

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİNDE TRANSKATATER AORTİK
KAPAK İMPLANTASYONU UYGULANAN HASTALARIN
KLİNİK, ELEKTROKARDİYOĞRAFİK VE LABORATUVAR
PARAMETRELERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE ÖZDAMAR

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Doç. Dr. HÜSEYİN DURSUN

İZMİR

TEMMUZ 2021

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, sahip olduğu bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bir hekim olarak yetişmemde büyük emeği olan Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. A. Oktay ERGENE'ye, tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, her zaman yardımlarını gördüğüm değerli abim ve tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hüseyin DURSUN'a;

Hekimlik hayatı ile ilgili bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, mesleki ve insani değerlerinden örnek alacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Bahri AKDENİZ, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ARSLAN, Prof. Dr. Nezihi BARIŞ, Prof. Dr. M. Birhan YILMAZ, 'önce insan'ı aşılayan Doç. Dr. Emin Evren ÖZCAN, Dr. Öğr. Üyesi Bihter ŞENTÜRK, Uzm. Dr. Ayşe ÇOLAK ile bana manevi desteğini ve sevgisini esirgemeyen sevgili ablam, hocam Doç. Dr. Ebru ÖZPELİT'e

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilik yıllarım ve tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen, elinden gelen her türlü desteği gösteren, bilimsel yaklaşım dışında hayata dair pek çok şey öğrendiğim, mentorum değerli Prof. Dr. Dayimi KAYA'ya

Ekip ruhunu hissettiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi İnci Tuğçe ÇÖLLÜOĞLU, Uzm. Dr. Deniz ÇIRGAMIŞ, Uzm. Dr. Çetin ALAK, Uzm. Dr. İrem ÜZÜMCÜ, Uzm. Dr. Hamayun KAKAR olmak üzere, Dr. A. Anıl BAŞKURT, Dr. Rashadat İSMAYİZADA, Dr. Mesut ÖZKAHYA, roket kardeşlerim Dr. Zeynep KUMRAL ve Dr. Önercan ÇAKMAK ve tüm asistan hekim arkadaşlarıma, mezun olmuş uzman arkadaşlarıma, koroner yoğun bakım, koroner anjiyografi, kardiyoloji poliklinik ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm personellere

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, nöron sağlığımın korunmasında yanımda olan, yetişkin hayatımın kadim dostları Dr. Gülce Coşku YILMAZ ÇAKAN ve Dr. A. Taha ASLAN, yaşamanın mutluluğu birlikte daha çok hissettiğim sevgili Dr. E. Demet KARANFİL ve dahili-harici hep yanımda olduğunu bildiğim kıymetli Dr. Elif ÇETİN BAŞARAN'a

Bugünlere gelebilmem için büyük fedakarlıklar gösteren, varlıkları ile bana güç veren beni yetiştiren ilk öğretmenlerim, canım annem, babam ve hekimlik yolculuğumun ilk tecrübesini yaşatan biricik ablam Dr. Öğr. Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL, değerli abim Dr. Öğr. Üyesi Onur ÜNAL ve dünya tatlısı yeğenlerim Doruk Efe ÜNAL ve Defne ÜNAL'a

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımla...

Dr. Hatice ÖZDAMAR
İZMİR 2021

ÖZET

Transkateter aort kapak implantasyonunun (TAVİ); son on yılda deneyimli operatör sayısının artması, klinik araştırmaların uzun dönemde olumlu sağkalım sonuçları ile endikasyon aralığı genişlemiştir. Çalışmamızın amacı farklı biyoprotez kapaklar ile uygulanan TAVİ deneyimlerimizden elde edilen klinik, elektrokardiyografik ve laboratuvar bulgularının retrospektif değerlendirilmesidir.

01.06.2012 - 31.05.2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvuran, kalp takımının değerlendirmesi sonucunda TAVİ işleminin uygun görüldüğü 459 hastadan 441 ciddi aort darlığı olan hastalar değerlendirildi. Yoğun bakım ve hastane izlem süresi, hastane içi meydana gelen olaylar, işlem öncesi ve sonrası elektrokardiyografi ve laboratuvar parametreleri, hastane içi ve birinci yıl mortalite oranları ve ilişkili öngördürücüleri incelendi.

Çalışmaya 243'ü kadın (%55) olmak üzere 441 ciddi aort darlığı hastası dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $77,7 \pm 7,8$ yıl, ortalama STS skoru %3,5; ortalama Logistic EuroSCORE $23,34 \pm 11,3$ idi. Ekokardiyografide LVEF ortalama $51,62 \pm 13,67$; transaortik gradiyenti $48,06 \pm 16,15$ ve aort kapak alanı $0,62 \pm 0,16$ cm² idi. Hastaların %47,8'ine CoreValve, %39,9 Portico, %11,6 Edwards SAPIEN, %0,7 Direct Flow implante edildi. Koroner yoğun bakım takip süresi ortalama dört, hastanede yatış süresi ortalama 14 gündü. LV fonksiyonlarının TAVİ sonrası iyileştiği, özellikle LVEF<%40 hasta grubunda daha çok arttığı tespit edildi. Vasküler komplikasyon %10,9 oranında görüldü. 0 kan grubu olanlarda vasküler komplikasyon daha az izlendi. Biyoprotez kapak başarısı VARC-2 ve VARC-3'e göre sırasıyla %88,4 ve %84,1 idi. Kalıcı kalp pili ihtiyacı %10,7 hastada oldu. Hastaların %2,1'inde akut serebrovasküler olay (SVO); %9,1'inde kontrast nefropatisi, %1,4'ünde hemodiyaliz ihtiyacı gelişti. Hastane içi mortalite %7 oranında görüldü. Hastane içi mortalite öngördürücüleri olarak TAVİ öncesi serum albumin düzeyi (OR:0,230; p=0,028), TAVİ sonrası SVO (OR:15,904; p=0,004) ve işlem sonrası kontrast nefropatisi (OR:6,322; p=0,001) saptandı. Tüm nedenlere bağlı birinci yıl mortalite hastaların % 21,3'ünde (n=96) görüldü. Birinci yıl mortalite öngördürücüleri olarak TAVİ öncesi serum albumin düzeyi (OR:0,364; p=0,011) ve TAVİ öncesi serum nötrofil/lenfosit oranı (OR:1,144; p=0,019) saptandı. Sekiz yıllık izlemde sağkalım süresi ortancası 53 aydı. Kadınlarda sağkalım süresi erkeklere kıyasla daha uzun görüldü (P=0,024 Log Rank). Beşinci yıl sağkalım oranı %46,5 ve sekizinci yıl sağkalım oranı %26,2'ydı.

Çalışmamız TAVİ deneyimlerimizin paylaşıldığı, hastane içi ve birinci yıl mortalite öngördürücülerini içeren, sekiz yıllık izlemle sağkalımların değerlendirildiği gerçek yaşam verilerine sahip, Türkiye'de en geniş hasta popülasyonu ile yapılan çalışmalardan birisidir.

Anahtar kelimeler: aort darlığı, serum albumin, nötrofil/lenfosit, TAVİ, tek merkez

SUMMARY

The improvement in clinical outcomes after many studies, the increase in the number of experienced operators, the results of long term survival of patients and the expansion of the indication range have accelerated the development of Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in the last ten years. The aim of our study is to retrospectively evaluate the clinical, electrocardiographic and laboratory findings obtained from our experience with TAVI performed with different bioprosthetic valves.

A total of 441 symptomatic severe aortic stenosis patients were deemed appropriate for TAVI from those who were approved for TAVI as a result of the evaluation of the heart team, who applied to Dokuz Eylül University Hospital Department of Cardiology between 01.06.2012 - 31.05.2019 out of 459 patients. The length of intensive care and hospital follow-up, in-hospital events, pre- and post-procedure ECG and laboratory parameters, in-hospital and first-year mortality rates and associated predictors were examined.

A total of 441 patients with severe aortic stenosis, including 243 women (55%), were included in the study. The average age of the patients was 77.7 ± 7.8 years, the median STS score was %3.5; mean Logistic EuroSCORE was 23.34 ± 11.3 . In the echocardiography performed before the procedure, the mean LVEF were $51.62 \pm 13.67\%$; transaortic gradient was 48.06 ± 16.15 mmHg and aortic valve area was 0.62 ± 0.16 cm². CoreValve 47.8%, Portico 39.9%, Edwards SAPIEN 11.6% and Direct Flow 0.7% bioprosthetic valve were implanted in of the patients. The median follow-up period in the coronary intensive care unit was four days, and the median hospital stay was 14 days. It was determined that LV functions of the patients improved after TAVI and increased more in the LVEF <40% patient group. Device success was 88.4% according to VARC-2 and 84.1% according to VARC-3. Vascular complications were seen with a rate of 10.9%. Vascular complications were less common in those with 0 blood type. Permanent pacemaker need was 10.7%. Acute cerebrovascular event developed in 2.1% of patients; contrast nephropathy developed in 9.1% and the need for hemodialysis developed in 1.4% of the patients. In-hospital mortality was 7%. Pre-TAVI serum albumin level (OR: 0.230; p=0.028), post-TAVI cerebrovascular event development (OR: 15.904; p=0.004) and post-TAVI contrast nephropathy (OR: 6.322; p=0.001) were found to be predictors of in-hospital mortality. All-cause first-year mortality was observed in 21.3% of the patients. Pre-TAVI serum albumin level (OR: 0.364; p=0.011) and pre-TAVI serum neutrophil/lymphocyte ratio (OR: 1.144; p=0.019) were found as predictors of first-year mortality. The median survival time according to the Kaplan Meier Curve was 53 months at the eight-year follow-up. Survival time was longer in women 61 months compared to men 40 months (P=0.024 Log Rank). The fifth-year survival rate is 46.5%, and the eighth-year survival rate is 26.2%.

Our study is one of the studies with the largest patient population with eight-year follow-up, including single-center, in-hospital and first-year mortality predictors, in which our TAVI experiences are shared.

Keywords: aortic stenosis, serum albumin, neutrophil/lymphocyte, TAVI, single center



TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	iv
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Aort kapak	4
2.1.1 Aort kapak anatomisi.....	4
2.1.2 Aort kapak Embriyonik gelişimi	6
2.1.3 Aort kapak Histolojisi.....	6
2.1.4 Aort kapak Fizyolojisi	7
2.2 Aort Kapak Darlığı.....	8
2.2.2 Aort Darlığı ve Genetik	10
2.2.3 Aort Darlığı Patofizyolojisi.....	10
2.2.4 Aort Darlığı Semptom ve Bulguları.....	12
2.2.5 Aort Darlığı Fizik Muayenesi	14
2.2.6 Aort Darlığı Tanısı	15
2.2.7 Aort Darlığı Medikal Tedavisi	22
2.2.8 Aort Darlığı Kapak Replasman Tedavisi	24
2.3 Transkatater Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ)	26
2.3.1 TAVİ Giriş yolları.....	26
2.3.2 TAVİ Biyoprotez Kapak Tipleri:	27
2.3.3 TAVİ Endikasyonları	36
2.3.4 TAVİ ‘nin Komplikasyonları.....	39
2.3.5. TAVİ Uzun Dönem Komplikasyonları.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1.Hasta Popülasyonu.....	52
3.2. İşlem Öncesi Değerlendirme ve Hazırlık	52
3.3. Ekokardiyografik değerlendirme	54
3.4. TAVİ İşlemi ve TAVİ sonrası Takip.....	55
3.5. İstatistiksel Analiz.....	57
4. BULGULAR.....	58
4.1. Hasta Popülasyonuna ait bulgular.....	58

4.2. İşlem öncesi Ekokardiyografik, Elektrokardiyografik, Laboratuvar Bulguları.....	59
4.3. TAVİ işlemi ile ilgili Bulgular	62
4.4. İşlem sonrası Erken dönem Ekokardiyografik ve Laboratuvar Bulguları	66
4.5. İşlem Sonrası Erken Dönem EKG Bulguları.....	67
4.5. TAVİ sonrası Hastane içi Takip.....	68
4.5. TAVİ sonrası Kalıcı Kalp Pili implantasyonu	73
4.6. TAVİ Kapak Türlerinin birbirleri ile karşılaştırılması.....	75
4.7. TAVİ sonrası hastane içi ve birinci yıl mortalite analizleri	77
4.8. Sağkalım Analizleri.....	86
5. TARTIŞMA.....	88
6-SONUÇ.....	96
7- KISITLILIKLAR.....	97
8- KAYNAKÇA.....	98

KISALTMALAR

ACC:	American College of Cardiology
AD:	Aort Darlığı
AF:	Atrial Fibrilasyon
AHA:	American Heart Association
AKA:	Aort Kapak Alanı
AVB:	Atriyovenriküler Blok
AVR:	Aort Valve Replasmanı
AY:	Aort Yetmezliği
BKI:	Beden Kitle İndeksi
BNP:	Brain Natriüretik Peptit
BUN:	Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)
BVP:	Balon Valvüloplasti
ÇKBT:	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
ESC:	European Society of Cardiology
GA:	Genel Anestezi
GFR:	Glomeruler Filtrasyon Hızı (Glomerular Filtration Rate)
HD:	Hemodiyaliz
KABG:	Koroner Arter By-Pass Greftleme
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPM:	Kalıcı Kalp pili
LA:	Lokal Anestezi
LBBB:	Sol Dal Bloğu (Left Bundle Branch Block)
LVEF:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (Left Ventrikular Ejection Fraction)
MD:	Mitral Darlık
MY:	Mitral Yetmezliği
NIHSS:	National Institutes of Health Stroke Scale Score
PAB:	Pulmoner Arter Basıncı
RBBB:	Sağ Dal Bloğu (Right Bundle Branch Block)
STS:	Society of Thoracic Surgeons
SVÇY:	Sol Ventrikül Çıkış Yolu
SVO:	Serebrovasküler Olay
TAVİ:	Transkatater Aortik Kapak İmplantasyonu
TTE:	Transtoraksal Ekokardiyografi
TÖE:	Transözefageal Ekokardiyografi

TY: Triküspit Yetmezliği

OR: Odds Ratio

oTAG: Ortalama Transaortik Gradiyent

pTAG: Pik Transaortik Gradiyent

VARC: Valve Academic Research Consortium

vWF: Von Willebrand Faktör



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-2. 1 Aort Kapak Anatomisi	5
Şekil-2. 2 Aort kapak halkaları ve anülüsü	5
Şekil-2. 3 Aort kapağın embriyonik gelişimi	6
Şekil-2. 4 Aort kapağın Histolojik görüntüsü.....	7
Şekil-2. 5 Biküspit ve Triküspit aort kapaklar	9
Şekil-2. 6 Aort darlığı nedenlerinin yaprakçık tutulumu.....	10
Şekil-2. 7 Aort Darlığı Patofizyolojisi	12
Şekil-2. 8 Aort darlığı nabız basıncı ve üfürümü.....	14
Şekil-2. 9 Aort Darlığı Ve Hipertrofik Kardiyomiyopati CW Doppler Bulguları.....	16
Şekil-2. 10 Aort kapak alanı hesaplama.....	17
Şekil-2. 11 İnvaziv olarak Aort kapak alanı ölçümü.....	21
Şekil-2. 12 CoreValve Kapak İskeleti ve Taşıyıcı Sistem.....	30
Şekil-2. 13 Portico Kapak İskeleti ve taşıma sistemi	31
Şekil-2. 14 ACURATE neo, ACURATE neo2 ve Jena Valve Kapak İskeleti.....	32
Şekil-2. 15 Edwards Kapak İskeleti.....	34
Şekil-2. 16 LOTUS Kapak İskeleti.....	35
Şekil-2. 17 DirectFlow Medical Kapak İmplantasyon Demostrasyonu	36
Şekil-2. 18 Biyoprotez aort kapak trombozu	50
Şekil-3. 1 Çalışma popülasyonu ve akış şeması	52
Şekil-3. 2 TTE ile Aortik Kapak Alanı Hesaplama	54
Şekil-3. 3 TÖE ile aortik anülüsün değerlendirilmesi	55
Şekil-4. 1 Hastane içi mortalite işlem öncesi serum albumin ROC Eğrisi.....	81
Şekil-4. 2 Birinci yıl mortalitede işlem öncesi Nötrofil/lenfosit oranı ve serum albumin ROC Eğrisi	85
Şekil-4. 3 Tüm hastalarda sağkalım eğrisi	86
Şekil-4. 4 Kadın ve erkek cinsiyete göre sağkalım eğrileri	87

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-2. 1 Aort Darlığı Etiyolojisi	8
Tablo-2. 2 ACC/AHA 2020 Kapak hastalıkları kılavuzuna göre Aort darlığı evreleri	18
Tablo-2. 3 Aort darlığı sınıflaması ve evrelemesi.....	20
Tablo-2. 4 ESC 2017 ve ACC/AHA 2020 Kapak Kılavuzu Aort Darlığı Müdahale Önerileri	38
Tablo-2. 5 ASE ve EACVI'ye göre Prostetik aort kapak Yetmezliği kriterleri	49
Tablo-2. 6 Yapısal aortik kapak dejenerasyonu.....	51
Tablo-4. 1 Hastaların Klinik Özellikleri	59
Tablo-4. 2 TAVİ öncesi Hastaların Ekokardiyografik Bulguları Özellikleri.....	60
Tablo-4. 3 TAVİ öncesi Kalp Kapakların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi	60
Tablo-4. 4 İşlem öncesi Laboratuvar Değerleri	61
Tablo-4. 5 İşlem öncesi EKG Bulguları Değerleri.....	61
Tablo-4. 6 TAVİ Prosedürel Bulgular	63
Tablo-4. 7 İntraprosedürel komplikasyonlar	64
Tablo-4. 8 TAVİ sonrası Ekokardiyografik ve Laboratuvar Bulguların işlem öncesi ile karşılaştırılması	66
Tablo-4. 9 TAVİ sonrası Elektrokardiyografik Bulgular	68
Tablo-4. 10 TAVİ sonrası komplikasyonlar.....	70
Tablo-4. 11 Koroner yoğun bakım ve Hastane izlem süresini etkileyen faktörler	72
Tablo-4. 12 Taburculukta Antiagregan ve Antiagregan tedavi rejimleri.....	73
Tablo-4. 13 Kalıcı Kalp pili implante edilen ve edilmeyen hastaların özellikleri	74
Tablo-4. 14 Kalıcı kalp pili implantasyonu Lojistik Regresyon analizi	75
Tablo-4. 15 Kullanılan Biyoprotez Kapak Türlerinin Karşılaştırılması	76
Tablo-4. 16 Hastane içi mortalite olanlarla ve Yaşayanların karşılaştırılması.....	78
Tablo-4. 17 Hastane içi mortalitenin bağımsız öngördürücüleri.....	80
Tablo-4. 18 Birinci yıl mortalite izlenenler ve Yaşayanların karşılaştırılması.....	82
Tablo-4. 19 Birinci yıl mortalitenin bağımsız öngördürücüleri	84

1- GİRİŞ VE AMAÇ

20. yüzyıla kadar kalp kapak hastalıkları özellikle genç insanların mortalite ve morbiditesini etkileyen romatizmal hastalıkların bir sonucu idi. Romatizmal ateşin tanı ve tedavi seçenekleri hakkında daha bilgili olunması ve profilaksinin etkin biçimde kullanılması ile romatizmal kökenli kapak hastalık sıklığı belirgin şekilde azalmıştır. Buna karşılık ortalama yaşam beklentisindeki artış ile birlikte dejeneratif kapak hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır (1).

Aort darlığı (AD), yaşlanan popülasyona bağlı olarak artan bir prevalansla, Avrupa ve Kuzey Amerika'da ameliyat veya kateter müdahalesine yol açan en yaygın birincil kapak hastalığıdır (2). Sıklığı 50-59 yaş arası kişilerde % 0,2 iken 75 yaşın üzerindeki kişilerde % 4,6'ya ulaşır (3). Kuzey Amerika ve Avrupa'da 75 yaş üzerinde aort darlığı prevalansı 7,6 milyon olarak belirlenmiştir (4). Romatizmal kapak hastalığına bağlı olabileceği gibi yaşlanma ilişkili dejeneratif süreç sonucunda ya da biküspid aortik kapak varlığında aortik kapaktaki akım hemodinamiğine bağlı olarak daha erken yaşlarda gelişebilmektedir.

Dejeneratif aort darlığı, progresif bir hastalıktır. Aort kapak sklerozu; kan akımında bozulma olmaksızın aort kapak yaprakçıklarında fokal kalsifikasyon ve kalınlaşma ile giden dejeneratif aort darlığının başlangıcını temsil eder. Darlığın gelişmesi iki aşamada gerçekleşmektedir. *Başlangıç aşamasında* aterosklerozun patofizyolojisinde olduğu gibi endotelyal hasarlanma, lipid infiltrasyonu ile yaprakçıkların sertleşmesi ve hareket kısıtlılığının gelişmesiyle artan mekanik stres endotelyal hasarlanmaya neden olarak kapakta inflamatuvar süreçlerin başlamasını tetikler. *Yayılma aşamasında* ise pro-osteojenik faktörlerin aktivasyonu ile osteoblast göçü sonucunda kalsiyum birikiminin artışı ile kapak elastikiyetinin bozulması izlenmektedir (5).

Endotel disfonksiyonu ve kapak hasarının olası nedenleri olarak total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-k), lipoprotein(a), trigliserid düzeylerindeki yükseklik, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) gibi geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin dejeneratif aort darlığı için de risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Aort kapak sklerozu gelişen hastaların 5 yıl içerisinde %10'unda ciddi aort darlığı gelişmektedir (6).

Aort darlığı tanısı ve evrelendirilmesinde ekokardiyografi görüntülemeye temel rol almaktadır. Normal bir aort kapak yaprakçıkları açık olduğunda ortalama 3-4 cm²'dir. Hemodinamik olarak ciddi aort darlığı; güncel kılavuzlarına göre aort kapak aort kapak alanı (AKA) ≤ 1 cm², indeks AKA (AKAi) $\leq 0,6$ cm² /m² (AKA/vücut yüzey alanı), ortalama transaortik gradiyent (oTAG) ≥ 40 mmHg ve maksimum jet hızın (V_{max}) ≥ 4 m/s olması olarak tanımlanmaktadır. Asemptomatik ciddi aort darlığı evre C, semptomatik ciddi aort darlığı ise evre D olarak sınıflandırılmıştır (2,7).

Aort darlığı sadece aort kapak hastalığı değildir. Ciddi AD'de sol ventrikül (LV) ön yükü artar, kardiyak atım hacmini devam ettirebilmek için sol ventrikülde konsantrik hipertrofi gelişir. Artan sistolik basınç yükü; uyum sağlamaya çalışan sol ventrikül tarafından dengelenemeyince öncelikle diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişir. Zaman içerisinde sol atriyumun yeniden şekillenmesi ile aritmiler, koroner arter rezervinde azalmaya bağlı olarak göğüs ağrısı, miyokardiyal iskemi ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu görülebilir. İlerleyen süreçte kalp yetmezliği gelişmekte ve tedavi edilmezse hastaların beklenen sağkalımı 18 aya kadar düşmektedir (8).

Aort darlığının klasik semptomları; göğüs ağrısı, nefes darlığı, senkop ve ani kardiyak ölüm şeklinde olabilir. Semptomlar geliştikten sonra tıbbi tedavi yetersiz kalmakta ve hastaların prognozu kapak replasmanı yapılmadığı takdirde oldukça kötüdür. Ciddi AD'de semptomların progresyonu hızlıdır sağkalım oranı 2 yılda %30 ila % 50 arasında değişmektedir (9). Bu nedenle erken dönemde tanısının konulması ve uygun şekilde tedavi edilmesi son derece önem arz etmektedir.

Ciddi aort darlığının güncel kılavuzlarda ilk sıra tedavisi uygun hastalarda cerrahi olarak aort kapak değişimidir. Cerrahi performansın en önemli ve en objektif göstergesi mortalitedir. Cerrahi olarak aort kapak replasmanı uzun yıllardan beri kullanılmasına rağmen özellikle ileri yaş, kırılabilirlik varlığı ve komorbid hastalıkların fazla olması durumunda cerrahi mortalite ve morbidite riski hala oldukça fazladır. Bu nedenle 75 yaş üzerinde ciddi aort darlığı olan hastaların %33'ü cerrahi olarak tedavi edilememektedir. Bu durum cerrahi tedaviye göre daha az invaziv olan perkütan aort kapak müdahaleleri ihtiyacını gündeme getirmiştir.

Transkateter aort kapak implantasyon (TAVİ) çalışmaları 1990'lı yılların başında başlamıştır. İlk kez 1985'te Alain Cribier tarafından uygulanan balon valvüloplasti (BVP) ile aort darlığında müdahaleler gerçekleştirilmiş ancak orta-uzun süreli sonuçları iyi olmadığı için güncel kılavuzlarda palyatif ya da köprüleme tedavisi olarak önerilmektedir (2). 2002'de Alain Cribier tarafından ilk kez gerçekleştirilen TAVİ, zaman içerisinde cerrahi tedaviye seçenek haline gelmiştir (10). İleri yaş, yüksek cerrahi risk, kırılabilirlik varlığı, porselen aort gibi risk faktörleri olan hastalarda cerrahi tedaviye kıyasla daha az invaziv olan TAVİ ön planda tercih edilmektedir (11). TAVİ ile ilgili yürütülen çalışmalarda önceleri sadece cerrahi riski yüksek hastalar alınmış, sonuçlarının yüz güldürücü olması ile orta ve düşük cerrahi risk grupları da klinik araştırmalara dahil edilerek mortalite, yaşam kalitesi ve tekrar hastaneye yatış ihtiyacı gibi pek çok klinik sonuçlarının cerrahi kapak değişimine benzer sonuçlar verdiği ortaya koyulmuştur. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), TAVİ uygulanabilirliğini cerrahi riski yüksek hastalarda 2012 yılında, cerrahi riski düşük hastalarda ise 2019 yılında onaylamıştır. Ülkemizde TAVİ 2009'dan itibaren başarılı bir şekilde uygulanmakta ve deneyimli operatör sayısının artması, kullanılan cihazların geliştirilmesi ile birlikte hızla yaygınlaşmaktadır. Merkezimizde de 2012 yılından bu yana TAVİ prosedürü başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.

TAVİ işleminin başarısını etkileyen farklı etkenler mevcuttur. İşlem öncesi hastaların geniş laboratuvar parametreleri, elektrokardiyografileri (EKG),

transtorasik ekokardiyografileri (TTE) ayrıntılı olarak değerlendirilmektedir. Giriş yeri birkaç farklı yaklaşım yolu ile yapılabilmekte olup en sık kullanılan transfemoral yaklaşımdır. Aort kökünün ve anulusun daha ayrıntılı incelenmesi ve giriş yerinin değerlendirilmesine ilişkin periferik vasküler yatağın görüntülenmesi için hastalara çok kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyo (ÇKBT) çekilmektedir.

Hastalara işlem sırasında geçici kalp pili takılmakta ve kalp hızı yükseltip tansiyon düşürülerek kapak yerleştirilmekte, ihtiyaç halinde predilatasyon ya da postdilatasyon işlemi uygulanmaktadır. Hastalar işlem sonrasında koroner yoğun bakımda takip edilmekte ve postoperatif bir veya ikinci günde mobilize olabilmektedir.

TAVİ işleminin de her invaziv işlemde olduğu gibi komplikasyonları vardır. Giriş yeri ilişkili komplikasyonlar, serebrovasküler olaylar (SVO), ileti bozuklukları, kalıcı kalp pili ihtiyacı, kapak dislokasyonu, paravalvüler kaçak gelişimi, böbrek fonksiyonlarda bozulma, koroner arter obstrüksiyonu, aort veya anulusun diseksiyonu, tamponad, ventriküler septal defekt ve mitral kapak disfonksiyonu bu komplikasyonların bazılarıdır (12).

Tanımlayıcı kesitsel olarak planlanan çalışmamızdaki amacımız merkezimizde Haziran 2012- Mayıs 2019 tarihleri arasında ciddi AD nedeniyle farklı biyoprotez kapaklar kullanılarak uygulanan TAVİ deneyimlerimizden elde edilen hastane içi olaylar, işlem öncesi ve sonrası EKG, TTE ve laboratuvar parametreleri, hastane içi ve birinci yıl mortalite oranları ve ilişkili öngördürücülerin değerlendirilmesidir. TAVİ sonrası sekiz yıllık izlemle yıllara göre sağ kalım oranlarımızı literatür verileri ile karşılaştırmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

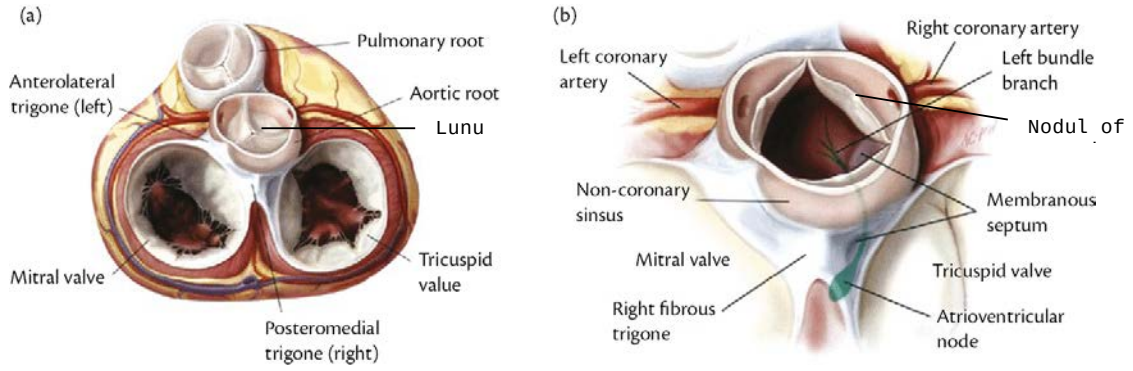
2.1 Aort kapak

2.1.1 Aort kapak anatomisi

Aort kapak, sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) ile asendan aort arasında yer alan, kalbin fibröz iskeletinin ortasında bulunana semilunar bir kapaktır. Sol posteriorunda mitral kapak, sağ inferiorunda triküspit kapak anteriorunda ise pulmoner kapak yer alır. Triküspit ve mitral kapağın aksine korda tendinea ve papiller adele gibi tensor aparatları yoktur. Aort kapak kompleksi; yaprakçıklar, anülüs, komissürler, sinus valsalva, koroner ostiumlar ve sinotübüler bileşkenen oluşur. Sinüs valsalva; aort kapak kapalı olduğunda her yaprakçığın bulunduğu bölgede yaprakçık ve aort duvarı ile sınırlı bölgedir ve koroner arterler bu bölgeden orijin almaktadır. Yaprakçıklar koroner arterlerin köken aldığı sinüs valsalva boşluklarına göre sol koroner yaprakçık, sağ koroner yaprakçık ve non-koroner yaprakçık olarak adlandırılır. İnsanların sadece %10'unda her üç kapakçık aynı büyüklükte, 2/3'ünde ise sağ ve non-koroner kapakçık sol koroner kapakçıktan daha büyüktür. Biküspit aort, 1000 canlı doğumda tahmini 4,6 prevalansıyla en yaygın doğumsal kardiyak anormalliktir ve erkeklerde kadınlara göre 1,5 kat daha yaygındır (13).

Non-koroner yaprakçık ile sol koroner yaprakçık, mitral kapağın anterior yaprakçık ile birlikte fibröz devamlılık gösterir, fibröz üçgen oluşturarak sol ventrikül çatısına bağlanır. Sağ ve non-koroner yaprakçık arasındaki üçgen, membranöz septum ile bitişiktir. Sağ fibröz üçgen ve membranöz septum birlikte santral fibröz cisimciği oluştururlar. Üçgenin apeksi membranöz septumun atriyoventriküler nod (AVN) ile yakın ilişki içerisindedir. Bu anatomik komşuluklar sonucunda aort kapak replasmanı yapılacak olan hastalarda mitral ön yaprakçık, sol dal ileti sistemi veya koroner ostiumlar hasar görebilir. Aort kapağın tutulduğu enfektif endokardit tablosunda ise; anüler apseler komşu dokulara yayılarak; diğer kapakların endokarditine, septal tutulum yaparak ileti bozukluklarına, atriyal , ventriküler fistüllere, perikardite ya da ölümcül hemoperikardiyuma sebep olabilir (14).

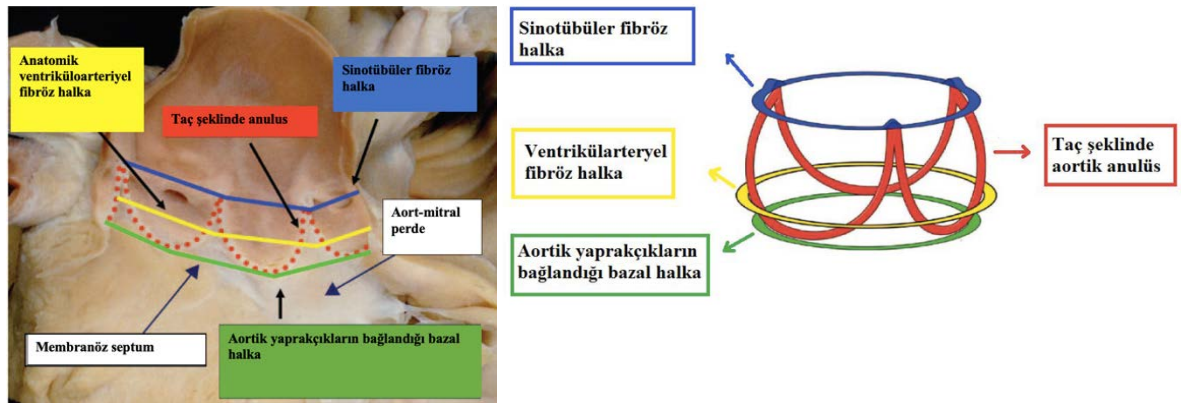
Komissürler yaprakçıkların birleşim noktalarındaki uzun tepecikli boşluklardır. Her kapakçığın kapanma kenarı ile serbest kenarı yaprakçığın merkezinde birleşerek Arantius'un nodülü adı verilen fibröz küçük tepeciği oluşturur. Yaprakçıkların kapanma yerlerinde birbirine temas ettikleri yere 'lunula' adı verilir. Yaş ilerledikçe lunulaların özellikle komissür yakınlarındaki bölgelerinde oluşan deliklerin (lunular fenestrasyon) sayısı ve büyüklüğü artar. Delikler kapanma kenarının distalinde yerleşim gösterdiği için, nadir olarak kaçağa sebep olurlar. Aort kapak anatomisi ve komşulukları Şekil-2.1'de gösterilmiştir (15).



Şekil-2. 1 Aort Kapak Anatomisi

a) Aort kökü ve anatomik komşulukları b) Aort kapak yaprakçıkları ve komşulukları Yaprakçıkların serbest kenarı ile kapanma kenarı arasında kapağın kapanması esnasında birbirlerine temas eden iki adet lunula bulunur. Sağ fibröz üçgen apeksi membranöz septumun atriyoventriküler nod (AVN) ile yakın ilişki içerisinde.

Çıkan aortanın sinüs ve tübüler yapılarını birbirinden ayıran çıkıntıya sinotübüler bileşke denir. Sinotübüler bileşke ile komissürler aynı hizada yer almaktadır. Aort kapağın fonksiyonel orifisi sinotübüler bileşkede ya da proksimalinde olabilir. Aort kökü; aortik kapak yaprakçıkları ve arasındaki fibröz doku ve sinus valsalva boşluklarından oluşur. Aort anülüsü; üç sinüsün en alt noktasının birleştirilmesiyle oluşturulan sanal bir halkadır. Ortada anatomik ventriküloarteriyel fibröz halka bulunur. Cerrahi anülüs olarak bilinen ventriküloarteriyel halka; aort duvarı sol ventrikül çıkış yoluna bağlanır. Taç şeklindeki halkanın distal ucunda, sinotübüler fibröz halka bulunur. Sinotübüler bileşke sinüs valsalvanın sonunu işaretler ve üç komissürü içerir Aort kapak halkaları ve anülüsü Şekil-2.2’de gösterilmiştir (15,16).

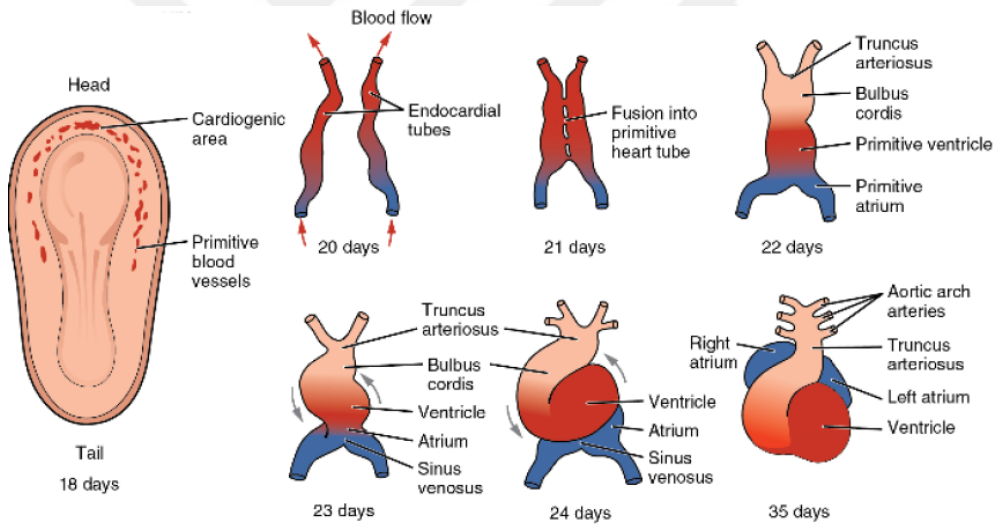


Şekil-2. 2 Aort kapak halkaları ve anülüsü

Normal bir kapağın anülüs çapı, asendan aortanın sinütübüler bileşkedeki çapına denktir. Konjenital aort kapak hastalığı olan özellikle aort kapağı biküspit olan erişkinlerde genellikle anülüs çapı artmıştır. Santral aort yetmezliği (AY) olan ancak yaprakçıkları normal olan hastalarda da sinütübüler bileşkede genişleme görülmektedir.

2.1.2 Aort kapak Embriyonik gelişimi

Aort kapak embriyonik gelişimin 3-4. haftasında kalp tüpünde sol ventrikül çıkış yolunun (bulbus cordis) gelişmesi ile başlar. Primordiyal kalp tüpünün ana arteriyel segmenti sağ ventriküle bağlıdır. 27 ve 37. günler arasında endokardiyal yastıkçıkların oluşmasıyla bulbus cordis ve trunkus arteriosusu ayırarak aort ve pulmoner damarları oluşturur. Subendokardiyal dokuda beliren üç çıkıntıdan aort kapak meydana gelir. Bu çıkıntıların kavitasyonu ile yaprakçıklar ve sinus valsalva oluşur. Sağ ve sol yaprakçıklar trunkus arteriyosusun aortik tarafından gelişirken non koroner yaprakçık ise trunkokonol bölümden gelişir (17). Aort kapağın embriyonik gelişimi Şekil-2.3'te gösterilmiştir

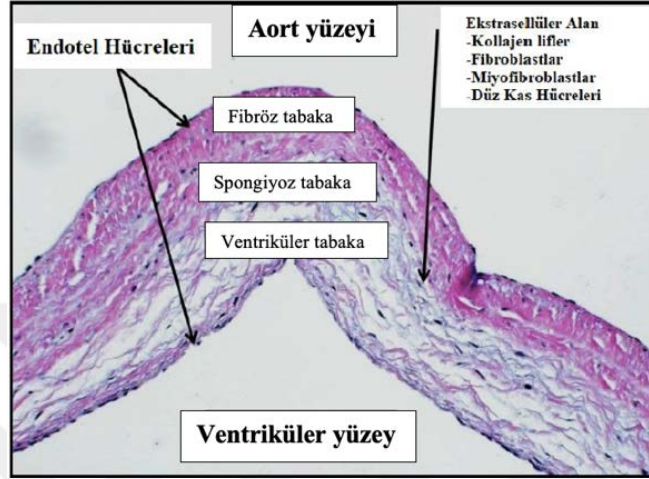


Şekil-2. 3 Aort kapağın embriyonik gelişimi

2.1.3 Aort kapak Histolojisi

Aort kapak, aortik ve ventriküler yüzeyi endotelle örtülüdür. Endotel tabakalarının arasında fibröz, spongioz ve ventriküler olmak üzere üç tabaka daha mevcuttur. Fibröz tabaka yaprakçıkların aort yüzeyünde kollajen ve fibroblastlardan oluşmuştur. Aortik yüzdeki endotel hücreleri parakrin olarak BMP-4 (Kemik morfogenetik protein-4), pleiotrofin, hyaluronan ve proteoglikan bağlayıcı protein üreterek diyastolde yaklaşık 80 mmHg basıncı taşıyan kollajen lifler sayesinde mekanik strese en fazla direnç gösterebilen tabakasıdır. Spongioz tabaka fibröz ve ventriküler tabakalar arasında yer alır. Bu tabaka fibroblast, mukopolisakkarit ve

sudan zengindir. Glikoprotein ve fibulinden zengin mikrofibriller sayesinde kapağın esnekliğine destek olur. Ventriküler tabaka; kalbin ventrikül yüzünde yerleşimli elastin liflerden zengin ve aort kapağın diyastolde uzamasını sistolde geri çekilmenin izlendiği tabakadır. Bu hücrelerden osteoprotegerin, C-tip natriüretik peptid (CNP) üretilir (16). Aort kapak histolojisi Şekil-2.4'te gösterilmiştir.



Şekil-2. 4 Aort kapağın Histolojik görüntüsü

2.1.4 Aort kapak Fizyolojisi

Aort kapağın açılıp kapanması ventrikül ve aort arasındaki basınç farkıyla pasif olarak gerçekleşir. Aort ile SVÇY akım oranı yaklaşık olarak 1,17'dir.

Kapağın açılması: Diyastolde aort ve ventrikül arasındaki basınç farkı yaprakçıklar üzerinde aortik açılımın santraline doğru stres oluşturur. Diyastol sonunda aort kökü yaklaşık %12 genişleyerek sol ventrikül genişlemesine eşlik eder. Aort kökünün bu dilatasyonu kapak yaprakçıkları yassılaştırır. SVÇY basınç artar, yaprakçıklara doğru olan gerilim azalır. Diyastol sırasında stresin dağılımıyla aort kökü genişler sol ventrikül basıncı aort basıncını aşmaya başlayınca aort kapak açılmaya başlar ve sistol ile birlikte kapağın hızla açılımı tamamlanır ve kanın pompalanmasına izin verir.

Kapağın kapanması: Kanın aorta doğru pompalanması ile kan akımının yavaşlamasıyla akımın kenarlarında küçük girdaplar ve anaforlar oluşur. Bu küçük anaforlar, aort duvarı boyunca sinus valsalvanın uç noktasına ve yaprakçıklara ventriküloarteriyel fibröz halkanın tabanına doğru hareket eder. Sistol bitiminde açılmış kapak basınç farkını azaltır. Ejeksiyon sonunda sinüs valsalva içindeki küçük anaforlar yaprakçıkları ortaya doğru balon gibi şişirir. Vortex teorisine göre SVÇY ve aort arasındaki basınç eşitlendiğinde atılan kanın azalmasıyla geriye doğru küçük bir akım ile yaprakçıklar hızlıca kapatır (18).

2.2 Aort Kapak Darlığı

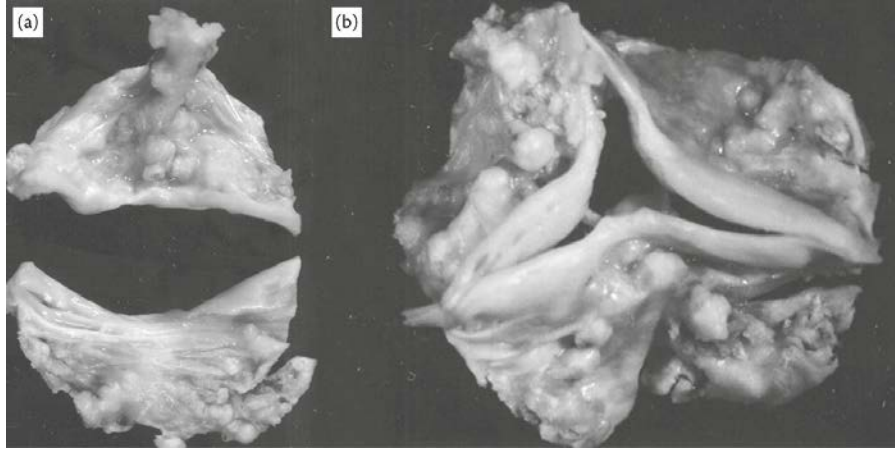
Aort darlığı; SVCY’de daralmayla giden, kronik ilerleyici bir süreç olup Avrupa ve Kuzey Amerika’da cerrahi ya da perkutan müdahale gerektiren en yaygın birincil kapak hastalığıdır (2,19). 65 yaşın üzerinde darlığa sebep olmayan aort kapak sklerozu sıklığı %25 civarındayken, 75 yaş üzerinde %48’e kadar ulaşmaktadır. Kalsifik aort darlığı sıklığı ise 65 yaş ve üzerinde %4 - %5 civarındadır (20). Konjenital, romatizmal veya dejeneratif sürecin sonucu olarak ortaya çıkabilir. Günümüz koşullarında kapak hastalıkları; romatizmal ateşin tanı, takip ve tedavisindeki ilerleme ile romatizmal kapak hastalığı prevalansında azalmaya gözlenirken yaşlanan nüfus ile birlikte dejeneratif kapak hastalığındaki artışla dengelenmiştir (21). Amerika’da 2010 yılında 65 yaş ve üzerinde yaklaşık 40 milyon kişi dejeneratif aort darlığı tanısı alırken 2020’de bu sayının 55 milyon, 2030’da 72 milyon kişi olması beklenmektedir (19). Türkiye’deki verilere bakıldığında Demirbağ ve ark. tarafından; kalp kapak hastalığı bulunan 1090 hastanın %6’sında aort darlığı saptanmış olup 40 yaş altında en sık etiyoloji konjenital iken 70 yaş ve üzerinde en sık etiyoloji dejenerasyon olarak bulunmuştur (22). Aort darlığının nedenleri sıklıkla kalıtsal veya edinsel etiyolojiler olarak gruplandırılır. Aort darlığı nedenleri Tablo-2.1’de gösterilmiştir.

