Oksijen isteği koroner kan akımının bunu sağlama gücünü aşarsa miyokartta iskemi olur ve anjina pectoris ortaya çıkar. Kompansasyon hipertrofisine rağmen darlığın giderek artışı ve miyokart kasılmasındaki azalma miyokart fonksiyonunu azaltır. Egzersiz sırasında kalp debisi istenilen düzeyde olmaz ve hastada senkop oluşabilir, miyokarttaki kasılma kusurunun giderek artışı kalp yetersizliğine ve dispneye neden olur. Kapağın neden olduğu anormal akım kapakçıklardaki yırtılma ile ilişkilidir ve bu yırtılma komüssürler ve komşu aort dokusunda kalsifikasyonlara predispozisyon yaratır(11).

Klinik ve deneysel araştırmalar AD ve klinik aterosklerozun oluşum mekanizmalarının ve risk faktörlerinin benzer olduğunu göstermiştir. Ararow ve ark. AD'nin öncüsü aort kapak sklerozu olan veya olmayan iki grupta yeni koroner olay sıklığını araştırdığı çalışmada aort kapak sklerozu olan grupta olmayan gruba göre yeni koroner olay gelişme riski 1,8 kat yüksek bulunmuştur(24). Bu bulgu, kapak kalsifikasyonun sistemik endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olduğu hipotezini desteklemektedir. Poggianti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bilinen koroner arter hastalığı bulunan grupta aort kapak sklerozu ile sistemik endotel disfonksiyonu göstergeleri arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir(25).

2.3.Aort Darlığı Etiyolojisi

AD; konjenital, romatizmal veya aterosklerotik dejeneratif sürecin bir sonucu olarak meydana gelebilir(26,27).Tablo 1 de gösterildiği gibi Avrupa Ekokardiografi 2009 sayılı klavuzunda aort darlığının nedenleri sınıflandırılmıştır. Kalsifik AD 35 yaşın üzerinde ve daha yaşlı hastalarda görülür ve konjenital ya da romatizmal

bir kapağın veya dejeneratif değişikliklere uğramış normal bir kapağın kalsifikasyonundan kaynaklanır(28). Son veriler dejeneratif/kalsifik AD nin kapakta(29) bulunan antijenlere karşı gelişen bir immün reaksiyonu temsil ettiğini ve ateroskleroza(30) bağlı olduğunu göstermektedir. AD nin nadir nedenleri biri genellikle fungal endokarditte görülen geniş olan enfektif vejetasyonların neden olduğu

7

obstruktif lezyonlardır. Aterosklerotik AD en sık şiddetli hiperkolesterolemisi olan çocuklar ve genç erişkinlerde bulunur(30,31). Kemiğin Paget hastalığı(32), son evre böbrek yetersizliği(33), sistemik lupus eritematozus, romatoid tutulum, okronozis(34) ve radyasyon maruziyeti AD nin diğer nadir sebeplerini oluşturur. Bugün yaşlı hastalarda görülen kalsifik AD; en sık görülen kapak replasmanı gerektiren kapak lezyonudur(35). Yetmiş yaşın altındaki hastalarda konjenital bikuspid (iki yaprakçıklı) kapak cerrahi vakaların yarısından sorumludur; %18'inin nedeni dejeneratif değişikliklerdir. Aksine 70 yaş üzerindekielerde dejeneratif değişiklikler cerrahi vakaların hemen hemen yarısını oluşturur ve konjenital iki yaprakçıklı kapak vakaların yaklaşık dörtte birini oluşturur(36).

Tablo 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.Onkronozis(Alkaptonüri)

7.Radyoaktif ışın maruziyeti

Baumgartner H,Hung J,Bermejo,Chambers JB,Evangalista A,Griffin BP,Iung BP,Otto CM,Pellikka PA,Quin ones M.Echocardiographic assesment of aortic valve stenosis EAE/ASE recommendation for clinical practice.Eur J Echocardiography 2009;10;1-25

2.4.Aort Darlığında Semptom ve Bulgular

Aort kapak darlığının en iyi bilinen üç klinik yakınması; anjina pektoris, senkop ve konjestif kalp yetersizliğine ait yakınmalardır. Azalmış subendokardiyal oksijen sunumuyla birlikte artmış sol ventrikül kitlesine sekonder olarak gelişen artmış oksijen tüketimi anjina pektorisin önemli bir nedeni olmakla birlikte, ilerleyen yaşla birlikte hastaların önemli bir bölümünde ortaya çıkan koroner arter hastalığının da bu duruma katkısı bulunur. Yaşları 60' ın üzerindeki hastaların %30-50' sinde anlamlı koroner arter darlığı olduğu bildirilmektedir. Bu sıklık 70 yaşın üzerinde %50, 80 yaşın üzerinde %65 lere kadar yükselmektedir.(37,38).

AD olan yaşlı hastalarda, kardiyak debi göreceli olarak fazla değişmediğinden özellikle egzersiz sonrası sistemik vazodilatasyon sonucu ortaya çıkan kan basıncı düşmeleri, serebral dolaşımı azaltarak senkop gelişmesine neden olabilir. Bu durum ani ve hızlı sistemik arteriyel vazodilatasyon oluşturan farmakolojik ajanların kullanımıyla da gelişebilir. Ayrıca yaşlı olgularda ileti sistemindeki kalsifikasyonlara bağlı atriyoventriküler bloklar, atriyal ya da ventriküler düzeyde gelişebilecek ciddi aritmiler ve ek olarak bulunabilecek serebrovasküler hastalıklar senkop gelişimine yol açabilmektedir(36).

Efor dispnesi, ortopne ve pulmoner ödem benzeri kalp yetersizliği bulguları göreceli olarak daha ileri evredeki hastalarda ortaya çıkar. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve aritmiler hastalığın seyrinde kalp yetersizliğinin ani olarak kötüleşmesine neden olabilir. Bu durumların dışında ani kardiyak ölüm, inme, geçici

iskemik atak, arteriyel embolizm, bakteriyel endokardit ve gastrointestinal kanamalar yaşlı olgularda AD ile birlikte görülebilen durumlardır.

Fizik bakıda, sağ ikinci interkostal aralığın sternum kenarına birleştiği bölgede, sol sternal kenardan apekse kadar olan bölgede ve apekte iyi duyulabilen, genellikle karotislere de yayılım gösteren sistolik ejeksiyon niteliği taşıyan üfürüm oldukça tanı koydurucu olup yaşlı aort kapağı darlığı hastalarında sıklıkla duyulur. Bununla birlikte kardiyak debinin ciddi olarak azalmış olduğu hastalarda üfürümün daha yumuşak olduğu ya da duyulamayacağını akılda tutmak gerekir.

Çoğunluklar üfürümün süresinin uzaması ya da maksimum şiddetine daha geç ulaşması, darlığın daha ciddi olduğunu düşündürse de her zaman fizik bakıdaki bulgular olayın ciddiyetiyle paralel seyretmeyebilir. Benzer şekilde ikinci kalp sesinin ikinci komponenti (A2) nin şiddetinin azalması ya da duyulmaması daha çok orta ve ciddi AD'de görülmekte ancak iki durumun arasında ayırım yapmak için yeterince yararlı olmamaktadır. Bunların haricinde; S3, S4, ikinci kalp sesinin paradoks çiftleşmesi ya da atriyal fibrilasyona ait bulgularda aort darlığında duyulabilen bulgulardır.

2.5. Kapak Anatomisinin Tanımlanması

AD'nin iki boyutlu (2D) ekokardiyografik özellikleri Avrupa Ekokardiografi Klavuzu'na göre şöyledir:

2.5.1. Konjenital aort darlığı

Tek yapraklı, iki yapraklı ve üç yapraklı aort kapak anomalilerinin incelenmesini içerir. Tek yapraklı aort kapakları, erişkin dönemde genellikle çocuk yaşta balon valvulotomi yapılmış vakaların restenozu olarak görülebilir. Uygun vakalarda kısa aks ile kapak şekli görülebilir. Ekokardiyografik iki yapraklı kapağın belirlenmesi kısa aks ile iki yapraklı yapının doğrudan gösterilmesi, eksantrik kapak kapanmasının tespiti, yaprakların dom (ciddi kalsifikasyon sonucu diastolde kapakların sferik planda uygun açılmaması) yapması ve sistolik anormal açılmanın gözlenmesi ile mümkün olmaktadır. İki yapraklı kapaklar merkezden başlayarak açılır ve genellikle mekik şeklinde bir orifise sahiptir.

2.5.2. Romatizmal aort darlığı

Romatizmal AD ekokardiyografik olarak yaprak kenarlarında patolojik kalınlaşma yanında aort komissürlerindeki değişken füzyonla tespit edilir. Füzyon genellikle bütün komissürleri eşit şekilde etkiler. Merkezi üçgen seklinde bir kapak orifisi meydana getirebileceği gibi sadece tek bir komissürde sınırlandırılmış olabilir. Kapaktaki darlığın ciddiyeti tutulan komissür sayısına bağlıdır.

10

2.5.3. Kalsifik aort darlığı

Kalsifik AD, ekokardiyografik olarak yoğunluğu artmış kalın ve deforme yapraklardan oluşur. Kapak hareketleri azalmış ve orifis çapı küçülmüştür. Sağ koroner yaprak en sık etkilenen yapraktır. Sol koroner yaprak daha nadir olarak kalsifiye olur. Etkilenen yaprağın tabanından serbest ucuna doğru ilerler. Genellikle yaprağın bazali sabit ve kalsifiye görünürken serbest ucu ince ve hareketlidir.

2.6. Aort Darlığının Ciddiyetinin Belirlenmesi

2.6.1. Aort kapak alanının doğrudan kısa aks ölçümü

Erişkinlerdeki kalsifik AD'de kapak stenotik mitral kapaktan daha kalsifik ve alanı daha küçük ve çok düzensiz olduğu için aort kapak alanının ölçümü zordur, ayrıca sistolle aort kökünün yukarıdan aşağıya hareketi dar aort kapak orifisinin görüntüleme çalışmalarında problem çıkarmaktadır.

2.6.2. Maksimal aort kapağı yaprak açılımı

Orifis geometrisindeki geniş değişkenlik, kapak alanının tek boyutlu bir ölçümle doğru tespitini mümkün kılmamaktadır. Aort kapak alanının 0.75 cm^2 nin altında olduğu ciddi AD'de maksimal kapak açılımı daima 11 mm'nin altında olup, maksimal seperasyonun 13 mm'nin üstünde olduğu vakalarda %96'lık prediktif değerle kapak alanı 1 cm^2 nin üzerinde bulunmuştur.

2.6.3. Doppler ekokardiyografi ile aort darlığının ciddiyetinin belirlenmesi

Kapak alanı, transvalvüler akım hızı ya da akım gradiyenti önemli bir artış göstermeden önce azalmaktadır. Normal istirahat sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) akım hızı yetişkinlerde 0.7-1.1 m/sn ve aort kapağı velositesi 1.0-1.7 m/sn'dir. Artmış akım hızı, obstrüksiyonun hemen proksimalinde başlar (akım akselerasyonu) ve maksimum seviyesine obstrüksiyonun distalindeki akımın en dar yerinde (vena kontrakta) ulaşır. Velositedeki bu lokal artış AD nin doppler tanısının temelini oluşturur. Dopler, darlığın proksimalindeki bir nokta ile vena kontrakta arasındaki akım hızı değişimini ölçer. Aort kapak basınç gradiyenti, AD nin

11

ciddiyetinin belirlenmesinde ve ilerlemesinin takibinde önemli bir parametredir. Ortalama transvalvüler basınç gradiyentinin 50 mmHg' nin üstünde oluşu kapak alanının 0.75 cm² 'nin altında oluşu ile ilişkili bulunmuştur.

2.6.4.Süreklilik denklemine göre aort kapak alanı

Fizyolojik şartlarda aortik kapak alanı trans-aortik akım tarafından kapağa uygulanan güç ile yaprakların sertliği ve katılığı arasındaki ilişki tarafından belirlenir(39,40). Gorlin formülü anatomik orifis alanını hesaplarken, doppler fizyolojik kapak alanını hesaplamaktadır. Süreklilik denklemine göre;

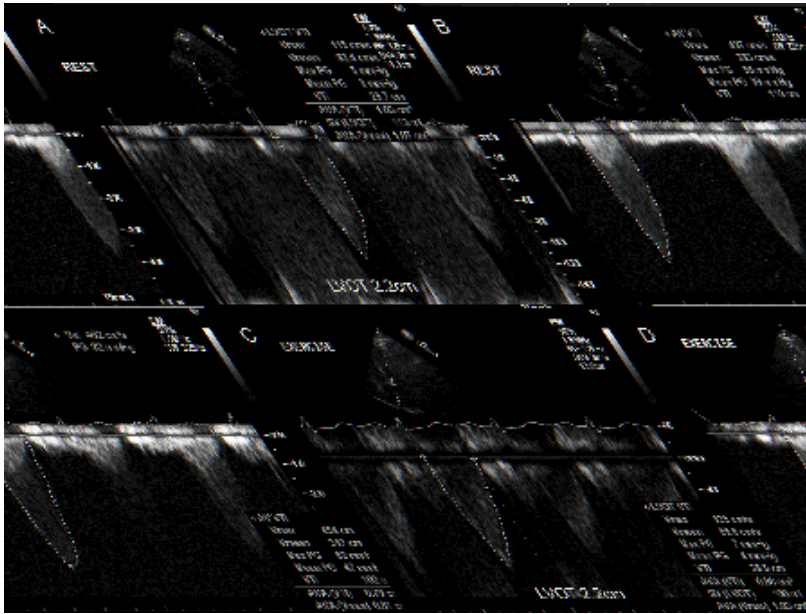
Darlık öncesi alan x Akım hızı = Darlık alanı x Akım hızı Bu durumda SVÇY alanı ile bu noktadan geçen akım hızı çarpımının, dar aort kapaktan geçen maksimal akım hızına oranı bize aort kapak alanını verecektir. Aort kapak alanı(AKA)= SVÇY akım hızı x SVÇY alanı/ Aort kapak akım hızı SVÇY çapı midsistolde aort ön duvarına dik olacak şekilde kapağın hemen önünden ölçülür. Ölçüm interventriküler septumun iç kenarı ile mitral ön yaprakçığın önde gelen kenarı arasında yapılır. Parasternal uzun aks en doğru ölçümlerin yapıldığı yerdir(39). Süreklilik denkleminde en büyük hata SVÇY çapının ölçümünden kaynaklanmaktadır. SVÇY akım hızı, apikal yaklaşımda akımın hızlandığı bölgenin hemen proksimaline yerleştirilen 5-10 mm'lik 'sample volüm' ile Pulse Wave doppler ile ölçülmelidir.(40) Kapaktan kaynaklanan yüksek hızlardan sakınmak için sample volüm genellikle kapaktan 1-1.5 cm aşağıya yerleştirilmelidir.

Sürekli denklemler ile AKA yı hesaplarırken kabul ettiğimiz bazı varsayımlar vardır;

- Sürekli denklemler anlık olarak geçerlidir ve kapak alanının değişmediği farz edilir.
- Aort yetersizliği (AY) varlığında da aort kapak alanı hesaplanmakta, regürjitan volüm bu durumlarda hesaba katılmamakta ve AKA olduğundan daha az bulunmaktadır.
- Vena kontraktadaki hız, pik doppler hızı olduğu için hesaplanan alan akım yolundaki en küçük alandır ve bu alan anatomik alandan daha küçüktür.

12

- İleri kalsifikasyon ya da başka sebeplerden dolayı belirlenemeyen SVÇY debisi varsa başka bir regürjitan olmayan orifis bunun için kullanılabilir(41).
- Değişken kalp hızlarına sahip kişilerde problem olabilmekte, bu yüzden sinüs ritmi dışındaki ritimlerde ardışık 5-10 siklus ölçümlerinin ortalaması alınmalıdır.
- Orta/ileri mitral yetersizliği olan kişilerde kapak alanının olduğundan daha küçük hesaplandığı bildirilmiştir(42). Şekil 4 de ciddi aort darlığının dopler ekokardiografik bulguları gösterilmiştir.



Şekil 4.Aort kapak darlığı dopler değerlendirilmesi

İstirahat ve egzersiz sonrası aort kapak darlığının zirve ve ortalama gradient değerlerinin dopler ekokardiografi ile değerlendirilmesi.Eurheart J,Oxfordjournals,vol 33,issue 19,figure 5.

