

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ)
YAPILAN HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİPLERİNDE
MORTALİTE ORANLARININ KLASİK CERRAHİ RİSK SKORLARI
İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLİ OLAN
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkan ALPASLAN

İZMİR-2017

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ)
YAPILAN HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİPLERİNDE
MORTALİTE ORANLARININ KLASİK CERRAHİ RİSK SKORLARI
İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLİ OLAN
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkan ALPASLAN

TEZ DANIŞMANI: Prof.Dr.Dayimi KAYA

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bahri AKDENİZ, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. A. Oktay ERGENE, Prof. Dr. Nezihi BARIŞ, Doç. Dr. Ebru ÖZPELİT ve Doç. Dr. Hüseyin DURSUN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, koroner yoğun bakım, koroner anjiyografi ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve polikliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan ve tez çalışmamda büyük emeği geçen Prof. Dr. Dayimi KAYA'ya teşekkür ederim. Tezimin çeşitli aşamalarındaki yardım ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de bana sevgi ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen; bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Erkan ALPASLAN

İZMİR 2017

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	1
SUMMARY	4
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1.Aort Kapağın Anatomisi	11
2.2. Aort Darlığı Etiyolojisi.....	14
2.3. Aort Darlığı Fizyopatolojisi	15
2.4.Aort Darlığında Semptom ve Bulgular	17
2.5. Aort Darlığının Ciddiyetinin Belirlenmesinde Ekokardiyografi.....	19
2.5.1. Aort Kapak Alanının Kısa Aksdan Ölçümü.....	19
2.5.2.Doppler Ekokardiyografi ile Aort Darlığının Ciddiyetinin Belirlenmesi	20
2.5.3.Süreklilik Denklemine Göre Aort Kapak Alanı	20
2.5.4. Aort Darlığının Ciddiyetinin Belirlenmesinde Alternatif Yöntemler	23
2.6. Ciddi Aort Darlığında Tedavi	24
2.6.1. Cerrahi Tedavi.....	24
2.6.2. Transkateter Yöntemler.....	28
2.6.2.1. Balon Aort Valvüloplasti	28
2.6.2.2. Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ)	29
2.6.2.2.a. CoreValve cihazı	29
2.6.2.2.b. Edwards Sapien kapak	31
2.6.2.2.c. Direct Flow Medical Valve	33
2.6.2.2.d. Preklinik TAVİ cihazları.....	34
2.7. TAVİ Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	35
2.8. TAVİ İlişkili Komplikasyonlar	37
2.8.1. Kardiyak Komplikasyonlar	38
2.8.1.1.Paravalvuler-Valvuler AY.....	38
2.8.1.2.İletim Anormallikleri	39
2.8.1.3. Kapak Embolizasyonu.....	39
2.8.1.4. Koroner Obstrüksiyon	40
2.8.1.5. Anulus Ruptürü	40
2.8.1.6. Ventrikül Perforasyonu ve Ventriküler Septal Defekt	40

2.8.1.7. Mitral Kapak Hasarlanması.....	40
2.8.2 Non Kardiyak Komplikasyonlar	41
2.8.2.1. İnme (Stroke)	41
2.8.2.2. Vasküler Zedelenme.....	41
2.8.2.3. Akut Böbrek Yetersizliği	41
2.9. Kardiyak Cerrahi için Risk Değerlendirmesi	42
3. GEREÇ YÖNTEM.....	49
3.1.Hasta Seçimi	49
3.2.İşlem Öncesi Hazırlık.....	50
3.3.TAVİ Prosedürü	53
3.4.Laboratuvar	55
3.5.İşlem Sonrası Takip.....	55
3.6.İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR	56
4.1.Demografik Verilere Ait Bulgular	56
4.1.1. İşlem Öncesi Ekokardiyografik Bulgular.....	56
4.2. İşlem İlişkili Erken ve Geç Dönem Bulgular	58
4.2.1. İşlem İle İlgili Bulgular	58
4.2.2. İşlem Sonrasında Hastane İçi Bulgular	59
4.2.3. İşlem Sonrası Hastane İçi Erken Dönem Ekokardiyografik Bulgular	61
4.2.4. İşlem Sonrası Hastane İçi Erken Dönem Laboratuvar Bulgular	61
4.2.5. Taburculuk Sonrası Takipteki Bulgular	63
4.2.5.1. Ölüm ve İnme.....	63
4.2.5.2. Kapaklarla İlgili Bulgular.....	65
4.3. Erken ve Geç Dönemde Mortalite Gelişen Hastaların Tamamına Ait Bulgular65	
4.3.1. Demografik ve Klinik Özelliklere Ait Bulgular.....	65
4.3.2. Cinsiyet ve Ölüm.....	66
4.3.3. Laboratuvar ve Ekokardiyografik Verilere Ait Bulgular	67
4.4. Geç Dönem Mortalite Gelişen Hastalara Ait Bulgular	71
4.5. Binary Lojistik Regresyon Analizinde Geç Dönem Mortaliteye Etkili Prediktörler.....	71
5. TARTIŞMA	73
6. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI.....	83
7. SONUÇ.....	84
8. KAYNAKLAR.....	85

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Ciddi Aort darlığının Ekokardiyografik Tanı Parametreleri.....	22
Tablo 2: Aort Darlığında Cerrahi Girişim (AVR) Endikasyonları (ESC 2012 KKH Kılavuzu).....	27
Tablo 3: Aort Darlığında Cerrahi Girişim (AVR) Endikasyonları (AHA 2014 KKH Kılavuzu).....	28
Tablo 4: TAVİ’de Kullanılan Kapak Sistemlerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 5: ESC 2012 Kalp Kapak Hastalıkları Kılavuzundaki TAVİ Endikasyonları	35
Tablo 6: ACC/AHA kalp kapak hastalıkları kılavuzundaki TAVİ endikasyonları.....	36
Tablo 7: TAVİ kontrendikasyonları	37
Tablo 8: TAVİ ilişkili komplikasyonlar	38
Tablo 9: EuroSCORE-II’de kullanılan faktörler	43
Tablo 10: Düşünlük-kırılganlık için ACC/AHA değerlendirme kriterleri.....	45
Tablo 11: Kardiyak cerrahi için risk sınıflandırması.....	46
Tablo 12: Majör organ-sistem disfonksiyonunu değerlendirme kriterleri	47
Tablo 13: Prosedüre ait Zorlukları Değerlendirme için Kriterler.....	47
Tablo 14: Hastaların temel klinik özellikleri.....	57
Tablo 15: İşlem öncesi laboratuvar parametreleri.....	57
Tablo 16: İşlem öncesi ekokardiyografik parametreler.....	58
Tablo 17: İşlem ile ilgili bulgular.....	60
Tablo 18: İşleme bağlı ve işlem sonrası hastane içi izlemde gelişen komplikasyonlar	60
Tablo 19: İşlemden ve işlem sonrası taburcu olmadan meydana gelen mortalite oranları ..	61
Tablo 20: Ekokardiyografik ve laboratuvar parametrelerinin işlem öncesi ve işlem sonrası hastane içi bulgularının karşılaştırılması	62
Tablo 21: Takip sürelerine göre ölüm oranları.....	64
Tablo 22: Kadın ve erkek hastalar arasındaki anlamlı bulgular	66
Tablo 23: Mortalite gelişen ve sağkalan hastaların demografik ve temel klinik özelliklerinin tek değişkenli (univariate) analizi	68
Tablo 24: Mortalite gelişen ve sağkalan hastaların işlem öncesi laboratuvar ve ekokardiyografi verilerinin tek değişkenli (Univariate) analizi	69
Tablo 25: Mortalite gelişen ve sağkalan hastaların işlem sonrası taburcu olmadan bakılan laboratuvar ve ekokardiyografi verilerinin tek değişkenli (univariate) analizi	70
Tablo 26: Tek değişkenli (univariate) analize göre geç dönemde mortalite gelişen ve sağkalan hastalar arasındaki anlamlı bulgular.....	71
Tablo 27: TAVİ sonrası geç mortalitenin bağımsız prediktörleri	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Açılmış Aort Kapağının Anatomisi.....	12
Şekil 2: Aort kapağın kadavrada anatomik görüntüsü.....	13
Şekil 3: Aort kapak anatomisi, aort kökünü oluşturan yapılar.....	13
Şekil 4: Aort kapağın normal ve patolojik olarak daralmış görüntüsü	15
Şekil 5: Devamlılık denkleminin şematik anlatımı.....	21
Şekil 6: CoreValve cihazının aortik anulustaki yerleşimi ve şematik görünümü.....	30
Şekil 7: Edwards SAPIEN XT kapağın şematik görünümü	33
Şekil 8: Direct Flow Medical Kapağın şematik görünümü.....	34
Şekil 9: Sol ventrikül M-mod görüntüsü	50
Şekil 10 A: Parasternal uzun eksende zoom modunda SVÇY ölçümü	51
Şekil 10 B: SVÇY velositesi ölçümü için apikal 4-5 boşluk pulse wave görüntüsü.....	51
Şekil 11: Aortik ölçümler; 1. Aortik annulus; 2. Sinüs valsalva 3. Sinotubular bileşke 4 Proksimal ascendan aort.....	52
Şekil 12: MY'nin işlem sonrası değişimi	62
Şekil 13: TAVİ yapılan hastaların Kaplan-Meier yaşam eğrisi grafiği	63
Şekil 14: Cinsiyete göre Kaplan-Meier yaşam eğrileri grafiği	64
Şekil 15: Yaş gruplarının Kaplan Meier yaşam eğrileri grafiği.....	65
Şekil 16: İşlem öncesi kan albumin düzeyi için ROC eğrisi	72

KISALTMALAR

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

ACC: American College of Cardiology

AD: Aort Darlığı

AF: Atrial Fibrilasyon

AHA: American Heart Association

AKA: Aort Kapak Alanı

AVR: Aort Valve Replasmanı

AY: Aort Yetmezliği

BAV: Balon Aort Valvüloplasti

BNP: Brain Natriüretik Peptit

BUN: Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)

Cx: Circumflex arter

ÇKBT: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

ESC: European Society of Cardiology

ESV: Edwards Sapien Valve

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı (Glomerular Filtration Rate)

GİA: Geçici İskemik Atak

KABG: Koroner Arter By-Pass Greftleme

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KKH: Kalp Kapak Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

HGB: Hemoglobin

HCT: Hematocrit

LAD: Sol Ön İnen Arter (Left Anterior Descending arter)

LBBB: Sol Dal Bloğu (Left Bundle Branch Block)

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (Left Ventrikular Ejection Fraction)

MCV: Medtronic Core Valve

MY: Mitral Yetmezliği

NYHA: New York Heart Association

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PISA: Proksimal İzovolümetrik Yüzey Alanı (Proximal isovelocity surface area)

PLT: Trombosit (Platelets)

PM: Pace Maker

RBBB: Sağ Dal Bloğu (Right Bundle Branch Block)

RCA: Sağ Koroner Arter (Right Coronary Artery)

ROC: Receiver Operating Characteristic

SoV: Sol Ventrikül

SVİ: Sol ventrikül Volüm İndeksi

SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi

SVÇY: Sol Ventrikül Çıkış Yolu

STS: Society of Thoracic Surgeons

TAG: Transaortik Gradient

TAVİ: Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

TÖE: Transözefageal Ekokardiyografi

VARC-2: Valve Academic Research Consortium-2

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VSD: Ventriküler Septal Defekt

WBC: Lökosit (White Blood Cell)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) cerrahi riski yüksek hastalarda cerrahiye alternatif bir tedavi yöntemidir. Cerrahi risk, klasik cerrahi risk skorlama sistemleri ile belirlenmektedir. Bu skorlama sistemleri 30 günlük cerrahi mortaliteyi öngörmektedir ancak, TAVİ yapılan hastalarda genellikle riski olduğundan yüksek göstermektedir. Ayrıca, cerrahi risk skorlarının TAVİ yapılan hastalarda geç dönem mortalite için öngöründe kullanılıp kullanılmayacakları bilinmemektedir. Buna ek olarak TAVİ yapılan hastalarda geç dönem mortalite ile ilişkili risk faktörleri araştırılması gereken bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Çalışmamızın amacı, klasik cerrahi risk skorlarının TAVİ yapılan hastalarda geç dönem sağkalım üzerine öngördürücülüğünü araştırarak mevcut skorlama sistemlerinde olmayıp mortalite üzerine etkili olabilecek risk faktörlerini incelemek ve geç dönem mortalitenin bağımsız prediktörlerini belirlemektir.

Çalışma Planı: Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde Haziran 2012 ve Mart 2016 tarihleri arasında 119'u ciddi kalsifik AD ve 2'si semptomatik ciddi aort yetersizliği (AY) olup TAVİ uygulanan toplam 121 hasta alındı. Bu işlemlerin tamamı aynı deneyimli operatör ve ekibi tarafından yapıldı. Tüm hastalara işlem transfemoral olarak uygulandı. Ciddi AD'nin ekokardiyografi kriterleri güncel kılavuzlara dayanarak belirlendi. Hastalar iki kardiyolog, iki kalp damar cerrahı ve bir anestezi uzmanından oluşan kalp takımı tarafından değerlendirilerek komorbid durumlardan dolayı cerrahi AVR için inoperable kabul edilen ya da klasik cerrahi risk skorlarına göre yüksek riskli (STS skoru ≥ 10 ve/veya Log.EuroSCORE ≥ 20) ve/veya VARC-2'ye göre bu risk skorlama sistemlerinden bağımsız olarak cerrahi için herhangi bir yüksek risk faktörü olan hastalara TAVİ işlemi uygulanması kararı alındı. TAVİ yapılan hastaların işlem öncesi, hastane içi erken dönem ve hastane sonrası geç dönem takipteki klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik verileri geriye yönelik incelendi.

Bulgular: Hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması 78 ± 7.7 , yaşın ortanca değeri 80 (min:47 max:91) idi. Ortalama STS skoru 4.6 ± 2.4 , Log.EuroSCORE 27.4 ± 9.7 ve EuroSCORE-II 7.9 ± 4.6 idi. İşlem öncesi yapılan ekokardiyografide maksimum TAG 74 ± 20.6 mm Hg, ortalama TAG 45.2 ± 14 mm Hg ve aort kapak alanı (AKA) ortalama 0.57 ± 0.14 cm² idi. Hastaların işlem öncesi ejeksiyon fraksiyonları ortalama 49.5 ± 14.7 idi. İmplant edilen kapakların 30(%24.8)'u Edwards SAPIEN, 88(%72.7)'i Medtronic Core Valve veya Evolut R, 3(%2.5)'ü Direct Flow Medical idi. İşlem sonrası hastane yatış süresi ortalama 9.69 ± 8.08 gün idi.

İşlem sonrası maksimum ve ortalama transaortik gradientlerin anlamlı olarak azaldığı, AKA'nın da anlamlı olarak arttığı görüldü (maksimum TAG:75.1±22.5'e karşın 16.7±7.8, $P=0.010$; ortalama TAG: 45.2 ±14'e karşın 8.2±4.3, $P=0.017$; AKA: 0.57±0.14' e karşın 1.88±0.36, $P<0.001$). Ekokardiyografik EF'de işlem sonrası anlamlı artış olduğu görüldü (%50.3±15.2' e karşın 54±13.8 $P<0.001$). İşlem öncesi 3. derece ve üzeri olan mitral yetersizliği (MY) oranı işlem sonrasında anlamlı olarak azaldı ($P=0.035$). İşlem sonrası 29 (%24.2) hastada kontrast nefropatisi (kreatin değerlerinde >%25 artış) gelişti. VARC-2'ye göre hastane içi mortalite oranı %1.6 (2 hasta) idi. İşlem sonrası 1 hastada erken dönemde iskemik SVO gelişti. 19 hasta (%15.7)'ya işleme bağlı olarak gelişen yüksek dereceli bloklar nedeniyle kalıcı PM implante edildi.

Ortalama takip süremiz 23.2 (interquartile range: 8.5-34.5) ay ve takip süremizin ortanca değeri 23.2 (min:0.87 ay max:49.4 ay) ay idi. Takipte sağkalım bilgisine ulaşılan 120 hastadan tüm nedenlere bağlı geç dönemde 24 (%20)'ünde ölüm gerçekleşti. Kaplan-Meier yaşam verilerine göre 3 aylık sağkalım %93.3, 6 aylık sağkalım %91.6, 1 yıllık sağkalım %85.9, 2 yıllık sağkalım %78.3 ve 3 yıllık sağkalım %71.3 idi. Skorum sistemleri bu yönle incelendiğinde; STS skoru 3 aylık, EuroSCORE-II 6 aylık ve Log.EuroSCORE 3 yıllık mortaliteyi öngörmekteydi. Mortalite gelişen hastaların yaş ortalaması 78.9±9.2 ve ortanca değeri 80.5 (min:47, max:93) idi. Kardiyovasküler nedeni ölüm oranı %4.2 (5 hasta) , iskemik inme oranı ise %3.3 (4 hasta) idi.

Erken ve geç dönem mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları ve cerrahi risk skorları benzerdi. Kadınların %14.7'sinde erkeklerin %33.3'ünde mortalite geliştiği görüldü ($P=0.016$). Kontrast nefropatisi gelişen hastalarda geç dönemde daha fazla mortalite geliştiği görüldü (%41.4'e karşın %1.6 $P=0.003$). Erkek cinsiyet, KOAH varlığı, işlem öncesi kan albumin düzeyi düşüklüğü, işleme bağlı kontrast nefropati gelişmesi ve işlem sonrası hastanede kalış süresinin uzun olmasının geç dönem mortalite ile ilişkili idi.

Binary lojistik regresyon analizine göre erkek cinsiyet ve işlem öncesi kan albümin düzeyinin düşük olması TAVİ sonrası geç dönem mortalitenin bağımsız prediktörleri idi. Bu analize göre erkek cinsiyetin mortaliteyi 5.6 kat (OR: 5.668 CI: 1.055-30.446, $P= 0.043$) ve işlem öncesi kan albumin düzeyindeki her bir birimlik düşüşün tüm nedenlere bağlı geç dönem mortaliteyi %11 artırdığı görüldü. ROC eğrisi analizinde %73 sensitivite ve % 65 spesifite ile işlem öncesi kan albumin düzeyinin kestirim değeri 3.4 mg/dL olarak saptandı. EuroSCORE-II, Log.EuroSCORE ve STS'nin geç dönem mortaliteye etkili olmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda hiçbir klasik cerrahi risk skoru TAVİ yapılan hastaların hastane içi erken dönem ve 30 günlük mortalitelerini tahmin edemedi. Tüm skorlamalar riski olduğundan fazla gösterdi. Hastane sonrası geç dönem mortalitenin bağımsız değişkenleri erkek cinsiyet ve işlem öncesi kan albumin düzeyi düşüklüğüdür. Erkeklerde mortalitenin yüksek olmasının muhtemel sebepleri; koroner arter hastalığı oranının yüksek ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olmasıdır. TAVİ yapılacak hastalarda düşük kan albumin düzeyinin geç dönem mortalitenin bağımsız prediktörü olması bu hasta grubunda malnutrisyonun ve kırılabilirliğin dikkat edilmesi gereken bir parametre olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler; TAVİ, EuroSCORE-II, Lojistik EuroSCORE, STS, hipoalbuminemi, malnutrisyon, erkek cinsiyet

SUMMARY

Introduction and Objective: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an alternative treatment method for patients with high surgical risk. Surgical risk is determined by conventional surgical risk scoring systems. These scoring systems predict 30-day surgical mortality, but they show the risk higher for the patients undergoing TAVI. Furthermore, it is not known whether surgical risk scores can be used in predicting late-stage mortality for patients undergoing TAVI. Moreover, the risk factors related with late-stage mortality for patients undergoing TAVI still need to be examined. The aim of our study is to examine the risk factors that are not in the existing scoring systems but that might be effective on mortality by examining the predictability of conventional surgical risk scores on late-stage survival for patients undergoing TAVI and to determine independent predictors of late-stage mortality.

Material and methods: Our study included a total of 121 patients, 119 with severe calcific AS and 2 with symptomatic severe aortic regurgitation (AR), who underwent TAVI between June 2012 and March 2016 in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Cardiology. All of these operations were performed by the same experienced operator and crew. All the operations were performed transfemoral. Echocardiographic criteria for severe AS were determined based on current guidelines. Patients were evaluated by a cardiac team consisting of two cardiologists, two cardiovascular surgeons, and an anesthetist, and it was decided to practice TAVI to the patients considered inoperable for surgical AVR due to comorbid conditions or patients with high risk according to classical surgical risk scores (STS score ≥ 10 and / or Log.EuroSCORE ≥ 20) and/ or according to VARC-2, patients with any high risk factor for surgery, independent of these risk-scoring systems. The clinical, laboratory and echocardiographic data of the patients who underwent TAVI were analyzed retrospectively for the pre-operation, in-hospital early and post-hospital late periods.

Findings: Mean age of our patient population was 78 ± 7.7 and median age was 80 (min: 47 max: 91). Mean STS score was 4.6 ± 2.4 , Log.EuroSCORE was 27.4 ± 9.7 , and EuroSCORE-II was 7.9 ± 4.6 . Maximum TAG was 74 ± 20.6 mm Hg, mean TAG 45.2 ± 14 mm Hg and mean aortic valve area (AVA) was 0.57 ± 0.14 cm² in the echocardiography conducted before the operation. Mean pre-operation ejection fraction of patients was $49.5 \pm 14.7\%$. Of the implanted valves, 30 (24.8%) were Edwards SAPIEN, 88 (72.7%) were Medtronic Core Valve or Evolut R, 3 (2.5%) were Direct Flow Medical. Mean hospital stay after the operation was 9.69 ± 8.08 days.

It was observed that the maximum and mean transaortic gradients after the operation significantly decreased and the AVA also significantly increased (maximum TAG: 75.1 ± 22.5 versus 16.7 ± 7.8 , $P=0.010$; mean TAG: 45.2 ± 14 versus 8.2 ± 4.3 , $P = 0.017$; AVA: 0.57 ± 0.14 versus 1.88 ± 0.36 , $P<0.001$). A significant increase was observed in echocardiographic EF after the operation (50.3 ± 15.2 % versus 54 ± 13.8 $P <0.001$). The rate of mitral regurgitation (MR) that was 3rd degree and above significantly decreased after the operation ($P = 0.035$). 29 (24.2%) patients developed contrast nephropathy (25% increase in creatinine values) after the operation. The in-hospital mortality rate according to VARC-2 was 1.6% (2 patients). An early- ischemic SVO developed in one patient after the operation. Permanent PM was implanted to 19 patients (15.7%) as a result of high degree blocks due to operation.

Our average follow-up period was 23.2 (interquartile range: 8.5-34.5) months and the median value of our follow-up was 23.2 (min: 0.87 months max: 49.4 months). Late-period deaths occurred in 24 (20%) of the 120 patients who were known to have survived during the follow-up period. According to Kaplan-Meier survival data, 3-month survival was 93.3%, 6-month survival was 91.6%, 1-year survival was 85.9%, 2-year survival was 78.3% and 3-year survival was 71.3%. When scoring systems are examined in this way, STS score predicted 3-month mortality, EuroSCORE-II 6-month mortality and Log.EuroSCORE 3-year mortality. The mean age of the patients who developed mortality was 78.9 ± 9.2 and the median was 80.5 (min: 47, max: 93). The cardiovascular mortality rate was 4.2% (5 patients) and the ischemic strokes rate was 3.3% (4 patients).

The mean age and surgical risk scores of patients developing and not developing early and late mortality were similar. It was observed that mortality developed in 14.7% of females and 33.3% of males ($P = 0.016$). In patients with contrast nephropathy, more mortality developed in late period (41.4% versus 1.6% $P = 0.003$). Presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), low blood albumin level before operation, development of contrast-nephropathy due to operation, prolonged hospital stay after the operation and male gender were associated with late mortality.

According to binary logistic regression analysis, male gender and low albumin level before operation were independent predictors of late mortality after TAVI. According to this analysis, it was observed that male gender increased mortality by 5.6 times (OR: 5.668 CI: 1.055-30.446, $P = 0.043$) and that each unit decrease in blood albumin level before the operation increased all-cause late mortality by 11%. In ROC curve analysis, the predictive value of blood albumin level before operation was found to be 3.4 mg / dL with 73%

sensitivity and 65% specificity. It was also noticed that EuroSCORE-II, Log.EuroSCORE and STS did not influence late mortality.

Conclusion: No conventional surgical risk score could predict the in-hospital early-stage and 30-day mortality of patients undergoing TAVI for the patient population in our study. All the scoring systems overestimated the in-hospital early-stage risk. The independent variables of post-hospital late-stage mortality were male gender and low blood albumin level before operation. Possible reasons for high mortality in males are high coronary artery disease rate and low left ventricular ejection fraction. The fact that low blood albumin level is an independent predictor of late mortality in patients to be applied TAVI indicates that malnutrition and fragility are a parameter to be considered in this group of patients.

Key words; TAVI, EuroSCORE-II, Logistic EuroSCORE, STS, hipoalbuminemia, malnutrition, male gender

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Dakikada 60-100, günde yaklaşık 120 bin ve bir insan ömrü boyunca ortalama 4 milyar kez atan kalp dolaşım sisteminin pompasıdır. En önemli organlarımızdan biri olan kalpte 4 adet kapak bulunmaktadır. Kapaklar, kanın tek yönlü akmasını, dolayısıyla kanın geri kaçışını engellemeye yarar. Kapaklar, kanın ventriküllere tek yönlü girişini sağlarken tek yönlü de çıkışını sağlarlar. Bu çalışma temposunda mevcut kapaklarda ilerleyen yaşla birlikte çeşitli derecelerde dejenerasyon meydana gelmektedir. İşte bu dejenerasyonun düzeyi kalbin hemodinamik çalışmasını zorlayacak seviyeye ulaşması ile semptomatik kalp kapak hastalıkları ortaya çıkmaktadır.

Romatizmal ateşin etkin tedavisi ve profilaktik sürecin daha iyi uygulanmasıyla romatizmal kökenli kapak hastalığı sıklığı belirgin şekilde azalmıştır. Buna karşın gelişmiş ülkelerde artan yaşam süresinin doğal bir sonucu olarak, dejeneratif kapak hastalıklarının sıklığı giderek artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen iki kapak hastalığı; kalsifik aort darlığı (AD) ve mitral yetersizliktir (MY). Aort yetersizliği (AY) ve mitral darlık (MD) ise daha nadir görülen kalp kapak hastalığı (KKH) haline gelmişlerdir.

Yaşlı olgularda karşımıza çıkan aort kapağı darlığında genellikle kapakların kalınlaşmış, sertleşmiş, skarlaşmış ve kalsifiye olduğu dikkati çekmektedir.⁽¹⁾ Romatizmal kapak patolojisinden farklı olarak kommissüral füzyon izlenmez. Kalsifikasyon çoğunlukla kapak küspislerinin tabanından başlayarak yaprakçıklara doğru ilerler ve hareketlerini kısıtlar. Yaşlılarda aort kapağı kuspislerinde kalsifikasyon görülmesi oldukça sıktır. Aronow ve ark. ortalama yaşları 80 olan 752 erkek olgunun %36'ında ve ortalama yaşları 82 olan 1663 kadın olgunun %40'unda ekokardiyografik olarak kuspislerde kalsifikasyon olduğunu göstermişlerdir.⁽²⁾ Bir başka çalışmada ise 90 yaş üzeri 40 olgunun 22'sinde (%55) aort kapağı üzerinde kalsiyum birikimleri saptanmıştır.⁽³⁾

Dejeneratif aort stenozu gelişiminin sadece ileri yaşla ilişkili değil; bunun yanında kronik inflamasyonun aracılık ettiği aktif bir süreçle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür ve bu kronik inflamatuvar sürecin aterosklerotik risk faktörleri tarafından olumsuz etkilendiğine yönelik bulgular ortaya konmuştur.⁽⁴⁾ Total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), lipoprotein(a), trigliserid düzeylerindeki yükseklik, azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin aort kapak sklerozu ve AD görülme sıklığını

artırdığı gösterilmiştir. Bu risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu ve kapak hasarının muhtemel nedenleri olduğu düşünülmektedir.^(4,5)

Dejeneratif aort darlığı (AD) çoğunlukla yaşlı hastalarda görülen efor dispnesi, senkop, anjina, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm ile ortaya çıkabilen, tedavi edilmediğinde hastaların yaşam süresi ve kalitesini düşüren bir kalp kapak hastalığıdır. AD uzun latent periyodu olan sinsi bir hastalık⁽⁶⁾ olmakla birlikte hastalar semptomatik hale geldiklerinde hızlı progresyon gösterir.^(7,8) Semptomlar ortaya çıktıktan sonra tedavi edilmemiş hastaların 2 yıllık takipte yaklaşık % 50'si kaybedilmektedir.^(6,9,10) Cerrahi olarak kapak replasmanın, ciddi AD hastalarında yaşam süresini artırdığı bilinmektedir.^(11,12) Tıbbi tedavi bu grupta yetersiz olup, semptomatik hastalar en kısa zamanda aort kapak replasmanı (AVR) için değerlendirilmelidir. Ciddi semptomatik AD tedavisinde altın standart hala açık cerrahi girişimdir.⁽¹⁰⁾ AD' nin cerrahi tedavisi uzun yıllardan beri başarı ile uygulanmasına rağmen, özellikle ileri yaş ve komorbidite durumlarından dolayı cerrahi hala oldukça risklidir ve hastaların %30'una AVR yapılamamaktadır.^(13,14) Kalp kapak cerrahisinde 75 yaş üstü her yaş mortalite ve morbiditeyi daha da artırmakta ve AD hastalarının 1/3'ünün cerrahi girişimi yüksek mortalite ve morbidite riski nedeni ile ertelenmektedir.⁽¹⁵⁾ Böyle yüksek riskli hastalarda daha az invaziv tedaviler alternatif olabilir.^(16,17)

Kalp kapağına perkütan müdahale ilk kez 1953'te Rubioz Alvarez tarafından pulmoner kapağa valvüloplasti ile başlamıştır. Pulmoner valon valvüloplasti gelişmiş olarak ilk kez 1976'da yenidoğanlardaki pulmoner darlık ve triküspit darlıklarına müdahale amaçlı Semb ve ark. tarafından Rashkind-type kateter ile yapılmıştır. Aort kapağına yönelik perkütan girişimin tarihçesi daha yakın zamana denk gelmektedir. İlk defa Cribier ve ark.⁽¹⁸⁾ tarafından 1985'de başlatılan balon aortik valvüloplasti, aort kapak gradiyentinde anlamlı azalma sağlamış ve güvenilir bulunmuştur. Balon valvüloplasti (BVP) ile tedavi edilen AD'de geç dönemde klinik yararı az ve tekrar girişim olasılığı sık olduğundan güncel kılavuzlarda sadece cerrahi tedaviye köprü olarak önerilmektedir.⁽¹⁹⁾

BVP'nin geç dönem başarısızlığına önlem olarak perkütan stent kapak implantasyonu teknikleri geliştirilmeye başlanmıştır. Transkateter kapak replasmanı için çalışmalar 1990'lı yılların başında hayvansal modeller üzerinde başlamıştır. Bu konuda literatürdeki ilk insan deneyimi 2000 yılında Bonhoeffer tarafından rapor edilen pulmoner kapak replasmanıdır.⁽²⁰⁾ Bonhoeffer, üzerine sığır juguler ven kapakçığı yüklenmiş stenti 20-24 mm'lik balon aracılığıyla pulmoner kapak bölgesine implante etmiştir. Bu ilk çalışmaların

verdiği heyecanla perkütan aortik kapak replasmanı çalışmaları gündeme gelmiş ve Cribier tarafından transkateter aortik kapak implantasyonu (TAVİ) gerçekleştirilen ilk vaka 2002 yılında rapor edilmiştir.^(21,22) TAVİ günümüzde cerrahi aort kapak replasmanına (c-AVR) uygun olmayan yüksek riskli hastalar için c-AVR'ye göre daha az invazif, daha az riskli ve işlem sonrası rahatlığı bakımından önemli bir alternatif olarak uygulanmaktadır. Özellikle perkütan teknolojinin geliştirilmesi ile birlikte TAVİ insan üzerindeki ilk uygulama olan 2002'den bu yana cerrahi inoperable kabul edilen hastalarda güvenle uygulanabilir bir yöntem haline gelmiştir.