Tablo-2. 1 Aort Darlığı Etiyolojisi

Konjenital Nedenler	Edinsel Nedenler
Biküspit kapak*	Dejeneratif *
Uniküspit kapak	Romatizmal
Kubbe şekilli kapak	Enfektif Endokardit
Komissüral füzyon	Kronik Böbrek Hastalığı
	Tip-II Hiperlipidemi
	Sistemik Lupus Eritematozus
	Radiyoaktif Işın maruziyeti
	Romatoid tutulum
	Paget Hastalığı

*Grubun en sık görülen nedenleri

En sık görülen konjenital neden; kadınların % 0,2’sinde, erkeklerin %0,5-1’inde tüm popülasyonun %1,4’ünde saptanan biküspit aort kapaktır. Ailesel formda birinci derece akrabalarda sıklık %9-21 arasında gözlenir. Biküspit aort kapakta, triküspit aort kapağına göre daha erken yaşta, sıklıkla beşinci ve altıncı dekatta aort darlığı saptanır (23). 70 yaş altı aort kapak replasmanına neden olan en sık aort darlığı nedenidir. Yüksek hızlı türbülant akımın yaprakçıkların serbest kenarındaki artmış lokal mekanik strese bağlı ateroskleroz gelişiminin patofizyolojik sürecine benzer şekilde artan inflamasyon ve bunu takip eden fibrozis ve kalsifikasyon neticesinde görülmektedir (21). Bu hastalarda doku anormallliği sadece kapak uçlarında değil, aynı zamanda aort kökü ve anevrizmaya yol açan asendan aort duvarında da lokalize olabilmektedir (20). Şekil-2.5’te biküspit ve triküspit aort kapak gösterilmiştir (24).

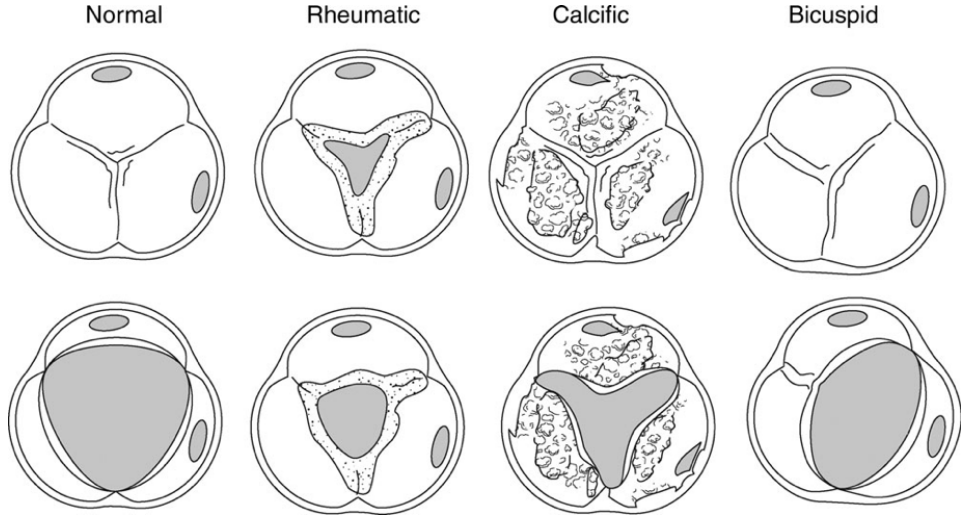


Şekil-2. 5 Biküspit ve Triküspit aort kapaklar

a) Konjenital biküspit aort kapak, b) Dejeneratif triküpit aort kapak

Edinsel nedenler içerisinde dejeneratif (kalsifik, senil) aort darlığı en sık görülmektedir. Batı ülkelerinde etiyolojinin %80'ini dejeneratif kapak hastalığı oluştururken ikincil en sık sebep ise romatizmal aort darlığıdır. Romatizmal kapak hastalıkları en sık mitral kapakta görülür. Aort kapak tutulumuna genellikle mitral kapak da eşlik eder. Cerrahi aortik kapak replasmanı yapılan hastaların kapak spesimenlerinin değerlendirildiği bir çalışmada yıllar içerisinde romatizmal aort kapak nedeni aort darlığı sıklığının %30'dan %18'e gerilediği; dejeneratif kalsifik aort darlığı sıklığının ise %30'dan %46'ya yükseldiği tespit edilmiştir (3). Komissürlerde kalınlaşma, yaprakçık uçlarında geri çekilme nedeniyle kapakta daralma meydana gelir. İki boyutlu görüntülemelerde ciddi komissüral füzyon ile birlikte aort kapağın kubbeleşen yerinde artmış ekojenite görülür. Aort darlığına genellikle aort yetmezliği de eşlik eder (25). Non-koroner yaprakçığın yüzey alanının daha fazla olması ve diyastol sırasında daha fazla strese maruz kalması nedeniyle sağ ve sol koroner yaprakçıklara göre daha fazla kalsifikasyon geliştiği saptanmıştır (26).

Kadınlar erkeklere göre aort darlığının daha ileri evresinde başvurmaktadırlar ve erkeklere göre fonksiyonel kapasiteleri daha düşük olup, daha yaşlı ve kırılığandılar. Kadınlarda orta ve ciddi mitral yetmezlik daha sık eşlik etmektedir. Kadınlarda aortik anülüs çapı ve sol ventrikül kavitesi erkeklere kıyasla daha küçüktür. Yüksek gradiyentin eşlik etmediği paradoksal düşük akım düşük gradiyentli ciddi aort darlığı kadınlarda daha sıktır (27). Aort darlığı nedenlerinin yaprakçık tutulumu Şekil-2.6'da gösterilmiştir.



Şekil-2. 6 Aort darlığı nedenlerinin yaprakçık tutulumu

2.2.2 Aort Darlığı ve Genetik

Aort darlığı olan bir kardeşe sahip olmak, hastalığı geliştirme riskini yaklaşık olarak 3,5 katına çıkarırken, birlikte yaşayanlar için ise ılımlı bir risk artışı ile ilişkilidir (HR=1,17). Genetiğe ait ilk çalışmalar biküspit aort kapağı olanlarda, NOTCH1'deki mutasyonların kapak yaprakçıklarının şiddetli kalsifikasyonu ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca apo-lipoprotein(a) için kodlayan LPA genindeki tek nükleotid polimorfizmleri ile yüksek apo-lipoprotein(a) plazma seviyeleri ve aort kapağı artmış kalsifikasyon ve aort darlığı riski ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanı sıra BMP2/RANK/runx2/Cbfa1 hücre sinyal yolağının da kalsifikasyonu tetiklediği gösterilmiştir. Son zamanlarda, aort darlığı ile ilişkili olan PALMD ve TEX41 lokuslarında risk varyantları tanımlanmıştır. Hem PALMD hem de TEX41 risk varyantları aynı zamanda biküspit aort kapak hastalığı ve konjenital kardiyak septal defektler ile ilişkilendirilmiştir (28,29). Aile öyküsü, vitamin D reseptörünün genetik polimorfizmler ve biküspit aort kapaklarındaki NOTCH1 genindeki mutasyonları içeren bulgular, genetik faktörlerin de darlık patogenezi etkileyebileceğini düşündürmektedir (20).

2.2.3 Aort Darlığı Patofizyolojisi

Aort darlığı; sadece yaşla ilişkili pasif süreci değil, kapağın zaman içerisinde aşınma ve yıpranma fenomeni (*wear and tear*) sonucunda fibrozis ve kalsifiye olması ile giden aktif inflamatuvar bir sürecin kombinasyonu ile gelişir (21).

Makroskopik olarak ilk evre olan aort kapak sklerozu; focal yaprakçık kalınlaşması ve/veya özellikle transvalvüler gradiyent artışı gibi hemodinamik sonuçlar olmaksızın kalsifikasyon gelişmesidir. Kalsifik aort darlığı; yaprakçıkta kalsiyum birikimi ve kalınlaşmasının artması, kapak sertliğinde bir artışa ve sol

ventrikül çıkış yolunda (SVÇY) ilerleyen obstrüksiyona neden olur. Aort kapak alanı normalde 3-4 cm² iken kapak alanı 1,5 cm²'den az olduğunda hemodinamik olarak anlamlı darlıktan söz edilir (20). Bireysel farklılık gösterse de orta derece aort darlığı hastalarının yıllık ilerleme hızı ortalama 0,3 m/s, oTAG'de 7 mmHg artış ve/veya kapak alanında 0,1 cm² azalmadır (9). Bireyler arası farklılıklar ise ileri yaş, kalsifikasyon derecesi, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, metabolik sendrom gibi aterosklerozun klasik risk faktörlerini içerir. Alan 1 cm²'den az olduğunda veya vücut yüzey alanına oranı 0,6 cm² / m² olduğunda AD ciddi olarak kabul edilir (20).

Son on yılda yapılan çalışmalar sonucunda aort darlığı iki faza ayrılmıştır:

Başlangıç fazı; endotelyal hasarlanma, lipid infiltrasyonu, kronik inflamasyon ve mikrokalsifikasyondan oluşur. Başlangıç fazının önemli aşaması mekanik strese bağlı endotelyal hasarlanmasıdır ki bunun en iyi örneği biküspit aort kapaktaki mekanik strese bağlı kapaktaki hemodinamik değişimlerdir. Endotelyal hasarlanmayı takiben LDL-k ve apo-lipoprotein(a) subendotelyal tabakada birikerek inflamasyonu kronik olarak tetikler. ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi endotelyal adezyon molekülleri ile makrofaj, T-hücre ve mast hücre artışına neden olur. Bu hücrelerden proinflamatuvar sitokinler ve proteolitik enzimler üretilir. Okside LDL-k ise sitotoksik olup kapak interstisyel hücrelerin osteojenik farklılaşmasını uyarır.

Yayılma fazı ise kapak interstisyel hücrelerinin osteblastik etkinlik kazanarak kapağın kalsifikasyonudur. Kapağın kalsifikasyonu; mekanik stres, hasarlanma, apoptoz ve osteoblast aktivasyonunun artmasına neden olur ve bu da daha fazla kalsifikasyonu tetikleyerek bir kısır döngü ile sonuçlanır. Vasküler interstisyel hücreler osteoblast benzeri hücrelere farklılaşarak alkalik fosfataz (ALP), osteokalsin ve osteopontin dahil olmak üzere kemik dokusunda da yüksek oranda üretilen proteinlerin salınımı yapar. Kollajen üretimi ve proteaz salınımını artırır, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesini aktif olarak düzenler. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) de kronik inflamasyonun tetiklenmesi ile anjiyotensin II artışına ve fibrozis oluşumunu destekleyebildiği gibi yaprakçıklarının fibrotik yeniden şekillenmesine de doğrudan katkıda bulunabilir (28). Kadınlarda erkeklerle göre daha fazla fibrozis birikimine yatkındır ve AD gelişmesi daha az kalsiyuma ihtiyaç duymaktadır (29).

Aort darlığında ard yükteki artış, SVÇY daralma sonucunda miyositlerin hipertrofisi ve reaktif diffüz interstisyel fibrozis izlenir. Ventriküler hipertrofi, duvar gerilimini normalleştirdiği için aşırı basınç yüküne karşı koymak için adaptif mekanizmadır. Sol ventriküldeki bu hipertrofinin prognoz üzerinde olumsuz etkisi vardır. Sol ventrikülde artmış miyosit apoptozu, yerini subendokardiyal ve orta duvarda meydana gelen fibroze bırakır. Sol ventrikül kompliyansındaki azalma, artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı ve sınırlı koroner akımın birleşiminden kaynaklanan miyokardiyal iskemi göğüs ağrısına neden olmaktadır. Ard yük artışı, Starling eğrisinde ventriküler ön yükün sola kayması ile giden diyastolik disfonksiyon ve kasılma esnasında senkronizasyonun bozulması ile sol ventrikül sistolik performansı bozulabilir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde kalp debisi ve transvalvüler gradiyent azalırken, sol atriyum ve pulmoner arterdeki basınçlar

Senkop ve baş dönmesi genellikle egzersiz ile ilişkilidir. Aortik kapak gradiyenti, kapaktan geçen akımın karesi ile orantılıdır ve egzersiz ile artmış olan aortik kapaktaki kan akımı, LV basınç gradiyenti artırır. LV sistolik basınç artışını kompanze etmek için baroreseptörler uyarılır. Bunun sonucunda arteriyel hipotansiyon, azalmış venöz dönüş ve bradikardi indüklenerek baş dönmesi ya da senkop ataklarına neden olabilir (33).

Efor dispnesi, çoğunlukla LV hipertrofisi ve sistolik disfonksiyona veya her ikisine bağlı olarak artmış LV diyastol sonu basıncı ile ilişkilidir. Hastaların %35'inde ilk başvuru semptomu olarak görülmektedir. LV basınç artışı sonucunda oksijen arz talep dengesizliği nedeniyle meydana gelen iskemiyile hücre içi kalsiyum metabolizma bozuklukları, miyositlerde mikrotübül yoğunluğunda artış ve miyokardiyal hasara ve sistolik disfonksiyona neden olur. İleri aşamalarda, sekonder pulmoner hipertansiyon sağ kalp yetmezliğine neden olabilir (34).

İlerleyici semptomların yanı sıra, akut dekompanseasyon durumunda hipertrofik ventrikül doldurulması için son derece önemli olan atriyal sistolün ile baskılanması atriyal fibrilasyon (AF) gibi aritmilere neden olabilir (20).

Natriüretik peptid düzeyindeki artış, subklinik kalp yetmezliği ve LV dekompanseasyonunun bir belirtecidir. Japon CURRENT AS çalışmasında normal LVEF sahip, asemptomatik 387 ciddi AD'den oluşan bir kohortta AD'ye bağlı ölüm veya kalp yetmezliğinin 5 yıllık insidansı değerlendirilmiştir. BNP seviyesi > 300 pg/mL %47, BNP düzeyi <100 pg / mL olan asemptomatik hastaların %14,2'lik bir olay izlenmiştir (p<0,001). Bu nedenle ciddi AD'de, natriüretik peptidler klinik ve ekokardiyografik değerlendirmenin ötesinde önemli prognostik bilgiler sağlar (35,36).

Aort darlığında; eşlik eden komorbid durumlar, artmış gastrointestinal anjiyodisplazi prevalansı, azalmış Von Willebrand faktör (vWf) düzeyi ve aktör VIII (FVIII) eksikliğine bağlı sekonder hemofili görülebilmektedir. Periferik kan akımının bozulması ile kronik doku iskemisi ve olası kolesterol embolisi intestinal anjiyodisplazi oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Aort darlığı ve gastrointestinal kanamalar arasındaki ilişki ilk olarak 1958'de Edward J. Heyde tarafından tanımlanmıştır. AD hastalarına intestinal anjiyodisplazi ve aneminin eşlik etmesi Heyde sendromu olarak adlandırılmıştır (37). Aort darlığı hastalarının %3-80'inde anjiyodisplazi en sık kolon ve çekumda tespit edilmiş olup gastrointestinal kanama riski 4,5 kat artmıştır. Gastrointestinal kanaması olan hastaların %1,5'inde de AD tespit edilmiştir (38).

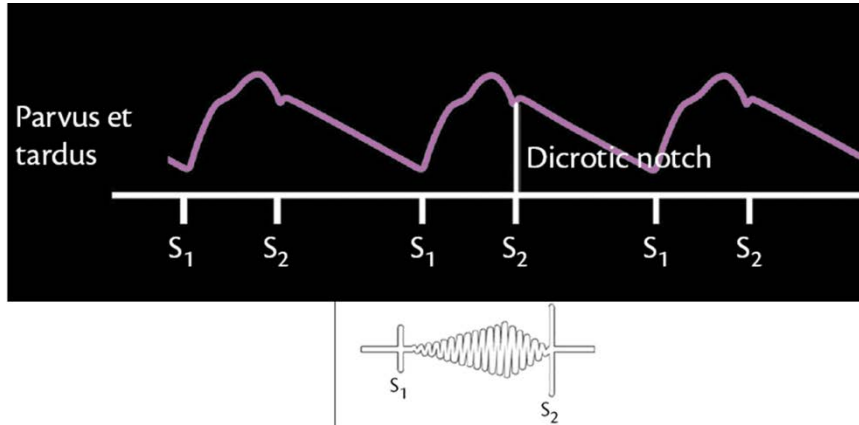
Aort darlığında aort kapaktaki kan akışı, eritrositlerin maruz kaldığı kayma gerilimi (shear stres) artması ile trombositlerde fragilite artışı, vWf multimerleri parçalanmasıyla koagülasyon bozukluğu ve eritrositleri yıkıma uğratarak hemolitik anemiye neden olabildiği öne sürülmüştür. vWf multimerlerinin boyutu küçülerek edinsel vWf eksikliğine neden olabilmektedir (39). Aortik kapak replasmanı ile hematolojik bulgular ve anjiyodisplazilerin düzeldiği saptanmıştır.

MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) çalışmasında; A, B ve AB tip kan gruplarının (non-O tip kan grupları) miyokardiyal enfarktüs, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler olaylar, venöz tromboemboliler ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (40). Bu durumun, O tipi taşıyıcıların vWf ve faktör VIII (FVIII) seviyelerinin % 25-30 daha düşük olmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (41,42). Rofe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; A,B ve AB tip kan grubu, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda artmış morbidite ve mortalite prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. TAVİ hastalarında genel popülasyona göre önemli ölçüde A tip kan grubu daha yaygın saptanmış olup daha yüksek vasküler ve kanama komplikasyonları oranları ile ilişkilendirilmiştir (43).

2.2.5 Aort Darlığı Fizik Muayenesi

Aort darlığı üfürümü; sternum sağ tarafında ikinci interkostal aralıkta duyulan ve her iki karotise yayılan sistolik ejeksiyon üfürümüdür. Sol karotis arterde sağ karotis artere göre daha şiddetli sistolik üfürüm duyulur. Üfürümün şekli, sistol sırasında değişen gradiyenti yansıtır ve süre, sistolik akıma engel olmanın ciddiyetine göre 'kreşendo ve dekreşendo' olarak duyulur. Bazı çalışmalarda sağ karotisteki üfürümün olmaması ciddi aort darlığı tanısından uzaklaştırıldığını göstermiştir (44).

Azaltılmış atım hacmi ve karotis nabzının yavaş ve zayıf yükselmesi düşük amplitüdü atıma neden olur. Aort basıncının tepe noktası sistolün daha geç dönemlerine kayar (pulsus tardus) ve nabız amplitüdü azalır (pulsus parvus). Aort darlığında görülen bu nabız basıncına 'pulsus parvus et tardus' denir (Şekil-2.8) (45).



Şekil-2. 8 Aort darlığı nabız basıncı ve üfürümü

Kardiyak atım süresi artışı ve hipertrofi nedeniyle apikal vuru kuvvetli ve uzun süreli hissedilir. *Gallaverdin fenomeni*; aort darlığı, mitral yetmezlik gibi yüksek frekanslı üfürümlerin kalbin apeksine yayılmasıdır. Mitral yetmezliğindeki üfürümden farkı sağ ikinci interkostal aralıktan apekse kadar hemen hemen her boşlukta ve geç sistolde hissedilmesidir.

İkinci kapak sesi (S2); A2 (Aortik kapak komponenti) ve P2 (pulmoner kapak komponenti) komponentlerinden oluşur. A2; P2'den önce duyulur. Ciddi aort stenozunda A2 süresi uzar ve P2'den sonra duyulur hale gelirse buna “ters (reversed) ya da paradoks S2 çiftleşmesi” adı verilir. A2, aort darlığının şiddeti arttıkça daha sessiz hale gelir ve tamamen ortadan kalkabilir (20).

2.2.6 Aort Darlığı Tanısı

Aort darlığı tanısı koyarken semptomların varlığını araştırma ve hastanın yönetimi için dikkatli bir sorgulama gerekir.

2.2.6.1 Elektrokardiyografi (EKG)

Repolarizasyon anormallikleri olan veya olmayan LV hipertrofisi, hastaların yaklaşık %80'inde görülür. Sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte sol ventrikül yüklenme (strain) bulguları EKG'de saptanabilmektedir. Sol ventrikül yüklenme bulguları; V5, V6 derivasyonlarında QRS aksı ile ters olacak şekilde aşağı eğimli (konveks) ST segment depresyonu ve T dalga inversiyonu varlığı olarak tanımlanmaktadır (46). Sol ventrikül strain bulgusu varlığı miyokardiyal fibrozisi, yaygın ST segment depresyonu varlığında miyokardiyal iskeminin ciddi derecede olduğunu gösterir ve kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir (47). Spesifik olmayan diğer belirtiler arasında sol atriyal genişleme, QRS süresinde uzama ve sol dal bloğu bulunur. Diyastolik disfonksiyona bağlı sol atriyal genişleme ve fibrozis nedeniyle AF veya atriyal Flutter en sık görülen aritmilerden biridir. Akut AF tablosunda LV dolumuna atriyal katkının kaybı ve kardiyak debide ani bir düşüş ciddi hipotansiyona neden olabilir. Asemptomatik aort darlığı hastada akut AF kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (48).

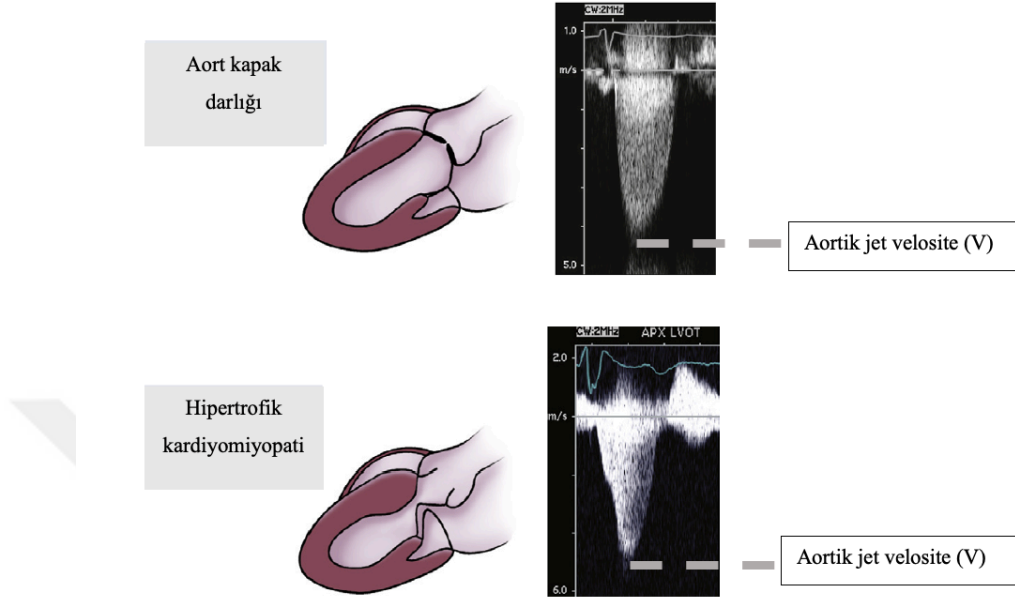
2.2.6.2 Ekokardiyografi

Güncel kılavuzlarda AD bulgu veya semptomları olan hastaların incelenmesinde temel tanı aracı ekokardiyografi olarak belirtilmiştir. Ekokardiyografi; AD varlığının doğrulanması, etiyolojinin doğru teşhisi, hemodinamik ciddiyetin değerlendirilmesi, LV boyutunun ve sistolik fonksiyonun ölçülmesi ve prognoz ile ilgili bilgi sağlar. Aort darlığı ciddiyetini değerlendirmede doppler ekokardiyografi ideal yöntemdir (2,9).

Aortik jet velosite (AV_{max}); 'Continious Wave Doppler (CWD)' ile genellikle apikal beş boşluk, suprasternal ya da sağ Parasternal aks görüntüleme ile ölçülmelidir. Bu teknikte ölçüm için aort ve SVÇY akım hızları hesaplanmalıdır. SVÇY akım hızı yetişkinlerde 0,7-1,1 m/sn ve aort kapağı velositesi 1,0-1,7 m/sn'dir. Artmış akım hızı AD'dan şüphelenmelidir. oTAG 40 mmHg üstünde oluşu ve/veya kapak alanının 1 cm^2 altında oluşu ciddi AD tanısı koydurmaktadır.

Aort kapak alanı azaldıkça AV_{max} piki sistol fazının daha geç dönemlerinde oluşur. Valvuler aort darlığında CWD trasesi simetrik ve ortada pik yaparken

hipertrofik kardiyomiyopatide LVOT en yüksek gradyente geç sistolde ulaşması nedeniyle CWD trasesi sola doğru konkavlık gösteren kama şeklindedir (49).



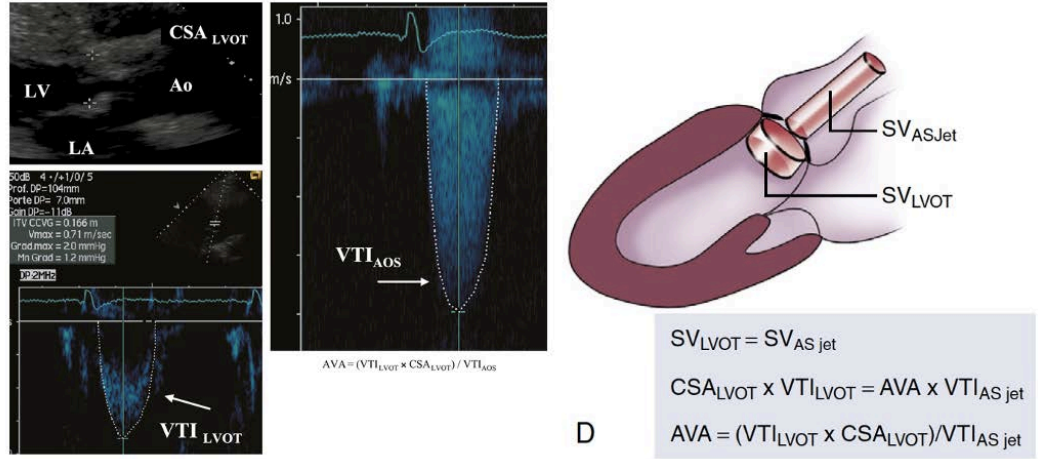
Şekil-2. 9 Aort Darlığı Ve Hipertrofik Kardiyomiyopati CW Doppler Bulguları

CWD ile aort kapak jet velositesi ve Modifiye Bernoulli denklemi ile aort kapaktaki pik ve ortalama gradyent gibi kantitatif veriler hesaplanarak aort kapak ciddiyeti belirlenir.

$$\text{Modifiye Bernoulli Denklemi} : \Delta P_{\max} = 4 \times AV_{\max}^2$$

Aort darlığı; zamanlama, şekil ve ilişkili diyastolik akış eğrilerine yeterince dikkat edilmezse, subaortik darlık, pulmoner darlık, mitral yetmezlik, triküspit yetmezliği, VSD, subklaviyan arter darlığı gibi jet velositenin yüksek görüldüğü diğer durumlarla karıştırılabilir (50).

Kapağın dar olduğu ancak düşük akım nedeniyle aort kapak gradiyenti de düşük hesaplanabilir. Enerjinin korunması kanununa dayanan süreklilik denklemi ile AKA hesaplanabilir. Bir kesitten geçen kan akımı, bu kesitin alanı $\times$ hız zaman integraline (VTI) eşittir. Bu denkleme göre SVÇY atım hacmi ile aort kapaktaki atım hacmi birbirine eşittir (51). Hastanın CWD görüntü kalitesi iyi değil ise planimetrik olarak anatomik aortik kapak ölçümü de yapılabilir.



Şekil-2. 10 Aort kapak alanı hesaplama

Hastaların yönetiminde tıbbi ve girişimsel yaklaşımlar, hastalık evrelemesinin doğru değerlendirilmesine bağlıdır (9). ACC/AHA 2020 Kapak hastalıkları kılavuzuna göre AD evrelendirilmesi Tablo-2.2’de gösterilmiştir.

Tablo-2. 2 ACC/AHA 2020 Kapak hastalıkları kılavuzuna göre Aort darlığı evreleri

Evre A	Biküspit aort kapak, aortik sklerozis gibi aort darlığı riski taşıyan hastalar
Evre B	Hafif orta derecelik yaprakçıkların kalsifikasyonu ile ortalama aort gradiyentinin ve aortik jet velositenin artması
Evre C1	Aseptomatik ciddi aort darlığı, LV henüz etkilenmemiş/hafif etkilenmiştir.
Evre C2	Aseptomatik ciddi aort darlığı, LV<%50
Evre D1	Semptomatik yüksek gradiyentli ciddi aort darlığı
Evre D2	Semptomatik düşük akım(LV EF<%50) düşük gradiyent (oTAG ≤40 mmHg) ciddi aort darlığı
Evre D3	Semptomatik paradoksal düşük akım(LV EF≥%50) düşük gradiyent (oTAG ≤40 mmHg) ciddi aort darlığı

Evre D1: Semptomatik ciddi AD hastalarının çoğu bu gruptadır. Ortalama TAG > 40 mmHg ve aortik jet velositesi > 4,0 m/sn'dir. LVEF normal veya düşük olabilir. AKA'nın < 1 cm² yada AKAi < 0,6 cm² olmasıdır.

Evre D2: Aort darlığı ya da başka bir patofizyolojik süreçlere sekonder LV sistolik fonksiyon bozukluğu nedeniyle yeteri kadar gradient oluşmayabilir. Aort darlığına sekonder gelişen sistolik disfonksiyon genellikle kapak replasmanı sonrası düzelmektedir. Bu hastalarda aort darlığının ciddiyetini değerlendirmek için dobutamin stres testi önerilmektedir. Dobutamin infüzyonu; hekim kontrolünde ve hasta monitörize edilerek 2,5 mcg/kg/dk başlangıç dozu ile kademeli olarak dakikada 2,5-5 mcg/kg artırılarak maksimum dozu olan 20 mcg/kg/dk çıkılmalıdır. Kalp hızı bazale göre 10-20 /dk artış gösterdiğinde ya da 100 v/dk'yı geçtiğinde, hipotansiyon ya da aritmi geliştiğinde infüzyon sonlandırılmalıdır. Dobutamin stres testi sonrasında aortik kapak jet velositesi >4 m/s veya ortalama oTAG > 40mmHg veya AKA < 1,0cm² ise ciddi aort darlığı olarak değerlendirilir. İnfüzyon sonrası oTAG < 40mmHg veya AKA >1,0cm² ise ciddi aort darlığı tanısından uzaklaşılır. Dobutamin stres testinde ejeksiyon fraksiyonu ya da kardiyak atım hacminde %20 ve üzerinde artış saptanmaması, kontraktıl rezervin olmaması ile ilişkilidir ve bu hastalara aort kapak replasmanı yapılsa dahi uzun dönemde prognozu kötüdür (49,50,52).

Evre D3: İleri yaş, hipertansiyon, aort darlığı gibi belirgin hipertrofi ile giden durumlara bağlı LV kavite hacminin azalmasıdır. Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE) boyu < 135 cm, Beden yüzey alanı < 1,5m² veya beden kitle indeksi (BKİ) 22kg/m² gibi küçük bedenli hastalarda AKAi önermektedir. AKAi aort kapak alanının vücut yüzey alanına bölünmesi ile elde edilir. AKAi'nin obez hastalarda kullanılması uygun değildir (53). Evre D3 Ciddi aort darlığı tanısı AKAi ≤ 0,6 cm² ve normotansifken ölçülen SVi ≤ 35 mL/m² ile konur (9). Evre D3 Ciddi aort darlığının tanısında ekokardiyografik ölçüm hatalarının dikkatli bir şekilde dışlanması gerekir. Bu hastalar aynı zamanda çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile saptanan aort kapak kalsifikasyonunun derecesi ile değerlendirilebilir. Aortik darlığının ciddi olduğunu düşündüren bulgular, hastanın 70 yaşından büyük olması, AD ilişkili semptom tarif etmesi, oTAG 30-40 mmHg arasında olması, AKA'nın < 0,8 cm² olması ve BT ile ölçülen aortik kapak kalsifikasyon skorunun erkeklerde > 3000 Hounsfield Ünitesi (HU), kadınlarda > 1600 HU olmasıdır. Bu hasta grubuna özellikle semptomları belirgin ise girişimsel tedavi önerilmelidir (2,20,54). Ekokardiyografik parametreler beraber değerlendirilecek olursa, Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyeti (EACVI) tarafından 2016 kapak darlıkları güncellemesi ve Amerika Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (ACC/AHA) tarafından 2020 yılında yayınlanan kalp kapak hastalıkları kılavuzunda ciddi AD'nın kriterleri Tablo-2.3'te gösterildiği gibidir (9,55).

Tablo-2. 3 Aort darlığı sınıflaması ve evrelemesi

a: Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyeti Kapak Darlığı Güncellemesi

	Aortik jet velosite (V) m/sn	oTAG mmHg	AKA cm²	AKAi cm²/m²	AHA Evreleme
Normal	≤ 2,0 (2,5) _a	<5	3,0-4,0		
Hafif AD	2- 2,9 (2,6-2,9) _a	<20	>1,5	>0,85	<i>Evre B: Progresif AD</i>
Orta AD	3.0 – 3,9	20-39	1,1-1,5	0,61-0,85	<i>Evre B: Progresif AD</i>
Ciddi AD	≥4	≥40	<1,0	<0,60	<i>Evre C: Asemptomatik AD</i> <i>Evre D: Semptomatik AD</i>

2.2.6.3 Çok Kesitli Bilgisayar Tomografi

Ekokardiyografi AD'nin temel tanı aracı olsa da hastaların %25'inde kapak alanı ile gradiyent ve jet velositesi arasında tutarsızlıklar saptanabilmektedir. Korunmuş EF'li, AKA<1 cm² ve ortalama basınç farkının<40 mmHg olduğu durumda aort darlık ciddiyetini değerlendirirken kapak kalsifikasyonunun nicelleştirilmesinde önem kazanmıştır. Ciddi aort darlığında Agaston kalsiyum skoru erkekte ≥ 2000, kadında ≥ 1200 üstünde olması durumunda olasılıkla ciddi aort darlığını ile ilişkilendirilirken; erkekte skorun <1600, kadında <800 olması ciddi aort darlığı olasılığı düşüktür (2,9,55,56).

ÇKBT, TAVİ öncesi kapak ile ilgili ölçümlerin yapılması ve giriş yeri seçimi açısından önemlidir. Aort kökünün boyutları ve anatomisi, aort kapak anülüsünün boyut ve şeklini, koroner ostiyumlara olan mesafesini kalsifikasyonun dağılımını ve aort kapaktaki yaprakçık sayısını değerlendirirken, aterosklerotik plak yükü, trombüs ve anevrizma varlığı hakkında da bilgi verir. Aortik kompleks ve vasküler yapılar rekonstrüksiyon yöntemi ile üç boyutlu olarak incelenebilir (53). Aortik yapılar değerlendirilirken ölçümler sistolik fazda alınmaktadır. Vasküler yapıların ÇKBT ile görüntülenmesinde EKG takibine gerek yoktur. Koroner ostiyumların anülüse uzaklığının 10 mm'den küçük olması koroner oklüzyon için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (57). Aortik anülüsün değerlendirilmesi ile aday hastalara uygun kapak seçimi yapılabilir. Anülüs uzunluğunun 43 mm'den fazla olması ya da aortventriküler açının 70° üstünde olması gibi durumlarda balon ile genişleyebilen kapaklar kendiliğinden genişleyen kapaklara tercih edilmelidir (58).

Transfemoral yol en sık tercih edilmesine rağmen femoral arter çapının 5-6 mm'den az olması, femoral arter/kılıf oranı <1,05, iliyak arter ciddi darlık ya da desendan aortada diseksiyon varlığı gibi durumlar mevcut ise subklaviyan arter, transkaval yaklaşım, direk aortik ya da transapikal yaklaşım gibi alternatif giriş yerleri tercih edilebilmektedir. ÇKBT; işlem öncesinde bu olası giriş yerlerinin değerlendirilmesine olanak sağlar. SVÇY'e uzanım gösteren kalsifikasyon varlığı

paravalvüler yetmezliğe (PVY), TAVİ sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu ve aort kökü hasarı ile ilişki olduğu gösterilmiştir (59).

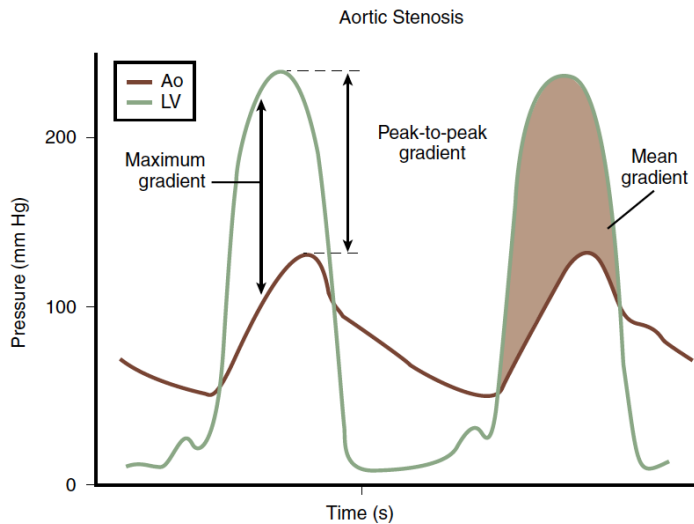
Aortik anülüsün elipsoit yapıda olması nedeniyle ekokardiyografik ölçümler genellikle olduğundan fazla ölçmektedir. ÇKBT ile değerlendirme yapılmadan ekokardiyografik anülüs değerlendirmesi hem TAVİ sonrası PVY sıklığında artışa hem de anülüs çapının olduğundan fazla ölçümüne bağlı büyük kapak seçimi dolayısıyla aortik rüptür sıklığında artışa neden olabileceği öne sürülmüştür (60,61).

2.2.6.4. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kardiyak MRG aort darlığı nedeniyle gelişen miyokardiyal hipertrofi; interstisyel kollajen birikimi ve miyokardiyal fibrozisin gösterilmesinde geç gadolinyum tutulumu ve T1 harita görüntüsü ile non-invaziv bir şekilde miyokardiyal fibrozisi tespit edebilmektedir. Ekstraselüler volüm artışı T1 haritalama ile fokal (orta duvar) miyokardiyal fibrozis geç gadolinyum tutulumu aort darlığı açısından önemlidir (28). Aortik anülüsün ölçümünde kontrastsız çekim gerekliliğinde ÇKBT'ye alternatiftir. Aort darlığına eşlik eden aort yetmezliği varlığında ekokardiyografik değerlendirmede aort yetmezliği volümünü ve ciddiyetini değerlendirebilmektedir (62).

2.2.6.5 Kardiyak Kateterizasyon

İnvaziv olmayan testlerden elde edilen veriler tanısal olmadığında veya klinik ve ekokardiyografik değerlendirme arasında bir tutarsızlık varsa, AD'nin ciddiyetinin belirlenmesi için kardiyak kateterizasyon yardımcı olabilir. Hemodinamiğin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, sol ventrikül ve aortta aynı anda basınç ölçümünü gerektirir (2,9,50).



Şekil-2. 11 İnvaziv olarak Aort kapak alanı ölçümü

İnvaziv olarak kapak alanı, termodilüsyon ya da Fick metodu ile kardiyak debi ve ortalama basınç gradiyenti kullanılarak hesaplanır (63).

Gorlin Formülüne göre aort kapak alanı:

Kardiyak debi (ml)

sistolik ejeksiyon periyodu x Kalp hızı x 44.3 x $\sqrt{\text{ortalama basınç gradiyenti}}$

Hakki Formülüne göre aort kapak alanı:

Kardiyak debi(ml)

$\sqrt{\text{Sol ventrikül ile aort arasındaki pik basınç farkı (Peak to peak gradiyent)}}$

2.2.6.6 Stres Testi

Ciddi AD'si olan asemptomatik hastalarda (Evre C1,C2) güncel kılavuzlar egzersiz testini egzersizle fizyolojik değişiklikleri değerlendirmek ve semptomların yokluğunu doğrulamak için önermektedir. Ciddi AD'li asemptomatik hastaların bir alt grubunda egzersiz testi ek tanısal ve prognostik bilgi verirken senkop, ventriküler taşikardi ve ölüm dahil olmak üzere yüksek komplikasyon riski nedeniyle semptomatik AD hastalarında egzersiz testinden kaçınılır. Özellikle yaşlı, hareket kısıtlılığı olan hastalarda AD'ye atfedilebilen anormal semptomlardan ayırmak zor olsa da, egzersizin indüklediği göğüs ağrısı, egzersizin erken dönemlerinde ciddi nefes darlığı, baş dönmesi ve senkop AD semptomları ile uyumludur (9,64).

2.2.7 Aort Darlığı Medikal Tedavisi

Semptomatik ciddi aort darlığının tedavisinde güncel kılavuzlar aort kapak replasmanı önermektedir. Hafif ya da orta aort darlığında progresyonunu önlemek, ciddi aort darlığında semptomların kontrolü ve miyokardiyal fibrozisi engellemek için pek çok medikal tedavi çalışmaları yapılmıştır. Ancak hastalık progresyonunu engelleyen herhangi bir medikal tedavi bulunmamaktadır. Hipertansiyon ve hiperlipideminin kılavuz önerilerine göre medikal tedavisi aort darlığı hastaları için uygundur (65). ACE inhibitörü veya ARB tedavisi, TAVİ uygulanan hastalarda ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir. Kalp yetmezliği semptomları olan ciddi AD hastaları kalp yetmezliği kılavuzlarına göre tıbbi tedavi altına alınmalıdır (66).

2.2.7.1 Statin Tedavisi

LDL-k ve lipoprotein (a), subendotelyal fibrosa tabakasını birikip oksidatif modifikasyona uğrar. Okside LDL-k ise sitotoksik olup kapağın interstisyel hücrelerin osteojenik farklılaşmasını uyarır. Statinlerin osteoblast aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir (28).

Hafif ve orta dereceli, asemptomatik AD hastaların alındığı prospektif SALTIRE (atorvastatin 80 mg), ASTRONOMER (rosuvastatin 40 mg), SEAS

(simvastatin 40 mg ve Ezetimib 10 mg kombinasyonu) çalışmalarında, yoğun lipit düşürücü tedavi için başka bir risk faktörü yok ise statin kullanımının aort darlığı hemodinamik parametreleri ve kardiyovasküler mortalite üzerine belirgin bir faydası olmadığı gösterilmiştir (67–70).

Güncel kapak kılavuzları; kalsifik aort darlığı hastalarında statin tedavisi, standart risk skorları temelinde aterosklerozun birincil ve ikincil korunmasında önerilirken hafif ve orta aort darlığında hemodinamik ilerlemesinin önlenmesi için statin tedavisi önerilmemektedir (2,9).

Statinlerin kalsifikasyonu azaltmaması ve ilerlemesini önlememesi nedeniyle kalsiyum metabolizması ve Lp(a) üzerini etkili çalışmalar üzerine yoğunlaşmıştır. Devam eden klinik araştırmalardan; EAVall (Early Aortic Valve Lipoprotein(a) Lowering) niacin; SALTIRE-II (Study Investigating the Effect of Drugs Used to Treat Osteoporosis on the Progression of Calcific Aortic Stenosis) alendronik asit ve denosumab; PCSK9 Inhibitors in the Progression of Aortic Stenosis, BASIK2 (Bicuspid Aortic Valve Stenosis and the Effect of Vitamin K2 on Calcium Metabolism on 18F-NaF PET/MRI) vitamin K2 tedavileri kullanılarak kalsiyum skorları değerlendirilmesi şeklinde dizayn edilmiştir (28,71,72).

2.2.7.2 Antihipertansif tedavi

Hipertansiyon aort darlığı hastalarında en sık eşlik eden hastalıklardan biridir ancak bu hastalarda antihipertansif ilaçların spesifik olarak ele alan herhangi bir çalışma yoktur. Antihipertansif ajanlar periferik vazodilatasyonun oTAG’da artışa neden olacağı düşünüldüğünden kullanımı konusunda tartışmalar mevcuttur. Ancak hipertansiyonun aort darlığında progresyonu, LV fibrozisi ve miyokardiyal hipertrofiyi arttırdığı için antihipertansif tedavi önerilmektedir. Hipotansiyonu önlemek için tıbbi tedavi dikkatle titre edilmeli ve hastalar sıklıkla yeniden değerlendirilmelidir (2,7).