2.6.5. Aort darlığının ciddiyetinin belirlenmesinde alternatif yöntemler

Transaortik akımdaki %20-30'luk bir değişme kapak alanının %50'ye varan oranlarda değişmesini sağlar. Özellikle sol ventrikül yetersizliği olan hastalarda kapak darlığının gerçek derecesini belirlemek güç olmaktadır. Bu güçlüğü aşmak için akımdan bağımsız bazı yeni ölçüm biçimleri önerilmektedir.

13

Sol ventrikül strok iş kaybının hesaplanması:Sol ventrikülün sistolde aort kapağını açık tutmak için harcadığı iş ile kan akımını ileriye göndermek için harcadığı işin karşılaştırılması AD ciddiyetini tespitite potansiyel bir ölçüm yöntemidir.(43)

Formülü;

a) Kapak Direnci: Ortalama transaortik gradiyent x 100/Ortalama sol ventrikül sistolik basıncı

Kapak direnci çalışmalarda geniş olarak kullanılmasına rağmen klinik uygulamaya girememistir.(44) 250 dyn.sn.cm⁵ üstündeki kapak dirençleri ciddi AD ile beraberken bunun altındaki değerler hafif/orta AD ile beraberdir.(45,46)

b) Duvar stresi hipotezi: Bu hipotezde sol ventrikül hipertrofisine bir yanıt ve bu nedenle pik sistolik duvar stresi hala sabit kaldığı öngörüsü ile hareket edilmektedir. Yetişkinlerde bu metod çok az geçerlidir.(47)

Pik sol vent. Sistolik basıncı = 225 x sol vent. duvar kalınlığı/sol vent. iç çapı

d) Üç boyutlu ekokardiyografinin kullanımı: Üç boyutlu volümetrik metod ile hesaplanan alan, süreklilik denklemine göre hesaplanan alana göre daha küçük bulunmuştur.(48)

e) Proksimal İzovolümetrik Yüzey Alanı (PISA): Dejeneratif kapaklarda PISA yönteminin kullanımı başarılı değildir ancak subaortik membranöz darlık bölgesinin alanı PISA ile hesaplanabilmektedir.(49)

f) Kapak kalsiyumunun skorlanması: Yüksek skora sahip olanlarda darlığın ilerleme hızı yüksek olarak tespit edilmiştir.(50)

g) Fraksiyonel kısalma- velosite oranı: Sol ventrikül fraksiyonel kısalmanın doppler ile hesaplanan transaortik gradiyente bölünmesi ile hesaplanır.(50)

h) Sol ventrikül ejeksiyon süre farkı: $0.002 \times \text{Atım Hacmi} - 0.106$ formülü ile elde edilen öngörülen ejeksiyon süresinin dopler ile hesaplanan sistolik jet süresinden

14

çıkarılması ile elde edilir.(50) Tablo 2 'de Avrupa Ekokardiografi Klavuzu'na göre AD ciddiyetinin ekokardiyografi parametrelerine göre sınıflandırılması gösterilmiştir.

2.7. Ciddi Aort Darlığında Tedavi

Semptomatik AD'de standart tedavi şekli aort kapağının ameliyatla değiştirilmesidir. Birleşik Devletler' de her yıl 50 binden fazla hastaya ciddi AD nedeniyle cerrahi uygulanmaktadır(51,52). Altmış beş yaş üzeri hasta grubunda cerrahi ile hastane içi mortalite oranının %13'lere kadar yükseldiği bildirilmiştir(51,53). Ek olarak, 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(54,55). İlgili ve ark.(6) 75 yaş üzeri hastaların %33'ünün açık kalp cerrahisi için çok yüksek riskli kabul edildiğini ve tedavisiz bırakıldığını bildirmişlerdir.

TABLO 2:Ciddi aort darlığı için ekokardiografi kriterleri:

	Ciddi aort darlığı ekokardiografi kriterleri
Kapak alanı (cm ²)	<1.0
Endekslenmiş kapak alanı (cm ² /m ² VYA)	<0.6
Ortalama basınç farkı (mm/Hg)	>40
Doruk jet hızı (m/s)	>4.0

Hız oranı (VTI Aort/LVOT)	<0.25
---------------------------	-------

VYA:Vücut Yüzey Alanı

Baumgartner H,Hung J,Bermejo,Chambers JB,Evangalista A,Griffin BP,Iung BP,Otto CM,Pelikka PA,Quin ones M.Echocardiographic assesment of aortic valve stenosis EAE/ASE recommendation for clinical practice.Eur J Echocardiography 2009;10;1-25

2.7.1.Balon Aort Valvuloplasti

Cerrahiye seçenек olma düşüncesiyile ortaya çıkan balon aort valvüloplasti (BAV), erişkinde ilk defa 1985 yılında Fransa'da Alain Cribier tarafından uygulanmış, ulaşılan kapak alanı ve ortalama gradiyentte gözlenen düzelme

15

cerrahiye göre daha az olmasına rağmen BAV'ın güvenilir olduğu belirtilmiştir(56). Yirmi yıldan uzun bir süre geçmesine karşın, gelişmiş balon tasarımları veyeni kılavuz teller gibi gelişmiş tekniklerin kullanımı dışında işlemde ciddi bir değişiklik olmamıştır(57). BAV için antegrad ve retrograd olmak üzere iki teknik kullanılmaktadır. BAV'ın AD tedavisinde cerrahiye bir seçenек olamamasının asıl nedeni, işlem sonrası bir yılda %80'ler düzeyine ulaşabilen tekrar daralmadır(58,59). Bu durumun üstesinden gelmek amacıyla ilk olarak BAV girişiminin tekrarı gündeme gelmiştir. Agarwal ve ark.(60). BAV uygulanan 212 hastayı geriye dönük olarak incelemişler, girişimin tekrarlandığı hastalarda bir kez BAV uygulanan hastalara göre ek bir komplikasyona rastlamamışlar ve üç yıllık sağkalımda iyileşme gözlemişlerdir. Diğer bir yöntem ise, perkütan BAV'ı takiben dışarıdan radyasyon uygulamasıdır; 20 hastanın incelendiği RADAR pilot çalışmasında, bir yıl sonunda tekrar daralma hızı düşük doz radyasyon grubunda %30, yüksek doz radyasyon grubunda %11, toplamda ise %21 bulunmuştur(59).

BAV sonrası yeniden daralmaya karşı ilaç tedavisi, koroner arter hastalığında yoğun olarak kullanılan ilaç salımlı stentlerden kazanılan deneyimin AD'li hastalara uyarlanması düşüncesinden ortaya çıkmıştır. Ancak, bugüne kadar bu yolla tedaviyi araştıran ciddi bir çalışma bulunmamaktadır(61). Son olarak geliştirilen

ve bugün için cerrahiye seçenek olabilme yolunda en fazla umut veren tedavi yöntemi TAVİ'dir.

2.7.2. Trankateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ)

Açık cerrahi yöntem ile AKR (c-AKR) tercih edilecek tedavi yöntemi olmasına karşın, ciddi AD olan hastaların en az % 30'unda ileri yaş, sol ventrikül işlev bozukluğu ve eşlik eden bazı hastalıklar (böbrek yetersizliği, diyabet vs.) nedeniyle perioperatif risk yüksek olduğundan bu tedavi yöntemi uygulanamamaktadır. Transkateter aort kapak yerleştirme ile ilgili ilk ciddi deneyim, 1992'de Andersen ve ark.(9) tarafından bir hayvan modelinde, kateter ucundaki stent kapağın damar içerisinden ilerletilmesidir. Bu tarihten sonra başka araştırmacılar da değişik

16

özelliklerde biyoprostetik kapakları hayvan modellerinde perkütan yolla başarıyla yerleştirmişlerdir(62,63). Bu yöntemin insanda ilk uygulaması ise 2002 yılında Cribier ve ark.(10) tarafından gerçekleştirilmiştir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve büyük çaplı çalışmalarda etkinliği kanıtlanan iki kapak türü vardır. 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; Enable(ATS), AorTx (Hansen Medical), Lotus (Sadra Medical), Perceval (Sorin Group), Jena (JenaValve Technology) ve Doğrudan akım kapağı (Direct Flow Medical) gibi kapaklar da bulunmaktadır.

2.7.2.1. CoreValve cihazı

İlk kuşak CoreValve kapaklar kendiliğinden genişleyen 50 mm uzunluğunda nitinol stent üzerine dikilen sığır perikardından yapılan üç yaprakçıktan oluşmaktadır ve bugüne kadar yalnızca retrograd yolla yerleştirilmiştir. Halen kullanılmakta olan stentler 26x53 mm ve 29x55 mm boyutlarındadır. Protezin alt parçası yüksek genişleme radyal kuvvetine sahip olup geri kaçmanın önlenmesini sağlarken, orta parçası kapağı taşır ve koroner arterlerin kapsanmaması için boyutu kısıtlanmıştır(64). Üst

parçası stenti çıkan aortta sabitlemek amacıyla genişletilmiştir ve bu yolla longitudinal stabilite sağlanmıştır. CoreValve cihazının Cribier-Edwards Sapien kapaktan asıl farkı kendiliğinden genişleyebilmesidir; bu özellik ile farklı aort boyutlarına uyumun artırılması, cihazın konduğu yerden hareketinin ve embolizasyonunun önlenmesi amaçlanmaktadır. İlk kuşak kapaklar taşıyıcı sistem için 24 F kılıf gerektirirken, ikinci ve üçüncü kuşak kapaklar domuz perikardından yapılmıştır ve sırasıyla 21 F ve 18 F kılıfa uygun hale getirilmiştir(65). Ayrıca, kapağın üst parçası daha da genişletilerek çıkan aorta tespiti artırılmıştır. CoreValve cihazı ile ilk başarılı yerleştirme Grube ve ark. tarafından 73 yaşında bir kadın hastaya uygulanmıştır.

CoreValve kapak ile yapılan en kapsamlı çalışma olan CoreValve High Risk Pivotal

17

çalışmasında, cerrahi riski yüksek hastalarda kendiliğinden genişleyen transkateter kapak (Corevalve) ile cerrahi kapak replasmanı karşılaştırılmıştır. Çalışmaya ciddi aort darlığı tanısı almış olan 795 hasta alınmış olup, 401 hasta açık cerrahiye, 394 hasta ise CoreValve koluna randomize edilmiştir. Çalışmanın bir ve iki yıllık takiplerinde primer sonlanım olan tüm nedeni ölümler CoreValve'de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Üç yıllık takipte tüm nedeni ölüm veya inme toplamı CoreValve grubunda %37.3, c-AKR grubunda %46.7 olarak tespit edilmiştir (p=0.006). Tüm nedeni ölüm CoreValve grubunda %32.9, c-AKR'de %39.1 (p=0.068), inme CoreValve grubunda %12.6, c-AKR'de %19.0(p=0.034) olarak tespit edilmiştir. Majör kardiyovasküler veya serebrovasküler advers olaylar da CoreValve grubunda daha düşük olarak tespit edilmiştir (%40.2'ye karşı %47.9, p=0.025). Ortalama aort kapak basıncı CoreValve grubunda daha düşük olup (7.62±3.57 mm Hg'ya karşı 11.40±6.81 mm Hg, p<0.001),orta/ciddi aort yetmezliği CoreValve grubunda daha sık olarak gözlemlenmiştir. (%6.8'e karşı %0.0, p<0.001).Benzer şekilde bir yıllık takip sonunda kalıcı pacemaker oranları CoreValve grubunda daha yüksek olarak tespit edilmiştir(%22.3'e karşı %11.3 p<0.001). Her iki grupta da klinik olarak kapak trombozu tespit edilmemiştir(66).

TAVİ için en önemli sorun olarak kabul edilen periferik damar hastalığı olan olgularda da üçüncü kuşak CoreValve kapaklar ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bugün klinik pratikte kullanılan CoreValve kapaklar;23,26,29 ve 31 mm çaplarında olup transfemoral, transaksiller ve transaortik yaklaşım ile implante edilebilmektedir. Transapikal kullanıma uygun CoreValve kapak ise henüz mevcut değildir. Laborde(67) 529 hastalık bir seride, femoral yolla erişimin mümkün olmadığı hastalarda subklavyen arter yoluyla girişim uygulandığını, 526 hastada (%99) yerleştirmenin başarılı olduğunu, 55 hastada (52 sol, 3 sağ) subklavyen ven yoluyla CoreValve biyoprotezi yerleştirildiğini ve subklavyen yerleştirme uygulanan tüm hastalarda başarılı olduğunu (%100) bildirmiştir. Bu seriden elde edilen bulgular, aort kapağa daha iyi erişim sağlayan subklavyen girişimin, femoral erişimin güç olduğu olgularda daha iyi sonuç verdiğini ve güvenle uygulanabildiğini göstermektedir.

18

CoreValve kapak Wenaweser ve ark.(68) tarafından dejenere biyoprotez kapağa bağlı ciddi AY'si olan 80 yaşında bir hastaya başarıyla yerleştirilmiş, işlem sonrası AY ve hemodinamide belirgin düzelmeye sağlanmıştır. Yakın zamandaki deneyimler, özellikle kendiliğinden genişleyebilen ve bu yolla aort kapak ve aort anatomisine uyum sağlayabilen kapakların AD yanında ileride AY hastalarında da kullanım alanı bulabileceğini düşündürmektedir.

Geleneksel aort kapak cerrahisinde olduğu gibi, transkateter işlemlerde de kalıcı kalp pili ihtiyacı küçümsenmeyecek bir sorundur. Bu sorun özellikle CoreValve cihazının yerleştirildiği olgularda daha belirgindir. Yayınlanan serilerde yeni kalp pili ihtiyacı Edwards Sapien kapak için %5ve %8 arasında iken, CoreValve cihazı için %30'u aşmaktadır(69,70). CoreValve ile yüksek oranda gözlenen kalıcı kalp pili ihtiyacının, kapağın kendiliğinden genişleme özelliğinden ve yerleştirme sonrası genişlemeye devam eden kapağın AV düğümü çevresindeki dokulara daha fazla baskı oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, işlem sonrası kalp bloğu olmasa bile, ilerleyen süre içinde kalıcı kalp pili yerleştirmesini gerektirecek kalp blokları ile karşılaşılacaktır.

30 günlük irreversible morbiditesi veya ön görülen operatif riski %50 ve üzeri olan semptomatik ciddi AD hastalarında CoreValve sistem ile transkateter kapak replasmanın etkinlik ve güvenilirliğini standart medikal tedavi ile karşılaştıran çalışmada CoreValve sisteminin c-AKR'ye uygun olmayan hastalarda etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu göstermiştir(71).Son dönemde sonuçları yayımlanan bir diğer çalışma;cerrahi riski çok yüksek(extreme) hastalarda CoreValve cihaz ile c-AKR karşılaştırıldığı CoreValve Extreme Risk Pivotal çalışmasıdır. Çalışmaya ciddi aort darıklı, 2 kalp cerrahisi ve bir girişimsel kardiyolog tarafından yapılan değerlendirmede 30 günlük mortalite/kalıcı morbidite riski \geq %50 tahmin edilen 489 hasta alınmış olup,hastaların ortalama yaşı 83 ± 9 olarak tespit edilmiştir. İki yıllık takipte,“as-treated” analizler sonucunda tüm nedenli ölümler TAVİ grubunda %22.2, c-AKR grubunda %28.6 olarak tespit edilmiştir (p<0.05).“Intention-to-treat” analizinin sonuçları da benzer olup tüm nedenlere bağlı serebrovasküler hadiseler TAVİ grubunda daha az

19

olmaya eğilimlidir (%10.9'a karşı %16.6, p=0.05). Majör inme TAVİ grubunda %6.8, c-AKR grubunda %9.8 olarak tespit edilmiş olup (p=0.25), iki yıllık ölüm veya majör serebrovasküler hadise oranları da TAVİ grubunda anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir(%24.2'ye karşı %32.5, p=0.01). İki yıllık takip sonunda kalıcı pacemaker oranları CoreValve grubunda %28.9 olarak tespit edilmiştir. İki yıllık takip sonucunda efektif kapak alanı ve kapak gradiyenti iki yıllık takipte hem TAVİ hem cerrahi grupta stabil kalmıştır(72).

CoreValve cihazlar ile ilgili olarak gündeme gelen son teknoloji; 2015 yılında FDA(Food and Drug Administration) den onay alan ve klinik kullanıma giren CoreValve Evolut Rcihazıdır. Cihaz teknik özellikleri nedeniyle(tekrar yakalama&tekrar pozisyon verebilme) özellikle başarısız biyoprotez kapak implantasyonları sonrası uygulanan valve-in-valve prosedürlerinde yaygın bir kullanım alanı bulmuştur(73).