Cerrahi AVR yapılacak hastaların operasyon riskleri belirli skorlama sistemleri üzerinden hesaplanmaktadır. Dünyada kabul görmüş üç tane cerrahi riski belirleyen skorlama sistemi vardır. Bunlar; EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), Lojistik EuroSCORE (Log.EuroSCORE) ve STS (Society of Thoracic Surgeons)'dir. EuroSCORE 2013'de Haensig M. ve ark.⁽²³⁾ tarafından EuroSCORE-II olarak modifiye edilmiştir. EuroSCORE-II kardiyak cerrahiye gidecek hastaların prognozunu belirlemek için Avrupa'da geliştirilmiş bir skorlama sistemidir.⁽²⁴⁾ Bu skorlama yüksek riskli hasta grubunda cerrahi riski olduğundan daha az göstermekteyken düşük riskli hastalarda daha iyi bir performansa sahiptir.⁽²⁵⁾ Bu hastaların cerrahi riskinin daha doğru bir şekilde belirlenmesi amaçlı Log.EuroSCORE geliştirmiş ve çok yüksek riskli hasta grubunda cerrahi riskin hesaplanmasında kendine yer bulmuştur.⁽²⁶⁾ STS ilk kez 1994'de oluşturulan torasik cerrahiye giden hastalarda hastane içi ve 30 günlük mortalite riskini hesaplayan bir Amerikan skorlama sistemidir. Bu skorlama 2008'de O'Brien S.M. ve ark.⁽²⁷⁾ tarafından günümüz teknolojisi ve şartlarına uygun olarak yeniden düzenlenmiştir. Bu üç skorlama sistemi de hastane içi ve 30 günlük mortaliteyi belirlemek için oluşturulmuştur. Bazı çalışmalarda bu skorlama sistemlerinin uzun dönem risk tahmini üzerinde etkin olup olmadığı da araştırılmıştır. Hemmann K. ve ark.'nın yaptığı çalışmada 2 yıla kadarki takipte Log.EuroSCORE ve EuroSCORE-II ile karşılaştırıldığında STS'nin uzun dönem risk tahmininde daha iyi olduğu görülmüştür.⁽²⁸⁾ Bu skorlamaların yanında Almanya'da 2013 yılında ilk kez TAVİ yapılan hastaların da dahil olduğu bir skorlama sistemi geliştirildi ve operasyonel mortaliteyi öngörmede başarılı olduğu görülmüştür.⁽²⁹⁾

Mevcut skorlama sistemleri hastane içi ve 30 günlük mortalitenin tahmini için oluşturulmuştur. Bu skorlamanın birlikte kullanıldığı uzun dönem takibi içeren az sayıda etkili çalışma vardır.^(26,28) TAVİ yapılan hastalarda klasik risk faktörlerinin yanında geç dönem mortalitede etkili olabilecek prediktörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar da

mevcuttur.^(30,31) Bu tezde amacımız, klasik cerrahi risk skorlama sistemlerinin TAVİ yapılan hastalarda uzun dönem sağkalım üzerine öngördürücülüğünü araştırmak, mevcut skorlama sistemlerinde olmayıp mortalite üzerine etkili olabilecek risk faktörlerini incelemek ve geç dönem mortalitenin bağımsız prediktörlerini belirlemektir.



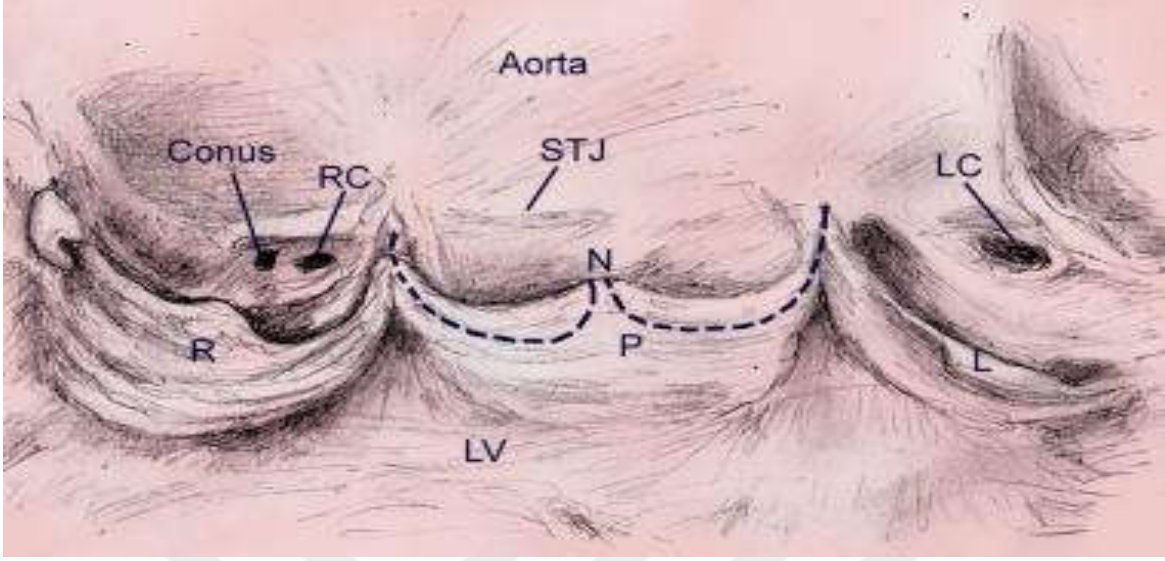
2-GENEL BİLGİLER

2.1.Aort Kapağın Anatomisi

Aort kapağı, sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) ve ascendan aort arasında yerleşim gösterir ve kalbin fibröz iskeletinin orta kısmında yer alır. Semilunar bir kapak olan aort kapağının da, diğer bir semilunar bir kapak olan pulmoner kapak gibi esas olarak 3 komponenti mevcuttur: anulus, küspis ve komissürler. Mitral ve triküspit kapağın aksine her iki semilunar kapağın tensor aparatüsü yoktur (korda tendinea ya da papiller adale gibi). Komissürler kapakçıkların birleşim yerlerinde, uzun, tepecikli boşluklar oluşturur ve dolayısıyla 3 komissür mevcuttur (Şekil 1 ve 2A). Çıkan aortanın sinüs ve tübüler yapılarını birbirinden ayıran çıkıntıya sinotübüler bileşke (sinotübüler junction) denir. İlk defa Leonardo da Vinci tarafından 'supraaortic ridge' olarak tanımlanmıştır ve burası komissürlerle aynı seviyededir⁽³²⁾ (Şekil 1 ve 2B). Aort kökünün dışı doğru genişlemiş kısmına ise sinüs valsava adı verilir. Bu yapı proksimalde aort kapakçıklarının başlangıcından, distalde sinotübüler bileşkeye kadar uzanım gösterir (Şekil 3). Aortik kapağın fonksiyonel orifisi sinotübüler bileşkede veya sinotübüler bileşkenin proksimalinde olabilir.⁽³³⁾ 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.⁽³³⁾ Her kapakçığın serbest kenarının hemen aşağısında kapanma kenarı bulunur (Şekil 1). Her kapakçığın kapanma kenarı ile serbest kenarı kapakçığın merkezinde birleşerek Arantius'un nodülü (*nodul of Arantius*) adı verilen fibröz küçük tepeciği oluşturur (Şekil 1). 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.⁽³²⁾ Delikler yerleşim olarak kapanma kenarının distalinde olduğu için ender olarak kaçağa sebep olurlar.⁽³³⁾ Kapakçıklara yukarıdan bakıldığında her kapakçığın kapanma kenarının uzunluğunun o kapakçığın iki komissürünü birleştiren doğrunun uzunluğundan fazla olduğu görülür (Şekil 2A). Bu ekstra kapakçık dokusu kapağın stenotik olmayan açılması ve regürjitasyon yapmayan kapanması için gereklidir.

Normalde aortik kapağın anulusunun çapı asendan aortanın sinotübüler bileşkedeki çapına eşittir.⁽³⁴⁾ Biküspid kapağı olan veya diğer konjenital aort kapak hastalığı olan

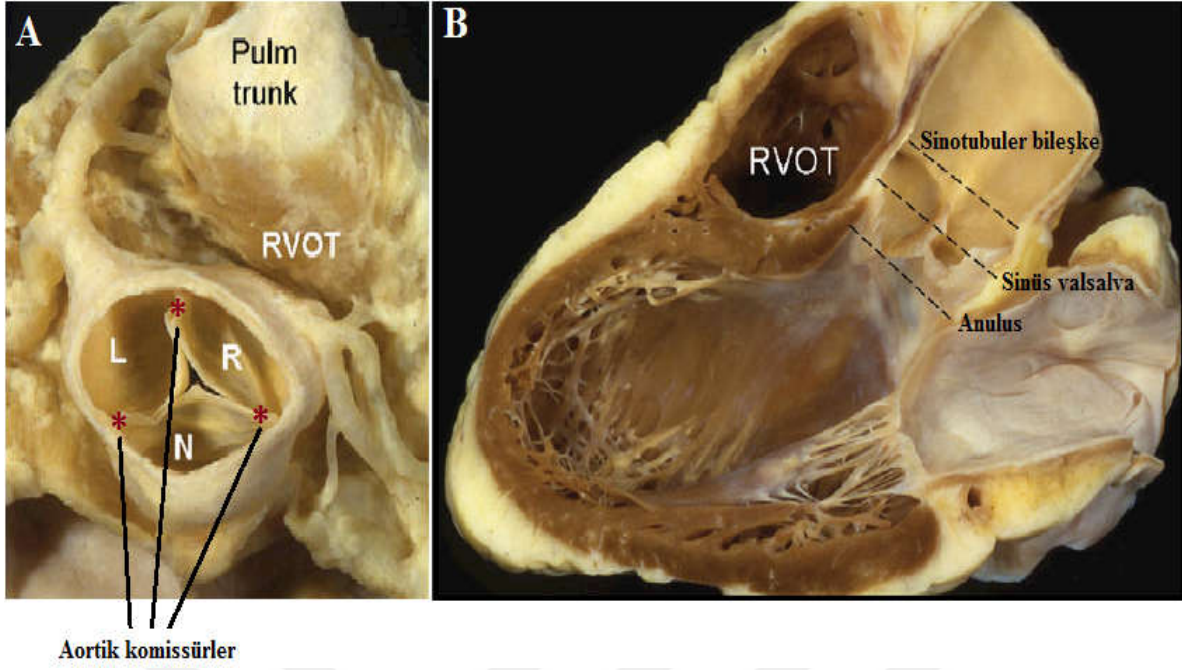
erişkinlerde anulusun çapı genelde büyümüşür. Tam tersine santral aort kaçağı olan ve kapakçıkları normal olan hastalarda sinotubular bileşkede genişleme görülür.⁽³⁵⁾



Şekil-1: Açılmış Aort Kapağının Anatomisi

Açılmış bir aort kapağında sağ, sol ve arka kapakçıklar görülmekte. Kesik çizgiler arka kapakçığın kapanma kenarını göstermektedir. Her kapakçığın serbest kenarı ile kapanma kenarı arasında iki adet lunar bölge bulunur. Lunar bölgeler kapak kapanması sırasında kapakçıkların birbirleriyle temas ettiği bölgelerdir. Komissürler (*), sinotubular junction (STJ), bulunduğu seviyede bulunurlar. R:sağ kapakçık; L:sol kapakçık; P:arka kapakçık; LC: sol koroner ostium, LV: sol ventrikül, N: Arantius'un nodülü, RC: sağ koroner ostium.

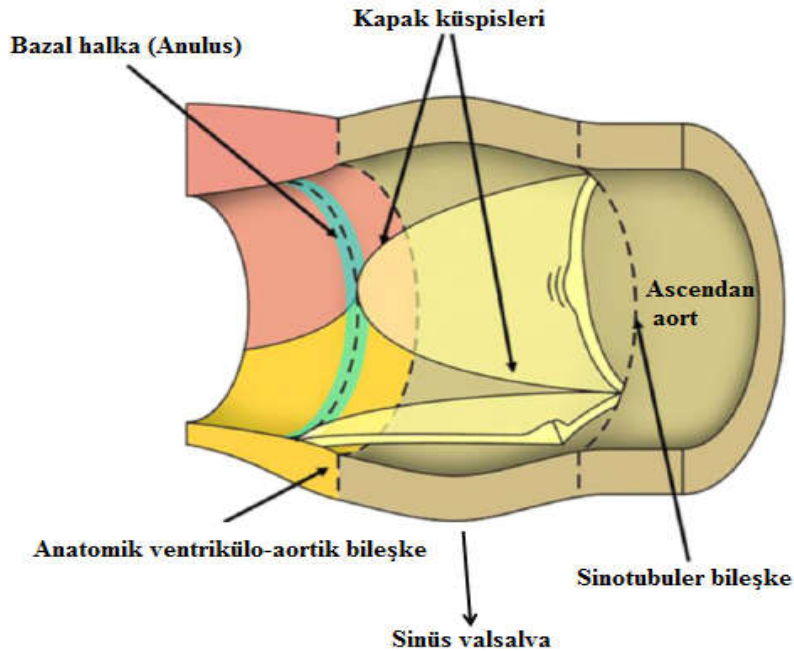
Shivani Garg, MD, Department of Rheumatology, Emory University School of Medicine sunumundan alınmıştır.



Şekil 2.Aort kapağın kadavrada anatomik görüntüsü

A:Aort kökü tarafından aort kapak görüntüsü. Yıldızlar (*), üç komissürü göstermektedir. Küspislerin kapanma kenarlarının uzunluğunun, iki komissürü birleştiren hayali doğrunun uzunluğundan fazladır. **B:**Sol ve arka küspis arasındaki komissürdeki intervalvüler fibroza aort kapağını mitral kapağın ön kapakçığı ile birleştirir.

Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. Eur J Echocardiogr. 2009 Jan;10(1):i3-10' den modifiye edilmiştir.



Şekil 3: Aort kapak anatomisi, aort kökünü oluşturan yapılar

Robert H. Anderson. The surgical anatomy of the aortic root. Multimedia Manual Cardio-Thoracic Surgery Volume 2007, Issue 0219. doi:10.1510/mmcts.2006.002527'' den modifiye edilmiştir.

2.2.Aort Darlığı Etiyolojisi

AD, konjenital^(36,37), romatizmal veya aterosklerotik dejeneratif sürecin bir sonucu olarak meydana gelebilir. İleri yaşlardaki erişkinlerde (65 yaş üzeri topluluğun %2-7'sinde) öncelikle kalsifik AD olarak ortaya çıkar.^(38,39) Daha genç yaş grubunda baskın olan ve ikinci en sık görülen form konjenital AD formudur.

Konjenital AD uniküspid, biküspid veya triküspid olarak görülebilmektedir. 50 yaş altında konjenital biküspid aort darlığı %1-2'lik görülme oranıyla en sık görülen konjenital sebeptir.^(40,41) Konjenital biküspit kapak yetmiş yaşın altındaki hastalarda kapak cerrahi vakaların yarısından sorumludur. Aksine 70 yaş üzeridekilerde dejeneratif değişiklikler cerrahi vakaların hemen hemen yarısını oluşturur ve konjenital iki yaprakçıklı kapak vakaların yaklaşık dörtte birini oluşturur.⁽⁴¹⁾ Ailesel formda birinci derece akrabalarda sıklık %9-21 arasında gözlenir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (erkek/kadın oranı 2/1). Biküspid kapak, erken yaşlarda da kapak darlığına neden olabilmekle beraber daha sıklıkla 5. ve 6. dekadlarda prezente olur. Temel fizyopatoloji yüksek hızlı türbülant akımın aort kapakçıklarında meydana getirdiği dejenerasyon ve kalsifikasyona bağlı gelişen kapak darlığıdır. Ünüküspid kapaklar ise biküspid kapaklara oranla daha erken yaşlarda, sıklıkla yenidoğan döneminde kendisini gösterir ve darlık daha ciddi boyutlardadır, tedavi edilmezse sıklıkla ölümcüldür.

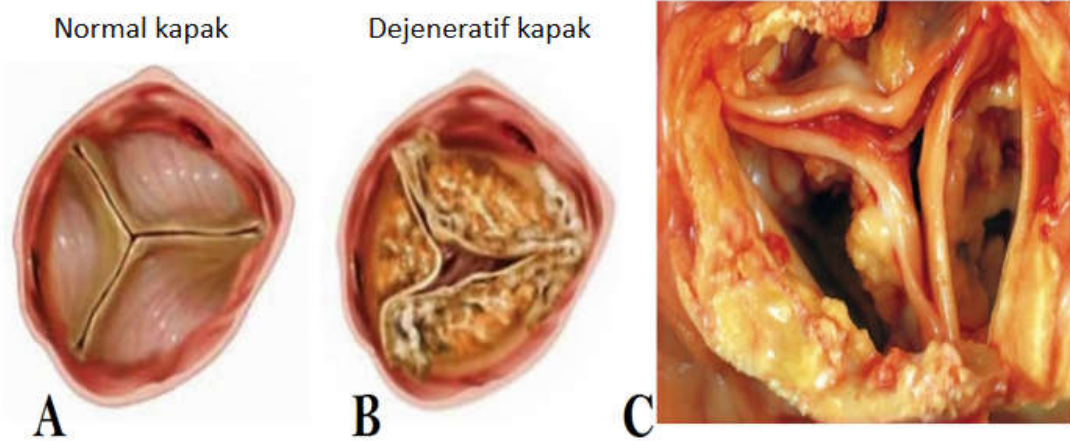
Romatizmal AD ise daha nadir olarak görülür. Romatizmal kapak hastalığı genellikle mitral kapağı tercih eder, aort kapak tutulumu genellikle mitral kapak tutulumuna eşlik eder. Komissürlerde kalınlaşma ve yapışma, küspis uçlarında retraksiyon nedeniyle kapak obstrüksiyonu meydana gelir. İki boyutlu görüntülemelerde ciddi kommissüral füzyon ile birlikte aort kapaklarının kubbeleşen yerinde artmış ekojenite görülür. Diğer bulgular kalsifik AD'na benzese de küspislerin kalsifikasyonu daha azdır.

Dejeneratif AD, AD etiolojisinde en sık görülen nedendir ve bugün yaşlı hastalarda görülen kalsifik AD, en sık görülen kapak replasmanı gerektiren kapak lezyonudur.⁽⁴²⁾ Kapağın uzun yıllar boyu maruz kaldığı mekanik stres ve eşlik eden inflamatuvar olaylar konjenital ya da romatizmal bir kapağın veya dejeneratif değişikliklere uğramış normal bir kapağın küspislerinde dejenerasyon ve kalsifikasyona yol açar. Kalsifikasyon progresif olarak küspislerden leafletlere doğru ilerler. Bu durum kapak leafletlerinin komissür hatlarına kalsiyum depozisyonu sonucu kapak açılımında kısıtlılık ve kapak alanında daralma ile karakterizedir. Zamanla leaflet hareketleri azalır ve kommissüral füzyon olmadan aort kapak alanı daralır (Şekil 4). Son veriler dejeneratif/kalsifik AD'nin kapakta bulunan antijenlere

karşı gelişen bir immün reaksiyonu temsil ettiğini ve ateroskleroza bağlı olduğunu göstermektedir.^(43,44)

Aterosklerotik AD en sık şiddetli hiperkolesterolemisi olan çocuklar ve genç erişkinlerde bulunur.^(44,45) 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.⁽⁴⁶⁾ 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.⁽⁴⁷⁾

AD'nin nadir nedenlerinden biri genellikle fungal endokarditte görülen geniş olan enfektif vejetasyonların neden olduğu obstruktif lezyonlardır. Kemiğin Paget hastalığı⁽⁴⁸⁾, son evre böbrek yetersizliği⁽⁴⁹⁾, sistemik lupus eritamatozus, romatoid tutulum, okronozis⁽⁵⁰⁾ ve radyasyon maruziyeti AD'nin diğer nadir sebeplerini oluşturur.



Şekil 4: Aort kapağının normal ve patolojik olarak daralmış görüntüsü

A: Sağlıklı bir aort kapağının aort kökünden görünüşü. **B:** Aşırı kalsifiye olmuş bir aort kapağının şematik görünümü. **C:** Aort kapak orifisinde belirgin darlığa neden olan kalsifikasyonun intraoperatif görüntüsü. Resimler Elsevier'in resmi sitesinden modifiye edilmiştir.

2.3. Aort Darlığı Fizyopatolojisi

Aort darlığında öncelikli patoloji sol ventrikül basınç yükündeki artıştır. Bu basınç artışının ciddiyetini belirleyen ana etken kapak seviyesindeki obstrüksiyonun derecesidir.

Kapakdaki obstrüksiyon sol ventrikülde, periferik damarlarda ve koroner yatakta bazı değişikliklere neden olmaktadır. Kapaktaki obstrüksiyonun derecesi arttıkça, sol ventrikül (LV) üzerine binen basınç yükü de progresif olarak artar. Laplace kanununa göre *duvar stres* = *basınç x çap / 2 x duvar kalınlığı*dır. Bu basınç yüklenmesi, ventrikül duvar kalınlığındaki artışla kompanse edilmeye çalışılır ve zamanla sol ventrikül kitlesi de artmaya başlar. 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 miyokart kas kitlesinin ve duvar gerginliğinin artışı miyokardın oksijen sarfiyatını artırır. Oksijen isteği koroner kan akımının bunu sağlama gücünü aşarsa miyokartta iskemi olur ve anjina pektoris ortaya çıkar. Egzersiz sırasında kalp debisi istenilen düzeyde olmaz ise hastada senkop oluşabilir, miyokarttaki kasılma kusurunun giderek artışı kalp yetersizliğine ve dispneye neden olur. Kalsifik AD'da bu süreç kronik ve ilerleyici bir şekilde olduğu için hastalar uzun bir latent dönem boyunca asemptomatik kalabilirler.^(51,52) Ancak asemptomatik dönemin süresinin bireyler arasında büyük değişiklikler gösterebileceğinin de bilinmesi gerekmektedir. Hastalar semptomatik hale gelince ani kalp ölümü sık rastlanan bir ölüm nedenidir; ancak asemptomatik hastalarda ani ölüm çok daha nadirdir ($\leq 1\%$ /yıl). Bildirilen 2 yıllık ortalama semptomsuz sağkalım %20 ile %50 arasındadır.^(53,54) Kapağın neden olduğu anormal akım kapakçıklardaki yırtılma ile ilişkilidir ve bu yırtılma komüssürler ve komşu aort dokusunda kalsifikasyonlara predispozisyon yaratır.⁽⁴⁾

Aort darlığında sol atriyal kontraksiyonun varlığı da oldukça önemlidir. Atriyal kontraksiyon kaybı, sol atriyal basınç artışına ve kardiyak debi azalmasına neden olur. Sol ventrikül doluşuna olan atriyal katkının ortadan kalkması pulmoner konjesyon ve klinik kalp yetersizliği gelişimini tetikler. Bu nedenle ciddi AD hastalarında yeni gelişen atriyal fibrilasyonun (AF) genellikle iyi tolere edilemeyeceği bilinmeli ve akut AF gelişen hastalarda çok kısa sürede hemodinamik bozukluk gelişebileceği unutulmamalıdır.

Semptomatik AD'da prognozun kötü olduğu ve semptomların başlangıcından sonra mortalitenin belirgin olarak arttığı bilinmektedir.⁽⁵⁵⁾ Ancak asemptomatik hastalarda bunu değerlendirmek daha güçtür. Bu hastalarda prognozu ve kötü sonlanımları değerlendirmek için yakın zamanda çeşitli tahmin göstergeleri tanımlanmıştır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir: İleri yaş ve aterosklerotik risk faktörlerinin varlığı^(38,56), ekokardiyografik olarak kapak kalsifikasyonunun derecesi, aort doruk jeti hızının yüksek olması, LVEF'nin düşük olması^(51,52) ve hızlı hemodinamik ilerleme ve egzersiz sırasında basınç farkının artışıdır.⁽⁵⁷⁾ Belirgin kapak kalsifikasyonuna ek olarak jet hızının 1 yıl içinde hızla yükselmesinin (≥ 0.3

m/s'den fazla yıllık artış), yüksek riskli bir hasta grubunu (2 yıl içinde ~%80 ölüm veya cerrahi girişim gereksinimi) tanımladığı gösterilmiştir. Fiziksel olarak aktif ve özellikle 70 yaşın altındaki hastalarda egzersiz testinde semptom gelişmesi yüksek olasılıkla 12 ay içinde semptomların ortaya çıkacağına güçlü bir göstergesidir. Yeni veriler anormal kan basıncı yanıtının ve daha da ön planda ST segmenti çökmesinin olumsuz sonuçlanım açısından taşıdığı pozitif tahmin değerinin semptomların taşıdığından daha düşük olduğunu göstermiştir.⁽⁵⁴⁾

2.4.Aort Darlığında Semptom ve Bulgular

Ciddi AD hastaları uzun yıllar asemptomatik kalabilmektedirler. Kompansatuar mekanizmalar yetersiz kalmaya başlayınca semptomlar ortaya çıkar. Hastaların çoğunda geç döneme kadar sistolik fonksiyonlar genellikle normaldir. Daha erken dönemde meydana gelen diyastolik kalp yetersizliğinin nedeni ise, sol ventriküldeki kompansatuar hipertrofi ile diyastoldeki artmış duvar gerilimine bağlı olarak LV doluş basınçlarının artmış olmasıdır. Artmış LV diyastol sonu basıncının bir sonucu olarak sol atriyal basınçlar da yükselir ve paroksizmal nokturnal dispne (PND), ortopne gibi semptomlar ortaya çıkar. İlerleyen evrelerde sağ ventrikül fonksiyonları da bozulmaya başlar ve sağ ventrikül yetersizlik bulguları gelişir. Efor dispnesi, ortopne ve pulmoner ödem benzeri kalp yetersizliği bulguları göreceli olarak daha ileri evredeki hastalarda ortaya çıkar. AD hastalarında hem sistolik hem de diyastolik kalp yetersizliği gelişebilir. Sol kalp yetersizliği semptomları geliştikten sonra Aort kapak replasmanı yapılmaz ise hastalardaki 2 yıllık mortalite oranı %50 civarındadır. Sağ kalp yetersizliği semptomları geliştikten sonra ise beklenen yaşam süresi haftalar-aylar arasında değişir.

Aort kapak darlığının en iyi bilinen üç klinik yakınması; konjestif kalp yetersizliğine ait yakınmanın yanında anjina pektoris ve senkoptur. 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'e kadar yükselmektedir.^(1,38)

Aort darlığı hastalarında senkop çoğunlukla efor ile presipite edilir. Bunun nedeni; efor sırasında sol ventrikül basıncının aşırı yükselmesiyle uyarılan baroreseptör mekanizmalardaki bozukluk sonucu serebral perfüzyonun bozulması ve egzersiz sonrasında meydana gelen periferik vazodilatasyona rağmen kardiyak debinin artırılmaması olabilir.⁽⁵⁸⁾

Bu durum ani ve hızlı sistemik arteriyel vazodilatasyon oluşturan farmakolojik ajanların kullanımıyla da gelişebilir. İstirahatte gelişen senkop'un nedenleri; geçici ventriküler fibrilasyon (VF) atakları, atriyal fibrilasyon atakları ve ileti yollarının kalsifikasyona bağlı olarak gelişen AV blok olabilir.⁽⁵⁹⁾ Senkop geliştikten sonra Aort kapak replasmanı yapılmaz ise hastalardaki 3 yıllık mortalite oranı %50 civarındadır.

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve aritmiler hastalığının 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 (Heyde sendromu) yaşlı olgularda AD ile birlikte görülebilen durumlardır. Ani kardiyak ölüm riski asemptomatik hastalarda nadirdir, yaklaşık %0.5/yıl oranındadır. Ancak semptomların gelişmesinden sonra ani kardiyak ölüm riski belirgin bir artış göstererek yılda %5'lere kadar yükselmektedir.

Fizik bakıda dikkat edilmesi gereken hususlar; karotis nabız özelliklerinin palpasyonu, sistolik üfürümün yeri, yayılımın trasesi ve ikinci kalp sesindeki çiftleşmenin değerlendirilmesidir. AD'nın ciddiyeti arttıkça aort basıncının tepe noktası sistolün daha geç dönemlerine kayar (pulsus tardus) ve nabız amplitüdü azalır (pulsus parvus). AD'da görülen nabız basıncının bu iki özelliğinin birleşimi 'pulsus parvus et tardus' olarak tanımlanmaktadır.

Sağ ikinci interkostal aralığın sternum kenarına birleştiği aort odağında tepe noktasına geç ulaşan genellikle karotislere yayılım gösteren sistolik ejeksiyon niteliği taşıyan üfürüm duyulmaktadır. Yaşlı hastalarda, kalsifik aort kapağı yapraklarının yapışmamış uçlarına bağlı olarak daha yüksek sesli, daha şiddetli, ötücü veya müzikal bir sistolik üfürüm sol sternal kenardan apekse kadar olan bölgede duyulabilir. Buna *Gallavardin fenomeni* denir. Bununla birlikte kardiyak debinin ciddi olarak azalmış olduğu hastalarda üfürümün daha yumuşak olduğu ya da duyulamayacağını akılda tutmak gerekir. Çoğunlukla 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. Bazı hastalarda LV ejeksiyon süresi uzar ve expiryumda S2 çift olarak duyulabilir. Buna paradoks çiftleşme denir (solunumun ekspiryum fazında meydana gelmesi nedeniyle paradoks denir) ve ciddi AD'nın bir bulgusudur. S2'de normal solunumsal çiftleşmenin olması ciddi AD'nı ekarte eden bir fizik muayene bulgusudur. Aort kapağının açılması ile duyulabilen ejeksiyon kliği, darlığın valvuler olduğunu gösteren bir bulgudur. Romatizmal vakalarda bu ses duyulmaz. Ejeksiyon kliği dejeneratif AD vakalarında kapaklar henüz mobil iken duyulan bir sestir. İleri evrelerde kapağın belirgin kalsifiye olması nedeniyle duyulamayabilir. Bunların

haricinde; S3, S4, ikinci kalp sesinin paradoks çiftleşmesi ya da atriyal fibrilasyona ait bulgularda aort darlığında duyulabilen bulgulardır.

AD üfürümü ile karışabilecek üfürümlerin başında Mitral yetersizliği (MY) ve hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) üfürümü gelir. Ancak çeşitli manevralar ile bunları ayırt etmek kolaylaşabilir. AD ve MY üfürümünü ayırt etmek için: MY üfürümü pansistoliktir ve üfürüm en iyi apekte duyulur, koltuk altına doğru yayılım gösterir. Ek olarak ventriküler erken vuru (VEV) sonrası AD üfürümü artar iken MY üfürümü değişmez, yine amil nitrit inhalasyonu sonrası AD'nın üfürümünü arttırırken MY'nin üfürümünü azaltır. AD ve HKMP üfürümünü ayırt etmek için ise: valsalva ve ayağa kalkma ile AD üfürümü azalır iken HKMP'nin üfürümü artar, çömelme ile AD'nın üfürümü artar iken HKMP'nin üfürümü azalır.

2.5. Aort Darlığının Ciddiyetinin Belirlenmesinde Ekokardiyografi

AD'da transtorasik ekokardiyografi (TTE) en önemli tanı aracı haline gelmiştir. TTE büyük oranda yeterli bilgiyi sağlamaktadır, bu nedenle tanı aşamasında transözafagiyal ekokardiyografi (TÖE) nadiren gerekir. Hatta TÖE ile Doppler inceleme sırasında aort jetine paralel düşmede sıkıntı yaşanacağından, gradiyenti olduğundan daha düşük olarak göstererek yanıltıcı da olabilir. Normal yetişkinlerde aort kapak alanı (AKA) 3-4 cm²'dir. Hemodinamik belirgin değişiklikler olması için AKA'nın normal boyutlarının dörtte birine inmesi gerekir. AD'nın ortalama yıllık ilerlemesi şu şekildedir: AKA için 0.1-0.2 cm² düşüş, AVmax. için 0,3 m/sn hız artışı ve gradiyent için 7 mmHg artış şeklindedir. Asemptomatik AD hastalarında ekokardiyografik inceleme şu sıklık ile yapılmalıdır: Hafif AD'da 5 yılda bir, orta AD'da iki yılda bir, ciddi AD olanlarda ise yılda bir. Klinik bulgularında değişiklik olan hastalarda bu sıklık arttırılabilir.⁽⁶⁰⁾

2.5.1. Aort kapak alanının kısa aksdan ölçümü

Aort kapağı parasternal uzun, parasternal kısa, subkostal kısa akslardan ve apikal beş boşluk yaklaşımından görüntülenebilir. Kısa aks görüntüde sağ koroner yaprak önde ve solda, sol koroner yaprak sağda ve arkada, nonkoroner yaprak arka ve soldadır. Vakaların %73'ünde aort kapak komissürlerinin hepsi net olarak görüntülenebilmektedir. Orifis diyastolde eğri kenarlı bir üçgen şeklinde görüntülenebilir. Kısa aksda aort kapağın anomalileri belirlenebilir, küspis sayısı değerlendirilebilir ve kapak alanı planimetrik olarak ölçülebilir. Ancak erişkinlerdeki kalsifik AD'de kapak stenotik mitral kapaktan daha kalsifik ve alanı daha küçük ve çok düzensiz olduğu için aort kapak alanının ölçümünde hatalara neden olabilmesi

ve ayrıca sistolle aort kökünün yukarıdan aşağıya hareketi dar aort kapak orifisinin görüntülemesinin zorlukları da kısıtlılıklarıdır.