Kan basıncı 140/90 mmHg (> 80 yaş hastalarda 160/90 mmHg) olan asemptomatik AD hastalarda arteriyel hipertansiyon için ilaç tedavisinin başlatılması mantıklıdır. Tedaviye düşük dozlarla başlanmalı ve ardından kişiye özel titrasyon yapılmalıdır. Tolere edilirse (yaş sınırlaması olmaksızın) çoğu hasta için hedef kan basıncı <140/90 mmHg önerilirken kan basıncının <120/70 mmHg altına düşürülmesi önerilmemektedir (73).

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri; remodelling inhibisyonu yaparak sol ventrikül hipertrofisini azaltırlar ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde semptomatik düzelmeye ve sağkalımda artışa neden olurlar. Aort kapakta bulunan tip 2 anjiyotensin II (AT II) reseptörlerini inhibe ederek sitokin salınımını durdurur. Enalapril ve trandolapril plaseboya kıyasla iyi tolere edildiği ve egzersiz bağlı nefes darlığını iyileştirdiği; Bull ve ark. tarafından ramiprilin, orta- ciddi AD’de LV hipertrofisinin gerilemesi üzerinde plaseboya göre olumlu etkileri bildirilmiştir (73–76).

2.2.7.3 Antikoagölan Tedavi

Warfarin; vitamin K inhibisyonu yaparak vasküler kalsifikasyon inhibitörü olan osteokalsin ve matriks Gla protein sentezini inhibe eder. Deneyisel modellerde kalsifikasyon sürecini hızlandırmak için kullanılan warfarin; mitral ve aort kapakta kalsifikasyonu arttırdığı tespit edilmiştir. Bu nedenle aort darlığı olan hastalarda yeni nesil oral antikoagölan tedavilerin kullanımı uygun görölmektedir (77,78).

2.2.8 Aort Darlığı Kapak Replasman Tedavisi

Ciddi aort darlığında; hastalık progresyonunu engelleyen veya gerilemesini sağlayan kanıtlanmış bir medikal tedavi olmaması ve semptomların başlaması ile tedavisiz kalan hastaların kötü prognozlu ilerlemesi nedeniyle erken dönemde replasman tedavisi şiddetle önerilmektedir. Semptomatik ciddi AD olan tüm hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarına bakılmaksızın aort kapak replasmanı endikedir. Tek istisna, bir yıldan daha az sağkalımı beklenen hastalar ve ciddi komorbiditeleri veya ileri yaşta genel durumları nedeniyle girişim sonucunda sağkalım ve yaşam kalitesinde iyileşmenin olası olmadığı hastalardır.

Kardiyak cerrahi mortalitenin değeriendirilmesi için risk faktörleri, çok değışkenli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Hastane içi ve 30 günlük mortaliteyi belirlemek için kabul görmüş skorlama sistemlerinden en sık STS (Society of Thoracic Surgeons) ve Logistic EuroSCORE (Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) kullanılır. EuroSCORE I, 30 günlük mortaliteyi tutarsız bir şekilde fazla gösterdiği için, EuroSCORE II geliştirilmiştir. Birçok TAVİ araştırmasında EuroSCORE I kullanıldığı için karşılaştırma amacıyla kılavuzlarda bahsedilmektedir (79,80). Hemmann K. Ve ark yaptığı çalışmada iki yıla yakın takipte STS'nin Logistic EuroSCORE ve EuroSCORE-II'ye göre uzun dönem risk tahmininde daha iyi olduğu görölmüştür (81). Kliniğimizde daha önce yapılan TAVİ çalışmasında STS risk skoru 2 aylık, EuroSCORE II'nin 6 aylık ve Logistic EuroSCORE 30 aylık mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (82). STS skorunda hastaların yaşı, cinsiyeti, laboratuvar parametreleri, komorbid hastalıkları, başvuru şekli, fonksiyonel kapasitesi, EKG bulguları, ekokardiyografik bulgular yer almaktadır. Logistic EuroSCORE skoru da yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, hastanın fonksiyonel kapasitesi, cerrahinin aciliyeti ve cerrahi tipini içermektedir (83). Bu risk skorlarının kısıtlılıkları kırılganlık, yaprakçık sayısı (biküspit-uniküspit), ciddi karaciğer yetmezliği ya da siroz, poselen aorta, göğüs radyasyonu gibi majör risk faktörlerini dahil etmemeleridir. Afilalo J. ve ark tarafından yapılan bir çalışmaya göre kırılganlık kriterleri; 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 (84).

Güncel kapak kılavuzlara göre cerrahi riski yüksek kabul edilen değerler STS skoru: ≥ 4 , EuroSCORE II ≥ 4 , Logistic EuroSCORE I ≥ 10 puan alan hastaların cerrahi riski orta ve yüksek olarak kabul edilmektedir (85). STS skoru: ≥ 15 ve ya 1 yıldan az yaşam beklentisi olan hastalara ön planda palyatif tedavi düşünölmelidir.

En uygun tedavi stratejisinin belirlemede; kardiyologlar, kalp ve damar cerrahları, görüntüleme uzmanları, anestezi uzmanları ve gerekirse genel pratisyenler, geriyatristler ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan 'Kalp Takımı' rolü çok önemlidir. Hasta ve aile tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilerek en uygun tedavi seçeneği hakkındaki kararlarında yardımcı olunmalıdır (86). Girişimsel yöntemlerin seçiminde, skorlara ek olarak Kalp Ekibinin tarafından değerlendirilen bireysel cerrahi riski, TAVİ'nin uygulanabilirliğini ve klinik tecrübe ve sonuç verileri, hastanın kardiyak ve kardiyak dışı özellikleri hesaba katılmalıdır (2,9).

2.2.8.1 Cerrahi Aort Kapak Replasman Tedavisi

Güncel kapak kılavuzları oTAG 40 mm Hg'den fazla ise LVEF bağımsız olarak aort kapak replasmanı (AVR) önerilmektedir. Yapılan cerrahi serilerde izole kapak cerrahisinin mortalitesi 70 yaş altında %1-3 iken 70 yaş üstü seçilmiş hastalarda %4-8 olarak bulunmuştur. İleri yaş, çoklu komorbite varlığı, kadın cinsiyet, fonksiyonel kapasitenin kötü olması, operasyonun acil koşullarda yapılması, LV sistolik disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon ve eşlik eden koroner arter bypass grefti (KABG) ya da daha önce kapak cerrahisi öyküsü olması operasyon mortalitesini etkileyen diğer faktörlerdir. Başarılı AVR'den sonra, semptomlar ve yaşam kalitesi, transkateter yöntemle kıyasla daha uzun bir iyileşme süresinden sonra olsa da genel olarak büyük ölçüde iyileşir. Uzun dönemdeki sağkalım ileri yaş hastalarda, yaş ile eşleştirilmiş genel popülasyona yakın olduğu görülmüştür (20).

Stentsiz biyoprotez kapaklar kullanılarak aort kökü replasmanı ve sütürlü biyoprotezler kullanılarak cerrahi AVR gibi cerrahi tekniklerle ilgili mevcut yeni verilerin, potansiyel olarak hemodinamik sonucu iyileştirdikleri, 80 yaşın üzerindeki seçilmiş hastalarda bile cerrahinin yaşam kalitesini uzattığı ve iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle, sadece ileri yaşın kendi başına cerrahi replasman için bir kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir (13,87).

ACC/AHA 2020 kapak kılavuzunda cerrahi tedavinin seçimi için (STS ya da EuroSCORE II <%4 ya da Logistic EuroSCORE I <%10) düşük cerrahi riski olan hastalarda; LV fonksiyon bozukluğu (LVEF<%50) olan asemptomatik ciddi AD olan hastalarda; başka bir nedenle kardiyak cerrahi planlanan asemptomatik ciddi AD hastalarında; semptomatik olsun ya da olmasın ciddi aort darlığı olan 65 yaş altı, 20 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda cerrahi AVR endikasyonu koyarken 50 yaş altında antikoagülan kullanımında kontrendikasyonu olmayan hastalarda mekanik kapak seçimi önermektedir. 65-80 yaş aralığında da TAVİ için anatomik kontrendikasyon varlığında ya da anormal egzersiz testi, aortik jet hızı $\geq 5,0$ m/s veya oTAG ≥ 60 mmHg olan progresif seyirli çok ciddi AD, başka bir nedenle açıklanamayan pulmoner hipertansiyon (sPAB> 60 mmHg) normalin üç katı BNP yüksekliği (>300pg/mL) ile giden asemptomatik hastalarda ya da AVR endikasyonu konulan hastanın tercihi cerrahi AVR lehine ise cerrahi replasman tedavisi önerilmektedir. Başka bir nedenle kardiyak cerrahi planlanan asemptomatik orta AD (AKA:1,0-1,5 cm² veya oTAG 25-40 mm Hg) hastalarında cerrahi AVR düşünülmemelidir.

Bisküspit aort kapak, subaortik kalsifikasyon, romatizmal kapak, TAVİ'ye uygun olmayan anulus, ciddi primer MY, KABG gerektiren KAH, miyektomi gerektiren interventriküler hipertrofisi, AF gibi durumlarda cerrahi tedavi TAVİ'den daha uygundur.

Yaşam beklentisi bir yılın altında, ciddi LV sistolik disfonksiyonu, anuler kalsifikasyona bağlı ciddi MY, ciddi demans, iki ve daha fazla organın ciddi fonksiyon bozukluğu, çok yüksek STS>%15, TAVI sonrası beklenen yaşam süresinin bir yılın altında olması gibi durumlarda girişimsel tedaviler yerine palyatif tedaviler önerilmektedir (2,13).

Aortik balon valvüloplasti; ciddi AD'yi; gradiente %50'ye yakın düşüşe neden olarak orta AD'ye dönüştürse de işlem sonrası ilk bir yılda %80 düzeyine ulaşan tekrar gradient artışı ve kapak alanında azalma izlenebilmektedir (88). Bu nedenle hemodinamik stabil olmayan hastalarda veya semptomatik ciddi AD hastalarında acil non-kardiyak operasyon gerekliliğinde cerrahi aort kapak replasmanı veya TAVİ'ye köprüleme tedavisi olarak düşünülebilir (2,13).

2.3 Transkatater Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ)

Alain Cribier, ilk kez 1985 yılında aort darlığı olan 77 yaşındaki bir hastaya balon valvuloplasti uygulamış ancak bir yıl sonra restenoz geliştiğini tespit etmiştir. 1992 yılında Henning Ruud Andersen, balon ile açılabilen koroner arter stentine benzer bir stent geliştirmiş ve bunu domuz üzerinde başarı ile denemiştir. İlk transkatater biyoprotez aort kapak; Cribier tarafından Fransa'da 2002 yılında, çoklu komorbidite ve akciğer kanseri nedeniyle lobektomi öyküsü olan 57 yaşında cerrahiye uygun olmayan kardiyojenik şoktaki ciddi aort darlığı hastasına implante edilmiştir (89). Günümüzde ise yüksek, orta ve düşük cerrahi risk taşıyan hastalarda, TAVİ'nin transfemoral, transapikal veya daha az sıklıkla subklaviyan veya direkt transaortik erişim kullanılarak uygulanabilir olduğu (işlem başarı oranları>% 90) gösterilmiştir.

Kalp takımı deneyimlerinin öğrenme eğrisinin tamamlanması, hastaların işlem öncesi görüntüleme çalışmalarının iyileşmesi ve kullanılan biyoprotez kapaklar ve girişim yeri cihazlarındaki teknik gelişmeler, erken ölüm ve komplikasyon oranları ile ilgili sonuçlarda iyileşmelere yol açmıştır. Daha önceki çalışmalarda 30 günlük ölüm oranı %5 ila %15 arasında değişirken (90–92), yeni nesil biyoprotez kapaklarla ilgili en son yapılan çalışmalarda % 1-2'lere gerilediği gösterilmiştir (93,94).

2.3.1 TAVİ Giriş yolları

Uygun TAVİ giriş yeri seçimi sadece işlemin kolay ve komplikasyonsuz geçmesini sağlamakla kalmaz ve TAVİ işleminin prognozu ile de ilişkilidir. Biyoprotez kapağın taşınmasında anterograd ve retrograd olmak üzere iki yöntem vardır. Mack ve Mohr tarafından geliştirilen Ascendra taşıyıcı sistem ile anterograd yöntemde transapikal ve transvenöz/trans-septal yaklaşım uygulanabilirken Webb ve ark. tarafından geliştirilen Retroflex ile retrograd olarak transfemoral, subklaviyan ve direk transaortik yaklaşımları kullanılabilir (89).

Anatomik kontrendikasyon yokluğunda transfemoral yol en sık tercih edilen yoldur ve common femoral arter ve iliak arterler girişi noktasıdır. Hastalarda distal aorta, iliak ve femoral arterlerin çapı kalsifikasyonu ve tortiyozitenin belirlenmesi için rutin ÇKBT çekilmelidir. TAVİ adaylarının %15-20'sine kadar bu yol yaygın aterosklerotik hastalık, kıvrım veya küçük damar çapı nedeniyle engellenebilir. Lümen çapının minimum 5,5 mm tercihen 6,5 mm ve üzerinde olması gerekmektedir.

Transapikal yaklaşım; lümen çapı küçük, ileri derecede kalsifik ya da tortiyozite nedeniyle femoral yaklaşımın uygun olmayacağı hastalarda minimal torakotomi ile doğrudan apeksinden girişimi ile uygulanır. Transapikal yaklaşımda apeksin yeri TTE yardımı ile belirlenir. Dördüncü ile altıncı interkostal aralıktan anterolateral mini torakotomi uygulanır.

Femoral girişim diğer girişimlere göre en az invaziv olandır ve mortalitesi en az olan yöntemdir. Mortalite dışındaki diğer işlem sonuçlarında ise femoral yaklaşımla diğer yaklaşım türleri arasında farklılık yoktur. German Aortic Valve Registry (GARY) çalışmasından elde edilen verilere göre, transapikal erişim, bir yıllık mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (95-97).

Subklaviyan arter ve proksimal 1/3 aksiller arter; transfemoral yol uygun olmadığına en sık tercih edilen ikinci yoldur ve hastaların % 5-10'unda tercih edilmektedir. Subklaviyan/aksiller arter yolu seçiminde de transfemoral yola benzer şekilde BT ile değerlendirme yapılmalı ve lümen çapının 6,5 mm ve üzerinde olması gerekmektedir. Subklaviyan arter; femoral arterlere göre daha az müsküler tabaka içerir ve elastik liften daha zengindir. Bu nedenle diseksiyon ve rüptür gibi komplikasyonlar transfemoral yola göre daha sık görülmektedir (98,99).

2.3.2 TAVİ Biyoprotez Kapak Tipleri:

FDA tarafından onaylanan üç geniş cihaz kategorisi, balon genişletilebilir [Balloon expandable (BE)] kapaklar, kendiliğinden genişleyebilen [Self expandable (SE)] ve mekanik olarak genişleyebilen kapakları içerir (100). Kendiliğinden genişleyen kapak implantasyonunda balonla genişleyen kapak implantasyonuna göre; daha fazla kalıcı kalp pili implantasyonu (KPM), orta/ciddi PVY ve takip sürecinde kapak içi kapak implantasyonu gerektiği tespit edilmiştir ancak inme, vasküler komplikasyonlar ve kanama oranlarının balonla genişleyen kapak implantasyonunda daha sık olduğu görülmüştür (101,102).

Bugüne kadar Conformité Européenne (CE) ve U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan birçok biyoprotez kapak türü mevcut olup, en çok deneyim ve çalışmalar The Edwards- SAPIEN THV™ (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) ve CoreValve (Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) marka kapaklar ile mevcuttur. Geliştirilmiş diğer kapak markaları ise JenaClip JenaValve™ (JenaValve Technology GmbH, Munich, Germany), Symetis Acurate™ (Symetis, ® Lausanne, Switzerland), Direct Flow Medical Transcatheter Aortic Valve System (Direct Flow Medical, Santa Rosa, California, USA), Portico™ (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA), Medtronic Engager™

(Medtronic Minneapolis, Minnesota, USA), and Lotus™ Valve System (Boston Scientific, Boston Scientific, Natick, Minnesota, USA)'dir.

2.3.2.1 Kendiliğinden Genişleyebilen Kapaklar

Kendiliğinden genişleyen kapaklar çok çeşitlidir. Kapak iskeleti nitinolden yapılmıştır. CoreValve anülüs üstü ve Portico anülüs hizasına yerleşim gösterir. Anülüs üstünde (supraanüler) yerleşecek şekilde tasarımlarından dolayı, anülüs hizası (intraanüler) yerleşimli TAVİ biyoprotez kapaklarına göre daha fazla efektif orifis alanına ve daha düşük oTAG sahip olabilirler. Ayrıca kapak implantasyonunu optimize etmek için cihazın yeniden yakalanmasına ve yeniden konumlandırılmasına imkan verir. Biyoprotez kapağın uzunluğu (yaklaşık 46 mm) ve sert kapak iskeleti nedeniyle koroner girişimlerde zorlayıcı olabilir (100).

CoreValve (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, ABD) biyoprotez kapak, TAVİ teknolojisinde öncü iki biyoprotezden biridir. Mayıs 2007'de transfemoral implantasyon için CE onayı ve Ocak 2014'te FDA onayı almıştır. Uyumlu çerçevesi ile anülüs üstüne optimal yerleşip paravalvüler kaçağın önüne geçilmeye çalışılmıştır. Birinci nesil CoreValve sistemi sığır perikardından üretilmiştir. Birinci nesil CoreValve biyoprotez kapak boyutları 26,29,31 mm'dir. Cerrahi AVR ile karşılaştırılan US CoreValve çalışmasında birinci yıldaki mortalitenin mutlak farkı %4,9 iken ikinci yıldaki mutlak mortalite farkı %6,4 olarak bulunarak cerrahi AVR 'ye üstün gösterilmiştir (103,104).

Orta cerrahi riskli hastaların alındığı SURTAVİ çalışmasında CoreValve kapak ile cerrahi AVR'nin iki yıllık sonuçları karşılaştırılmıştır. İki yılda tüm nedenlere bağlı mortalite ve inme olan birincil sonlanım noktası TAVİ kolunda cerrahi AVR'den aşağı olmadığı göstermiştir (TAVİ: %12,6'ya karşı cerrahi AVR: %14; %95 GA: -5,2-2,3). Majör vasküler komplikasyon ve kalıcı kalp pili (KPM) ihtiyacı, rezidü PVY CoreValve kolunda daha fazla olduğu görüldü. Hemodinamik verilerde ise TAVİ kolunda kapak gradiyenti düşük ve etkili orifis alanı (EOA) daha büyük saptanmıştır (105).

Çalışmalarda cerrahi AVR üstün gösterse de birinci nesil biyoprotez kapaklar ve taşınmasında kullanılan girişim kataterlerin 18Fr -24Fr (6-8 mm) olması nedeniyle KPM ihtiyacı, vasküler yapıların hasarlanması, PVY, inme ve prosedürle ilgili diğer komplikasyonların insidansı arttırmışlardır (106,107).

CoreValve Evolut-R ve Evolute Pro (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, ABD) Sistemi bu komplikasyonları azaltmak için yola çıkmıştır. Yeni nesil biyoprotez kapakta, kendiliğinden genişleyen nitinol stent üzerine yerleştirilmiş üç domuz perikard yaprakçığından oluşmaktadır. Kapak üç bölümden oluşur; kapak iskeletinin stabilizasyonu ve radyal kuvvetin artırıldığı üst ve alt bölüm, üç domuz perikard yaprakçığının olduğu orta bölümdür. Alt iskelet çevresini iki sırası perikard ile uzatılarak PVY azaltmayı hedeflemiştir. Kapak iskeleti, serbest bırakıldığında son şeklini alan hafızalı bir alaşımdan oluşur. Evolut R 23,26,29,34 mm; Evolut Pro 23,26,29 mm boyutları mevcuttur. Biyoprotez kapak; elle kıvrılarak bir kılıf içine yerleştirilir retrograd yaklaşımla genellikle hızlı ventriküler pacing sırasında kılıfın

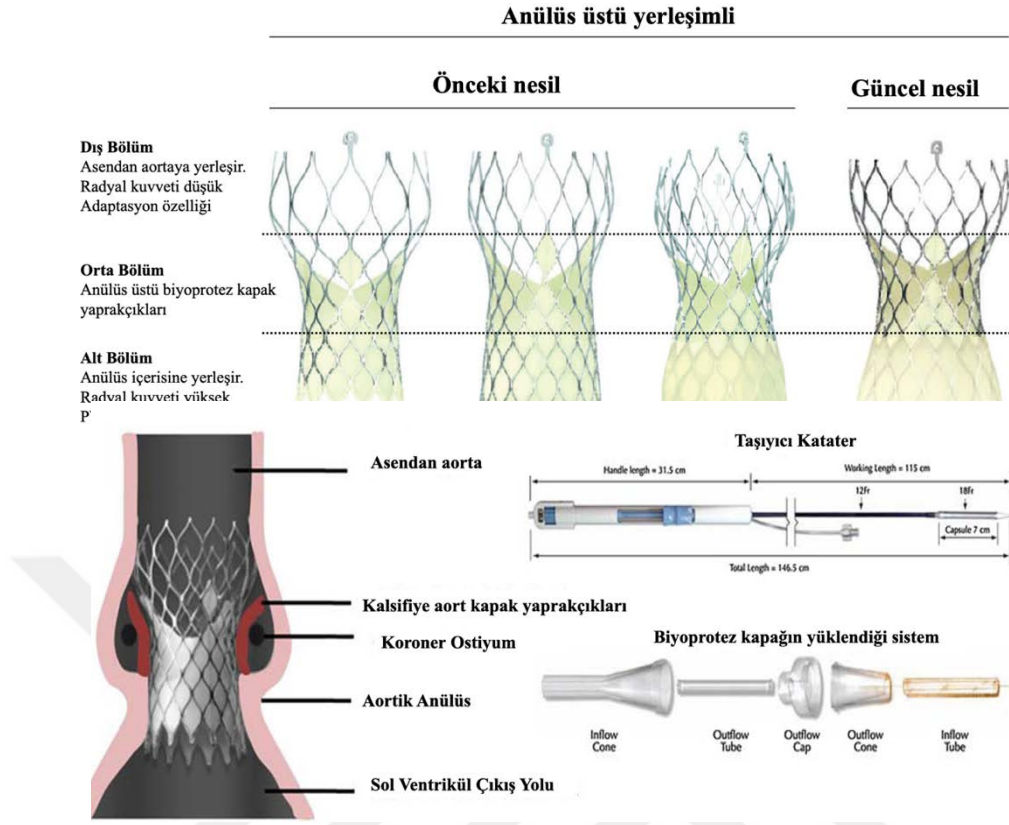
çıkarılmasıyla konumlandırılır. EnVeo R iletme kateter sistemi ile biyoprotez kapağın yerleştirme sırasında yeniden yakalanmasına, daha uygun tork almasına ve yeniden konumlandırılmasına izin verir. InLine kılıf ile ek bir erişim kılıfına ihtiyaç duymadan tüm sistemi yerleştirmesine olanak tanıyarak kapak taşıma sistemini 14 Fr (5,5 mm) eşdeğer kılıfa düşürülmüştür (108,109).

CoreValve'e karşı Evolut-R implante edilen, cerrahi riski yüksek ciddi AD hastaların alındığı karşılaştırma çalışmasında Evolut-R kolunda vasküler komplikasyon, kanama olayları, akut böbrek yetmezliği gibi komplikasyonları önemli ölçüde daha düşük çıkmıştır. Tekrar toplanabilme manevrası 44 kez uygulanmış böylelikle implantasyon derinliği azaltılarak orta ila ciddi PVY ile kalıcı kalp pili implantasyonu ihtiyacını da azaltmıştır. 30 günlük ve bir yıllık sağkalım oranları EvolutR kolunda daha fazla bulunmuştur (LogRang=0,045) (110).

Evolut R ve Evolut Pro'nun karşılaştırıldığı çalışmada da düşük PVY insidansı, hemodinamik performans ve klinik sonuçlar EvolutPro; EvolutR kadar iyi bir performans sergilemiştir (111).

Evolut Low Risk çalışmasında; cerrahi riski düşük (ortalama STS %1,9) ciddi aort darlığı hastalarında, CoreValve, Evolut R veya Evolut PRO kullanılarak yapılan TAVİ ile cerrahi AVR ilk 24 ayda sonuçları karşılaştırılmıştır. İnme veya ölüm TAVİ grubunda %5,3 iken cerrahi AVR grubunda %6,7 ile TAVİ'nin cerrahi riski düşük hastalarda cerrahi AVR aşağı olmaması gösterilmiştir (noninferiority; $p < 0,05$; superiority $p > 0,05$). Tüm nedenlere bağlı ölüm hem TAVİ hem de cerrahi AVR grubunda %4,5 ($p > 0,05$) iken inme oranları TAVİ'de %1,1 cerrahi AVR %3,5 ($p < 0,05$) bulunmuştur. Sonuçta cerrahi riski düşük hastalarda kendiliğinden genişleyen kapaklarla yapılan TAVİ'nin cerrahi AVR'den aşağı olmadığı gösterilmiştir (112).

Evolut Low Risk çalışması ile 2019'de FDA; cerrahi riski düşük hasta grubunda Evolut R ve Evolut PRO ile TAVİ yapılmasını onaylamıştır (113). CoreValve kapak nesilleri ve taşıyıcı sistemler Şekil-2.12'de gösterilmiştir.

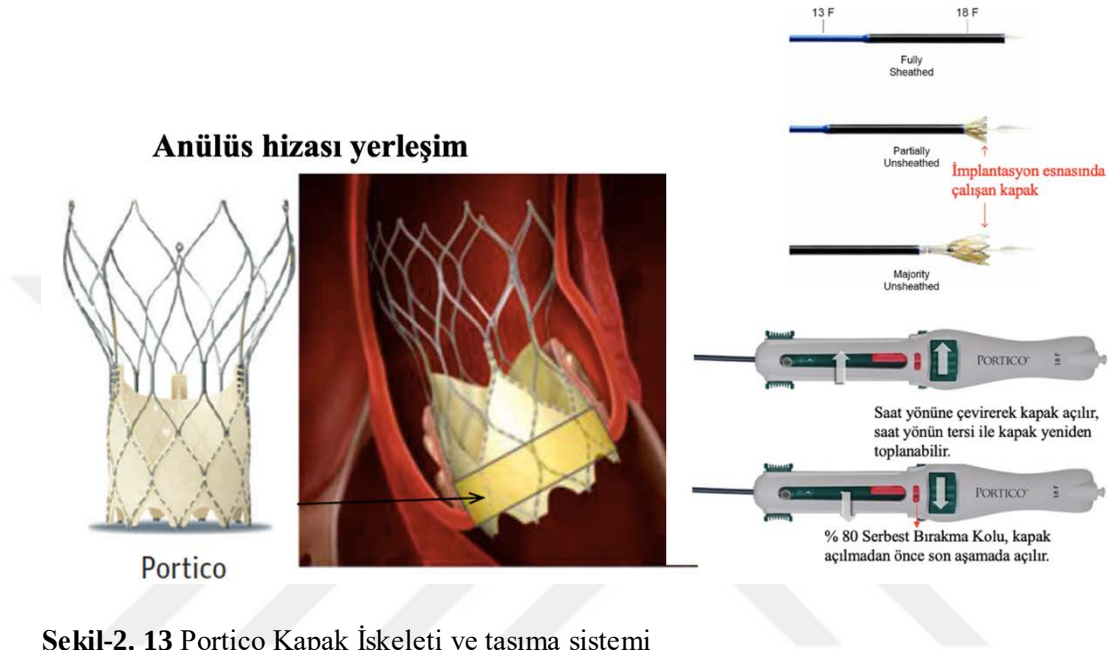


Şekil-2. 12 CoreValve Kapak İskeleti ve Taşıyıcı Sistem

Portico™ (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA), nitinol kapak iskeletine sahip bir diğer kendiliğinden genişleyebilen kapak türüdür. 23, 25, 27, 29 mm boyutları mevcuttur. CE onayı 23 mm için 2012’de 25 mm için 2015’te verilmiştir. Sığır perikardı Linx kalsifikasyon önleme teknolojisi (St. Jude Medical) kullanılmıştır. Anülüs hizası (intraanüler) yerleşim olacak şekilde tasarlanmıştır. Bunun yanı sıra koroner ostiyumların tıkanmasının önüne geçmek için iskelet aralıkları CoreValve kapak iskeletine göre daha geniş tutulmuştur. CoreValve kapağa kıyasla daha kısa sürede elle kıvrılarak bir kılıf içine yerleştirilir, 18 Fr kılıf ile taşınır. Portico kapak yerleştirmenin %80’ine kadar yeniden toplanıp yeniden konumlandırılabilir. SVÇY 5 mm fazla aşmayacak şekilde implante edilir. İmplantasyon için hızlı ventriküler pacing ihtiyacı duyulmaz (114,115)

Avrupa’da kullanımı Kasım 2012’de onaylanmıştır. Eylül 2014’te, ÇKBT taramalarında bildirilen azaltılmış kapak yaprakçık hareketliliği nedeniyle dünya çapında bu biyoprotez kapakların implantasyonu geçici olarak durdurulmuştur. Haziran 2015’te FDA, St. Jude Medical’i Portico’daki çalışmasına devam etmek için onaylanmıştır (109). 2018’de yapılan PORTICO-1 çalışmasında ilk 30 günde mortalite %2,7, vasküler komplikasyon %5,5, kalıcı pil ihtiyacı %18,7 olarak görülmüştür (116). Tamamen yeniden toplanıp konumlandırılabilir yeni nesil Portico kapak ile FDA onaylı CoreValve ve Edwards SAPIEN kapakların karşılaştırıldığı

aşağı olmama çalışması olan PORTICO IDE çalışması 2019 yılında başlatmıştır. Birincil sonlanım noktası olan 30 günlük ölüm, inme, hayatı tehdit eden kanama, diyaliz, majör vasküler komplikasyonlar Portico kapak kolunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%13,8'e karşı %9,6; $p=0,03$; noninferiority). Bir yıllık takipte kalıcı KPM, orta/ciddi dereceli PVY, majör vasküler komplikasyonlar Portico kolunda daha yüksek ancak transvalvüler gradiyent Portico kolunda daha düşük saptanmıştır (117) .



Şekil-2. 13 Portico Kapak İskeleti ve taşıma sistemi

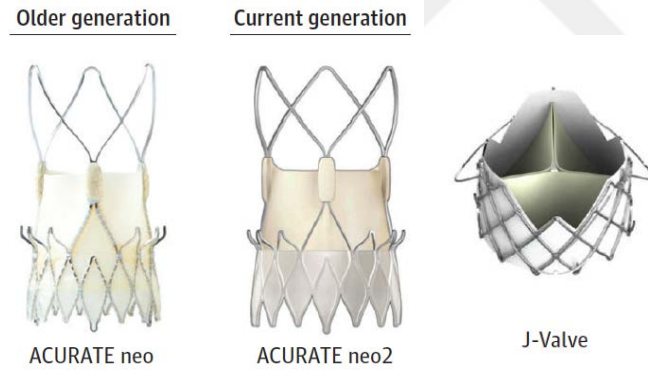
ACURATE neo ve neo2 (Boston Scientific) nitinol kapak iskeletli, yaprakçıkları domuz perikardından üretilmiştir. Anülüs üstü (supraanüler) yerleştirilir. Geri toplanmaya ve yeniden konumlama uygun değildir. Taşıyıcı sistemi transapikal yaklaşım için geliştirilmiştir. 2011 yılında transapikal 2014 yılında transfemoral girişim için CE onayı almıştır (118).

SCOPE I çalışması ile balonla genişleyen SAPIEN 3 kapak ile ilk 30 günlük birincil sonlanım noktası olan ölüm inme kanama vasküler komplikasyonlar koroner obstrüksiyon akut böbrek hasarı yeniden hastaneye yatış tekrar müdahale kapak disfonksiyonu karşılaştırılması sonucunda ACURATE neo kapak kullanılan hastaların sonlanımları SAPIEN 3 kapağa göre aşağı olmama kriterini sağlayamadığı gibi, SAPIEN 3 kapak daha üstün bulunmuştur [(ACURATE neo:%23,7'e karşı SAPIEN 3 %16,5; (noninferiority $p = 0,42$; superiority $p = 0,016$)] (119).

SCOPE II çalışmasında ise ACURATE neo kapak ile kendiliğinden genişleyen EvolutR kapakla karşılaştırıldığında ilk bir yılda tüm nedenlere bağlı ölüm veya inme açısından aşağı olmama kriterini sağlayamadığı [ACURATE neo: %15,8'e karşı EvolutR: %13,9 (noninferiority $p = 0,055$)], ancak ilk 30 günde anlamlı olarak daha az yeni gelişen sol dal bloğu ve daha az kalıcı pil ihtiyacını

göstermiştir [ACURATE neo: %11'e karşı EvolutR:%18 (noninferiority p = 0,004)] (120).

JenaValve (JenaValve Technology GmbH, Münih, Almanya) Eylül 2011'de CE onayı almıştır. Aort yetersizliğinde kullanılabilen ilk transkateter biyoprotez kapaktır. Nitinol kapak iskeleti ve domuz perikardın oluşan yaprakçıkları mevcuttur. İmplantasyon öncesi yeniden konumlandırma seçeneği sunar ve konumlandırılması için hızlı pacing gerekli değildir. Anülüs hizasına (intra-anuler) implante edilir. Jena Valve, kapak iskeletinde kalsifik yaprakçıklara sabitlenen bir klip sistemi içerir; bu, kapağı minimal kalsifiye aort kapaklarında implante etme fırsatı yaratan bir özelliktir. 23, 25,27 mm boyutları mevcut olup 18 Fr taşıma sistemi ile taşınır. Ciddi aort darlığı olan hastaların transapikal transkateter implantasyonu ilk deneyim kohortunda yeterli ve güvenli görünmüştür (121,122). Ciddi aort yetersizliğinde TAVİ ile ilgili deneyimler, biyoprotez kapağın kalsifiye olmayan aort anülüsüne yetersiz sabitlenmesi riski nedeniyle sınırlıdır. Çok merkezli; ciddi aort yetersizliği olan transapikal girişim yapılan 31 hasta değerlendirilerek yapılan çalışmada aort yetersizliğinin anlamlı ölçüde azalttığı, tüm nedenlere bağlı ölümlerin ilk 6 ayda %19,3 olarak gösterilmiştir (122).



Şekil-2. 14 ACURATE neo, ACURATE neo2 ve JenaValve Kapak İskeleti

2.3.2.2 Balon ile Genişleyebilen Kapaklar

İlk TAVİ 2002 yılında Cribier ve ekibi tarafından Edwards (Edwards Lifesciences Inc., Irvine California, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. *SAPIEN sistemi* (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, California), paslanmaz çelik iskelete bağlanmış, sığır perikard yaprakçıklardan oluşan ilk nesil balonla genişletilebilir kapaktır. Radyal kuvveti ile, aort anülüsüne sabitlenmeyi sağlar. Retrograd veya antegrad yaklaşımla implante edilebilir. Balonla genişleyen kapaklar tekrar toplanma ve konumlandırma için uygun değildir. Operatörün implantasyon için tek şansı

vardır. Ancak ikinci kapak bir kapak implantasyonuna da nadiren ihtiyaç duyulur (100). SAPIEN kapağın 23,26 mm boyutları bulunurken 22-24 Fr taşıma sistemi ile taşınır. Yeni nesil SAPIEN XT kapağın 23,26,29 mm; SAPIEN 3 23,26,29 mm boyutları bulunurken 16-14 Fr taşıma sistemi ile taşınır.

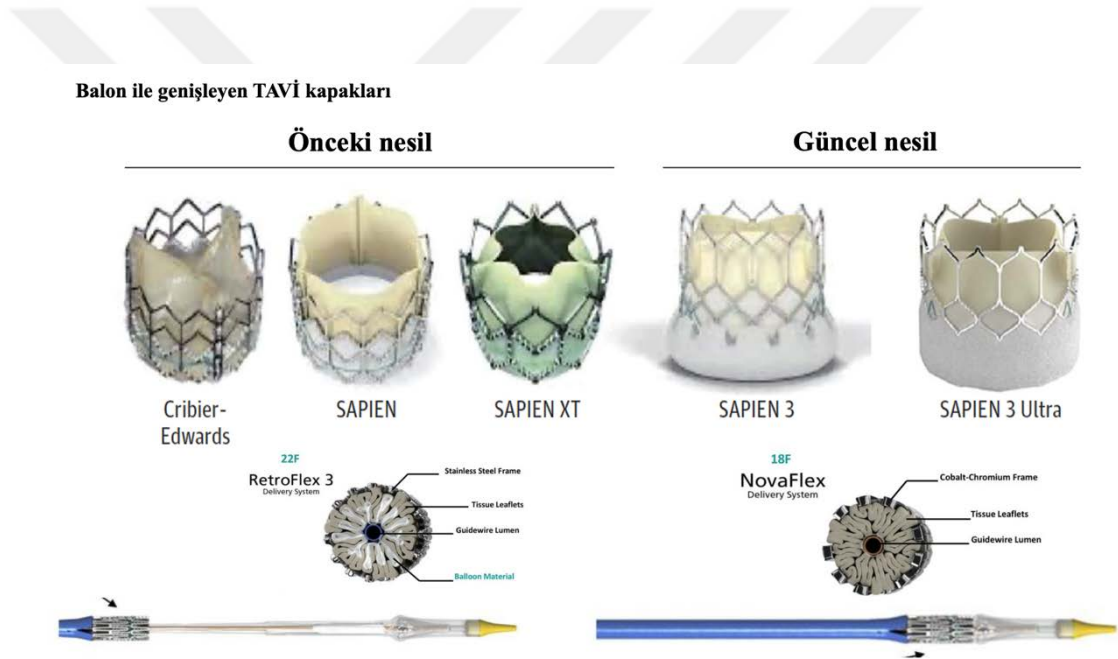
PARTNER (Placement of AoRTic transcatheter) randomize çalışması kohort A yüksek cerrahi riski olan 699 hastada (TAVİ=244, cerrahi AVR=248), birinci yıl birincil sonlanım olan tüm nedenlere bağlı ölümlerde, cerrahi AVR'ye kıyasla TAVİ'nin daha aşağı olmadığını gösterirken [(%24,2'e karşı %26,8; hazard ratio 0,93, %95 GA: 0,71-1,22, noninferiority p= 0,001, superiority p= 0,62)], beş yıllık takipte ise tüm nedenlere bağlı ölüm (%67,8'e karşı %62,4; p = 0,76), tekrar hastaneye yatış (%42,3'e karşı %34,2; p = 0,17) ve inme (%15,9'a karşı %14,7; p = 0,35) TAVİ ve cerrahi AVR kolları arasında benzer bulunmuştur (123,124).

PARTNER kohort B 358 hastada (TAVİ=179, tıbbi tedavi=179), ilk 30 günde mortalite açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (%5,0 karşılık %2,8; p = 0,41). Birinci yılda mortalite tekrar değerlendirildiğinde tıbbi tedavi kolunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%30,7 karşılık %50, HR:0,55; %95 GA 0,40-0,74; p < 0,001) (123,125). Beş yıllık takipte ise tüm nedenlere bağlı ölüm TAVİ kolunda anlamlı olarak daha az bulunmuştur (%93,6 karşı %71,8 hazard ratio 0,50, 95% confidence interval 0,39-0,65; p < 0,0001) (126). Bu çalışmaların sonucunda Edwards SAPIEN, cerrahi riski yüksek ciddi aort darlığı hastalarında 2007'de CE onayını ve 2012'de ise FDA onayını alarak TAVİ'nin cerrahi AVR alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği kabul edilmiştir.

Yeni nesil SAPIEN XT ve SAPIEN 3 kapaklarda; paslanmaz çelik yerine kapak iskeletini daha ince, daha güçlü ve sıkıştırılabilir kılan kobalt-krom ile yer değiştirilmiştir. Kapak iskeletinin iyileştirilmesi, kapak boyutuna bağlı olan daha küçük çaplı bir kılıf sistem profili ile sonuçlanmıştır. SAPIEN XT implantasyonunun (n=1011) cerrahi AVR (n=1021) ile kıyaslandığı *PARTNER II* çalışmasında cerrahi riski orta olan hastalarda tüm nedeni ölüm veya sekel bırakan inme toplamı, iki yıllık takipte iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (%19,3 'e karşı %21,1 p=0,33) (127).

Edwards SAPIEN 3; 14 F taşıma sistemi ile taşınan, kapağın alt kısmına etek yerleştirilerek daha az PVY için geliştirilmiş yeni nesil balonla genişleyen kapaktır. *PARTNER III* çalışmasında cerrahi riski düşük (ortalama STS skoru %1,9) aort darlığı hastalarında SAPIEN 3 kapakla TAVİ (n=503) ile cerrahi AVR (n=497) karşılaştırılmıştır. Bir yıllık takipte birincil sonlanım olan ölüm, inme veya hastaneye yatışlarda TAVİ grubunda cerrahi gruba göre anlamlı olarak daha az izlenmiştir. (%8,5'e karşı %15,1; 95% GA: -10,8 -2,5; noninferiority P<0,00; HR 0,54; %95 GA, 0,37-0,79; superiority P=0,001) İlk bir yılda ölüm TAVİ grubunda %1, cerrahi AVR grubunda %2,5; inme sırasıyla %1,2'e karşı %3,1 hastaneye tekrar yatış %7,3'e karşılık %11 olarak görülmüştür. Otuz günlük inme, inme/ölüm ve yeni başlayan AF'de TAVİ grubunda daha azdır. Hastanede yatış süresi TAVİ hastalarında daha kısadır. Majör vasküler komplikasyonlar, kalıcı pil takılması ve orta/ciddi AY iki grupta benzer olarak bulunmuştur (128). Düşük riskli hastalardaki yüz güldürücü sonuçları ile cerrahiye AVR'ye kıyasla TAVİ'nin uygulanabilirliğinin

risk profillerinden bağımsız olabileceğini düşünülmeye başlanmıştır. PARTNER III çalışmasının sonucunda 2020’de FDA; SAPIEN 3 ile TAVİ’yi cerrahi riski düşük hasta grubunda onaylamıştır (129). Cerrahi riski düşük hastalarda TAVİ’nin ilk yıl birincil sonlanımlarının cerrahiden üstün olduğu gösterilmesi üzerine uzun dönem takipler için çalışmalar devam etmektedir. Yakın zamanda *PARTNER III* iki yıllık takip sonuçları yayınlanmıştır. Buna göre iki yıllık takipte tüm nedenlere bağlı ölüm, inme veya hastaneye yatışlarda TAVİ grubunda %11,5, cerrahi grubunda %17,4 ($p=0,007$) olmuştur. İki yılda ölüm TAVİ grubunda %2,4, cerrahi grubunda %3,2 ($p= 0,47$); inme TAVİ grubunda %2,4, cerrahi grubunda %3,6 ($p=0,28$). Birinci yıl takipte TAVİ lehine olan ölüm ve inme, iki yıllık takipte istatistiksel önemini kaybetmiştir. İki yıllık kapak trombozu %2,6’ya karşı %0,7 ile TAVİ grubunda daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak PARTNER III çalışmasının iki yıllık takibinde TAVİ grubunda birincil sonlanım noktası TAVİ grubunda anlamlı ölçüde düşük kalmıştır (130).



Şekil-2. 15 Edwards Kapak İskeleti

2.3.2.3 Mekanik olarak Genişleyebilen Kapaklar

LOTUS Edge mekanik genişleyebilen kapak (Boston Scientific) nitinol iskelet içinde bir yaprakçıkları sıgır perikardından ve aort yetmezliğini azaltmak için polikarbonat bazlı bir etekten oluşur. Geri toplanıp ve yeniden konumlandırılabilir. Derinlik korumalı sistemle biyoprotez kapağın daha aortik yerleşimli olması sağlanarak kalıcı kalp pili ihtiyacı azaltılmaya çalışılmıştır (131). Boyutları 23,25,27 mm olup 15 Fr taşıma sistemi ile taşınır (100).

REPRISE III çalışmasında mekanik olarak genişleyebilen kapaklar ile yapılan TAVİ ile cerrahi AVR karşılaştırılmış olup birinci yılda tüm nedenlere bağlı ölüm, inme, orta/ciddi aort yetmezliği sırasıyla %15,4 ile %25,5 (noninferior $p<0.001$) olarak bulunmuştur. Mekanik olarak genişleyebilen kapaklar ile yapılan TAVİ hastalarda orta/ciddi derecede aort yetmezliği %0,9 saptanırken, yüksek oranda atriyoventriküler iletim anormallikleri ve %35,5 oranına ulaşan kalıcı kalp pili ihtiyacı oluşabildiği görülmüştür (132).