2.7.2.2. Edwards Sapien kapak

Edwards Sapien kapak, 23x14.5 mm ve 26x16 mm boyutlarında, paslanmaz çelik stent üzerine dikişle tutturulan, Cribier-Edwards kapağın sığır perikardından oluşan bir modifikasyonudur. 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, AKA <0.8 cm² ve EuroSCORE >%20 olan hastalarda prosedürün güvenliği ve etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan ilk çalışmalardır. PARTNER EU kayıt çalışması kapsamında Transfemoral yolla (61 hasta) ve Transapikal yolla (69 hasta) Edwards Sapien kapak takılan hastaların sonuçları da sunulmuştur(74). Bu çalışmada başarılı yerleştirme oranı her iki grupta da %91 olarak bildirilmiştir. İşleme bağlı mortalite transfemoral grubunda %3.3, transapikal grubunda %5.8;30 günlük mortalite ise transfemoral grubunda %8.1, transapikal grubunda ise %18.8 olarak belirtilmiştir. Birinci yılın sonunda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı transfemoral grubunda %25, transapikal grubunda ise %51 bulunmuştur.

20

Transapikal grubundaki hastaların lojistik EuroSCORE değeri (33.8±14.7) transfemoral grubundan (25.7±11.5) belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Otuz günlük yeni kalp pili gereksinimi transfemoral grubunda %1.6, transapikal grubunda ise %2.9 olarak bildirilmiştir. İlk jenerasyon Edwards Sapien biyoprotezler 2011 yılında klinik kullanım onayı almış olmasına rağmen artık ticari anlamda ikinci ve üçüncü jenerasyon kapaklar kullanılmaktadır. 2014 yılında Sapien XT kapak klinik kullanıma girmiş olup mevcut kapak çapları dışında 29 mm lik kapağında TAVİ işlemi sırasında uygulanmasına olanak sağlamıştır. Mevcut kapak teknolojisi ile daha küçük çaplarda femoral giriş kılıf(16 Fr,18 Fr)'larında kullanıma girdiği görülmüştür. 2015 yılında Sapien 3 kapak klinik kullanıma girmiş olup,mevcut kapak ile birlikte 14 Fr ve 16 Fr gibi daha düşük çapta femoral kılıflarda klinik kullanıma girmiştir.

Çok merkezli ileriye dönük randomize bir 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(Cohort-A), c-AKR'nin Edwards Sapien kapağından

daha üstün olup olmadığı araştırılmış, medikal tedavi kolunda(Cohort-B) ise c-AKR için çok yüksek riskli kabul edilen hastalarda TAVİ, medikal tedavi ya da BAV ile karşılaştırılmıştır. PARTNER çalışmasının Cohort-B kolunda 30. gün herhangi bir nedenden ölüm (primer son nokta) oranları TAVİ kolunda %5, standart tedavi kolunda %2.8 (p=0.41); 1 yıllık primer son nokta TAVİ kolunda %30.7 standart tedavi kolunda %50.7 (p<0.001); 1 yıllık kardiyovasküler nedenlerden ölüm TAVİ kolunda % 20.5 standart tedavi kolunda %44.6 bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda standart medikal tedavi (BAV dahil) ciddi AD'nın doğal gidişatını değiştirmediği; transfemoral TAVİ'nin herhangi bir nedenden ölüm, kardiyovasküler nedenli ölüm ve hospitalizasyon oranlarını azaltarak standart medikal tedaviye üstün olduğunu; TAVİ'deki sistemlerin erken jenerasyon olması ve operatör deneyiminin az olmasına rağmen 30 günlük mortalite oranları standart tedavi grubundan çok farklı olmadığını; TAVİ istatistiksel anlamlı olarak semptomlarda azalma sağladığını; TAVİ grubunda daha fazla nörolojik olay, major vasküler komplikasyon ve major kanama gözlemlendiğini; birinci yıl sonunda

ekokardiyografik olarak biyoprostetik kapakların hemodinamik performansların mükemmel olup bozulma saptanmadığını; paravalvular yetersizliğinin TAVİ'de genellikle hafif olduğunu ve 1 yıllık takipte stabil kaldığı ve nadiren semptomlarda kötüleşmeyle müdahale gerektirdiğini göstermektedir(75).

PARTNER çalışması Cohort-B nin 2 yıllık sonuçlarında TAVİ grubunda; herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm, hastaneye yatışlar, kapak hemodinamisinde iyileşme, semptomlarda azalma açısından standart tedavi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlar cerrahi şansı olmayan semptomatik AD olan hastalarda TAVİ'nin standart tedavi olabileceğini kanıtlamaktadır(76).

PARTNER çalışma Cohort-A kolunda operasyon için yüksek riskli hastalarda 1 yıllık tüm nedenlerden ölüm açısından TAVİ'nin c-AKR ile noninferior olduğu saptanmıştır.(%24.2 vs %26.8). 30 günlük herhangi bir nedene bağlı ölümden her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(%3.4-%6.5). Major inme 30 günlük

(%3.8 - %2.1, $p=0.20$) ve bir yıllık (%5.1 - %2.4, $p=0.07$); major vasküler komplikasyonlar (%11.0 - %3.2, $p<0.001$) TAVİ grubunda daha fazla gözlemlendiği saptanmıştır. Major kanamanın (%9.3 - %19.5, $p<0.001$), yeni başlangıçlı AF (%8.6 vs. %16.0, $p<0.001$) c-AKR grubunda daha sık gözlemlendiği saptanmıştır. Bu sonuçlar ile TAVİ'nin c-AKR'ye seçilmiş yüksek riskli opere edilebilir hastalar için alternatif olabileceği kabul edilmiştir(77). PARTNER çalışması Cohort-A daki hastaların iki yıllık takiplerini gösteren başka bir çalışmada; iki tedavi seçeneğinde(TAVİ ve c-AKR) mortalitede azalma, kardiyak semptomların düzelmesi ve kapak hemodinamisinde iyileşme gibi durumlarda benzer sonuçlar alındığı saptanmıştır. Bu çalışma TAVİ' nin ciddi AD olup cerrahi açıdan yüksek riskli kabul edilen seçilmiş hastalarda alternatif tedavi seçeneği olabileceğini desteklemektedir(78).

2015 yılında PARTNER çalışmasının 5 yıllık uzun dönem sonuçları açıklanmıştır. Beş yıllık Kaplan Meier tüm nedenli ölüm oranı TAVİ grubunda %67.8, cerrahi grupta %62.4 olarak tespit edilmiştir (HR 1.04, %95 CI 0.86-1.24, $p=0.76$). Kardiyak ölüm oranları da benzer tespit edilmiştir (TAVİ %53.1, AKR %47.6, $p=0.67$).

İnme/geçici iskemik atak TAVİ grubunda %15.9, c-AKR grubunda %14.7 olarak tespit edilmiştir($p=0.35$). Beş yıl sonunda kapak hemodinamisi her iki grupta benzer olup,hiçbir hastada kapak replasmanı gerektiren kapak dejenerasyonu görülmemiştir. Orta/ileri paravalvuler aort yetmezliği TAVİ grubunda daha sık tespit edilmiş olup (14'e karşı %1, $p<0.0001$) ve TAVİ grubunda orta/ileri paravalvuler aort yetmezliği olanlardaki mortalite olmayanlara göre daha yüksek gözlemlenmiştir (%72.4'e karşı %56.5, $p=0.003$).Mevcut veriler 5 yıl sonunda yüksek riskli aort darlığı hastalarında TAVİ ile c-AKR sonuçlarının benzer olmaya devam ettiğini göstermektedir.(79)

İnoperabil dejeneratif aort darlığı hastalarında yapılan PARTNER çalışmasının cohort-B grubunda;beş yıllık mortalite TAVİ grubunda %71.8, standart tedavi grubunda %93.6 olarak tespit edilmiştir (HR 0.50, %95 CI 0.39-0.65; $p<0.0001$).Ortalama sağ kalımTAVİ grubunda 31 ay, standart tedavi grubunda 11.7 ay olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). Kardiyovasküler ölüm TAVİ grubunda %57.5, standart tedavi grubunda ise %85.9 olarak tespit edilmiştir($p<0.001$). İnme oranları TAVİ grubunda %16, standart

tedavi grubunda ise %18.2 olarak tespit edilmiştir (p=0.555).5 yıl sonunda TAVİ grubunda hayatta olan 49 hastanın 42'si (%86) NYHA sınıf I/II olup, standart tedavi grubunda bulunan 6 hasta hayattadır, bunların 2'sine TAVİ 2'sine ise c-AKR, birine apeks inen aort konduit uygulanmıştır. Aort kapak replasmanı yapılmayan tek bir hasta vardır, buna aort valvüloplastisi yapılmıştır. TAVİ grubunda 5 yıl sonunda kapak dejenerasyonu saptanmamıştır(80).

Son zamanlarda TAVİ sistemlerinde iyileşmeler olmuş ve operatör tecrübesi artmıştır. Buna paralel olarak TAVİ işlemi düşük/orta riskli aort darlığı hastalarında da kullanılır olmuştur. Bu eğilim ilk olarak küçük gözlemsel çalışmalar araştırılmış olup sonrasında daha kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. PARTNER 2 (Placement of Aortic Transcatheter Valves) çalışmasında orta riskli aort darlığı hastalarında ikinci kuşak SAPIEN XT kapak ile c-AKR karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya kalp takımı tarafınca orta derece riskli olduğu değerlendirilen ciddi aort darlıklı hastalar alınmış olup, risk değerlendirmesi STS skoruna göre yapılmış ve STS skoru \geq %4 olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

STS risk modelinde temsil edilmeyen eşlik eden durumlar varlığında STS skoru %4'ün altında olan hastalar da çalışmaya alınmıştır. Randomizasyon öncesi klinik ve görüntüleme bulgularına göre hastaların %76.3'ü transfemoral yaklaşım kohortuna, %23.7'si transtorasik (transapikal veya transaortik) yaklaşım kohortuna ayrılmıştır. Çalışmaya 2032 hasta alınmış olup, 1011'i TAVİ'ye, 1021 hasta ise c-AKR'ye randomize edilmiştir. Ortalama STS skoru her iki grupta da %5.8 olup, hastaların %6.7'sinin STS skoru $<$ %4, %12'sinin ise STS skoru $>$ %8 olarak tespit edilmiştir. TAVİ grubunda 10, c-AKR grubunda ise 8 hasta periprosedürel dönemde ölmüştür. Primer sonlanım olan tüm nedenli ölüm veya sekel bırakan inme toplamı, iki yıllık takipte TAVİ grubunda %19.3, cerrahi AKR grubunda ise %21.1 olarak tespit edilmiştir (HR 0.89, %95 CI 0.73-1.09, p=0.25). Sekel bırakan inme TAVİ grubunda %6.2, c-AKR grubunda ise %6.4 olarak tespit edilmiştir. Tüm nedenli ölüm TAVİ grubunda

%16.7,-c-AKR grubunda ise %18 olarak tespit edilmiştir. Primer sonlanım transfemoral yaklaşım kohortunda TAVİ'de cerrahiye göre daha düşük olup (%16.8'e karşı %20.4, HR 0.79, %95 CI 0.62-1.00, p=0.05), transtorasik yaklaşım kohortunda ise benzer tespit edilmiştir(81).Özetle, orta derece riskli ciddi aort darlığı hastalarında TAVİ ile cerrahi AKR'nin sonuçları benzer olarak tespit edilmiştir.

Tablo 3'de Amerikan Girişimsel Kardiyoloji Dergisi'nden referans alınan ve TAVİ işleminde kullanılan Edwards Sapien XT ve Medtronic CoreValve sistemlerinin özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

TABLO 3:Edwards SAPIEN XT ve Medtronic CoreValve Sistemlerinin Karşılaştırılması

	EDWARDS SAPIEN XT	MEDTRONIC COREVALVE
Çatı	Krom-Kobalt	Nitinol
Kapakçıklar	Sığır perikardı	Domuz perikardı
Expansiyon	Balon-expandable	Self-expandable
Balon valvuloplasti gereği	Evet	Evet
Protez çapı	23-26-29 mm	26-29-31 mm
Uzunluk	15-19 mm	53-55 mm
Anulus çapı	18-28 mm	20-27 mm
Minumum arterial çap	6 mm	6 mm
Delivery sistem çapı	18 mm	18-19 mm
Girişim yolu	TF ve TA	TF ve TAx
Pacemaker gereksinimi	%4-8	%15-40

TF:Transfemoral,TA:Transapikal,TAx:Transaxiller

Comparison of Edwards Sapien XT and Medtronic CoreValve Systems for Transcatheter Aortic Valve Implantation, JAm Coll Cardiol Intv.2014;7(3):293-295.doi:10.1016/j.jcin.2014.01.147

2.7.2.3. Yeni Nesil Diğer TAVİ Cihazları

Halen araştırması farklı evrelerde süren perkütan kapak çeşitleri bulunmaktadır. Bunlar içinde, insanda kullanımına başlanmış bulunanlardan Paniagua kapağının (Endoluminal Technology Research) paslanmaz çelik ve nitinol stent üzerine dikişlenen balonla veya kendiliğinden genişleyebilen kapak türleri vardır; Enable (ATS), AorTx (Hansen Medical), Lotus (Sadra Medical), Perceval (Sorin Group) ve Jena (JenaValve Technology) kapakları ise nitinol stent üzerine dikişlenen kendiliğinden genişleyebilen kapak yapısındadır. Bunlardan Lotus kapak kendine has mekanik ekspansiyon özelliği nedeniyle self-expandable veya balon-expandable kapaklardan farklılık göstermektedir. Cihazın polimer membranı özellikle işlem bağımlı paravalvüler aort yetersizliğinin engellemesi anlamında operatöre büyük katkı sağlamaktadır. Cihaz Avrupa ülkelerinde ticari kullanıma girmiş olup, cihaz ile ilgili yapılmış REPRİSE II çalışmasının sonuçları mortalite ve morbidite anlamında yüz güldürücüdür. 120 hastanın katıldığı çalışmanın 30 günlük takip sonuçlarında %4.3 mortalite ve %4.2 major inme tespit edilmiştir. Bununla birlikte 30 günlük takip sonunda %28.6 gibi yüksek oranda kalıcı pacemaker ihtiyacı tespit edilmiştir.

25

Çalışma sonunda sadece bir hastada orta aort yetersizliği tespit edilmiştir(82). Doğrudan akım kapağı (Direct Flow Medical) ise, katılaşma özelliğine sahip bir polimerin enjekte edilmesi ile genişleyebilen polyester yapılı bir gövdeye sahiptir(83). Bu cihazın en önemli özelliği, cihaz bırakılmadan önce hemodinamik sonuçların değerlendirilmesine izin vermesidir. Halka şekline uygun olarak kolayca pozisyon verilebilmesi sonucunda sıkı temas sağlanmakta, böylece paravalvüler kaçaklar en aza indirilmektedir. Direct Flow kapak ile CoreValve sistemin karşılaştırıldığı SALUS çalışması semptomatik ciddi aort darlığı tanısı almış hastaların 2-1 oranında randomize edildiği bir çalışma olup çalışmanın uzun dönem sonuçları henüz yayınlanmamıştır(84). Henüz insan uygulamasına girmemiş, yalnızca in vitro ve hayvan deneyleri sonuçları bulunan kapak türleri de vardır; Heart Leaflet Technologies kapağı bunlardan biridir. Kendiliğinden genişleyebilir nitinol stent üzerine yerleştirilmiş perikarttan yapılmış yaprakçıklardan oluşmuştur. Geri alınabilir ve yeniden pozisyon verilebilir özellikte olan kapak, aort kapağın ve aort anatomisine uygun yerleşime izin

vermektedir(85). Başlangıçta açık ya da minimal invaziv cerrahi ile yerleştirme gerektiren biyoprostetik bir kapak olan ValveXchange kapağı (ValveXchange Inc.) ise, yapısal bozulma gelişmesi durumunda kapak yaprakçıklarının perkutan yolla değiştirilmesine izin veren bir yapıdadır. Oldukça ümit verici bir diğer teknolojik gelişme de, farklı fizik-kimyasal özelliklerde yeni materyaller geliştirmeye yarayan nanoteknolojidir. Bu şekilde üretilmiş olan PercValve kapağının (Advanced Bioprosthetic Surfaces, San Antonio, TX) protez çatısı ve yaprakçıkları nanosentez nitinolden yapılmıştır(86). Hayvan modelinde, yerleştirme sonrası iki hafta içinde endotelizasyonun başladığı gösterilmiştir. Bu yolla geliştirilen bir kapak ile, metalik protez gibi dayanıklı özellikte olmasına rağmen erken endotelizasyon sayesinde ömür boyu antikoagülan tedavi gerekmebilecektir.