2.5.2.Doppler ekokardiyografi ile aort darlığının ciddiyetinin belirlenmesi

Doppler ekokardiyografi ilk olarak 1979'da aort kapak için kullanılmıştır.⁽⁶¹⁾ Bu teknikte ölçüm için Aort ve sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) akım hızları (velosite) hesaplanmalıdır. SVÇY velositesi ölçümü için pulse wave (PW) Doppler, aort velositesi ölçümü için ise continuous wave (CW) Doppler kullanılır. Kapak alanı, transvalvüler akım hızı ya da akım gradiyentinde önemli bir artış göstermeden önce azalmaktadır. Normal istirahat 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. Doppler, darlığın proksimalindeki bir nokta ile vena kontrakta arasındaki akım hızı değişimini ölçer. Aort kapak basınç gradiyenti, AD'nin 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.

Akım velositelerinin ölçümü pek çok teknik faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bunlardan en önemlisi ultrason dalgalarının kan akımı yönüyle paralel olarak ilerlemesidir. Uygun trase elde edildikten sonra en yüksek velosite kullanılmalıdır, açı düzeltilmesi asla kullanılmamalıdır.

Darlık derecesi belirlenirken çeşitli denklemler kullanılır. Bunun için kullanılan yöntemler şunlardır:

- Planimetrik olarak kapak alanının ölçülmesi
- Maksimum aortik jet velositesinin ölçümü
- Çıkış yolu velositesinin aort jeti velositesine bölünmesi
- Maksimum ve ortalama transaortik basınç gradiyentlerinin hesaplanması
- Devamlılık denklemi ile kapak alanının belirlenmesi

Planimetrik AKA ölçümü Doppler ölçüme göre kabul edilebilir bir alternatif olabilir ancak kapak kalsifikasyonları gölgelenmelere yol açarak efektif kapak alanının yanlış ölçülmesine yol açabilir. Bu nedenle AKA ölçümü yapılırken sıklıkla önerilen teknik devamlılık denklemi ile alan hesaplamasının yapılmasıdır.

2.5.3.Süreklilik denklemine göre aort kapak alanı

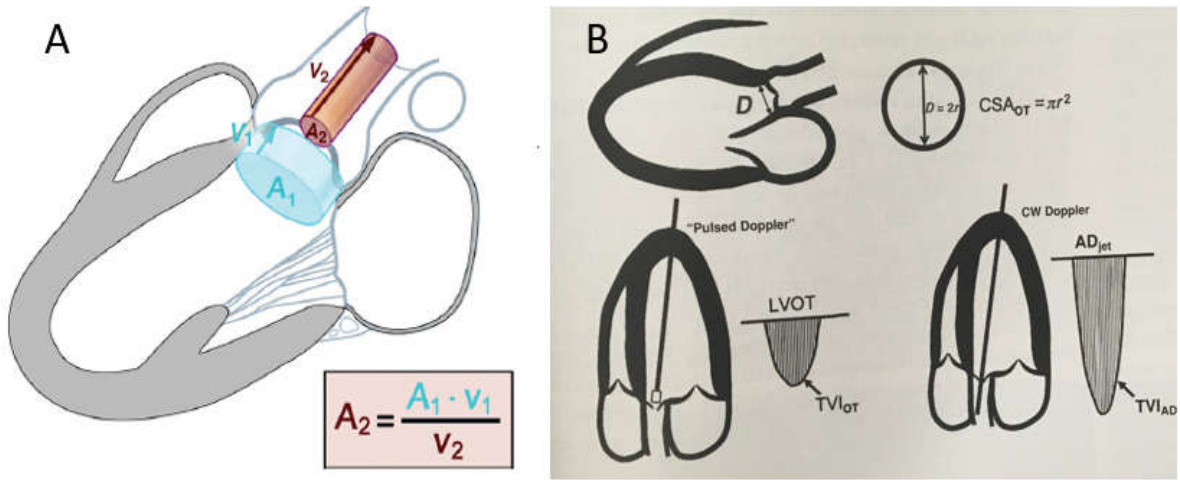
Fizyolojik şartlarda aortik kapak alanı trans-aortik akım tarafından kapağa uygulanan güç ile yaprakların sertliği ve katılığı arasındaki ilişki tarafından belirlenir.^(62,63) Süreklilik

denklemine göre sol ventrikül çıkış yolundan birim zamanda geçen kan miktarı ile aort kapağından birim zamanda geçen kan miktarı eşittir.

$$\text{Darlık öncesi alan} \times \text{hız zaman integrali} = \text{Darlık alanı} \times \text{hız zaman integrali}$$

Bu durumda SVÇY alanı ile bu noktadan geçen akım hızı çarpımının, dar aort kapaktan geçen maksimal akım hızına oranı bize aort kapak alanını verecektir.

$$\text{Aort kapak alanı (AKA)} = \text{SVÇY hız zaman integrali (VTI}_{OT}) \times \text{SVÇY alanı (CSA}_{OT}) / \text{Aort kapak hız zaman integrali (VTI}_{AD}) \text{ (Şekil 5A, 5B)}$$



Şekil 5: Devamlılık denkleminin şematik anlatımı

Devamlılık denkleminin parametreleri
Feigenbaum Ekokardiyografi yedinci baskısından alınmıştır

Sistolün zirvesinde aortik yapraklar normalde aort anulusunun iç kenarına paralel açılırlar. Parasternal uzun aks SVÇY çapının en doğru ölçümlerinin yapıldığı yerdir.⁽⁶²⁾ Bu aksda SVÇY ölçülür. SVÇY ölçümü zoom modunda, mid-sistolde, mitral anterior leaflet aortik düzleme paralel iken ve aort kapağına 0.5-1 cm düzeyinde yapılmalıdır. Ölçüm interventriküler septumun iç kenarı ile mitral ön yaprakçığın önde gelen kenarı arasında yapılır. Velosite ölçümünün de apikal beş boşluktan ve SVÇY çapının ölçüldüğü yerden yapılmasına dikkat edilmelidir. 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.⁽⁶³⁾ Kapaktan kaynaklanan yüksek hızlardan sakınmak için sample volüm genellikle kapaktan 1-1.5 cm aşağıya yerleştirilmelidir.

Süreklilik denkleminin ile AKA'yı hesaplarken kabul ettiğimiz bazı varsayımlar vardır;

- Süreklilik denkleminin 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, zirve Doppler hızı olduğu için hesaplanan alan akım yolundaki en küçük alandır ve bu alan anatomik alandan daha küçüktür.
- İleri kalsifikasyon ya da başka sebeplerden dolayı belirlenemeyen SVÇY debisi varsa başka bir regürjitan olmayan orifis bunun için kullanılabilir.⁽⁶⁴⁾
- 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.⁽⁶⁵⁾

Ekokardiyografik parametreler beraber değerlendirilecek olursa, ESC tarafından 2012 yılında yayınlanan kalp kapak hastalıkları kılavuzunda ciddi AD'nın kriterleri tablo 1'te gösterildiği gibidir.⁽⁶⁶⁾

Tablo 1. Ciddi Aort Darlığının Ekokardiyografik Tanı Parametreleri

Parametreler	Ciddi AD
AKA, cm ²	< 1 cm ²
AKA endeksi, cm ² /m ²	< 0.6 cm ² /m ²
Ortalama gradiyent, mm Hg	> 40 mm Hg
Maksimum jet velositesi, m/sn	> 4.0
Velosite oranı	< 0.25

Kalp debisi ve ortalama gradiyente göre AD üç sınıfta incelenir.

1-Yüksek debi yüksek gradiyent AD: Bu gruptaki hastalar, önceki bölümlerde üzerinde sıklıkla durulan klasik AD hastalarıdır. Bu hastaların kardiyak debileri normal sınırlarda (yüksek) olduğu için, ortalama transaortik gradiyent çoğunlukla >40 mmHg ve aortik jet velositesi > 4.0 m/sn'dir. Ek olarak AKA'nın < 1 cm² ve AKA endeksi'nin < 0.6 cm²/m² olması ile kolaylıkla tanınabilirler.

2-Düşük debi düşük gradiyent AD: Ciddi AD bulunan ancak ve LV sistolik fonksiyonları ve kardiyak debisi düşük olan hastalarda, transvalvular basınç gradiyentleri ve aortik jet velositesi göreceli olarak düşük (mean gradient <30 mmHg, AVmax <4.0 m/sn) saptanabilir. Bunun nedeni aort kapağında yeterli akımın geçemeyişi ve buna bağlı olarak gradiyent farkının düşük olmasıdır. Bu hastalarda tipik olarak, LVEF <%40 ve ortalama

transaortik gradiyent <30 mmHg'dir. AKA ölçümü yapılacak olursa, düşük gradiyente rağmen bu hastalarda da AKA'nın 1 cm²'nin altında olduğu görülebilir. Ortalama basınç farkı <40 mmHg ise, küçük bir kapak alanının varlığı şiddetli AD'nı kesin olarak doğrulamaz, çünkü hafif-orta şiddette hastalık bulunan kapaklar tam olarak açılmayabilir ve bu da "işlevsel olarak küçük kapak alanı" (**psödo-şiddetli AD**) bulgusuna neden olabilirler.⁽⁶⁷⁾ Gerçekte düşük debi düşük gradiyet AD hastalarını, psödo şiddetli AD hastalarından (hafif-orta AD) ayırmak için klinik uygulamada sıklıkla kullanılan test dobutamin stres EKO'dur.

3-Paradoksal düşük debi düşük gradiyent AD: Bu hasta grubu, AKA'nın <1 cm² veya vücut yüzey alanına oranlanmış AKA'nın <0.6 cm²/m², EF'nin >%50, ortalama gradiyentin <30 mmHg ve atım hacmi indeksinin <35 ml/m² olmasıyla tanımlanır. Bu hastalar "paradoksal düşük akımlı" olarak tanımlanırlar ve daha belirgin konsantrik sol ventrikülün yeniden şekillenmesi ve daha küçük sol ventrikül kavitesi nedeniyle restriktif fizyolojiye, düşük arteriyel kompliyansa ve artmış vasküler rezistansa sahiptirler.⁽⁶⁸⁾ Atım hacminde azalma da ventrikül boşalmasındaki azalmadan ziyade, ventrikül dolumundaki azalma ile ilişkilidir. Ayrıca, bu hastalardaki önemli bir diğer sorun, EF'nin sınırlarını (%50-60) korumasına rağmen, bu hastalar için beklenenden, daha düşük düzeyde olmasına neden olan intrinsek miyokardiyal fonksiyon bozukluğudur. Hastalar çoğunlukla düşük gradiyente sahip olan ancak LEVF'si normal olan hastalar olduğu için, yanlışlıkla orta AD gibi değerlendirilebilirler (ortalama gradiyent <40 mmHg). Paradoksik düşük debi düşük gradiyent AD'nı hafif-orta AD'dan ayırt etmek için yapılması gerekenler: AKA'yı ölçmek, AKA endeksine bakmak ve stroke volüm endeksi'ni (SVİ) hesaplamaktır.⁽⁶⁹⁾

2.5.4. 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.

a) Sol ventrikül stroke iş kaybının hesaplanması: Sol ventrikülün sistolde aort kapağını açık tutmak için harcadığı iş ile kan akımını ileriye göndermek için harcadığı işin karşılaştırılması AD ciddiyetini belirlemede potansiyel bir ölçüm yöntemidir.⁽⁷⁰⁾

Formülü; Kapak Direnci: Ortalama TAG x 100/Ortalama sol ventrikül sistolik basıncı

Kapak direnci çalışmalarda geniş olarak kullanılmasına rağmen klinik uygulamaya girememiştir.⁽⁷¹⁾ 250 dyn.sn.cm⁵ üstündeki kapak dirençleri ciddi AD ile beraberken bunun altındaki değerler hafif/orta AD ile beraberdir.^(72,73)

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 metot çok az geçerlidir.⁽⁷⁴⁾

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

d) Üç boyutlu ekokardiyografinin kullanımı: Üç boyutlu volümetrik metot ile hesaplanan alan, süreklilik denklemine göre hesaplanan alana göre daha küçük bulunmuştur.⁽⁷⁵⁾

e) Proksimal İzovolümetrik Yüzey Alanı (PISA): Dejeneratif kapaklarda PISA yönteminin kullanımını başarılı değildir ancak subaortik membranöz darlık bölgesinin alanı PISA ile hesaplanabilmektedir.⁽⁷⁶⁾

f) Kapak kalsiyumunun skorlanması: Yüksek skora sahip olanlarda darlığın ilerleme hızı yüksek olarak tespit edilmiştir.⁽⁷⁷⁾

g) Fraksiyonel kılma- velosite oranı: Sol ventrikül fraksiyonel kılmanın Doppler ile hesaplanan transaortik gradiyente bölünmesi ile hesaplanır.⁽⁷⁷⁾

h) Sol ventrikül ejeksiyon süre farkı: $0.002 \times \text{Atım Hacmi} - 0.106$ formülü ile elde edilen öngörülen ejeksiyon süresinin Doppler ile hesaplanan sistolik jet süresinden çıkarılması ile elde edilir.⁽⁷⁷⁾

2.6. Ciddi Aort Darlığında Tedavi

Kalsifik AD kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalar uzun süren bir latent dönem sonrası semptomatik hale gelirler. Ancak semptomatik hale geldikten sonra sağkalım süreleri belirgin bir şekilde azalmaktadır. Semptomatik AD’de standart tedavi şekli aort kapağının ameliyatla değiştirilmesidir. Birleşik Devletler’de her yıl 50.000’den fazla hastaya ciddi AD nedeniyle cerrahi uygulanmaktadır.^(78,79) Altmış beş yaş üzeri hasta grubunda cerrahi ile hastane içi mortalite oranının %13'lere kadar yükseldiği bildirilmiştir.^(78,80) 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.^(81,82) Iung ve ark.⁽¹⁵⁾ 75 yaş üzeri hastaların %33’ünün açık kalp cerrahisi için çok yüksek riskli kabul edildiğini ve tedavisiz bırakıldığını bildirmişlerdir.

2.6.1. Cerrahi Tedavi

Kardiyak cerrahiye ilk adımlar 1882’de ilk defa tavşan deneylerinde myokardın başarıyla dikedildiğinin Block tarafından bildirilmesi ve 1891’de Dalton tarafından perikardın ilk defa başarılı bir şekilde dikilmesiyle atılmıştır. 5 yıl sonra da Ludwig Reh, bir kalp yaralanmasında myokardı dikerek hastayı yaşatan ilk cerrah olmuştur. 1896’da gerçekleştirilen bu ameliyat kalp cerrahisinin başlangıcı olarak kabul edilir. Modern kalp

cerrahisini başlatan adım hiç şüphesiz ekstrakorporeal dolaşımın kliniğe girmesidir. Ektrakorporeal dolaşım tekniğini kullanarak dünyada ilk başarılı açık kalp ameliyatını 1953'te atrial septal defekt kapaması operasyonu ile John Gibbon yapmıştır.

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

Bu yakın tarihsel gelişim ile birlikte günümüzde ciddi aort darlığında cerrahi tedavi başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Çocuk hasta grubunda biküspit aort darlığında basit komissürotomi yeterli olabilir. Ancak bu hastaların bir kısmında 10-20 yıl içerisinde restenoz gelişmektedir. Daha sonra ikinci bir operasyon bu hastalarda kaçınılmaz olmaktadır.

Kalsifik aort darlığı olan erişkin hastaların çoğunda AVR tercih edilen tedavi şeklidir. Keskin sınırlarla belirtilmemiş olsa da beklenen yaşam ömrü biyoprotez bir kapağın ömründen daha az olan cerrahi yüksek risk grubunda olmayan ileri yaş hastalara biyoprotez AVR daha genç hastalara mekanik AVR önerilmektedir. Biyoprotez ya da mekanik kapak seçimi hastanın özelliğine göre değişmektedir. Kanama riski yüksek olan hastalarda varfarin kullanım zorluğu nedeniyle biyoprotez seçimi daha uygun olacaktır.

AD ve AY'de c-AVR için Avrupa ve Amerikan kılavuzları birbiriyle uyuşan önerilerde bulunmaktadır. Ciddi AD bulunan ve başka nedenlerle cerrahi girişime aday tüm semptomatik hastalarda erken kapak replasmanı kuvvetle önerilmektedir. Ortalama basınç farkı >40 mmHg olduğu sürece cerrahi girişim için bir alt EF limiti hemen hemen yoktur. Düşük akım düşük gradient hastalarda tedavi daha zordur. Eğer EF azalması ağırlıklı olarak aşırı ardyük artışına bağlıysa, sol ventrikül (SoV) işlevi genellikle cerrahi girişim sonrasında düzelir.^(83,84,85) Aksine, birincil neden yaygın miyokart enfarktüse bağlı skarlaşma ya da kardiyomiyopatiye c-AVR sonrası sol ventrikül işlevindeki düzelleme belirsizdir. Yeni tanımlanan paradoksal düşük akım düşük gradient AD, doğal seyri ve cerrahi sonrası sonuçları konusunda kısıtlı bilgi olmasından dolayı özel dikkat gerektirir. Bu gibi olgularda,

sadece semptomlar olduğunda ve kapsamlı değerlendirmeler anlamlı kapak darlığını gösterirse cerrahi uygulanmalıdır.

Ciddi AD olan asemptomatik hastaların tedavisi tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar, çok şiddetli AD olan asemptomatik hastalarda dahi genel olarak erken c-AVR önerilmesini destekleyen ikna edici veriler sağlamamaktadır.^(86,87,88,89) Asemptomatik hastalarda cerrahi uygulama kararı, risklere karşı yararların dikkatle tartılmasını gerektirmektedir. Erken elektif cerrahi, diğer nedenlere bağlı olmayan SoV işlevi bozulmuş asemptomatik hastalarda veya özellikle semptom gelişimi olan anormal egzersiz testi olanlarda gereklidir. Ayrıca egzersiz sırasında kan basıncı başlangıç değerinin altına düşen hastalarda da cerrahi göz önünde bulundurulmalıdır. Doruk jet hızı $>5.5\text{m/s}$ olan çok ciddi AD veya şiddetli kapak kalsifikasyonu ile birlikte doruk transvalvüler hızda yıllık $\geq 0.3\text{ m/s}$ düzeyinde hızlı artış olan hastalarda c-AVR'yi ESC sınıf 2a ile önermektedir. ACC/AHA doruk jet hızı $>5.5\text{m/s}$ olanlarda benzer olarak sınıf 2a ile cerrahi önermekteyken farklı olarak hızlı progresyonu (yıllık $\geq 0.3\text{ m/s}$) olan hastalarda cerrahi önerisi sınıf 2b düzeyindedir. Egzersizle ortalama basınç farkında $>20\text{ mmHg}$ artış olması veya HT öyküsü olmadan aşırı SoV hipertrofisi olan hastalarda sınıf 2b endikasyonla c-AVR düşünülebilir. Öngördürücü risk faktörleri olmayan hastalarda, erken cerrahi girişim faydalı görünmediği için, konservatif izlem uygun olacaktır. ESC ve ACC/AHA'nın ciddi AD'de AVR endikasyonları tablo 2 ve 3'de detaylı olarak verilmiştir.

Ciddi AY'li hastalarda belirtilerin başlaması cerrahi girişim endikasyonudur. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin kılavuzuna göre ciddi AY ve bozulmuş SoV işlevleri (EF $<50\%$) olan asemptomatik hastalarda sınıf 1, SoV diyastol sonu çapı $>70\text{ mm}$ veya SoV sistol sonu çapı $>50\text{ mm}$ olan normal EF'li asemptomatik hastalarda sınıf 2a endikasyonla c-AVR düşünülmelidir. Amerikan Kılavuzu farklı olarak SoV diyastol sonu çapı $>65\text{ mm}$ olan normal EF'li asemptomatik hastalarda sınıf 2b endikasyonla c-AVR düşünülebileceğini belirtmektedir. Marfan sendromlu hastalarda cerrahi girişim daha düşük dereceli aort dilatasyonunda ($\geq 50\text{ mm}$) gerçekleştirilmelidir. Bununla birlikte, ailede diseksiyon öyküsü gibi risk faktörleri varlığında kök çapı $\geq 45\text{ mm}$ olduğunda cerrahi girişim düşünülmelidir. Biküspit aort kapaklı bireylerde, aort çapı $\geq 50\text{ mm}$ olduğunda cerrahi girişimi düşünme kararı, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar, cerrahi girişimin tipi ve ek risk faktörlerinin varlığına (aile öyküsü, sistemik hipertansiyon, aort koarktasyonu varlığı, aort çapında yılda $>2\text{ mm}$ artış olması) dayalı olmalıdır. ACC/AHA biküspit aort kapaklı bireylerde yıllık artış

miktarını ≥ 5 mm olarak belirtmiştir. Diğer durumlarda, AY derecesine bakılmaksızın, aort kökü çapının ≥ 55 mm olması, cerrahi girişim gerçekleştirilmesi gerektiğini gösterir.⁽⁹⁰⁾

Tablo 2. Aort Darlığında Cerrahi Girişim (AVR) Endikasyonları (ESC 2012 KKH kılavuzu)

	Sınıf	Kanıt düzeyi
AVR, ciddi AD olan semptomatik tüm hastalarda endikedir.	I	B
KABG, aort cerrahisi veya diğer kapak operasyonlarına bağlı kardiyak cerrahi planlanan ciddi AD'li hastalarda, AVR endikedir	I	C
Asemptomatik ve başka nedenlere bağlı olmayan LV disfonksiyonu olan hastalarda (EF<%50) AVR endikedir.	I	C
Asemptomatik, ancak egzersiz testinde semptomatik hale gelen ciddi AD hastalarında AVR önerilir.	I	C
Asemptomatik, ancak egzersiz testinde kan basıncı düşüşü meydana gelen ciddi AD hastalarında AVR önerilir.	Ila	C
KABG, aort cerrahisi veya diğer kapak operasyonlarına bağlı kardiyak cerrahi planlanan orta AD'li hastalarda, AVR endikedir.	Ila	C
Düşük debiye bağlı düşük gradient (< 40 mmhg) ve azalmış EF saptanan ciddi AD'li hastalarda AVR endikedir.	Ila	C
Paradoksik düşük akım düşük gradiyent bulunan normal EF'li ciddi AD hastalarında dikkatli bir değerlendirme sonrası AVR endikedir.	Ila	C
Normal EF, egzersiz testinde anormallik bulunmayan, düşük cerrahi riskli ve asemptomatik ciddi AD bulunan hastalarda AVR şu durumlarda endikedir * Çok ciddi AD (Aortik jet velositesi >5.5m/sn) veya, * Ciddi kapak kalsifikasyonu ve yıllık AVmax artışı >0.3 m/s	Ila	C
Normal EF, egzersiz testinde anormallik bulunmayan, düşük cerrahi riskli ve asemptomatik ciddi AD bulunan hastalarda AVR şu durumlarda endikedir * Açıklayıcı nedenlerin yokluğunda tekrarlayan natriüretik peptid ölçümlerinin sürekli yüksek seyretmesi * Egzersiz ile ortalama gradiyentte önemli artış (>20 mmHg) oluşması * Hipertansiyon yokluğunda ciddi septal hipertrofi	Ilb	C

AVR: Aort valv replasmanı, AD: Aort darlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KABG: Koroner arter by-pass greftleme

Tablo 3. Aort Darlığında Cerrahi Girişim (AVR) Endikasyonları (AHA 2014 KKH kılavuzu)

	Sınıf	Kanıt düzeyi
AVR, ciddi yüksek gradyentli AD olan, semptomatik veya egzersiz testinde semptomu olan hastada endikedir	I	B
AVR, ciddi AD ve LVEF < %50 olan hastada endikedir	I	B
AVR, başka bir kardiyak cerrahi uygulanacak ciddi AD olan hastada endikedir	I	B
AVR, asemptomatik çok ciddi AD da (aort velositesi ≥ 5 m/s) cerrahi risk düşükse yapılabilir	IIa	B
AVR, asemptomatik ciddi AD olan hastada egzersiz testinde azalmış egzersiz toleransı veya kan basıncı düşüşü görülüyorsa yapılabilir	IIa	B
AVR, düşük akım/düşük gradient, ciddi AD ve düşük EF olan hastada dobutamin testi ile herhangi bir dozda aortik jet velositesi ≥ 4 m/s (veya ortalama gradyent ≥ 40 mm Hg), AVA ≤ 1.0 cm ² ise yapılabilir	IIa	B
AVR, normal LVEF ve paradoksik düşük akım ciddi AD olan hastada klinik, hemodinamik ve anatomik veriler semptomların AD ile ilişkili olduğunu destekliyorsa yapılabilir	IIa	C
AVR, başka bir kardiyak cerrahi uygulanacak orta AD olan hastada yapılabilir	IIa	C
AVR, asemptomatik ciddi AD olan hastada hızlı progresyon saptanmakta ve cerrahi risk düşük ise düşünülebilir	IIb	C

AVR: Aort valv replasmanı, AD: Aort darlığı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, KABG: Koroner arter by-pass greftleme

2.6.2. Transkateter Yöntemler

2.6.2.1. Balon Aort Valvüloplasti

Cerrahiye seçenek olma düşüncesiyle ortaya çıkan balon aort valvüloplasti (BAV), erişkinde ilk defa 1985 yılında Fransa'da Alain Cribier tarafından uygulanmıştır.⁽⁹¹⁾ Birçok hastada balon valvüloplasti, ciddi AD'yi orta AD'ye dönüştürür ve gradyentte %50'ye yakın düşüş meydana getirir. Buna rağmen uzun dönem sonuçları açısından AVR ile karşılaştırıldığında daha etkin bir tedavi yöntemi değildir. BAV'ın AD tedavisinde cerrahiye bir seçenek olamamasının asıl nedeni, işlem sonrası bir yılda %80'ler düzeyine ulaşabilen tekrar daralmadır.⁽⁹²⁾ Bu durumun üstesinden gelmek amacıyla ilk olarak BAV girişiminin

tekrarı gündeme gelmiştir. Agarwal ve ark.⁽⁹³⁾ 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.

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

2.6.2.2. Trankateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ)

Açık cerrahi yöntem ile AVR (c-AVR) 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. Cerrahi tedavi için yüksek riskli ve inoperabl hasta sayılarının fazla olması, hekimleri bu hastalara cerrahi girişim yapmaktan uzaklaştırarak bu alanda yeni tedavi modalitelerinin gelişmesine de öncülük etmiştir. Transkateter aort kapak yerleştirme ile ilgili ilk ciddi deneyim, 1992'de Andersen ve ark.⁽²¹⁾ tarafından bir hayvan modelinde, kateter ucundaki stent kapağın damar içerisinden ilerletilmesidir. Bu tarihten sonra başka araştırmacılar da değişik özelliklerde biyoprotetik kapakları hayvan modellerinde perkütan yolla başarıyla yerleştirmişlerdir.^(20,95) Bu yöntemin insanda ilk uygulaması ise 2002 yılında Cribier ve ark.⁽²²⁾ tarafından gerçekleştirilmiştir.

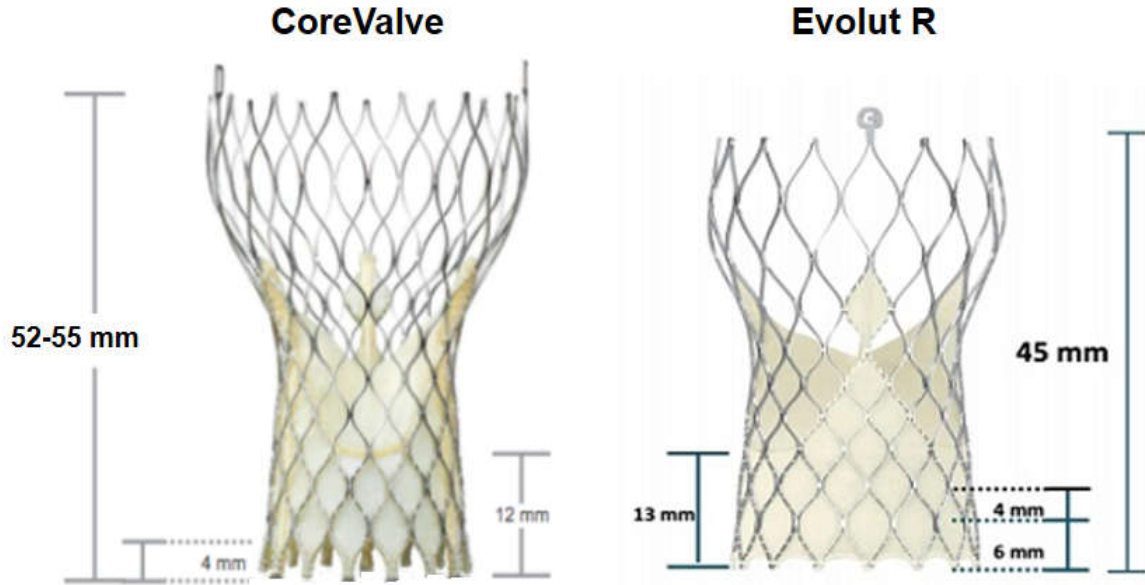
Kliniğimizde yaygın olarak kullanılan ve büyük çaplı çalışmalarda etkinliği kanıtlanan iki kapak türü kullanıldı. Bunlar balon ile genişletilen (balloon-expandable) Edwards Sapien kapak (ESV) (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, ABD) ve kendiliğinden genişleyen (self-expanding) Core Valve cihazı(MCV)'dir(Medtronic, Minneapolis, ABD).

2.6.2.2.a.CoreValve cihazı (CoreValve Revalving Technology Medtronic INC, Minneapolis, Minnesota, USA)

İlk CoreValve'in insanda deneysel anlamda kullanımı 2004'de gerçekleşti. İlk kuşak CoreValve kapakların stent yapısı, paravalvüler kaçağı azaltmak ve implantasyon tekniğini basitleştirmek için kendiliğinden genişleyebilen (self expandable) bir şekilde tasarlanmıştır. Protezin alt parçası yüksek genişleme radyal kuvvetine sahip olup geri kaçmanın önlenmesini sağlarken, orta parçası kapağı taşır ve koroner arterlerin kapsanmaması için boyutu kısıtlanmıştır.⁽⁹⁶⁾ Üst parçası stenti çıkan aortta sabitlemek amacıyla genişletilmiştir ve bu yolla longitudinal stabilite sağlanmıştır. CoreValve cihazının Cribier-Edwards 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.⁽⁹⁷⁾ Yakın zamanda bu sistem 14 F kılıf içinden çalışılacak boyuta uygun hale getirilmiştir.

Son jenerasyon kendiliğinden genişleyebilen Medtronic kapak Evolut R ismiyle kullanıma girmiştir. Bu kapağın en büyük özelliği kapağın büyük bir kısmı açıldıktan sonra dahi toplanıp tekrar yerleştirilebilmesidir. Bunun yanında kapağın iskeletinde yapılan optimizasyonla artan radial güç sayesinde kapağın aortadaki stabilizasyonu artırıldı. Aynı zamanda kapağın etek kısmındaki perikard aşağı uzatılarak daha düşük PM oranı sağlayan yüksek implantasyon tekniğindeki AY oranının azalmasına imkan vermektedir (Şekil 6).



Şekil 6: Medtronic CoreValve ve Evolut R kapakların görünümü

Şekil Wessex Life Science Cluster sitesinden modifiye edilmiştir

CoreValve cihazının hayvanda başarılı olarak ilk implantasyonu 2001’de JC. Laborde tarafından gerçekleştirilmiştir. İnsanda ilk başarılı yerleştirme 2004’de JC Laborde’nin de içinde olduğu Grube ve ark. tarafından 73 yaşında bir kadın hastaya uygulanmıştır. Aynı grup bir yıl sonra, ciddi AD’li ve fonksiyonel kapasitesi kötü olan 25 hastaya ait olgu dizisini yayımlamıştır.⁽⁹⁶⁻⁹⁷⁾ Bu hastaların 21’ine (%84) başarılı yerleştirme uygulanmış, 30 günlük takip sonunda ortalama aort gradiyentinde ciddi azalma ve fonksiyonel kapasitede düzelmeye sağlanmıştır.⁽⁹⁷⁾ İkinci ve üçüncü kuşak CoreValve kapakların kullanıldığı bir başka çalışmada, 86 hastada benzer sonuçlar elde edilmiş, işlem sonrası AY derecesinde değişiklik

olmadan aortik gradiyente belirgin azalma görülmüştür. İşlem ile ilişkili mortalite %6, 30 günlük mortalite %12 olarak bildirilmiş; bu oranlar hastaların hesaplanan cerrahi mortalitesinden belirgin derecede düşük bulunmuştur.⁽⁹⁸⁾ TAVİ için en önemli sorun olarak kabul edilen periferik damar hastalığı olan olgularda da üçüncü kuşak CoreValve kapaklar ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Laborde⁽⁹⁹⁾ 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 arter 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.