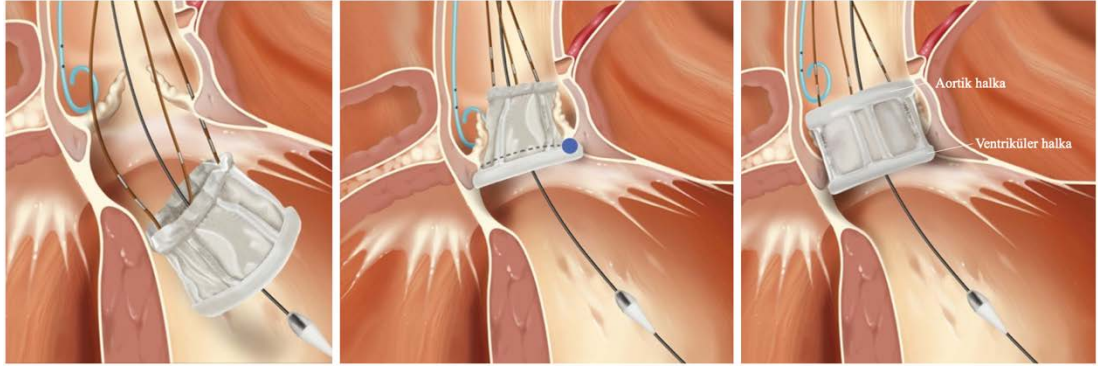


Şekil-2. 16 LOTUS Kapak İskeleti

2.3.2.4 Direct Flow Kapaklar

Direct Flow (*Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa, California, ABD*), Dacron polyesterden üst (aortik) ve alt (ventriküler) halka balonlarla tamamen metalik olmayan bir çift halka tasarımına sahiptir. Şişirilebilir halkaların arasında sıgır perikardiyal kapak bulunur. Halkalar, salin ve kontrast solüsyonlu pozisyon doldurma lümenleri aracılığıyla bağımsız olarak basınçlandırılabilir ve şişirildiğinde anında görünürlük sağlar. Kapak yeniden konumlandırılabilir ve halkaların indirilmesiyle sabitlenmeden önce geri alınabilir. 23,25,27,29 mm boyutları mevcuttur. 18Fr kılıf içerisinden konumlandırılır. Kapak yaprakçıkları genişletme sırasında işlevsel olduğundan implantasyon için hızlı pacing gerekli değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için elverişli bir özellik olan implantasyon minimum kontrastla veya hiç kontrast kullanmadan yapılabilir (109). *Direct Flow Medical*, Ocak 2013'te CE onayı almıştır.

DISCOVER çalışmasında cerrahi riski yüksek 100 hasta alınarak *Direct Flow* implantasyonu yapılmış ve ilk 30 günde kapağın başarısı %93 gösterilirken, tüm nedenlere bağlı ölüm %1 olarak bulunmuştur. İşlem sonrası PVY orta dereceden daha düşük saptanmıştır. Çalışmanın 12 aylık sonuçlarında sağkalım %90, NYHA I ve II sınıflarında %95 oranında bulunmuşken; orta/ciddi AY hastalarda izlenmemiştir (133).



Şekil-2. 17 DirectFlow Medical Kapak İmplantasyon Demostrasyonu

TAVİ uygulanacak hastalarda ideal kapak özellikleri; vasküler erişimin en düşük çapta olması, işlem sonrası aort yetmezliği en düşük derecelere indirgenmesi, çok geniş ya da çok dar anülüs boyutlarına uygun olabilmesi, geri toplanıp yeniden konumlandırılabilmesi, uzun süre dayanıklılığını koruyabilmesi, kalıcı kalp pili ihtiyacının düşük olması, koroner ostiyumlara erişilebilirliği sağlaması, düşük LVEF hastalarda kullanımında hızlı pacing ihtiyacının olmaması olarak sıralanabilir. Balon ile genişleyebilir kapaklar; anülüs boyutu çok geniş olduğunda, horizontal aorta ($>70^\circ$) varlığında, kalıcı kalp pili implantasyon riski yüksek hastalarda, ciddi koroner arter hastalığı ve koroner girişim ihtiyacı duyulabileceği durumlarda tercih edilmelidir. Kendiliğinden genişleyebilen kapaklar ise; yoğun anüler ya da anülüs altı kalsifikasyon varlığında, hızlı pacing için uygun olmayan düşük LVEF hastalarında, küçük veya zorlu ileofemoral arter erişimi, ciddi protez-hasta uyumsuzluğundan kaçınmak için tercih edilmelidir (100).

2.3.3 TAVİ Endikasyonları

Aort kapak girişimleri; kardiyoloji ve kalp cerrahisi bölümlerinin bulunduğu merkezde ve Kalp takımı işbirliği ile gerçekleştirilmelidir. Girişim seçimi, uygulanacak tekniğin fayda ve risklerinin bireysel olarak değerlendirilmesine dayanmalıdır.

Cerrahi riskin çok yüksek olduğu hastalarda; TAVİ'nin medikal tedaviye mortalite açısından üstün olduğunu (92), yüksek cerrahi riski olan hastalarda cerrahiye en az cerrahi AVR kadar veya üstün olduğu (124), orta ve düşük cerrahi riski olan hastalarda en az cerrahi tedavi kadar etkin olduğu gösterilmiştir (112,127,130).

Cerrahi biyoprotez kapakların sonuçlarına ilişkin 20 yıla kadar uzun vadeli veriler mevcutken; transkateter biyoprotez kapaklarla ilgili çalışmalar daha kısa dönem verilerini içerir kadar ve uzun vadede kapak dayanıklılığı hakkında belirsizliğe yol açmaktadır.

ACC/AHA 2020 kapak kılavuzunda Evre C hastalara önerileri şu şekildedir:

‘80 yaş ve altı LVEF <%50 asemptomatik ciddi AD ve TAVİ için anatomik kontrendikasyonu olmayan hastalarda; beklenen hasta ömrü ve kapak dayanıklılığı değerlendirilerek karar verilir.’

Evre D hastalara önerileri şu şekildedir:

‘65-80 yaşları arasında, semptomatik ciddi AD ve TAVİ için anatomik kontrendikasyonu olmayan hastalarında; beklenen hasta ömrü ve kapak dayanıklılığı değerlendirilerek cerrahi AVR veya transfemoral yolla TAVİ önerilir. Yaşam beklentisi 10 yılın altında, 80 yaş üstü semptomatik ciddi AD ve TAVİ için anatomik kontrendikasyonu olmayan hastalarda; cerrahi AVR yerine transfemoral TAVİ önerilir.

Semptomatik ciddi AD; cerrahi riski yüksek olan ya da cerrahi için engel bir durum teşkil ediyorsa kabul edilebilir yaşam kalitesi ile TAVİ sonrası sağkalımın 12 aydan fazla olması durumunda TAVİ önerilir.’

ESC 2017 ve ACC/AHA 2020 kalp kapak hastalıkları kılavuzlarındaki cerrahi AVR, TAVİ ve palyatif izlem önerileri Tablo-2.4’te belirtilmiştir.

Tablo-2. 4 ESC 2017 ve ACC/AHA 2020 Kapak Kılavuzu Aort Darlığı Müdahale Önerileri

	Cerrahi AVR	TAVİ	Palyatif izlem
Yaşam beklentisi	- Genç yaş/Uzun yaşam beklentisi (>20 yıl) 75 yaş altı ^a	- İleri yaş 75 yaş ve üstü^a	Yaşam beklentisinin bir yıldan az olması
Kapak Anatomisi	- Biküspit aort - SVÇY ciddi kalsifikasyon - Romatizmal kapak hastalığı - Küçük ya da geniş aortik anülüs	- Biyoprotez tercihi - Kapak dayanıklılığı ve beklenen yaşam süresi uygunluğu - Daha büyük etkin kapak alanı	
Kardiyak ve kardiyak dışı durumlar	- Aort dilatasyonu - Endokardit şüphesi^a - Ciddi primer MY - Koroner bypass gerektiren KAH - Miyektomi gerektirecek septal hipertrofi - AF	- Kardiyak cerrahi öyküsü^a - Asendan aortada ciddi kalsifikasyon ('porselen aorta') - Kısıtlı hareketlilik - Ciddi akciğer, karaciğer ya da böbrek hastalığı - Ciddi göğüs deformasyonu ya da skolyoz^a	- Geri dönüşümsüz LV sistolik disfonksiyonu - Mitral anüler kalsifikasyona bağlı ciddi MY - İleri demans - İki ve daha fazla organ tutulumu
Kırılabilirlik		Kırılabilirlik	TAVİ sonrası kırılabilirliğin gerilemeyeceği hastalar
Prosedürel risk	- STS <%4^a - EuroSCORE II <%4^a - LogEuroSCORE I <%10^a	- STS >%4^a - EuroSCORE II >%4^a - LogEuroSCORE I >%10^a	- STS >%15 - TAVİ sonrası beklenen yaşa süresi bir yılın altında
Prosedürel konular	- Koroner ostiyumlar ve aortik kapak anülüsü arasındaki mesafenin kısa olması - Transfemoral erişimin uygun olmaması - LV'de ve ya aortta trombüs	- Sternotomi uygulandığında koroner By-Pass greftlerinin risk altında olması - Mediastinal radyoterapi öyküsü	- Koroner ostiyumlar ve aortik kapak anülüsü arasındaki mesafenin kısa olması - Transfemoral erişimin uygun olmaması
Hasta tercihleri	- Kapak dayanıklılığı hakkında daha az belirsizlik - Daha düşük kalıcı kalp pili riski - Daha düşük vasküler komplikasyon	- Kapak dayanıklılığı ve olası tekrar müdahalesi hakkındaki belirsizliği kabul eder - Daha kısa hastanede kalış - Daha az işlem sonrası ağrı - Geliştirilmiş egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi	- Gereksiz tanı veya tedavi prosedürlerinden kaçınılması - İşleme bağlı inme riskinden kaçınılması - Daha düşük kalıcı kalp pili riski

a: 2017 ESC kapak hastalıkları kılavuzu

2.3.4 TAVİ ‘nin Komplikasyonları

Kalp ve damar cerrahları, girişimsel ve girişimsel olmayan kardiyologlar, görüntüleme uzmanları, nörologlar, geriyatri uzmanlar ve klinik deney uzmanları, FDA üyelerini ve endüstri temsilcileri ile birlikte Valve Academic Research Consortium (VARC) TAVİ etkinliğini ve güvenliğini en iyi yansıtan klinik son nokta tanımlarını standartlaştırmak için 2010 yılında tasarlanmıştır. İki yıldan kısa bir süre sonra, TAVİ'nin gelişimi ve yaygınlaşması ile belirli tanımları netleştiren ve hasta risk sınıflandırması ve vaka seçimini genişleten bir VARC-2 takip yazısı gerekmiştir (134). Genişleyen klinik endikasyonlar, yeni komplikasyonların ortaya çıkması ve yeni tedavi stratejileri dahil olmak üzere TAVİ alanının hızlı gelişimi, klinik uygunluğu sağlamak için transkateter ve cerrahi aort kapağı klinik araştırmalarının yürütülmesinde kullanılacak en uygun klinik sonuçları VARC-3 2021 yılında güncellenmiştir. Bu rapora göre ilk 30 günde meydana gelen olayların aksi yönde kanıt olmadığı sürece biyoprotez kapağa ve TAVİ işlemine atfedilmesi önerilmektedir (135).

2.3.4.1 Ölüm

Ölüm en objektif son noktadır. VARC-2 işlem sonrası ilk 72 saat içinde ölüm oranlarının toplanması prosedürün yakın zamanlı mortalitesi olarak tanımlanmıştır. Bu sonuçların düşük bir insidansla gerçekleşmesi, hastaların daha erken dönemde taburcu edilmesi ve TAVİ literatüründe benimsenmemesi nedeniyle VARC-3'te kaldırılmıştır. VARC-3'e göre mortalite zamanı üçe ayrılmıştır:

Periprosedürel Mortalite: 30 gün içindeki tüm nedenlere bağlı mortaliteyi veya postoperatif kalış süresi 30 günden uzunsa, indeks prosedür hastanede kalmayı içerir.

Erken Mortalite: 30 günden daha uzun ve bir yıldan kısa sürede görülen mortalitedir.

Geç Mortalite: Bir yıldan daha uzun sürede görülen mortalitedir.

VARC-3 mortalite araştırmalarında, farklı takip sürelerini hesaba katmak için Kaplan-Meier kümülatif olarak rapor edilmesi ve sağkalımın da oranlar olarak değil Kaplan-Meier tahminleri olarak bildirilmesi önerilmektedir (135).

Tüm cerrahi risk gruplarının dahil edildiği yedi büyük TAVİ çalışmasının (PARTNER 1A, US CoreValve high risk, NOTION, PARTNER 2A, SURTAVI, PARTNER 3, Evolut low risk) meta analizde TAVİ yapılan hastaların mortalitesi cerrahi AVR'ye kıyasla iki yıllık takipte cerrahi riski düşük hastalarda (STS<%4) %31, cerrahi riski orta olan hasta grubunda (STS%4-8) %6, cerrahi riski yüksek hasta grubunda (STS>%8) %15; risk gruplarının tamamında %12 göreceli risk azalması saptanmıştır. Transfemoral girişim; cerrahi AVR kıyasla mortalitede %17 göreceli risk azalmasına neden olurken, transtorasik girişimlerin mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür. Balonla genişleyebilen ve kendiliğinden genişleyebilen TAVİ kapakları arasında mortalite farkı saptanmamıştır (136).

2.3.4.2 Yeniden Hastaneye Yatış

İndeks prosedüründen sonra hastaneye yatış veya çoklu yeniden hastaneye yatışlar sağlık sistemleri için klinik ve ekonomik olarak anlamlı son noktalardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda miyokardiyal veya kalp kapak hastalığının bir sonucu olarak kalp yetmezliğinin kötüleşmesiyle hastaneye yatışların artması VARC-3'te tanımlama gerekliliği doğurmuştur.

Planlanmış yatışlar haricinde acil serviste tedavide dahil olmak üzere 24 saatten uzun sürede servis ya da yoğun bakımda tedavi izlemi ya da mevcut kalp yetmezliği tedavisinin yetersiz kalması nedeniyle 24 saatten daha kısa süreli acil servise başvurular olarak tanımlanır.

Kardiyovasküler nedenli hastane yatışları; işlem sonrası meydana gelen yeni komplikasyonlar (inme, kanama, perikardiyal efüzyon, vasküler komplikasyonlar, iletim bozuklukları gibi) daha önce meydana gelen periprosedürel komplikasyonların kötüleşmesi, kapak implantasyon öncesi şikayetlerin düzeltilememesi, biyoprotez kapak disfonksiyonu, antikoagülan ve antiagregan tedavi ile kanamaların görülmesi ve kalp yetmezliği alevlenmesi olarak sıralanmaktadır.

2.3.4.3 Koroner Arter Oklüzyonu ve Miyokardiyal İnfarktüsü

Bir önceki VARC-2 periprosedürel miyokart infarktüsü (Mİ) tanımı; işlemin ilk 72 saatinde meydana gelen yeni iskemik semptomlar ya da iskemik belirtilere ek CK-MB için üst limitin beş katı, troponin için üst limitin 15 katı gibi kardiyak belirteçlerde anlamlı artış olarak yapılmıştır (134). TAVİ ya da cerrahi AVR'ye gidecek hastaların pek çoğunda koroner arter hastalığı olması nedeniyle uzun dönemdeki takipler için VARC-3'te dördüncü miyokardiyal enfarktüs tanımı baz alınmıştır.

Tip 1 Mİ: İndeks işleminden 48 saat sonra meydana gelen aterotrombüsün neden olduğu spontan Mİ olarak tanımlanmıştır.

Tip 2 Mİ: Miyokarttaki oksijen arz talep dengesizliğidir

Tip 3 Mİ: Mİ sonrası ya da Mİ ilişkili ani kardiyak ölümle görülmesidir.

Tip 4 Mİ: Üç ayrılmıştır. Tip 4A Mİ'da indeks işleminden 48 saatten daha kısa bir sürede perkutan girişim ilişkilidir. Tip 4B Mİ'da anjiyografi ya da otopside gösterilen stent trombozu olup olayın stent implantasyon zamanına göre akut (0-24 saat), subakut (24 saat-30 gün), geç (30 gün- 1 yıl), ileri dönem (1 yıldan uzun); Tip 4C Mİ'da stent restenozu olarak sınıflandırılmıştır. Tip 5 Mİ ise TAVİ, cerrahi AVR ya da CABG sonrası 48 saatten kısa sürede meydana gelen yapılan işlem ilişkili Mİ olarak tanımlanmıştır (137).

Akut veya geç dönemde koroner arter oklüzyonu ile biyobelirteçlerde yükselme veya kapakın koroner arter ostiyumuna uygun şekilde yerleştirilememesi ve koroner girişim sırasında meydana gelen komplikasyonlar da TAVİ ilişkili kardiyak yapısal komplikasyonlar olarak sınıflandırılması önerilmektedir (135).

TAVİ ilişkili koroner arterlerin oklüzyonu; aort yaprakçıklarındaki kalsifikasyonun koroner ostiyumlara yer değiştirmesinden kaynaklanır. Doğal aort kapak girişimlerinin %1'inde; en sık sol ana koroner oklüzyonu izlenir (138). Koroner ostiyumların ile anulus arasının 10 mm'den az olması koroner oklüzyona yatkınlığın yarattığı bildirilmiştir (139). TAVİ'ye kıyasla kapak içi kapak (Valve-in-valve) prosedürlerde 3-4 kat daha sık görülmektedir. Koroner oklüzyon sonucunda %50 hastada dinamik ST segment değişikliği, %25 hastada ise ventriküler aritmi saptanabilir (140). Bu durumda koroner arter akımı görüntülemek acil anjiyografik değerlendirme gerekir.

Koroner arter oklüzyonu çoğunlukla yaprakçıklardaki kalsifikasyonun koroner ostiyumlara yer değiştirmesinden kaynaklanır. Risk değerlendirmesinde ÇKBT ile koroner ostiyumların uzaklığı, anülüs çapı ve aort kapak kalsifikasyonu değerlendirilerek yüksek riskli düşünülen hastalarda, olası oklüzyonu önlemeye ve tedavi etmeye yardımcı olmak için koroner artere standart 0,014'' kılavuz tel üzerine balon veya stent yerleştirme teknikleri mevcuttur. Koroner oklüzyon meydana gelirse, stent aort içerisine taşırılarak koroner açıklığı korumak için baca tarzında ('Chimney Stenting') yerleştirilebilir (12). Koroner arter oklüzyon riski yüksek 236 hastanın alındığı COPROTAVR çalışmasında üç yıllık takip sonrasında baca stentleme uygulanan hastaların % 9,8'inde miyokard infarktüsü, %5,4'ünde inme ve %7,8'inde kardiyovasküler nedenli mortalite geliştiği gösterilmiştir (141).

2.3.4.4 Nörolojik Komplikasyonlar

Nörolojik olaylar inme, semptomatik hipoksik iskemik hasarlanma, gizli santral sinir sistemi hasarı, geçici iskemik atak ve santral sinir sistemi hasarı olmadan deliryum olarak tanımlanmıştır. İnme; fokal veya global nörolojik işlev bozukluğunun akut bir epizodu olarak tanımlanır. İskemik inmede, merkezi sinir sistemi dokusunun enfarktüsünün neden olduğu fokal serebral, spinal veya retinal disfonksiyondur. Hemorajik inme, parankimal, ventriküler veya subaraknoid kanamanın neden olduğu fokal veya global serebral veya spinal disfonksiyondur. Geçici iskemik atak ise, akut enfarktüs olmadan beyin, omurilik veya retinal iskeminin neden olduğu geçici fokal nörolojik fonksiyon bozukluğunu olarak tanımlanır. VARC-3'te ise inme mortalite zamanı sınıflamasında olduğu gibi ilk 30 günde meydana geliyorsa ya da indeks yatışın 30 günden uzun olması durumunda periprosedüral inme olarak tanımlanır. Periprosedüral inme ise kendi içinde akut (prosedür sonrası ilk 24 saatte) ya da subakut (prosedür sonrası ilk 24 saat ile 30 gün arasında) olarak alt başlıklara ayrılmıştır. VARC-2 "sekelli" ve "sekelsiz" terimlerinin kullanılmasını önermekteyken VARC-3 nörolojik disfonksiyonu National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) baz alarak hafif (NIHSS 0-5), orta (NIHSS 6-14) ve ciddi (NIHSS>14) şeklinde sınıflar.

TAVİ sonrası inme, önemli bir klinik sonuç olmaya devam etmektedir. Katater bazlı invaziv inme yönetimi giderek daha önemli bir rol kazanmaktadır ve VARC-2 aspirasyon, trombolitik veya konservatif tedavi gibi akut inme yönetimi stratejisinin belirlenmesini önerirken serebral embolik koruma cihazlarının (CEPD) kullanımını önemli bir teröpatik hedef olarak ortaya çıkarmıştır. TAVİ sonrası görülen inmelerin %50 'si klinik ve işlem özelliklerine bağlı olarak ilk 24 saat içinde meydana gelirken özellikle ateroskleroz ve kırılabilirlik profiline bağlı olarak TAVİ'den 10 gün sonra meydana gelebilir (142). TAVİ sırasında kullanılan serebral emboli koruma cihazlarından toplanan materyallerde embolize olan doku aort yaprakçığı, aort ya da LV kaynaklanabilen trombüs ya da kalsifikasyon içerdiğini göstermiştir. Embolize olan materyal daha fazla trombüs oluşumunu tetikleyebileceğinden TAVİ'den 10 gün sonra meydana gelen inmeleri açıklayabileceği öne sürülmüştür (12).

Cerrahi riski orta veya yüksek olan hastalarda farklı TAVİ teknikleri içeren güncel verilerde 30 günlük inme oranı %1,4 ile %1,9 arasında gösterilirken cerrahi riski düşük alınan *PARTNER III* çalışmasının sonucunda TAVİ yapılan hastalarda 30 günlük inme oranı %0,6 bulunmuştur. Tüm cerrahi risk gruplarının dahil edildiği yedi büyük TAVİ çalışmasının meta analizinde iki yıllık takipte TAVİ yapılan hastalardaki inme insidansı cerrahi AVR'ye kıyasla %19 göreceli olarak düşük saptanmıştır (136).

2.3.4.5 Kanama Komplikasyonları

VARC-2 Bleeding Academic Research Consortium'un (BARC) sınıflandırması minör, majör ve hayatı tehdit edici kanamalar olarak tanımlamıştır. Bu sınıflama VARC-3'te cerrahi prosedürler sırasında meydana gelen kanamaların gerçek büyüklüğü ve klinik etkisini açıklamada yetersiz kalması nedeniyle yeniden sınıflandırılmıştır.

Tip 1 Kanama: VARC-2'deki minör kanamayı karşılar. Girişim yeri hematomu gibi klinik olarak anlamlı ancak hayatı tehdit etmeyen kanamalar (BARC tip 2 ve ya 3a)

Tip 2 Kanama: VARC-2'deki majör kanamayı kapsar ancak genişletilmiştir. Hayatı tehdit etmeyen ve ölümcül olmayan ve hemoglobin 5 g/dL'den az, 3g/dL'den daha fazla düşmemesi ya da 2-4 ünite eritrosit süspansiyon transfüzyon ihtiyacı (BARC 3a)

Tip 3 Kanama: VARC-2'deki hayatı tehdit edici kanamayı kapsar ancak genişletilmiştir. Perikardiyosentez gerektiren tamponad, kompartman sendromuna ilerleyen kas içi kanama ya da intrakraniyal intraspinal ve intraoküler kanama (BARC tip 3b ve 3c) ya da vazopressör tedavi gerektirecek hipovolemik şok (30 dakikadan uzun süre volüm tedavisine dirençli hipotansiyon SKB<90 mmHg) ya da 5 ünitenden fazla eritrosit süspansiyon replasmanı (BARC tip 3a) ya da

hemoglobin $\geq$ 5g/dL (BARC 3b) ya da kanama kontrolü için tekrar girişim ya da cerrahi olarak açılması (BARC 4) olarak tanımlanır.

Tip 4 Kanama: Ölümle sonuçlanan aşırı kanama (BARC 5a ve ya 5b) (135,143,144)

SURTAVI, PARTNER 2, US CoreValve çalışmalarına göre ilk 30 günde majör kanama %10,2, ilk bir yılda %15,95, ilk iki yılda %17,6 olarak görülmüştür. (145,146). Transapikal erişim, transfemoral erişime kıyasla daha fazla kanama komplikasyonu izlenmiştir. TAVİ prosedürün büyük çoğunluğunda transfemoral erişim tercih edilmesi nedeniyle komplikasyonların çoğu femoral girişim yeri ilişkilidir. AF öyküsü antikoagülan kullanımı nedeniyle prosedür ilişkili kanamada bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir (147).

2.3.4.6 Vasküler Komplikasyonlar

Pek çok vasküler komplikasyon aynı zamanda bir kanama komplikasyonu ile sonuçlanacağından, VARC-2 tanımlarını karşılayan olaylar her iki kategoride de rapor edilmelidir. Vasküler girişim yerleri ilişkili komplikasyonlara VARC-3'e erişimle ilgili ancak doğrudan vasküler olmayan komplikasyonların dahil edildiği (pnömotoraks, girişim yeri enfeksiyonları gibi) yeni bir alt kategori eklenmiştir.

Majör vasküler komplikasyonlar: Aort diseksiyonu, aort rüptürü, anülüs rüptürü, sol ventrikül perforasyonu veya yeni apikal anevrizma/psödo-anevrizma ya da diseksiyon, stenoz, perforasyon, rüptür, arteriyovenöz fistül, psödoanevrizma, hematoma gibi hayatı tehdit eden kanama ile giden girişim yeri ilişkili hasarlanma ya da cerrahi gerektiren distal emboli, kapama cihaz başarısızlığı nedeniyle en az tip 2 kanamaya neden olan ve sonuçta mortalite izlenen komplikasyonları kapsar.

Minör vasküler komplikasyonlar: Sonucunda mortalite izlenmeyen ancak en az tip 2 kanama ile giden girişim yeri ilişkili vasküler hasarlanma (perforasyonu, rüptür, diseksiyon, stenoz, iskemi, venöz arteriyel tromboz, arteriyovenöz fistül, psödoanevrizma, hematoma, retroperitoneal kanama, girişim yeri enfeksiyonu) embolektomi ile giderilen distal embolizasyon, endovasküler girişim gerektiren diğer durumlardır.

Girişim yeri ilişkili majör non-vasküler komplikasyonlar: Transapikal girişim nedeniyle sol ventrikül perforasyonu gibi girişim yeri kaynaklı ancak vasküler yapıların hasarlanmadığı en az tip 2 kanama ile giden ve sonuçta mortalite izlenen komplikasyonları kapsar.

Girişim yeri ilişkili minör non-vasküler komplikasyonlar: Mortalitenin izlenmediği girişim yeri kaynaklı ancak vasküler yapıların hasarlanmadığı en az tip 2 kanama ile giden komplikasyonlardır.

Transfemoral girişim; cerrahi AVR kıyasla mortalitede % 17 azalma olduğu için tercih edilen yaklaşımdır (136). İlk nesil kapaklarla yapılan TAVİ çalışmalarında majör vasküler komplikasyonlar %12 görülmekteyken yeni nesil kapakların

kullanımı ile %6 ila %8'lik bir insidansla majör vasküler komplikasyonlarda önemli bir azalma olmuştur (127,146,148). Bu azalma, taşıma sistemlerinde daha küçük boyutlarda ve daha esnek olacak şekilde tasarlanması, periferik damar sisteminin ÇKBT değerlendirmesi ve operatör deneyiminin bir kombinasyonu ile sağlanmıştır.

Vasküler komplikasyonlar; en sık girişim yerinde meydana gelir ve en sık kanama ve / veya hematoma oluşumu görülür (149). Periferik arterlerde çevresel kalsifikasyon, periferik arter hastalığı, iliyofemoral arterin tortiyozitesi ve kadın cinsiyet ilişkili risk faktörleri olarak gösterilirken taşıma kılıfın çapı femoral arter oranı >1,05, büyük çaplı taşıma sistemleri, operatör deneyimsizliği işleme bağlı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (150).

Transfemoral girişimin en sık komplikasyonu iliyofemoral arterlerin diseksiyonudur, en sık eksternal iliyak arter diseksiyonu izlenir. Hastaların %6,5 bildirilmiştir (151). İliyofemoral arterlerin rüptürü en sık taşıyıcı sistemin kontrolsüz çıkarılması sonrasında meydana gelir. İnsidansı %3-5 bildirilse de düşük çaplı taşıma sistemleri kullanımıyla insidansı azalmıştır (152,153). Giriş yeri hematoma işlemden hemen sonra ya da birkaç gün içerisinde meydana gelebilen yaygın bir komplikasyondur. Düşük çaplı taşıma sistemleri, artan operatör deneyimleri ile birlikte insidansı azalmaktadır. Giriş yeri enfeksiyonu, çevre yapılarına bası bulgusu, kan kaybı gibi durumlara neden olarak hastane yatış süresini uzatabilmektedir. Aort diseksiyonu insidansı % 0,6 ile % 1,9; nispeten nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyondur(154). Aort rüptürü nadir görülen bir durumdur (<% 1) ancak genellikle mortaldir (150).

2.3.4.7 Akut Böbrek Hasarlanması

TAVİ ya da cerrahi AVR sonrası akut böbrek hasarlanması genellikle kötü prognozludur. VARC-3 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) sınıflaması kullanımını önermektedir. Daha önce hemodiyalize giren hastaların dışlanarak geçici ya da kalıcı renal replasman tedavi ihtiyacı gelişen hastaların (Akut böbrek hasarı Evre 4) mutlaka raporlanması önerilmektedir. Kreatinin seviyeleri minimumda, başlangıçta ve işlemden sonraki 24 saat içinde ve ideal olarak işlemden 48 saat sonrasına kadar günlük olarak ölçülmelidir. İşlem sonrası değerler başlangıça göre artmışsa kreatinin tepe değerinden düşene kadar seri ölçümler değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.

Evre 1: Yedi gün içerisinde serum kreatininin bazale göre 1,5-2 kat artması ya da indeks işlem sonrası ilk 48 saatte kreatininde $\geq 0,3$ mg/dL artması

Evre 2: Yedi gün içerisinde serum kreatininin bazale göre 2-3 kat artması

Evre 3: Yedi gün içerisinde serum kreatininin bazale göre 3 kattan daha fazla artması ya da serum kreatinin ≥ 4 mg/dL ve $\geq 0,5$ mg/dL akut bir artışın olması

Evre 4: Geçici ya da kalıcı hemodiyaliz ihtiyacının gelişmesi

TAVİ sonrası akut böbrek hasarlanmasının 30 günlük ve bir yıllık mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tek merkezli takip süresi yedi yıl olan bir çalışmada post operatif gelişen akut böbrek hasarlanması daha uzun hastanede yatış ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (155). TAVİ sonrası ilk altı ayda, var olan kronik böbrek hastalığının ilerleyebildiği görülmektedir. Ayrıca enfektif süreçlerin, RAASi kullanım öyküsünün olmasının, hızlı ventriküler pacing uygulamasının, kalıcı kalp pili ihtiyacının olmasının ve kan transfüzyonun bağımsız risk faktörleri olduğu da gösterilmiştir (156).

2.3.4.8 İletim Anormallikleri Ve Aritmiler

TAVİ'yi takiben spesifik aritmilerin sıklığı, hastanede kalış süresinin uzamasına ve klinik sonuçların bozulmasına neden olabilmektedir. İşlem prognozunu etkilemesi ve kalıcı kalp pili ihtiyacının değerlendirilmesi için hastaların bazal EKG özellikleri kaydedilmelidir. İmplantasyon sonrası gelişen iletim sistemi bozuklukları, kalıcı ya da geçici yüksek dereceli Atriyoventriküler (AV) bloklar, kalıcı kalp pili ihtiyacı, yeni başlangıçlı (12-derivasyonlu EKG ya da 30 sn monitör kaydı) AF ya da AFlu, hemodinamik instabilite ile giden yeni gelişmiş aritmi olarak sıralanabilir (134).

TAVİ sonrası yeni başlayan AF oranının 43.506 hastayı içeren 65 çalışmanın meta-analizinde en sık görülen aritmi olduğunu bunu bradiaritmilerin takip ettiğini göstermiştir (157). Yüksek dereceli AV blok; kullanılan kapak türünden bağımsız olarak genellikle işlemden sonraki ilk 24 saatte ortaya çıkar, bununla birlikte hastaların %2 ila %7'sinde ortalama üçüncü günde yüksek dereceli AV blok gelişebilir ancak bu hastaların% 85'ine kalıcı kalp pili gerekmektedir (158).

İşlem öncesi sol dal bloğu (LBBB) olmayan hastaların %99,6'sında prosedür sonrası ilk bir yılda kalıcı pil ihtiyacı olmamıştır. Yeni gelişen LBBB özellikle kendiliğinden genişleyen kapaklarda daha sık görülmüştür. (% 4 -% 30, Edwards Sapien / Sapien XT'e karşılık % 18-% 65, Medtronic CoreValve) yeni nesil kapaklarla birlikte LBBB insidansı azalmıştır. Kalıcı kalp pili gereksinimi öngörücüleri sol aks deviyasyonu, birinci derece AV blok varlığı, implante edilen kapak çeşidinden bağımsız bazal EKG'de RBBB varlığı ve implantasyon derinliği, anülüs ve SVÇY ciddi kalsifikasyon, mitral anüler kalsifikasyonun yoğun olması olarak tespit edilmiştir (136,159,160).

VARC-3'e göre işlem öncesi hastaların bazal EKG karakterleri iletim anormalleri (birinci, ikinci derece AV blok, dal bloğu varlığı, QRS süresi ve kalp hızı), kalıcı kalp pili öyküsü ve AF ya da AFlu öyküsü raporlanmalıdır. Prosedür sonrası yeni gelişen iletim anormallığı takip edilerek meydana gelme süresi mutlaka belirtilmelidir. Prosedür ilişkili iletim bozuklukları ≤ 24 saatte meydana gelirken gecikmiş iletim bozuklukları prosedürden >24 saat sonra meydana gelmesi olarak tanımlanır. Geçici iletim bozukluğu ise meydana geldikten yedi gün içerisinde ya da

taburculuktan düzelmesi, devamlı iletim bozukluğu meydana geldikten >7 gün uzun sürmesi, kalıcı iletim bozukluğu meydana geldikten >30 gün uzun sürmesidir (135).

2.3.4.9 Kardiyak Yapısal Komplikasyonlar

VARC-3, prosedür sırasında meydana gelen herhangi bir kardiyak yapının hasarlanması ve sınıflandırılması için kardiyak yapısal komplikasyonlar başlığı eklemiştir. Aortik anülüs, SVÇY, interventriküler septum LV ya da RV, mitral triküspit kapak ve koroner sinüsü kapsamaktadır. Prosedür ilişkili perikardiyal mai, beklenmeyen intrakardiyak komplikasyon ve belirgin şant gelişimi de (Qp/Qs $\geq 1,5:1$) kardiyak yapısal komplikasyonlar başlığı altında toplanmıştır. Bunun yanı sıra hemodinamik instabilite, Mİ ya da planlanmamış bir perkütan girişim ya da koroner girişim, ölümle sonuçlanana koroner arter obstrüksiyonunu da kardiyak komplikasyon olarak değerlendirmektedir.

Majör kardiyak komplikasyonlar: En az Tip 2 kanama ile giden kardiyak yapıların perforasyonu, hasarlanması sonucunda ölüm; tamponad ya da perikardiyal efüzyon nedeniyle planlanmamış cerrahi ya da perkütan girişim ve akut ya da geç dönemde hemodinamiyi bozan ya da ölüme neden olan koroner arter oklüzyonu, aort kökü yaralanması ve ya biyoprotez bütünlüğünde bozulma nedeniyle koroner arter erişim zorluğu buna bağlı hemodinamik bozulma ya da ölüm

Minör kardiyak komplikasyonlar: En az Tip 2 kanama ile giden ancak sonuçta mortalitenin izlenmediği kardiyak yapıların perforasyonu, hasarlanması, tamponad ya da perikardiyal efüzyon nedeniyle planlanmamış cerrahi ya da perkütan girişim ve akut ya da geç dönemde hemodinamiyi bozan ya da ölüme neden olmayan koroner arter oklüzyonu, aort kökü yaralanması ve ya biyoprotez bütünlüğünde bozulma nedeniyle koroner arter erişim zorluğu buna bağlı hemodinamik bozulma ya da ölüm olarak tanımlanır.

Kapak implantasyonu sonrasında ön yükün aniden azalması ile SVÇY’de dinamik obstrüksiyon gelişir ve hastada hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps gelişmesi durumuna SVÇY obstrüksiyonu (Suicide Ventricle) adı verilir. LV diyastol sonu çapının küçük olması, normal LVEF , oTAG yüksek olması ve septumun posteriyor duvara göre daha kalın olması kliniğin çıkmasında risk faktörleridir. SVÇY gradiyentini arttıracığı için hipovolemi ve inotrop tedaviler tabloyu derinleştirebilir. Tedavisinde betabloker ve sıvı verilmelidir. Vakalarının %94’ünde 3 ay içerisinde gradiyentin düzeldiği görülmüştür (161).

Mitral kapak ön yaprakçığı ile aort kapağın sol ve arka yaprakçıkları kapaklar arası fibröz doku ile komşudur. Kapağın derin yerleşimi, LV geçerken kullanılan tellerin papiller kaslara etkisi ile MY görülebileceği gibi mitral anüler kalsifikasyonun yoğun olmasıyla birlikte kapağın derin yerleşimi MD neden olabilir.

2.3.4.10 Kapak Embolizasyonu

Kapak embolizasyonu (Pop-out) implante edilmek istenen kapağın aortik anülüsten asendan aortaya doğru yer değiştirmesidir.

2.3.4.11 Teknik ve Cihaz Başarısı

TAVİ endikasyonlarının genişletilmesi daha genç ve daha düşük riskli hasta profilinde de kullanılabilir olması nedeniyle VARC-3'te bileşik sonlanım noktaları detaylandırılıp genişletilmiştir. Teknik başarısı, cihaz başarısı, erken dönemde hasta güvenliği ve klinik etkinlik olarak sınıflandırılmıştır (135).

Teknik başarısı (hastanın katater laboratuvarından çıkması)

- 1) Prosedürel mortalitenin olmaması
- 2) Tek bir protez kapağın uygun anatomik konuma doğru şekilde yerleştirilmesi
- 3) Başarılı vasküler ve kapak girişi
- 4) Majör vasküler ya da kardiyak komplikasyona bağlı cerrahi ya da perkütan girişimin olmaması

Cihaz başarısı (Periprosedüral ilk 30 günlük takip)

- 1) Teknik başarısı
- 2) Mortalitenin olmaması
- 3) Majör vasküler ya da kardiyak komplikasyona bağlı cerrahi ya da perkütan girişimin olmaması
- 3) Protez kapaktan beklenen performansa erişilmesi
 - *oTAG <20 mmHg veya pik hızının <3 m/s ve*
 - *Orta dereceden daha az aort yetersizliğinin olmaması*

Erken dönemde hasta güvenliği (Periprosedüral ilk 30 günlük takip)

- 1) Mortalitenin olmaması
- 2) SVO izlenmemesi
- 3) Tip2-4 kanamanın olmaması
- 4) Majör vasküler ya da kardiyak komplikasyona bağlı cerrahi ya da perkütan girişimin olmaması
- 5) Evre 3-4 Akut böbrek hasarlanması izlenmemesi
- 6) Orta ya da ciddi derecede aort yetmezliğinin olmaması
- 7) Prosedür ilişkili kalıcı kalp pili ihtiyacının olması
- 8) Cihaz ilişkili cerrahi ya da girişim gerekliliğinin olmaması

2.3.5. TAVİ Uzun Dönem Komplikasyonları

2.3.5.1 Valvüler-Paravalvüler Aort Yetmezliği

Cerrahi ya da perkütan kapak implantasyonu sonrası aort yetmezliğinin (AY) değerlendirilmesinde aortagrafik, invaziv hemodinamik ölçümler, BT, MRI gibi yöntemler kullanılsa da ilk basamak değerlendirme aracı doppler ekokardiyografidir. Aort yetmezliği Amerika Ekokardiyografi Cemiyeti (ASE) ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyeti (EACVI) ekokardiyografik olarak hafif, orta, ciddi olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Tablo-2.5'te Prostetik aort kapak yetmezliği ekokardiyografik bulguları belirtilmiştir (135). Valvüler AY uygun olmayan, küçük kapak seçimine bağlı olarak görülür. Ciddi valvüler AY durumunda tekrar müdahale gerekebilir. Paravalvüler yetmezlik (PVY) TAVİ'den sonra hafif ya da orta derecede görülebilmektedir. Kısa ve uzun vadede sağkalımın prognostik göstergesidir. Orta veya ciddi PVY nedenleri; protezin uygun büyüklükte olmamasına, kapağın uygunsuz yerleşimine, kapağın yetersiz açılmasına, biyoprotez kapağın yetersiz şişmesiyle anülüse yetersiz yerleşmesine veya doğal kapağın ileri derecede kalsifik olmasına bağlı olabilir. Aort yetersizliği, anormal kan akışı, türbülans ve yüksek kayma gerilimi (shear stres) ile ilişkilidir. Bu durum trombosit ve fibrinlerin birikimine yatkın hale getirerek bakteriyel olmayan trombotik endokardit ve vejetasyonlara neden olabilir.

İlk nesil CoreValve ve SAPIEN kapakları ile 2002-2012 yılları arasında tedavi edilen 12.926 hastanın bir meta analizinde orta veya ciddi PVY insidansı %11,7; 30 günlük mortaliteyi 3 kat, bir yıllık mortaliteyi 2,3 kat arttırdığı gösterilmiştir. SAPIEN kullanımına kıyasla CoreValve kullanımında daha yüksek (%16'ya karşı %9,1) olduğu gösterilmiştir (162). 12.141 hastanın dahil edildiği FRANCE-TAVI çalışmasında kendiliğinden genişleyen kapaklar ile balon ile genişleyen kapakların implantasyonu sonrasında gelişen PVY karşılaştırılmıştır. İki yıllık takip süresinde kendiliğinden genişleyen kapaklarda balonla genişleyen kapaklara göre daha yüksek orta-ciddi PVY (%15,5'e karşılık %8,3) ve hastane içi mortalite (%5,6'a karşılık %4,2) görülmüştür. Mortalite ve PVY alındığı bileşik birincil sonlanım ise %19,8'e karşılık %11,8 ile kendiliğinden genişleyen kapakta daha yüksektir (163,164).

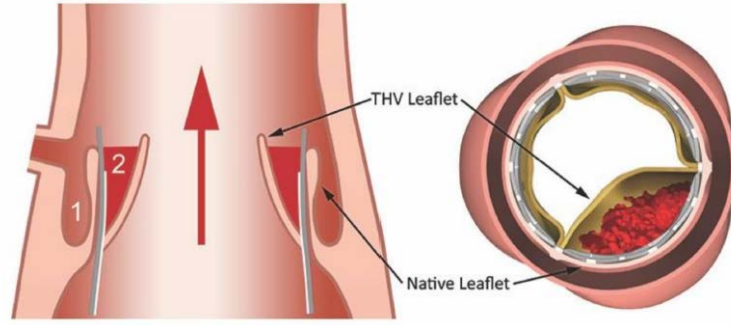
Tablo-2. 5 ASE ve EACVI'ye göre Protetik aort kapak Yetmezliği kriterleri

Protetik Aort kapak Yetmezliği Kriterleri	Vena kontrakta (mm)	Jet akımın deselerasyon zamanı (PHT, ms)	Regürgitan Volüm mL/atım	Regürgitan fraksiyonu (%)
Hafif AY	2-4	Yavaş (>500)	<30	<30
Orta AY	4-6	Değişken (200-500)	30-60	30-50
Ciddi AY	≥6	Dikey (<200)	≥60	≥50

2.3.5.2 Kapak Trombozu

Transkatater olarak aort kapak implantasyonu sonrası iki yıl içerisinde implantların %1'inde klinik olarak anlamlı kapak trombozu meydana gelebilmektedir. Tipik olarak oTAG hızla artışı görülür. Kapak trombozunun altında yatan nedenleri multifaktöriyel olup bunlar; biyoprotez kapağın yerleştirilmesi sonucunda akış dinamiğinin bozulması, protorombotik kapak stentleri, ileri yaş ve çoklu komorbiditenin varlığıdır. Klinik veriler, protez kapağın etrafında oluşan trombüslerin çoğunun aort tarafında, yaprakçık ve kapak iskeleti arasında meydana geldiğini göstermiştir. Biyoprotez kapak implantasyonu sonrası doğal kapağın yerini alarak yeni bir sinus oluşturur. Yeni sinusteki akış durgunluğu, kapak trombüs oluşumunun temel bir faktörü gibi görünmektedir (Şekil-2.18).

TAVI sonrası kapak trombozu cerrahi AVR'den daha yaygın ; bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile hastaların yaklaşık % 10-15'inde teşhis edildiğini göstermiştir. Bunların %1'inde hemodinamik açıdan anlamlı kapak trombozu görülmüştür (165). TAVI sonrası hipo-atenüe yaprakçık kalınlaşması (HALT) ve azalmış yaprakçıkların hareketi subklinik tromboz ile ilişkilendirilmiştir. Subklinik kapak trombozu ise artan GİA ve inme oranları ile de ilişkilendirilmiştir (166). İkili antiplatelet tedavisinden oral antikoagülasyon ile tedavi edilen hastalarda yaprakçık trombozu daha düşük bir insidans ile ilişkilendirilmiştir. Subklinik yaprakçık trombozu olan hastaların oral antikoagülasyon ile tedavisinin, HALT gerilemesine yol açtığı ve oTAG azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (145,167). Bu gibi çalışmalar ışığında VARC-3 kalp yetmezliğinin alevlenmesi, tromboembolik olaylar gibi hastane başvuruları ve ekokardiyografik olarak yaprakçık hareketlerinde azalma ve gradiyente artış gibi durumlarda kapak trombozundan şüphelenilerek yapısal kapak dejenerasyonu ve enfektif endokardit ile ayırıcı tanıda bulunulmasını önermektedir. Bunun önemi kapak trombozu hastalarında Vitamin K antagonistlerin 2-4 ay süre ile kullanımı ile semptomlarda iyileşme ve oTAG'de anlamlı azalma görülmesidir (165,168,169). Antikoagülan tedavi aldıktan 3 ay sonra hastalar ekokardiyografik olarak değerlendirilerek kapak trombozu çözülmüş, tekrarlayan ya da kalıcı olarak sınıflandırılması önerilmektedir (135).