2.7.3.Kardiyak Cerrahi için Risk Değerlendirmesi

Operatif mortalite, risk faktörleri kombinasyonları kullanarak, çok değişkenli skorlama sistemleriyle tahmin edilebilir. 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, ikincisi kalp kapak hastalıklarına özgül olma avantajına sahiptir, fakat EUROSCORE'a göre kullanımı daha zordur. Güvenilirliği onaylanmış bazı skorlama sistemleri, yaş, eşlik eden hastalıklar ve işlevsel kapasiteye göre hastanın beklenen yaşam süresini hesaplayabilmektedir. Beklenen yaşam kalitesi de ayrıca göz önünde skorlama sistemi şimdiye kadar üretilmemiştir. Günümüzde transkateter kapak girişimleri sonrası sonucu tahmin etmek için de özel skorlama sistemleri geliştirilmemiştir.

Semptomatik ciddi kapak hastalıklarında cerrahi risk skorlama sistemlerinin yanı sıra hastanın kırılgenliğini, majör organ disfonksiyonunu ve işlem bağımlı zorlulukları da göz önüne alan risk değerlendirme tablosu ile değerlendirme yapılmalıdır. Tablo 4 a,b,c ve d'de 2014 Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti(AHA/ACC) Kapak Klavuzu'ndan referans alınarak kardiyak cerrahi öncesi risk,düşkünülk-kırılgenlik,majör organ-sitem disfonksiyonu değerlendirme ve prosedüre ait zorlukları değerlendirmek için risk skorlamaları gösterilmiştir.

Tablo 4.A Kardiyak Cerrahi Öncesi Risk Skorlaması:

	Düşük Risk (Bu sütundaki tüm kriterler olmalı)	Orta Risk (Bu sütundaki en az bir kriter olmalı)	Yüksek Risk(Bu sütundaki en az bir kriter olmalı)	Engelleyici Risk (Çok yüksek risk) (Bu sütundaki en az bir kriter olmalı)
STS PROM	<%4	%4-%8	>%8	Cerrahi ile bir yıllık tahmin ölüm veya tüm nedenlere bağlı majör morbidite oranı>%50
Düşkünülk-Kırılgenlik Frailty Bknz tablo 4b	Yok	1 indeks (hafif)	>2 indeks (orta-ciddi)	
Postoperatif	Yok	1 organ sistemi	<2 organ	>3 organ

dönemde düzelmeyecek majör organ disfonksiyonu Bknz tablo 4c			sistemi	sistemi
Prosedüre ait zorluklar Bknz tablo 4d	Yok	Prosedüre ait olası zorluklar	Prosedüre ait olası zorluklar	Prosedüre ait ciddi zorluklar

STS PROM:Torasik Cerrahi Cemiyeti'nin mortalite belirleme için risk sınıflaması

Rick A,Nishimura,Catherine M.Otto,Robert O.Bonow,2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patiens with Valvular Heart Disease;Circulation Marc 3,2014

Tablo 4.B Düşkünlük-Kırılgnlık(Frailty) İçin Değerlendirme Kriterleri

Günlük hayattaki Katz aktiviteleri	1.Beslenme
	2.Banyo yapabilme
	3.Giyinme
	4.Ev içi hareket
	5.Tuvalet
	6.Tuvalet ihtiyacının kontrolü
Bağımsız dolaşabilme	7.Desteksiz ve yardımsız dolaşabilme veya 5 metreyi 6 sn den daha az sürede yürüyebilme

Rick A,Nishimura,Catherine M.Otto,Robert O.Bonow,2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patiens with Valvular Heart Disease;Circulation Marc 3,2014

Tablo 4.C Major Organ-Sistem Disfonksiyonunu Değerlendirme İçin Kriterler

1.Kardiyak disfonksiyon	Ciddi sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu Ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu
-------------------------	---

	Sabit pulmoner hipertansiyon
2.Renal disfonksiyon	Faz III veya daha ileri KBY
3.Pulmoner disfonksiyon	FEV ₁ <%50 veya tahmini DLCO ₂ <%50
4.SSS disfonksiyonu	Demans Alzheimer Parkinson Kalıcı fiziksel kısıtlamaya yol açan SVO
Gastrointestinal disfonksiyon	Crohn Ülseratif kolit Nütrisyonel bozukluk veya serum albümini<3.0
Karaciğer disfonksiyonu	Siroz Varis kanaması VKA kullanılmamasına rağmen INR yüksekliği
Aktif kanser	

KBY:Kronik böbrek yetersizliği,FEV₁:1.saniyede zorlanmış expirasyon volümü,DLCO₂:Karbondioksit diffüzyon kapasitesi, SVO:Serebro vasküler olay,VKA:Vitamin K antagonisti,INR:Uluslararası düzeltme oranı.

Rick A,Nishimura,Catherine M.Otto,Robert O.Bonow,2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patiens with Valvular Heart Disease;Circulation Marc 3,2014

Tablo 4.D Prosedüre Ait Zorlukları Değerlendirmek İçin Kriterler

Trakeostomi mevcudiyeti
Aşırı kalsifik asendan aorta
Göğüs malformasyonu
Arka göğüs duvarına yapışık koroner greft varlığı
Radyasyon hasarı

Rick A,Nishimura,Catherine M.Otto,Robert O.Bonow,2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patiens with Valvular Heart Disease;Circulation Marc 3,2014

Tablo 5’de TAVİ endikasyonları ve Tablo 6’da ise TAVİ kontraendikasyonları Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (AHA/ACC) 2014 Kapak Klavuzu ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2012 Kapak Klavuzu’ndan referans alınarak gösterilmiştir.

TABLO 5.TAVİ ENDİKASYONLARI

1)AD nedeniyle c-AVR için herhangi bir endikasyonu olan hastalarda eğer cerrahi risk
--

çok yüksek ise ve beklenen ortalama yaşam süresi 1 yıldan fazla ise öneri düzeyi I ve kanıt düzeyi B olarak TAVİ yapılmalıdır.
2) AD nedeniyle c-AVR için herhangi bir endikasyonu olan hastalarda eğer cerrahi risk yüksek ise ve beklenen ortalama yaşam süresi 1 yıldan fazla ise öneri düzeyi IIa ve kanıt düzeyi B olarak TAVİ önerilir.
3)Cerrahi riski yüksek olan hastalarda TAVİ veya c-AVR arasında seçim bir kalp takımı tarafından işbirliği içinde yapılmalıdır.
4)Ciddi komorbiditeler nedeniyle aort stenozunun düzeltilmesinin faydalarının engelleneceği hastalara TAVİ uygulanmamalıdır(Öneri düzeyi III kanıt düzeyi B).

TAVİ:Transkateter aortik valv implantasyonu,c-AVR:Cerrahi aort kapak replasmanı,AD:Aort darlığı

Rick A,Nishimura,Catherine M.Otto,Robert O.Bonow,2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patiens with Valvular Heart Disease;Circulation Marc 3,2014



MUTLAK KONTRAENDİKASYONLAR:

Merkezde bir kalp ekibinin veya kalp damar cerrahisinin bulunmaması

Bir kalp ekibi tarafından c-AVR'ye alternatif olarak TAVİ kararının onaylanmamış olması

Tahmini yaşam beklentisinin <1 yıl olması

Eşlik eden hastalıklar nedeniyle TAVİ ile yaşam kalitesinde iyileşmenin mümkün olmaması

Diğer kapaklardaki ciddi birincil hastalığın hastanın semptomlarına katkıda bulunması ve

bu durumun ancak cerrahi ile düzeltilebilmesi

Yetersiz aort anulus çapı (<18 mm,>29 mm)

Sol ventrikül içinde trombus

Aktif endokardit

Koroner ostiumda yüksek tıkanma riski (asimetrik kapak kalsifikasyonu,aort anulusu ile

koroner ostium arası mesafenin kısalığı,küçük aort sinüsleri

Çıkan aort ve aort kavisinde hareketli trombus içeren plaklar

Transfemoral/Subclavian yaklaşım için:yetersiz vasküler ulaşım (damar çapı, kalsifikasyon,tortiozite)

RÖLATİF KONTRAENDİKASYONLAR:

Biküspit veya kalsifiye olmamış kapaklar

Revaskülarizasyon gerektiren tedavi edilmemiş koroner arter hastalığı

Hemodinamik kararsızlık

LVEF<%20

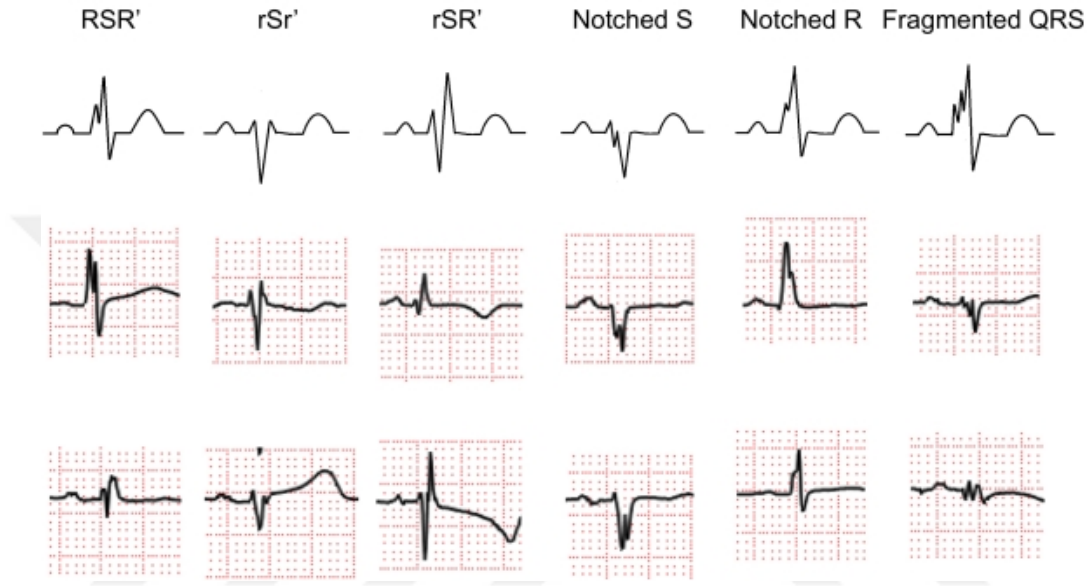
Transapikal hastalık için:ağır akciğer hastalığı,LV apeksine ulaşılabilmesi

AVR:Aort kapak replasmanı,TAVİ:Transkateter aortik valv replasmanı,LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu,LV:Sol ventrikül.

Guidelines on the management of valvular heart disease The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology(ESC) and the European Association for the Cardio-Thoracic Surgery(EACTS) European Heart Journal(2012)33,2451-2496

2.8. FRAGMENTE QRS

Fragmente QRS, 2006 yılında Das ve ark. tarafından, rutin 12 derivasyonlu EKG'de (filtre aralığı 0.15–100 Hz, AC filtresi 60 Hz, 25 mm/s, 10 mm/mV) majör bir koroner arterin besleme bölgesine uyan 2 ardışık derivasyonda ek bir R dalgasının varlığı (R') veya R veya S dalgasının ucunda çentiklenme varlığı veya birden fazla R' varlığı şeklinde tanımlanan bir depolarizasyon bozukluğudur (şekil 5.1) . Tipik dal bloğu paternleri ve inkomplet RBBB bu tanımın dışında tutulmuştur (87).

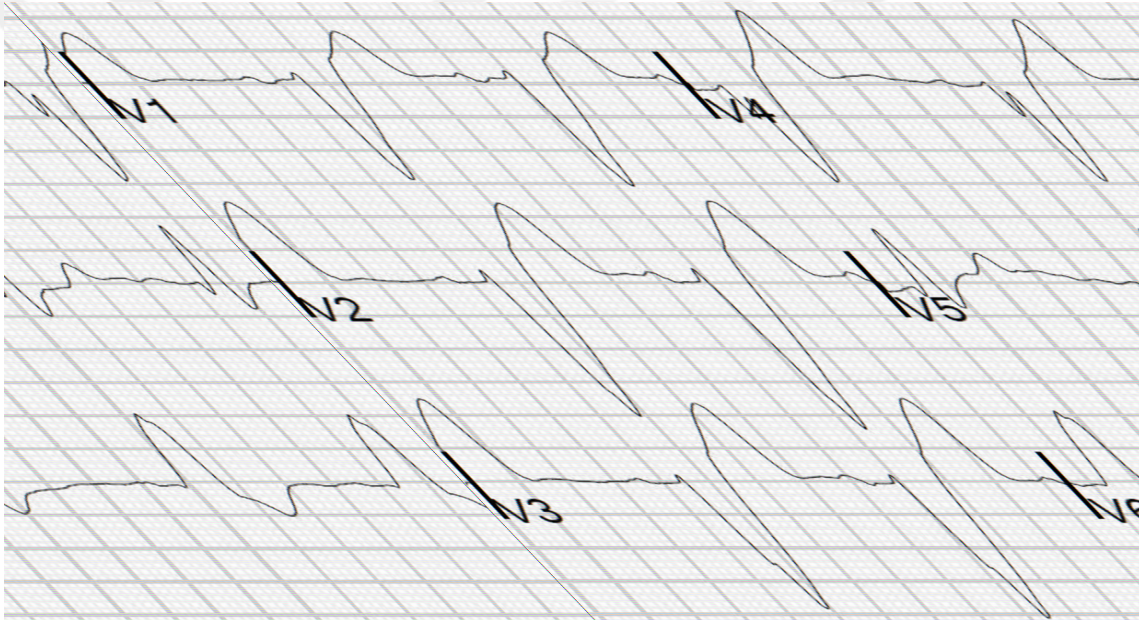


Şekil 5.1. Fragmente QRS örnekleri Das ve ark. [16] 'ndan alınmıştır. Bu şekilde çeşitli RSR' paternleri dahil değişik fragmente QRS morfolojileri gösterilmiştir. RSR'. RSR' paterni sağ göğüs derivasyonlarında (V1 ve V2) olup QRS genişliği 100 ms'nin (inkomplet RBBB) veya 120 ms'nin üzerinde (RBBB) veya RSR' paterni lateral derivasyonlarda (DI, V5, V6) olup QRS genişliği 120 ms'nin üzerinde olduğu durumlarda RBBB veya LBBB olarak tanımlanıp fQRS tanımının dışında tutulmuştur; RSR' paterninin mid prekordiyal veya inferior derivasyonlarda bulunması ise fQRS olarak tanımlanmaktadır. Daha sonra bu tanım ana dal blokları, prematür ventriküler kompleksler ve pil (PM) ritmindeki QRS kompleksleri (pQRS) gibi geniş QRS (>120 ms) varlığında fQRS'i kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Dal bloklarında zaten ardışık

iki derivasyonda 2 çentiklenme veya tepe olduğundan, R veya S dalgasında >2 çentiklenme olması şeklinde tanımlanmıştır. Benzer şekilde PVC'ler ve fQRS'lerde

32

ardışık 2 derivasyonda da >2 çentiklenme olması şeklinde tanımlanmıştır. Ayrıca PVC'lerde ardışık iki derivasyonda iki tepe arasında >40 ms olması durumunda 2 çentiklenme olması da fragmente geniş QRS (f-wQRS) olarak adlandırılmıştır (Şekil 5.2) (88) . QRS komplekslerinin fragmentasyonunun, KAH şüphesi olan hastalarda miyokardiyal skar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; bu durum hem dar hem de geniş QRS kompleksleri için geçerlidir (87- 88) .



Şekil 5.2. Fragmente geniş QRS örnekleri. Das ve ark. (15) 'ndan alınmıştır. Fragmente dal bloklarında ve fragmente pil ritminde ikiden fazla R' veya çentik vardır. Fragmente PVC'de ise aralarında 40 ms'den fazla mesafe olan ikiden fazla R tepesi vardır.