TAVİ'nin güvenlik, etkinlik ve klinik sonuçlarını araştırmak amacıyla yapılan en büyük, prospektif ve çok merkezli olan ADVANCE çalışmasında, cerrahi açıdan inoperabl ya da yüksek riskli olan hastalara CoreValve kapak implante edilmiştir.⁽¹⁰⁰⁾ Bu çalışmanın verilerine göre, TAVİ yapılan hastalarda 30 günlük komplikasyon oranları: tüm nedenlere bağlı mortalite %4.5, stroke oranı %2.9, majör vasküler komplikasyonlar %10.7, yeni pacemaker (PM) implantasyon oranı %26.3, kapak embolizasyonu %0.3 ve acil cerrahi oranı %0.1 olarak saptanmıştır. Yakın dönemde sonuçları yayınlanan Reardon MJ. ve ark.⁽¹⁵⁹⁾ tarafından yapılan PİVOTAL çalışmasında STS skoru ≤ 7 olan hastalarda Medtronic Corevalve kapak implantasyonu yapılan hastalar ve cerrahi kapak replasmanı yapılan hasta grupları karşılaştırıldı. 2 yıllık takiplerde TAVİ uygulanan hasta grubunda mortalitenin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Tüm bu sonuçlar, ciddi AD olan ancak cerrahi için yüksek riskli veya inoperabl olan hastaların tedavisinde TAVİ'nin kabul edilebilir bir yöntem olabileceğini desteklemektedir.

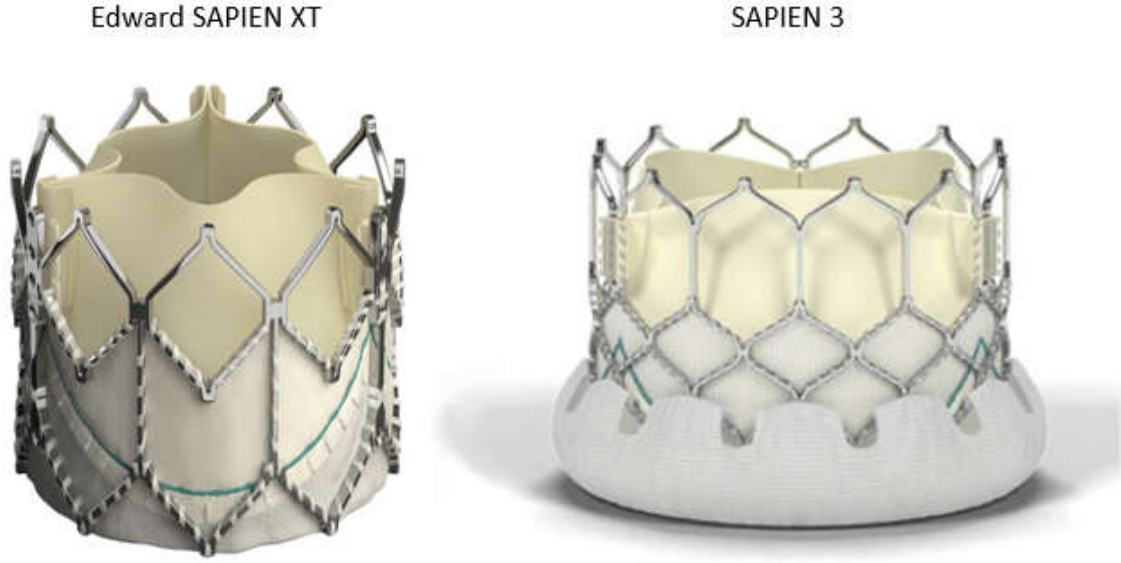
Cerrahi riski orta olan (STS skoru:4-8) semptomatik ciddi AD hastalarında CoreValve biyoprotez ile TAVİ işleminin güvenilirliği ve etkinliğini araştıran SURTAVİ çalışması halen devam etmektedir.

2.6.2.2.b. Edwards Sapien kapak

Edwards Sapien kapak, 23, 26 ve 29 mm boyutlarında, paslanmaz çelik stent üzerine dikişle tutturulan, Cribier-Edwards kapağın sığır perikardından oluşan bir modifikasyonudur. Balon ile genişleyen (baloon expandable) kapak modelidir. Edward SAPIEN kapak modeli modifiye edilerek SAPIEN XT kapak oluşturuldu. Bu kapak modelinin iskeleti daha iyi radial güç sağlayan krom-kobalt karışımından yapıldı ve yaprakçıklarının sağlamlığı ve elastisitesi

arttırılarak cerrahi Edward kapak modeline benzetildi (Şekil 7). Retrograt 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.

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(kohort-A), c-AVR'nin Edwards Sapien kapağında daha üstün olup olmadığı araştırılmış, medikal tedavi kolunda(Cohort-B) ise c-AVR için çok yüksek riskli kabul edilen hastalarda TAVİ, medikal tedavi ya da BAV ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda standart medikal tedavi (BAV dahil) ciddi AD'nin doğal gidişatını değiştirmediği; transfemoral TAVİ'nin herhangi bir nedenden ölüm, kardiyovasküler nedeni ölüm ve hospitalizasyon oranlarını azaltarak standart medikal tedaviye üstün olduğu görüldü.⁽¹⁰¹⁾ PARTNER çalışması kohort-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.⁽¹⁰²⁾ Kohort-A kolunda operasyon için yüksek riskli hastalarda 1 yıllık tüm nedenlerden ölüm açısından TAVİ'nin c-AVR ile noninferior olduğu saptanmıştır (%24.2 %26.8). Bu sonuçlar ile TAVİ'nin c-AVR'ye seçilmiş yüksek riskli opere edilebilir hastalar için alternatif olabileceği kabul edilmiştir.⁽¹⁰³⁾ PARTNER çalışmasının 5 yıllık sonuçları PARTNER 1 2015'de yayınlandı.⁽¹⁰⁴⁾ 5 yıllık mortalite tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde cerrahi grup ve TAVİ grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 1 yıl sonra 2016 da PARTNER 2 yayınlandı ve bu çalışma sonucunda orta risk grubunda da TAVİ'nin cerrahi kadar etkin olduğu görüldü.⁽¹⁰⁵⁾ Yakın dönemde 14 french taşıma sistemi ile çalışan, kapağın alt kısmına etek yerleştirilen ve yapılan çalışmalarda daha az AY ile ilişkili olduğu görülen Edwards SAPIEN 3 transkateter kalp kapağı da kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 7).

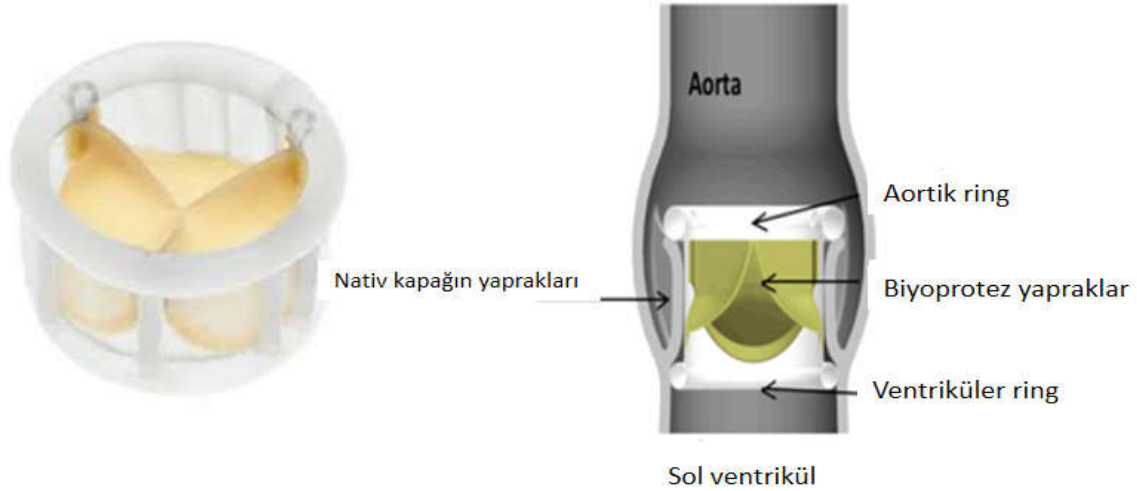


Şekil 7: Edwards SAPIEN XT ve SAPIEN 3 kapakların şematik görünümü

2.6.2.2.c. Direct Flow Medical

Direct Flow Medical ise, katılaşma özelliğine sahip bir polimerin enjekte edilmesi ile genişleyebilen polyester yapılı bir gövdeye sahiptir.⁽¹⁰⁶⁾ Sığır perikardından yapılan doku yaprakçıklı kalp kapağı, iletme sistemi ve aksesuarlardan oluşan non metalik bir transkateter kalp kapağı sistemidir. 23 mm, 25 mm, 27 mm ve 29 mm boyutları kullanımdadır. 18F kılıf içinden çalışılan, son yerine yerleştirmenin öncesinde tamamen tekrar konumlandırılabilir ve geri alınabilir olacak şekilde tasarlanmıştır. Cihaz bırakılmadan önce hemodinamik sonuçların değerlendirilmesine izin vermesi cihazın en önemli özelliğidir.

Biyoprotez doğal kapağı anülüsünü çevreleyip yakalayacak ve bu şekilde Biyoprotezin pozitif ankorlanmasını sağlayıp potansiyel paravalvüler sızıntılar, yerinden oynama veya göçmeyi minimuma indirecek şekilde tasarlanmıştır. Biyoprotez minimum kontrastla veya hiç kontrastsız yerleştirilebilir. Kullanımı SAPIEN ve COREVALVE kadar yaygın değildir. Uzun dönem sonuçlarına ihtiyaç vardır.



Şekil 8: Direct Flow Medical Kapağın şematik görünümü
JACC' den modifiye edilmiştir.

Tablo 4: TAVİ'de Kullanılan Kapak Sistemlerinin Karşılaştırması

	EDWARDS SAPIEN XT	MEDTRONIC COREVALVE / EVOLUT R	DIRECT FLOW MEDICAL VALVE
Çatı	Krom-kobalt	Nitinol	Non-metalik
Kapakçıklar	Sığır perikardı	Domuz perikardı	Sığır perikardı
Ekspansiyon	Balon-expandable	Self-expandable	Polimer solüsyon enjeksiyonu ile
Balon valvüloplasti gereği	Evet	Evet	İşlem sonrasında önerilmez
Protez çapı	23-26-29 mm	26-29-31 mm	23-25-27-29 mm
Anulus çapı	18-28 mm	20-27 mm	17-28 mm
Minimum arteriyel çap	6 mm	6 mm	6 mm
Girişim yolu	TF ve TA	TF ve TA _x	TF ve TA
Pacemaker gereksimini	%4-8	%15-40	%12

TF:Transfemoral, TA:Transapikal, TA_x: Transaksiller

2.6.2.2.d. Preklinik 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

yapısında. 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.⁽¹⁰⁷⁾ 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 perkütan 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.⁽¹⁰⁸⁾ 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. TAVİ Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Tüm hastalar kalp takımı tarafından klinik ve anatomik uygunluk açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve işlemin hastanın yaşam kalitesini nasıl etkileyeceği belirlenmelidir. TAVİ endikasyonları belirlendikten sonra, hastalar yaşam beklenti süreleri ve olası kontrendikasyonlar açısından araştırılmalıdır. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti(ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti(ACC/AHA)'nin kalp kapak hastalıkları kılavuzlarındaki TAVİ endikasyonları tablo 5 ve 6'de belirtilmiştir.

Tablo 5: ESC 2012 Kalp Kapak Hastalıkları Kılavuzundaki TAVİ Endikasyonları

TAVİ, kardiyak cerrahi ünitesi bulunan hastanelerde ve sadece multidisipliner bir kalp takımının (heart team) hazır bulunduğu durumlarda yapılmalıdır.

TAVİ; şiddetli AD bulunan ve cerrahiye uygun olmayan (inoperabl) veya anatomik uygunluk açısından değerlendirildikten sonra cerrahi için yüksek risk taşıyan hastalara yapılmalıdır.

- Yüksek cerrahi risk: Logistic Eurokor >%20, STS >%10
- İnoperabl hasta: Porselen aort varlığı, Mediastene radyoterapi uygulanmış olması, Geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü, Ciddi KOAH, Siroz varlığı

ESC'ye göre porselen aort, mediastene RT öyküsü, geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü, siroz varlığı ve ciddi KOAH gibi herhangi bir komorbid durumu olan hastalar risk

skorlarından bağımsız olarak cerrahi için uygun aday olmaktan çıkarlar. Bu hastalarda risk skorlarından bağımsız olarak TAVİ endikasyonu vardır.

Tablo 6: ACC/AHA 2014 kalp kapak hastalıkları kılavuzundaki TAVİ endikasyonları

1. AD nedeniyle c-AVR için herhangi bir endikasyonu olan hastalarda eğer cerrahi risk çok yüksek ise ve beklenen yaşam ömrü 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 öneri düzeyi IIa ve kanıt düzeyi B olarak TAVİ önerilir.
3. Cerrahi riski yüksek olan hastalarda TAVİ veya yüksek riskli 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 ve kanıt düzeyi B)

AD:Aort darlığı c-AVR:Açık cerrahi yöntem ile aort kapak replasmanı, TAVİ: Transkatater aort kapak replasmanı
Rick A. Nishimura, Catherine M. Otto, Robert O. Bonow 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease; Circulation. March 3, 2014

TAVİ kontrendikasyonları, klinik ve anatomik olmak üzere 2 sınıfta incelenebilir. Detaylar tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7:TAVİ kontrendikasyonları

Klinik Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">* Tahmini yaşam beklentisi 1 yıldan az olan hastalar* Mevcut komorbiditeler nedeniyle TAVİ ile klinik iyileşme sağlanamayacağı düşünülüyorsa* Diğer kapaklardaki ciddi birincil hastalığın, hastanın semptomlarına katkıda bulunması, bu durumun sadece cerrahi ile tedavi edilebilir olması
Anatomik Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">* Uygunsuz anulus çapı (<18 mm veya >29 mm)* LV'de trombüs varlığı* Aktif endokardit bulunması* Artmış koroner obstrüksiyon riski (anulus-koroner ostiyum uzaklığının az olması (≤ 12 mm), küçük aortik sinüsler ve asimetric kapak kalsifikasyonları)* Ascendan aortada mobil trombüslü plak varlığı* Uygunsuz periferik arterler (femoral/aksiler yaklaşım için)
Rölatif Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">* Biküspid aort kapak veya non kalsifiye kapaklar* Revaskülarizasyon gerektiren tedavi edilmemiş koroner arter hastalığı* Hemodinamik instabilite* LVEF < %20* Transapikal yaklaşım için: ağır akciğer hastalığı, Sol ventrikül apeksine ulaşılabilmesi

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

2.8. TAVİ İlişkili Komplikasyonlar

TAVİ ilişkili komplikasyonlar kardiyak ve non kardiyak olmak üzere 2 sınıfta incelenebilir. Kardiyak komplikasyonlar arasında paravalvuler-valvuler AY ve iletim anormallikleri nispeten sık görülen komplikasyonlar olsa da koroner obstrüksiyon, anulus rüptürü ve kardiyak perforasyon daha nadir görülen komplikasyonlardır. Non kardiyak komplikasyonlar ise başlıca; stroke, vasküler komplikasyonlar ve akut böbrek yetersizliğinden oluşur.

Tablo 8. TAVİ ilişkili Komplikasyonlar

<i>Kardiyak Komplikasyonlar</i>	<i>Non Kardiyak Komplikasyonlar</i>
Paravalvüler-Valvuler AY	Stroke
İletim anormallikleri	Vasküler zedelenme
Koroner obstrüksiyon	Akut böbrek yetersizliği
Ventrikül perforasyonu Anulus rüptürü, VSD	
Protez kapak malapozisyonları	
Mitral kapak hasarlanması	

2.8.1. Kardiyak Komplikasyonlar

2.8.1.1.Paravalvuler-Valvuler AY

TAVİ sonrası aort yetersizliği gelişmesi çeşitli faktörlere bağlıdır. Santral bir AY sıklıkla uygun olmayan bir kapak implantasyonu veya küçük kapak seçimine bağlı olarak görülür. TAVİ sonrası paravalvuler kaçak sıklığı ise oldukça yaygındır. Minimal veya hafif paravalvuler aort yetersizliği ilk implantasyon aşamasında görülebilecek bir bulgudur, ancak nitinol stentin zamanla genişleyerek anulusun şeklini alması ile zamanla azalarak kaybolur. Orta veya ciddi paravalvüler aort yetmezliğinin en sık nedenleri ise; protezin uygun büyüklükte olmamasına, kapağın malapozisyona, anulusun ekzantritesine, kapağın yetersiz açılmasına veya doğal kapağın ileri derecede kalsifik olmasına bağlı olabilir⁽¹⁰⁹⁾ ve mortalite ile yakından ilişkilidir.⁽¹¹⁰⁾ Daha önceden aort yetersizliği bulunmayan hastalarda hemodinamik tolerasyon genellikle kötüdür ve ventrikül dolum basıncında meydana gelen ani artış ile miyokardiyal iskemi ve şok tablosu gelişebilir. Paravalvuler kaçağın gelişmesini engellemek, anulus ölçümlerinin detaylı incelenmesi ile mümkün olabilir. Bu amaçla tüm hastalarda ÇKBT ve TÖE ile anulus çapının doğru değerlendirilmesi, perimetri yapılması ve kapak seçimine buna göre karar verilmesi en önemli aşamadır. Yakın dönemdeki çalışmalarda anulus çap ve alanının ÇKBT ile daha doğru değerlendirilmesiyle paravalvuler kaçak oranının azaldığı gösterilmiştir.⁽¹¹¹⁻¹¹²⁾

CoreValve kapaklarda paravalvuler kaçağın diğer önemli nedenlerinden biri de stentin derin implantasyonudur. Gelişmiş bir paravalvuler kaçağın tedavisi ise altta yatan mekanizmaya bağlıdır. Kullanılabilecek tedavi yöntemleri post dilatasyon, ikinci kapak implantasyonu veya perkütan kapama cihazları ile mümkün olabilir. Acil cerrahi girişim ise sınırlı hastalarda (<%1) gerekebilir. Nativ aort kapağının ciddi kalsifiye olduğu ve buna bağlı olarak stentin tam olarak açılmadığı vakalarda post dilatasyon stent strutlarının daha iyi

açılmasını sağlayarak paravalvuler kaçağı azaltabilir. Balon dilatasyonunda kullanılan balonun boyutu anulustan büyük olmamalıdır. Kapağın derin implantasyonuna bağlı gelişen paravalvuler AY'de ise kapak içine kapak implantasyonu daha uygun seçenek olacaktır.

2.8.1.2. İletim Anormallikleri

İletim sistemi ile aort kapak arasındaki anatomik ilişki düşünülecek olursa, iletim anormalliklerinin nedeni kolaylıkla anlaşılabilir. CoreValve kapak implantasyonu sonrası yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB) %30-65 hastada görülür.⁽¹¹³⁾ TAVİ sonrası yeni gelişen LBBB'nin uzun dönem etkileri henüz tam olarak bilinmemekle beraber, elimizdeki mevcut veriler LBBB'nin 1 yıllık mortalite ile ilişkisinin olmadığı yönündedir. CoreValve implante edilen hastalarda ileti sistemi anormalliklerinin en yüksek öngördürücüleri daha önceden var olan sağ dal bloğu (RBBB), bazal QRS süresi ve implantasyon derinliğidir. Bu hastalarda geçici pace maker (PM) 48-72 saat boyunca hasta üzerinde tutulmalıdır, çünkü CoreValve implante edilen bazı hastalarda gecikmeli dal bloklarının meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Kalıcı PM gereksinimi sıklıkla işlem sonrası erken dönemde meydana gelmektedir. Tıpkı LBBB'de olduğu gibi kalıcı PM gerekliliğinin de mortalite ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır.

Edward SAPIEN kapaklarda işleme bağlı iletim defekti oranları daha düşüktür. Bu durum kapağın yapısıyla ve yerleştirilen kapağın implantasyon derinliğinin daha az olmasıyla ilişkilidir. Çalışmalarda kalıcı PM oranı Edward kapakta %7-12 arasında değişmektedir.^(104,105,114) Bu oran CoreValve'de %20'nin üzerine çıkabilmektedir.^(100,113,115)

2.8.1.3. Kapak Embolizasyonu

Kapak implantasyonu sırasında gelişebilecek bir diğer önemli komplikasyon, kapağın anulustan ascendan aortaya doğru embolizasyonudur (pop out). Sıklıkla oluşum nedeni operatörün deneyimsiz olmasından kaynaklanır. Anatomik nedenlere bağlı kapak embolizasyon nedenleri ise şu şekilde sıralanabilir: küçük protez kapak seçimi, yetersiz kalsifikasyon varlığı, yüksek implantasyona bağlı yetersiz anuler temas olması, kapak implantasyonu sırasında yetersiz hızlı ventriküler pacing yapılması, post dilatasyon sırasında kılavuz telin stent strutlarına dolanması, çengellerden birinin kapsülden ayrılmadan delivery sistemin çıkarılması, nose cone'nin sol ventrikülden çıkarılırken stentin giriş kısmına dolanmasıdır.

Daha az olmakla birlikte Edward SAPIEN kapakta da embolizasyon görülebilir. Özellikle implantasyon sırasında operatör kapağın bir miktar yukarı çıkabileceğini öngörerek kapağın ilk pozisyonunu ona göre vermelidir. Aortaya embolizasyon olmaması için ventriküle

derin yerleştirilmesi de ventriküler embolizasyona neden olabilir. Bu tür durumlar operatör deneyimi ve gelişen kapak teknolojisiyle kapakların dizaynı yenilendikçe azalacaktır.

2.8.1.4. Koroner Obstrüksiyon

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

2.8.1.5. Anulus Rüptürü

Dramatik olarak sonuçlanabilecek ancak nadir görülen komplikasyonlardan biri de, anulus rüptürüdür. Sıklıkla predispozan faktörler; büyük hacimli kalsifikasyonlar, yoğun kalsifikasyon varlığı, sinotübüler bileşke veya anulusun küçük olması, agresif balon dilatasyonu ve muhtemelen porselen aorta varlığıdır. Mortalitesi oldukça yüksek bir komplikasyondur ve acil cerrahi girişim gereklidir. Balonla genişleyen kapak sistemlerinde kendiliğinden genişleyebilen kapaklara göre daha fazla görülmektedir. Bu durum şöyle açıklanabilir; balonla genişleyen Edward SAPIEN gibi kapaklarda radial güç operatör tarafından uygulanmakta ve annulusun eliptik yapısı zorlanarak tamamen yuvarlak hale getirilmektedir. Oysa ki; CoreValve gibi kendiliğinden genişleyebilen kapakların radial gücü postdilatasyon yapılmadığı sürece kendinden sağlanmakta ve kapak eliptik annulus yapısına daha iyi uyum sağlamaktadır.

2.8.1.6. Ventrikül Perforasyonu ve Ventriküler Septal Defekt

Nadir görülen diğer komplikasyonlar arasında ventrikül perforasyonu ve ventriküler septal defekt (VSD) yer alır. Ventrikül perforasyonunun nedeni, geçici PM leadine veya sert kılavuz tele bağlı olabilir. Bu nedenle geçici PM yerleştirirken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca sert kılavuz tel daha önceki bölümlerde belirtildiği gibi kıvrılmadan, milimetrik olarak bükülmeli ve pigtail olmaksızın tek başına hareket ettirilmemeye özen gösterilmelidir.

VSD ise TAVİ sonrası nadir gelişebilecek bir diğer komplikasyondur. Oluşum nedenleri: post dilatasyon, büyük kapak yerleştirilmesi ve aşırı aortik kalsifikasyon olarak sayılabilir. Tanı sıklıkla TÖE ile konur. Tedavisinde, perkütan kapama veya kapak içine kapak implantasyonu başarıyla uygulanabilecek yöntemlerdir.

2.8.1.7. Mitral Kapak Hasarlanması

TAVİ sonrası küçük bir hasta grubunda işlem sonrası MY'nin ciddiyetinde artış meydana gelebilir. Bunun nedeni; sol ve arka aortik küspis arasında bulunan komissürdeki intervalvüler fibrozanın, aort kapağını mitral kapağın ön leafleti ile birleştirmesidir. Buna bağlı olarak TAVİ sırasında ön mitral leaflet hasar görebilir ve MY gelişebilir. Kapağın derin

implantasyonu veya ciddi mitral anuler kalsifikasyon yukarda bahsedilen mekanizmalar ile MY gelişimine veya MY'nin kötüleşmesine yol açar.

2.8.2 Non Kardiyak Komplikasyonlar

2.8.2.1. İnme (Stroke)

TAVİ'ye bağlı inme, çeşitli serilerde %0-6 oranında görülmekte ve halen büyük bir problem teşkil etmeye devam etmektedir. Nedeni henüz tam anlaşılammakla birlikte olası nedenler arasında doğal kapaktan kopan trombüs-kalsifikasyonlar, ascendan aort veya arkus aortadan plak kayması veya hava embolisidir. Diğer nadir olası nedenler ise, hızlı ventriküler pacing yada hemodinamik instabiliteye bağlı hipotansiyon veya işlem sırasında gelişebilecek bir aort diseksiyonudur. PARTNER çalışmasının A kohortunda, tüm nedenlere bağlı stroke-GİA sıklığının TAVİ grubunda yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla 30 günlük ve 1 yıllık oranlar: %5.5'e karşın %2.4 ve %8.3'e karşın %4.3). Benzer şekilde B kohortunda da tüm nedenlere bağlı stroke-GİA sıklığı daha fazla olarak tespit edilmiştir (sırasıyla 30 günlük ve 1 yıllık oranlar: %6.7'ye karşın %1.7 ve %10.6'ya karşın %4.5). Gelişen teknolojiyle kapakların dizaynlarının yenilenmesi, operatör deneyimlerinin artması ve predispozan faktörlerin daha iyi bilinmesiyle alınan önlemler sonucunda yakın zamanda yapılan çalışmalarda erken dönem inme oranı %3'ün altına geç dönemde ise %4'e kadar gerilemiştir.⁽¹¹⁴⁾ TAVİ'ye bağlı stroke, sıklıkla işlemden sonraki 2-30. günler arasında meydana gelmektedir. 30 günden sonra meydana gelen stroke'nin eşlik eden diğer risk faktörlerine bağlı gelişen bir durum olduğu akılda tutulmalı ve diğer risk faktörleri tanımlanmalıdır.

2.8.2.2. Vasküler Zedelenme

TAVİ yapılan hastalarda vasküler zedelenmeler, en sık görülen komplikasyonlardan biri olup çeşitli serilerde sıklığı %2-30 arasında değişmektedir ve kısa dönem mortalite ile yakın ilişki göstermektedir. Bunun en sık nedeni, geniş çaplı introduser kılıfların kullanılması ve periferik arterlerin ateroklerotik hastalığıdır. Ancak teknolojik ilerlemelerin doğal bir sonucu olarak, yeni nesil taşıma sistemlerinin geliştirilmesi ve intraduser kılıf boyutunda meydana gelen azalma ile daha önce sık görülen vasküler komplikasyonların oranları da giderek azalmaya başlamıştır. TAVİ sırasında karşılaşılabilecek başlıca vasküler komplikasyonlar; diseksiyon, rüptür, tromboz, stenoz, sheathin çıkarılması sırasında arteriyel doku kopmaları, perkütan kapama cihazlarının başarısızlığı, arteriyo-venöz fistül ve psödoanevrizmadır.⁽¹¹⁶⁾

2.8.2.3. Akut Böbrek Yetersizliği

TAVİ işlemine giden hastalarda kronik böbrek yetersizliği hastaların yaklaşık dörtte birinde görülür. TAVİ sonrası akut böbrek yetersizliği (ABY), 30 günlük ve 1 yıllık mortalite

ile yakın ilişki gösterir. TAVİ işlemi öncesi ABY prediktörleri: hipertansiyon öyküsü, periferik arter hastalığı, periprosedürel kanama, işlem öncesi kreatinin düzeyi ve TAVİ sonrası > 2. derece AY gelişimidir. ^(117,118)

2.9. Kardiyak Cerrahi için Risk Değerlendirmesi

Kardiyak cerrahi mortalite, risk faktörleri kombinasyonları kullanarak, çok değişkenli skorlama sistemleriyle tahmin edilebilir. Dünyada kabul görmüş üç tane cerrahi riski belirleyen skorlama sistemi vardır. Bunlar; EuroSCORE-II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), Lojistik EuroSCORE (Log.EuroSCORE) ve STS (Society of Thoracic Surgeons)'dir. EuroSCORE yüksek riskli hastalarda cerrahi mortaliteyi olduğundan düşük hesaplamaktaydı. Bu hastaların cerrahi riskinin daha doğru bir şekilde belirlenmesi amaçlı Log.EuroSCORE geliştirilmiştir ve çok yüksek riskli hasta grubunda cerrahi riskin hesaplanmasında kendine yer bulmuştur.⁽²⁶⁾ Bunun yanında bazı çalışmalarda Log.EuroSCORE'un yüksek riskli hastalarda cerrahi riski olduğundan yüksek saptadığı görülmüştür.⁽¹¹⁹⁾ Hickey G.L. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Log.EuroSCORE cerrahiye ve perkütan kapak replasmanına giden hastaların cerrahi mortalitelerini normale göre iki kat daha fazla hesapladığı görüldü.⁽¹²⁰⁾ EuroSCORE 2013'de modifiye edilerek EuroSCORE-II ismini aldı. EuroSCORE-II'de 17 tane faktör vardır. Bunlardan 9 tanesi hasta ilişkili, 4 tanesi operasyon öncesi kardiyak durum ve 4 tanesi de operasyonun zamanlaması ile ilişkilidir (Tablo 9). EuroSCORE-II yüksek riskli hasta grubunda cerrahi riski olduğundan daha az göstermesine rağmen düşük riskli hastalarda daha iyi bir performansa sahiptir.⁽²⁵⁾ STS kalp kapak hastalıklarına özgül olma avantajına sahip olan ve 2008'de günümüzdeki şekline uyarlanan bir Amerikan skorlama sistemidir. Ancak Avrupa skorlamalarına göre kullanımı daha zordur. Bu üç skorlama sistemi de hastane içi ve 30 günlük mortaliteyi belirlemek için oluşturulmuştur. Haensig M.ve ark.⁽²³⁾ tarafından yapılan bir çalışmada 30 günlük mortalite üzerine tahmin düzeyi optimal olmasa da STS ve Log.EuroSCORE, EuroSCORE-II kadar iyidir. EuroSCORE-II hastane içi ve 30 günlük mortaliteyi olduğundan daha az göstermekle birlikte STS bu konuda daha iyi bir tahmine sahiptir. Bazı çalışmalarda bu skorlama sistemlerinin uzun dönem risk tahmini üzerinde etkin olup olmadığı da araştırılmıştır. Hemmann K. ve ark.⁽²⁸⁾ yaptığı çalışmada 2 yıla kadarki takipte STS'nin Log.EuroSCORE ve EuroSCORE-II'ye göre uzun dönem risk tahmininde daha iyi olduğu görülmüştür.

Günümüzde tamamı TAVİ hastaları üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak yakın ve uzun dönem mortalite ve morbidite riskini belirlemede kullanılacak bir skorlama sistemi henüz

oluşturulmamıştır. 2013 yılında Köttinga J. ve ark.⁽²⁹⁾ tarafından Alman popülasyonu üzerinde yapılan ve %5 oranında TAVİ hastalarının da olduğu izole by-pass, izole c-AVR, TAVİ, kombine kalp cerrahisi olan 18 yaş üstü toplam 11 147 hastanın alındığı bir çalışmada işlem sırasında ve hastane içi mortalite üzerine etkili olan risk faktörlerine bakılmıştır. Bu çalışmada mortalite üzerine etkili olabilecek bağımsız 15 risk faktörü saptanmıştır. Bunlar; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kalp yetmezliği, 3 hafta içerisinde miyokard infarktüsü geçirmiş olmak, işlem öncesi kritik durum, pulmoner hipertansiyon, ritm bozukluğu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), endokardit, geçirilmiş kalp ya da aort cerrahisi, arteriyel damar hastalığı, işlem öncesi böbrek yetmezliği veya diyalize bağlı olmak, işlemin aciliyet durumu, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olmasıdır.