Şekil-2. 18 Biyoprotez aort kapak trombozu

1-doğal kapak yaprakçığı 2-Biyoprotez kapağın oluşturduğu trombüse yatkınlık yaratan yeni sinüs

2.3.5.3 Enfektif endokardit

Enfektif endokardit (EE), cerrahi AVR sonrası hastaların %1-6'sında meydana gelir ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. TAVİ sonrası EE sıklığı %1,5 (%0,5-3,1) rapor edilmiştir. Yedi büyük TAVİ çalışmasının metaanalizinde iki yıllık takipte TAVİ hastalarında cerrahi aort AVR 'den göreceli daha fazla olduğu gösterilmiştir (136,170). Biyoprotez kapak endokarditinin bir yıllık mortalitesi yaklaşık %75 olarak bildirilmiştir (9). EE için risk faktörleri erken yaşta biyoprotez kapak implantasyonu, erkek cinsiyet, DM, KBY, kronik akciğer hastalıkları, orotrakeal entübasyon, rezidüel orta-ciddi AY olarak tespit edilmiştir.

Enterokok (% 24,6) ve stafilokokus aureus (% 23,3) en sık saptanan mikroorganizmalardır (171). Balon ile genişleyebilen ve kendiliğinden genişleyebilen kapaklar EE gelişimi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada ortaya çıkma zamanı kendiliğinden genişleyen kapakta ortalama 5,5 ay iken balon ile genişleyen kapakta 5,3 ay olarak iki grup içinde benzer bulunmuştur. Kendiliğinden genişleyebilen kapaklarda daha sık enterokok EE izlenmiştir. Vejetasyonun yerleşimi kendiliğinden genişleyebilen kapaklarda kapak iskeleti iken balonla genişleyebilen kapaklarda en sık biyoprotez yaprakçıklarda saptanmıştır. Balonla genişleyebilen kapaklarda inme ve embolik olaylar daha sık görülmüştür. Kapağın cerrahi olarak çıkarılması ve hastane içi mortalite kendiliğinden genişleyebilen kapaklarda %35,6 balonla genişleyebilen kapaklarda %37,7 ile benzer tespit edilmiştir (172).

2.3.5.4 Yapısal Kapak Dejenerasyonu

Biyoprotez kapaklar dejenerasyonuna eğilimlidir ve dayanıklılık sürelerini sınırlandırabilir. Dejenerasyon darlığa neden olan yaprakçık kalsifikasyonu ya da kapak yetersizliğe neden olan yaprakçık bütünlüğünün bozulmasıyla ortaya çıkar. Enfektif endokardit, kapak trombozu, kapak disfonksiyonuna neden olmayan hasta-protez uyumsuzluğu, izole paravalvüler yetersizliği kapak disfonksiyonuna neden olmayan iskelet bozulması dejenerasyon tanımı içerisinde yer almaz. Klinik araştırmalarda kullanılabilecek ve verilerin anlamlı şekilde karşılaştırılması ve birleştirilmesini sağlayacak standart bir tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlara göre kapak dejenerasyonu hemodinamik değişiklikler morfolojik değişiklikler ve

biyoprotez kapak başarısızlığı olarak gruplandırılır (173,174). ESC 2017’de AHA 2018’de cerrahi ve transkateter biyoprotez aort kapakları için yapısal kapak dejenerasyonunun tanımlanmasını standardize hale getirmiştir. (Tablo-2.6).

NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention Trial) çalışmasında, düşük riskli ciddi aort darlığı hastalarında CoreValve kullanılarak TAVİ ile cerrahi AVR karşılaştırılmıştır. Altı yıllık takipte tüm nedenli ölüm cerrahi AVR grubuyla TAVİ grubunda benzerdir (%37,7’e karşı %42,5; p=0,58). Yapısal kapak bozukluğu cerrahi grubunda TAVİ’ye göre daha yüksektir (%24’e karşı %4,8; p<0,001). Altı yıllık biyoprotez kapak başarısızlığı, cerrahi AVR grubuyla TAVİ grubunda benzerdir (%6,7’e karşı %7,5; p=0,89) (170).

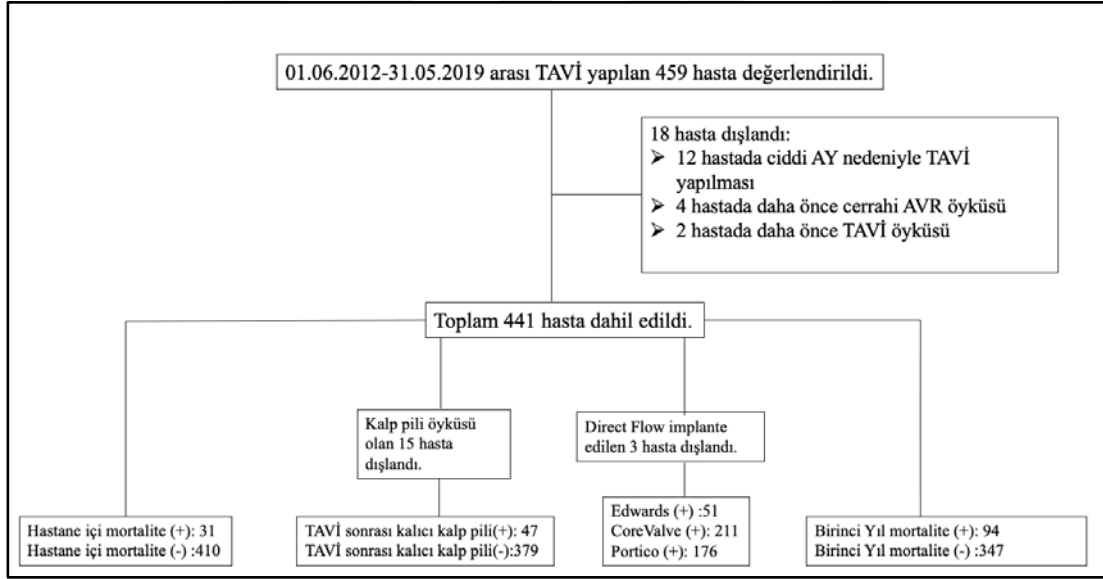
Tablo-2. 6 Yapısal aortik kapak dejenerasyonu

Yapısal Kapak Dejenerasyonu	
Evre 0	• İmplantasyon sonrası anlamlı değişikliğin olmaması • oTAG<20 mmHg • AY’nin orta dereceden az olması(<+2/+4) • Yaprakçıkların morfolojilerinin normal olması
Evre 1	• Morfolojik olarak yaprakçıklarda anormallik: yaprakçıklarda kalsifikasyon, sklerozis, kalınlık artışı, kapak hareket kusur • Anlamlı hemodinamik değişiklikler yoktur. ◦ oTAG<20 mmHg ◦ AY’nin orta dereceden az olması(<+2/+4)
Evre 2S	• Kapak trombozu dışlanmalıdır • Orta kapak darlığı evresidir. ◦ oTAG 20-40 mmHg ◦ Bazal oTAG 10-20 mmHg arasında artışı
Evre 2R	• $AY \geq +2/+4$ mmHg • PVL belirgin ise tekrar değerlendirilmelidir.
Evre 2RS	• $AY \geq +2/+4$ mmHg • oTAG 20-40 mmHg
Evre 3	• Ciddi kapak darlığı ◦ oTAG ≥ 40 mmHg ◦ Bazal oTAG ≥ 20 mmHg • Ciddi protez içi yetmezliği, yeni ya da kötüleşen kapak yetmezliği ◦ $AY \geq +2/+4$ mmHg
Biyoprotez kapak başarısızlığı	• Kapak disfonksiyonu nedeniyle ölüm • Tekrarlayan kapak müdahalesi • Ciddi kapak darlığı ya da yetmezliği

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Popülasyonu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğine 01.06.2012 - 31.05.2019 tarihleri arasında iki kardiyolog, iki kalp damar cerrahı ve bir anestezi hekiminden oluşan kalp takımının kararı ile TAVİ işleminin uygun görüldüğü 459 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 441'ine semptomatik dejeneratif ciddi AD, 12'sine semptomatik ciddi aort yetersizliği ve dördüne daha önce cerrahi biyoprotez AVR, ikisine TAVİ sonrası kapak fonksiyonlarının bozulması nedeniyle TAVİ işlemi uygulandı. Çalışmamıza ciddi AY ve daha önce aort kapak replasman öyküsü olan 18 hasta çalışma dışı bırakılarak semptomatik ciddi AD olan 441 hasta dahil edildi. Hasta seçimi ve çalışma akış şeması Şekil-3.1'de gösterilmiştir. TAVİ işlemi, deneyimli altı operatör ve ekibi tarafından yapıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 'Etik Kurul Onayı' ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden 'Veri Kullanım İzni' alınarak hastalar retrospektif olarak tarandı. Taburculuk sonrası kliniğimize başvuran hastaların takibinde, mortalite gelişen hastaların mortalite tarihleri için hastane elektronik veri tabanı kullanıldı. Mortalite bilgisine sistem ulaşılamayan hastaların yakınları ile telefon görüşmesi yapılarak teyit edildi.



Şekil-3. 1 Çalışma popülasyonu ve akış şeması

3.2. İşlem Öncesi Değerlendirme ve Hazırlık

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, TAVİ işlem yılı, TAVİ işleminden yaşayan hastalarda çalışma bitirme tarihine kadar geçen süre, ölen hastalarda ölüme kadar geçen süre, KAH ve KABG öyküsü, hipertansiyon, DM, kronik obstruktif akciğer hastalığı(KOAH), periferik arter hastalığı, geçirilmiş kapak

replasmanı, malignite öyküsü, rutin hemodiyaliz hastası olması, kalıcı KPM öyküsü ve kan grupları ile bazal demografik verileri, koroner yoğun bakım ve hastane izlem süresi, TAVİ öncesi ve sonrası laboratuvar, EKG, ekokardiyografik parametreleri hastane içi ve uzun dönem takipte mortalite bakımından incelendi.

Risk değerlendirilmesinde STS Adult Cardiac Surgery Database Version 4.20 ve Logistic EuroSCORE skorları eldeki hastaların verileriyle tekrar hesaplandı. Elde edilen yüzdelere çalışma verilerine dahil edildi.

Hastalara aortik kapak, aortik anülüs ve asendan aort yapısının değerlendirmesi için transözafageal ekokardiyografi (TÖE); TAVİ protokollü ÇKBT'nin uygulanabilir olduğunda da koroner anatomi ve kalsifikasyonun değerlendirilmesi, aortik kompleks ile ilgili ölçüm ve vasküler girişim yeri belirlenmesinde ÇKBT'den yararlanıldı. TAVİ işleminde hastaların işlem öncesi koroner girişim yapıp yapılmadığı, periferik girişim şekli (cerrahi cut-down ve perkütan girişimler), pre/postdilatasyon balon valvüloplasti uygulanıp uygulanmadığı, kullanılan kapağın tipi (Edwards SAPIEN, CoreValve, Portico, Direct Flow), kapak boyutu ait verileri hastane elektronik veri tabanı ve hasta dosya numaraları ile arşiv taramasıyla temin edildi.

TAVİ öncesi koroner anatomisi görülmemiş hastalara aortik anatomiye değerlendirmek ve obstrüktif koroner arter hastalığını araştırmak için invaziv koroner anjiyografi yapıldı. KAH varlığı, epikardiyal koroner arterlerde %70'den fazla (sol ana koroner arter için >%50), çapı >1,5 mm olan damarların varlığı olarak tanımlandı (175).

Hastaların işlemden 12 saat önce, işlem sonrası birinci günde hematolojik ve biyokimyasal parametreler değerlendirildi. Hematolojik parametrelerden beyaz küre sayısı ($10^3/\text{mm}^3$), hemoglobinin değeri (gr/dL), trombosit sayısı ($10^3/\text{mm}^3$), nötrofil ve lenfosit sayısı (BIN/mm^3) incelendi. Biyokimyasal parametrelerden kreatinin değeri (mg/dL), kan üre azotu (mg/dL), glomeruler filtrasyon hızı (cockroft-gault yöntemi ile), kan albümin düzeyi (g/dL), sodyum (mmol/L), potasyum (mmol/L) C-reaktif protein (CRP) (mg/dL) ve yatışındaki Beyin natriüretik peptit (BNP) (pg/mL) düzeyleri incelendi.

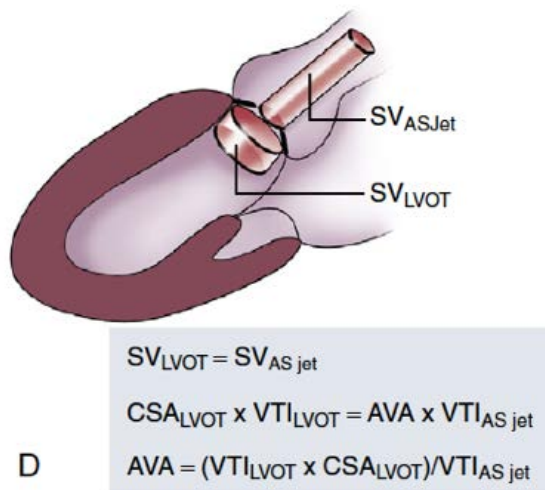
Arşiv taraması ile işlem öncesi ve işlemden hemen sonra çekilen EKG aritmi varlığı, PR mesafesi, QRS süresi, sağ dal-sol dal bloğu, AV blok derecesi ya da pil ritmi varlığı not edildi.

İşlem sırasında ve hastane yatış süresinde meydana gelen kardiyovasküler, serebrovasküler olaylar, kalıcı KPM ihtiyacı, eritrosit süspansiyon ihtiyacı, kontrast nefropatisine bağlı renal akut renal hasarı, hemodiyaliz ihtiyacı, yoğun bakım izlem süresi, hastane yatış süresi, taburcu olurken antiagregan/antikoagülan tedavi tercihi, işleme ait diğer komplikasyon oranları, hastane içi ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranları retrospektif olarak incelendi. Bu komplikasyonlar VARC-3 uzlaşma raporunda yer alan tanımlamalarına göre değerlendirildi. Sağkalım ile ilgili son veriler Ocak 2021'de elde edildi.

Tüm hastalardan işlem öncesi aydınlatılmış onam alındı. İşlem öncesi hastalar anestezi bölümü tarafından değerlendirilerek olası komplikasyonlar durumunda kullanılmak üzere bir ila iki adet eritrosit süspansiyonu hazırlandı. İşlemden yarım saat önce sefazolin 2 gr ya da ampisilin sülbaktam 2 gr intravenöz olarak uygulandı.

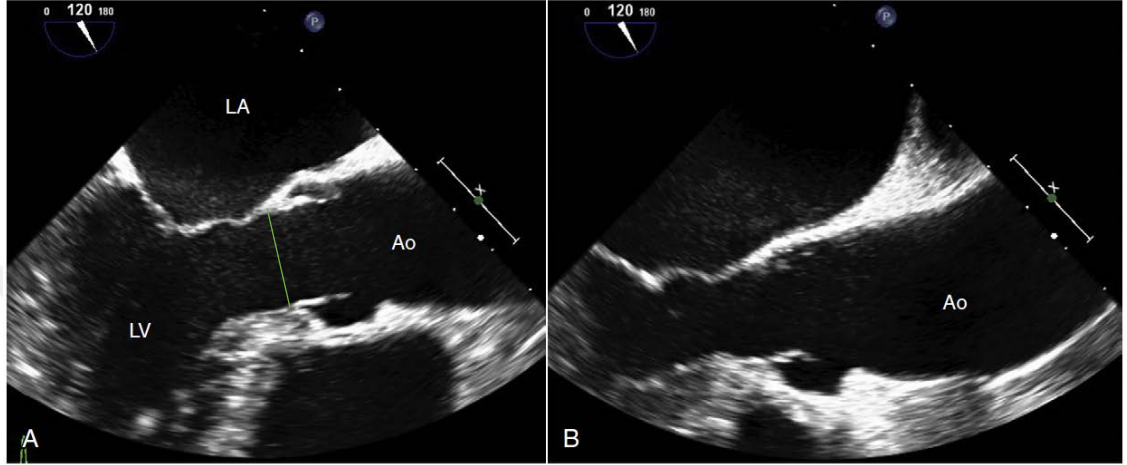
3.3. Ekokardiyografik değerlendirme

Hastalara Philips HD11XE, SONOS 4500 ve GE Vivid S9 model cihazlarla ve 2.5-3.5 mHz frekanslı transduser kullanılarak transtorasik ekokardiyografik (TTE) inceleme yapıldı. İnceleme hasta sırt üstü veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencerelerde görüntüleme yapıldı. Hastalardan parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk ve apikal beş boşluk görüntüler alınmıştır. Lokal duvar hareket kusuru olmayan hastaların LVEF M-mod ile; parasternal uzun eksen görünümünde, mitral kordal seviyesinde, ventrikülün uzun eksenine dik olarak mitral kapak kapanmasından sonraki ilk frame veya maksimum ventriküler çapı (sol ventrikül diyastol sonu çapı) ve aort kapağın kapanmasından sonraki ilk framede en küçük ventriküler çap (sol ventrikül sistol sonu çapı) ölçümleri ile hesaplandı ($EF = (LVDSÇ - LVSSÇ) / LVDSÇ \times 100$). M-mod ölçüm uygun olmayan hastalarda modifiye Simpson yöntemi ya da görsel olarak LVEF hesaplandı. AD klinik değerlendirmesi için önerilen hemodinamik parametrelerden CWD kullanılarak aortik jet hızı, oTAG devamlılık denkleminde göre AKA hesaplamaları yapıldı [$AKA = (LVOT \text{ çapı} \times LVOT \text{ VTI}) / \text{Aort kapak VTI}$] (50,51,55). LVEF fonksiyonları normal olanlar hastalarda aortik jet hızı ≥ 4 m/sn, oTAG ≥ 40 mmHg, aort kapak alanı $< 1 \text{ cm}^2$; LVEF fonksiyon bozukluğu olanlar hastalarda yeterli gradiyent gösterilememişse dobutamin stres ekokardiyografi yapılarak AKA $< 1 \text{ cm}^2$ ya da oTAG ≥ 40 mmHg; LVEF fonksiyonları normal ancak AKA $\leq 0,6 \text{ cm}^2$ ya da SVi $\leq 35 \text{ mL/cm}^2$ saptanması ile ciddi aort darlığı tanısı konuldu.



Şekil-3. 2 TTE ile Aortik Kapak Alanı Hesaplama

TAVİ protokollü ÇKBT'nin uygulanabilir olmadığı zamanlarda TÖE ile 110-120° açıda SVÇY ile aort kökü paralel hizaya getirilerek anteriorda nonkoroner yaprakçık ve posteriorda sağ koroner yaprakçıkların tutundukları 'hinge point' denilen noktalardan içten-içten ölçüm ile anülüs çapı ölçümü yapıldı.



Şekil-3. 3 TÖE ile aortik anülüsün değerlendirilmesi
Yeşil çizgi: Aortik anülüs

3.4. TAVİ İşlemi ve TAVİ sonrası Takip

Ekokardiyografik olarak ciddi aort darlığı tanısı alan hastalar kalp takımı konseyine sunuldu. Kalp takımı tarafından hastalar STS, Logistic EuroSCORE ve/veya EuroSCORE-II değerleri ve cerrahi operasyon için uygun olmayan komorbiditeleri ile değerlendirilerek TAVİ'ye uygun olanlar kliniğimize işlem amacıyla yatırıldı. İşlem için katater laboratuvarında en az iki kardiyolog, bir kalp damar cerrahı ve bir anestezi uzmanı bulunmaktaydı. Hastaların aydınlatılmış onamları alınarak TAVİ işlemi uygulanacak hastalar anestezi bölümü değerlendirmesine göre genel anestezi ya da derin sedasyon altında işlem öncesi hazırlandı. Hastaların işlem öncesi çekilen periferik anjiyografi ya da TAVİ protokollü ÇKBT ile iliyofemoral arter boyutu, kalsifikasyon ve tortiyozite değerlendirilerek uygun olan femoral arter tarafı ve girişim şekli (perkutan ya da cut-down) seçildi. Bir hastada iliyofemoral arterlerde ciddi kalsifikasyon nedeniyle subklaviyan arter tercih edildi.

Kapak sistemini ilerletmek için uygun olmayan tarafa femoral arter ve ven ponksiyonu sonrası 6 Fr sheath (kılıf) yerleştirilerek ven sheath içerisinden hızlı pacing için transvenöz geçici kalp pili elektrodu sağ ventrikül apeksine yerleştirildi. Arter sheath içerisine pigtail katater yerleştirilerek iliyofemoral arter görüntülemesi yapıldıktan sonra non koroner sinüse konumlandırıldı. Transfemoral girişim; perkutan kapama cihazlarının olmadığı dönemde kalp damar cerrahisi tarafından femoral arter cut-down yöntemi ile cerrahi olarak açılıp işlem sonrası hemovak ile

takip edildi. İlerleyen zamanlarda perkütan girişim cihazlarından Prostar XL (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) veya Perclose ProGlide® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) kullanıldı. Active clotting time 250-300 sn olacak şekilde tüm hastalar heparinize edildi.

TAVİ öncesi koroner anjiyografisi yapılmayan hastalara koroner arter görüntülemesi yapıldı. Kapağın gönderileceği femoral arter sheat üzerinden aort kapak anatomisi ve kalsifikasyon derecesine göre değişmekle birlikte Amplatz, Judkins R, MP gibi kataterler yardımıyla düz uçlu tel aracılığıyla kalsifik aort kapaktan sol ventriküle geçildi. Tel üzerinden Amplatz katater ile pigtail katater yer değiştirilerek pigtail katater sol ventrikül içerisine bırakıldı. Pigtail katater üzerinden biyoprotez kapağı taşıyacak olan stiff-wire (sert tel) gönderildi. Ardından TAVİ kapak sisteminin taşınabilmesi için kapağa uygun sheat ile yer değiştirildi. Predilatasyon yoğun kapak kalsifikasyonu olan, çok ciddi aort darlığı olan ($<0,5\text{cm}^2$) ya da biküspid aortik kapağı olan hastalara uygulandı. Sert tel üzerine kullanılacak biyoprotez kapak yüklenerek balon ile genişleyebilen için aortografiyle uygun pozisyon verildikten sonra disloke olmaması için 150-180 v/dk hızlı pacing altında hastanın tansiyonu düşürülerek kapak balonu genişletildi. Kendiliğinden genişleyebilen kapaklarda anülüse yerleştirildikten sonra gerekli görülen hastalara hızlı pacing altında kapak implante edildi. İmplantasyon sonrası invaziv olarak oTAG ölçüldü, aortografi ile hem AY hem de koroner arter oklüzyon açısından değerlendirildi. Orta-ciddi AY ya da yüksek TAG olan hastalarda balon ile postdilatasyon uygulandı. İmplantasyon sonrası derin yerleşimli olan, asendan aortaya embolize olan ya da ciddi AY'si devam eden hastalara kapak-İçi-kapak yöntemi ile ikinci kapak yerleştirildi. Aort kapak düzeyindeki işlemler tamamlandıktan sonra periferik girişim yerleri kapama cihazı ya da cerrahi olarak kapatıldı. Femoral arter anjiyografi ile kontrol edildi. Akımın bozukluğunun gelişmesi durumunda altta yatan patolojiye yönelik tedavi yöntemleri ile yönetildi.

İşlem sonrası hastaların koroner yoğun bakım ünite takiplerinde EKG çekildi, monitörize olarak izlendi. Ekokardiyografi ile kapak fonksiyonları ve perikardiyal sıvı kontrolü yapıldı. İşlem sonrası ilk saatlerde kontrol hemoglobini ve rutin biyokimya kontrolü görüldü. Geçici kalp pili ritminde olmayan hastaların kalp pili elektrodu PR mesafesi, QRS süre, dal bloğu ve AV blok durumuna göre aynı gün ya da bir gün sonra çekildi. Kalıcı PM endikasyonları olarak AV tam blok, ikinci derece AV blok ve trifasiküler blok kullanıldı. Kalıcı PM endikasyonu alan hastalarda en geç 48 saat içinde ve bazı hastalarda takip sırasında asistol gelişimini önlemek için TAVİ işleminden hemen sonra implante edildi.

Taburculukta kanama riski düşükse klopidoğrel ve asetilsalisilik asit ile ikili antiplatelet tedavi (DAPT), antikoagülan endikasyonu varsa kanama riskine, perkütan koroner girişim yapılmış olmasına göre sadece antikoagulan tedavi ya da tedaviye ek olarak tekli ya da ikili antiplatelet tedavi verildi.

TAVİ işleminin uygulandığı gün birinci gün olarak kabul edildi. TAVİ sonrası hastalar yoğun bakımda en az bir gün süre ile takip edildi. İşlem sonrası ekokardiyografi genellikle indeks yatışında ya da ilk ay kontrolünde yapıldı. Kardiyak, nörolojik, vasküler komplikasyonlar, paravalvüler yetmezlik, kalp pili

implantasyonu ve yeni başlangıçlı AF ile ilgili ayrıntılar hastane elektronik veri tabanı ve hasta dosyalarına işlendi. Komplikasyon bilgileri ve ölüm, hastane kayıtları ve aile temasları aracılığıyla doğrulandı. Sağkalım ile ilgili son veriler Ocak 2021'de elde edildi.

Cihaz implantasyon başarısı VARC-2 ve VARC-3'e göre tanımlandı. İntraprosedürel mortalitenin olmaması, 30 günlük sürede mortalite izlenmemesi tek bir protez kapağın uygun anatomik konuma doğru şekilde yerleştirilmesi ve protez kapaktan beklenen performansa erişilmesi (oTAG <20 mmHg veya pik hızının <3 m/s ve orta ve ciddi düzeyde aort yetersizliğinin olmaması) ve cihaz ilişkili vasküler ya da kardiyak hayatı tehdit edici komplikasyonların olmaması kriterleri kullanıldı.

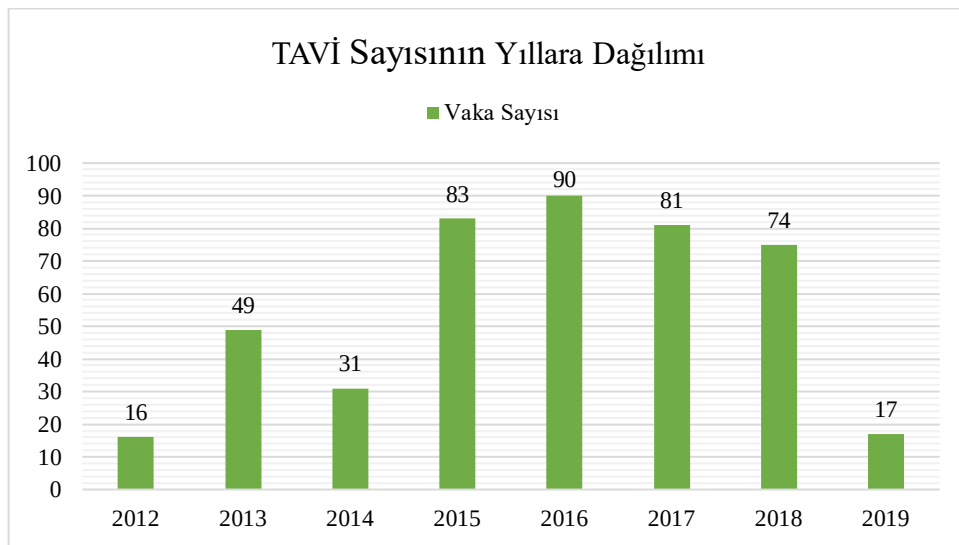
3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Hastalara ilişkin demografik ve klinik veriler tanımlayıcı istatistikler ile sonuçlanımlara ilişkin değerlendirmeler ise karşılaştırmalı analizler uygulanmıştır. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı histogram ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sayısal verilerden normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca (Q_1 - Q_3) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenler birim sayısı (n), yüzde (%) belirtildi. Sürekli değişkenler normal dağılım gösteriyorsa Student t testi, normal dağılım göstermiyorsa Mann Whitney-U, Wilcoxon ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik bağımsız değişkenlerde Pearson Ki-Kare Testi, Fischer Exact testi, kategorik bağımlı değişkenlerde McNemar testi ile analiz edildi. Sağkalım oranları için Kaplan-Meier yaşam eğrisi ve karşılaştırma için log-rank testi kullanıldı. Mortalite ve komplikasyonların bağımsız prediktörlerinin belirlenmesi amaçlı tek değişkenli ve çok değişkenli binary lojistik regresyon analizi ve kestirim değerinin tespiti için ROC eğrisi analizi kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Popülasyonuna ait bulgular

Haziran 2012 ile Mayıs 2019 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesine başvuran ve kalp takımı tarafında TAVİ endikasyonu konmuş 459 hasta değerlendirildi. Çalışmaya ciddi aort yetersizliği olan 12 hasta, daha önce cerrahi biyoprotez aort kapak replasmanı yapılan dört hasta ve daha önce TAVİ yapılan iki hasta dışlanarak 243 kadın (%55,1) olmak üzere 441 doğal kapak ciddi aort darlığı hastaları dahil edildi. Grafik-4.1’de prosedür sayılarının yıllara göre dağılımı gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $77,7 \pm 7,8$ yıl, ortanca değeri 79 yıl (min:29, max 94 yıl) ve vücut kitle indeksi $27,2 \pm 4,2$ kg/m² idi. Hastaların %66’sı nefes darlığı, %13,8 halsizlik, %13,4’ü göğüs ağrısı ve %6,8’i senkop nedeniyle kliniğimize başvurdu. Komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 390 hastada (%88,4) hipertansiyon, 203 hastada (%46) diyabetes mellitus, 202 hastada (%45,8) koroner arter hastalığı 110 hastada (%24,9) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 35 hastada (%7,9) malignite öyküsü, 32 hastada (%7,3) periferik arter hastalığı, 7 (%1,6) hasta ise rutin hemodiyaliz hastası idi. KABG öyküsü 82 hastada (%18,6), 17 hastada (%3,8) mitral kapak replasman ya da tamir öyküsü ve çalışma dışı bırakılan altı hastada cerrahi ya da transkatater aort kapak replasman öyküsü mevcuttu. Ortanca STS skoru %3,5 (min:%1, max:%17,55), hastaların %40,4’ünün STS skoru $\geq$ %4’tü. Ortalama Logistic EuroSCORE $23,34 \pm 11,3$ idi. Hastaların 308’u (%69,8) sinüs ritminde, 121 hastada atriyal fibrilasyon (%27,4) ve 11 hastada (%2,5) kalp pili ritmi vardı. Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dak/1,73m² altında olan hasta sayısı 203 (%46), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 altında olan hasta sayısı 92 (% 20,9) olarak görüldü. Hastaların %45,1’ A kan grubu, %33,1’i 0 kan grubu, %11,8’i B kan grubu, %10’u AB kan grubuna sahipti. Çalışmaya alınan hastaların bazal karakteristik özellikleri Tablo-4.1’de gösterilmiştir.



Grafik 4.1: TAVİ prosedürünün yıllara göre dağılımı

Tablo-4. 1 Hastaların Klinik Özellikleri

	n=441
Cinsiyet, K (%)	243 (%55,1)
Yaş, Yıl, Ortalama $\pm$ss	77,7 $\pm$ 7,8
VKİ kg/m² Ortalama $\pm$ss	27,2 $\pm$ 4,2
Hipertansiyon, n(%)	390 (%88,4)
DM, n(%)	203 (%46)
KAH, n(%)	202 (%45,8)
KOAH, n(%)	110 (%24,9)
Periferik arter hastalığı, n(%)	32 (%7,3)
KABG, n(%)	82 (%18,6)
Kapak cerrahisi, n(%)	17 (%3,8)
Malignite, n(%)	35 (%7,9)
Kalıcı kalp pili öyküsü, n(%)	15 (%3,4)
STS	3,5 (2,56-4,92)
STS < %4, n(%)	263 (%59,6)
STS %4-8, n(%)	163 (%37)
STS $\geq$ %8, n(%)	15 (%3,4)
Logistic EuroSCORE (%) Ortalama $\pm$ss	23,34 $\pm$ 11,3
AF, n(%)	121 (%27,4)
GFR<60 ml/dak/1,73m² n(%)	203 (%46)
Rutin HD, n(%)	7 (%1,6)
LVEF<%40, n(%)	92 (% 20,9)
Başvuru Şikayeti	
• Nefes darlığı	291 (%66)
• Halsizlik	61 (%13,8)
• Göğüs ağrısı	59 (%13,4)
• Senkop	44 (%10)
Kan grupları	
• A Kan Grubu	199 (%45,1)
• 0 Kan Grubu	146 (%33,1)
• B Kan Grubu	52 (%11,8)
• AB Kan Grubu	44 (%10)

ss: Standart Sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, KABG: Koroner Bypass Greft, STS: Society of Thoracic Surgeons, AF: Atrial Fibrilasyon, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, HD: Hemodiyaliz LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.

4.2. İşlem öncesi Ekokardiyografik, Elektrokardiyografik, Laboratuvar Bulguları

Hastaların işlem öncesi ekokardiyografik incelemesinde LVEF ortalama 51,63 $\pm$ 13,68 LV diyastol sonu çapı ortalama 47,56 $\pm$ 6,78 mm, LV sistol sonu çapı ortalama 32,79 $\pm$ 8,99 mm, interventriküler septum kalınlığı ortalama 14,44 $\pm$ 2,52 mm, arka duvar kalınlığı ortalama 12,85 $\pm$ 2,11 mm sol atriyum çapı ortalama 45,13 $\pm$ 6,88 mm olarak bulundu. 92 hastanın (% 20,9) LV EF < %40 idi. Aort kapak ölçümlerinde pik TAG 78,00 $\pm$ 23,75 mmHg, ortalama TAG 48,11 $\pm$ 15,97 mmHg, AV_{max} 4,35 $\pm$ 0,66

m/sn, devamlılık denkleminde hesaplanan AKA 0,62±0,16 cm² olarak bulundu. Hastaların işlem öncesi ekokardiyografik bulguları Tablo-4.2’de özetlenmiştir.

Tablo-4. 2 TAVİ öncesi Hastaların Ekokardiyografik Bulguları Özellikleri	
Parametre	Ortalama±ss
LV EF (mm)	51,63 ±13,68
LV EDÇ (mm)	47,56±6,78
LV ESÇ (mm)	32,79±8,99
Arka Duvar (mm)	12,85 ±2,11
İVS (mm)	14,44±2,52
LA çapı (mm)	45,13±6,88
sPAB(mmHg)	44,87±19,98
pTAG(mmHg)	78,00±23,75
oTAG(mmHg)	48,11±15,97
AVmax(m/sn)	4,35±0,66
AKA (cm²)	0,62±0,16
ss: Standart Sapma, LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, LVEDÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVESÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, İVS: İnterventriküler Septum, LA: Sol Atriyum, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, pTAG: pik Transaortik Gradyent oTAG: Ortalama Transaortik Gradyent, AKA: Aort Kapak Alanı	
*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.	

Aort, triküspit ve mitral kapak yetmezlikleri; yok, hafif, orta ve ciddi olarak dört gruba ayrılmıştır. 28 hastada (%6,3) ciddi mitral yetmezlik, dört hastada (%0,9) ciddi aort yetmezliği, 69 hastada (%15,6) ciddi triküspit yetmezliği görüldü. Hastalarda ciddi mitral darlık izlenmemiş olup orta mitral darlığı 11 hastada (%2,5) tespit edildi (Tablo-4.3).

Tablo-4. 3 TAVİ öncesi Kalp Kapakların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi		
KAPAK	Derece	n(%)
MY	Yok	55 (%12,5)
	Hafif	158(%35,8)
	Orta	193(%43,8)
	Ciddi	28(%6,3)
MD	Yok	405(%91,8)
	Hafif	17(%3,9)
	Orta	11(%2,5)
	Ciddi	0
AY	Yok	114 (%25,9)
	Hafif	204 (%46,3)
	Orta	112(%25,4)
	Ciddi	4 (%0,9)
TY	Yok	59 (%13,4)
	Hafif	134 (%30,4)
	Orta	170 (%38,5)
	Ciddi	69 (%15,6)
MY: Mitral Yetersizliği, MD: Mitral Darlığı, AY: Aort Yetersizliği, TY: Triküspit Yetersizliği		

Hastaların işlem öncesi laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hemoglobin düzeyi $11,10 \pm 1,56$ gr/dL, kreatinin ortanca değeri 0,98 mg/dL (min:0,78, max:9,66 mg/dL), glomerüler filtrasyon hızının ortalama değeri $63,85 \pm 21,16$ mL/dk/1,73 m² BNP ortanca değeri 560 pg/mL (min:24 max: 5000 pg/mL), kan albümin düzeyi $3,54 \pm 0,42$ g/dL ve nötrofil/lenfosit oranının ortancası 2,93 olarak bulundu (Tablo 4.4).

Tablo-4. 4 İşlem öncesi Laboratuvar Değerleri

Parametre (n=441)	Ortalama
Hemoglobin gr/dL	11,10 $\pm$ 1,56
PLT (x10³/mL)	215 $\pm$ 73
Nötrofil (BIN/mm³)	5,04 $\pm$ 2,01
Lenfosit (BIN/mm³)	1,6 (1,2-2,1)
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,93 (2,14-4,17)
Beyaz küre (BIN/mm³)	7,62 $\pm$ 2,2
Kreatinin mg/dL	0,98 (0,78-1,21)
GFR mL/dk/1,73 m²	63,85 $\pm$ 21,16
BUN(mg/dL)	25,38 $\pm$ 11,34
Na (mmol/L)	136 $\pm$ 4
K (mmol/L)	4,2 $\pm$ 0,4
CRP (mg/dL)	7,7 (3,3-20,7)
Kan albumin düzeyi g/dL	3,54 $\pm$ 0,42
BNP pg/m	560 (249-1330)

PLT: platelet, GFR: glomeruler filtrasyon hızı, BUN: kan üre azotu, CRP: c-Reaktif Protein, BNP: B tipi Natriüretik Peptit

*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.

İşlem öncesi her hastaya EKG çekilmiştir. Hastaların 308'i (%69,8) sinus ritminde, 121'i (%27,4) atriyal fibrilasyonda, kalıcı kalp pili öyküsü olan 15 hastanın 11'inde (%2,5) pil ritmi saptandı. 49 hastada (%11,1) sol dal bloğu, 32 hastada (%7,3) sağ dal bloğu saptandı. 101 hastada (%22,9) ise birinci derece AV blok saptandı. QRS süresi ortalama $99,95 \pm 41,96$ ms ve sinus ritmindeki hastaların ortanca PR süresi $121,6 \pm 36,1$ ms olarak hesaplandı (Tablo-4.5).

Tablo-4. 5 İşlem öncesi EKG Bulguları Değerleri

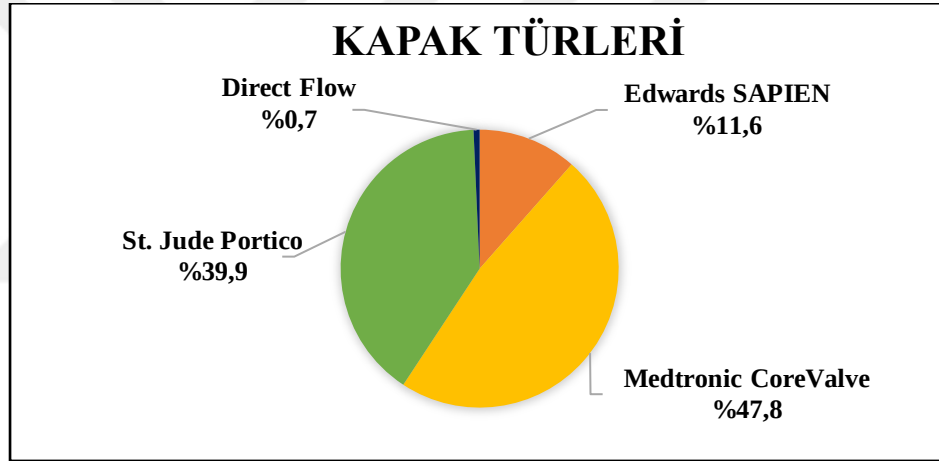
Ritm	
SR	308 (%69,8)
AF	121 (%27,4)
Pace Ritmi	11 (%2,5)
Dal Bloğu	
Dal bloğu yok	329 (%74,6)
LBBB	49 (%11,1)
RBBB	32 (%7,3)
1. derece AVB, n (%)	101 (%22,9)

PR süresi	121,6 ± 36,1
QRS süresi	99,95 ±41,96

SR: sinüs ritmi, AF: atriyal fibrilasyon, LBBB: sol dal bloğu, RBBB: sağ dal bloğu AVB: atriyoventriküler blok
**Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.*

4.3. TAVİ işlemi ile ilgili Bulgular

Bir hastada TAVİ işlemi subklaviyan arter aracılığı ile uygulanırken kalan hastaların tümüne transfemoral yol ile işlem yapılmıştır. Hastaların %35,1'i (n=155) işlem öncesi anestezi ekibi tarafından entübe edilmiştir. Hastaların 211'ine (%47,8) CoreValve kapak implante edilirken 176'sı (%39,9) St. Jude Portico, 51'ine (%11,6) balonla genişleyen Edwards SAPIEN kapak ve üçüne (%0,7) Direct Flow Medical kapak implante edilmiştir (Grafik-4.2.). Kullanılan kapakların numarası ortanca 27 (min:23, max:34 mm) olarak bulunmuştur.



Grafik 4.2: Kullanılan kapak türleri

Hastaların 56'sına (%12,7) TAVİ işleminden önce perkütan koroner girişim uygulanmıştır. En sık sağ koroner artere (n=24) müdahale edilmiştir. Bir hastaya CoreValve kapak kullanılarak TAVİ işlemi ile birlikte EVAR işlemi uygulanmıştır.

Hastaların 304'üne (%68,9) predilatasyon, 88'ine (%20) postdilatasyon balon valvüloplasti uygulanmıştır. Predilatasyon için kullanılan balonların ortanca çapı 22 mm (min:19, max:23) iken postdilatasyon için kullanılan balonların ortanca çapı 25 mm (min:23, max:26 mm) olarak değerlendirilmiştir.

İşlem sonrası aortografide ciddi aort yetmezliği izlenmezken orta aort yetmezliği 14 hastada (%3,2), hafif aort yetmezliği 115 hastada (%26) olarak tespit edilmiştir. Hastaların 27'sine (%6,1) ikinci bir kapak implante edilmiştir. İkinci kapak olarak en fazla 29 mm'lik kapak kullanılmıştır. TAVİ işlemi ile ilgili prosedürel bulgular Tablo-4.5'te gösterilmiştir.

Tablo-4. 6 TAVİ Prosedürel Bulgular

	n:441
Girişim yolu, n(%)	
• <i>Proglide</i>	291 (%66)
• <i>Cut-down</i>	131 (%29,7)
• <i>Prostar</i>	19 (%4,3)
TAVİ öncesi Koroner Girişim, n(%)	56 (%12,7)
İşlem öncesi Genel Anestezi, n(%)	155 (%35,1)
Ortalama ekstübasyon süresi (gün)	1,1 ± 0,6
Predilatasyon Balon, n (%)	304 (%68,9)
Predilatasyon balon size, (mm)	22 (19-23)
Postdilatasyon Balon, n (%)	88 (%20)
Postdilatasyon balon size, (mm)	25 (23-26)
Edwards SAPIEN, n(%)	51 (%11,6)
23	10 (%2)
26	33(%7,8)
29	8 (%1,8)
CoreValve, n(%)	211 (%47,8)
23	7 (%1,6)
26	54 (%12,1)
29	117 (%26,5)
31	24 (%5,4)
34	9 (%2)
Portico, n(%)	176 (%39,9)
23	5 (%1,2)
25	38 (%8,6)
27	60(%13,6)
29	73%16,5)
Direct Flow, n(%)	3 (%0,7)
25	1 (%0,2)
27	2 (%0,5)
İkinci kapak implantasyonu, n(%)	27 (%6,1)
İkinci kapak No (mm)	
23	1(%0,2)
25	4 (%1)
27	7 (%1,7)
29	13 (%3)
31	1 (%0,2)
Aortografideki AY derecesi, n (%)	
• <i>İzlenmedi</i>	311 (%70,4)
• <i>Hafif</i>	115 (%26)
• <i>Orta</i>	14 (%3,2)

*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.

İşlem esnasında biyoprotez kapak 19 hastada ventriküle derin yerleşirken, 19 hastada biyoprotez kapak asendan aortaya embolize olup 13 hastada kapak tekrar toplanıp yeniden konumlandırılmış ya da ikinci bir biyoprotez kapak implante edilmiştir.

İki hastada geçici kalp pili leadı nedenli sağ ventrikül rüptürü, bir hastada izole sol ventrikül rüptürü bir hastada hem sol ventrikül hem de aortik rüptür nedeniyle acil cerrahiye alınmıştır. RV rüptürü nedeniyle cerrahi onarım yapılan bir hastada mortalite izlenmemiştir.