2.8.1. Miyokardiyal Skar Belirteci Olarak Fragmente QRS

Miyokardiyal skarın çevresinde oluşan zikzak ileti QRS kompleksinde çoklu zirveler oluşturarak fQRS'e neden olabilmektedir (87-91) . Reddy ve ark. dal bloğu yokluğunda sol prekordiyal derivasyonlarda fQRS olmasının sol ventriküler anevrizma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (92) . Fragmente QRS'in tanımlandığı ve 2006'da yayımlanan çalışmada fQRS'in eski miyokard infarktüsü belirteci olduğu, ve bu konuda Q dalgasına göre daha yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (91) . Fragmente geniş QRS'in tanımlandığı çalışmada da f-wQRS'in bilinen koroner arter

33

hastalığı veya koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda miyokardiyal skarın orta düzeyde duyarlı ve yüksek düzeyde özgül bir işareti olduğu saptanmıştır (87). Single photon emission computed tomography (SPECT) kullanılarak saptanan miyokardiyal skarı öngörmede Q dalgası ile fQRS'in karşılaştırıldığı bu çalışmalarda anteryor derivasyonlarda (V1- V5) fQRS olması ön duvarda (sol ön inen arter sulama bölgesi), lateral derivasyonlarda (V6, DI, aVL) olması lateral bölgede (sol sirkumfleks arter sulama bölgesi), inferiyor derivasyonlarda (DII, DIII ve aVF) olması ise inferiyor bölgede (sağ koroner arter sulama bölgesi) skar olduğuna işaret ettiği gösterilmiştir (87, 88, 93) . Benzer şekilde dilate kardiyomiyopati, kardiyak sarkoidoz veya onarılmış Fallot tetralojisi hastaları arasında bazal EKG'sinde fQRS olan hastaların kardiyak manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) daha yüksek oranda bozulmuş geç gadolinyum tutulumu olduğu da gösterilmiştir(94-96). Öte yandan 2010 yılında yayımlanan ve KAH veya KAH şüphesi olan 460 hastanın dahil edildiği bir çalışmada fQRS'in de Q dalgalarının da nükleer görüntüleme ile saptanan miyokardiyal skarı saptamada duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olduğu saptanmıştır(97). Benzer şekilde 86 iskemik olmayan DKMP hastasının değerlendirildiği bir çalışmada fQRS'i olan hastaların (53 hasta, % 61.6), fQRS'i olmayan hastalara oranla kardiyak MRG'lerinde gecikmiş gadolinyum tutulumu açısından fark saptanmasa da fQRS'i olan hastaların mortalite oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (98) .

2.8.2. Ventriküler Aritmi ve Mortalite Öngördürücüsü Olarak Fragmente QRS

Miyokardiyal skarın reentran ventriküler aritmiler için substrat olduğu bilinmektedir. fQRS'in ventriküler aritmileri öngörebileceği hipotezi de bu bilgiye dayanmaktadır.

2008 yılında yayımlanan ve fargmente geniş QRS'in tanımlandığı çalışmada f-wQRS'in mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu da bulunmuştur(88). 879 hastanın incelendiği bu çalışmada f-wQRS'in miyokardiyal skar için duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla % 87, % 93, % 92 ve % 88 olarak bulunmuştur. f-BBB, f-PVC, ve f-pQRS'in miyokardiyal skarı saptamada duyarlılıkları ve özgüllükleri sırasıyla % 89 ve % 94, % 81 ve % 88, ve % 90 ve % 96 olarak saptanmıştır. f-wQRS'in yaş, LVEF ve diyabet için düzeltme yapıldıktan sonra da mortaliteyi öngördüğü bulunmuştur (91).

34

2007 yılında yayımlanan başka bir çalışmada ise KAH açısından değerlendirilen 998 hastada tüm nedenlere bağlı mortalitenin (% 34'e karşı % 26) ve kardiyak olay (MI, kardiyak ölüm, revaskularizasyon) oranının (% 50'ye karşı % 28) fQRS'i olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (89) . Bu yayından yaklaşık bir sene sonra, birincil profilaksi için ICD implantasyonu yapılan 361 hastanın (çoğu KAH) incelendiği bir çalışmada fQRS varlığının ilk aritmik olaya kadar geçen süreyi anlamlı oranda kısalttığı saptanmıştır (90) .

3.MATERYAL VE METOD

3.1 Hastalar

Bu çalışmada Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2012 ve Ağustos 2015 tarihleri arasında semptomatik ciddi kalsifik AD ve komorbid nedenlerden dolayı c-AKR için yüksek riskli veya inoperable kabul edilen ve TAVİ prosedürü uygulanan 124 ardışık hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların semptomatik durumları işlem öncesi ve takiplerinde New York Kalp Cemiyeti(NYHA) sınıflamasına göre belirlendi. Ciddi AD'nin ekokardiyografi kriterleri güncel kılavuzlara dayanarak aortik kapak alanı (AVA) < 1.0 cm², ve/veya ortalama Transvalvüler gradient >40 mmHg, ve/veya maksimal transvalvüler kan akım hızı >4.0 m/sn olarak belirlendi. Ciddi aort darlığı tespit edilen ve girişim kararı alınan tüm hastalar kalp takımı tarafınca çeşitli komorbid durumları,STS skoru ve/veya logistic EuroScore ve Surtavi risk skorları değerlendirilerek c-AKR veya TAVİ işlemine yönlendirildi. TAVİ uygulanan, tüm hastalardan işlem öncesi bilgilendirilmiş olur ve hastanemizin etik kurulundan çalışma için etik onay alındı. Hastalar bazal karakteristik özellikleri, işlem öncesi komorbid durumları, işlem öncesi ve sonrası ekokardiyografik değişkenleri, işlem öncesi ve sonrası morbidite ve mortaliteleri bakımından incelendi. Hastaların işlem öncesi, işlem sonrası, 24. Saat, taburculuk, işlem sonrası 1. Ay ve işlem sonrası 6. Ay EKG ve ekokardiyografi parametreleri dosyadan incelendi. Bazal EKG'si geniş QRS'li olan(sol dal bloğu,sağ dal bloğu,intraventricüler ileti gecikmesi veya pace ritmi)

19 hasta çalışmadan dışlandı. 2 hastanın dosyalarında EKG kaydı olmadığı ve 3 hasta EKG kaydı değerlendirilemeyecek durumda olduğu için analiz dışı bırakılmıştır. Geriye kalan 100 hastanın kayıtları analiz edildi. Hastaların demografik özellikleri, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, varsa mevcut klinik tablolarını açıklayacak etiyolojik faktörler, kapak implantasyonu sırasındaki NYHA fonksiyonel sınıfları, EKG'leri, ekokardiyografik verilerine ilişkin bilgiler dosyalarından elde edilmiştir. Yine hasta dosyalarından EKG/Ekokardiografi kontrol raporları, kapak implantasyonu sonrası yatışı olan hastaların epikrizlerinden aritmik olaylar ile ilgili kayıtlar ve mortalite

kayıtlarına ilişkin bilgiler toplanmıştır. Sistemde/dosyada mortalite kaydı olmayan tüm hastalara veya yakınlarına telefon ile ulaşılmış ve hayatta olup olmadıkları ve ek komplikasyon gelişip gelişmediğine dair bilgi alınmıştır.

3.2 Elektrokardiyografik Veriler

Tüm hastaların dosyalarından implantasyonun yapıldığı yatışı sırasında çekilen EKG'ler işlem sonrası 24.saat ,post op 30.gün ve 6.ay 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 amplitüdde çekilmektedir. Dolayısıyla araştırmada değerlendirilen EKG'ler de bu teknik özellikleri taşımaktadır. Tüm EKG'ler büyüteç aracılığıyla, aynı zamanda dijital olarak taranarak bilgisayar ortamına aktırılarak yüksek çözünürlük ve büyütmede değerlendirilmiştir. EKG'lerden bazal ritim (paroksizmal veya persistan AF'si olan hastalar için değerlendirilen EKG'de gözlenen ritim kaydedilmiştir), QRS genişliği, intraventriküler ileti bozukluğu varlığı ve tipi, bazal EKG'si dar QRS'li olan hastalar için fQRS varlığı ve yaygınlığı değerlendirilmiştir.Geniş QRS'li olan(sol dal bloğu,sağ dal bloğu,intraventriküler ileti gecikmesi veya pace ritmi) veya bazal EKG'si olmayan (dosyalarında olmadığı için değerlendirilemeyen) hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3 Ritim Değerlendirilmesi

3.3.1 Atriyal fibrilasyon:AF belirgin P dalgalarının yokluğu ve R-R aralıklarının düzensiz olması şeklindeki yaygın olarak kullanılan tanı kriterlerine göre

değerlendirilmiştir. Atriyal flutter P dalgaların olmaması, “testere dişi” P dalgalarının olması ve P dalgalarının arasında bir izoelektrik hattın olmaması şeklindeki tanıma uygun olarak değerlendirilmiştir.

3.3.2. QRS Süresi:QRS süresi QRS’in en geniş olduğu derivasyondan büyüteç kullanılarak hesaplanmıştır.İntraventriküler İleti Gecikmesi İntraventriküler ileti gecikmeleri AHA/ACCF/HRS’nin 2009 yılında yayımladığı elektrokardiyogramların standardizasyonu ve yorumlanması ile ilgili bildiriye bulunan önerilere uygun olarak değerlendirilip yorumlanmıştır(101).

37

RBBB: 1) QRS süresinin 120 ms veya üzerinde olması 2) V1 veya V2 derivasyonlarında rsr’, rsR’ veya rSR’ paterninin olması. R’ veya r’ defleksiyonu genelde baştaki R dalgasından daha geniştir. Hastaların az bir kısmında V1 ve/veya V2 derivasyonlarında geniş ve genelde çentikli bir R dalgası paterni izlenebilmektedir. 3) I ve V6 derivasyonlarında R dalgasından daha geniş veya 40 ms’den daha uzun süren bir S dalgası. 4) V5 ve V6 derivasyonlarında R tepe süresinin normal, V1 derivasyonunda 50 ms’den uzun olması. RBBB tanısı için bu kriterlerin ilk üçünün varlığı gereklidir. V1’de çentikli veya çentiksiz sadece dominant bir R dalgası varlığında, RBBB tanısı için dördüncü kriterin varlığı gereklidir.

LBBB: 1) QRS süresinin 120 ms veya üzerinde olması 2) I, aVL, V5, V6 derivasyonlarında geniş, çentikli veya slurred R dalgası ve nadiren QRS kompleksi geçiş bölgesinin yer değiştirmesine bağlı V5 ve V6’da RS paterni varlığı 3) I, V5 ve V6’da q dalgasının olmaması, aVL’de dar bir q dalgası miyokardiyal patoloji yokluğunda da görülebilmektedir 4) R dalgasının tepeye ulaşma süresinin V5 ve V6 derivasyonlarında 60 msn’nin üzerinde, küçük r dalgalarının varlığında V1, V2 ve V3’te bu sürenin normal sınırlarda olması 5) ST ve T dalgalarının genelde QRS’in tersi yönde olması 6) Pozitif QRS’i olan derivasyonlarda pozitif T dalgalarının olması normalde görülebilmektedir (pozitif konkordans) 7) Negatif QRS’i olan derivasyonlarda ST depresyonu veya T negatifliği olması (negatif konkordans) her zaman patolojiktir 8) Sol dal bloğu görünümü QRS aksını sağa, sola veya superiora doğru değiştirebilir. Spesifik olmayan intraventriküler ileti gecikmesi (NSIVCD) QRS süresinin 110 ms veya

üzerinde olup LBBB veya RBBB kriterlerinin bulunmaması olarak tanımlanır. Bu tanım ayrıca sağ prekordiyal derivasyonlarda RBBB kriterlerinin, ekstremitelerde derivasyonlarında LBBB kriterlerinin varlığında ve tam tersi durumlarda da kullanılabilir.

3.3.3 Fragmente QRS ve Fragmente Geniş QRS (QRS FRAGMENTASYON):

fQRS 2006 yılında Das ve ark. tarafından tanımlandığı şekilde, yani intraventriküler ileti bozukluğu olmadan majör bir koroner arterin besleme bölgesine uyan 2 ardışık derivasyonda ek bir R dalgasının varlığı (R') veya R veya S dalgasının ucunda çentiklenme varlığı veya birden fazla R' varlığı şeklinde tanımlanmıştır. f-wQRS ise dal

38

bloklarında zaten ardışık iki derivasyonda 2 çentiklenme veya tepe olduğundan; R veya S dalgasında >2 çentiklenme olması şeklinde tanımlanmıştır. Benzer şekilde fQRS'lerde ardışık 2 derivasyonda da >2 çentiklenme olması şeklinde tanımlanmıştır. DI, aVL ve V6 derivasyonlarından 2 veya daha fazlasında fQRS ya da f-wQRS olması lateral bölgede QRS fragmentasyonu; DII, DIII ve aVF derivasyonlarından 2 veya daha fazlasında fQRS ya da f-wQRS olması inferior bölgede QRS fragmentasyonu; V1-V5 derivasyonlarından 2 ya da daha fazlasında fQRS veya fwQRS olması ise anterior bölgede QRS fragmentasyonu olarak değerlendirilmiştir.

3.4 Ekokardiyografik Veriler

Kliniğimizde ciddi aort darlığı için TAVİ işlemi uygulanan tüm hastalara işlem öncesi ekokardiyografik değerlendirme yapılmaktadır. İzleyen kontrollerinde ekokardiyografik değerlendirme yapılan hastaların işlem sonrası 24.saat, post op 30.gün ve 6.ay verileri değerlendirmeye alınmıştır. Hasta dosyalarından elde edilen ekokardiyografi raporları incelenmiştir. Ekokardiyografik parametreler arasından sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSSÇ), septum ve posterior duvar kanlılıkları, aort kapak max/mean gradient ,kapak yetersizlikleri, aortik anulus ve aortik kapak alanı (işlem öncesi) ve sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) kaydedilip analiz edilmiştir. Bazal ekokardiyografi raporlarında modifiye Simpson yöntemi (MSY) ile yapılan 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 İşlem Öncesi Hazırlık

Transtorask ekokardiyografi (TTE) Doppler izlemleri ve 2D görüntüler parasternal uzun ve kısa aks, apikal 4-boşluk ve subkostal 4 boşluk görüntülerden elde edildi. İşlem öncesi tüm hastalara transözofajiyal ekokardiyografi(TEE) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) yapıldı; kapak morfolojisi, aortik annulus, koroner ostium-annulus mesafesi, kalsifikasyon derecesi, periferik arterlerin

39

uygunluğu ve ek patoloji olup olmadığı değerlendirildi. Stabil seyreden hastalar taburcu edildikten sonra 1, 6. ay takipleri planlandı. Takiplerde rutin fizik muayeneleri, EKG kayıtları, ekokardiyografileri, laboratuvar parametreleri ve fonksiyonel kapasiteleri dosyadan değerlendirildi.

Etik Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı almıştır.

3.6 TAVİ Prosedürü

Tüm hastalara transfemoral yolla self expandable CoreValve [CoreValve prosthesis (CVP), sizes 26–31 mm, CoreValve Inc., Irvine, CA, USA] kapağı yerleştirildi. Hastaların %11'ine genel anestezi; kalanlarına lokal anestezi altında işlem uygulandı. İşlem esnasında hastaların aktive clotting time 250-300 sn olacak şekilde birlikte heparinize edildi.87 vakada(%87) femoral kapama cihazı (Prostar XL 10F system, Abbott Vascular, Redwood City, CA, USA ve Proglide 2 adet) kullanıldı ve kalan vakalarda cerrahi kapama yapıldı.

3.7 İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri bilgisayara kaydedilerek değerlendirmede paket program olan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı

kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Wilcoxon test kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fishers testi kullanıldı. İşlem öncesi, işlem sonrası, taburculuk, 1. ay ve 6. Ay verilerini değerlendirilmede tekrarlanmış TekYönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

40

4.BULGULAR

Hastaların %53.0'ı kadın, %47.0'ı erkekti ve ortalama yaşları 77.3 ± 7.9 yıl idi. Ekokardiyografide ortalama kapak alanı $0.69(0.55-0.80)$ cm^2 , ortalama mean gradient $44(41-54)$ mmHg olarak tespit edildi. Hastaların ortalama STS skoru 7.0 ± 1.6 ortalama logistic EuroScore 29.5 ± 9.6 ve SURTAVİ risk modeline göre % 100'ü orta ve yüksek risk grubundaydı. TAVİ işlemi, hastaların %95'inde prosedural başarı ile yapıldı. Hastaların %38'inde 26 mm, %42'sinde 29 mm ve %20'sinde 31 mm kapak kullanıldı. Hastaların %75.0'ı işlem öncesinde NYHA clas III ve IV'te olup, %86'sında koroner arter hastalığı, %91.0'ında hipertansiyon, %82'sinde periferik arter hastalığı ve %65.0'ında diabetes mellitus mevcuttu. Hastaların bazal özellikleri tablo 7 ve 8 de belirtilmiştir. Bununla beraber 1 hastada kapağın ventriküle doğru yer değiştirmesi nedeniyle normalden daha derin , 4 hastada da asendan aortaya kapak embolizasyonu nedeniyle de ikinci kapak kullanıldı. 2 hastada valve-in-valve-in valve işlemi uygulanarak aynı seansta 3 kapak implante edildi. İşlem sonrası, 3 hasta işlemdeki hızlı pacing için kullanılan pace elektordunun yol açtığı sağ ventrikül rüptürüne bağlı ,1 hasta sol ventriküldeki kılavuz telin sol ventrikül rüptürüne neden olmasına bağlı, 1 hasta supraaortic yaklaşımda postoperative kanamaya bağlı ,1 hasta da aort küspis kalsifikasyonun sol ana koroner arteri tıkamasından dolayı ve 4 hastada postoperatif akut böbrek yetersizliğine bağlı toplam hastane içi 10

mortalite vardı.İki hastada inme gözlendi. Hastane içi takiplerinde 4 hastada perikardial tamponat tespit edilmiş olup 3 hastaya perkütan yolla perikardiosentez bir hastaya ise başarılı cerrahi boşaltma işlemi uygulanmış olup takiplerinde ek komplikasyon tespit edilmemiştir.3 hastada post operatif non ST eleve miyokardial enfarktüs tespit edilmiş olup mevcut hastalara başarılı perkütan translüminal anjioplasti ve stentleme işlemi uygulanmıştır. 10 hastada (%10) komplet atrioventriküler blok nedeniyle kalıcı pil implantasyonu yapıldı.