Cerrahi girişimin yüksek riskli olduğunu belirtmek için genel olarak kabul gören sınır değer Log.EuroSCORE için >%20, STS için >%10 ve EuroSCORE2 için >%10'dur. Ancak karar verme aşamasında bu risk skorlar, özellikle heterojen bir grubu temsil eden yaşlı hastalarda tutarlı olmayabilir. Bu nedenle her hasta için bireyselleştirilmiş bir analiz yapılması gerekmektedir. Porselen aort, göğüs duvarına radyasyon, ileri evre karaciğer sirozu, ciddi pulmoner hipertansiyon gibi komorbid durumları olan hastaların cerrahi riskleri mevcut skorlamalardan ayrı olarak değerlendirilmelidir. Buna karşın bazı risk skorlarının mortaliteyi öngördürmede abartılı sonuçlar verebileceği de unutulmamalıdır.

Tablo 9: EuroSCORE-II'de kullanılan faktörler

Hasta ilişkili faktörler	Operasyon öncesi kardiyak durumla ilişkili faktörler	Operasyon zamanlaması ile ilişkili faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Yaş • Cinsiyet • Kronik pulmoner hastalık • Kalp dışı arteriyopati • Nörolojik disfonksiyon • Geçirilmiş kardiyak cerrahi • Serum kreatinin değeri • Aktif endokardit • Klinik operasyon öncesi durum 	<ul style="list-style-type: none"> • Stabil olmayan anjina • Sol ventrikül disfonksiyonu • Yakın dönemde miyokard enfarktüsü geçirmiş olmak • Pulmoner hipertansiyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Operasyonun aciliyeti • İzole koroner by-pass yapılması ya da ek prosedür uygulanması • Torasik aortaya müdahalede bulunulması • İnfarkt sonrası septal rüptür

Kappetein AP. ve ark.⁽¹²¹⁾ tarafından yayınlanan Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2), TAVİ için risk grubundaki hastaları belirlemeyi ve çalışmalardaki sonuçların belirlenmesini amaçlamaktadır. VARC-2 hasta seçiminde kabul görmüş klasik cerrahi risk skorlamalarının eksik olduğu yanları ele almıştır. Bunlar; porselen aort

veya ciddi aterosklerotik aort, kırılgenlik(frailty), ciddi karaciğer yetmezliği veya siroz, göğüs kafesi deformitesi, özellikle kontrastlı bilgisayarlı tomografide internal mammarial arter greftinin ya da diğer koroner greftlerin sternotomi sırasında zarar göreceğ şekilde göğüs orta hattında ya da sternum arkasında bulunması, ciddi pulmoner hipertansiyon, ciddi sağ ventrikül yetmezliğidir. VARC-2’de aort için bahsedilen kriterler; aortu çepeçevre saran kalsifikasyon ya da aterosklerotik plak varlığı ve dolayısıyla ‘cross-clamp’ için risk teşkil etmesidir. Kırılgenlik kriterleri, Afilalo J. ve ark.⁽¹²²⁾ tarafından yapılan bir çalışmaya dayanarak oluşturulmuştur. Bu kriterler; 5 metrelik mesafeyi yürüme süresinin 6 sn ve üzerinde olması, kavrama kuvveti, VKİ’nin 20 kg/m² nin altında olması ve/veya yılda 5 kg’dan fazla kilo kaybı olması, serum albümin seviyesinin 3.5 g/dl’ nin altında olması, kognitif bozukluk ya da demans olmasıdır. Ciddi pulmoner hipertansiyon için kriter ise sistemik tansiyonun üçte ikisinden yüksek olmasıdır.

2010’da Ranucci M. ve ark.⁽¹²³⁾ tarafından içerisinde TAVİ yapılan(%16) hasta popülasyonunun da bulunduğu toplam 1264 hastanın alındığı çalışmada ACEF skor (Age, serum Creatinine,Ejection Fraction)’una bakılmış. Yaş, serum kreatinin değer ve EF’den oluşan bu üç parametrenin mortalite öngördürücülüğüne bakılmıştır. Log.EuroSCORE riski olduğundan yüksek hesaplamaktaydı, buna karşın ACEF skorunun erken dönem mortalite tahmininin daha iyi olduğu görölmüştür.

Su’ndermann S. ve ark.⁽¹²⁴⁾,nın 2011 yılında yayınladığı bir çalışmada Fried kırılgenlik kriterleri⁽¹²⁵⁾ kullanılarak oluşturulan CAF (kırılgenliği kapsamlı değerlendirme) skoruna göre göröldü ki; ciddi kırılgenliği ve düşük kırılgenliği olan gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar var ve sonuç olarak artmış CAF skoru 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Frailite (kırılgenlik), ileri yaşta meydana gelen dayanıklılık kaybı veya düşkünlük hali olarak adlandırılır. Bu hastalarda kısır bir döngü ile enerji harcaması artar, kas kitlesi azalır ve malnütrisyon ile sonuçlanan bir tablo ortaya çıkar. Bu nedenle frailite varlığı, tekrarlayan hastane yatışları ve mortalite ile yakın ilişki gösterir.⁽¹²⁵⁾ İlerleyen yaşlarda artmış komorbiditelerle örtüşme gösterse de, frailitenin biyolojik temelli ayrı bir sendrom olduğu düşünölmektedir. Bazı durumlarda AD hastalarında da azalan sağlık durumuna bağlı olarak frailite meydana gelebilir ve bu durum hastanın tedaviden fayda göreceğinin bir göstergesi olabilir. Bu hastalara başarılı bir girişim sonrası mevcut tablonun düzelebileceği ve bu durumun geri döndürülebilir bir fizyolojik fenomen olduğu gösterilmiştir. Tersine, çoklu

organ yetersizliğine bağlı gelişen frailitede ise, hastalar cerrahi için yüksek risk oluşturmakta ve bu hastalar sıklıkla cerrahi için yetersiz uygunluk kriterlerine sahip olmaktadır. Bu nedenle hastalar değerlendirilirken frailitenin geriye döndürülebilir bir parametre olduğu unutulmamalı ve bu hastaların işlem sonrası hayat kalitelerinde belirgin düzelmeler meydana gelebileceği akılda tutulmalıdır. VARC 2’de esas alınan Fried ve ark.⁽¹²⁵⁾ tarafından belirlenen kırılgnlık kriterleri aşağıda belirtilmiştir. Frailite tanısı için aşağıdaki 5 kriterden en az 3’nün varlığı gereklidir:

- 1-Yaş ile kas kitlesinde azalma, vücudun küçülmesi (Son 1 yılda >10 kg yada %5 kilo kaybı)
- 2-Kavrama gücünde azalma olması
- 3-Tükenme hissi
- 4-Yavaşlama
- 5-Aktivitelerde azalma

Frailite kriterleri Fried kriterlerinden ayrıca ACC/AHA tarafından da belirlenmiştir (Tablo 10). Semptomatik ciddi kapak hastalıklarında cerrahi risk skorlama sistemlerinin yanı sıra hastanın kırılgnlığını, majör organ disfonksiyonunu ve işlem bağımlı zorlulukları da göz önüne alan American Kalp Cemiyeti’nin risk değerlendirme tabloları ile değerlendirme yapılmalıdır. (Tablo 11,12,13).

Tablo 10: Düşkünlük-Kırılgnlık (Frailty) için ACC/AHA Değerlendirme Kriterleri

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

Tablo 11: Kardiyak Cerrahi için Risk Sınıflandırması

	Düşük risk (bu sütundaki tüm kriterler olmalı)	Orta risk (bu sütundaki en az 1 kriter olmalı)	Yüksek risk (bu sütundaki en az 1 kriter olmalı)	Engelleyici risk (Çok Yüksek Risk) (bu sütundaki en az 1 kriter olmalı)
STS	< %4	% 4-8	> %8	Cerrahi ile 1 yıllık tahmini ölüm veya tüm nedenlere bağlı majör morbidite oranı > %50
Düşünlük-Kırılganlık (Frailty) (Bkz:Tablo 5-b)	yok	1 indeks (hafif)	≥ 2 indeks (orta-ciddi)	Cerrahi ile 1 yıllık tahmini ölüm veya tüm nedenlere bağlı majör morbidite oranı > %50
Postoperatif dönemde düzelmeyecek major organ sistem disfonksiyonu (Bkz:Tablo 5-c)	yok	1 organ sistemi	≤2 organ sistemi	≥3 organ sistemi
Prosedüre ait zorluklar (Bkz:Tablo 5-d)	yok	Prosedüre ait olası zorluklar	Prosedüre ait olası zorluklar	Prosedüre ait ciddi zorluklar

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

Tablo 12:Major Organ-Sistem Disfonksiyonunu Değerlendirme için Kriterler

1. Kardiyak disfonksiyon	Ciddi sol ventrikül sistolik ya da 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 kısıtlanmaya yol açan SVO
5. Gastrointestinal disfonksiyon	Crohn hastalığı Ülseratif kolit, Nutrisyonel bozukluk veya serum albumin< 3,0
6. Karaciğer	Siroz Varis kanaması VKA kullanılmamasına rağmen INR yüksekliği olması
7. Aktif kanser	

KBY:Kronik Böbrek yetersizliği, FEV₁:1 saniyede zorlanmış expirasyon volumu, DLCO₂:karbon dioksitin difüzyon kapasitesi
SVO:Serebrovasküler Olaylar, 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 Patients With Valvular Heart Disease; Circulation. March 3, 2014

Tablo 13:Prosedüre ait Zorlukları Değerlendirme için 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 Patients With Valvular Heart Disease; Circulation. March 3, 2014

Sonuç olarak; kardiyak cerrahi olacak yüksek riskli hastalar için alternatif birçok perkütan kardiyak tedavi yönteminin geliştirilmesi ve bu işlemlerin başarıyla uygulanıyor olması nedeniyle kardiyak cerrahi riskin hesaplanması daha da önemli hale gelmiştir. Bu hastaların operasyonel riskinin belirlenmesinde şu anda kullanılan mevcut risk skorları önemli bir rol oynamaktadır. Ancak çeşitli risk skorlarının kombine edilmesi, kırılabilirlik kriterlerinin objektif olarak ölçülüp değerlendirilmesi ve deneyimli cerrahlar tarafından

subjektif değerlendirmeler yapılarak bireyselleştirilmiş bir sistemin kullanılması daha iyi bir risk hesaplama yöntemi olabilir. Bu şekilde kardiyak cerrahi açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi daha da objektif olacaktır. İşlem başarısı artan ve uzun dönem sonuçlarıyla cerrahiye alternatif olabileceğini kanıtlayan TAVİ işleminin cerrahiye göre daha düşük operasyonel mortalitesinin olduğu düşünölmekle birlikte günümüzde TAVİ'ye özğün operasyonel, erken ya da geç dönem mortaliteyi öngören bir skollama sistemi yoktur. TAVİ yapılacak hastaların erken ve geç dönem mortalitesini öngören skollama sistemlerinin oluşturulması ve mortalite üzerine etkili olabilecek prediktörlerin belirlenmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Bu çalışma için hastanemizin etik kurulundan 2016/06-46 karar numaralı etik onay alındı. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde Haziran 2012 ve Mart 2016 tarihleri arasında TAVİ uygulanan 121 hasta alındı. Semptomatik paradoksal düşük debi düşük gradient ve düşük debi düşük gradient olan hastalar da dahil olmak üzere 119'u ciddi kalsifik AD ve 2'si semptomatik ciddi aort yetersizliği (AY) olan hastalara TAVİ işlemi uygulandı. Bu işlemlerin tamamı aynı deneyimli operatör ve ekibi tarafından yapıldı. Tüm hastalara işlem transfemoral olarak yapıldı. Hastaların semptomatik durumları işlem öncesi ve işlem sonrası takipleri New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflamasına göre belirlendi. Ciddi AD'nin ekokardiyografi kriterleri güncel kılavuzlara dayanarak aortik kapak alanı (AVA) $<1.0 \text{ cm}^2$, ve/veya ortalama transvalvüler gradiyent $>40 \text{ mmHg}$, ve/veya maksimal transvalvüler kan akım hızı $>4.0 \text{ m/sn}$ olarak belirlendi. Düşük debi düşük gradiyentli AD olan hastalarda dobutamin stres ekokardiyografi yapıldı. İki kardiyolog, iki kalp damar cerrahı ve bir anesteziyolog tarafından oluşan kalp takımı tarafından değerlendirilerek komorbid durumlardan dolayı c-AVR için inoperable kabul edilen ya da klasik cerrahi risk skorlarına göre yüksek riskli (STS skoru ≥ 10 ve/veya EuroSCORE-II ≥ 10 ve/veya Log.EuroSCORE ≥ 20) ve/veya VARC-2'ye göre bu risk skorlama sistemlerinden bağımsız cerrahi için herhangi bir yüksek risk faktörü olan hastalara TAVİ işlemi uygulanması kararı alındı. TAVİ yapılan hastaların işlem öncesi, hastane içi erken dönem ve geç dönem takipteki klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik verileri retrospektif olarak incelendi.

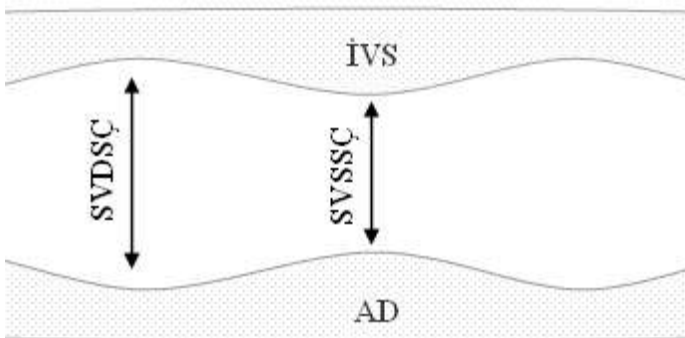
Hastaların bazal karakteristik özellikleri, işlem öncesi komorbid durumları, işlem öncesi ve işlem sonrası hastane yatışı sırasında ekokardiyografik değişkenleri, operatif, hastane içi ve uzun dönem takipte morbidite ve mortaliteleri bakımından incelendi. Ayrıca hastaların periferik girişim şekli (cerrahi femoral girişim (cut-down) veya perkütan femoral kapama cihazıyla girişim), komplikasyon durumları, pre/post dilatasyon uygulanıp uygulanmadığı, işlem sonrası kalıcı PM ihtiyacına bakıldı. Hastaların işlem öncesi, işlem sonrası 24. saat, taburculuk öncesi ekokardiyografik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri incelendi. Hematolojik parametrelerden beyaz küre sayısı ($10^3/\text{mm}^3$), hemoglobin değeri (gr/dL), hematokrit değeri (%), kırmızı kan hücrelerinin sayısı (milyon μL), trombosit sayısı ($10^3/\text{mm}^3$), nötrofil oranları (%), lenfosit oranları (%) ve eritrosit dağılım hacmi (fL) incelendi. Biyokimyasal parametrelerden kreatinin değeri (mg/dL), kan

üre azotu (mg/dL), glomeruler filtrasyon hızı (cockroft-gault yöntemi ile), kan protein düzeyi (g/dL), kan albümin düzeyi (g/dL), sodyum (mmol/L), potasyum (mmol/L) ve klorür (mmol/L) düzeyleri incelendi. Hastaların işlem sonrası 1,3,6,12,24 ve 36.ay poliklinik vizitleri yapıldı.

3.2.İşlem Öncesi Hazırlık

Hastalara Philips HD11XE, SONOS 4500 model cihazlarla ve 2.5-3.5 mHZ frekanslı transduserler kullanılarak transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler bulunarak yapıldı.

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri göz önünde bulundurularak lokal duvar hareket kusuru olmayanlarda parasternal uzun aks üzerinde mitral kapak ile papiller adale arasından uygun M-mod görüntüleri elde edildi.⁽¹²⁶⁾ Ultrasonografik ışınlarının interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarına dik düşmesine özen gösterildi (Şekil 9). Kesitlerden sol ventrikül sistol ve diyastol sonu iç boyutları ölçüldü ve ekokardiyografi cihazı tarafından otomatik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Ayrıca aynı pencereden septum ve arka duvar kalınlıkları ile sol atriyum diyastol sonu boyutları da ölçüldü. Elde edilen verilerden sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) orijinal çalışmalardan temelinde oluşturulan uygulamalarla bilgisayardan otomatik olarak hesaplandı.^(127,128) Kardiyak aksı uygun olmayan ve uygun M-mod görüntü elde edilemeyen hastalarda iki boyutlu görüntülerden ölçümler yapıldı.

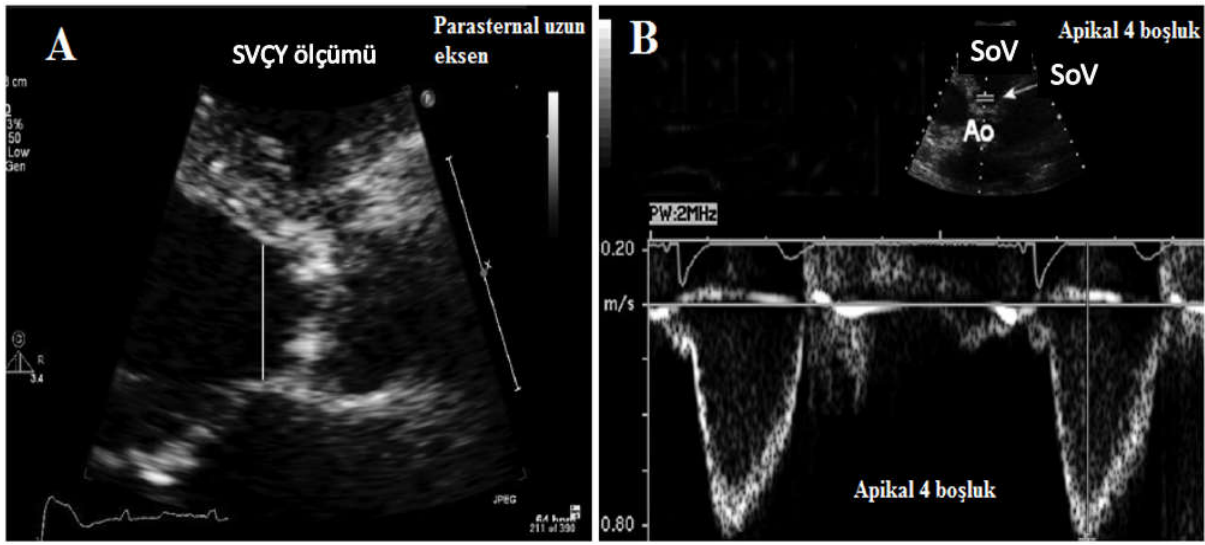


Şekil 9:Sol ventrikül M-mod görüntüsü

SVDSC: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSC: Sol ventrikül sistol sonu çapı, İVS: İnterventriküler septum, AD: Arka duvar.

İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile her iki ventrikülün duvar hareketleri, kapak yapı ve işlevleri ile perikardiyal patolojiler incelendi. Sol ventrikül lokal duvar hareket kusuru olanlarda sol ventrikül EF'si, iki boyutlu ekokardiyografi görüntüleri kullanılarak belirlendi.

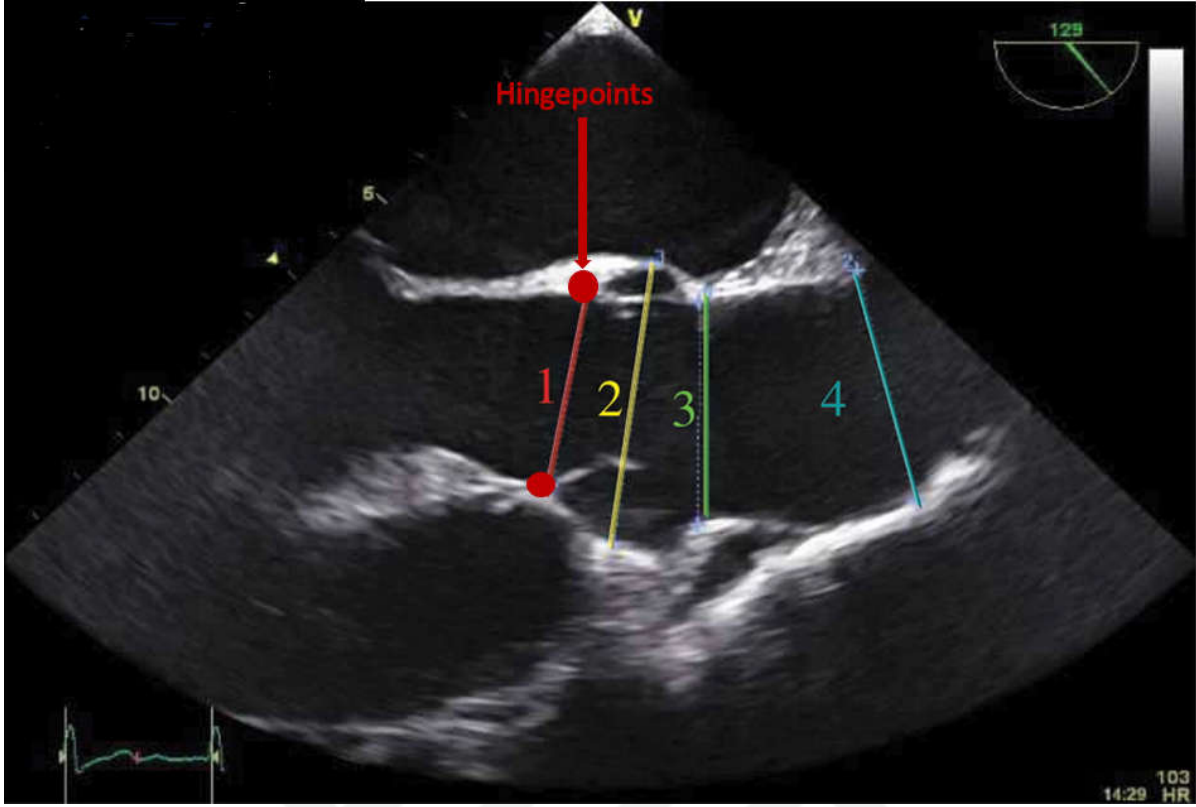
Daha sonra ekokardiyografi cihazında mevcut olan modifiye Simpson yöntemine göre otomatik olarak sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı.⁽¹²⁹⁾ Endokard yüzeyi net olmayan zayıf ekojeniteli hastalarda EF görsel olarak değerlendirildi. SVÇY iki boyutlu görüntüleme ile değerlendirildi. SVÇY parasternal uzun aks görünümünde, zoom modunda, mid-sistolde, mitral ön yaprak aortik düzleme paralel iken ve aort kapağına 0.5-1 cm düzeyinde yapıldı. Ölçüm interventriküler septumun iç kenarı ile mitral ön yaprakçığın önde gelen kenarı arasında yapıldı. SVÇY velositesi için apikal 4-5 boşluk görüntüsü kullanıldı. (Şekil 10).



Şekil 10. A: Parasternal uzun ekseninde zoom modunda SVÇY ölçümü. **B:** SVÇY velositesi ölçümü için apikal 4-5 boşluk pulse wave görüntüsü. ‘Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur J Echocardiogr. 2009 Jan;10(1):1-25.’ den modifiye edilmiştir.

Kapak yetersizlikleri Doppler ekokardiyografi ile Amerikan ekokardiyografi derneğinin önerilerine uygun olarak 0,1,2,3,4 olarak derecelendirildi.

Aortik Anulus Ölçümü: TAVİ’ye başladığımız ilk dönemlerde aortik anulus ölçümü transözefageal ekokardiyografi (TÖE) ile yapılmaktaydı. Özellikle 110-120 derecelerde SVÇY ile aort kökü paralel hizaya getirilerek anteriorda nonkoroner yaprakçık ve posteriorda sağ koroner yaprakların tutundukları ‘hingepoint’ denilen noktalardan içten-içten ölçüm ile annulus çapı ölçümü yapıldı. (Şekil 11)



Şekil 11: Aortik ölçümler; 1. Aortik annulus; 2. Sinüs valsalva 3. Sinotubular bileşke 4. Proksimal ascendan aort

Patrizio Lancellotti, Christophe Tribouilloy, Andreas Hagendorff, Luis Moura, Bogdan A. Popescu, Eustachio Agricola, Jean-Luc Monin, Luc A. Pierard, Luigi Badano, Jose L. Zamorano, Rosa Sicari, Alec Vahanian, Jos R.T.C. Roelandt. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease) DOI: 223-244 First published online: 7 April 2010'dan alınmıştır

Yoğun kalsifik kapaklar ve annulusun eliptik yapısı nedeniyle ekokardiyografik ölçümlerin kapak seçiminde yanıltıcı olabileceği bilinmektedir. ÇKBT'de aynı hastada minimum ile maksimum anulus çapı arasında ortalama 6.5 mm'ye kadar farklılık olabileceği bilinmektedir.⁽¹³⁰⁾ ÇKBT ile aort kökünün koronal, sagittal ve aksiyal görüntüleri ile rekonstrüksiyon yapılarak doğru bir anulus ölçümü yapılabilir.⁽¹³¹⁾ Ayrıca ÇKBT görüntüleri ile kapak implantasyonunda çok önemli olacak olan; kalsifikasyonun derecesi ve dağılımı, aort kökü morfolojisi, sinotubuler bileşke çapı, koroner ostiyum çıkışlarının uzaklığı ve ascendan aorta hakkında da ayrıntılı bilgi elde edilebilir. Bu bilgiler ışığında sonraki işlemlerimizde böbrek fonksiyonları uygun olan ve acil olmayan hastalarda ÇKBT eşliğinde aortik annulus ölçümüyle uygun kapak seçimi yapıldı.

Koroner arter hastalığı bakımından son 6 ayda koroner anjiyosu olmayanlara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografide LAD,Cx,RCA'dan en az birinde >%70 darlık olan, KABG ve/veya koroner anjioplasti hikayesi olan hastalar koroner arter hastası olarak kabul

edildi. ÇKBT çekilemeyen hastalarda ya da periferik arterleri tomografide net olarak değerlendirilemeyen ve şüphede kalınan hastalara aortografi ve girişim yerini değerlendirmek amaçlı periferik anjiografi yapıldı.

İşleme karar verildikten sonra multidisipliner yaklaşım gereği hasta işlem öncesi anestezi hekimi tarafından değerlendirilerek anestezi onayı alındıktan sonra işlem günü belirlendi. İşlemden önceki gün işlem yapılacak bölgenin temizliği yapıldı ve işlem saatine kadar 8 saat açlık olacak şekilde hastaların oral alımı engellendi. İşlemden 30 dakika önce 2 gram sulbaktam-ampisilin ya da birinci kuşak sefalosporin intravenöz olarak uygulandı. Başka bir sebepten cerrahi profilaksiye uygun intravenöz antibiyotik uygulananlarda ek doz uygulama yapılmadı.

3.3.TAVİ Prosedürü

Tüm hastalara transfemoral yolla işlem uygulandı. Hastaların %22.5'ine perkütan cihaz (Prostar XL 10F system veya 2 adet Perclose Proglide vasküler kapama cihazı)'la, kalanına cerrahi cut-down (%77.5) ile işlem yapıldı. Balon expandable Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), self expandable Core Valve Revalving System (CoreValve Revalving Technology Medtronic INC, Minneapolis, Minnesota, USA) ,geri toplanabilir olan Evolute-R ve 3 hastaya da Direct Flow Medical kapak sistemleri yerleştirildi.

İşlemlerin tamamı anestezi ekibinin gözetimi altında ve kalp damar cerrahisi haberdar edilerek hazırda acil operasyon için ameliyathane salonu ve ekibi hazırlandıktan sonra yapıldı. Genel anestezi altında alınacak hastalar anestezi ekibi tarafından entübe edildi. Girişim yapılacak femoral artere perkütan girişim cihazı (Prostar ya da Proglide) ya da kalp damar cerrahisi tarafından cut-down yöntemi ile 6F kılıf yerleştirildi. Ardından karşı femoral arter ve venden ponksiyonlar yapıp 6F kılıflar yerleştirildi. Kontralateral femoral arterdeki kılıftan aort kökünü görüntülemek amacıyla 5F ya da 6F pig-tail kateteri, kontralateral femoral vendeki kılıf üzerinden sağ ventriküle hızlı pacing yapmak amacıyla geçici PM leadı yerleştirildi. Bu işlemlerden sonra aktive clotting time 250-300 sn olacak şekilde tüm hastalar heparinize edildi. Kapağın gönderileceği femoral arterdeki kılıf üzerinden hastaya göre seçimi değişmekle birlikte AL1, AL2, judkins R, MP gibi kateterler yardımıyla düz uçlu yumuşak 0.38 mm tel kullanılarak aort kapağından sol ventriküle geçildi. Ardından j uçlu uzun tel yardımıyla mevcut kateter ile pig-tail arasında değişim yapıldı. Sol ventriküle yerleştirilen 6F pig-tail üzerinden ventriküle zarar vermesin diye önceden bükülen stiff-wire (sert tel) teli sol ventriküle gönderildi. Pig-tail ve telin üzerindeki 6F kılıf çıkarıldıktan sonra TAVİ'de kullanılacak uygun kılıf sert tel üzerinden gönderildi. Predilatasyon planlanan hastalarda

anulusa uygun boyuttaki balon sert tel üzerinden aortik anulus hizasına yerleştirildi. Sağ ventriküle yerleştirilen geçici PM yüksek hızda (genelde 180/dk) aktive edilip tansiyonun düştüğü görüldükten sonra balon hızla şişirildi. Balonun tamamen açıldı ve balon tamamen indirilene kadar PM yüksek hızda devrede bırakıldı. Balon tamamen söndürüldükten sonra PM devre dışı bırakıldı. Evolut R implante edilen bazı hastalarda predilatasyon uygulanmadı. Ardından kullanılacak kapak sisteme yüklendi ve asendan aortaya kadar ilerletildi. Balon-expandable kapak için aortografilerle uygun pozisyona karar verildikten sonra hızlı pacing eşliğinde balon durmaksızın önce yavaş şişirilip kapağın pozisyonunu koruduğu görüldükten sonra balonun kalanı hızlı ve tamamen şişirilip implantasyon gerçekleştirildi. Self-expandable kapak adım adım usulüne uygun olarak açıldı. Aralıklı olarak yapılan aortografilerle kapağın pozisyonu ve ventrikülizasyon boyutu değerlendirildi. Kapak fonksiyone olduğu belirleyici işarete kadar yüksek hızlı pacing altında açıldı. PM devre dışı bırakıldı ve aortografi ile koroner arterler değerlendirilerek kapak tamamen açıldı. TAG ölçüldü ve farklı açılardan kapakta dispozisyon varlığı ve kapağın tamamen açılıp açılmadığı değerlendirildi. Orta ve üzeri AY'si olanlarda, yüksek TAG saptananlarda ve kapak eteğinin tam açılmadığı post-dilatasyon uygulanıp mevcut ölçümler tekrarlandı. İşlemler sırasında ventrikülize olan, asendan aortaya dispoze olan ve/veya post-dilatasyona rağmen ciddi AY si olan hastalarda ikinci kapak aynı yöntemlerle yerleştirildi. Bu yerleştirilme sırasında asendan aortaya dispoze olan kapak diğerlerinden farklı olarak koroner ostiumları tıkamaması için snaire ile yakalanarak arcus aortaya doğru çekildi ve bu pozisyonda ikinci kapak yerleştirildi. İşlem bittikten sonra perkütan kapama sistemi usulüne uygun olarak kapatıldı. Cut-down yöntemi ile femoral artere ulaşılanlarda kalp damar cerrahı tarafından cerrahi bölge kapatıldı. Karşı femoral arterden girişim yapılan arteryel sistemin kontrol anjiyografisi yapıldı. Patolojik durum saptananlarda mevcut patolojiye yönelik tedavi prosedürü uygulandı. İşlemin sonunda geçici PM hastalarda emniyet amaçlı kasığa sabitlendi. Tamamen ventriküler arrest olanlarda ya da TAVB'da olup ritmin düzeleceği öngörülmeleyen hastalar(örnerğın; derin yerleşimli kapak)'da aynı seansta kalıcı PM implante edildi. Böbrek fonksiyonları kötü olan bazı hastalarda koroner anjiyografi aynı seansta yapıldı ve koroner darlık saptanması halinde TAVİ işlemi öncesinde koroner anjioplasti uygulandı. Önceden koroner anjiyografisi yapıлып anjioplasti gerekliliği olan böbrek yetmezliği olan hastalara TAVİ işlemi ile aynı seansta kapak implantasyonu öncesinde koroner anjioplasti yapıldı. Kapak implante edildikten sonra koroner ostiumlarda okluzyon meydana gelen bir hastaya da başarılı bir şekilde koroner stentleme yapıldı.