Hastaların dördünde işlem sırasında ventriküler taşikardi nedeniyle elektriksel ya da medikal kardiyoversiyon uygulanmıştır. Kapak implantasyonu sırasında dört hastanın üçünde geçici olarak koroner arter obstrüksiyonu izlenirken bir hastada kapak implantasyon sonrası perkutan girişim ile müdahale edilmiştir. İşlem esnasında 11 hastada kardiyak arrest nedeniyle kısa süreli kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmış olup yedi hastada resüsitasyona yanıt alınmıştır. Üç hastada ventrikül rüptürü, bir hastada düşük LVEF, mekanik komplikasyon olmaksızın hipotansiyona bağlı toplam dört hastada intraprosedürel eksitus görülmüştür.

Tablo-4. 7 İntraprosedürel komplikasyonlar

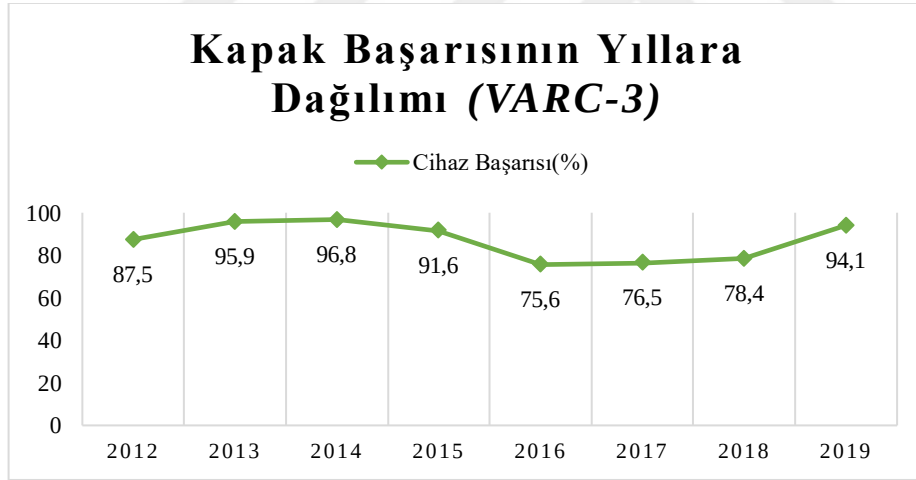
	n=411
Kapak içi kapak implantasyonu, n (%)	27 (%6,1)
Portico	18 (%4,1)
CoreValve	9 (%2)
Kapak Embolizasyonu , n (%)	19 (%4,3)
Portico	11(%2,5)
CoreValve	8 (%1,8)
Tekrar Yerleştirme, n (%)	13 (%2,9)
Ventriküler Taşikardi, n (%)	4 (%0,9)
Koroner Tıkanma, n (%)	4 (%0,9)
Portico	3 (%0,7)
Edwards	1 (%0,2)
İşlem sırasında resüsitasyon, n (%)	11 (%2,5)
Portico	9 (%2)
CoreValve	2 (%0,5)
Resüsitasyon sırasında cihaz konumu, n (%)	11 (%2,5)
Ventriküler Derin Yerleşim	5 (%1,1)
Kapak Embolizasyonu	2 (%0,5)
Ventriküler Rüptür, n (%)	4 (%0,9)
Sol Ventrikül Rüptürü	2 (%0,5)
Sağ Ventrikül Rüptürü	2 (%0,5)
Aortik Rüptür, n (%)	1 (%0,2)
İntraoperatif Mortalite, n (%)	4 (%0,9)
TAVİ Kapak Başarısı (VARC-2), n (%)	390 (%88,4)
CoreValve (n=211)	187 (%88)
Portico(n=176)	149 (%84)
Edwards (n=51)	51 (%100)

Direct Flow (n=3)	3 (%100)
TAVİ Kapak Başarısı (VARC-3), n (%)	371 (%84,1)
CoreValve (n=211)	177 (%83,9)
Portico(n=176)	140 (%79,5)
Edwards (n=51)	51 (%100)
Direct Flow (n=3)	3 (%100)

Biyoprotez kapak başarısı VARC-2 kriterlerine göre 390 hastada (%88,4), birinci ay mortalitenin dahil edildiği VARC-3 kriterlerine göre 371 hastada (%84,1) başarılı sonuçlanmıştır. Edwards ve Direct Flow implantasyonun başarı oranı %100 iken cihaz başarı oranı CoreValve implante edilen hastalarda (n=177) %83,9 iken Portico implante edilen hastalarda (n=140) %79,5 olarak kaydedilmiştir.

Biyoprotez kapak implantasyonu başarısız sonuçlanan 70 hastanın (%15,9);

- İntraoperatif mortalite dördünde
- Birinci ay mortalite 27'sinde
- İkinci bir kapak 27'sinde
- İşlem sonrası kontrol ekokardiyografide orta aort yetmezliği 20'sinde
- $V_{max} > 3$ m/sn 6 hastada, $oTAG > 20$ mmHg 9'unda saptanmıştır.



Grafik 4.3: VARC-3'e göre İmplant edilen biyoprotez kapak başarısının yıllara dağılımı

2015 yılında Edwards, CoreValve, Portico ve DirectFlow kapakların tümü kullanılmıştır. Bir hastada intraoperatif mortalite, dört hastada birinci ay ölüm, bir hastada ikinci kapak kullanımı, iki hastada orta dereceli AY bulunmuştur. 2016 yılında CoreValve ve Portico kapak kullanılmış olup bir hastada intraoperatif mortalite, beş hastada birinci ay mortalite, dokuz hastada iki kapak kullanımı sekiz hastada orta dereceli AY saptanmıştır. Bunu takip eden 2017 yılında CoreValve ve Portico kapakları kullanılmıştır. Hastaların ikisinde intraoperatif mortalite 10 hastada birinci ay mortalite, dokuz hastada ikinci kapak kullanımı ve üç hastada orta dereceli AY izlenmiştir. 2016 yılından itibaren farklı biyoprotez kapak kullanımıyla kalp

takımın ekibinin deneyiminin artması, vaka sayısındaki artış ile kapak başarısı artma trendine geçmiştir.

4.4. İşlem sonrası Erken dönem Ekokardiyografik ve Laboratuvar

Bulguları

TAVİ sonrası hastaların ekokardiyografik değerlendirilmeleri hastanın yatışında ya da birinci ay kontrol muayenelerinde yapılmıştır. İşlem sonrası LVEF anlamlı artış izlenmiştir ($51,62 \pm 13,71$ 'e karşı $54,23 \pm 11,77$; $P < 0,001$). Pik ve ortalama transaortik gradiyentlerin anlamlı olarak azaldığı, AKA'nın da anlamlı olarak arttığı görülmüştür (pTAG: $77,76 \pm 24,07$ 'e karşı $17,8 \pm 8,33$; $P < 0,001$; oTAG: $47,87 \pm 16,08$ 'e karşı $9,45 \pm 4,93$, $P < 0,001$; AKA: $0,62 \pm 0,16$ 'ya karşı $1,95 \pm 0,49$; $P < 0,001$). İşlem sonrası sPAB'da anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir ($44,87 \pm 19,98$ 'e karşı $38,65 \pm 18,17$; $P < 0,001$). LVEF > 40 hastalardaki işlem öncesi ortalama LVEF: $57,73 \pm 7,08$ iken işlem sonrası ortalama LVEF: $58,95 \pm 6,1$ 'dir ($p < 0,0001$). LVEF < 40 olan hastalarda işlem öncesi ortalama LVEF $28,54 \pm 5,86$ işlem sonrası ortalama LVEF: $36,39 \pm 10,91$ ($p < 0,0001$) bulunmuştur.

TAVİ sonrası ekokardiyografik orta dereceli AY $4,3$ oranında görülmüştür. Orta dereceli AY erkeklerde $6,1$ görülürken kadınlarda $2,9$ oranında izlenmiştir ($p = 0,102$). Hastaların ortalama yaşı $75,68 \pm 9,6$ yıldır. Orta dereceli AY balonla genişleyen kapak implante edilen hastalarda görülmemişken kendiliğinden genişleyen kapak implante edilen hastaların $4,3$ 'ünde ($n = 19$) gelişmiştir. CoreValve kapak implante edilen 12 hastada ($2,7$) Portico kapak implante edilen yedi hastada ($1,6$) orta AY tespit edilmiştir ($p = 0,452$). İkinci kapak kullanılan bir hastada ($3,7$) orta AY görülmüştür ve ikinci kapak kullanılmayanlara ($4,3$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,878$).

Hastaların laboratuvar bulguları işlemden bir gün sonra alınan örneklerden değerlendirilmiştir. Hemogloblin, PLT, lenfosit ve serum albümin düzeylerinin işlem sonrası ilk günde anlamlı olarak düştüğü ($P < 0,001$) görülmüşken kreatinin, GFR, BUN değerlerinin işlem öncesine göre anlamlı fark izlenmemiştir. İşlem sonrası beyaz kürede $7,62 \pm 2,2$ 'ye karşı $10,79 \pm 3,6$ BIN/mm^3 ($P < 0,001$); CRP $7,7$ 'e karşılık $28,6$ mg/dL ($P < 0,001$) ve nötrofil/lenfosit oranı $2,93$ 'e karşılık $9,22$ ($P < 0,001$) işlem öncesine göre anlamlı olarak artmıştır. Ekokardiyografik ve laboratuvar parametrelerinin işlem öncesi ve işlem sonrası hastane içi bulgularının karşılaştırılması Tablo-4.8'de verilmiştir.

Tablo-4. 8 TAVİ sonrası Ekokardiyografik ve Laboratuvar Bulguların işlem öncesi ile karşılaştırılması

Parametre	TAVİ öncesi Ortalama $\pm$ ss	TAVİ sonrası Ortalama $\pm$ ss	p Değeri
LVEF, (mm)	$51,62 \pm 13,71$	$54,23 \pm 11,77$	$< 0,001^*$
LVEDÇ, (mm)	$47,59 \pm 6,98$	$47,71 \pm 7,07$	0,589
LVESÇ, (mm)	$32,73 \pm 9,21$	$32,12 \pm 8,37$	$0,018^*$
LA, (mm)	$45,14 \pm 7,02$	$45,18 \pm 6,64$	0,852
sPAB, (mmHg)	$45,18 \pm 19,78$	$38,79 \pm 18,25$	$< 0,001^*$
pTAG, (mmHg)	$77,76 \pm 24,07$	$17,8 \pm 8,33$	$< 0,001^*$

oTAG, (mmHg)	47,87±16,08	9,45±4,93	<0,001*
AVmax(m/sn)	4,36 ± 0,67	1,95±0,49	<0,001*
AKA, (cm²)	0,61±0,16	1,95±0,49	<0,001*
Hemoglobin, (gr/dL)	11,10 ± 1,56	10,36±1,45	<0,001*
PLT, (x10³/mL)	215 ±73	183±76	<0,001*
Nötrofil, (BIN/mm³)	5,04 ±2,01	8,94 ± 3,24	<0,001*
Lenfosit, (BIN/mm³)	1,6 (1,2-2,1)	0,9 (0,6-1,2)	<0,001*
Beyaz küre,(BIN/mm³)	7,62 ±2,2	10,79±3,6	<0,001*
Kreatinin, (mg/dL)	0,98 (0,78-1,21)	1 (0,8-1,29)	0,103
GFR, (mL/dk/1,73 m²)	63,85 ±21,16	62,82 ± 22,32	0,082
BUN,(mg/dL)	25,38 ±11,34	25,2 ±10,14	0,578
Na, (mmol/dL)	136 ±4	136±7	0,798
K, (mmol/dL)	4,2±0,4	4,1±0,4	<0,001*
CRP, (mg/dL)	7,7 (3,3-20,7)	28,6 (15-62,77)	<0,001*
Serum Albumin düzeyi, (g/dL)	3,54±0,42	3,09±0,47	<0,001*
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,93 (2,14-4,17)	9,21(6,43-14,61)	<0,001*

LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, LVEDÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVESÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, LA: Sol Atriyum, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, pTAG: pik Transaortik Gradyent
oTAG: Ortalama Transaortik Gradyent, AVmax: maksimum Jet velosite, AKA: Aort Kapak Alanı,
PLT:platelet, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, BUN, kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein

*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.

**Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student T testi, normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

***Kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi uygulandı

4.5. İşlem Sonrası Erken Dönem EKG Bulguları

İşlem sonrası koroner yoğun bakım ünitesine alınan hastalara EKG çekilmiştir. Hastaların 280'si (%63,3) SR, 106'sı (%24) AF, 15 hastada (%3,4) KPM saptanmıştır.

Hastaların 164'ünde birinci derece AV blok, 4 hastada ikinci derece AV blok ve 36 hastada üçüncü derece AV blok gelişmiş olup 39 hastada işlem sonrası geçici pil ritmi izlenmiştir. Hastaların 11'ine işlem sırasında kalıcı kalp pili takılmıştır. 150 hastada sol dal bloğu, 31 hastada sağ dal bloğu saptanmıştır. Hastaların 11'ine işlem sırasında kalıcı kalp pili takılmıştır. QRS süresi ortanca 120 msn (min:60, max:240 msn) ve sinus ritmindeki hastaların PR süresi ortanca 130 msn (min:40, max:260 msn) olarak hesaplanmıştır. İşlem öncesi PR ve QRS süreleri karşılaştırıldığında TAVİ sonrası anlamlı olarak arttığı görülmüştür (PR süresi: 110 msn'e karşı 130 msn; p<0,001, QRS süresi: 80 msn'e karşı 120 msn p<0,001).

İşlem öncesi SR olan hastaların 26'sı geçici pil ritminde 9'unda akut AF ve daha önce KPM öyküsü olan 5 hastada pil ritmi izlenmiştir. İşlem öncesi AF ritmin de olan hastaların 11'i işlem sonrasında SR izlenirken 13'ünde geçici pil ritmi izlenmiştir. Daha önce dal bloğu olmayan 106 hastada yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB) 10 hastada sağ dal bloğu (RBBB) görülmüştür. İşlem sonrası EKG

bulgularının işlem öncesi EKG bulguları ile karşılaştırması Tablo-4.9'da gösterilmiştir.

Tablo-4. 9 TAVİ sonrası Elektrokardiyografik Bulgular

İşlem Öncesi Ritm, n (%);	İşlem sonrası Ritm	n (%)
SR (n=308)	SR	268 (%87)
	AF	9(%2,9)
	Pace Ritmi	5 (%1,6)
	Geçici Pace Ritmi	26 (%8,4)
AF (n=120)	SR	11 (%9,2)
	AF	96 (%80)
	Pace Ritmi	0
	Geçici Pace Ritmi	13 (%10,8)
Pace Ritmi (n=11)	AF	1 (%9,1)
	Pace Ritmi	10(%90,9)
İşlem Öncesi Dal Bloğu, n (%);	İşlem sonrası Dal Bloğu	n (%)
Dal bloğu yok (n=292)	Dal bloğu izlenmedi	176 (%60,3)
	LBBB	106 (%36,3)
	RBBB	10 (%3,4)
LBBB (n=43)	Dal bloğu izlenmedi	1 (%2,3)
	LBBB	40 (%93)
	RBBB	2 (%4,7)
RBBB (n=23)	Dal bloğu izlenmedi	2 (%8,7)
	LBBB	3 (%13)
	RBBB	18 (%3,4)
İşlem Öncesi PR süresi, (msn)	110 (100-140)	p<0,001*
İşlem Sonrası PR süresi, (msn)	130(100-160)	
İşlem Öncesi QRS süresi, (msn)	80 (60-120)	p<0,001*
İşlem Sonrası QRS süresi, (msn)	120(80-160)	

SR: sinüs ritmi, AF: atriyal fibrilasyon, LBBB: sol dal bloğu, RBBB: sağ dal bloğu AVB: atriyoventriküler blok

*Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Wilcoxon Testi, kategorik bağımlı değişkenler için McNemar-Bowker Testi kullanılmıştır.

4.5. TAVİ sonrası Hastane içi Takip

TAVİ işlemi için kliniğe yatırılan hastaların hastanede yatış süresi ortalama 14 (min:2, max:254 gün), işlem sonrası koroner yoğun bakımda takip süresi ortalama dört (min:1, max:221 gün) gündür.

47 hastada (%10,9) vasküler komplikasyon gözlenmiştir. Vasküler komplikasyonlar en sık perkütan transfemoral yaklaşımda görülmüştür ancak istatistiksel anlamlı değildir [cutdown: %10,7 (n=14) karşı perkütan: %10 (n=33); p=0,990]. 12 hastada (%2,7) psödoanevrizma, 12 hastada (%2,7) femoral arterde diseksiyon, 10 hastada iliyofemoral arter rüptürü, iki hastada (%0,5) retroperitoneal kanama izlenmiştir. Perkütan transfemoral yaklaşımda en sık diseksiyon görülürken (n=9) cutdown uygulanan hastalarda en sık psödoanevrizma gelişmiştir (n=6). Vasküler komplikasyon gelişen 37 hastaya (%8,4) cerrahi girişim, üç hastaya

(%0,7) perkütan periferik girişim uygulanırken, yedi hasta ise medikal tedavi ile takip edilmiştir. Vasküler komplikasyon gelişen hastalar kan gruplarına göre değerlendirildiğinde kan grubu 0 olanlarda kan grubu 0 olmayanlara göre anlamlı olarak daha az vasküler komplikasyon görülmüştür (%4,8'e karşı %13,6; p=0,005). Vasküler komplikasyon gelişen hastaların 20'sinde tip 2 kanama (ES ihtiyacı 2-4 Ü); 4'ünde tip 3 kanama (ES ihtiyacı >4Ü) izlenmiştir (p=0,216). Girişim şekline göre Tip 2 ya da 3 tip kanama açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [Tip 2 kanama Cutdown: %86,5(n=32) karşı perkütan: %93,4 (n=57) ve Tip 3 kanama Cutdown: %13,5(n=5) karşı perkütan: %6,6 (n=4); p=0,292].

Hastaların 41'inde kardiyak komplikasyon gelişmiştir. İşlem sırasında 11 (%2,5) hastada kardiyopulmoner resüsitasyona yapılmış olup bunların yedisi (%1,6) kısa sürede yanıt vermiş dört hastada (%0,9) ise intraoperatif eksitus görülmüştür. Dört hastada (%0,9) tamponad gelişmiştir. Üçüne boşaltıcı perikardiyosentez birine acil cerrahi tedavi uygulanmıştır. Üç hastada (%0,7) VSD görülürken bu hastaların ikisine perkütan kapama işlemi uygulanmıştır. Kapak implantasyonu sırasında dört hastanın (%0,9) üçünde geçici olarak koroner arter obstrüksiyonu izlenirken bir hastaya perkutan koroner girişim ile müdahale edilmiştir. İki hastada geçici kalp pili leadi nedeni sağ ventrikül rüptürü, bir hastada sol ventrikül rüptürü, bir hastada hem sol ventrikül hem de aortik rüptür izlenmiştir.

Hastaların dördünde (%0,9) işlem sırasında ventriküler taşikardi nedeniyle elektriksel ya da medikal kardiyoversiyon uygulanmıştır. İşlem sonrası çekilen EKG'de 10 hastada (%2,3) yeni başlayan AF tespit edilmiştir.

Hastaların dokuzunda TAVİ işleminde ortalama $2,33 \pm 1,5$ (min:1, max:6 gün) gün sonra akut SVO gelişmiştir. Nöroloji tarafından değerlendirilen hastaların dördü işlemde hemen sonra gözlenmiş olup bir hasta girişimsel radyoloji tarafından trombektomi işlemine alınmış diğer hastalar ise medikal olarak izlenmiştir. TAVİ sonrası akut SVO gözlenen hastalara trombolitik tedavi uygulanmamıştır. TAVİ sonrası SVO gelişen hastalarının beşinde hastane içi mortalite izlenmiştir.

Hastaların 155'ine (%35,1) işlem sırası ve/veya sonrasında ES verilmiştir. ES replasmanı ortanca iki ünite (min:1- max:6 ünite) kullanılmış olup ortanca iki günde (min:1-max:9 gün) verilmiştir.

Kontrast nefropatisi 39 (%8,8) hastada gelişmiş olup görülme süresi ortalama $2,38 \pm 0,8$ gündür (min:1 max:4 gün). Kontrast nefropatisi nedeniyle altı hasta (%2) geçici olarak hemodiyalize alınmıştır. Hemodiyalize alınan hastaların beşinde hastane içinde mortalite izlenmiştir.

Vasküler (%10,9'a karşı %10,4 ; p=0,879) ve kardiyak komplikasyonlar (%7,9'a karşı %9,6 ; p=0,576) açısından predilatasyon uygulanan hastalarla uygulanmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 30 günlük mortalite (%5,6'ya karşı %7,4; p=0,465) ve birinci yıl mortalite (%21,4'e karşı %21,5; p=0,981) predilatasyon uygulanan hastalarla uygulanmayanların oranı birbirine yakın tespit edilmiştir. SVO gelişen tüm hastalarda kapak implantasyon öncesi predilatasyon uygulanmıştır (p=0,063).

Kardiyak komplikasyon gelişimi postdilatasyon uygulanan hastalarda (%13,6) uygulanmayan hastalara (%7,1) göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (p=0,049). SVO geçiren hastalarda postdilatasyon uygulanmamıştır. Ekokardiyografik olarak orta dereceli AY postdilatasyon uygulanan kolda %6,8 uygulanmayan kolda %3,7 bulunsa da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0,199)

TAVİ sonrası enfektif endokardit kliniğimizde takibe devam eden hastaların takip sürecinde altı hastada (%1,4) gelişmiştir. Hastaların birinde kalıcı kalp pil endokarditi diğer beş hastada biyoprotez kapak endokarditi saptanmıştır. İki biyoprotez kapak endokarditi hastası, bir kalp pili endokarditi kalp damar cerrahisi tarafından opere edilmiştir. Enfektif endokardit görülme süresi ortalama 135 gün (en erken 2. ay, en geç 64. ay) olarak bulunmuştur.

VARC-3 uzlaşısı raporuna göre TAVİ işlemine bağlı mortalite değerlendirildiğinde; teknik başarı alt başlığında operasyon esnasında dört hastada (%0,9), ilk 30 günlük mortalite 27 hastada (%6,4), hastane içi mortalite 31 hastada (%7) ve birinci yılda mortalite 94 hastada (%21,3) görülmüştür. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastanın total mortalite oranı %52,4'tür (n=231). TAVİ komplikasyonları ve sonuçları Tablo-4.10'de verilmiştir.

Tablo-4. 10 TAVİ sonrası komplikasyonlar	
	n=441
Hastanede yatış süresi (gün)	14 (10-20)
Koroner Yoğun bakım takip süresi(gün)	4 (1 - 5)
Vasküler komplikasyon, n(%)	47 (%10,7)
• Psödoanevrizma	12 (%2,7)
• Diseksiyon	12 (%2,7)
• Rüptür	10 (%2,3)
• Periferik emboli	6 (%1,4)
• Retroperitoneal kanama	2 (%0,5)
• AV fistül	2 (%0,5)
• Total oklüzyon	2(%0,5)
• Rektus kılıf hematomu	1 (%0,2)
Vasküler komplikasyon yönetimi, n(%)	47 (%10,7)
• Cerrahi girişim	37 (%8,4)
• İzlem	7 (%1,6)
• Perkutan girişim	3 (%0,7)
Kardiyak komplikasyon, n(%)	41 (%9,6)
• Perikardiyal mai	21 (%4,8)
• İşlem sırasında resüsitasyon	11 (%2,5)
• Koroner arter obstrüksiyonu	4 (%0,9)
• Tamponad	4 (%0,9)
• Sol Ventrikül rüptürü	2 (%0,5)
• Sağ Ventrikül Rüptürü	2 (%0,5)
• VSD	3 (%0,7)
Kardiyak komplikasyon yönetimi, n(%)	38 (%8,7)
• Medikal takip	15 (%3,4)

• KPR	11 (%2,5)	
• Perikardiyosentez	9 (%2,1)	
• Cerrahi	4 (%0,9)	
• VSD Perkutan kapama	2 (%0,5)	
Koroner Obstrüksiyon, n(%)	4 (%0,9)	
• Sol koroner sistem	3 (%0,7)	
• Sol ve Sağ koroner sistem	1 (%0,2)	
Aritmi, n(%)	14 (%3,2)	
• Yeni başlayan Atriyal Fibrilasyon	10 (%2,3)	
• Ventriküler taşikardi	4 (%0,9)	
Kalıcı Kalp Pili, n(%)	47 (%10,7)	
• Pacemaker	44 (%11,8)	
• ICD	2 (%0,7)	
• CRT	1(%0,7)	
Kalıcı Kalp Pili, n(%)	47 (%13,2)	
• TAVİ işlemi esnasında	11 (%2,5)	
• İndeks yatışında	36 (%10,6)	
İskemik İnme, n(%)	9 (%2,1)	
• TAVİ'den hemen sonra	4 (%0,9)	
Enfektif endokardit, n(%)	6 (%1,4)	
ES replasmanı, n(%)	155 (%35,1)	
• 2-4 Ünite	89 (%20,2)	
• >4 Ünite	9 (%2)	
Kontrast Nefropatisi, n(%)	41 (%9,3)	
• HD ihtiyacı	6 (%1,4)	
Predilatasyon(+)/(-), n(%)	304 (%68,9)/135 (%31,1)**	
• Vasküler komplikasyon (+)	33(%10,9)/14 (%10,4)	p=0,879
• Kardiyak komplikasyon(+)	24 (%7,9)/13 (%9,6)	p=0,546
• SVO(+)	9 (%3)/0 (%0)	p=0,063
• Kontrast nefropatisi(+)	25(%8,3)/14 (%10,6)	p=0,448
• 30 gün mortalite(+)	17(%5,6)/10 (%7,4)	p=0,465
• Birinci yıl mortalite(+)	65 (%21,4)/ 29 (%21,5)	p=0,981
Postdilatasyon(+)/(-), n(%)	88 (%20)/331(%80)**	
• Vasküler komplikasyon (+)	11 (%12,5)/36 (%10,3)	p=0,543
• Kardiyak komplikasyon(+)	12 (%13,6)/ 25 (%7,1)	p<0,049*
• SVO(+)	0 (%0)/9 (%2,6)	p=0,215
• Kontrast nefropatisi (+)	9(%10,8) /30 (%8,6)	p=0,521
• Ekokardiyografik AY-orta derece	6 (%6,8) /13(%3,7)	p=0,199
• 30 gün mortalite(+)	6 (%6,8) /21 (%6)	p=0,771
• Birinci yıl mortalite(+)	17 (%19,3)/ 77 (%21,9)	p=0,592
Mortalite n(%)	231 (%52,4)	
• Operasyon esnasında mortalite	4 (%0,9)	
• İlk 30 gün mortalite	27 (%6,4)	
• Hastane içi mortalite	31 (%7)	
• Birinci Yıl mortalite	94(%21,3)	

VSD: Ventriküler septal defekt, KPR: kardiyopulmoner resüsitasyon, AF:atriyal Fibrilasyon, VT:Ventriküler Taşikardi, ICD: implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör, CRT: kardiyak resenkronizasyon tedavisi, ES: eritrosit süspansiyonu, HD: hemodiyaliz

*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.** Kadın cinsiyet, komplikasyon ve ölüm varlığı predilatasyon ve postdilatasyon uygulanan ve uygulanmayanlara karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi uygulandı. $P<0,005$ anlamlı kabul edil

TAVİ işlemi süresince hastaların ortalama yatış süresi 14 (min:2, max:254), TAVİ işlemi sonrası koroner yoğun bakım takip süresi dört gündür (min:1, max:221). Hastane yatış süresi genel anestezi altında işleme giden, transfemoral girişim olarak cerrahi cutdown uygulanan, vasküler komplikasyon gelişen, işlem sonrası serebrovasküler olay yaşayan ve kontrast nefropatisi gelişen hastalarda anlamlı olarak uzamıştır. Cutdown ile transfemoral girişim yapılan hastaların genel anestezi altında işleme alınmış olması nedeniyle bu iki değişkenin yoğun bakım izlem ve hastane yatış süreleri benzerdir.

Koroner yoğun bakım takip süresi ise kalıcı kalp pili implante edilen ve kontrast nefropatisi gelişen hastalarda anlamlı olarak artmıştır. Kendiliğinden genişleyen kapakların kullanımı koroner yoğun bakım takip süresini anlamlı olarak azaltmıştır. TAVİ sonrası hastane içi takip süreleri ve etkileyen faktörler Tablo-4.11'te gösterilmiştir.

Tablo-4. 11 Koroner yoğun bakım ve Hastane izlem süresini etkileyen faktörler

<i>İzlem süreleri (gün)</i>	<i>Koroner Yoğun bakım</i>	<i>p Değeri</i>	<i>Hastane yatış</i>	<i>p Değeri</i>
Kapak özelliği		0,021*		0,427
• Balon ile genişleyen kapak (n=51)	4 (3-6)		14 (11-23)	
• Kendiliğinden genişleyen kapak (n=387)	3 (2-5)		14 (10-20)	
Anestezi		0,415		0,001*
• Genel Anestezi(n=155)	4 (3-5)		15 (11-21)	
• Sedasyon(n=286)	3 (2-6)		13 (9-19)	
TF girişim		0,134		<0,001*
• Cut-down (n=131)	4 (3-5)		16 (12-21)	
• Perkütan girişim(n=310)	3 (2-6)		13 (9-19)	
KPM implantasyon		<0,001*		0,054
• KPM(+)(n=47)	5 (4-8)		15 (12-20)	
• KPM(-) (n=394)	3 (2-5)		14 (10-20)	
Vasküler komplikasyon		0,478		0,004*
• Komplikasyon(+) (n=47)	4 (3-8)		17 (11-29)	
• Komplikasyon(-) (n=394)	4 (2-5)		14 (10-19)	
Kardiyak komplikasyon		0,286		0,613
• Komplikasyon(+) (n=39)	4 (2-8)		14 (10-20)	
• Komplikasyon(-) (n=402)	4 (2-5)		14 (10-20)	
• SVO (+) (n=9)	4 (3-26)	0,082	30 (11-113)	0,055
• SVO (-) (n=432)	4 (2-5)		14 (10-20)	
• Kontrast nefropatisi(+) (n=10)	5 (3-8)	<0,001*	18 (14-25)	0,002*
• Kontrast nefropatisi(-) (n=395)	4 (2-5)		14 (10-20)	

TF: Transfemoral girişim, KPM: Kalıcı Pacemaker SVO: serebrovasküler olay

**Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.*

***Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.*

Taburculukta antiagregan ve antikoagülan kullanımları değerlendirildiğinde en sık kullanılan dual antiplatelet tedavi (DAPT) en fazla aspirin+klopidogrel kombinasyonu, hastaların %63,5'sine reçete edilmiştir. Hastaların %27'sine (%12,7 warfarin, %14,3 direkt oral antikoagülan) antikoagülan tedavi uygulanmıştır. DAPT ve antikoagülan tedavi hastaların 12'sine (%2,8) uygulanmıştır. Taburculuk sonrası antiagregan ve antikoagülan tedavi rejimleri Tablo-4.15'te gösterilmiştir.

Tablo-4. 12 Taburculukta Antiagregan ve Antiagregan tedavi rejimleri

SAPT	42(%9,5)
SAPT ve Antikoagülan	65 (%14,7)
DAPT	280 (%63,5)
Antikoagülan	42 (%9,5)
DAPT ve Antikoagülan	12 (%2,8)

DAPT: Dual antiplatelet tedavi, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, SAPT: tekli antiplatelet tedavi

4.5. TAVİ sonrası Kalıcı Kalp Pili implantasyonu

TAVİ sonrası ve kliniğimizde takibe devam eden hastalarda görülen bir diğer komplikasyon da kalıcı pil ihtiyacı olmuştur. Kalp pili implantasyon öyküsü olan 15 hasta çıkarıldıktan sonra kalan hastalar kalp pili ihtiyacı açısından değerlendirilmiştir. Kalıcı pil ihtiyacı 47 hastada (%10,7) gelişmiş olup 44'üne kalıcı pacemaker, ikisine ICD, birine CRT implante edilmiştir. Hastaların 11'i (%2,5) TAVİ işlemi sırasında, 36'sı (%10,6) indeks yatışında, 11 hasta ise taburculuk sonrası kliniğimizde takipli olduğu sürede kalıcı kalp pili implante edilmiştir. En sık 26 (%55,3) hasta ile CoreValve daha sonra Portico implante edilen 16 (%34) hastada ve Edwards SAPIEN kapak implante edilen 5 (%10,6) hastada kalıcı kalp pili ihtiyacı gelişmiş olsa da kapak markaları ile KPM implantasyonu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,598$). Direct Flow kapak yerleştirilen hastalarda yüksek dereceli blok gelişmemiştir. Kalıcı pil implantasyon süresi TAVİ işleminden ortanca 2 (min:1, max10) gündür. Kalp pili implante edilen hastaların yaşı implante edilmeyenlere göre anlamlı olarak yüksektir ($80,02 \pm 7,19$ 'a karşı $77,47 \pm 7,77$; $p=0,033$). KPM implante edilen hastaların evre 3 ve üzeri kronik böbrek yetersizliği saptanmıştır. Kalıcı kalp pili implante edilen ve edilmeyen hastaların özellikleri Tablo-4.13'te gösterilmiştir.

Tablo-4. 13 Kalıcı Kalp pili implante edilen ve edilmeyen hastaların özellikleri

	<i>Kalp pili(+)</i> (n=47)	<i>Kalp pili(-)</i> (n=379)	<i>p Değeri</i>
Yaş	80,02±7,19	77,47±7,77	0,033*
Cinsiyet, Kadın, n (%)	22 (%46,8)	221 (%56,1)	0,227
Hipertansiyon, n (%)	42 (%89,4)	348 (%88,3)	0,834
DM, n (%)	26 (%55,3)	177 (%44,9)	0,177
KAH, n (%)	23 (%48,9)	179 (%45,4)	0,649
BKI, kg/m ²	27,44±3,89	27,24±4,33	0,759
GFR<60mL/dk/m ²	28 (%59,6)	175 (%44,4)	0,049*
LV EF, %	54,08±11,61	51,52±13,85	0,169
IVS, mm	14,87±2,66	14,38±2,48	0,216
LA çapı, mm	44,75±4,79	45,06±6,57	0,764
AKA cm ²	0,62±0,14	0,62±0,16	0,956
oTAG	50,91±16,77	47,92±15,85	0,232
Predilatasyon, n (%)	30 (%63,8)	274 (%69,9)	0,394
Postdilatasyon, n (%)	13 (%27,7)	75 (%19,1)	0,168
Kapak Modeli, n (%)			
• CoreValve	26 (%55,3)	185(%47)	0,278
• Portico	16 (%34)	160 (%40,6)	0,385
• Edwards	5 (%10,6)	46 (%11,7)	0,834
İkinci kapak kullanımı, n%	4 (%8,5)	23 (%5,8)	0,470
İşlem Öncesi ritm, n%			
SR	32 (%69,6)	276(%72,1)	0,781
AF	14 (%13)	107(%27,9)	0,703
İşlem Öncesi Dal Bloğu, n%			
• Dal bloğu yok	30 (%34,5)	330 (%83,8)	0,001*
• LBBB	8 (%18,6)	41 (%10,4)	0,173
• RBBB	9 (%20,9)	23 (%5,8)	0,001*
İşlem Öncesi 1. AVB, n%			0,235
• Olmayan	29 (%67,4)	279 (%76,2)	
• Olan	14 (%32,6)	87 (%23,8)	

DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, BKI: beden kitle indeksi, GFR: Glomeruler Filtrasyon hızı, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVS: interventriküler septum, LA: sol atriyum, AKA: aort kapak alanı, oTAG: ortalama transaortik gradiyent, SR: sinüs ritmi, AF: atriyal fibrilasyon, LBBB: sol dal bloğu, RBBB: sağ dal bloğu AVB: Atrioventriküler Blok

*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.

**Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student T testi, normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi uygulandı.

Kalp pili implantasyonunun öngördürücülerinin binary lojistik regresyon analizi sonuçları ile değerlendirildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre KPM implantasyonu, *P* değeri <0,200 bulunan yaş, TAVİ öncesi GFR değeri, işlem öncesi dal bloğunun olmaması ve RBBB varlığı değişkenlerinin çok değişkenli lojistik regresyon modeline alınmasına karar verildi. Kalp pili implantasyonu bağımsız öngördürücülerini ortaya koymak üzere uygulanan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde (enter); oluşturulan modelin doğru tahmin oranı %89,3 olup, yaş, TAVİ öncesi GFR değeri, işlem öncesi dal bloğunun olmaması ve RBBB varlığı

değişkenlerinin etkisinin anlamlı olmadığı tespit edildi. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi Tablo-4.14'te gösterilmiştir.

Tablo-4. 14 Kalıcı kalp pili implantasyonu Lojistik Regresyon analizi

	β (SE)	Wald	OR	%95 CI		p Değeri
<i>Tek değişkenli Lojistik Regresyon analizi</i>						
Yaş	0,049(0,023)	4,589	1,050	1,004	1,098	0,032*
İşlem öncesi GFR	-0,011(0,007)	2,323	0,989	0,975	1,003	0,127*
İşlem öncesi RBBB(+)	1,340(0,428)	9,785	3,820	1,650	8,848	0,002*
İşlem öncesi BBB(-)	-1,072(0,333)	10,375	0,342	0,178	0,657	0,001*
<i>Çok değişkenli Lojistik Regresyon analizi</i>						
Yaş	0,047(0,024)	3,812	1,048	1,000	1,098	0,051
İşlem öncesi GFR	-0,008(0,008)	1,018	0,992	0,977	1,007	0,313
İşlem öncesi RBBB(+)	0,635(0,558)	1,298	1,888	0,633	5,630	0,254
İşlem öncesi BBB(-)	-0,796(0,436)	3,326	0,451	0,192	1,061	0,068
Sabit	-4,884(2,041)	5,724	0,008			0,017
$R^2=0,03$ (Cox&Snell), 0,07 (Nagelkerke), $X^2(8)=6,77$, $p>0,05$ (Hosmer & Lemeshow)						
GFR: glomeruler filtrasyon hızı LBBB: sol dal bloğu, RBBB: sağ dal bloğu,						

4.6. TAVİ Kapak Türlerinin birbirleri ile karşılaştırılması

Balon ile genişleyen Edwards (E) kapak hastaların 51'ine (%11,6), kendiliğinden genişleyen kapaklardan 211 hastaya CoreValve (CV), 176 hastaya Portico (P) kapak implante edilmiştir. Edwards kapak implante edilen hastaların yaş ortalaması $78,16 \pm 6,9$ ve %60,8'i kadın; CoreValve kapak implante edilen hastaların yaş ortalaması $78,04 \pm 7,89$ ve %54,2'i kadın; Portico kapak implante edilen hastaların yaş ortalaması $77,25 \pm 8,14$ ve %55,4'ü kadındır. STS skoru Portico kapak implante edilen hastalarda ve Logistic EuroSCORE Edwards kapakta diğer kapak çeşitlerine göre daha yüksek bulunmuştur. İşlem öncesi AV_{max} Portico kapak implante edilen hastalarda anlamlı olarak daha büyüktür. Transfemoral girişimde cerrahi cut-down Edwards kapak kolunda, perkutan girişim ise Portico kapak kolunda anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,001$). Predilatasyon Edwards kapakta; postdilatasyon ise Portico kapakta anlamlı olarak daha fazla uygulandığı tespit edilmiştir ($p<0,001$). Portico kapak takılan hastalarda işlem sırasında kardiyak arrest, ventrikül rüptürü gibi majör kardiyak komplikasyonlar diğer kapaklara göre daha sık izlenmiştir. İkinci kapak kullanımı Portico implante edilen hasta grubunda daha yüksek izlenmiştir ($p=0,019$). İşlem sonrası SVO ve kontrast nefropatisi gelişimi Portico kapak implante edilen grupta daha fazla bulunmuştur. Vasküler komplikasyonlar Edwards kapak grubunda daha sık izlenmiştir. Yeni gelişen dal bloğu Edwards kapak grubunda anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p=0,004$). Edwards kapak takılan hastalarda işlem sırasında kardiyak arrest, ventrikül rüptürü gibi majör kardiyak komplikasyonlar, SVO, ikinci kapak kullanımı, anjiyografik ve ekokardiyografik olarak orta derece AY

görülmemiştir. Kalıcı kalp pili ihtiyacı en sık CoreValve grubunda izlenmiş olsa da istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (CV:%12,3; E:%9,8; P:%9,1; p=0,598).

Sonlanımlar değerlendirildiğinde kapak implantasyonu sonrası aortagrafide orta derece AY Portico kolunda daha sık izlenmiştir. TAVİ sonrası hastane içi ya da birinci ay kontrol ekokardiyografide orta derece AY ise en sık CoreValve kolunda görülmüştür.

VARC-3'e göre biyoprotez kapak başarısı Edwards kapakta %100, CoreValve kapakta %83,9 ve Portico kapakta ise %79,5 olarak görülmüştür (p=0,003). CoreValve kapak ve Portico kapak arasında biyoprotez kapak başarısı olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,375).

Birinci ay mortalite Edwards kapak implante edilen hastalarda izlenmemiştir. Portico kapakta birinci ay mortalite daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P:%8,6'ya karşı CV:%5,7; p=0,263). Hastane içi mortalite için karşılaştırıldığında kapak grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. İmplant edilen biyoprotez kapak türlerine göre hastaların işlem öncesi ve sonrası verileri Tablo-4.14'te verilmiştir.

Tablo-4. 15 Kullanılan Biyoprotez Kapak Türlerinin Karşılaştırılması

	Edwards (N=51)	CoreValve (N=211)	Portico (N=176)	p Değeri
TAVİ öncesi Bulgular				
Yaş, yıl	78,16±6,9	78,04±7,89	77,25±8,14	0,566
Cinsiyet, Kadın, n (%)	31 (%60,8)	115 (%54,2)	97 (%55,4)	0,700
Hipertansiyon, n (%)	43 (%84,3)	187 (%88,2)	157 (%89,7)	0,569
DM, n (%)	15 (%29,4)	92(%43,4)	93 (%53,1)	0,007*
KAH, n (%)	27 (%52,9)	104 (%49,1)	69 (%39,4)	0,090
STS	3,39 (2,56-4,92)	3,51 (2,5-4,93)	3,97(2,65-4,95)	0,918
Logistic EuroSCORE	22,1 (15,5-28,2)	20,8 (15,7-29,2)	19,9(14,5-19,9)	0,316
Hemoglobin (mg/dL)	10,98±1,52	11,08±1,58	11,2±1,61	0,598
Kreatinin (mg/dL)	1,03(0,86-1,25)	0,99(0,8-1,22)	1,1(0,74-1,18)	0,071
GFR, (mL/dk/m²)	60,47±21,9	62,96±21,4	65,95±21,4	0,188
GFR<60mL/dk/m²	29 (%56,9)	103 (%48,6)	71 (%40,6)	0,080
LV EF, %	52,82±13,03	51,18±14,6	51,81±12,79	0,730
LV EF <% 40	8 (%15,7)	53 (%25)	31 (%17,7)	0,132
LA çapı, (mm)	45,2±5,57	45,61±7,37	44,47±6,63	0,275
AVmax (m/sn)	4,23±0,55	4,29±0,69	4,45±0,66	0,043*
oTAG (mmHg)	46,74±12,2	46,88±16,32	50,01±16,53	0,139
AKA, (cm²)	0,58±0,14	0,62±0,15	0,62±0,16	0,177
EKG ritmi				0,669
• SR	38 (%74,5)	141 (%66,5)	127 (%72,6)	
• AF	13 (%13)	61 (%28,8)	46 (%26,3)	
TAVİ sonrası Bulgular				
Predilatasyon, n (%)	50 (%98)	125 (%59)	126 (%72)	<0,001*
Postdilatasyon, n (%)	2 (%3,9)	24 (%11,3)	62 (%35,4)	<0,001*

İkinci kapak kullanımı, n (%)	0	10 (%4,7)	17 (%9,7)	0,055 ^a
Kardiyak komplikasyon, n (%)	4 (%7,8)	12 (%5,7)	22 (%12,6)	0,054
Perikardiyal mai, n (%)	2 (%3,9)	8 (%3,8)	11 (%6,3)	0,491
İşlemden Kardiyak Resüsitasyon, n (%)	0	2 (%0,9)	10 (%10)	0,007^a
Ventriküler Ruptür, n (%)	0	1 (%0,5)	3 (%1,7)	
Vasküler Komplikasyon, n (%)	9 (%17,6)	25 (%11,8)	13 (%7,4)	0,091
LV EF (%)	56,54±9,88	53,43±12,92	54,36±10,81	0,091
oTAG (mmHg)	8 (6,9-10)	8 (5,3-11)	10 (7-12)	0,005*
AVmax (m/sn)	1,88±0,45	1,87±0,49	2,04(1,7-2,4)	0,409
Yeni gelişen Dal Bloğu	20 (%39,2)	42 (%19,8)	55 (%31,4)	0,004*
İşlem sonrası GPM ritmi	5 (%9,8)	19 (%9)	15 (%8,6)	0,963
KPM implantasyonu	5 (%9,8)	26 (%12,3)	16 (%9,1)	0,598
SVO	0	1 (%0,5)	8 (%4,6)	0,013^a
Kontrast nefropatisi	5 (%9,8)	16 (%7,5)	18 (%10,3)	0,612
Sonlanımlar				
AortAgrafı				
• Orta AY	0	5 (%2,4)	9 (%5,1)	0,144 ^a
Ekokardiyografik AY				
• Orta AY	0	12 (%5,7)	7 (%4)	0,452 ^a
Cihaz Başarısı VARC-2, n (%)	51 (%100)	187 (%88)	149 (%84)	0,014*
Cihaz Başarısı VARC-3, n (%)	51 (%100)	177 (%83,9)	140 (%79,5)	0,003*
Hastane içi Mortalite, n(%)	2 (%3,9)	11(%5,2)	18 (%10,3)	0,097
Birinci ay Mortalite, n (%)	0	12 (%5,7)	15 (%8,6)	0,263 ^a

DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, STS: Society of Thoracic Surgeons, LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, LVEDÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVESÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, LA: Sol Atriyum, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, pTAG: pik Transaortik Gradyent oTAG: Ortalama Transaortik Gradyent, AVmax: maksimum Jet velosite, AKA: Aort Kapak Alanı, PLT:platelet, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, AY: aort Yetmezliği

^a Edwards kapak hastaları ihmal edilerek Ki-Kare testi uygulandı

*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.

**Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student T testi, normal dağılmayan sürekli değişkenler için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

***Kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi uygulandı.

4.7. TAVİ sonrası hastane içi ve birinci yıl mortalite analizleri

Hastane içi mortalite 31 hastada görülmüştür. Hastane içi mortalite gelişenlerde gelişmeyenlere göre yaşı daha ileri bulunmuştur (81,16±6,66'ya karşı 77,44±7,89; p=0,011). Hastane içi mortalite izlenen hastaların STS ve Logistic EuroSCORE'un gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Hastane içi mortalite izlenmeyen hastalarda TAVİ öncesi serum albumin değeri gelişenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (3,57±0,42'ye karşı 3,33±0,41; p=0,003). Hastane içi mortalite gelişen hastaların bazal hemoglobin, kreatinin,

BNP,CRP, Nötrofil/Lenfosit oranı hastane içi mortalite gelişmeyenlere göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

TAVİ sonrası laboratuvar parametrelerinden kreatinin [1,25 (1,02-2,13)’e karşılık 0,99 (0,79-1,25); p=0,001] N/L oranında [15,35(9,72-20,62)’e karşılık 9,11 (6,30-14,06); p=0,001] anlamlı artış olurken GFR [45 (21,75-63,75)’e karşılık 63 (47-80,92) ; p<0,001] serum albüminde (2,75±0,64’e karşılık 3,11±0,44; p=0,026) mortalite grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Hastane içi mortalite gelişen hastalarda Portico kapak implantasyonu (%58,1’e karşı %38,5; p=0,032) ve ikinci kapak kullanımı (%16,1’e karşı %7; p=0,016) anlamlı olarak daha fazladır. Hastane içi mortalite izlenen hastalarda kardiyak komplikasyonlar (%32,3’e karşı %6,8; p<0,001) ve intraoperatif kardiyak resüsitasyon (%19,4’e karşı %1,5; p<0,001) anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Hastane içi mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri Tablo-4.15’te sunulmuştur.

Tablo-4. 16 Hastane içi mortalite olanlarla ve Yaşayanların karşılaştırılması

<i>Parametre</i>	<i>Hastane içi Mortalite (n=31)</i>	<i>Yaşayan(n=410)</i>	<i>P değeri</i>
TAVİ öncesi bulgular			
Yaş	81,16±6,66	77,44±7,89	0,011*
Cinsiyet,Kadın, %	15(%48,4)	228(%55,6)	0,436
Hipertansiyon, n, %	29 (%93,5)	361(%88)	0,56
DM, n, %	12(%38,7)	191(%46,6)	0,396
KAH, n, %	17(%54,8)	185 (%45,1)	0,295
BKI (kg/m²)	26,76±4,23	27,29±4,28	0,505
STS	4,65 (2,83-7,7)	3,45 (2,49-4,79)	0,002*
Logistic EuroSCORE	24,04(18,32-34,3)	20,58(14,8-28,3)	0,020*
Hemoglobin (g/dL)	11,28±1,94	11,10±1,55	0,631
Nötrofil/Lenfosit	3,23 (9,6-12,9)	2,93 (2,14-4,16)	0,597
Kreatinin (mg/dL)	1,03(0,86-1,52)	0,97 (0,78-1,2)	0,056
GFR (mL/dk/m²)	56 (35-76)	64 (49-80)	0,05
GFR<60 mL/dk/m²	17(%54,8)	186 (%45,4)	0,308
BNP (pg/mL)	950 (330-2653)	550 (238-1288)	0,082
Albumin(g/dL)	3,33±0,41	3,57±0,42	0,003*
CRP (mg/dL)	11,3(5,17-34,77)	7,5 (3,3-19,8)	0,109
İşlem Öncesi LV EF %	47,13±15,46	51,97±13,50	0,062
LVEF <%40	9 (%29)	83 (%20,2)	0,213
LA (mm)	45,69±6,38	45,09±6,92	0,651
PAB (mmHg)	48,96±17,24	44,57±20,15	0,254
oTAG (mmHg)	48,20±18,97	48,10±15,75	0,979
AKA (cm²)	0,63±0,15	0,62±0,16	0,650
İşlem öncesi EKG ritmi			
• SR	22 (%71)	286 (%69,8)	0,680
• AF	7 (%22,6)	114(%27,8)	0,596
• PM	1(%3,2)	10(%2,4)	0,544
İşlem öncesi Dal Bloğu			
• LBBB	1(%3,2)	48 (%11,7)	0,231
• RBBB	3 (%9,7)	29 (%7,1)	0,471

TAVİ sonrası Bulgular			
Hb (g/dL)	11,28±1,94	10,36±1,44	0,888
Kreatinin (mg/dL)	1,25 (1,02-2,13)	0,99 (0,79-1,25)	0,001*
GFR (mL/dk/m²)	45 (21,75-63,75)	63 (47-80,92)	<0,001*
Albumin (g/dL)	2,75±0,64	3,11±0,44	0,026
CRP (mg/dL)	33,3 (22,7-54,6)	27,8 (14,85-63,7)	0,507
Nötrofil/Lenfosit	15,35(9,72-20,62)	9,11 (6,30-14,06)	0,191
LV EF %	44,37±17,81	54,36±11,61	0,158
LA (mm)	49,25±7,67	45,15±6,61	0,220
PAB (mmHg)	45,04±18,54	40 (30-50)	0,587
oTAG (mmHg)	10±5,83	9,45±4,89	0,806
AVmax (m/sn)	1,90±0,77	1,95±0,48	0,881
Kullanılan Kapak			
• CoreValve	11 (%35,5)	200 (%48,8)	0,153
• Portico	18 (%58,1)	158 (%38,5)	0,032*
• Edwards	2 (%6,5)	49 (%12)	0,560
Genel Anestezi, n(%)	11(%35,5)	144(%35,1)	0,255
Lokal Anestezi, n(%)	20(%64,5)	266(%64,9)	
Transfemoral girişim			0,086
• Cut-Down	5 (%16,1)	126 (%30,7)	
• Perkutan girişim	26 (%83,9)	284 (%69,3)	
Predilatasyon, n (%)	20 (%64,5)	284 (%69,3)	0,554
Postdilatasyon, n (%)	7 (%22,6)	81 (%19,8)	0,715
İkinci kapak kullanımı n%	5(%16,1)	22 (%7)	0,016*
Kardiyak komplikasyon	10 (%32,3)	28 (%6,8)	<0,001*
Vasküler Komplikasyon	6 (%19,4)	41 (%10)	0,104
AortAgrafı			
• Orta AY	3 (%9,7)	11 (%2,7)	0,067
Yeni gelişen Dal Bloğu	12 (%38,7)	105 (%25,6)	0,111
İşlem sonrası GPM ritmi	2 (%6,5)	37 (%9)	1
KPM implantasyonu	4 (%12,9)	43(%10,5)	0,559
SVO	4 (%12,9)	5 (%1,2)	<0,001*
Kontrast nefropatisi	10 (%32,3)	29 (%7,1)	<0,001*

KAH: koroner arter hastalığı, DM: diyabetes mellitus, STS: Society of Thoracic Surgeons, LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, LVEDÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVESÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, LA: Sol Atriyum, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, pTAG: pik Transaortik Gradyent oTAG: Ortalama Transaortik Gradyent, AVmax: maksimum Jet velosite, AKA: Aort Kapak Alanı, PLT:platelet, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, AY: aort Yetmezliği, GPM: geçici pacemaker, KPM: kalıcı kalp pili, SVO:serebrovasküler olay

*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student T testi, normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. *Kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi uygulandı.

Hastane içi mortalite öngördürücülerinin binary lojistik regresyon analizi sonuçları ile değerlendirildi. STS ve Logistic EuroSCORE ile yaş arasında çoklu bağlantılılık lineer regresyon analizi ile yapıldı. Analize göre yaş ile skorlar arasında çoklu bağlantılılık problemi olmadığı görüldü. Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre *P* değeri <0,200 bulunan yaş, STS skoru Logistic EuroSCORE, işlem öncesi serum albumin seviyesi, ikinci kapak kullanımı, Portico kapak kullanımı, kardiyak komplikasyonlar, işlem sonrası SVO öyküsü ve kontrast nefropatisi değişkenlerinin çok değişkenli lojistik regresyon modeline alınmasına karar verildi. Hastane içi mortalitenin bağımsız öngördürücülerini ortaya koymak üzere uygulanan

çok değişkenli lojistik regresyon analizinde (enter); oluşturulan modelin doğru tahmin oranı %94,7 olup, Portico kapak kullanımı (Wald=0,073; p=0,788) ve ikinci kapak kullanımı (Wald=6,273; p=0,545) değişkenlerinin etkisinin olmadığı tespit edildi.

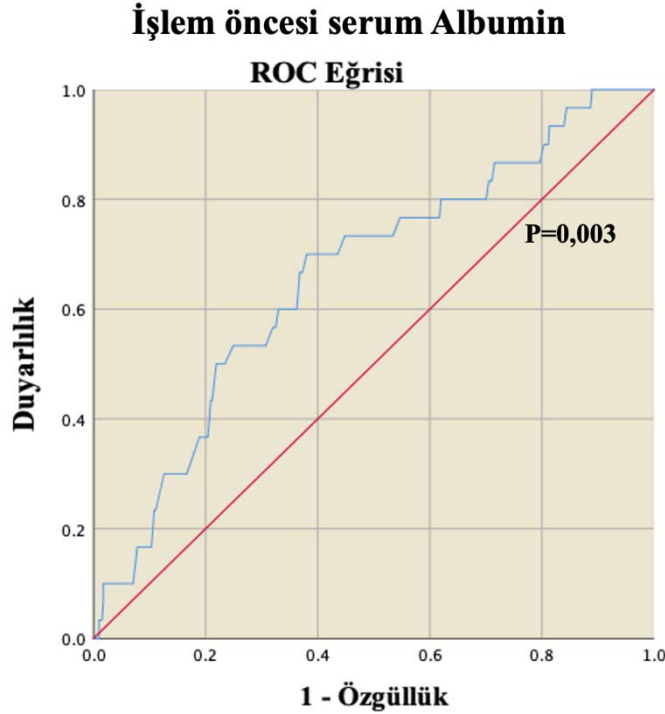
İşlem öncesi serum albumin değeri (Wald=-1,471; p=0,028) SVO gelişimi (Wald=8,518; p=0,004) ve kontrast nefropatisi gelişimi (Wald= 10,637; p=0,001) değişkenlerin etkisinin modele anlamlı katkıda bulunduğu görülmüştür. Serum albumin düzeyinde bir birimlik azalma hastane içi mortalitede %77'lik bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Hastane içi mortalite işlem sonrası SVO gelişimi gelişmeyenlere göre 16 kat, işlem sonrası kontrast nefropatisi gelişimi gelişmeyenlere göre 6,3 kat yüksektir. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi Tablo-4.17'te gösterilmiştir.

Tablo-4. 17 Hastane içi mortalitenin bağımsız öngördürücüleri

	β (SE)	Wald	OR	%95 CI		p Değeri
<i>Tek değişkenli Lojistik Regresyon analizi</i>						
Yaş	0,076(0,030)	6,530	1,079	1,018	1,144	0,011*
STS Skoru	0,264 (0,066)	15,949	1,302	1,144	1,481	<0,001*
Logistic EuroSCORE	0,037(0,014)	6,896	1,038	1,009	1,067	0,009
İşlem öncesi serum Albumin	-1,237(0,429)	8,307	0,290	0,125	0,673	0,004*
Portico kapak implantasyonu	0,792(0,378)	4,396	2,208	1,053	4,631	0,036
İkinci kapak kullanımı	1,221(0,535)	5,206	3,392	1,188	9,683	0,023
Kardiyak komplikasyon(+)	1,871(0,431)	18,831	6,497	2,790	15,127	<0,001*
SVO (+)	2,485(0,700)	12,614	12,000	3,045	47,287	<0,001*
Kontrast Nefropatisi (+)	2,239(0,457)	24,040	9,384	3,834	22,967	<0,001*
<i>Çok değişkenli lojistik regresyon analizi</i>						
Yaş	0,086(0,044)	3,855	1,090	1,000	1,188	0,050
STS Skoru	0,171(0,108)	2,495	1,187	0,960	1,467	0,114
Logistic EuroSCORE	0,022(0,024)	0,861	1,022	0,976	1,071	0,353
İşlem öncesi serum Albumin	-1,471(0,669)	4,836	0,230	0,062	0,852	0,028*
Portico kapak implantasyonu	0,148(0,548)	0,073	1,159	0,396	3,392	0,788
İkinci kapak kullanımı	1,511(0,603)	6,273	0,564	0,088	3,605	0,545
Kardiyak komplikasyon(+)	1,209(0,756)	2,554	3,350	0,760	14,755	0,110
SVO (+)	2,767(0,948)	8,518	15,904	2,481	101,943	0,004*
Kontrast nefropatisi(+)	1,844(0,565)	10,637	6,322	2,087	19,150	0,001*
Sabit	-3,640(3,939)	0,854	0,026			0,355

STS: Society of Thoracic Surgeons, SVO:serebrovasküler olay
 $R^2=0,11$ (Cox&Snell), 0,33 (Nagelkerke), $X^2(8)=8,37$, $p>0,05$ (Hosmer & Lemeshow)

ROC analizine göre işlem öncesi serum albumin kestirim değeri 3,47 mg/dL olup; hastane içi mortalitede; %70 duyarlılık, %62 özgüllük ile anlamlı bulunmuştur. [Area under curve (AUC)=0,660 (%95 GA: 0,560-0,761) p=0,003].



Şekil-4. 1 Hastane içi mortalite işlem öncesi serum albumin ROC Eğrisi

TAVİ sonrası birinci yılında hastaların 94'ünde (% 21,3) mortalite görülmüştür. Birinci yıl mortalite süresinin ortancası üç aydır. Birinci yıl mortalite görülen hastalarda işlem öncesi inflamatuvar markerlar olan nötrofil/lenfosit oranı, CRP değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Mortalite kolunda ortalama LVEF $50,17 \pm 14,64$, mortalite izlenmeyen kolda $62,73 \pm 25,73$ ($p=0,248$); işlem öncesi BNP ortanca değeri mortalite kolunda 766 pg/mL karşı yaşayan kolunda 505 pg/mL olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,009$). Yaşayan hasta kolunda işlem öncesi albumin değeri $3,60 \pm 0,42$ g/dL'e karşı mortalite kolunda $3,37 \pm 0,36$ g/dL anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

TAVİ sonrası birinci yılda yaşayan hastaların işlem sonrası kreatinin, nötrofil/lenfosit oranı, CRP seviyesi mortalite görülen gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. TAVİ sonrası birinci yıl mortalitede kapak çeşitleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Biyoprotez kapak başarısı yaşayan hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (%90,5'e karşı %80,9; $p=0,010$).

Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde birinci yıl mortalite izlenen ve yaşayanlar arasında ikinci kapak kullanımı, vasküler komplikasyon, yeni gelişen

dal bloğu, işlem sonrası geçici kalp pili ritmi, kalıcı kalp pili ihtiyacı anlamlı fark bulunmamıştır. İkili antiplatelet tedavi; yaşayan hasta grubunda mortalite grubuna göre anlamlı olarak daha fazla reçete edilmiştir (%73,5'e karşılık %59,3; p=0,011). Birinci yıl mortalite izlenenler ve yaşayan hastaların karşılaştırılması Tablo4.17'de verilmiştir.

Tablo-4. 18 Birinci yıl mortalite izlenenler ve Yaşayanların karşılaştırılması

<i>Parametre</i>	<i>Birinci yıl mortalite (n=94)</i>	<i>Yaşayan(n=347)</i>	<i>P değeri</i>
TAVİ öncesi Bulgular			
Yaş	78,62±8,22	77,46±7,75	0,205
Cinsiyet,Kadın, %	47 (%50)	196(%56,5)	0,262
Hipertansiyon, n, %	85 (%83,1)	305(%87,9)	0,496
DM, n, %	44(%46,8)	159(%45,8)	0,865
KAH, n, %	44(%46,8)	158(%45,5)	0,826
BKI (kg/m ²)	27,05±4,23	27,31±4,29	0,606
STS	4,42 ±2,47	3,79±1,91	0,008*
Logistic EuroSCORE	21,63(16,8-31,17)	20,58(14,7-28,28)	0,059
Hemoglobin (g/dL)	10,90±1,68	11,17±1,55	0,145
Nötrofil/Lenfosit	3,58(2,21-5,46)	2,85(2,11-3,93)	0,007*
Kreatinin (mg/dL)	0,98(0,75-1,32)	0,97(0,78-1,19)	0,414
GFR (mL/dk/m ²)	63,77±20,91	65,53±20,11	0,596
GFR<60 mL/dk/m ²	43(%45,7)	160(%46,1)	0,960
BNP (pg/mL)	766 (330-1838)	505 (220-1232)	0,009*
Albumin (g/dL)	3,37±0,36	3,60±0,42	<0,001*
CRP (mg/dL)	12,5(4,95-23,8)	7,1(3-18,85)	0,005*
LV EF, %	50,17±14,64	62,73±25,73	0,248
LVEF<%40	23(%25)	69 (%20)	0,296
PAB (mmHg)	46,15 ± 18,12	44,52±20,46	0,491
oTAG (mmHg)	46,59±15,76	48,53±16,02	0,305
AKA (cm ²)	0,62±0,15	0,62±0,16	0,884
İşlem öncesi EKG ritmi			
• SR	61 (%64,9)	247 (%71,2)	0,239
• AF	29 (%30,9)	92 (%26,5)	0,405
İşlem öncesi Dal Bloğu			
• LBBB	10 (%10,6)	39 (%11,2)	0,869
• RBBB	6 (%6,4)	26 (%7,5)	0,713
KYB izlem süresi, (gün)	4 (3-5,75)	3 (2-5)	0,054
Hastane yatış süresi, (gün)	15 (11-21)	13 (9-17)	0,124
TAVİ sonrası Hastane içi Bulgular			
Hemoglobin (g/dL)	10,16±1,49	10,41±1,44	0,153
Kreatinin (mg/dL)	1,05(0,83-1,39)	0,98(0,79-1,24)	0,033*
GFR (mL/dk/m ²)	58,15± 25,12	63,99 ±21,44	0,029*
Albumin (g/dL)	2,97±0,5	3,12±0,4	0,057
CRP (mg/dL)	35,5(18,5-70,8)	(26,7(14,8-60,75)	0,147
Nötrofil/Lenfosit	10,33(7,2-17,16)	9,1(6,22-13,85)	0,036*
LV EF, %	50,98±13,52	54,78±11,38	0,038*

PAB (mmHg)	45(35-60)	50(35-60)	0,052
oTAG (mmHg)	8(5,8-10)	9(6-11)	0,189
AVmax (m/sn)	1,88±0,51	1,96±0,47	0,293
Genel Anestezi, n(%)	35(%22,6)	120(%77,4)	0,633
Lokal Anestezi, n(%)	59(%20,6)	227(%79,4)	
Kullanılan Kapak			
• CoreValve	42 (%44,7)	171 (%49,3)	0,429
• Portico	44 (%46,8)	131(%37,8)	0,111
• Edwards	8 (%11,7)	47 (%13,5)	0,190
Transfemoral girişim			0,318
• Cut-Down	24(%25,5)	107(%30,8)	
• Perkutan	70 (%74,5)	240 (%69,2)	
Predilatasyon, n (%)	65(%69,1)	239(%69,3)	0,981
Postdilatasyon, n (%)	17 (%18,1)	71(%20,6)	0,592
Cihaz Başarısı, n(%)	76 (%80,9)	314(%90,5)	0,010*
İkinci kapak kullanımı n%	9(%9,6)	18(%5,2)	0,116
Vasküler Komplikasyon	11 (%10)	36 (%10,4)	0,711
AortAgrafı			
• Orta AY	6 (%6,4)	8 (%2,3)	0,088
Yeni gelişen Dal Bloğu	29 (%24,9)	88(%25,4)	0,285
İşlem sonrası GPM ritmi	8 (%8,5)	31 (%8,9)	0,898
KPM implantasyonu	12(%12,8)	35 (%10,1)	0,455
DAPT kullanımı	48(%59,3)	255(%73,5)	0,011*
Antikoagulan kullanımı	30(%37)	89(%26,2)	0,051

KAH: koroner arter hastalığı, DM: diyabetes mellitus, STS: Society of Thoracic Surgeons, LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, LVEDÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVESÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, LA: Sol Atriyum, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, pTAG: pik Transaortik Gradyent oTAG: Ortalama Transaortik Gradyent, AVmax: maksimum Jet velosite, AKA: Aort Kapak Alanı, PLT:platelet, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, AY: aort Yetmezliği, GPM: geçici pacemaker, KPM: kalıcı kalp pili, SVO:serebrovasküler olay, DAPT: Dual antiplatelet tedavi

*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur.

**Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student T testi, normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

***Kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi uygulandı.

Birinci yıl mortalite öngördürücülerinin binary lojistik regresyon analizi değerlendirildiğinde tek değişkenli lojistik regresyon analizinde *P* değeri <0,200 bulunan STS puanı, TAVİ öncesi albumin, Nötrofil/Lenfosit oranı, BNP, işlem sonrası GFR, Nötrofil/lenfosit oranı, CRP, LVEF ve DAPT kullanımı değişkenlerinin çok değişkenli lojistik regresyon modeline alınmasına karar verilmiştir. Birinci yıl mortalite bağımsız ön gördürücülerini ortaya koymak üzere uygulanan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde (enter); oluşturulan modelin doğru tahmin oranı %84,6 olup, TAVİ öncesi albumin değerinin (Wald= 6,426; p=0,011) ve nötrofil/lenfosit oranının (Wald= 5,536; p=0,019) etkisinin modele anlamlı katkıda bulunduğu görülmüştür.

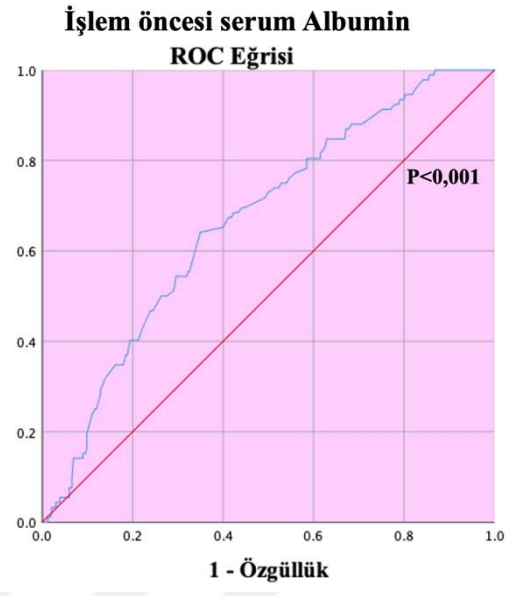
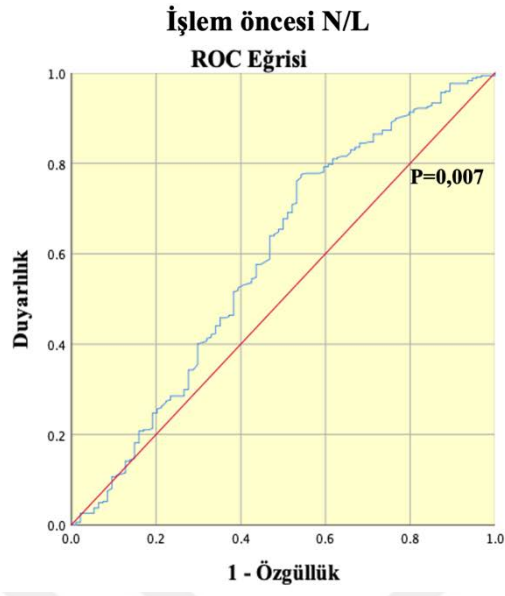
İşlem öncesi serum albumin değerindeki bir birimlik düşüş mortalitede %64'lik bir artışa; nötrofil/lenfosit oranının bir birimlik artış ise birinci yıl

mortalitenin %14 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. TAVİ sonrası birinci yıl mortalite ön gördürücüleri Tablo-4.17’de gösterilmiştir.

Tablo-4. 19 Birinci yıl mortalitenin bağımsız öngördürücüleri

Tek değişkenli Lojistik Regresyon analizi						
	β (SE)	Wald	OR	%95 GA		p Değeri
STS	0,132(0,52)	6,466	1,141	1,031	1,263	0,011*
TAVİ öncesi serum albumin	-1,285(0,290)	19,645	0,277	0,157	0,488	<0,001*
TAVİ öncesi N/L	-0,108(0,034)	9,980	1,114	1,042	1,191	0,002*
İşlem öncesi BNP	0,000(0,000)	7,154	1,000	1,000	1,000	0,007*
İşlem öncesi CRP	0,008(0,004)	4,529	1,008	1,001	1,015	0,033*
İşlem sonrası kreatinin	0,012(0,032)	0,130	1,012	0,949	1,078	0,718
İşlem sonrası GFR	-0,012(0,006)	4,720	0,988	0,977	0,999	0,030*
İşlem sonrası N/L	0,015(0,010)	2,367	1,015	0,996	1,035	0,124*
İşlem sonrası CRP	0,002 (0,003)	0,442	1,002	0,997	1,007	0,516
İşlem sonrası LVEF	-0,025(0,011)	5,403	0,976	0,956	0,996	0,020*
DAPT kullanımı	-0,645(0,257)	6,306	0,525	0,317	0,868	0,012*
Çok değişkenli Lojistik Regresyon analizi						
STS	0,067(0,071)	0,895	1,010	0,930	0,795	0,364
TAVİ öncesi serum albumin	-1,012(0,399)	6,426	0,364	0,166	0,795	0,011*
TAVİ öncesi N/L	0,135(0,057)	5,536	1,144	1,023	1,280	0,019*
İşlem öncesi CRP	-0,002(0,005)	0,104	0,998	0,998	1,008	0,748
İşlem sonrası GFR	0,005(0,008)	0,398	1,005	0,990	1,020	0,528
İşlem sonrası N/L	-0,016 (0,016)	0,963	0,984	0,954	1,016	0,326
İşlem sonrası LVEF	-0,018(0,011)	2,334	0,98	0,961	1,005	0,126
DAPT kullanımı	-0,348(0,316)	1,214	0,706	0,380	1,311	0,271
Sabit	2,000(1,647)	1,475	7,387			0,225
N/L: nötrofil/lenfosit oranı, CRP: c-Reaktif Protein, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, DAPT:dual antiplatelet tedavi R ² =0,06 (Cox&Snell), 0,10 (Nagelkerke), X ² (8)=15,21, p>0,05 (Hosmer & Lemeshow)						

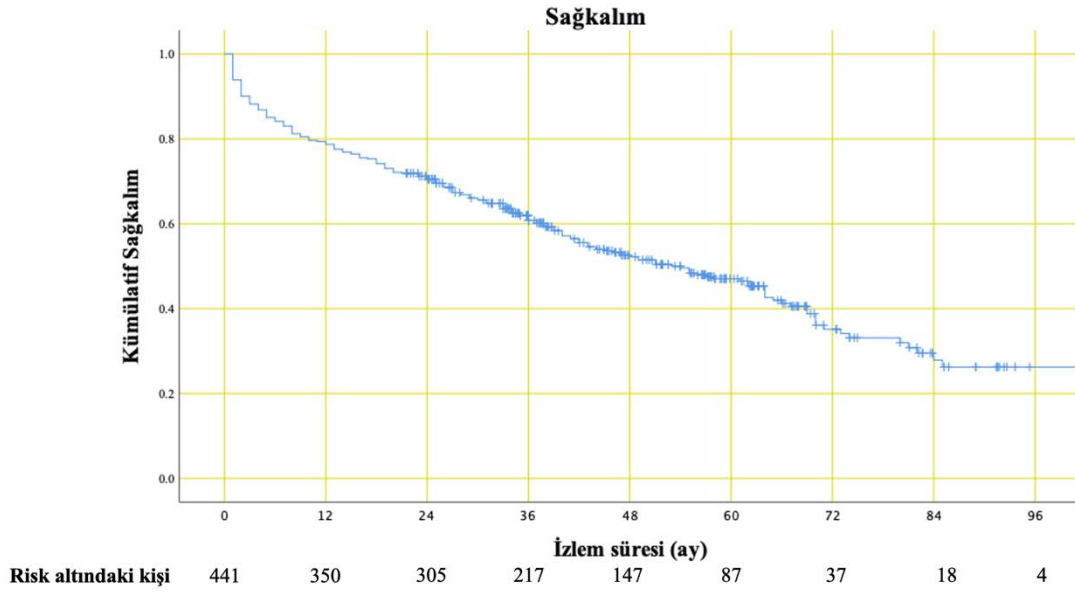
ROC analizine göre işlem öncesi nötrofil/lenfosit oranının kestrim değeri 3,98 olup ; birinci yıl sağ kalımda; %76 duyarlılık, %47 özgüllük ile anlamlı bulunmuştur [Area under curve (AUC)=0,591 (%95 GA: 0,521-0,661); p=0,007]. İşlem öncesi serum albumin kestrim değeri bir yıllık mortalite değerlendirmede 3,49 mg/dL olup %65 duyarlılık, %65 özgüllük ile anlamlı bulunmuştur. [Area under curve (AUC)=0,666 (%95 GA: 0,607-0,726); p=<0,001].



Şekil-4. 2 Birinci yıl mortalitede işlem öncesi Nötrofil/lenfosit oranı ve serum albumin ROC Eğrisi

4.8. Sağkalım Analizleri

TAVİ sonrası tedavinin izlem süresi mortalite gelişen hastalarda mortalite zamanına kadar geçen süre iken yaşıyan hastalarda ise verilerin tamamlanma süresi olan 1 Ocak 2021 olarak baz alınmıştır. TAVİ sonrası izlem süresi ortancası 35,8 aydır (min:1 max:104 ay). Hastaların %52,4'ünde (n=231) mortalite izlenmiştir. TAVİ'den ölüme kadar geçen süre ortancası 19 aydır (min:1, max:85 ay). Sağkalım süresinin ortancası 53 (%95 GA: 44,30-61,69) aydır. Birinci yılda sağ kalım oranı %78,7 iken beşinci yılda sağkalım oranı %46,5 ve sekizinci yıl sağkalım oranı %26,2 olarak bulunmuştur.



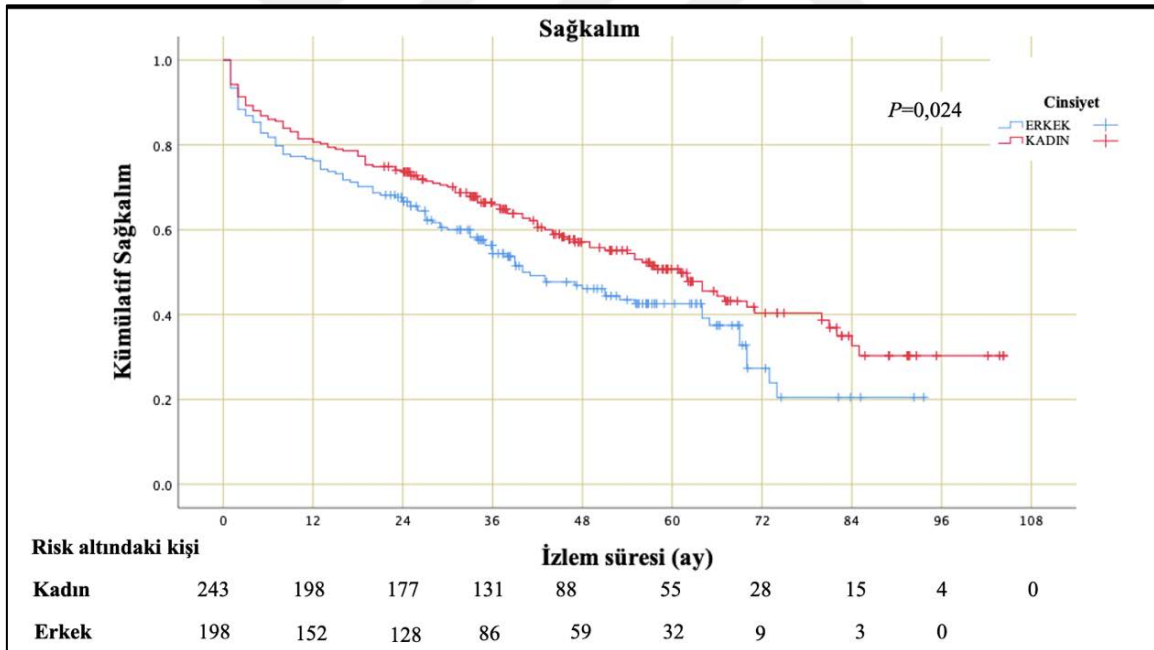
Şekil-4. 3 Tüm hastalarda sağkalım eğrisi

Hastaların yıllara göre kümülatif sağkalım oranları;

- 1 yıllık > %78,7
- 2 yıllık > %70,5
- 3 yıllık > %60,8
- 4 yıllık > %52,2
- 5 yıllık > %46,5
- 6 yıllık > %35,1
- 7 yıllık > %27,9
- 8 yıllık > %26,2 olarak bulunmuştur.

Cinsiyete göre sağkalımları süreleri incelendiğinde kadın hasta grubunun ortalama sağkalım süresi 61 ay (%95 GA: 51,0-70,9) iken erkeklerde ortalama sağkalım süresi 40 aydır (%95 GA: 30,0-49,9). Birinci yıl kümülatif sağkalım oranları kadın hastalarda %80,7 iken erkek hastalarda %76,3 olarak tespit edilmiştir. İzlem süresinin sonunda sağkalım oranları kadınlarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olarak görülmüştür ($p=0,024$ Log Rank).

Çalışmamızda erkek hastaların koroner arter hastalığı öyküsü kadınlara kıyasla daha fazla izlendi. (K:%43,6 karşı E:%56,4; $p<0,001$). Erkek hastaların %58,7 iken kadınların %41,3'ü LVEF<%40 idi ($p=0,003$). GFR< 60 ml/m² kadınların %51,9'unda erkeklerin %38,9 izlendi ($p=0,007$). Kadın hastalarının hastane içi komplikasyonları değerlendirildiğinde erkek hastalara kıyasla SVO öyküsü (K:%2,5 karşı E:%1,5; $p=0,737$), vasküler komplikasyon (K:%13,2 karşı E:%7,6; $p=0,058$) daha sık gözlenmişken erkek hastalarda daha fazla kalıcı kalp pili implantasyonu (K:%9,1'e karşı E:%12,6; $p=0,227$) ve ekokardiyografik orta dereceli AY (K:%2,9'a karşı E:%6,1; $p=0,102$) izlenmiştir. Erkek hastalarda koroner arter hastalığı oranının yüksek olması, LVEF düşük olması, KPM implantasyonu ve orta derece AY gibi durumların varlığı sağkalım süresinin kadınlara göre daha kısa olmasının muhtemel nedenleri olabilir.



Şekil-4. 4 Kadın ve erkek cinsiyete göre sağkalım eğrileri

5. TARTIŞMA

Güncel kapak kılavuzları semptomatik ciddi aort darlığı tedavisinde TAVİ'yi özellikle cerrahi riski yüksek veya cerrahi AVR için uygun olmayan hastalar için vazgeçilmez bir yöntem olduğunu vurgulamaktadır. Cribier ve arkadaşları tarafından ilk kez 2002 yılında, cerrahi riski yüksek, ciddi aort darlığı olan ve kardiyojenik şoktaki hastaya uygulanan TAVİ günümüzde dünya çapında 65'ten fazla ülkede 800.000'den fazla hasta popülasyonuna ulaşmıştır (135).

PARTNER kohort A ve US CoreValve randomize çalışmaları ile cerrahi riski yüksek olan hastalarda (STS >%8-15) TAVİ'nin etkinliği ve güvenliğinin cerrahi AVR 'ye, PARTNER kohort B randomize çalışması ile TAVİ'nin etkinliği ve güvenliği tıbbi tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir(126,145). Bu çalışmaları izleyen zamanlarda STS skoru %4-8 olan cerrahi riski orta olan hastalar PARTNER 2A ve SURTAVI çalışmalarında cerrahi replasman tedavisine randomize edilerek TAVİ'nin cerrahi tedaviye aşağı olmadığı gösterilmiştir (127,146). Cerrahi AVR uzun zaman boyunca cerrahi riski düşük hasta grubunda (STS<%4) standart tedavi olarak görülmekteydi. PARTNER 3 ve low risk EvolutR çalışmalarının birinci ve ikinci yıl takip sonuçlarının TAVİ lehine çıkması, TAVİ'nin düşük riskli hastaların tedavisinde kullanımı kılavuzlarda ve uzlaşi raporlarında yerini almıştır (112,130). TAVİ'nin kullanımının yaygınlaşması, prosedürel ve sonlanımlar hakkında deneyimlerin artması ve büyük çaplı klinik araştırmalardan elde edilen önemli bulgular ile endikasyonları genişletilerek cerrahi riski yüksek hasta grubundan cerrahi riski daha düşük hasta grubuna kadar geniş yelpazesi ile cerrahi tedaviye alternatif hale gelmiştir. Bu çalışmadaki amacımız farklı biyoprotez kapaklar ile gerçekleştirildiğimiz TAVİ deneyimlerimizin farklı biyoprotez kapaklardaki kısa dönemdeki hemodinamik performansı, biyoprotez kapak başarısı, komplikasyon ve mortaliteye etki eden faktörler ve sağkalımın değerlendirilmesidir. Bu kapsamda VARC-2 ve VARC-3'te belirtilen mortalite, nörolojik olaylar, hastaneye yatış, kanama, vasküler, kardiyak komplikasyonlar, iletim bozuklukları ve aritmiler, akut böbrek hasarlanması, koroner arter obstrüksiyonu gibi sonlanımlar temel alınmıştır.

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması 77,7±7,8 yıl olup NOTION, SURTAVI çalışma popülasyonlarına benzerdir. Mevcut çalışmalardan farklı; PORTICO IDE çalışmasına benzer şekilde kadın popülasyonu (%55,1) erkek popülasyonuna oranla daha fazladır. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2012-2019 yılları arası 65 yaş ve üstündeki popülasyonun %50-60'ı 70-85 yaş arası; yaşlı kadın popülasyonunun nüfus içindeki ortalaması %9,3; yaşlı erkek %7,2'dir. Çalışmamızdaki kadın popülasyonunun yüksek olması nedenlerinden birisi olabileceğini düşünmekteyiz (176).

Operasyon öncesi risk değerlendirmesinde Society of Thoracic Surgeons (STS) ve Logistic EuroSCORE kullanılmıştır. Cerrahi risk puanlamasında büyük TAVİ çalışmaları 2002-2006 yılları arasındaki cerrahi verilerle derlenen 2008 STS (versiyon 2.61), EuroSCORE II ve Logistic EuroSCORE gibi risk modelleri ile değerlendirilmiştir. STS risk modelinin PARTNER I gibi yüksek cerrahi risk tanımı STS puanının $\geq$ %10 olması ile tanımlanmıştır. 2008 STS risk modeli; aktif endokardit, kadın cinsiyet, hipertansiyon, intra-aortik balon pompa ihtiyacı veya

inotrop kullanımı, immünosupresif tedavi, periferik damar hastalığı, kardiyak operasyon öyküsü, şok, mitral darlık, instabil angina ve serum kreatinin düzeyi gibi risk faktörleri de dahil edilerek 2018 STS risk modeline (Versiyon 4.20) güncellenmiştir. 2018 STS risk modeli bir öncekine göre TAVİ uygulanan hastalarda ön görülen mortalite oranlarını daha düşük bulmaktadır. Bu nedenle büyük TAVİ çalışmalarından raporlanan yüksek ve orta risk gruplarının STS puanları risk modeli güncellendiğinde anlamlı olarak daha düşük risk gruplarına kategorize edildiği görülmüştür (178). Çalışmamızdaki hastaların STS puanları; mevcut komorbidite ve diğer bulgularla versiyon 4.20'ye göre tekrar hesaplanmıştır. STS puanı ortalaması $3,92 \pm 2,05$ 'tir. STS puanı < 4 hastaların %59,6'sını, $4-8$ hastaların %37'sini ≥ 8 hastaların %3,4'ünü oluşturmaktadır. Hastaların ortalama Logistic EuroSCORE $23,34 \pm 11,3$ bulunmuştur. Bu iki skorlama sistemi arasındaki risk gruplarındaki heterojenitenin STS risk modelinin güncel versiyonun kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Hastaların %88,4'ünde hipertansiyon diğer TAVİ çalışmalarında olduğu gibi en sık görülen komorbiditedir. Hastaların %45,6'sında bilinen koroner arter hastalığı olup %18,6'sında KABG öyküsü bulunmaktadır. Periferik arter hastalığı öyküsü %7,3 ile PARTNER 3, bazal EKG ritmi AF %27,4 ile SURTAVI ve NOTION çalışma popülasyonları ile örtüşmektedir.

Aort darlığı sadece kapak hastalığı değil, aynı zamanda sol ventrikülün de hastalığıdır. Çalışmamızda TAVİ öncesi ortalama LVEF $51,63 \pm 13,68$ iken TAVİ sonrası kontrolde $56,32 \pm 11,77$ olarak ölçülmüştür ($p < 0,001$). Gianni ve ark. LV fonksiyonları korunmuş CoreValve implante edilen 50 hastanın TAVİ sonrası üçüncü ay kontrollerinde ılımlı bir LVEF yüksekliği saptanmıştır ($p < 0,002$) (179). Hastaları LVEF'lerine göre sınıflandırdığımızda 92 hastanın LVEF < 40 olup işlem öncesi ortalama LVEF $28,54 \pm 5,86$; işlem sonrası ortalama LVEF $36,39 \pm 10,91$ ($p < 0,0001$) bulunmuştur. PARTNER IB çalışmasına alınan LV fonksiyonları bozulmuş hastalarda TAVİ sonrası 30. günde LVEF'de ≥ 10 artış görülmüştür (180). Dauerman ve ark. cerrahi riski yüksek, LVEF ≤ 40 olan 156 hastayı CoreValve implantasyonu sonrası incelemiştir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde ilk 48 saatte EF'de ≥ 10 'luk bir artış olduğu bu çalışmada da gösterilmiştir (181). Düşük LVEF'li olan hastalarda TAVİ sonrası LV fonksiyonlarının daha fazla iyileşmesi literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Nötrofil/lenfosit oranı (N/L) dahil olmak üzere, inflamasyon belirteçleri kardiyovasküler pek çok alanda incelenmektedir. Khalil ve ark. yaptığı bir çalışmada TAVİ'den bir yıl sonra kardiyovasküler olayları, KY başvuruları ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmede N/L değerinin ≥ 4 olması anlamlı bulunmuştur (182,183). Çalışmamızda TAVİ öncesi N/L değeri hastane içi mortalite gelişenler ve gelişmeyenler arasında anlamlı fark bulunamamışken birinci yıl mortalite gelişenler ve gelişmeyenler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. İşlem öncesi nötrofil/lenfosit ROC eğrisinde değerlendirildiğinde kestrim değeri 3,98 olup; birinci yıl sağkalımda; %76 duyarlılık, %47 özgüllük ile anlamlı bulunmuştur. Bu kestrim değerinin Khalil ve ark. yaptığı çalışmadaki kestrim değerine yakın olduğu tespit edilmiştir.

TAVİ işlemi Kırılgnlık (frailty) ileri yaş hastalar için iyileşmeyi ve fonksiyonel kapasitenin artma potansiyelini azaltan geriyatrik bir sendromdur. ACC/AHA kapak kılavuzu transkatater ya da cerrahi aort kapak replasmanı öncesinde tüm ileri yaş hastalarda Katz günlük yaşam anketi ve temel kırılgnlık puanlaması önermektedir (9). Temel kırılgnlık puanlaması; sandalye kaldırma, kognitif etkilenme, Hemogloblin düzeyi ve serum albümini içermektedir (184). Hipoalbuminemi serum albumin seviyesinin <3,5 g/dL olarak tanımlanır. STS ve Logistic EuroSCORE uzun dönem mortaliteyi öngörücülüğü düşüktür. Pek çok yayında kırılgnlık belirteci olan albüminin mortalite öngörücü olduğu gösterilmiştir (185,186). Kliniğimizde 121 hasta ile yapılan araştırmada albumin seviyesinde bir birimlik düşüşünün mortaliteyi uzun dönem mortaliteyi %11 arttırdığını göstermiştir (187). Daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmamızda albüminin mortalite üzerine olan etkisini değerlendirdik. İşlem öncesi albumin seviyesi <3,5 g/dL olan hastalarda yüksek olanlara göre hastane içi mortalite anlamlı derecede yüksek izlenmiştir. Hastane içi mortaliteyi öngörmedeki kestirim değeri ROC eğrisi ile %70 duyarlılık, %62 özgüllükte 3,47 g/dL bulunmuştur (p=0,003). Birinci yıl mortalite analizimizde TAVİ öncesi serum albumin düzeyindeki bir birimlik düşüşün hastane içi mortalitede %77'lik bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. ROC eğrisine göre işlem öncesi serum albumin kestirim değeri bir yıllık mortalite değerlendirmede 3,49 mg/dL olup %65 duyarlılık, %65 özgüllük ile anlamlı saptanmıştır (p<0,001). İşlem öncesi serum albumin düzeyinin hastane içi ve birinci yıl mortalite ile doğrudan ilişkili olması yapılan çalışmaları desteklemektedir (188,189).