Tablo 7.Demografik Özellikler

	Tüm populasyon(n=100)	fragmente QRS(+)(n=71)	fragmente QRS(-)(n=29)	P
Ortalama Yaş:	77.3±7.9	76.5±8.6	79.1±5.2	0.078
Erkek cinsiyet(%)	47(47)	37(52.1)	10(34.5)	0.109
Kadın cinsiyet(%)	53(53)	34(47.9)	19(63.5)	0.118
Koroner arter hastalığı(%)	86(86)	65(99)	24(100)	0.960
Diabetes mellitus(%)	65(65)	46(64.8)	19(65.5)	0.945
Hipertansiyon(%)	91(91)	64(90.1)	27(93.1)	0.958
KOAH(%)	68(68)	52(73.2)	16(55.2)	0.079
Periferik arter hastalığı(%)	82(82)	60(84.5)	22(75.9)	0.307
Malignite(%)	10(10)	8(11.3)	2(6.9)	0.719
Atrial fibrilasyon(%)	30(30)	21(29.6)	9(31.0)	
Ort Logistik EuroScore(%)	29.5±9.6	29.9±9.6	28.5±9.7	0.509
Ort.Sts Score(%)	7.0±1.6	7.3±1.7	6.5±1.3	0.035
Ort.Surtavi Score(%)				
Düşük(%)	0	0	0	0.014
Orta(%)	43(43)	25(35.2)	18(62.1)	
Yüksek(%)	57(57)	46(64.8)	11(37.9)	
NYHA Class				

1(%)	0	0	0	0.002
2(%)	25(25)	11(15.5)	14(48.3)	
3(%)	53(53)	41(57.7)	12(41.4)	
4(%)	22(22)	19(26.8)	3(10.3)	

KOAH:Kronik obstruktif akciğer hastalığı,STS PROM:Torasik Cerrahi Cemiyeti'nin mortalite belirleme için risk sınıflaması,NYHA:Newyork Kalp Cemiyeti.

Tablo8. İşlem Öncesi Labratuar Parametreleri.

	Tüm popülasyon(n=100)	fragmente QRS(+)(n=71)	fragmente QRS(-)(n=29)	p
İşlem öncesi ejeksiyon fraksiyonu(%)	55(35-65)	45(35-60)	65(55-65)	<0.001
Ortalama aortik kapak alanı cm2(%)	0.69(0.55-0.80)	0.65(0.54-0.80)	0.80(0.66-0.90)	0.014
Ortalama aortik gradient mm/Hg (%)	44(41-54)	45(41-55)	43(41-49)	0.363
Ortalama pulmoner arter basıncı mm/Hg (%)	40(45-57)	50(45-60)	45(40-45)	0.011
Aort yetersizliği derecesi(%)				0.476
0(%)	21(21)	14(19.7)	7(24.1)	
1(%)	55(55)	37(52.1)	18(62.1)	
2(%)	20(20)	17(23.9)	3(10.3)	
3(%)	4(4)	3(4.2)	1(3.4)	
4(%)	0	0	0	
Mitral yetersizliği derecesi (%)				0.038
0(%)	5(5)	2(2.8)	3(10.3)	
1(%)	50(50)	31(43.7)	19(65.5)	
2(%)	35(35)	29(40.8)	6(20.7)	
3(%)	10(10)	9(12.7)	1(3.4)	
4(%)	0	0	0	
Preprosedural inferior derivasyonlarda fragmente QRS		43		
Preprosedural anterior derivasyonlarda fragmente		57		

QRS				
-----	--	--	--	--

Periprosedürel aritmik hadiseler (sol dal bloğu,sağ dal bloğu veya atrioventriküler bloklar) baktığımızda; bazal ekg'sinde fQRS bulunan 71 hastanın 39 tanesinde (%54.9) geçici aritmi (sol dal bloğu,sağ dal bloğu veya atrioventriküler bloklar) gerçekleşmişken , fQRS'ı olmayan 29 hastadan sadece 4 tanesinde (%13.7) geçici aritmi gerçekleştiği izlendi (p=0,002). Hastane içi kalıcı aritmik hadiseler baktığımızda ise bazal ekg'sinde fQRS'i olan 71 hastanın 28 tanesinde (%39.4) kalıcı aritmi gerçekleşmişken, fQRS'I olmayan 29 hastadan sadece 1 tanesinde (%3,4) kalıcı aritmi gerçekleşmişti(p=0.002). Bu hasta da hastanede yatış sırasında kaybedilmişti.

43

Post operatif 1.ay aritmik hadiseleri incelediğimizde bazal EKG'sinde fQRS bulunan 62 hastanın 23 tanesinde (%37.1) aritmik hadise gerçekleşmişken , fQRS'i olmayan 28 hastadan 0 tanesinde (%0) aritmi tespit edilmiştir (p=0.003). Post operatif 6.ay ise bazal EKG'sinde fQRS'i olan 62 hastanın 24 tanesinde (%38.7) aritmik hadise gerçekleşmişken, fQRS'i olmayan 29 hastadan 0 tanesinde (%0) aritmi gözlemlenmiştir (p=0.002). Ek olarak bazal EKG'de fQRS tespit edilen derivasyon sayısı arttıkça işlem bağımlı aritmik hadise insidansında istatistiki olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Bu ilişki anterior derivasyonlarında fQRS bulunan hastalarda inferior derivasyonlarda fQRS bulunan hastalara kıyasla daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Bknz tablo 9,10.Toplam 10 hastaya 3.derece atrioventriküler blok nedeniyle kalıcı pil implante edilmiş olup(%10), bu hastaların tamamının bazal EKG'lerinde fQRS bulunan hastalar olduğu tespit edilmiştir.

Vasküler komplikasyonlara baktığımızda işlem sonrası 18 hastada hematoma ve 6 hastada psödoanevrizma gözlendi. 16 hastaya ≥ 2 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Ortalama taburculuk süresi 7.4 ± 5.4 gün idi. TAVİ sonrası taburculuk ve takip süresince kapak fonksiyonlarında (mean gradient, AVA) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlendi. TAVİ sonrası takiplerinde 2 hastada orta-ileri paravalvular AY gelişti. Hastaların takiplerinde %83 hasta NYHA'ya 1. ve 2.sınıf idi.

Tablo 9. İşlem Sonrası Labratuar Parametreleri

	Tüm populasyon(n=100)	fragmente QRS(+)(n=71)	fragmente QRS(-)(n=29)	p
İşlem sonrası ejeksiyon fraksiyonu	65(40-65)	55(35-65)	65(60-65)	
İşlem sonrası aortik mean gr(mm/Hg)	10(8-11)	10(8-12)	9(8-11)	
İşlem sonrası pulmoner arter basıncı(mm/Hg)	45(40-55)	45(40-55)	40(35-45)	
İşlem sonrası aort yetersizliği derecesi				0.426
0	70	47	23	
1	27	22	5	
2	1	1	0	
3	2	1	1	
İşlem sonrası mitral yetersizliği derecesi				0.453
0	28	17	11	
1	62	46	16	
2	8	6	2	
3	2	2	0	
İşlem sonrası geçici ritim problemi;				0.002
YOK	57	32	25	
RBBB	2	2	4	

LBBB	29	25	0	
AV BLOK	12	12	0	
İşlem sonrası kalıcı ritm problemi				0.002
YOK	71	43	28	
RBBB	3	2	1	
LBBB	15	15	0	
AV BLOK	11	11	0	

İşlem sonrası 1 ay ritm problemi (kalıcı aritmi)	Toplam 90 hasta	F qrs + (62 hasta)	F qrs – (28 hasta)	0.003
YOK	67	39	28	
RBBB	2	2	0	
LBBB	11	11	0	
AV BLOK	10	10	0	
İşlem sonrası 6 ay ritm problemi (kalıcı aritmi)				0.002
YOK	66	38	28	
RBBB	3	3	0	
LBBB	11	11	0	
AV BLOK	10	10	0	

Tablo 10. Perirosedürel ritim bozukluklarını etkileyen faktörler.

	Tüm popülasyon 100	Ritm bozukluğu(+) 44	Ritm bozukluğu (-) 56	P
Yaş	77.3±7.9	75.9±8.8	78.4±6.9	0.116
KAH(%)	99(100)	44(100)	55(98.2)	1.00
DM(%)	65(65)	31(70.5)	34(60.7)	0.311
HT(%)	91(91)	40(90.9)	51(91.1)	1.00
fQRS VARlığı(%)	71(71)	39(88.6)	32(57.1)	0.001
Fqrs anterior(%)	57(57)	37(84.1)	20(35.7)	<0.001
Fqrs inferior(%)	43(43)	22(50)	21(37.5)	0.210
Kapak no(%)				0.236
26(%)	38(38)	14(31.8)	24(42.9)	
29(%)	42(42)	18(40.9)	24(42.9)	
31(%)	20(20)	12(27.3)	8(14.3)	

Step 1 ^a	B	S.E	Wald	Df	Sig	Exp(B)	Lower	Upper
							*	*
YAŞ	-,017	,029	,344	1	,558	,983	,928	1,04

ANT_Fqrs(1)	2,350	,818	8,263	1	,004	10,487	2,112	52,06
fQRS_var_yok(1)	-,217	,057	,057	1	,811	,805	,136	4,78
Constant	,863	,140	,140	1	,708	2,371		

*:95% C.I.for EXP(B)

5-TARTIŞMA

Biz bu çalışmada semptomatik ciddi AD olup cerrahi için yüksek riskli olan ve TAVİ prosedürü uygulanan hasta popülasyonunu inceleyerek, miyokardial skar ve aritmik hadise öngörücüsü olan fQRS ve işlem sonrası ortaya çıkan ritim problemleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Retrospektif yapılan analizler sonucu periprosedürel aritmik hadiseler (sol dal bloğu,sağ dal bloğu veya atrioventriküler bloklar) baktığımızda;bazal ekg'sinde fQRS bulunan 71 hastanın 39 tanesinde (%54.9) geçici aritmi (sol dal bloğu,sağ dal bloğu veya atrioventriküler bloklar) gerçekleşmişken fQRS'ı olmayan 29 hastadan sadece 4 tanesinde (%13.7) geçici aritmi gerçekleştiği izlendi (p=0,002). Kalıcı aritmi insidansı klinik takiplerde her iki grupta azalmakla birlikte bazal EKG'sinde fQRS bulunan grupta fQRS bulunmayan hastalara kıyasla daha yüksek oranda tespit edilmiştir (%37.1,%0),(p=0.001).

Bilindiği üzere ciddi AD, uzun süre semptomsuz seyredebilen ancak ani kardiyak ölüm, senkop, anjina vb. semptomlarla da kendini gösteren ve sıklığı yaşla artan bir kalp kapak hastalığıdır. Günümüzde, gelişmiş ülkelerde yaşam süresinin uzamasıyla birlikte görülme sıklığı artmıştır. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra hastaların %50 si

ilk iki yılda kaybedilmektedir. Tıbbi tedavi bu grupta yetersiz olup hastalara en kısa sürede AKR yapılmalıdır. 80 yaşın altında ve üzerinde ameliyat edilebilen AD'lerde, her iki grupta da bir yıllık mortalite yararı gösterilmiştir. Ameliyat edilen ileri yaşlı grupta bir yıllık sağkalım oranının %87 olduğu ameliyat olamayanlarda ise bu oranın %49 olduğu gösterilmiştir (99). Dolayısıyla semptomatik aort darlıklarında medikal takip en istenmeyen seçenek olarak durmaktadır ve yıllık mortalitesi ileri yaşlarda yaklaşık %50'dir. Cerrahi yöntemle aort kapak değişimi yapılamayacak hastaların tedavisindeki eksikliği gidermek amacıyla yeni bir tedavi şekli olan TAVİ yöntemi geliştirilmiştir. TAVİ, biyoprotez bir kapağın kateter vasıtası ile hastalıklı aort kapak üzerine yerleştirildiği yeni bir tedavi yöntemidir. Transkateter aortik kapak yerleştirilmesi yöntemi özellikle perkütan teknolojinin geliştirilmesi ile birlikte hızla ve güvenle uygulanabilir bir yöntem haline gelmiştir. Webb ve ark.(100) üç yıllık TAVİ deneyimlerini, birinci ve ikinci dönem olarak ayırmışlardır. İlk dönemlerde işlemsel başarı oranları %89 ve 30 günlük mortalite oranları %14 olarak tespit edilirken, ikinci deneyim dönemlerinde ise işlemsel başarı oranları %99 ve mortalite oranları %8 olarak belirtilmiştir. Bu durum operator deneyiminin artması ve teknik gelişmelerin artması ile paralellik göstermektedir. TAVİ uygulanan merkezlerde işlem oranlarının artması ile bilinen komplikasyon oranlarında azalma izlenmekle beraber halen rezidü aort yetersizliği ve kalıcı AV blok gelişimi önemli sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Aort kapak cerrahisinin uzun dönem başarısı ve mortaliteye etkisi iyi bilinmekle birlikte, TAVİ'nin geç sonuçları henüz açık cerrahi ile kıyaslanabilecek durumda değildir. Çok merkezli ileriye dönük randomize bir çalışma olan PARTNER (Placement of AoRTic traNscathetER) çalışmasının 5 yıllık uzun dönem sonuçları açıklanmış olup, beş yıl sonunda kapak hemodinamisi her iki grupta benzer olup, hiçbir hastada kapak replasmanı gerektiren kapak dejenerasyonu görülmemiştir. Orta/ileri aort yetmezliği TAVİ grubunda daha sık tespit edilmiş olup (14'e karşı %1, $p<0.0001$) ve TAVİ grubunda orta/ileri aort yetmezliği olanlardaki mortalite olmayanlara göre daha yüksek gözlemlenmiştir (%72.4'e karşı %56.5, $p=0.003$). Kalıcı pil ihtiyacı gerektiren blok oranları beş yıl sonunda TAVİ ve c-AKR grubunda sırasıyla %9.7 ve %9.1 olarak tespit edilmiştir ($p:0.64$). Mevcut veriler 5 yıl sonunda yüksek riskli aort darlığı

hastalarında TAVİ ile c-AKR sonuçlarının benzer olmaya devam ettiğini göstermektedir(101).

İnoperabil dejeneratif aort darlığı hastalarında yapılan PARTNER çalışmasının cohort-B grubunda;beş yıllık mortalite TAVİ grubunda %71.8, standart tedavi grubunda %93.6 olarak tespit edilmiştir (HR 0.50, %95 CI 0.39-0.65; p<0.0001)(102).

Adams ve ark. yaptığı çalışmada cerrahi riski yüksek olan semptomatik ciddi AD hastalarında CoreValve biyoprotez ile TAVİ işleminin c-AKR ye göre güvenilirliği ve etkinliği karşılaştırılmıştır. CoreValve biyoprotez ile TAVİ işlemi ile 1 yıllık takiplerde tüm nedenlerden ölüme c-AKR ye göre anlamlı azalma sağlanmıştır. (%14.2 - %19.1) Cerrahi riski orta olan semptomatik ciddi AD hastalarında CoreValve biyoprotez ile TAVİ işleminin güvenilirliği ve etkinliğini araştıran SURTAVİ çalışması 2500 hastadan oluşan ve yaklaşık 75 merkezin katılımı önemli bir çalışma olarak ön plana çıkmaktadır.