İşlem bittikten sonra entübe olan hastalar salondan çıkarılmadan anestezi ekibi tarafından ekstübe edildi. Sedatize olan hastalar antagonize edilerek uyandırıldı. Hemodinamilerinin stabil olduğu görüldükten sonra hastalar koroner yoğun bakım ünitesine alındı.

3.4.Laboratuvar

Hastanemiz laboratuvarı “TS EN ISO 15189- "Tıbbi Laboratuvarlar - Kalite ve Yeterlilik İçin Özel Şartlar” a uygun standarttır. Laboratuvar verilerinin ölçümünde Sysmex XE-2100™ otomatik hematoloji analizörü ve Beckman coulter AU5800 cihazı kullanıldı. Hastalara ait veriler; DEÜTF Kardiyoloji AD koroner anjiyografi arşivi, hasta dosyaları ve hastanenin bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi.

3.5.İşlem sonrası takip

Hastalara 6 ay boyunca aspirin ve klopidogrelden oluşan ikili antiagregan tedavi uygulandı. Herhangi bir nedenden ötürü oral antikoagülan (OAC) kullanım zorunluluğu olan hastalara yakın dönemde ya da işlem sırasında koroner stentleme yapıldıysa en az 3 ay olmak kaydıyla OAC ile birlikte tekli ya da ikili (kanama riskine göre) antiagregan tedavi uygulandı. Koroner stent öyküsü olmayıp da OAC kullanım endikasyonu olan hastalarda ise; uluslararası kanama risk skorlamasına göre yüksek risk grubundaysa sadece OAC kullanıldı, düşük risk grubundaysa OAC ile beraber en az 1 ay tekli antiagregan kullanıldı. Stabil seyreden hastalar taburcu edildikten sonra 1.ay, 3.ay, 6.ay, 1.yıl ve sonrasında yılda bir olmak üzere takipleri planlandı. Takiplerde rutin fizik muayeneleri, ekokardiyografileri, laboratuvar parametreleri ve fonksiyonel kapasiteleri değerlendirildi. Hastaların sağkalım bilgisi hastanemizin sağlık bakanlığına bağlı ortak kayıt sistemi aracılığıyla ve/veya telefonla aranarak öğrenildi.

3.6.İstatistiksel Analiz

Çalışmamız tanımlayıcı çalışma kategorisindedir. Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programına kaydedildi. Parametrik veriler ortalama \pm standart deviasyon, non parametrik veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Sağkalım oranlarının ve tahmini yaşam beklentisinin belirlenmesi için Kaplan-Meier yaşam eğrisi ve karşılaştırma için log-rank testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde gruplar arasında non parametrik değişkenler için Mann Whitney U testi ve bağımlı gruplarda T testi TAVİ işlemi öncesi ve sonrası bağımlı grupların parametrelerindeki değişim için McNemar ve McNemar-Bowker testi, kategorik değişkenler için ise Ki- Kare testi ve Fisher'in kesinlik testi kullanıldı. Mortalitenin bağımsız prediktörlerinin belirlenmesi amaçlı binary lojistik regresyon analizi ve kestirim değerinin tespiti için ROC eğrisi analizi kullanıldı. P <0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Demografik Verilere Ait Bulgular

Çalışmaya 121 hasta dahil edildi. 119 tanesi ciddi AD 2'si ciddi AY'dir. 121 hastanın %62(75 hasta)'si kadın, %38(46 hasta)'i erkek idi. Yaş ortalaması 78 ± 7.7 , yaşın ortanca değeri 80 (min:47 max:91) idi. Hastaların %82.6'sı dispne, %8.3'ü anjina %9.1'i senkop şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Bu hastaların %65.3'ünde HT, %24.8'inde DM, %43.8'inde koroner arter hastalığı (KAH), %27.3'ünde kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) komorbiditeleri vardı. Koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisi geçirenlerin oranı %22.3, kapak cerrahisi (replasman ve tamir dahil) geçirenlerin oranı %8.3 idi. Hastaların 8'inde göğüse radyoterapi maruziyeti öyküsü, 2'sinde porselen aort, 2'sinde göğüs kafesi deformitesi mevcuttu. Ortalama STS skoru 4.6 ± 2.4 , Log.EuroSCORE 27.4 ± 9.7 ve EuroSCORE-II 7.9 ± 4.6 idi.

4.1.1. İşlem Öncesi Ekokardiyografik Bulgular

İşlem öncesi yapılan ekokardiyografide maksimumTAG 74 ± 20.6 mm Hg, ortalama TAG 45.2 ± 14 mm Hg ve aort kapak alanı(AKA) ortalama 0.57 ± 0.14 cm² idi. Hastaların işlem öncesi ejeksiyon fraksiyonları ortalama 49.5 ± 14.7 idi. Sol ventrikül duvar kalınlıkları hipertrofi ile uyumluydu. İnterventriküler septum ortamala 14.8 ± 3.13 mm, posterior duvar kalınlığı 12.8 ± 1.6 mm, sol ventrikül sistol sonu çapı 33.9 ± 10.2 mm, sol ventrikül diyastol sonu çapı 48.9 ± 7.7 mm idi.

Hastaların bazal özellikleri ve işleme ait veriler tablo 14 ve 15 ve Tablo16'da belirtilmiştir.

Tablo 14: Hastaların temel klinik özellikleri

	TAVİ yapılan hastalar (n=121)
Yaş	78 ±7.7
Cinsiyet E/K (%)	46 (38) / 75 (62)
Başvuru Şikayeti (%)	
1)Dispne	100 (82.6)
Akut pulmoner ödem	35 (29.2)
2)Anjina	10 (8.3)
3)Senkop	11 (9.1)
Diyabetes Mellitus (%)	30 (24.8)
VKİ (kg/m ²)	26,4±3.8
KOAH (%)	33 (27.3)
KABG (%)	27 (22.3)
Kapak cerrahisi (%)	10 (8.3)
KAH (%)	42 (35)
Atrial fibrilasyon	39 (32.2)
Hipertansiyon (%)	79 (65,3)
LojistikEuroScore	27.4±9.7
EuroScore 2	7.9±4.6
STS skoru	4.6±2.4

VKİ: Vücut kitle indeksi,KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KABG: Koroner arter by-pass greft, KAH: Koroner arter hastalığı, STS: Society of Thoracic Surgeons

Tablo 15: İşlem öncesi laboratuvar parametreleri

	TAVİ yapılan hastalar (n=121)
HBG (gr/dl)	11±1.5
Hematokrit (%)	33.3±4.8
WBC (x10 ³ /µL)	8.4±9.8
PLT (x10 ³ /µL)	220±87
BUN (mg/dl)	25.7±10.7
Kreatinin (mg/dl)	1.09±0.3
Kan albümin düzeyi (g/dL)	3.6±0.4

HBG: Hemoglobün, WBC: Lökosit, PLT: Platelet, BUN: Kan üre azotu

Tablo 16: İşlem öncesi ekokardiyografik parametreler

	TAVİ yapılan hastalar (n=121)
LVEF (%)	49.5±14.7 (n=118)
LVESD (mm)	33.9±10.2
LVEDD (mm)	48.9±7.7
IVS (mm)	14.8±3.13
PW (mm)	12.8±1.6
Maksimal gradiyent (mmHg)	74±20.6 (n=114)
Mean gradiyent (mmHg)	45.2 ±14 (n=115)
AKA (cm ²)	0.57±0.14 (n=100)
Aortic regurjitasyon (%)	
Yok-1. derece	23 (19)
2. derece	67 (55,4)
3. derece	24 (19,8)
4. derece	3 (2,5)
Mitral regurjitasyon (%)	
Yok-1. derece	10 (8.3)
2. derece	60 (49.6)
3. derece	40 (33.1)
4. derece	8 (6.6)
PAB (mmHg)	48.4±14.2
SVKİ (sol ventrikül kitle indeksi)	153.8±33.9

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum, PW: Arka duvar, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, AKA: Aort kapak alanı, PAB: Pik sistolik pulmoner arter basıncı, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

4.2. İşlem İlişkili Erken ve Geç Dönem Bulgular

4.2.1. İşlem İle İlgili Bulgular

İmplant edilen kapakların 30(%24.8)'u Edwards SAPIEN, 88(%72.7)'i Core Valve Medtronic, 3(%2.5)'ü Direct Flow Medical idi. Hastaların % 93.4'üne predilatasyon uygulanırken %5'ine postdilatasyon uygulandı. 2 hastada ilk kapak implante edildikten sonra ciddi AY gelişmesi, 1 hastada derin implantasyon olması, 1 hastada da kapağın asendan aortaya dispoze olması nedeniyle toplam 4 hastaya ikinci kapak aynı seansta implante edildi. 1 hastaya disfonksiyone biyoprotez aort kapak içine Core Valve kapak yerleştirildi. 1 hastaya Edwards SAPIEN kapak yerleştirildiğinde hem sol ana koroner ağzı hem de sağ koroner arter

ağız oklude oldu. Her iki koroner ağzına işlem sırasında başarılı bir şekilde stent implantasyonu yapılarak koroner kan akımları sağlandı. Hastaların 39(%32.2)'una işlem sırasında eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı yapıldı. Replase edilen ES miktarı ortanca değeri 2.0 (min:0 max:31 ünite) üniteydi. 14 (%11.6) hastada periferik girişim yerinde komplikasyon gelişti. İşlem ile ilişkili bulgular ve komplikasyonlar tablo 17 ve 18'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

4.2.2. İşlem Sonrasında Hastane İçi Bulgular

İşlem sonrası hastane yatış süresi ortalama 9.69 ± 8.08 gün idi. 19 hasta(%15.7)'ya işleme bağlı olarak gelişen yüksek dereceli bloklar nedeniyle kalıcı PM implante edildi. Bu oran Core Valve için %17 iken Edwards SAPIEN için %13.3 idi. Direct Flow kapak yerleştirilen 3 hastada da yüksek dereceli blok gelişmedi. Edwards SAPIEN XT kapak implante edilen bir hastada 6. günde yapılan ekokardiyografi kontrolünde işleme bağlı VSD geliştiği görüldü. Hemodinamik olarak stabil olan hastaya taburcu edildikten bir ay sonra semptomatik olması nedeniyle elektif olarak muscular VSD kapama cihazı (AGA Medical Corp, MN, USA) ile perkütan başarılı kapama işlemi uygulandı.⁽¹³²⁾ CoreValve kapak implante edilirken ilk kapağın aortaya dispoze olması nedeniyle ikinci kapak implante edilen bir hastada 3. günde iskemik inme gelişti. Periprocedüral ölüm gözlenmedi. VARC-2'ye göre hastane içi 2(%1.6) hastada ölüm görüldü; 1 hasta işlem sonrası pnömoni nedeniyle 32. günde, 1 hasta da femoral giriş yerinde komplikasyona bağlı sepsis nedeniyle 58. günde öldü. İşlem sonrası bulgular tablo 19'da detaylandırılmıştır.

Tablo 17: İşlem ile ilgili bulgular

N=121	
Girişim yolu	
- Cut down	94 (77.7)
- Perkütan	27 (22.3)
Edwards SAPIEN (%)	30 (24.8)
- 23	7
- 26	21
- 29	2
Core Valve Medtronic (%)	88 (72.7)
- 23	5
- 26	28
- 29	42
- 31	13
Direct Flow Medical (%)	3 (2.5)
- 23	0
- 25	1
- 27	2
- 29	0
Predilatasyon (%)	113 (93.4)
Postdilatasyon	6 (5)
2. kapak implantasyonu	4

Tablo 18: İşleme bağlı ve işlem sonrası hastane içi izlemde gelişen komplikasyonlar

N=121	
Vasküler komplikasyon (%)	14 (11.6)
Koroner obstrüksiyon	1
İşlem sonrası yeni sol dal bloğu	17 (14)
İşlem sonrası kalıcı PM implantasyonu (%)	19 (15.7)
Edwards SAPIEN	4 (13.3)
Core Valve Medtronic	15 (17.0)
Direct Flow Medical	0 (0)
Hastane içi iskemik inme	1
VSD	1

PM: Pace maker, VSD: Ventriküler septal defekt

Tablo 19: İşlemden ve işlem sonrası taburcu olmadan meydana gelen mortalite oranları

	N=121
Operasyon sırasında ölen hasta sayısı (%)	0 (0)
İlk 30 gün içinde ölen hasta sayısı (%)	0 (0)
Hastane içi mortalite (VARC-2'ye göre) (%)	2(1.6)

4.2.3. İşlem Sonrası Hastane İçi Erken Dönem Ekokardiyografik Bulgular

İşlem sonrası maksimum ve ortalama transaortik gradientlerin anlamlı olarak azaldığı, AKA'nın da anlamlı olarak arttığı görüldü (maksimum TAG:75.1±22.5'e karşın 16.7±7.8, $P=0.010$; ortalama TAG: 45.2 ±14'e karşın 8.2±4.3, $P=0.017$; AKA: 0.57±0.14' e karşın 1.88±0.36, $P<0.001$). Ekokardiyografik EF'de anlamlı artış olduğu görüldü (%50.3±15.2' e karşın 54±13.8 $P<0.001$). Peak pulmoner arter basıncı(PAB)'nda işlem sonrası ölçümlerde anlamlı olarak azalma olduğu görüldü (49.5±13.5'e karşın 42.3±16.1 $p<0.001$ n=89). İşlem öncesi 3. derece ve üzeri mitral yetersizliği (MY) oranının işlem sonrasında anlamlı olarak azaldığı görüldü ($P=0.035$) (Şekil 12).

4.2.4. İşlem Sonrası Hastane İçi Erken Dönem Laboratuvar Bulguları

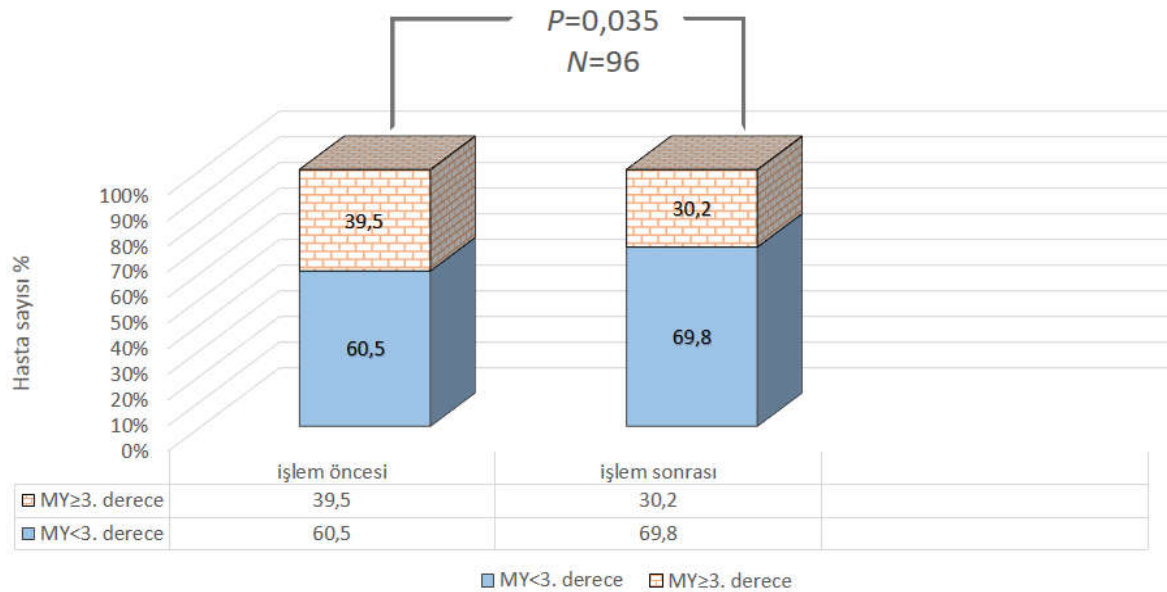
Hastaların kreatin değerlerinin işlem sonrası 1. günde işlem öncesine göre anlamlı arttığı görüldü (1.09±0.38'e karşın 1.1±0.42 $P<0.001$). İşlem sonrası kreatin değerlerinde >%25 artış olması anlamlı kreatin artışı olarak değerlendirildiğine 29 (%24.2) hastada anlamlı kreatin artışının olduğu görüldü. İşlem sonrası kan albümin düzeyinin anlamlı olarak düştüğü görüldü (3.57±0.4'e karşın 3.04±0.3 $P<0.001$). Hemoglobün, hematokrit ve PLT düzeylerinin işlem sonrası ilk günde anlamlı olarak düştüğü görüldü ($P<0.001$).

Ekokardiyografik ve laboratuvar parametrelerinin işlem öncesi ve işlem sonrası hastane içi bulgularının karşılaştırılması tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20: Ekokardiyografik ve laboratuvar parametrelerinin işlem öncesi ve işlem sonrası hastane içi bulgularının karşılaştırılması

	İşlem öncesi	İşlem sonrası	P
LVEF (%)	50.3±15.2	54±13.8	<0.001
Maksimal TAG (mmHg)	75.1±22.5	16.7±7.8	0,010
Ortalama TAG (mmHg)	45.3±15.1	8.3±4.3	0,017
AKA (cm ²)	0.59±0.14	1.88±0.36	<0.001
PAB (mmHg)	49.5±13.5	42.3±16.1	<0.001
WBC (x10 ³ /μL)	8.5±9.9	11.2±9.2	0.677
Nötrofil (%)	64.1±11.4	82.2±10	0,011
HGB (gr/dl)	10.9±1.5	9.8±1.2	<0.001
HCT (%)	33.3±4.8	29.7±4.5	<0.001
PLT (x10 ³ /μL)	219±87	189±88	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.09±0.38	1.11±0.42	<0.001
Kan albümin (g/dL)	3.57±0.4	3.04±0.3	<0.001

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, TAG: Transaortik gradient, AKA: Aort kapak alanı, PAB: Pik sistolik pulmoner arter basıncı, HGB: Hemogloblin, WBC: Lökosit, PLT: Platelet



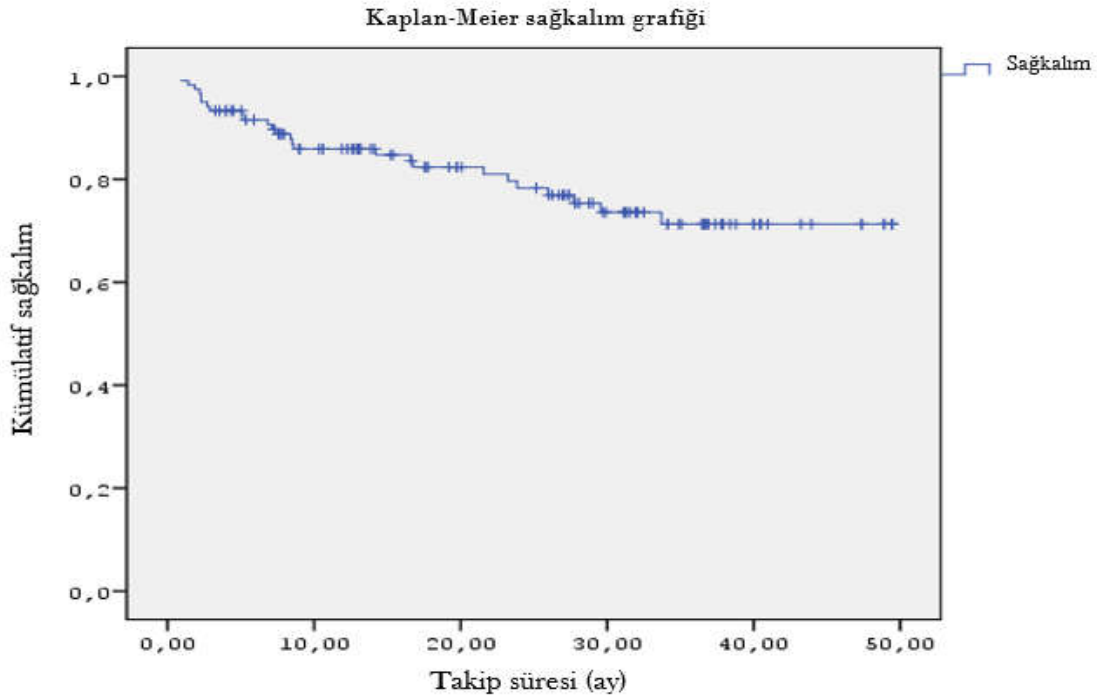
Şekil 12: MY'nin işlem sonrası değişimi

4.2.5. Taburculuk Sonrası Takipteki Bulgular

4.2.5.1 Ölüm ve İnme

Ortalama takip süremiz 23.2 (interquartile range: 8.5-34.5) ay ve takip süremizin ortanca değeri 23.2 (min:0.87 ay max:49,4 ay) ay idi. 1 hastaya ulaşılamadı. Takipte sağkalım bilgisine ulaşılan 120 hastadan tüm nedenlere bağlı olarak erken ve geç dönemde 26(%21.5) hastamızda ölüm gerçekleşti. Ölen hastaların yaş ortalaması 78.9 ± 9.2 ve ortanca değeri 80.5 (min:47, max:93) idi. Bu durum toplam hasta popülasyonunun yaş ortalaması ile benzerdi. Ölümün 10 tanesi pnömoni dışı sepsis, 5'i pnömoni, 3'ü böbrek yetmezliği zeminde gelişen problemler, 1'i travmaya bağlı hemorajik SVO, 2'si kanser ve 5 tanesi de kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ile ilişkiliydi. Kardiyovasküler nedenli ölüm oranı %4.2 (5 hasta) idi. Kaplan-Meier yaşam verilerine göre 3 aylık sağkalım %93.3, 6 aylık sağkalım %91.6, 1 yıllık sağkalım %85.9, 2 yıllık sağkalım %78.3 ve 3 yıllık sağkalım %71.3 idi (Şekil 13, tablo 21). 3. yılda sağkalım oranı kadınlarda erkeklere oranla anlamlı olarak daha yüksekti (%81.9'e karşın %51.6; $P=0.008$ log-rank) (Şekil 14). Yaşın mortalite üzerine etkisini araştırmak için hastalar gruplara ayrıldı. ≤ 75 , 76-85 ve >85 yaş şeklinde oluşturulan yaş gruplarının geç dönem sağkalımları benzerdi. ($P=0.993$ log-rank) (Şekil 15).

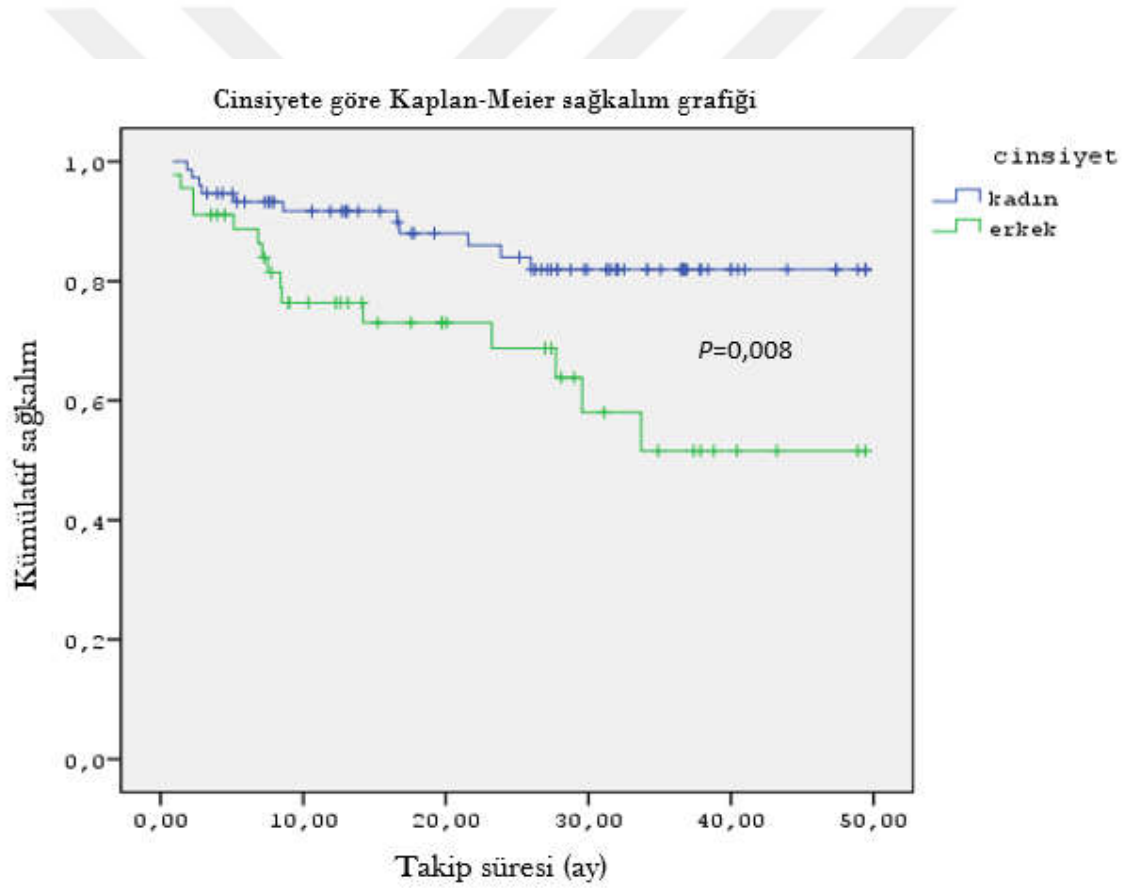
Taburculuk sonrası takipte 3 hastada iskemik inme meydana gelişti. Hastane içi inme gelişen 1 hasta ile birlikte toplamda 4(%3.3) hastada işlem sonrası iskemik inme gelişti. Spontan hemorajik SVO gelişen hastamız olmadı.



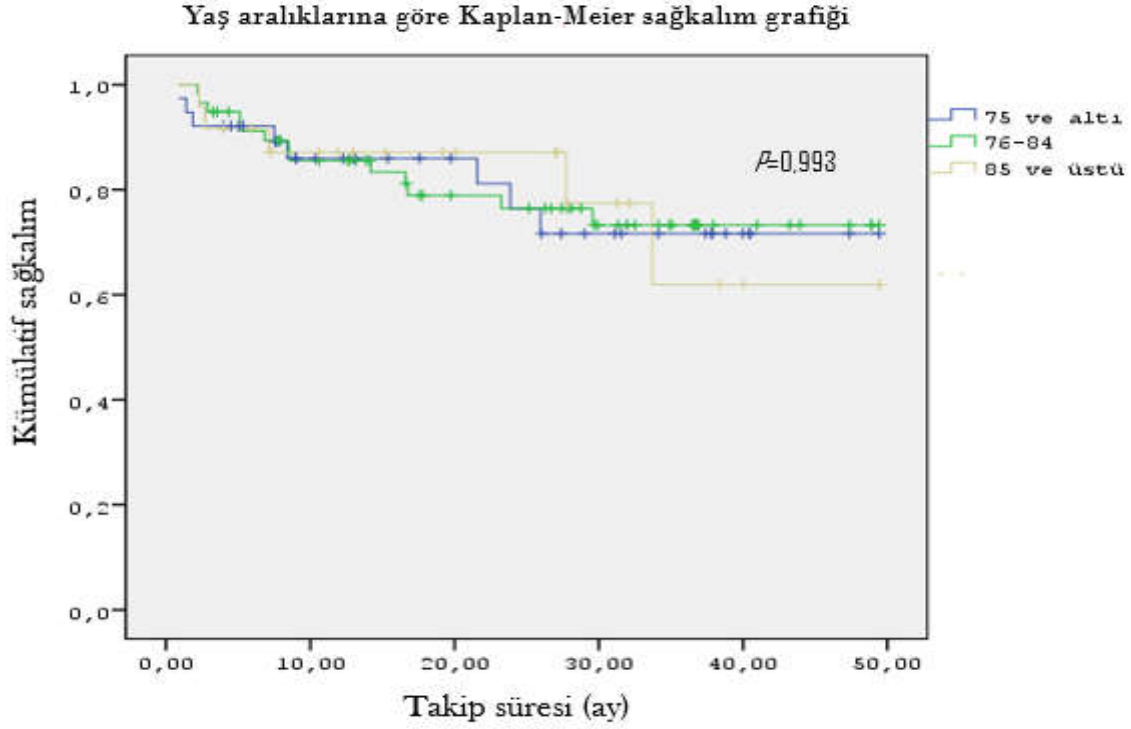
Şekil 13: TAVİ yapılan hastaların Kaplan-Meier yaşam eğrisi grafiği

Tablo 21: Takip sürelerine göre ölüm oranları

Takip süre (ay)	Ölüm oranları (%)	Kesiti alınan hasta sayısı N
3	6.7	112
6	8.4	103
12	14.1	89
24	21.7	58
36	28.7	31
48	28.7	6



Şekil 14: Cinsiyete göre Kaplan-Meier yaşam eğrileri grafiği



Şekil 15: Yaş gruplarının Kaplan Meier yaşam eğrileri grafiği

4.2.5.2. Kapaklarla İlgili Bulgular

Edwards SAPIEN XT 23 mm kapak implante edilen 1 hastada takiplerin 1. yılında kapakta dejenerasyon geliştiği görüldü. İşlem öncesi TAG'ler 69/49 mm Hg ve AKA: 0.66 cm² iken işlemden 1 gün sonraki transaortik gradienti 41/20 mm Hg idi. 1. yıl sonundaki kontrol ekokardiyografide TAG'lerin 58/30 mm Hg ve AKA'nın 0,88 cm² olduğu görüldü. Core Valve Medtronic kapak implante edilen bir hastaya işlemden sonraki 6. ayda ST yükselmeli miyokard enfarktüsü nedeniyle primer LAD-birinci diagonal arter bifurkasyona başarılı anjioplasti yapıldı.