Hastalar c-AKR ve Medtronic CoreValve Evolut R Sistemi'nin kullanıldığı TAVİ grubuna randomize edilmişlerdir. Çalışmanın 30 günlük ve bir yıllık takip sonucunda survive oranı sırasıyla %100 ve %93.3 olarak tespit edilmiştir.30 günlük ve bir yıllık inme oranları %0.0 ve %3.4, pacemaker implantasyon oranları ise 30 gün ve bir yıl sonunda sırasıyla %11.7 ve %15.2 olarak tespit edilmiştir.Bir yıl sonunda tespit edilen ciddi ve orta düzeyde paravalvuler AY oranları ise sırasıyla %0.0 ve %4.3 olarak tespit edilmiştir. Bir yıllık takip sonunda hiçbir hastada kapak disfonksiyonu, kapak embolizasyonu,endokardit,kapak trombozu,anüler rüptür veya koroner obstrüksiyon tespit edilmemiştir(103).

TAVİ, inoperabil veya cerrahi riski yüksek aort darlığında endike olmakla birlikte işlemine cerrahi riski düşük aort darlığı hastalarındaki yeri belli değildir. Bu alanda yapılan önemli bir çalışma olan NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention Trial) çalışmasında,hem c-AKR hem de TAVİ'ye uygun olan tüm aort darlığı hastalarında TAVİ ile c-AKR etkinlik ve güvenilirlik anlamında karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya ;yaşı ≥ 70 , ciddi koroner arter hastalığı olmayan, ciddi aort darlığı olan ve cerrahi AKR önerilen hastalar alınmıştır. Hastalar TAVİ içinde uygun olması halinde çalışmaya alınmıştır. Hastalar TAVİ (n=145) veya AKR'ye (n=135) randomize edilmiş olup,TAVİ'de CoreValve sistemi kullanılmıştır. Primer sonlanım 1 yılda tüm ölümler, inme veya Mİ toplamı olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $79.1 \pm 4,8$ yıl olarak tespit edilmiş olup, STS veya Euro-SCORE'a göre hastaların %81.8'inin düşük riskli grupta olduğu gözlemlenmiştir. Primer sonlanım TAVİ grubunda %13.1, c-AKR grubunda %16.3 olarak tespit edilmiştir (p=0.43). As-treated analiz sonuçları da benzer olup (sırasıyla %11.3'e karşı %15.7, p= 0.30). Primer sonlanım komponentlerinden en sık görüleni ölüm olup (sırasıyla %4.9'a karşı %7.5, p=0.38). major veya hayatı tehdit eden kanama TAVİ grubunda daha az oranda gözlemlenmiştir (%11.3'e karşı %20.9; p=0.03). Majör vasküler komplikasyonlar iki grupta benzer olup, as-treated analizler sonucunda kalıcı kalp pili gerektiren iletim bozuklukları TAVİ grubunda daha sık tespit edilmiştir (30 günde %34.1'e karşı %1.6; p<0.001, bir yılda %38'e karşı %2.4; p<0.001).

Buna karşın yeni başlayan AF TAVİ'de daha az gözlemlenmiştir (30 günde %16.9'a karşı %57.8; p<0.001, bir yılda %21.2'ye karşı %59.4; p<0.001). Her iki grupta da fonksiyonel sınıfta belirgin iyileşme meydana gelmiştir. Ancak bir yılda nefes darlığı TAVİ grubunda daha yüksek oranda tespit edilmiştir (NYHA sınıf II olma durumu TAVİ'de %29.5, c-AKR'de %15; p=0.01). Orta/ileri aort yetmezliği beklenildiği üzere TAVİ grubunda daha yüksek oranda tespit edilmiştir (%15.7'ye karşı %0.9; p<0.001)(104) Her ne kadar çalışmanın takip süresi bir yıl gibi kısa bir süre olsa da,mevcut veriler orta uzun vadede TAVİ'nin cerrahi biyoprotez için uygun olan tüm aort darlığı hastalarında endike olabileceğini göstermektedir.

İşlemsel başarı bakımından Edwards Sapien kapak sistemi ve CoreValve sistemi arasında genel olarak anlamlı farklılık bildirilmemiştir. Ancak geç dönem komplikasyonları bakımından son yıllarda farklı sonuçlar bildirilmektedir.Bu

konuda yapılan önemli bir çalışma olan CHOICE (A Randomized Comparison of Self-Expandable and Balloon-Expandable Prostheses in Patients Undergoing Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement) çalışmasında, cerrahi riski yüksek veya inoperabl olan ciddi aort darlıklı 241 hastada, balon ile genişleyen Sapien XT kapak ile kendiliğinde genişleyen CoreValve kapak karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 30 günlük takip sonuçlarında primer sonlanım olan VARC cihaz başarısı Sapien XT kapakta (%95.9), Corevalve kapağa göre (%77.5) daha iyi bulunmuş olup, mevcut farklılığın temel nedeni olarak Sapien XT kapakta orta/ciddi AY'nin ve birden fazla kapak implantasyonunun daha az olmasıdır (sırasıyla, %4.1'e karşı %18.3, $p < 0.001$ ve %0.8'e karşı %5.8, $p = 0.03$) Çalışmada 30 günlük kardiyovasküler mortalite benzer düzeyde tespit edilmiştir.

Bir yılda tüm nedenli ölümler Sapien XT kapakta %17.4, CoreValve'de %12.8 ($p = 0.37$), kardiyovasküler kaynaklı ölümler Sapein XT'de %12.4, CoreValve'de %9.4 olarak tespit edilmiştir ($p = 0.54$). Tüm inmeler ve kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatış da iki grup arasında benzer olup, orta/ciddi paravalvüler aort yetmezliği CoreValve'de daha yüksek oranda gözlemlenmiştir (%1.1'e karşı %12.1, $p = 0.005$).

Bir yıl sonunda tespit edilen kalıcı pace oranları CoreValve grubunda daha yüksek olarak tespit edilmiştir (%23.4'e karşı %38.0). Takipte, Sapien grubunda dört hastada kapak gradiyentinde yükselme olmasına rağmen efektif antikoagülan tedavi ile çözülmüştür. CoreValve kapak implante edilen hastalarda gradiyent artışı tespit edilmemiştir (105).

Transkateter aortik kapak yerleştirilmesi komplikasyonlarından olan kalıcı AV blok sıklığı, ilk 30 günde transapikal uygulamalarda %3.8, transfemoral uygulamalarda ise %1.8'dir. Bu sıklık Saphien kapaklarda, CoreValve kapak uygulamalarına göre çok daha düşüktür. Bu durumun en temel nedeni ise CoreValve kapağın ventriküler septuma doğru daha fazla uzanması ve septal ileti yollarına daha fazla bası yapması olabilir. Khawaja ve ark. tarafından yapılan çalışmada CoreValve uygulanan TAVİ hastalarında ilk 30 günlük sürede başlangıçtaki %13 olan

komplet sol dal bloğu paterni %61'e yükselmiş ve toplam hastaların %33.3'üne kalıcı pacemaker implantasyonu yapılmıştır.(106)

Benzer şekilde aortik kapak darlığı ile kardiyak ileti anomalileri arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (107,108).Yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda bu hasta grubunda uzamış PR, AH ve HV intervalleri tespit edilmiştir(109,110). c-AKR yapılan hastalarda postoperatif dönemde intraventriküler ileti anomalileri %33 oranında tespit edilmiş olup, işlem sonrası gelişen ileti problemleri ile advers kardiyak olaylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (111,112). İşlem sonrası ortaya çıkan ileti anomalilerine baktığımızda en sık ortaya çıkan ileti probleminin sol dal bloğu olduğu tespit edilmiştir(111,115-118). Her ne kadar perkütan aort kapak implantasyonu sonrası ortaya çıkan sol dal bloğunun klinik olarak önemi bilinmese de c-AKR sonrası ortaya çıkan yeni ve persistan sol dal bloğu ile yeni aritmik hadiseler, senkop, AV dissosiyasyon ve ani ölüm arasında bağlantı tespit edilmiştir(111). Ek olarak bu hasta grubunda %3-%8 oranında kalıcı pacemaker ihtiyacı gözlemlenmiştir(108-114). Cerrahi AKR sonrası gelişen ileti anomalileri nedenlerine baktığımızda;ileti sisteminin aort kapağına olan anatomik yakınlığı,işleme bağlı olarak ortaya çıkan cerrahi travma ve miyokardial iskemi ön plana çıkmaktadır. Yapılan birçok çalışmada TAVİ sonrası kalıcı pace maker implantasyon oranları c-AKR den daha yüksek tespit edilmiş olup implante

edilen kapak tipine bağlı olarak farklılık göstermektedir.TAVİ sonrası kalıcı pacemaker oranları Edwards Sapien biyoprotez kapak implante edilen hastalarda %4-%12 CoreValve biyoprotez kapak implante edilen hastalarda %5.7-%50 olarak tespit edilmiştir(118-120). CoreValve biyoprotez kapak implante edilen hastalarda daha yüksek oranlarda kalıcı pacemaker ihtiyacı tespit edilmesinin olası nedeni olarak, kapağın ebat olarak büyük olması sebebiyle implantasyon sırasında self-expanding nitinol stentin subaortik ileti yolları ile temasının engellenememesi olarak düşünülmektedir. Guetta et al. yaptıkları çalışmada pre-operatif dönemde bazal EKG lerinde sağ dal bloğu olan veya işlem sırasında kapağın düşük implantasyon derinliği(non koroner kuspis ile protezin ventriküler kısmı arası mesafe > 6 mm) ile implante edildiği hastalarda TAVİ sonrası yüksek oranlarda kalıcı pil ihtiyacı tespit

etmiştir(121). 2014 yılında Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti'nde yayınlanan bir meta analizde şu anda kullanımda olan iki TAVİ kapağından Sapien kapak ile CoreValve kapak kalıcı kalp pili riski açısından incelenmiştir. Yayında 11 210 TAVİ hastası içeren 41 çalışma incelenmiş olup;TAVİ işlemine alınan hastalardan 517'sine kalıcı kalp pili takıldığı tespit edilmiştir. Çalışmalardaki kalıcı kalp pili takılma oranı %2 ile %51 arasında değişmekte olup,Corevalve için medyan %28, Sapien için medyan %6 olarak tespit edilmiştir. Analiz sonucu erkek cinsiyet (RR 1.23), işlem öncesi iletim bozukluklarının olması (1. AV blok 1.52, sol anterior hemiblok 1.62, sağ dal bloğu 2.89) ve işlem sırasında AV blok gelişmesi (RR 3.49) TAVİ sonrası kalıcı kalp pili için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur(122).

Bizim çalışmamızda kalıcı pacemaker ihtiyacı gerektiren atrioventriküler blok insidansı % 10 olup bu oran CoreValve cihazı ile yapılan diğer TAVİ çalışmalarına kıyasla düşüktür. Mevcut düşük blok oranını açıklayacak en temel neden kliniğimizde hastalara yüksek implantasyon tekniği(non koroner kuspis ile protezin ventriküler kısmı arası mesafe <4 mm) ile TAVİ işlemi uygulanmış olmasıdır. Çalışmaya alınan 100 hastadan 24'üne yüksek implantasyon tekniği ile kapak implante edilmiş olup bu hastalardan sadece birinde işlem sonrası kalıcı pil ihtiyacı tespit edilmiştir(%4,p=0.03).Bilindiği üzere CoreValve cihazı ebat olarak diğer biyoprotez kapaklara oranla daha büyük çapta olması nedeniyle anatomik olarak ileti yollarına daha

yakın ve daha fazla mekanik baskı uygulamaktadır. Yüksek implantasyon derinliği uygulanan hastalarda bu mekanik etki asgari düzeye indirilmiş olup blok oranı da diğer biyoprotez kapaklarla benzer düzeylere düşürülmektedir. Bununla birlikte yüksek implantasyon tekniği ile kapak implante edilen üç hastada kapağın asendan aortaya embolizasyonu gözlemlenmiştir. Bu nedenle TAVİ prosedürü sırasında yüksek implantasyon tekniği uygulayan operatörlerin olası embolik komplikasyonlar açısından dikkatli olması gerekmektedir.

Her ne kadar kalıcı pil ihtiyacı düşük olsa da işlem bağımlı blok 10 hastamızda görülmüş olup bu hastaların tamamı bazal EKG'lerinde fragmente QRS bulunan hastalar olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız sonucunda saptanan bulgulara göre QRS

fragmentasyonunun varlığı ve yaygınlığın işlem sonrası kalıcı pil ihtiyacını öngörmede değerli bir parametre olduğu görülmektedir. Bununla birlikte çalışmamızın tek merkezli ve düşük sayıda hasta popülasyonunu içeren bir çalışma olduğunu da hatırlatmakta fayda vardır.

Bilindiği üzere fQRS miyokardiyal skar veya heterojen miyokardiyal ileti durumlarında gözlemlenen bir EKG bulgusu olup yapılan bir çok çalışma sonucunda akut MI geçiren hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. fQRS, iskemik veya non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında aritmik hadiselerin öngörücüsü olarak değerlendirildiği gibi bu hasta grubunda da benzer şekilde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

AD etiyopatogenezinin jeneralize bir endotel disfonksiyonu olabileceğinin ve miyokardiyal hasara yol açan etkenler ile aort darlığı etyopatogenezinde rol oynayan etkenlerin paralellik arz ettiği bilinmektedir. Her ne kadar TAVİ ile yapılan bir çok randomize çalışmada işlemin güvenilirlik ve etkinlik açısından olumlu sonuçları gösterilmiş olsa da, kapak emobilizasyonu, kanama, serebrovasküler hadiseler, ani kardiyak ölüm, malign aritmiler ve kalıcı pace maker ihtiyacı gerektiren dal blokları gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar halen gözlemlenmektedir. İşlem sonrası ortaya çıkan dal blokları ve kalıcı pace maker ihtiyacı gerektiren atrioventriküler bloklar kapağın teknik özellikleri nedeniyle CoreValve cihazında daha yüksek oranda tespit edilmekte

olup bu sorunun çözümü üzerine yüksek implantasyon uygulamaları ve daha düşük ebatda kapaklar üretilmesi gibi çözümler üretilmiştir. Mevcut çözümler umut vaat etmekle birlikte kapak implante edilen hastalarda halen benzer ritm problemleri tespit edilmektedir.

Biz bu çalışmamızda TAVİ öncesi bazal EKG'lerinde fQRS tespit edilen hastalarda işlem sonrası dal bloğu veya atrioventrikül blok gelişme insidansının işlem öncesi bazal EKG'lerinde fQRS tespit edilmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu gösterdik. Çalışmamızda değerlendirilen 100 hastadan 71 (%71) hastanın EKG'sinde en az bir bölgede fQRS saptanmış olup bu oran fQRS üzerine yapılmış diğer

çalışmalara kıyasla yüksek olarak tespit edilmiştir. Hasta populasyonunun ileri yař,ciddi aort darlığı, eşlik eden koroner arter hastalığı ve ek komorbid hastalıkları yüksek oranda bulunan bir hasta grubu olarak sečilmiř olması mevcut yüksek fQRS prevalansını açıklayabilir. Ek olarak mevcut yüksek fQRS prevalansı;koroner iskemi ve bunun sonucu oluşan miyokardial hasar ve fQRS arasında bulunan ilişkiyi destekler niteliktedir.

Retrospektif olarak yürütölen ve toplamda 124 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada toplam 6 aylık takip süresi sonunda 24 hastada aritmik hadise tespit edilmiş olup bu hastaların % 100'ü bazal EKG'lerinde fQRS bulunan hastalardan oluşmaktadır. Hastalar QRS fragmentasyonu olan bölge sayısına göre incelendiğinde aritmik hadiseler ve fQRS bulunan derivasyon arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup bu ilişki korelasyon analizleri ile de doğrulanmıştır. Mevcut ilişki inferior derivasyonlarda fQRS bulunan hastalar kıyasla anterior derivasyonlarda fQRS bulunan hastalarda daha belirgin olarak ön plana çıkmaktadır($p<0.001$).