4.3. Erken ve Geç Dönemde Mortalite Gelişen Hastaların Tamamına Ait Bulgular

4.3.1. Demografik ve Klinik Özelliklere Ait Bulgular

Erken ve geç dönem mortalite gelişen tüm hastalar ve izlemde mortalite gelişmeyen hastaların yaş ortalamaları benzerdi (sırayla 77.8 ve 78.1; $P=0.914$). Mortalite gelişen ve sağkalan hastalarının cerrahi risk skorları benzerdi; Log.EuroSCORE (29.8±10.2'e karşın 26.8±9.5; $P=0.081$), EuroSCORE-II (9.4±6'e karşın 7.6±4; $P=0.254$), STS (4.3±1.6'ya karşın 4.7±2.5; $P=0.952$). Mortalite gelişen hastaların işlem sonrası hastanede kalış süreleri daha yüksek idi (16±14.3 güne karşın 7.9±3.7 gün $P=0.003$). Mortalite gelişenlerde KOAH varlığı anlamlı olarak daha yüksekti (%46.2'ye karşın %22.3; $P=0.016$). Ancak; HT, DM geçirilmiş SVO, KAH hikayesi, geçirilmiş MI, AF mevcudiyeti, VKİ gibi diğer komorbid durumların

sağkalan ve mortalite gelişen hastalarda benzer olduğu görüldü. Kapak markasının ve periferik girişim şekli (cutdown ve perkütan)'nin mortaliteye etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla $P=0.188$ ve $P=0.652$). İşleme bağlı LBBB gelişmesi ve kalıcı PM implantasyonu sağkalan ve mortalite gelişen hastalarda benzerdi (sırasıyla $P=0.328$; Fisher'in kesinlik testi ve $P=0.562$)

4.3.2. Cinsiyet ve Ölüm

Mortalite gelişen hastaların 11'i kadın, 15'i erkek başka bir deyişle kadınların %14.7'sinde erkeklerin %33.3'ünde mortalite gelişti ($P=0.016$). Erkek popülasyonda yaş ortalamasının daha düşük olmasına rağmen mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görüldü (75.7 ± 9.7 'e karşın 79.4 ± 5.9 ; $P=0.009$). Erkeklerdeki yüksek mortaliteyi açıklayabilecek bulgulardan geçirilmiş MI oranı daha yüksek ve işlem öncesi ile işlem sonrası EF erkeklerde daha düşük idi. EuroSCORE-II ve Log.EuroSCORE'un her iki cinsiyette benzer idi. STS skoru erkeklerde daha düşük (3.9 ± 1.8 'e karşın 5 ± 2.5 ; $P=0.015$) olmasına rağmen erkeklerde mortalite oranı daha yüksek idi. Bilgiler tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22: Kadın ve erkek hastalar arasındaki anlamlı bulgular

	Kadın (N=75)	Erkek (N=46)	P
Mortalite (%)	14.7	33.3	0.016
Yaş	79.4±5.9	75.7±9.7	0.009
Geçirilmiş MI	5.3	21.7	0.006
STS	5±2.5	3.9±1.8	0.015
İşlem öncesi EF	52.3±14.5	45±14.1	0.004
İşlem sonrası EF	56.4±13.4	49.7±14.1	0.014
İşlem öncesi kreatinin	0.98±0.3	1.26±0,45	<0.001
İşlem sonrası kreatinin	1.0±0.3	1.28±0.5	0.001
İşlem öncesi BUN	23.4±8.9	29.5±12.5	0.006
İşlem sonrası BUN	23.4±8	28.5±10.9	0.010

MI: Miyokard infarktüsü, STS: Society of Thoracic Surgeons, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, BUN: Kan üre azotu

4.3.3. Laboratuvar ve Ekokardiyografik Verilere Ait Bulgular

Renal fonksiyon göstergelerinden BUN değerlerinin işlem öncesi ve sonrasında mortalite gelişen hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. İşlem sonrası kreatinin değerleri mortalite gelişenlerde daha yüksek idi ($P=0.029$). Kreatinindeki bu farkın işlem öncesinde görülmemesi işleme bağlı renal fonksiyondaki bozulmanın mortalite üzerine etkili olabileceğini gösterdi. Diğer bir deyişle kontrast nefropatisi gelişen (işlem sonrası 24-48. saat kreatin değerlerinde $> \%25$ artış olanlar kabul edildi) hastaların takipte anlamlı olarak daha fazla öldükleri görüldü ($\%41.4$ 'e karşın $\%15.6$ $P:0.003$). İşlem öncesi kan albumin düzeyinin mortalite gelişen hastalarda daha düşük olması ile malnutrisyonun erken ve geç dönem toplam mortalitede etkili olduğu görüldü (3.3 ± 0.3 e karşın 3.6 ± 0.4 sırasıyla $P < 0.001$). Diğer laboratuvar parametrelerinden HGB, HCT, WBC, PLT'in işlem öncesi ve işlem sonrası değerlerinin sağkalan hastalarla mortalite gelişenlerde benzer olduğu görüldü.

Ekokardiyografik parametrelerden işlem öncesi maksimal TAG mortalite gelişen hasalarda düşük idi (65.8 ± 16.2 'e karşın 76.5 ± 21.3 $P=0.028$). Diğer parametrelerden işlem öncesi ve sonrası PAB, AKA, AY ve MY sağkalan ve mortalite gelişen hastalarda istatistiksel olarak benzer idi. İşlem sonrası EF'nin anlamlılığa yakın olarak mortalite gelişen hastalarda daha düşük olduğu görüldü (48.3 ± 15.4 'e karşın 55 ± 13.4 ; $P=0.054$). Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ)'nin sağkalan ve mortalite gelişenlerde benzer olmasıyla mortaliteye belirgin etkisinin olmadığı da görüldü (sırasıyla 154.4 ± 34.3 ve 153.3 ± 33.1 ; $P=0.881$). Detaylar Tablo 23, 24 ve 25'de verilmiştir.

Tablo 23: Mortalite gelişen ve sağkalan hastaların demografik ve temel klinik özelliklerinin tek değişkenli (univariate) analizi

	Mortalite gelişen hastalar (n= 26)	Sağkalan hastalar (n=94)	<i>P</i>
Yaş	77.8	78.1	0.914
Cinsiyet E/K	15/11	30/64	0.016
HT (%)	57.7	68.1	0.323
DM (%)	30.8	23.4	0.443
VKİ (%)	26.3±3.4	26.4±3.9	0.905
Geçirilmiş SVO (%)*	7.7	7.4	1.000
KAH (%)	53.8	40.4	0.222
KOAH (%)	46.2	22.3	0.016
AF (%)	26.9	34	0.493
Geçirilmiş MI (%)*	15.4	10.6	0.500
Senkop (%)*	11.5	10.6	1.000
İşlem sonrası DKKY nedenli hastane yatışı (%)*	7.7	7.2	1.000
Femoral vasküler kapama (%)	19.2	23.4	0.652
İşlem sonrası ESR (%)	46.2	28.7	0.093
İşlem sonrası ESR (Ünite)	2.21±1.03	4.67±8.3	0.365
Periferik girişim yeri komplikasyonu (%)*	19.2	9.6	0.181
İşlem sonrası kalıcı PM implantasyonu (%)*	11.5	17.4	0.562
İşlem sonrası LBBB gelişmesi (%)*	19.2	11.8	0.328
Hastane yatış süresi (gün)	16±14.3	7.9±3.7	0.003
LojistikEuroScore	29.8±10.2	26.8±9.5	0.081
EuroScore 2	9.4±6	7.6±4	0.254
STS	4.3±1.6	4.7±2.5	0.952

*: Fisher'in kesinlik değeri kullanıldı.

VKİ: Vücut kitle indeksi, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KABG: Koroner arter by-pass greft, KAH: Koroner arter hastalığı, AF: Atrial fibrilasyon, MI: Miyokard infarktüsü, DKKY: Dekompanse kalp yetmezliği, ESR: Eritrosit süspansiyonu replasmanı, PM: Pace maker, LBBB: Sol dal bloğu, HBG: Hemoglobin, WBC: Lökosit, PLT: Platelet, BUN: Kan üre azotu, SVO: Serebrovasküler olay, STS: Society of Thoracic Surgeons

Tablo 24: Mortalite gelişen ve sağkalan hastaların işlem öncesi laboratuvar ve ekokardiyografi verilerinin tek değişkenli (Univariate) analizi

	Mortalite gelişen hastalar (n= 26)	Sağkalan hastalar (n=94)	P
HBG (gr/dl)	10.9±1.7	10.9±1.4	0.851
HCT (%)	33.1±4.9	33.3±4.8	0.774
WBC (x10 ³ /μL)	7.2±3.1	8.8±11	0.528
Nötrofil (%)	63.3±12	64.2±11.4	0.468
PLT (x10 ³ /μL)	205±62	225±92	0.420
BUN (mg/dl)	30.7±12.8	24.4±9.8	0.015
Kreatinin (mg/dl)	1.15±0.36	1.07±0.39	0.280
GFR (ml/dk)	58.8±21.3	58.8±18.2	0.690
Kan albümin düzeyi (g/dL)	3.3±0.3	3.6±0.4	<0.001
Sodyum (mmol/L)	134.8±5.6	136.6±3.5	0.178
Potasyum (mmol/L)	4.4±0.4	4.4±0.5	0.904
BNP (pg/mL)	1553.5±1429.2	1652.4±5588.8	0.915
Maksimal TAG (mmHg)	65.8±16.2	76.5±21.3	0.028
Ortalama TAG (mmHg)	40.9±12	46.4±14.5	0.097
AKA (cm ²)	0.59±0.14	0.56±0.14	0.617
LVEF (%)	48±15.1	49.6±14.8	0.475
PAB (mmHg)	47.2±15.8	48.9±13.8	0.628
SVKİ	153.3±33.1	154.4±34.3	0.881
Kalp hızı	76.8±7.2	76.3±11.4	0.589

HBG: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, WBC: Lökosit, PLT: Platelet, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, BNP: Brain natriüretik peptit, TAG: Transaortik gradient, AKA: Aort kapak alanı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, PAB: Pik sistolik pulmoner arter basıncı.

Tablo 25: Mortalite gelişen ve sağkalan hastaların işlem sonrası taburcu olmadan bakılan laboratuvar ve ekokardiyografi verilerinin tek değişkenli (univariate) analizi

	Mortalite gelişen hastalar (n=26)	Sağkalan hastalar (n=94)	<i>P</i>
HGB (gr/dl)	9.8±1.3	9.8±1.2	0.877
HCT (%)	33.1±4.9	29.8±4.2	0.770
WBC (x10 ³ /μL)	10.9±3	11.4±10.4	0.420
PLT (x10 ³ /μL)	168±61.8	196,4±94.3	0.117
BUN (mg/dl)	31.2±12.7	23.7±7.8	0.015
Kreatinin (mg/dl)	1.28±0.48	1.06±0.4	0.029
Kan albümin düzeyi (g/dL)	2.9±0.4	3.0±0.3	0.317
GFR (ml/dk)	51.8±20.5	60.2±20.5	0.112
Sodyum (mmol/L)	135.1±4	136.2±3.9	0.172
Potasyum (mmol/L)	4.3±0.5	4.2±0.48	0.328
Maksimal TAG (mmHg)	15.2±7.4	17.2±7.8	0.334
Ortalama TAG (mmHg)	7.9±4.4	8.4±4.3	0.601
LVEF (%)	48.3±15.4	55±13.4	0.054
Aortic regurjitasyon (%) *			1.000
< 2. derece	94.7	90.9	
≥2.derece	5.3	9.1	
Mitral regurjitasyon (%)			0.064
< 3. derece	52.6	74.4	
≥ 3. derece	47.4	25.6	
PAB (mmHg)	45.3±18.2	41.7±15.3	0.546
Kalp hızı	77.5±12.4	76.7±16.1	0.481
İşlem sonrası LBBB gelişen (%)*	19.2	11.8	0.328
Kalıcı PM (%)	11.5	17.4	0.562

*: Fisher'in kesinlik değeri kullanıldı.

HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, WBC: Lökosit, PLT: Platelet, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, TAG: Transaortik gradient, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PAB: Pik sistolik pulmoner arter basıncı, LBBB: Sol dal bloğu.

4.4. Geç Dönem Mortalite Gelişen Hastalara Ait Bulgular

Tablo 26: Tek değişkenli (univariate) analize göre geç dönemde mortalite gelişen ve sağkalan hastalar arasındaki anlamlı bulgular

	Mortalite gelişen hastalar (n= 24)	Sağkalan hastalar (n=94)	P
Cinsiyet E/K	14/10	30/64	0.017
KOAH (%)	34.4	15.1	0.021
Hastane yatış süresi (gün)	13.7±11.9	7.9±3.7	0.015
İşlem öncesi BUN (mg/dl)	30.8±13.3	24.4±9.8	0.029
İşlem sonrası BUN (mg/dl)	31.3±13	23.7±7.8	0.021
İşlem sonrası kreatin (mg/dl)	1.3±0.5	1.06±0.4	0.025
İşlem öncesi kan albumin düzeyi (g/dL)	3.3±0.3	3.6±0.4	0.001
İşlem öncesi maksimal TAG (mmHg)	65.5±15.1	76.5±21.3	0.025

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, BUN: Kan üre azotu, TAG: Transaortik gradient

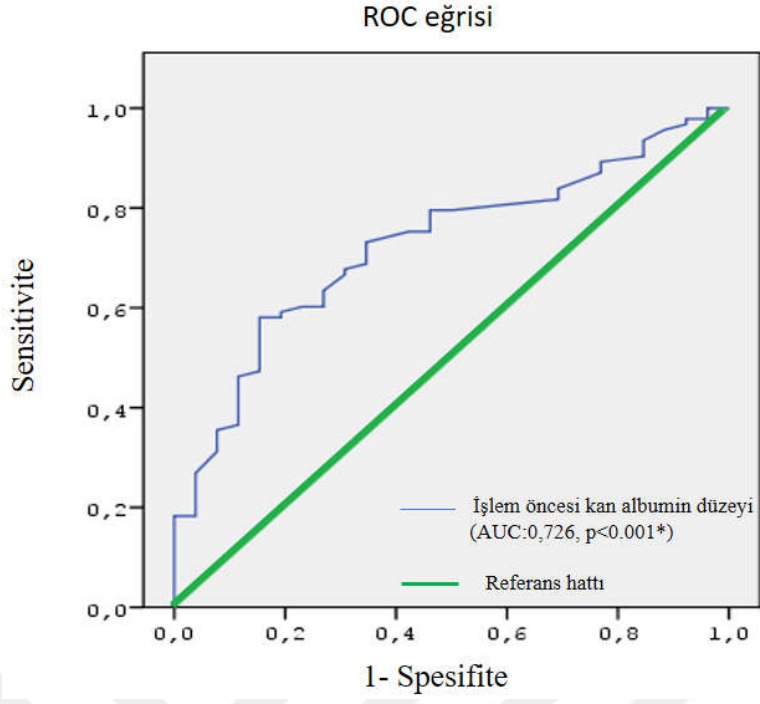
4.5. Binary Lojistik Regresyon Analizinde Geç Dönem Mortalite Etki Prediktörler

Binary lojistik regresyon analizine göre geç dönem mortalite üzerine etkili olabilecek değişkenler modele alındı (yaş, cinsiyet, STS, işlem öncesi EF, işlem sonrası ortalama TAG, vasküler komplikasyon, işlem sonu ≥ 2 . derece AY varlığı, işlem sonrası kreatin değeri, işlem öncesi kan albumin düzeyi). Analizin sonucunda erkek cinsiyetin mortaliteyi 5.6 kat artırdığı saptandı. Ayrıca işlem öncesi kan albumin düzeyindeki her bir birimlik düşüşün tüm nedenlere bağlı geç dönem mortaliteyi %11 artırdığı görüldü. Yapılan ROC eğrisi analizinde %73 sensitivite ve % 65 spesifite ile işlem öncesi kan albumin düzeyinin kestirim değeri (cut-off) 3.4 mg/dL olarak saptandı. STS'nin geç dönem mortalite üzerine etkili olmadığı görüldü.

Tablo 27: TAVI sonrası geç dönem mortalitenin bağımsız prediktörleri

	β	SE	Wald	OR (%95 CI)	P
Erkek cinsiyet	1.735	0.858	4.091	5.668 (1.055-30.446)	0.043
İşlem öncesi kan albumin düzeyi	-2.217	0.914	5.880	0.109 (0.018-0.654)	0.015

β = β coefficient; SE= standard error; OR= odds ratio; CI= confidence interval (Dahil edilen değişkenler: yaş, cinsiyet, STS, işlem öncesi EF, işlem sonrası ortalama TAG, vasküler komplikasyon, işlem sonu ≥ 2 . derece AY varlığı, işlem sonrası kreatin değeri, işlem öncesi kan albumin düzeyi)



Şekil: İşlem öncesi kan albumin düzeyi için ROC eğrisi
Albumin düzeyinin kestirim değeri 3.4 mg/dL (%73 sensitivite ve %65 spesifite)

5.TARTIŞMA

Ciddi AD olup herhangi bir sebeple cerrahi olarak inoperable kabul edilmiş hastalarda TAVİ iyi bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. TAVİ öncesi, 75 yaş üzeri hastaların %33'ü açık kalp cerrahisi için çok yüksek riskli idi ve bu yüksek riskli hasta grubu genellikle tedavisiz kalmaktaydı.⁽¹⁵⁾ Ancak 2002 yılında Cribier ve ark.'ları tarafından yapılan ilk implantasyon sonrası klinik çalışmalardaki etkinliğinin de gösterilmesiyle TAVİ yüksek riskli ve inoperable hastalarda yaygın kullanılmaya başlanan bir tedavi yöntemi haline geldi.⁽²²⁾ TAVİ işleminin yaygınlaşmasında ve FDA onayı alınıp ticari kullanımın artmasında büyük rol oynayan en önemli çalışmalardan biri PARTNER çalışmasıdır. Bu çalışmanın A kohortunda yüksek riskli hastalarda konvansiyonel cerrahi ile karşılaştırıldığında, TAVİ erken dönemde mortalite avantajı sağlamıştır. B kohortunda ise sadece medikal tedavi uygulanan hastaların 1. yıl sonunda yaklaşık yarısı ölmekteyken TAVİ yapılan hastalarda bu oran sadece %30'du.⁽¹⁰¹⁾ Bu veriler ışığında artık inoperabl veya cerrahi açıdan yüksek riskli kabul edilen hastalara daha az invaziv olan TAVİ prosedürü uygulanmaktadır. TAVİ öncesi cerrahi risk durumunu belirlemek için, birçok klinik parametre ve risk skorları kullanılmaktadır. Kabul görmüş skorlama yöntemleri (STS ve Log.EuroSCORE) ile hesaplanan riski yüksek olan ve/veya bu skorlamalardan bağımsız olarak kardiyak cerrahi uygulanacak hastanın porselen aort gibi cerrahi mortalite ve morbidite oranını tek başına arttıran risk faktörlerinin varlığı durumunda hasta cerrahi yüksek risk olarak kabul edilmekte ve kalp takımının onayı doğrultusunda TAVİ adayı olmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, klasik cerrahi risk skorlamalarının TAVİ yapılan hastalarda uzun dönem sağkalım üzerine öngördürücülüğünü araştırarak mortalite üzerine etkili olabilecek risk faktörlerini belirlemektir. Ek olarak, klasik cerrahi risk skorlamalarında olmayıp mortalite üzerine etkili olabilecek diğer bağımsız risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Hastalarımızın yaş ortalaması 78 ± 7.7 idi. Bu ortalama PARTNER kohort B, PARTNER 2, SAPHIEN 3, ADVANCE ve FRENCH 2 çalışmalarıyla benzerdi. Fakat kadın hasta popülasyonumuz erkek popülasyondan daha fazlaydı ki bu mevcut çalışmalardan farklıydı. Bu durum, ülkemizde yaşlı popülasyondaki kadın sayısının erkeklerden daha fazla olmasına bağlı olabilir (Türk İstatistik Kurumuna göre 80 yaş üstü kadın/erkek oranı 1.8'dir). Tüm hastalarımıza transfemoral yolla TAVİ yaptık ve işlem başarıımız %100 idi. 94 hastamıza cerrahi cutdown ve 27 hastamıza perkütan kapama cihazları (prostar kapama cihazı ve proglide kapama cihazı) ile işlem uyguladık. 30 hastaya Edward SAPIEN, 88 hastaya Core Valve Medtronic ve 3 hastaya da Direct Flow Medikal kapak implante edildi. Periprocedüral

ve 30 günde ölen hastamız olmadı. Ancak VARC-2 ye göre süreden bağımsız hastane içi mortalite 30 günlük mortalite kapsamına alındığında mortalite oranı %1.6 idi (2 hasta; yatışın 57. günü ve yatışın 37. günü). Ortalama takip süresi 22.4±14.2 ay ve bu süre içerisindeki mortalite oranı %21.7 (26 hasta) idi. Binary lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyet ve işlem öncesi kan albumin düzeyinin düşük olmasının TAVİ sonrası geç dönem mortalitenin bağımsız prediktörleri olduğu saptandı.

Yüksek cerrahi riski olan hastalar dünyada kabul gören üç tane cerrahi risk skorunun yanı sıra (Log.EuroSCORE, EuroSCORE-II ve STS), VARC-2’de belirtilen risklere göre belirlenmektedir. Bu skora sistemleri kardiyak cerrahi olacak hastaların 30 günlük ve hastane içi ölüm oranlarını tahmin etmek için oluşturulmuştur. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda, bu klinik risk skora sistemlerinden hiçbirinin TAVİ işlemi uygulanan hastalara ait yakın dönem mortaliteyi doğru tahmin etmediği gösterilmiştir.^(23,28,123,133,134) Bizim çalışmamızda da Log.EuroSCORE, EuroSCORE-II ve STS skorlarından hiçbirinin operatif ve hastane içi mortaliteyi doğru tahmin edemediği görüldü: gerçek mortaliteye en yakın öngördürücülük STS lehine idi ve her üç risk hesaplama yöntemi de kısa dönem mortaliteyi olduğundan yüksek (overestimate) tahmin ediyordu. Ancak bu klasik risk skorlarının cerrahi riski gösterdiği ve sadece hasta seçiminde önemli olduğu bilinmelidir. Aksine, hesaplanan riskin TAVİ yapılacak hastaların mortalite oranıymış gibi yanlış bir algıya düşülmemelidir. Çünkü, TAVİ işlemi uygulanan hastaların operasyonel ve hastane içi sağkalımlarını tahmin eden bir skora sistemi henüz mevcut değildir. 2013 yılında Köttinga J. ve ark.⁽²⁹⁾ tarafından Alman popülasyonu üzerinde yapılan ve ilk kez TAVİ hastalarının bulunduğu bir skora sistemi geliştirildi ancak; oran olarak hastaların sadece %5’i TAVİ yapılan hasta grubuydu. Çalışmada mortalite öngördürücüsü olabilecek 15 parametre üzerinden skora oluşturuldu. Klasik cerrahi risk skorları (STS, Log.EuroSCORE)’ndan farklı olarak sadece düşük VKİ ve sinüs ritminde olmamak mortalite öngördürücüsü olarak skorlamaya dahil edilmişti.

Yapılan çalışmalarda klasik cerrahi risk hesaplama yöntemlerinin operatif ve hastane içi mortaliteyi tahmin etmekte eksik kaldıklarından bahsedilmesine rağmen, uzun dönem mortalite tahmini açısından değerlendiren çok çalışma yoktur. Uzun dönem takiplere yönelik yapılan çalışmaların birinde, Hemmanna K. ve ark.⁽²⁸⁾’ları TAVİ sonrası hastaları 2 yıla kadar takip etmişler ve uzun dönem mortalite tahmini en iyi olan skora sisteminin STS olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda bu skora sistemlerine TAVİ yapılan hastalarda farklı bir kullanım alanı bulmaya çalıştık. Bunu yapmamızın çeşitli gerekçeleri vardır. Öncelikle,

teknolojinin ilerlemesi ve deneyimlerin artmasıyla birlikte işleme bağlı komplikasyon ve mortalite oranları giderek azalacak ve overestimate ettiği bilinen bu yöntemlerin yakın dönem mortalite tahmini gerçekçi olmaktan uzaklaşacaktır. Bununla birlikte TAVİ prosedürü için hasta seçiminde oldukça etkili olan bu cerrahi risk hesaplama yöntemleri kullanılmaya devam edilecektir. Bu nedenlerden dolayı mevcut skorlama sistemleri TAVİ hastalarının takibinde kendilerine farklı bir yer bulabilirler mi sorunun yanıtına katkıda bulunmak için çalışmada bu üç skorlama sistemini TAVİ yapılan hastaların geç dönem ölüm oranları ile karşılaştırdık ve her üç cerrahi risk skorunu daha önce pek incelenmeyen bir yönden, yani hangi risk skorunun kaçınıcı ay mortalite oranına denk geldiğini inceledik. STS skorunun mortalite riski tahmini TAVİ işlemi uygulanan hastaların takiplerindeki 3. ay mortalite oranı (yaklaşık %5)'na, EuroSCORE-II'ninki 6. ay mortalite oranı (%8.4)'na, Log.EuroSCORE'unun ise 30.ay mortalite oranı (%26.4)'na denk geldiği görüldü. Operasyonel ve hastane içi mortalitede EuroSCORE-II ve STS birbirine yakın ve daha gerçekçi bir tahmin gücüne sahip olmakla birlikte Log.EuroSCORE'un mortalite tahmini oldukça abartılı idi.

TAVİ yapılan hastaların yakın ve uzun dönemdeki mortalite oranları birçok geniş çaplı çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalarda, 30 günlük mortalite'nin daha çok işleme bağlı komplikasyon ve hastanın cerrahi riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. PARTNER B'nin TAVİ uygulanan hasta grubunda 30 günlük mortalite oranı % 5, PARTNER 2'de %3.9 ve yakın dönemde yayınlanan FRANCE-2⁽¹³⁷⁾,de bu oran %9,2 iken bizim popülasyonumuzda bu oran VARC2'ye göre %1.6 idi. Tüm nedenlere bağlı 1.yıl mortalite PARTNER B'nin TAVİ kolunda %30.7, PARTNER A'da %24.3 ve FRANCE-2'de %23.2 iken çalışmamızda bu oran %14.1 idi. Çalışmamızda saptadığımız daha düşük mortalite oranları, tüm vakaların aynı deneyimli operatör ve ekip tarafından yapılması, vakaların 2012-2016 arasında diğer bir deyişle teknolojik ilerlemelerin daha iyi olduğu ve yeni nesil kapakların da kullanımda olduğu dönemlerde yapılması ve bizim hasta grubumuzun risk skoru ortalamalarının daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda TAVİ uyguladığımız hastalar EuroSCORE 2 ve STS'ye göre cerrahi orta risk grubundaydı. Bu grupta yapılmış majör çalışmalardan PARTNER 2 çalışmasında 30 günlük mortalite %3.9, 1 yıllık mortalite oranı %12.3 idi. ADVANCE çalışmasında EuroSCORE \leq %10 olanlarda 30 günlük ve 1 yıllık mortaliteler sırayla %2.6 ve %11.1'di ve sonuçlar bizim bulgularla benzerdi. Orta risk grubundan hastaların alındığı güncel majör çalışmalardan biri yeni nesil kapak Edwards SAPIEN XT'nin kullanıldığı SAPIEN 3'dür. Bu çalışmada 30 günlük ve 1 yıllık mortalite oranları %1.1 ve %7.4 idi. Orta risk grubundaki en güncel majör çalışma ise yeni nesil CoreValve

kapak sisteminin kullanıldığı SURTAVİ'dir. Bu çalışmada tüm nedenlere bağlı 30 günlük ve 1 yıllık mortalite oranları ise sırasıyla %2.2 ve %6.7 idi⁽¹⁶⁶⁾. Her iki çalışmada da 30 günlük mortalite oranı çalışmamızla benzer olmasına karşın 1 yıllık mortalite oranı çalışmamıza göre oldukça düşük idi. Tamamiyle yeni nesil kapak ve teknolojinin kullanılması, işlem deneyiminin giderek artması ve hasta takiplerindeki deneyimin artması aradaki farkta bir etken olabilir. Tüm nedenlere bağlı 2. yıl mortalite oranı PARTNER A'nın TAVİ kolu'nda %33.9 ve FRANCE-2'de %32.9 iken bizim çalışmamızda bu oran %21.7 idi. Çalışmamızdaki Log.EuroSCORE ortalamasının FRANCE-2'dekine benzer olmasına rağmen 2. yıl sağkalım oranlarının oldukça düşük olduğu görüldü. FRANCE-2'de transapikal ve transkarotid girişim yerlerinin de kullanılması, merkez deneyimlerinin farklı olması ve bunların aksine çalışmamızda aynı ekip tarafından ve hastaların tamamına TAVİ'de en güvenilir yaklaşım olan femoral girişim şeklinin uygulanması aradaki farkı açıklayabilir. TAVİ uygulanan hastaların ileri yaş ve düşükün hastalar olmaları nedeniyle ölüm nedenleri farklılık göstermektedir. Çalışmamızda sadece kardiyovasküler nedenli ölümlerin oranı %4.2 idi. Bu oran PARTNER 1 (%14), ADVANCE (%5.4), SAPIEN 3 (%4.5) çalışmalarının 1. yıl, PARTNER 2'nin 2.yıl(%10.1) ve FRANCE-2'nin de 3. yıl(%21) takip oranlarından daha düşük idi.

TAVİ işlemi yapılan hastaların geç dönem mortaliteleri cerrahi tedaviye göre daha iyi olsa da, yüksek oranlara sahiptir. Cerrahiye gidemeyecek kadar yüksek riski olan hastalarda bu oranlar şaşırtıcı olmayabilir, ancak mortalite oranını azaltabilmek için prosedürel ve periprosedürel komplikasyonlara yönelik teknolojik çözümler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle yakın dönemde uygulanmaya başlanan yeni cihaz teknolojileri ve yöntemler geliştirilmiştir. Ancak yine de TAVİ yapılan hastaların mortaliteye etki edebilecek değiştirilebilir prosedürel ve periprosedürel nedenlere yönelik önlem alabilmek için mortaliteye etki edebilecek diğer olası faktörlerin de iyi bilinmesi gerekmektedir. Ortalama takip süremiz 23.2 (interquartile range: 8.5-34.5) ay ve takip süremizin ortanca değeri 23.2 (min:0.87 ay max:49.4 ay) ay idi. Ölen ve yaşayan hastalarda yaş, demografik özellikleri, Log.EuroSCORE, EuroSCORE-II ve STS skorları istatistiksel olarak birbirinden farklı değildi. Ancak uzun dönem takipte ölen hastalarda erkek cinsiyet sıklığı, KOAH varlığı, ve işlem sonrasında kreatin değerleri anlamlı olarak daha fazla iken, işlem öncesi kan albumin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Binary lojistik regresyon analizi yapıldığında ise erkek cinsiyet ve işlem öncesi düşük kan albumin düzeyinin geç dönem mortalitenin bağımsız prediktörü oldukları görüldü. Analize göre erkek cinsiyetin mortaliteyi

5.6 kat, işlem öncesi kan albumin düzeyindeki her bir birimlik düşüşün tüm nedenlere bağlı geç dönem mortaliteyi %11 artırdığı görüldü. ROC eğrisi analizinde %73 sensitivite ve % 65 spesifite ile işlem öncesi kan albumin düzeyinin kestirim değeri (cut-off) 3.4 mg/dL olarak saptandı.

Cerrahi risk skorlarında ileri yaş, mortalite için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda ortalama yaş ve yaş gruplarına göre ayrımlar yapıldığında >80 veya >85 yaşın mortalite ile bir ilgisi tespit edilemedi. Diğer geniş populasyonlu bazı TAVI çalışmalarında da yaşın geç dönem mortalite ile bir ilişkisi saptanamamıştır.^(30,31) Bu durum, cerrahi risk skorlarında yüksek risk faktörü olarak belirtilen ileri yaşın, aslında tek başına mortalite belirteci olarak kullanılamayacağını gösterir. Cerrahi risk skorlarında mortalite için kriter olarak kabul edilen bir diğer faktör ise kadın cinsiyettir. Ancak çalışmamızda bunun aksine, erkek cinsiyetin uzun dönem mortaliteyi öngördürmede bağımsız bir prediktör olduğu görüldü. Çalışmamıza benzer şekilde, FRANCE-2 ve Amerikan kayıt çalışmasında da erkek cinsiyetin geç dönem mortaliteyi öngördürmede bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^(30,31) Erkeklerde ileri yaşta iskemik kalp hastalıklarının daha yüksek oranda görülmesi ve buna bağlı sol ventrikül disfonksiyonun daha da belirgin olması bunu açıklayabilir. Çalışmamızda, erkek hastaların kadınlara göre daha fazla geçirilmiş MI hikayesinin olması ve EF'nin belirgin olarak düşük olması da bu bulguyu desteklemektedir. TAVI yapılan hastalarda cinsiyetin geç dönem mortalite üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için, benzer demografik özelliklere sahip olan ve eşit sayıda hastaların dahil edilerek uzun dönem takiplerin yapıldığı daha geniş populasyonlu ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Cerrahi risk skorlarında yüksek riskli olarak belirtilen durumlardan biri de KOAH varlığıdır. Yapılan çalışmalarda KOAH varlığının mortalite prediktörü olduğu gösterilmiştir^(24,25,29). Bizim çalışmamızda da geç dönem mortalitenin olduğu hastalardaki KOAH oranı, sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Çalışmamıza benzer şekilde, Amerikan TVT kayıt çalışmasında da KOAH varlığının geç dönem mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda, binary lojistik regresyon analizinde KOAH varlığı geç dönem mortaliteyi öngördürmede bağımsız bir prediktör olarak tespit edilemedi. Bunun nedeni, diğer büyük çalışmaların aksine çalışmamızdaki hasta sayısının görece daha az olması ile açıklanabilir.

İleri yaş hastalarda beslenme bozukluğu sık beklenen bir durumdur. Beslenme bozukluğunun klinik göstergelerinden biri vücut kitle indeksi (VKİ)'nin düşük olması yani

kaşeksidir. TAVİ uygulanan hastalarda kaşeksinin mortalite üzerindeki etkisi incelenmiş ve erken/geç dönem mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (23,30) Beslenme bozukluğunun bir diğer ve daha spesifik göstergesi ise kan albumin değerinin düşüklüğüdür. Aynı zamanda kırılğan (fajilite)'liğin da kriterlerinden biri olan düşük kan albumin düzeyinin mortalite öngördürücüsü olduğu bilinmektedir. (121) Çalışmamızda hem VKİ hem de kan albümin düzeylerinin sağkalım üzerine etkisi incelendi. Sağkalan hastalarla mortalite gelişen hastalardaki VKİ ve işlem sonrası kan albumin düzeyleri benzer olmasına rağmen, ölen hastalarda işlem öncesi kan albumin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Ek olarak, çok değişkenli analizde işlem öncesi düşük kan albumin düzeyi geç dönem mortalitenin bağımsız bir prediktörü olarak tespit edildi. Tüm bu bulgular, fajil hastalarla ilgili literatürdeki mevcut bilgileri desteklemektedir. Bu nedenle işlem öncesi düşük kan albumin düzeyine sahip olan hastaların mortalite riskinin daha yüksek olduğu bilinmelidir. Bu alandaki bilgilerin henüz yetersiz olması nedeniyle, ileri klinik çalışmalara gerek vardır.

Daha önce geçirilmiş kardiyak cerrahi varlığı, ikinci cerrahi operasyon için yüksek risk teşkil etmektedir. Bunun nedeni, torakstaki yoğun fibrotik yapışıklıklar nedeniyle kanama olasılığının fazla olması, işlevsel by-pass grefti ya da greftlerinin midtorakal hatta sternotomi sahasında bulunması ve işlemde zarar görebilme olasılığıdır. Çalışmamızda KABG öyküsünün erken veya geç dönem mortalite ile bir ilişkisi tespit edilmedi. Benzer şekilde diğer büyük çalışmalarda da KABG öyküsünün mortalite üzerinde bir etkisi gösterilememiştir. (30,31) TAVİ yapılan hastalarda geçirilmiş kardiyak cerrahi ile mortalite arasında ilişki saptanmamış olmasının nedeni, TAVİ yapılacak hastalarda toraksa herhangi bir cerrahi kesi gerekmemesinden ve buna bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmemesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, geçirilmiş kardiyak cerrahinin TAVİ'de mortalite ile ilişkili bulunmamış olması şaşırtıcı değildir. Bu durum TAVİ'nin tercih edilmesini destekler.

Yapılan çalışmalar implante edilen kapak tipinin mortalite üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. (28,30) Çalışmamız da implante edilen kapak çeşidinin sağkalıma etkisini birebir karşılaştırmış olması bakımından önemlidir. Yapılan karşılaştırmada, önceki çalışmalara benzer olarak kapak tipinin mortalite üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu yönü ile çalışmamız, FRANCE 2 kayıt çalışması ile benzerlik göstermektedir ve bu alandaki bilgilere önemli katkılar sağlamaktadır. Kapak implantasyonu sonrası hastanede kalış süresi ise mortalite ile yakın ilişki gösterebilir. Çünkü hastanede kalış süresinin uzamasının işlem sonrası toparlanma evresinin gecikmesi, hastanın daha düşkün olması, işleme bağlı komplikasyon gelişmesi ya da sekonder bir patolojinin

araya girmesiyle ilişkili olabilir. Çalışmamızda mortalite gelişen hastalarda işlem sonrası hastanede kalış süresi anlamlı olarak daha fazla idi. Haensig M. ve ark.⁽²³⁾ ise işlem öncesi hastane yatış süresinin uzun olmasının TAVİ yapılan hastalarda mortalitenin prediktörü olduğunu tespit etmişlerdir. İşlem sonrası hastanede yatış süresinin uzamasının temel nedeni gelişen komplikasyon ve/veya araya giren enfeksiyonlara bağlı olduğundan, bu hastaların mortalitesinin yüksek olması zaten beklenen bir durumdur.

TAVİ ilişkili birçok komplikasyon bildirilmiştir. Bunlar; inme, aort diseksiyonu, ventrikül rüptürü, perikardiyal tamponad, vasküler komplikasyonlar, dal blokları, kalıcı PM gerekliliği gibi komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların bir kısmı erken dönem bir kısmı geç dönem mortalitede bağımsız risk faktörleridir. En yaygın görülen komplikasyonlardan biri vasküler komplikasyonlardır. Vasküler komplikasyonlara periferik vasküler kapama cihazının kullanımındaki deneyim eksikliği, girişim yapılan damarın kalsifikasyon yükünün fazla olması ve işlem sonrası giriş yolu olarak kullanılan damara yönelik kontrol anjiografinin yapılmaması neden olabilir.^(115,135,136) Ancak yakın zamanda daha düşük profilli yeni TAVİ sistemlerinin geliştirilmesi, operatörün deneyiminin artması ve işlem öncesi çok kesitli BT ile periferik damar durumunun ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ile vasküler komplikasyonların sıklığında azalma olmuştur. Bizim merkezimizde tüm hastalara transfemoral yolla işlem yapıldı. 94 hastaya cutdown yöntemiyle 27 hastaya da perkütan femoral kapama cihazlarıyla işlem yapıldı. Majör periferik komplikasyon oranları PARTNER çalışmasında %16, FRANCE-2'nin transfemoral yaklaşım kolunda %5.5, bizim popülasyonumuzda ise bu oran %11.6 idi.^(101,115) Çalışmamızda perkütan girişim (Perclose ProGlide ve Prostar XL perkütan kapama cihazları) ile cerrahi cutdown arasında majör vasküler komplikasyonlarda anlamlı fark saptanmadı. Aynı zamanda univariate ve binary lojistik regresyon analizinde vasküler komplikasyonun mortaliteye etkisinin olmadığı da görüldü.

TAVİ işleminde sık görülen önemli komplikasyonlardan bir diğeri yüksek dereceli ileti blokları ve buna bağlı gelişen kalıcı PM gereksinimidir. Yapılan çalışmalarda ileti anormallikleri ve kalıcı AV tam blok sıklığının CoreValve kapaklarda, Edwards sapien kapak uygulamalarına göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun temel nedeni ise CoreValve kapağın ventriküler septuma doğru daha fazla uzanması ve septal ileti yollarına daha fazla bası yapması ile açıklanmıştır. Bununla beraber nitinolden yapılmış olan bu kapağın anulusa gelen kısmının radyal gücü fazla olduğu için, membranöz septumun altında seyreden sol dal ileti demetine bası yapması çok yüksek bir olasılıktır.⁽⁸³⁾ Çalışmamızda kalıcı PM oranı %15.7 idi ve Medtronic CoreValve implante edilenlerdeki kalıcı PM oranı (%17) ile

Edward SAPIEN implante edilen hastalardaki kalıcı PM oranı (%13.3) arasında anlamlı bir farklılık mevcut değildi ($p>0.05$). Bu durum, literatürdeki çalışmaların aksine çalışmamızda CoreValve kapak ile elde edilen PM oranlarının daha düşük olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda CoreValve ile elde ettiğimiz daha düşük kalıcı PM oranları, kliniğimizde CoreValve kapağın yüksek implantasyon tekniği ile implante edilmesinden kaynaklanmaktadır. Çünkü yapılan çalışmalarda Medtronic CoreValve kapağın implantasyon derinliğinin 6 mm'den daha fazla olması ile kalıcı PM sıklığı arasında yakın bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Bu tekniğe ait olumlu sonuçların ardından tüm dünyada yüksek implantasyona olan ilgi artmıştır. Ancak yeni gelişen dal bloklarının ve/veya kalıcı PM gereksiniminin mortalite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı da bilinmelidir. (31,100,104,105,114,137,138) Literatür ile uyumlu olacak şekilde, biz de bu çalışmada yeni gelişen LBBB ve/veya kalıcı PM gereksiniminin mortalite ile herhangi bir ilişkisinin olmadığını tespit ettik.

TAVİ'nin kötü sonuçlara neden olan diğer bir ana komplikasyonu ise inmedir. İşlem sırasında ve geç dönemde meydana gelebilir. Kapak yerleştirilirken kalsifik plakların kopması ya da daha önceden kapak etrafında oluşmuş olan trombüslerin mekanik etki nedeniyle stabilizasyonun bozulması erken dönem inme nedenleri arasında gösterilmektedir. Mekanik travma sonrasında aort kökünde endotel hasarı nedeniyle doku faktörleri salınmakta ve trombojenik aktivite bu bölgede artmaktadır. Antitrombotik tedaviye kompliyansın iyi olmaması, kısa dönem kullanılması ya da tedaviye uyum iyi olsa bile uzun dönemde bu trombotik aktivitenin devam etmesi ile iskemik inme insidansının geç dönemde de yüksek olmasına neden olmaktadır. İşleme bağlı inme sadece 1 (%0.8) vakamızda görüldü. PARTNER 2'de bu oran %5.5, SAPIEN 3'de %2.2, ADVANCE çalışmasında %3.3 idi. Geç dönem inme oranları ise majör çalışmalarda %4.1 ile %11.2 arasında değişmekteyken bizim çalışmamızda bu oran sadece %3.3 idi. (31,100,104,105,114,115) İşleme bağlı erken dönem inme oranının düşük olması, uzun dönemde antiagregan ve antikoagülan tedavilerin yeterli dozdan verilmesi ve takibinin iyi yapılması literatürden daha düşük inme oranımızı açıklayabilir. Ancak hasta sayımızın az olması ve majör çalışmaların aksine hasta popülasyonumuzun rutin detaylı nörolojik muayeneye tabi olmamasına bağlı minör inmelerin gizlenmiş olması ihtimali göz önüne alındığında mevcut oran gerçek sonuçların yansıtılması açısından yanıltıcı olabilir.

TAVİ hemodinamik parametrelerde belirgin bir iyileşme sağlamasına karşın, paravalvüler AY sık görülen bir komplikasyondur. Literatürde TAVİ sonrası anlamlı paravalvüler AY oranları %7-30 arasında değişmektedir. TAVİ'ye başlanıldığı erken

dönemlerde bu komplikasyon gözardı edilebilmekteydi. Ancak yapılan çalışmalarda bu komplikasyonun kötü sonuçları ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu tespit edildikten sonra masum bir komplikasyon olmadığı görüldü ve yeni jenerasyon perkütan aort kapaklarında AY'yi azaltan teknolojiye verilen önem artırıldı.^(30,100,104,105,114) Çalışmamızda paravalvüler AY oranlarının az olmasının nedeni; kliniğimizde işlem öncesi hastalara hangi kapağın ve hangi kapak çapının implante edileceğine karar vermeden önce, TTE, TEE, aort anjiyografisi ve/veya BT ile ayrıntılı klinik değerlendirme yapılmış olması ve ardından annulus uygunluğu (eliptik veya çembersel) ve kalsifikasyon derecesine göre hangi kapağın implante edileceğine tecrübeli bir kalp takımı tarafından karar verilmesine bağlanabilir. Yüksek implantasyon tekniğinin kullanılması da düşük AY oranında diğer bir etken olabilir. Hasta popülasyonumuzda ≥ 2 . derece AY'nin mortaliteye etkisi görülmedi. Bunu durum, çalışmamızdaki hasta sayımızın az olması ve işlem sonrası ≥ 2 . derece AY oranının düşük (%6.6) olması ile açıklanabilir.

Ekokardiyografik parametreler açısından bakıldığında, çalışmamızda TAVİ sonrası olumlu hemodinamik etkiler işlem sonrası kısa dönemde hemen meydana geldi. EF, maksimum ve ortalama TAG, AKA ve PAB işlem sonrası taburcu olmadan yapılan kontrol ekokardiyografide anlamlı olarak düzelmişti. İşlem sonrası taburcu edilmeden yapılan kontrol ekokardiyografide EF'de işlem öncesine göre belirgin artış olan hastaların sağkalımının daha iyi olduğu görüldü. Bu çalışma TAVİ sonrası yakın dönemde dahi EF'nin anlamlı olarak düzelebildiğini ve işlem sonrası EF yanıtı iyi olan hastaların sağkalımlarının daha iyi olduğunu gösterdi.

Ciddi AD olan hastalara klinik olarak anlamlı derecede mitral yetersizliğinin eşlik etmesi nadir değildir. Mitral kapakta primer olarak ciddi bir patoloji olmasa da bu hasta grubunda ciddi AD gelişmesi sonrasında ileri derecede mitral yetersizliği görülebilmektedir. Bu durum çoğunlukla ileri derecede artmış sol ventrikül basınç yüküne ve/veya uzun süren ventriküler basınç sonrası ileri evrede sol ventriküler genişlemeyle birlikte mitral annulusun genişlemesine ikincil olarak görülebilmektedir. Bu bilgiler ışığında bazı çalışmalarda da görüldüğü üzere AD düzeltilirse MY'lerde anlamlı düzelme görülebilir.^(139,140) Çalışmamızda işlem öncesi ≥ 3 . derece MY'lerin işlem sonrası erken dönemde anlamlı olarak gerilediği görüldü.

TAVİ işlemi uygulanan hastaların ileri derecede kırılmalı ve yaşlı hasta grubu olması nedeniyle işlem sonrası kontrast nefropati gelişme riski yüksektir. İşlemden bağımsız olarak kontrast nefropatisi gelişen hastalarda mortalite riskinin yüksek olduğu çalışmalarda

görülmüştür.^(141,142,143,144) Bizim çalışmamızda da, işlem sonrası 48-72 saat içerisinde bazal kreatin değerlerinde >%25 artış olan hastalarda tek değişkenli (univariate) analize göre geç dönemde daha fazla mortalite geliştiği görüldü. Benzer şekilde ADVANCE çalışmasında da işlem sonrası anlamlı kreatinin artışı geç dönem mortalite ile ilişkiliydi.⁽¹⁰⁰⁾ Binary lojistik regresyon analizinde bu farklılık görülmedi. Bu bulgunun nedeni, çalışmamızdaki hasta sayısının diğer büyük çalışmalardakine kıyasla, daha az olması ile açıklanabilir.



6.ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI

Kadın erkek sayısı benzer değildi. Hastaların tamamına femoral yolla işlem yapılmış olmasına rağmen girişim şekilleri heterojen idi. Bazı hastalar genel anestezi altında bazıları ise sadece sedasyonla entübe edilmeden işleme alındı ve bu hastaların ayrımı yapılmadan mortalite bakıldı. Çalışmaya alınan hastalara işlemin yapıldığı dönemin kapak teknolojisinin gelişme dönemine denk gelmesi nedeniyle farklı nesillerden ve farklı markalardan kapakların kullanılması sonucu heterojenitenin artması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.



7.SONUÇ

İnsan üzerinde TAVİ prosedürünün ilk uygulandığı 2002 yılından bu yana bu alanda birçok teknolojik gelişme yaşandı. İşlem başarısı deneyimlerle birlikte giderek arttı. Bunun bir sonucu olarak işlem mortalitesi de azalmaya başladı. İlk zamanlarda bu hastaların operasyonel ve hastane içi mortalitelerinde mevcut klasik cerrahi risk hesaplamalarının uygun olabileceği düşünülse de yakın dönemde ve bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere bu skorlamaların TAVİ yapılacak hastalarda hastane içi erken dönem mortalite riskini olduğundan fazla göstermektedir. Cerrahi riskin öngördürücülüğü olan bu üç skorlamanın uzun dönem takipte kullanılabilirliği önem kazanmaya başladı. Çalışmamızda TAVİ işlemi uygulanan hastalarda STS skorunun 3 aylık mortaliteyi, EuroSCORE2'nin 6 aylık mortaliteyi ve Log.EuroSCORE'un da 3 yıllık mortaliteyi daha iyi öngördükleri görüldü. Daha geniş prospektif serilerde yapılacak çalışmalarla bu skorlamaların kullanım alanı ve yararlılığı TAVİ'de hasta seçiminin ötesine geçecektir.

Erkek cinsiyet, KOAH varlığı, işlem öncesi kan albumin düzeyinin düşük olması, işleme bağlı kontrast nefropatisi gelişmesi ve işlem sonrası hastanede kalış süresinin uzun olmasının mortalite ile ilişkili olduğu çalışmamızda saptandı. Binary lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyet, ve işlem öncesi kan albümin düzeyinin düşük olması TAVİ sonrası geç dönem mortalitenin bağımsız prediktörleri olduğu görüldü. Erkeklerde mortalitenin yüksek olmasının muhtemel sebepleri; koroner arter hastalığı oranının yüksek ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olmasıdır. TAVİ yapılacak hastalarda düşük kan albumin düzeyinin geç dönem mortalitenin bağımsız prediktörü olması bu hasta grubunda malnutrisyonun ve kırılğanlığın dikkat edilmesi gereken bir parametre olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda belirlenen bağımsız prediktörlere ek olarak randomize prospektif kontrollü çalışmalarla yeni prediktörlerin incelenip TAVİ'ye özgü morbidite ve mortaliteyi öngören bir skorlama sistemi geliştirilmesi gerekmektedir. Çalışmamız bu açıdan Türkiye'de yapılan ilk çalışmadır ve bu konuda öncü çalışmalardan olacağına inanıyoruz.

8.KAYNAKLAR

1. Aronow WS. Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiology in Review* 2007;15: 217–225.
2. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of mitral annular calcium and of aortic cuspal calcium with coronary artery disease in older patients. *Am J Cardiol* 1999;84:1084 –1085.
3. Waller BF, Roberts WC. Cardiovascular disease in the very elderly. An analysis of 40 necropsy patients aged 90 years or over. *Am J Cardiol* 1983;51:403– 421.
4. Mohler E.R. Are atherosclerotic processes involved in aortic-valve calcification?.*Lancet* 2000 356 : 524-525.
5. 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.
6. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
7. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, Carlson CJ, Quash JA, Bode RS Jr. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *Am Heart J* 1979;98:689-700.
8. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R. Progression of valvular aortic stenosis: a long-term retrospective study. *Eur Heart J* 1991;12:10-4.
9. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Lüscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis: role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993;103:1715-9.
10. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1988 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118(15):e523-e661.
11. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;66:1105-10.

12. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis: reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990;82:124-39.
13. 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.
14. 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.
15. Lung 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.
16. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:180-7.
17. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, et al. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2010 July 2.
18. 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.
19. 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
20. 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.
21. 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. 48

22. 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.
23. Haensig M, Holzhey DM, Borger MA, Gerhard Schulerb, Shi W, Subramanian S, Rastan AJ, and Wilhelm Mohr FW. Is the new EuroSCORE II a better predictor for transapical aortic valve implantation? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 44 (2013) 302–308.
24. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Papworth Hospital, Cambridge CB3 8RE, UK Received 21 September 1998; accepted 29 March 1999 *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 16 (1999) 9±13.
25. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 25 (2004) 695–700.
26. Collart F, Feier H, Kerbaul F, Mouly-Bandini A, Riberi A, Mesana GT, Metras D. Valvular surgery in octogenarians: operative risks factors, evaluation of Euroscore and long term results. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 27 (2005) 276–280.
27. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand S-L.T, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2— Isolated Valve Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* Volume 88, Issue 1, Supplement, July 2009, Pages S23–S42 .
28. Hemmanna K, Sirotinab M, De Rosaa S, Ehrlich JR, Foxa H, Weberb J, Moritzc A, Zeihera AM, Hofmannb I, Schächingerd V, Doss M, Sievertb H, Fichtlscherera S. And Lehmann R. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas Access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 17 (2013) 359–364. Advance Access publication 3 May 2013.
29. Köttinga J, Schillerb W, Beckmannc A, Schäferd E, Döblere K, Hammf C, Veitd C. and Welzb A. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 43 (2013) 971–977.

30. Gilard M, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, et al. Late outcomes of transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients the FRANCE-2 registry. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 68, no. 15, 2016.
31. Holmes Jr DR, Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, Edwards FH, Carroll J, Shahian D, Grover F, Tuzcu EM, Peterson ED, Brindis RG, Mack MJ. Clinical Outcomes at 1 Year Following Transcatheter Aortic Valve Replacement for the STS/ACC TVT Registry. *JAMA*. 2015;313(10):1019-1028.
32. Edwards WD. *Anatomy of the Cardiovascular System: Clinical Medicine, Vol 6*. Philadelphia: Harper & Raw ; 1984:1-24
33. 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.
34. Stewart W. Intraoperative echocardiography. In: Topol EJ, ed. *Textbook of ,Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-raven; 1998:1497-1525
35. Seward J. Transesophageal echocardiographic anatomy. In: Freeman W, Seward J, Khandheria B, Tajik AJ, eds. *Transesophageal Echocardiography*. Boston: Little, Brown; 1994:55-101.
36. 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.
37. 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.
38. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142–147.
39. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83:721–725.
40. Nistri S, Basso C, Marzari C, et al. Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *Am J Cardiol* 2005;96:718-21.
41. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987; 31:91-98

42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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
46. 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.
47. 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.
48. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswani V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis* 1984; 37:407-415
49. 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
50. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: A complication of chronic uraemia. *Nephron* 1987; 47:119-122
51. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-617.
52. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290-3295.
53. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, et al. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001;86:381-386.
54. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005;26:1309-1313.

55. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:289–295.
56. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997; 29:630–634.
57. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, et al. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005; 112(Suppl. D):I-377–I-382.
58. A.Mark Richards , Hamid Ikram , M.Gary Nicholls , et al. Richards. Syncope In Aortic Valvular Stenosis. *The Lancet*, Volume 324, Issue 8412, Pages 1113 - 1116, 17 November 1984.
59. Sever M, Ribarič S, Kordaš M. Simulation of exercise-induced syncope in a heart model with severe aortic valve stenosis. *Comput Math Methods Med.* 2012;2012:138401.
60. Murakami T, Hess O, Gage J, et al. Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1986; 73:1162-1174.
61. Fifer MA, Borow KM, Colan SD, et al. Early diastolic left ventricular in children and adults with aortic stenosis. *J Am Cardiol* 1985; 5:1147-1154.
62. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 747-56.
63. Otto CM. Valvular stenosis: diagnosis, quantitation, and clinical approach. In: Otto CM (ed): *Textbook of Clinical Echocardiography*. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 229.
64. 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.
65. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Ch. 9 Valvular Heart Disease. In: *The Echo Manuel*. Hongkong: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. pp 104.
66. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal* (2012) 33, 2451–2496 doi:10.1093/eurheartj/ehs109.

67. Filippi CR, Willett DL, Brickner ME, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995;75:191–194.
68. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008;29:1043–1048.
69. Pibarot P, Dumesnil JG. Aortic stenosis: look globally, think globally. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Apr;2(4):400-3.
70. 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.
71. 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.
72. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1993; 87(suppl IV):73-76.
73. 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
74. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 18:255-264.
75. 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):
76. Goodkin GM, Tunick PA, Kronzon I. Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) in the Evaluation of Fixed Membranous Subaortic Stenosis. *Echocardiography*. 2002;(2):157.
77. Karpuz H, Jeanrenaud X, Özsahin M, Goy JJ. New mathematical models to estimate aortic valve area by echocardiography. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi* 2000;28(3):180.
78. 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.

79. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebø A, Pedersen TR, Skjærpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann F-J, Gohlke-Baerwolf C. Outcome of patients with low-gradient 'severe' aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887-895.
84. Tribouilloy C, Le'vy F, Rusinaru D, Gue'ret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Que're' JP, Monin JL. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1865-1873.
85. Monin JL, Que're' JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Tribouilloy C, Gue'ret P. Low-gradient aortic stenosis, operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-324.
86. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic

stenosis clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262-2270.

87. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-617.
88. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151-156.
89. Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, Choo SJ, Park SW, Song JK, Lee JW, Park PW. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:1502-1509.
90. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, Coe MP, Kopf GS, Elefteriades JA. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169-177
91. 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.
92. Feldman T, Glagov S, Carroll JD. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: bone formation in aortic valve leaflets. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;29:1-7.
93. 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.
94. Schwammenthal E, Vered Z, Moshkowitz Y, et al. Dobutamine echocardiography in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: predicting outcome as a function of management strategy. *Chest*. 2001 Jun;119(6):1766-77.
95. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Percutaneous implantation of a valve in the descending aorta in lambs. *Eur Heart J* 2002;23:1045-9.
96. 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.

97. 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
98. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:69-76.
99. Laborde JC. CoreValve revalving experience. In: ACC 2009, 58th Annual Scientific Session; March 28-31, 2009, Orlando, USA.
100. Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, Daniel Blackman D, Schafer U, Müller R, Sievert H, Søndergaard L, Klugmann S, Hoffmann R, Tchétché D, Colombo A, Legrand VM, Bedogni F, lePrince, Schuler G, Mazzitelli D, Eftychiou C, Frerker C, Boekstegers P, Windecker S, Mohr F-M, Woitek F, Lange R, Bauernschmitt R, and Brecker S, For the ADVANCE study Investigators. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *European Heart Journal Advance Access published March 28, 2014.*
101. 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.
102. Makkar RR, Fontana GP, Jiliahawi H; Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis *N Engl J Med.* 2012 May 3;366(18):1696-704
103. 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.
104. Michael J 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, for the 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; 385: 2477–84.

105. Michael J Mack MJ, 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 VY, Williams MR, Kereiakes D, Alan 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, and Webb JG, for the PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. This article was published on April 2, 2016. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
106. Low RI, Bolling SF, Yeo KK, Ebner A. Direct flow medical percutaneous aortic valve: proof of concept. *EuroIntervention* 2008;4:256-61.
107. 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.
108. Bailey SR. Nanotechnology in prosthetic heart valves. In: *EuroPCR 2005*; May 24-27, 2005; Paris, France.
109. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, et al. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2011; 150: 142-145.
110. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123:299–308.
111. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G, et al. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1275– 86.
112. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, et al. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1287–94.
113. Rubin JM, Avanzas P, del Valle R et al (2011) Atrioventricular conduction disturbance characterization in transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *Circ Cardiovasc Interv* 4:280–286.

114. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larocheilière R; Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve JACC Cardiovasc Interv. 2013 Mar;6(3):293-300
115. Gilard m, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K. Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients. For the FRANCE 2 Investigators. N Engl J Med 2012;366:1705-15.
116. Tchetché D, Dumonteil N, Sauguet A, et al. Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using both Edwards Sapien and Medtronic CoreValve bioprostheses in a mixed population. EuroIntervention 2010;5:659-65.
117. Koifman E, Segev A, Fefer P, Barbash I, Sabbag A, Medvedovsky D, Spiegelstein D, Hamdan A, Hay I, Raanani E, Goldenberg I, Guetta V. Comparison of acute kidney injury classifications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Predictors and long-term outcomes. Catheter Cardiovasc Interv. 2016 Feb 15;87(3):523-31. doi: 10.1002/ccd.26138. Epub 2015 Aug 13.
118. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Deutsch MA, Krane M, Mazzitelli D, Lange R, Piazza N. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and impact on mortality. Arch Cardiovasc Dis. 2014 Feb;107(2):133-9. doi: 10.1016/j.acvd.2014.01.002. Epub 2014 Feb 17.
119. Ranucci M, Guarracino F, Castelveccchio S, Baldassarri R, Covelto RD, Landoni G, for the ACEF Score Research Group. Surgical and transcatheter aortic valve procedures. The limits of riskscores. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 11 (2010) 138–141.
120. Hickey GL, Grant SW, Murphy GJ, Bhabra M, Pagano D, McAllister K, Buchan I and Bridgewater B. Dynamic trends in cardiac surgery: why the logistic EuroSCORE is no longer suitable for contemporary cardiac surgery and implications for future risk models. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 43 (2013) 1146–1152 doi:10.1093/ejcts/ezs584 Advance Access publication 14 November 2012.
121. Kappetein AP, Head SJ, Ge'ne'reux P, Piazza N, M. van Mieghem N, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es G-A, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodé's-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, and Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for

- transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *European Heart Journal* (2012) 33, 2403–2418.
122. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Noiseux N, Perrault LP, Morin J-F, Langlois Y, Ohayon SM, Monette J, Boivin J-F, Shahian DM, Bergman H. Addition of Frailty and Disability to Cardiac Surgery Risk Scores Identifies Elderly Patients at High Risk of Mortality or Major Morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:222-228.
123. Ranucci M, Guarracino F, Castelvechio S, Baldassarri R, Covello RD, Landoni G, for the ACEF Score Research Group. Surgical and transcatheter aortic valve procedures. The limits of risk scores. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 11 (2010) 138–141.
124. Sündermann S, Dademasch A, Praetorius J, Kempfert J, Dewey T, Falk V, Mohr F-W, Walther T. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 39 (2011) 33—37.
125. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiender J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie A. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146—56.
126. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. For The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography, Recommendations regarding quantitation in Mmode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
127. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63

128. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986 Feb 15;57(6):450-8.
129. Shiller NB. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function and mass. *Circulation* 1991; 84(suppl I) 1280-87.
130. Schultz CJ, Moelker A, Piazza N, et al. Three-dimensional evaluation of the aortic annulus using multislice computer tomography: are manufacturer's guidelines for sizing for percutaneous aortic valve replacement helpful? *Eur Heart J* 2010;31:849—56.
131. Schultz CJ, Moelker A, Tzikas A, et al. The use of MSCT for the evaluation of the aortic root before transcatheter aortic valve implantation: the Rotterdam approach. *EuroIntervention* 2010;6:505—11.
132. Huseyin D, Cenk E, Oktay E, Baris U, Zulkif T, Dayimi K. Treatment of an unusual complication of transfemoral TAVI with a new technique: successful occlusion of ventricular septal defect by opening the closure device in the ascending aorta. Submitted *Cardiovasc J Afr* 2013; 25: online publication.
133. Silva LS, Caramori PRA, Filho ACBN, Katz M, Guaragna C V da C, Lemos P, Lima V, Abizaid A, Tarasoutchi F, S. de Brito F. Performance of Surgical Risk Scores to Predict Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105(3):241-247.
134. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, Tochtermann U, Thomas G, Hagl S, and Blackstone EH. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. Accepted 29 October 2008.
135. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al.; FRANCE Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011; 32: 191-207.
136. Dager AE, Nuis RJ, Caicedo B, et al. Colombian experience with transcatheter aortic valve implantation of Medtronic CoreValve. *Tex Heart Inst J* 2012; 39: 351-8.
137. 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.
138. 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

139. Giordana F, Capriolo M, Frea S, Marra WG, Giorgi M, Bergamasco L, Omedè PL, Sheiban I, D'Amico M, Bovolo V, Salizzoni S, La Torre M, Rinaldi M, Marra S, Gaita F, Morello M. Impact of TAVI on Mitral Regurgitation: A Prospective Echocardiographic Study. *Journal of Echocardiography*. Volume 30, Issue, 3 March 2013, Pages 250–257.
140. Almasood A, Al Ahmari S, El-shurafa H, Alotaibi M, Kasab S, AlAbdallah M, Al-moghairi A, Al khushail A, Al-Amri H. The change in mitral regurgitation severity after trans-catheter aortic valve implantation. *Journal of the Saudi Heart Association* Volume 27, Issue 1, January 2015, Pages 10–17.
141. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbicocchi F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med*. 2009 Feb 3;150(3):170-7.
142. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997 Nov;103(5):368-75.
143. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1780-5.
144. McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Mar;67(3):335-43.
145. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, et al. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002;106:809–13.
146. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jan;10(1):1-25.
147. Clavel MA, Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical low flow aortic valve stenosis: incidence, evaluation, and clinical significance. *Curr Cardiol Rep*. 2014 Jan;16(1):431.

148. 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.
149. Schlingloff F, Schäfer U, Frerker C, Schmoeckel M, Bader R. Transcatheter aortic valve implantation of a second-generation valve for pure aortic regurgitation: procedural outcome, haemodynamic data and follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Sep;19(3):388-93. Epub 2014 Jun 3.
150. 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.
151. 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.
152. 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
153. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*. 2014 Mar 29
154. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, Williams M, et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg* 2008;86:46-54.
155. Buellesfeld L, Wenaweser P, Gerckens U, et al. Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success — the Siegburg-Bern experience. *Eur Heart J* 2010;31:984-91.
156. Van Mieghem NM, Nuis RJ, Tzikas A, et al. Prevalence and prognostic implications of baseline anaemia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2011;7:184—91
157. Hamdan A, Guetta V, Konen E, et al. Deformation dynamics and mechanical properties of the aortic annulus by 4-dimensional computed tomography: insights into the functional anatomy of the aortic valve complex and implications for transcatheter aortic valve therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:119—27.

158. Semb BKH, Tijonneland S, Stake G (1979) Balloon valvulotomy of congenital pulmonary valve stenosis with tricuspid valve insufficiency. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2:239–241
159. Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, O'Hair D, 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, Huang J, Popma JJ. Outcomes in the Randomized CoreValve US Pivotal High-risk Trial in Patients With a Society of Thoracic Surgeons Risk Score of 7% or Less. *JAMA Cardiol.* 2016 Aug 17.
160. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011; 124: 425-33.
161. Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al.; Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. *Eur Heart J* 2011; 32: 198-204.
162. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991 Mar 1;114(5):345-52.
163. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med.* 1986 Aug;105(2):173-8.
164. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int. Nephrology Forum.* 1989 Oct;36(4):730-40.
165. Muñoz-García AJ, Hernández-García JM, Jiménez-Navarro MF, et al. Factors predicting and having an impact on the need for a permanent pacemaker after CoreValve prosthesis implantation using the new Accutrak delivery catheter system. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 May;5(5):533-9.
166. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube

E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP; SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1700456.