6-SONUÇ

Geliřmiř toplumlarda her gečen gün ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte ciddi AD insidansı artmaktadır. c-AKR için yüksek riskli hastalarda TAVİ işleminin uygulanması sıklığı giderek artmaktadır. Perkütan kapak implantasyonu üzerine gelişen teknoloji ve artan operatör tecrübesine rağmen implante edilen kapağın anatomik olarak ileti yollarına yakın olması ve oluşturduğu mekanik stres nedeniyle işleme bağlı ritim bozuklukları halen devam etmektedir. İşlem sonrası kalıcı pacemaker ihtiyacı gerektiren ritim bozuklukları %5.7 ile %42 arasında olup bu oran implante edilen kapak ve

implantasyon tekniğine bağlı olarak değişmektedir. Perkütan aort kapak implantasyonu uygulanan hasta grubunda işlem öncesi kalıcı pil ihtiyacının tespiti postoperatif monitorizasyon süresini kısalttığı gibi uzamış hospitalizasyona bağlı ek komplikasyon oranını da azaltmaktadır. Biz yaptığımız bu çalışmada TAVİ işlemine alınan ve işlem öncesinde bazal EKG lerinde fQRS bulunan hastalarda işlem sonrası ritim bozukluklarının, bazal EKG'lerinde fQRS bulunmayan hastalar ile kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit ettik. Mevcut ritim bozukluklarına neden olan faktörlerin ise; altta yatan inflamatuvar proses ve işleme bağlı oluşan mekanik stres olduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuç TAVİ öncesi bazal EKG lerinde fQRS bulunan hastalarda periprosedural ritim bozukluğu ve postoperatif kalıcı pil ihtiyacının yüksek olduğunun bu nedenle bu hasta grubunda operatörün daha dikkatli olmasını göstermek anlamında önemlidir. Ayrıca fQRS tüm hastalardan hızlı ve kolay bir şekilde elde edilmesi nedeniyle ucuz ve etkili bir göstergeç olarak da kabul edilebilir. Bununla birlikte fQRS ve TAVİ sonrası ritim bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen daha geniş popülasyonlu ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak bir depolarizasyon anomalisi olan fQRS'in TAVİ hastalarında işlem sonrası dal bloğu riskinin öngörme anlamında prediktif değerinin artırılması için repolarizasyon anomalisi olan Mikrovolt T dalga alternansı (MTWA) veya yeni testler ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. Heart Fail Clin 2006;2:379-93.
2. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation 1968;38:61-7.
3. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, 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. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142.

4. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116:755-63.

5. Tzikas A, Piazza N, van Dalen BM, Schultz C, Geleijnse ML, van Geuns RJ, et al. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:43-9.

6. 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? *Eur. Heart J* 2005;26:2714-20.

7. Yücel G, Paker T, Akçevin A, Sezer A, Eryilmaz A, Ozyiğit T, et al. Transcatheter aortic valve implantation: the first applications and early results in Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010;38:258-63.

8. Guidelines on the management of valvular heart disease 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) *European Heart Journal* (2012) 33, 2451–2496

9. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. 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. *Eur Heart J* 1992;13:704-8.

10. 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. *Circulation* 2002;106:3006-8.

11. Jean-Claude Laborde, M.D., Stephen J.D. Brecker, M.D., David Roy, M.D., and Marjan Jahangiri, M.D. Complications at the time of transcatheter aortic valve implantation. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2012 Apr-Jun; 8(2): 38–41. PMID: PMC3405794

12. Jilaihawi H., Chin D., Vasa-Nicotera M.; Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. *Am Heart J.* 157 2009:860-866.

13. Piazza N., Onuma Y., Jesserun E.; Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *J Am Coll Cardiol Intv.* 1 2008:310-316.

14. Sinhal A., Altwegg L., Pasupati S.; Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol Intv.* 1 2008:305-309.

15. Koplán B.A., Stevenson W.G., Epstein L.M., Aranki S.F., Maisel W.H.; Development and validation of a simple risk score to predict the need for permanent pacing after cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol.* 41 2003:795-801

16. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495–501.
17. Peters S, Trummel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2008;5(10):1417–21.
18. Morita H, Kusano KF, Miura Detal. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008;118(17):1697-704.
19. Lindroos M., Kupari M., Valvanne J., Strandberg T., Heikkila J., Tilvis R., Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994 15: 865-870
20. Edwards WD. *Anatomy of the Cardiovascular System: Clinical Medicine, Vol 6*. Philadelphia: Harper & Raw ; 1984:1-24
21. Edwards WD. *Applied Anatomy of the Heart*. In: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al, eds. *Cardiology Fundamentals and Practice, 2nd ed: Vol 1*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1991:47-112.
22. Stewart W. Intraoperative echocardiography. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-raven; 1998:1497-1525
23. Seward J. Transesophageal echocardiographic anatomy. In: Freeman W, Seward J, Khandheria B, Tajik AJ, eds. *Transesophageal Echocardiography*. Boston: Little, Brown; 1994:55-101. 50
24. Aronow WS, Ann C, Shirani J, Krozon I. Assessment of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol*. 1999;83:599-600
25. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, Jambrik Z, Baroncini L.A, Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll cardiol*(2003) 41: pp 136-41
26. Moller JH, Nakib A, Elliott RS, Edwards JE. Symptomatic congenital aortic stenosis in the first year of the life. *J. Pediatr* 1966;69:728-734
27. Braunwald E, Golldblatt A, Aygen MM, et al. Congenital aortic stenosis: I. Clinical and hemodynamic findings in 100 patients. II. Surgical treatment and the results of operation. *Circulation* 1963; 27:426-462
28. Passik CS, Ackerman DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathological study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987;

- 62:119-123
29. Olsson N, Dalsgaard C-J, Haegerstrand A, et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in rheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll cardiol* 1994; 23:1162-1170
30. Otto CM, Knusisto J, Reichenbach D, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: Historical and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90:844-853
31. Narang NK, Andrew AMR, Chaudhury HR, Gaba BS. Aortic stenosis due to familial hypercholesterolemic xanthomatosis: A case report with brief review of literature *Indian Heart J* 1978; 30:189-192
32. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswani V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis* 1984; 37:407-415

33. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; 82:953-956
34. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: A complication of chronic uraemia. *Nephron* 1987; 47:119-122
35. Dereymaeker L, Van Parijs G, Bayart M, et al. Ochronosis and alkaptonuria: Report of a new case with calcified aortic valve stenosis. *Acta Cardiol* 1990; 45:87-92
36. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987; 31:91-98 51
37. Aronow WS. Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiology in Review* 2007;15: 217-225.
38. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142-7.
39. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 747-56.
40. Otto CM. Valvular stenosis: diagnosis, quantitation, and clinical approach. In: Otto CM (ed): *Textbook of Clinical Echocardiography*. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 229
41. Otto CM, Shavelle M, Aortic stenosis; Echocardiographic Evaluation of Disease Severity, Disease Progression, and the role of Echocardiography in Clinical Decision Making. In: Otto CM (ed): *The Practice of Clinical Echocardiography*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002, pp 469.
42. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Ch. 9 Valvular Heart Disease. In: *The Echo Manual*. Hongkong: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. pp 104.
43. Berglund H, Kim CJ, Nishioka T, Luo H, Siegel RJ. Influence of ejection fraction and valvular regurgitation on the accuracy of aortic valve area determination. *Echocardiography* 2001; 18(1): 65.
44. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, et al. Sex- associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86:1099-1107.
45. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1993; 87(suppl IV):73-76.
46. Braunwald E, Frahm CJ. Studies on the Starling's law of the heart. IV: Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation* 1961; 24:633-642
47. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 18:255-264.

57

48. Handke M, Schafer DM, Heinrichs G, Magosaki E, Geibel A. Quantitative assessment of aortic stenosis by three-dimensional anyplane and three-dimensional volume rendered echocardiography. *Echocardiography*. 2002;19(1):
49. Goodkin GM, Tunick PA, Kronzon I. Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) in the Evaluation of Fixed Membranous Subaortic Stenosis. *Echocardiography*. 2002;(2):157. 52
50. Karpuz H, Jeanrenaud X, Özsahin M, Goy JJ. New mathematical models to estimate aortic valve area by echocardiography. *Türk Kardiyoloji Derneği Arsivi* 2000;28(3):180.
51. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, 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. *Circulation* 2006;114:e84-231.

52. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.

53. Goodney PP, O'Connor GT, Wennberg DE, Birkmeyer JD. Do hospitals with low mortality rates in coronary artery bypass also perform well in valve replacement? *Ann Thorac Surg* 2003;76:1131-6.

54. 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. *Am J Cardiol* 1991;67:1256-60.

55. Logeais Y, Langanay T, Roussin R, Leguerrier A, Rioux C, Chaperon J, et al. Surgery for aortic stenosis in elderly patients. A study of surgical risk and predictive factors. *Circulation* 1994;90:2891-8.

56. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986;1:63-7.

57. Davidson MJ, Baim DS. Percutaneous aortic valve interventions. In: Cohn LH, editor. *Cardiac surgery in the adult*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 963-71.

58. Feldman T, Glagov S, Carroll JD. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: bone formation in aortic valve leaflets. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;29:1-7.

59. 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). *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:183-92. 53

60. Agarwal A, Kini AS, Attanti S, Lee PC, Ashtiani R, Steinheimer AM, et al. Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol* 2005;95:43-7.

61. 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:e334-8.

62. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al.

Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 2000;102:813-6.

63. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Percutaneous implantation of a valve in the descending aorta in lambs. *Eur Heart J* 2002;23:1045-9.

64. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, et al. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:465-9.

65. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006;114:1616-24.

66. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, Kleiman NS, Coselli JS, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB Jr, Heiser J, Merhi W, Zorn GL 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J, Resar J, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Adams DH, Popma JJ; CoreValve US Clinical Investigators. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 7;67(22):2565-74. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.506.
67. Laborde JC. CoreValve revalving experience. In: ACC 2009, 58th Annual Scientific Session; March 28-31, 2009, Orlando, USA.
68. Wenaweser P, Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bioprosthesis: the first valve in valve procedure using the Corevalve Revalving system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:760-4.
69. Sinhal A, Altwegg L, Pasupati S, Humphries KH, Allard M, Martin P, et al. Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:305-9. 54
70. Thomas M. 30-day results of the SOURCE registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards Sapien valve. In: EuroPCR 2009; May 19-29, 2009; Barcelona, Spain.
71. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ et al; Transcatheter Aortic Valve Replacement Using A Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis at Extreme Risk for Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 13. pii: S0735-1097(14)01396-5
72. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB Jr, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte JV, Resar JR, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Popma JJ. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 14;66(2):113-21. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.017.
73. Dvir D, Webb J, Brecker S, Bleiziffer S, Hildick-Smith D, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry. *Circulation*. 2012;126(19):2335-44.
74. Schächinger V, Lefevre T, De Bruyne B, Nataf P, Kappetein P, Wimmer-Greinecker

P, et al. Results from the PARTNER EU trial: Primary endpoint analysis. Prospective multicentric European registry of transcatheter aortic valve implantation. In: EuroPCR 2009; May 19-29, 2009; Barcelona, Spain.

75. Leon MB, Smith CR, Mack M et al; Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22
76. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H; Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1696-704
77. Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510. Epub 2011 Jun 5.

78. Kodali SK, Williams MR, Smith CR et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1696-704
79. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG; PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2477-84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
80. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Akin JJ, Davidson MJ, Smith CR; PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2485-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60290-2.
81. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616.
- 82) MeredithAmIT, Walters DL, Dumonteil N, Worthley SG, Tchetché D, Manoharan G, et al. Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISE II study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(13):1339–48.
83. Low RI, Bolling SF, Yeo KK, Ebner A. Direct flow medical percutaneous aortic valve: proof of concept. *EuroIntervention* 2008;4:256-61.
- 84) ClinicalTrials.gov. Transcatheter Aortic Valve Replacement System Pivotal Trial (SALUS) 2015 [3/11/16].

85. Chiam PT, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: assessing results, judging outcomes, and planning trials: the interventionalist perspective. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:341-50. 55
86. Bailey SR. Nanotechnology in prosthetic heart valves. In: *EuroPCR 2005*; May 24-27, 2005; Paris, France.
87. Das, M.K., et al., Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2006. **113**(21): p. 2495-501.
88. Das, M.K., et al., Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008. **1**(4): p. 258-68.

89. Das, M.K., et al., Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*, 2007. **4**(11): p. 1385-92.
90. Das, M.K., et al., Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2010. **7**(1): p. 74-80.
91. Morita, H., et al., Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*, 2008. **118**(17): p. 1697-704.
92. Reddy, C.V., et al., Fragmented left sided QRS in absence of bundle branch block: sign of left ventricular aneurysm. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2006. **11**(2): p. 132-8.
93. Das, M.K. and D.P. Zipes, Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2009. **6**(3 Suppl): p. S8-14.
94. Basaran, Y., et al., Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography*, 2011. **28**(1): p. 62-8.
95. Homsí, M., et al., Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: a marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2009. **14**(4): p. 319-26.
96. Park, S.J., et al., Relation of fragmented QRS complex to right ventricular fibrosis detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol*, 2012. **109**(1): p. 110-5.
97. Wang, D.D., et al., Fragmented QRS complex has poor sensitivity in detecting myocardial scar. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2010. **15**(4): p. 308-14.
98. Ahn, M.S., et al., Prognostic implications of fragmented QRS and its relationship with delayed contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2012.
99. Charlson E, Legedza AT, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006;15:312-21.
100. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009;119:3009-16.

101. Dewey TM, Brown DL, Das TS, Ryan WH, Fowler JE, Hoffman SD, et al. Highrisk patients referred for transcatheter aortic valve implantation: management and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1450-6.
102. Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schächinger V, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 2011;32:148-57.
103. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, Bleiziffer S, de Jaegere PP, Gahl B, Anderson RH, Kappetein AP, Lange R, Serruys PW,

Windecker S, Juni P. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 May;6(5):443-51. doi: 10.1016/j.jcin.2013.01.136.

104) Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engström T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L. transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015 May 26;65(20):2184-94. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.014

105) Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, Frerker C, Richardt D, Landt M, Jose J, Toelg R, Kuck KH, Massberg S, Robinson DR, El-Mawardy M, Richardt G; CHOICE Investigators. 1-Year Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Aug 18;66(7):791-800. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.026.

106. Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, Khavandi A, Moynagh A, Chowdhary S, et al. Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation* 2011;123:951-60.

107-S.G. Ablaza, G. Blanco, V. Maranhao, D.P. Morse, H.T. Nichols Calcific aortic valvular disease associated with complete heart block: Case reports of successful correction *Dis Chest*, 54 (1968), pp. 457–460

108-L.S. Schwartz, J. Goldfisher, G.J. Sprague, S.P. Schwartz Syncope and sudden death in aortic stenosis *Am J Cardiol*, 23 (1969), pp. 647–658

109-H.S. Friedman, Q. Zaman, J.I. Haft, S. Melendez Assessment of atrioventricular conduction in aortic valve disease *Br Heart J*, 40 (1978), pp. 911–917

110-R.C. Dhingra, F. Amat-y-Leon, R.J. Pietras, et al. Sites of conduction disease in aortic stenosis *Ann Intern Med*, 87 (1977), pp. 275–280

111-Z. El-Khally, B. Thibault, C. Staniloe, et al. Prognostic significance of newly acquired bundle branch block after aortic valve replacement *Am J Cardiol*, 94 (2004), pp. 1008–1011

112-J.L. Thomas, R.A. Dickstein, F.B. Parker, et al. Prognostic significance of the development of left bundle conduction defects following aortic valve replacement *J Thorac Cardiovasc Surg*, 84 (1982), pp. 382–386

- 113-P. Kohl, L. Lahaye, P. Gerard, R. Limet Aortic valve replacement in the octogenarians: perioperative outcome and clinical follow-up *Eur J Cardiothorac Surg*, 16 (1999), pp. 68–73
- 114-D.L. Keefe, J.C. Griffin, D.C. Harrison, E.B. Stinson Atrioventricular conduction abnormalities in patients undergoing isolated aortic or mitral valve replacement *Pacing Clin Electrophysiol*, 8 (1985), pp. 393–398
- 115-J.F. Fournial, D. Brodaty, G. Chomette, et al. Conduction disorders after aortic valve replacement: A propos of 200 cases *Arch Mal Coeur Vaiss*, 72 (1979), pp. 4–11
- 116-F. Follah, W.R. Ginks Changes in QRS complex after aortic valve replacement *Br Heart J*, 43 (1972), pp. 553–560
- 117-J.L. Thomas, R.A. Dickstein, F.B. Parker Jr, et al. Prognostic significance of the development of left bundle conduction defects following aortic valve replacement *J Thorac Cardiovasc Surg*, 84 (1982), pp. 328–386
- 118-Sinhal A, Altwegg L, Pasupati S, Humphries KH, Allard M, Martin P. Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008;1:305-9.
- 119-Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006;114:1616-24.
- 120-Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M, Jeilan M, Spyt T, Andre G, et al. Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. *Am Heart J* 2009;157:860-6.
- 121-Bleiziffer S, Ruge H, Hörer J, Hutter A, Geisbüsch S, Brockmann G, et al Predictors for new-onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:524-30.
122. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllesfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S. Predictors of Permanent Pacemaker Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing TAVR: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 15;64(2):129-40. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.033.