TAVİ endikasyonlarının daha düşük cerrahi risk ve daha genç popülasyona kadar genişletilmesi ile birlikte klinik sonuçlarımlar VARC-3 konsensüs raporunda VARC-2'ye kıyasla klinik araştırmaları en iyi şekilde yürütmesini için daha net sınırlar çizmiştir. Özellikle ilk 30 günde aksı yönde kesin bir kanıt olmadıkça cihaza veya prosedüre atfedilmesi güncellenen konsensüs raporunda belirtilmiştir.

Mortalite en objektif sonuçlanım noktasıdır. Transkatater ya da cerrahi aort kapak replasman sonrası mortalite çoğu çalışmada birincil sonuçlanım noktası olarak belirlenmiştir. Kapak kılavuzları ve konsensüs raporları mortaliteye kadar geçen süre ile mortaliteyi sınıflandırmada oldukça hassas davranmaktadırlar. TAVİ hastalarının çoğunlukla ileri yaş ve pek çok komorbid hastalığının olması kesin ölüm nedenini belirlemek zor olabilir bu nedenle tüm nedenlere bağlı mortalite tercih edilen birincil sonuçlanım noktasıdır. Çalışmamızda tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite %6,4 oranında; hastane içi mortalite hastaların %7'sinde görülmüştür. PARTNER IA'da 30 günlük mortalite %5; ADVANCE çalışmasında 30 günlük mortalite %4,5; PORTICO-I 30 günlük mortalite %2,74; olarak saptanmıştır. STS/ACC TVT çalışmasında 2011-2019 yılları arası TAVİ hastaları yıllara göre değerlendirilmiştir. 30 günlük mortalite 2011 yılında %7,2 iken 2019'da %2,5'e gerilediği görülmüştür (190,191). PARTNER IA'da birinci yıl mortalite %30,7; ADVANCE çalışmasında birinci yıl mortalite %17,9; PORTICO-I birinci yıl mortalite %12,1 iken çalışmamızda birinci yıl mortalite %21,3 olarak bulunmuştur. Ullah ve ark. 157.151 TAVİ hastasının alındığı çalışmada hastane içi mortalitenin %2,4 oranında olduğunu ve kontrast nefropatisi, kardiyogenik şok, enfektif endokardit ve pnömoninin hastane içi mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (191). Çalışma grubumuzda hastane içi

mortalite öngördürücüleri olarak TAVİ öncesi serum albumin seviyesi, TAVİ sonrası SVO ve kontrast nefropatisi gelişimi olarak tespit edilmiştir.

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada TAVİ işleminin uygulandığı ilk 144 hastaya tiyopental (4-7 mg/kg) ve fentanil (1-2 mcg/kg) ile indüksiyonunu takiben endotrakeal entübasyon yapılmıştır. Anestezi %2 sevofluran, %50 oda havası ve %50 oksijen ile idame edilmiştir. Hastalar biyoprotez kapak implantasyonu takiben yapılan kontrol periferik anjiyografi sonrası anestezi ekibi tarafından ekstübe edilerek hemodinamik olarak stabil hale geldiklerinde koroner yoğun bakım ünitesinde alınmıştır (192). TAVİ deneyiminin artması ile genel anestezi yerine sedasyon altında TAVİ uygulanmaya başlanmıştır. Yamamoto ve ark. yaptıkları çalışmada yoğun bakım takip süresi ve hastanede yatış süresi GA kolunda lokal anestezi (LA) koluna göre daha uzun bulmuştur [yoğun bakım izlemi GA: $3,9 \pm 2,2$ 'ye LA: $3,3 \pm 1,5$ gün, $p = 0,044$; ve hastanede kalış GA: $12,2 \pm 8,3$ 'e karşı LA: $8,1 \pm 6,5$ gün, $p = 0,001$] 30 günlük mortalite açısından incelendiğinde GA ve LA kolları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (189,193). SAPIEN S3, EvolutR'ye ile karşılaştırıldığı SOLVE çalışmasında ise LA ile GA alan hastalar karşılaştırıldığında 30 günlük mortalite sırasıyla %3,2'e karşı %2,3 $p<0,001$; birinci yıl tüm nedenlere bağlı mortalite %15,2'e karşı %19,4 $p=0,27$; koroner yoğun bakım izlem süresi 24 saate karşı 24 saat $p=0,59$ ve hastane yatış süresi 7 güne karşı 7 gün $p=0,74$ olarak LA kolunun mortalite açısından daha iyi olduğu görülmüştür (194). Çalışmamızda GA uygulaması ile LA uygulaması arasında yoğun bakımda kalma süresi arasında anlamlı fark görülmemişken hastane yatış süreleri açısından GA alan hastaların hastane yatış sürelerinin daha uzundu [sırasıyla yoğun bakım izlem süresi GA kolu 4 (3-5) gün LA kolu 3 (2-6) gün, $p = 0,415$; hastane takip süresi GA kolu 15 (11-21) güne LA kolu 13 (9-19) gün; $p = 0,001$]. LA ve GA kollarında hastane içi mortalite sayısal olarak LA kolunda fazla izlenmiş olsa da istatistiksel anlamlılık saptanmadı (LA kolu %6,3'e karşı GA kolu %5,8; $p=0,839$). Birinci yıl mortalite (LA kolu %20,6'ya karşı GA kolu %22,6; $p=0,633$) açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Kliniğimiz TAVİ vaka sayısı, operatör sayısı, CoreValve (CV), Edwards SAPIEN (E), Direct Flow, Portico (P), EvolutR gibi kapak çeşitlerinin kullanımı, farklı femoral giriş yolları deneyimleri ile oldukça yüksek volümlü bir merkezdir. Kapak çeşitlerine göre hasta sayısının yeterli olduğu Edwards SAPIEN ($n=51$), CoreValve ($n=212$), Portico($n=175$) biyoprotez kapakları hemodinamik, komplikasyon ve mortalite gibi sonlanımları değerlendirildi. Üç kapak çeşidi arasında hastaların yaşı ve kadın cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı (E: $78,16 \pm 6,9$; CV: $78,04 \pm 7,89$ ve P: $77,25 \pm 8,14$ yıl $p=0,566$; kadın cinsiyet E: %60,8; CV: %54,2 ve P: %55,4; $p=0,700$). Transfemoral girişim yolu olarak cut-down en fazla Edwards SAPIEN kapak implante edilen hastalarda (E: %68,6; CV: %40,6 P: %4; $p<0,001$) perkutan transfemoral girişim ise en fazla Portico kolunda (E: %31,4; CV: %59,4 P: %96; $p<0,001$) kullanılmıştır. Transfemoral giriş yollarının farklılığı Edwards SAPIEN kapağın perkutan kapama cihazları olmadığı dönemde kullanılması ve Portico kapak ile birlikte perkutan kapama cihazının temin edilebiliyor olmasına atfedildi.

İmplantasyon öncesi predilatasyon, biyoprotez kapağın özellikle çok küçük aort kapak alanı olan hastalarda geçişi kolaylaştırabilir. Radyal kuvveti azaltarak

optimal kapak genişlemesini sağlayabilir. UK TAVİ çalışması predilatasyon yapılan ve yapılmayan Edwards SAPIEN ve CoreValve hastalar karşılaştırılmıştır. Sayısal olarak predilatasyon yapılan kolda kalıcı kalp pili oranı yüksek; CoreValve grubunda sayısal olarak kapak disfonksiyonu predilatasyon yapılanlarda daha düşük çıksa da istatistiksel anlamlılık saptanmadı. 30 günlük mortalite direkt implantasyon ile predilatasyon uygulanan arasında farklı bulunmadı (195). Portico kapakta ise kapak implantasyonu öncesi özellikle yoğun kalsifiye doğal kapak olan hastalarda hızlı pacing eşliğinde predilatasyon önerilmektedir (196). Total 171 hastanın dahil edildiği DIRECT çalışmasında KPM implantasyonu ve 30 günlük mortalite predilatasyon uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında farklılık görülmedi. Çalışmamızda TAVİ sonrası kalp pili ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda predilatasyon uygulanması açısından anlamlı fark saptanmadı (KPM implante edilen %63,8'e karşı KPM implante edilmeyen %69,9; $p=0,394$). Predilatasyon uygulanan ve direkt kapak implante edilen hastalar karşılaştırıldığında vasküler komplikasyon sayısal olarak predilatasyon grubunda fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%32,5'e karşı %10,3; $p=0,879$). SVO gelişen tüm hastalarda kapak implantasyon öncesi predilatasyon uygulandığı görüldü ($p=0,063$). Hastane içi ölüm ve birinci yıl ölümde predilatasyon uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında literatür ile benzer şekilde anlamlı fark izlenmedi.

Postdilatasyon balon valvüloplasti özellikle paravalvüler yetmezlik görülen biyoprotez kapaklara yetmezliği azaltmak amacıyla yapılan bir tekniktir. Ancak postdilatasyon sonrası daha yüksek oranda SVO gözlenebildiği bildirilmiştir (197,198). Möllman ve ark. 222 hastanın dahil edildiği Portico kapak çalışmasında hastaların %99,5'ine predilatasyon ve %32,7'sine postdilatasyon uygulanmıştır (199). CoreValve ve Edwards SAPIEN XT kapaklarının karşılaştırıldığı CHOICE çalışmasında postdilatasyon SAPIEN XT kolunda CoreValve koluna göre anlamlı olarak daha az uygulanmıştır (%20'e karşı %49; $p<0,001$) (200). Çalışmamızda kendiliğinden genişleyen kapaklarda daha fazla olmak üzere en fazla Portico kapak postdilata edildi (P:%35,4; CV:%11,3 ve E:%3,9; $p<0,001$). Kardiyak komplikasyon gelişimi postdilatasyon uygulanan hastalarda (%13,6) uygulanmayan hastalara (%7,1) göre anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0,049$). Literatürden farklı olarak TAVİ sonrası SVO geçiren hastalarda postdilatasyon uygulanmadığı görüldü. Ekokardiyografik olarak orta dereceli AY postdilatasyon uygulanan kolda %6,8 uygulanmayan kolda %3,7 olarak bulundu; istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,199$).

Üç kapak komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde Portico kapak kardiyak komplikasyonların en fazla geliştiği kapak oldu (P:%12,6; E:%8; CV:%5,7; $p=0,054$); Portico implante edilen üç hastada ventrikül rüptürü görüldü. Perikardiyal mai en fazla Portico kapak kolunda tespit edildi [P:%6,3; CV:%3,8; E:%3,9 ($p=0,491$)]. Hastaların %4,3'ünde kapağın asendan aortaya embolizasyon nedeniyle tekrar konumlandırıldı. Konumlandırılmayanlarda ikinci kapak kullanıldı. İkinci kapak kullanımı en fazla Portico kapak (%4,1) daha sonra CoreValve (%2) kapakta görüldü. Möllman ve ark. yaptığı çalışmada 222 Portico implante edilen hastaların %2,7'sinde uygun pozisyona yerleştirilememiş %3,2'sinde ikinci kapak ihtiyacı doğmuştur (199). CHOICE çalışmasında ikinci bir kapak kullanımı SAPIEN XT kolunda CoreValve koluna göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur (%0,8'e karşı

%5,8; $p<0,03$) (200). Bu farklılıklar, her bir biyoprotez kapağın spesifik özelliklerine ve anatomik gereksinimlerine atfedilebilir.

Vasküler komplikasyonlar; giriş yerinde başarılı hemostaz sağlanamaması, kompresyon gerekliliği veya öngörülmeleyen endovasküler balon dilatasyonu gibi durumlarda tanımlanır. Vasküler komplikasyonlar numerik olarak en fazla CoreValve kapakta ($n=25$) oransal olarak en sık Edwards kapakta görüldü (E:%17,6; CV:%11,8; P:%7,4; $p=0,091$). Bu durum transfemoral giriş için cerrahi cut-down uygulandığı TAVİ'nin ilk yıllarında Edwards SAPIEN kapak kullanımı ile açıklanabilir. Ayrıca Portico kapak taşıma sistemi daha dar çaplı ve daha esnek yapısı nedeniyle zorlu iliyofemoral anatomide kullanılabilmesi de vasküler komplikasyonun daha az olmasını açıklayabilir. Hastane yatış süresi cut-down yapılan hastalarda perkutan transfemoral girişime göre anlamlı olarak daha uzun bulundu [15 (12-21)'e karşı 13(9-19) gün; $p=0,001$]. Benzer şekilde vasküler komplikasyon gelişen hastaların hastane yatış süreleri gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazlaydı [17 (11-29)'e karşı 14(10-19) gün; $p=0,004$]. Portico kapak ile CoreValve ve Edwards kapakla karşılaştırıldığı PORTICO IDE çalışmasında vasküler komplikasyonlar çalışmamızın aksine Portico kapak kolunda daha fazla görülmüştür (117). Literatürde vasküler komplikasyonlar ve kanama tipi en sık perkutan transfemoral yaklaşımda görülse de çalışmamızda her iki yöntem açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

A, B ve AB kan grupları, miyokart infarktüsü, periferik vasküler hastalık, tromboemboli ve serebrovasküler inme dahil kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (41). A kan grubu olan hastaların %45,3'ünü oluşturuyorken bunu 0 kan grubu hastalar %33,1 oranı ile takip etmektedir. Çalışmamız vasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde 0 kan grubunda, 0 kan grubu olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha az görülmüştür (%4,8'e karşı %13,6; $p=0,005$). TAVİ hastalarının alındığı randomize kontrollü çalışmada A kan grubunda vasküler komplikasyonların daha fazla görüldüğü bulunmuştur (43). Ancak çalışmamızda vasküler komplikasyonlar en sık A kan grubunda görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (%13,1'e karşı %8,7; $p=0,137$).

PARTNER IA çalışmasında Edwards kapak implante edilen hastaların %3,8'ine; US CoreValve high Risk çalışmasında hastaların %19,8'ine; SURTAVI çalışmasında hastaların %25,9'unda ilk 30 günde kalıcı kalp pili gereksinimi olduğunu göstermiştir. CHOICE çalışmasında KPM ihtiyacı Edwards kolunda %17 iken CoreValve kolunda %38 ($p=0,001$) olarak bulunmuştur (200). STS TVT çalışmasında TAVİ sonrası hastane içi KPM implantasyonu 2011 ile 2019 yılları arasında %10,55 oranında bulunmuştur. PORTICO IDE çalışmasında ise KPM ihtiyacı Portico kapak kolunda %27,7; CoreValve ve Edwards birleşik kolunda %11,6 oranında bulunmuştur ($p<0,001$). KPM ihtiyacı çalışma popülasyonumuzun %13,2'sinde gelişmiştir. CoreValve kapakta daha fazla implante edilmişken istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (E:%9,8; CV:%12,3; P:%9,1; $p=0,598$). KPM ihtiyacı CoreValve kapakta daha fazla saptanması; Portico ve Edwards SAPIEN kapaklardan farklı olarak kapak iskeletinin SVÇY daha fazla uzanmasına bağlanabilir. CoreValve implante edilen hastalardaki KPM oranlarının literatür verilerinden daha düşük olmasının nedeni kapağın hedef derinliğinin ≤ 6 mm ile

yüksek implantasyon tekniğinin sol dal iletim sisteminde mekanik stresi azaltılmasına atfedilebilir (201,202).

Kuzey İrlanda’da yapılan bir meta analizde; TAVİ sonrası ilk bir yılda KPM ihtiyacında RBBB varlığında beş kat, 1.derece AVB saptanması üç kat artış olduğu gösterilmiştir (203). 43 çalışmanın dahil edildiği 29,113 hastanın alındığı bir meta analizde ortalama KPM implantasyonu oranı %19 olarak tespit edilmiştir. İleri yaş, LBBB, RBBB öyküsünün olması implantasyon derinliği ve kendiliğinden genişleyen kapakların kullanımı KPM ihtiyacının bağımsız öngördürücüleri olarak saptanmıştır (204). Çalışmamızda tek değişkenli regresyon analizinde ileri yaş bazal EKG’de RBBB varlığı, evre 3 ve üstü KBY KPM implantasyonu için anlamlı saptansa da çoklu lojistik regresyon analizinde bu risk faktörlerinin KPM implantasyonu için öngördürücü olmadığı görülmüştür.

Alman TAVİ çalışması (GARY) çalışmasında TAVİ sonrası SVO öyküsü hastane içi mortalite oranı %28,9 ve 30 günlük mortalite oranı beş kat artırdığı bulunmuştur (205). Çalışmamızda SVO gelişimi en fazla Portico kapakta gözlenmiş olup Edwards SAPIEN kapakta görülmemiştir (P:%4,6 karşı CV:%0,5; p=0,013). Kontrast nefropatisi gelişimi üç kapak grubu arasında benzer oranlarda bulunmuştur. (E:%9,8; CV: %7,5 ve P: 10,3; p=0,612). Çalışmamızda TAVİ sonrası SVO hastane içi mortaliteyi 16 kat, TAVİ sonrası kontrast nefropatisi gelişimi ise hastane içi mortaliteyi 6,3 kat artırdığı tespit edilmiştir.

VARC-3’ün yakın zamanda yayınlanması nedeniyle çalışmamızın diğer çalışmalara karşılaştırılabilmesi amacıyla VARC-2 kriterleri kullanılmıştır. VARC-2’ye göre TAVİ hastalarının biyoprotez kapak başarıları %88,4 olarak gözlenmiştir. Edwards SAPIEN ve Direct Flow implantasyonun kapak başarı oranı %100 iken CoreValve implante edilen hastaların %88’ine (n=187) ve Portico implante edilen hastaların %84’üne (n=149) kapak başarılı bir şekilde implante edilmiştir. VARC-2’ye göre literatürdeki çalışmaların biyoprotez kapak başarı oranı %77,5 ile %92,4 arasındadır (206–208). CHOICE çalışmasında Edwards kapak başarıları %99,6 iken CoreValve kapak başarıları %77,5 (p<0,001); PORTICO I çalışmasında Portico kapak başarıları %98 olarak bulunmuştur . Yeni nesil TAVİ cihazlarının kullanıldığı SOLVE TAVİ çalışmasında ise biyoprotez kapak başarıları SAPIEN 3 kolunda %91; EvolutR kolunda %93,6 olarak görülmüştür. Bu çalışmalara göre cihaz başarımızın literatürden aşağı olmadığını saptadık. Çalışmamızda 2016 yılından sonra yeni nesil biyoprotez kapakların kullanımı, kalp takımının öğrenme eğrisini tamamlaması ile birlikte biyoprotez kapak başarısının ivme kazandığı görülmüştür.

TAVİ yapılan hastalar taburcu olmadan yapılan ekokardiyografik değerlendirmede PVY hastaların %6-%59’unda izlenmediği, %0-%24 orta ile ciddi PVY izlendiği raporlanmıştır (209). Çalışmamızda TAVİ sonrası kontrol ekokardiyografik ciddi paravalvüler yetmezlik (PVY) görülmemişken orta dereceli PVY hasta popülasyonunun %4,3’ünde görülmüştür. Orta dereceli PVY balonla genişleyen kapakta görülmemişken kendiliğinden genişleyen kapakların %4,9 oranında gelişmiştir. CoreValve kapak implante edilen 12 hastada (%5,7) Portico kapak implante edilen yedi hastada (%4,0) orta PVY tespit edilmiştir (p=0,452). Bu durum operatör deneyimiyle CoreValve kapakların yüksek implantasyon tekniği ve

Portico kapak iskelet hücrelerinin geniş olmasıyla kalsifiye kapağa daha rahat uyum sağlamasıyla ilişkilendirilmiştir. FRANCE 2 çalışmasında ise kendiliğinden genişleyen kapaklarda balonla genişleyen kapaklara kıyasla PVY anlamlı olarak daha fazla geliştiği görülmüştür (210). Kliniğimizde balon ve kendiliğinden kapakların karşılaştırıldığı 92 hastanın dahil edildiği çalışmada TAVİ sonrası altıncı ay ve birinci yıl orta/ciddi PVY açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (201). Alman TAVİ çalışmasında (GARY) TAVİ sonrası orta/ciddi PVY'nin hastane içi mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (211). Çalışmamızda taburculuk öncesi orta dereceli PVY olan hastaların 30 günlük, hastane içi ve birinci yıl mortalite oranlarında literatürden farklı olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır. Ancak çalışmamız kısa dönem hastane içi verileri kapsaması ve uzun dönemde kapak hemodinamiğinin değerlendirilmemesi nedeniyle uzun dönem sonlanım hakkında ilişki kurulamamıştır.

PARTNER IB çalışmasının 5 yıllık sağkalım oranları değerlendirildiğinde tıbbi tedavi ile takip kolunda %6,4 görülürken TAVİ yapılan hasta kolunda %28,2 olarak görülmüştür (212). PARTNER IA çalışmasının 5 yıllık sağkalım sonuçlarına bakıldığında TAVİ kolunda %32,2 cerrahi AVR kolunda %37,6 benzer olarak bulunmuştur (213). ADVANCE çalışmasında CoreValve kapak implante edilen hastaların 1 ve 5 yıllık takibinde sağkalım oranı sırasıyla %82,4 ve %49,3; Chakos ve ark. cerrahi riski yüksek 13.857 hastasının alındığı 31 çalışmanın incelendiği bir meta analizde 1-, 2-, 3-,5- ve 7 yıllık sağkalım oranları sırası ile %83, %75, %65, %48 ve %28 ve Deutsch ve ark. yaptığı birinci nesil CoreValve ve SAPIEN kapaklarla yaptığı çalışmada 5 ve 7 yıllık sağ kalım oranları %40,2 ve %23,2 olarak bulunmuştur (214,215). Çalışma grubumuzun 1-, 2-, 3-,5- ve 8 yıllık sağkalım oranları sırası ile %79, %71, %61, %47 ve %26 olarak bulundu. Sonuçlarımız uzun dönemde sağ kalım oranlarının literatürdeki sağkalım oranları ile kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir.

6-SONUÇ

Gelecekte biyoprotez kapak ve taşıma sistemlerindeki teknolojik ilerlemelerle birlikte yapılacak randomize kontrollü çalışmaların sonuçları doğrultusunda TAVİ'nin daha geniş hasta popülasyona hitap edeceğine inanmaktayız. Çalışmamız kliniğimizde yapılan TAVİ uygulamasının literatürle kıyaslanabilir ölçüde sağkalım oranları ve yüksek biyoprotez kapak başarısı ile gerçek yaşam verileri ile uyumlu komplikasyon ve mortalite oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Dört farklı biyoprotez kapak ile yapılan TAVİ deneyimlerimizin paylaşıldığı, tek merkezli, hastane içi ve birinci yıl mortalite öngördürücülerini içeren, sekiz yıllık sağkalım oranları ile mevcut literatür verilerine benzer sonuçların sunulduğu Türkiye'de en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalardan birisi olan çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



7- KISITLILIKLAR

Farklı operatörlerin yıllar içerisindeki deneyimleri ve yüksek vaka sayısına sahip olmamıza rağmen çalışmamızın tek merkezde yapılmasının en önemli kısıtlılık olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza alınan hastaların STS ve Logistic EuroSCORE skorları, skorlarındaki heterojenitenin ortadan kalkması için yeniden hesaplanmıştır. Geçmişe yönelik taramada kalp takım konseyindeki Logistic EuroSCORE benzer bulunurken yeniden hesaplanan STS skoru konsey puanına göre düşük çıkmıştır. Bu nedenle çalışma hastalarının kalp takımı tarafından cerrahi riski yüksek kararı verilmesine rağmen STS ortalaması orta risk grubuna karşılık gelmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların gelişen kapak teknolojisinin farklı aşamalarında dahil olmaları, eski ve yeni nesil kapakların kullanılması sonucunda TAVİ prosedürünün heterojenitesi artmıştır.

VARC-3 kriterleri yakın zamanda yayınlanması nedeniyle çalışmamızın komplikasyonlar, biyoprotez kapak başarısı, ilk 72 saatte erken mortalite gibi kavramların literatür verileri ile kıyaslanmasında VARC-2 kriterleri kullanılmıştır.

Çoğu hasta TAVİ sonrası takibini başka merkezlerde devam ettirmiştir. Bu nedenle kalp pili ihtiyacı, koroner arter obstrüksiyonu, miyokart infarktüsü gibi komplikasyonlar yalnızca TAVİ için yattıkları süre boyunca değerlendirilmiştir. Hastaların ölüm nedenlerine ulaşılamaması neticesinde kardiyovasküler nedenli ölümler saptanamamıştır.

8- KAYNAKÇA

1. Enriquez-Sarano M, Gössl M, Prendergast B, Michelena H. Valvular Heart Diseases Surveillance: A Commanding Necessity. Vol. 95, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2020. p. 2585–8.
2. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, de Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2017 Oct 1;52(4):616–64.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2003 Jul;24(13):1231–43.
4. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *New England Journal of Medicine*. 2014 Aug 21;371(8):744–56.
5. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in aortic stenosis: The skeleton key. Vol. 66, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2015. p. 561–77.
6. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and Progression of Aortic Valve Calcium in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *American Journal of Cardiology*. 2010 Mar 1;105(5):701–8.
7. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72–227.
8. Everett RJ, Clavel MA, Pibarot P, Dweck MR. Timing of intervention in aortic stenosis: A review of current and future strategies. *Heart*. 2018 Dec 1;104(24):2067–76.
9. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72–227.
10. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006–8.
11. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, Nguyen TC, Dhoble A, Tarantini G, et al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A systematic review of 5-year survival and beyond. Vol. 6, *Annals of Cardiothoracic Surgery*. AME Publishing Company; 2017. p. 432–43.
12. Scarsini R, de Maria GL, Joseph J, Fan L, Cahill TJ, Kotronias RA, et al. Impact of Complications During Transfemoral Transcatheter Aortic Valve

- Replacement: How Can They Be Avoided and Managed? Vol. 8, Journal of the American Heart Association. NLM (Medline); 2019. p. e013801.
13. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):e698–800.
 14. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. Vol. 1, *Circulation. Cardiovascular interventions*. 2008. p. 74–81.
 15. Makhdom F, Thériault-Lauzier P, Ho SY, Martucci G, Spaziano M, Pighi M, et al. Functional anatomy of left heart valves. In: Ho Y, editor. *ESC CardioMed*. Oxford University Press; 2018.
 16. Misfeld M, Sievers H-H. Heart valve macro- and microstructure. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2007 Aug 29;362(1484).
 17. Mathew Philip and BBordoni. “Embryology, Heart.” *StatPearls*.
 18. Kaan Kırallı Aort Kapak Fizyopatolojisi Seminerleri.
 19. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014 May;56(6).
 20. Baumgartner H, Walther T. Aortic stenosis. In: Baumgartner H, editor. *ESC CardioMed*. Oxford University Press; 2018.
 21. Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart*. 2012 Nov;98(Suppl 4).
 22. The Turkish registry of heart valve disease. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2013;41(1).
 23. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nature Reviews Cardiology*. 2011 Mar 25;8(3).
 24. Roberts WC, Ko JM. Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, With or Without Associated Aortic Regurgitation. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7).
 25. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH, Fedderly BJ, Freed MD, et al. Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*. 1998 Nov 3;98(18).
 26. Freeman R v., Otto CM. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24).
 27. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016 Jan 1;102(1).
 28. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiology Clinics*. 2020 Feb;38(1).
 29. Simard L, Côté N, Dagenais F, Mathieu P, Couture C, Trahan S, et al. Sex-Related Discordance Between Aortic Valve Calcification and Hemodynamic Severity of Aortic Stenosis. *Circulation Research*. 2017 Feb 17;120(4).
 30. Vassiliou VS, Perperoglou A, Raphael CE, Joshi S, Malley T, Everett R, et al. Midwall Fibrosis and 5-Year Outcome in Moderate and Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Apr;69(13).

31. Selzer A. Changing Aspects of the Natural History of Valvular Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 1987 Jul 9;317(2).
32. Ishihara K, Zile MR, Nagatsu M, Nakano K, Tomita M, Kanazawa S, et al. Coronary blood flow after the regression of pressure-overload left ventricular hypertrophy. *Circulation Research*. 1992 Dec;71(6).
33. Carabello BA. Introduction to Aortic Stenosis. *Circulation Research*. 2013 Jul 5;113(2).
34. Ito K, Yan X, Feng X, Manning WJ, Dillmann WH, Lorell BH. Transgenic Expression of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ ATPase Modifies the Transition From Hypertrophy to Early Heart Failure. *Circulation Research*. 2001 Aug 31;89(5).
35. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2004 May 18;109(19).
36. Nakatsuma K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, et al. B-type natriuretic peptide in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2018 Dec 7;
37. Loscalzo J. From Clinical Observation to Mechanism — Heyde's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012 Nov 15;367(20).
38. Pate GE, Mulligan A. An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J Heart Valve Dis* 2004 Sep;13(5):713-6.
39. Vincentelli A, Susen S, le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jul 24;349(4).
40. Larson NB, Bell EJ, Decker PA, Pike M, Wassel CL, Tsai MY, et al. ABO blood group associations with markers of endothelial dysfunction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016 Aug;251.
41. Zindovic I, Edgren G, Nozohoor S, Majeed A. ABO blood group and the risk of aortic disease: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2020 Oct 1;10(10).
42. Gill J, Endres-Brooks J, Bauer P, Marks WJ, Montgomery R. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*. 1987 Jun 1;69(6).
43. Rofe M-T, Shacham Y, Steinvi A, Barak L, Hareuveni M, Banai S, et al. Prevalence of blood type A and risk of vascular complications following transcatheter aortic valve implantation. *Netherlands Heart Journal*. 2016 May 9;24(5).
44. Bodegard J, Skretteberg PT, Gjesdal K, Pyörälä K, Kjeldsen SE, Liestøl K, et al. Low-grade systolic murmurs in healthy middle-aged individuals: innocent or clinically significant? A 35-year follow-up study of 2014 Norwegian men. *Journal of Internal Medicine*. 2012 Jun;271(6).
45. Pringle SD, Fitzsimmons S, Gudmundsdottir IJ, Esterson JB. Cardiovascular signs. In: *ESC CardioMed*. Oxford University Press; 2018.
46. Bacharova L, Estes H. Ventricular hypertrophy. In: *ESC CardioMed*. Oxford University Press; 2018.
47. Açıkgöz E, Yaman B, Açıkgöz SK, Topal S, Tavil Y, Boyacı NB. Fragmented QRS Can Predict Severity of Aortic Stenosis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2015 Jan;20(1).

48. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Heg D, Pilgrim T, Khattab AA, et al. Atrial Fibrillation and Aortic Stenosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2013 Feb;6(1).
49. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2017 Mar 1;18(3):254–75.
50. (Endocardiography) Catherine M. Otto - *Textbook of Clinical Echocardiography*-Saunders (2013).
51. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Vol. 10, *European Journal of Echocardiography*. 2009. p. 1–25.
52. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis With Normal and Depressed Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Nov;60(19).
53. Hahn RT, Nicoara A, Kapadia S, Svensson L, Martin R. Echocardiographic Imaging for Transcatheter Aortic Valve Replacement. Vol. 31, *Journal of the American Society of Echocardiography*. Mosby Inc.; 2018. p. 405–33.
54. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017 Apr;30(4).
55. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2017 Mar 1;18(3):254–75.
56. Pawade T, Clavel M-A, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018 Mar;11(3).
57. Latsios G, Spyridopoulos TN, Toutouzas K, Synetos A, Trantalís G, Stathogiannis K, et al. Multi-slice CT (MSCT) imaging in pretrans-catheter aortic valve implantation (TAVI) screening. How to perform and how to interpret. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2018 Jan;59(1).
58. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoun JH, Desai MY, Kaul S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Mar 14;69(10):1313–46.
59. John D, Buellesfeld L, Yuecel S, Mueller R, Latsios G, Beucher H, et al. Correlation of Device Landing Zone Calcification and Acute Procedural Success in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantations With the Self-Expanding CoreValve Prosthesis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010 Feb;3(2).

60. Barbanti M, Yang T-H, Rodès Cabau J, Tamburino C, Wood DA, Jilaihawi H, et al. Anatomical and Procedural Features Associated With Aortic Root Rupture During Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2013 Jul 16;128(3).
61. Jilaihawi H. Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016 Apr;9(7).
62. Myerson S. Valvular heart disease. In: Pennell D, editor. *ESC CardioMed*. Oxford University Press; 2018.
63. <https://www.cathlabdigest.com/content/aortic-valve-areas-gorlin-or-hakki>.
64. Dhoble A, Sarano ME, Kopecky SL, Thomas RJ, Hayes CL, Allison TG. Safety of Symptom-limited Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Aortic Stenosis. *The American Journal of Medicine*. 2012 Jul;125(7).
65. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2008 Sep 25;359(13).
66. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016 Jul 14;37(27).
67. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2005 Jun 9;352(23).
68. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2008 Sep 25;359(13).
69. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of Lipid Lowering With Rosuvastatin on Progression of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2).
70. Akin I, Nienaber CA. Is there evidence for statins in the treatment of aortic valve stenosis? *World Journal of Cardiology*. 2017;9(8).
71. Zheng KH, Dweck MR. Quest for pharmacotherapy in aortic valve stenosis: the lipid hypothesis. *Heart*. 2020 Sep;106(18).
72. Doris MK, Everett RJ, Shun-Shin M, Clavel M-A, Dweck MR. The Role of Imaging in Measuring Disease Progression and Assessing Novel Therapies in Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019 Jan;12(1).
73. Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, Sudano I, Mahfoud F, Parati G, et al. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020 Apr 30;
74. Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: symptomatic cardiac obstruction–pilot study of enalapril in aortic stenosis (SCOPE-AS). *American Heart Journal*. 2004 Apr;147(4).
75. Dalsgaard M, Iversen K, Kjaergaard J, Grande P, Goetze JP, Clemmensen P, et al. Short-term hemodynamic effect of angiotensin-converting enzyme

- inhibition in patients with severe aortic stenosis. *American Heart Journal*. 2014 Feb;167(2).
76. Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015 Aug;16(8).
 77. Koos R, Krueger T, Westenfeld R, Köhl HP, Brandenburg V, Mahnken AH, et al. Relation of circulating matrix Gla-protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009 Nov 23;101(04).
 78. LERNER RG, ARONOW WS, SEKHRI A, PALANISWAMY C, AHN C, SINGH T, et al. Warfarin use and the risk of valvular calcification. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009 Dec;7(12).
 79. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014 Sep 1;46(3).
 80. Collart F, Feier H, Kerbaul F, Mouly-Bandini A, Riberi A, Mesana TG, et al. Valvular surgery in octogenarians: operative risks factors, evaluation of Euroscore and long term results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005 Feb;27(2).
 81. Hemmann K, Sirotina M, de Rosa S, Ehrlich JR, Fox H, Weber J, et al. 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*. 2013 Aug;17(2).
 82. Alpaslan E, Dursun H, Tanriverdi Z, Colluoglu T, Kaya D. New risk factors in determining long-term mortality in patients undergoing TAVI: can the conventional risk scores be used as a long-term mortality predictor? *Kardiologia Polska*. 2020 Mar 25;78(3).
 83. Roques F. The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal*. 2003 May;24(9).
 84. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Noiseux N, Perrault LP, et al. Addition of Frailty and Disability to Cardiac Surgery Risk Scores Identifies Elderly Patients at High Risk of Mortality or Major Morbidity. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012 Mar;5(2).
 85. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary Real-World Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in 141,905 Low-Risk, Intermediate-Risk, and High-Risk Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015 Jan;99(1).
 86. Puri R, Iung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal*. 2016 Jul 21;37(28).
 87. Stoica SC. Octogenarians undergoing cardiac surgery outlive their peers: a case for early referral. *Heart*. 2005 Dec 9;92(4).
 88. Feldman T, Glagov S, Carroll JD. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: Bone formation in aortic valve leaflets. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1993 May;29(1).

89. Cribier A. The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Global Cardiology Science and Practice*. 2017 Mar 9;2016(4).
90. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *European Heart Journal*. 2011 Jan 2;32(2).
91. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *European Heart Journal*. 2011 Jan 2;32(2).
92. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2010 Oct 21;363(17).
93. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, et al. Multicenter Evaluation of a Next-Generation Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Dec;64(21).
94. Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, Makkar RR, Szeto WY, Anwaruddin S, et al. One-Year Clinical Outcomes With SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk and Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016 Jul 12;134(2).
95. Li X, Kong M, Jiang D, Dong A. Comparison 30-day clinical complications between transfemoral versus transapical aortic valve replacement for aortic stenosis: a meta-analysis review. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013 Dec 3;8(1).
96. Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014 Nov 1;46(5).
97. Biasco L, Ferrari E, Pedrazzini G, Faletra F, Moccetti T, Petracca F, et al. Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018 Jul 17;5.
98. di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, Goicolea J, Ussia GP, Kala P, et al. The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention*. 2013 Apr;8(12).
99. Schofer N, Deuschl F, Conradi L, Lubos E, Schirmer J, Reichenspurner H, et al. Preferential short cut or alternative route: The transaxillary access for transcatheter aortic valve implantation. Vol. 7, *Journal of Thoracic Disease*. Pioneer Bioscience Publishing; 2015. p. 1543–7.
100. Claessen BE, Tang GHL, Kini AS, Sharma SK. Considerations for Optimal Device Selection in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiology*. 2020 Sep 9;
101. Wijeyesundera HC, Qiu F, Koh M, Prasad TJ, Cantor WJ, Cheema A, et al. Comparison of Outcomes of Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Transcatheter Heart Valves for Severe Aortic Stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2017 Apr;119(7).

102. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of Balloon-Expandable vs Self-expandable Valves in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15).
103. 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. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15).
104. Yakubov SJ, Adams DH, Watson DR, Reardon MJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. 2-Year Outcomes After Iliofemoral Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis Deemed Extreme Risk for Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Sep;66(12).
105. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Jul;66(2).
106. Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, Gasparetto V, Leoni L, Razzolini R, et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Conduction Disorders After Transcatheter Self-Expandable Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2011 Mar;107(5).
107. Mahtta D, Elgendy IY, Bavry AA. From CoreValve to Evolut PRO: Reviewing the Journey of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves. *Cardiology and Therapy*. 2017 Dec 27;6(2).
108. Mahtta D, Elgendy IY, Bavry AA. From CoreValve to Evolut PRO: Reviewing the Journey of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves. *Cardiology and Therapy*. 2017 Dec 27;6(2).
109. Wiegerinck EMA, van Kesteren F, van Mourik MS, Vis MM, Baan Jr J. An up-to-date overview of the most recent transcatheter implantable aortic valve prostheses. *Expert Review of Medical Devices*. 2016 Jan 2;13(1).
110. Giannini C, de Carlo M, Tamburino C, Ettori F, Latib AM, Bedogni F, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the new repositionable self-expandable Evolut R versus CoreValve system: A case-matched comparison. *International Journal of Cardiology*. 2017 Sep;243.
111. Hellhammer K, Piayda K, Afzal S, Kleinebrecht L, Makosch M, Hennig I, et al. The Latest Evolution of the Medtronic CoreValve System in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018 Nov;11(22).
112. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019 May 2;380(18).
113. <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/medtronic-corevalve-evolut-r-system-and-medtronic-corevalve-evolut-pro-system-p130021s058>.
114. Urena M, Doyle D, Rodés-Cabau J, Dumont E. Initial experience of transcatheter aortic valve replacement with the St Jude Medical Portico valve inserted through the transapical approach. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013 Oct;146(4).

115. Willson AB, Rodès-Cabau J, Wood DA, Leipsic J, Cheung A, Toggweiler S, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement With the St. Jude Medical Portico Valve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Aug;60(7).
116. Maisano F, Worthley S, Rodés-Cabau J, Linke AH-P, Fichtlscherer S, Schäfer U, et al. Early commercial experience from transcatheter aortic valve implantation using the Portico™ bioprosthetic valve: 30-day outcomes in the multicentre PORTICO-1 study. *EuroIntervention*. 2018 Oct;14(8).
117. Makkar RR, Cheng W, Waksman R, Satler LF, Chakravarty T, Groh M, et al. Self-expanding intra-annular versus commercially available transcatheter heart valves in high and extreme risk patients with severe aortic stenosis (PORTICO IDE): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2020 Sep;396(10252).
118. Kempfert J, Holzhey D, Hofmann S, Girdauskas E, Treede H, Schröfel H, et al. First registry results from the newly approved ACURATE TA™ TAVI system. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015 Jul;48(1).
119. Lanz J, Kim W-K, Walther T, Burgdorf C, Möllmann H, Linke A, et al. Safety and efficacy of a self-expanding versus a balloon-expandable bioprosthesis for transcatheter aortic valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2019 Nov;394(10209).
120. Tamburino C, Bleiziffer S, Thiele H, Scholtz S, Hildick-Smith D, Cunningham M, et al. Comparison of Self-Expanding Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25).
121. Nijenhuis VJ, Swaans MJ, Michiels V, de Kroon T, Heijmen RH, ten Berg JM. “First experience with JenaValve™: a single-centre cohort.” *Netherlands Heart Journal*. 2015 Jan 18;23(1).
122. Seiffert M, Bader R, Kappert U, Rastan A, Krapf S, Bleiziffer S, et al. Initial German Experience With Transapical Implantation of a Second-Generation Transcatheter Heart Valve for the Treatment of Aortic Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014 Oct;7(10).
123. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jun 9;364(23).
124. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jun;385(9986).
125. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2012 May 3;366(18).
126. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jun;385(9986).

127. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr 28;374(17).
128. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019 May 2;380(18).
129. <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/edwards-sapien-3-and-sapien-3-ultra-transcatheter-heart-valve-system-p140031s112>.
130. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Mar;77(9).
131. Meredith I, Hood K, Haratani N, Allocco D, Dawkins K. Boston Scientific Lotus valve. *EuroIntervention*. 2012 Sep;8(Q).
132. Feldman TE, Reardon MJ, Rajagopal V, Makkar RR, Bajwa TK, Kleiman NS, et al. Effect of Mechanically Expanded vs Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement on Mortality and Major Adverse Clinical Events in High-Risk Patients With Aortic Stenosis. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1).
133. Schofer J, Colombo A, Klugmann S, Fajadet J, DeMarco F, Tchétché D, et al. Prospective Multicenter Evaluation of the Direct Flow Medical Transcatheter Aortic Valve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Mar;63(8).
134. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012 Nov 1;42(5).
135. Génereux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *European Heart Journal*. 2021 May 14;42(19).
136. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2019 Oct 7;40(38).
137. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019 Jan 14;40(3).
138. Génereux P, Head SJ, van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Valve Academic Research Consortium Definitions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jun;59(25).
139. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2012 Nov;6(6).

140. Dvir D, Leipsic J, Blanke P, Ribeiro HB, Kornowski R, Pichard A, et al. Coronary Obstruction in Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015 Jan;8(1).
141. Palmerini T, Chakravarty T, Saia F, Bruno AG, Bacchi-Reggiani M-L, Marrozzini C, et al. Coronary Protection to Prevent Coronary Obstruction During TAVR. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020 Mar;13(6).
142. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: Occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012 Apr;143(4).
143. Mehran R, Rao S v., Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23).
144. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL, Temple RJ. Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23).
145. Ranasinghe M, Peter K, McFadyen J. Thromboembolic and Bleeding Complications in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights on Mechanisms, Prophylaxis and Therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Feb 25;8(2).
146. Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 6;376(14):1321–31.
147. Wang J, Yu W, Jin Q, Li Y, Liu N, Hou X, et al. Risk Factors for Post-TAVI Bleeding According to the VARC-2 Bleeding Definition and Effect of the Bleeding on Short-Term Mortality: A Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017 Apr;33(4).
148. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019 May 2;380(18):1695–705.
149. van Kesteren F, van Mourik MS, Vendrik J, Wiegerinck EMA, Henriques JPS, Koch KT, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Vascular Complications After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation With the SAPIEN 3 Prosthesis. *The American Journal of Cardiology*. 2018 May;121(10).
150. Mangla A, Gupta S. Vascular complications post-transcatheter aortic valve procedures. *Indian Heart Journal*. 2016 Sep;68(5).
151. Génèreux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, et al. Vascular Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Sep;60(12).
152. Dahdouh Z, Roule V, Grollier G. Life-threatening iliac artery rupture during transcatheter aortic valve implantation (TAVI): diagnosis and management. *Heart*. 2013 Aug 15;99(16).
153. Dahdouh Z, Roule V, Lognoné T, Sabatier R, Grollier G. Aortic Arch Rupture. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013 Apr;6(4).

154. Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) CoreValve ReValving System: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention*. 2008 Aug;4(2).
155. Kliuk-Ben Bassat O, Finkelstein A, Bazan S, Halkin A, Herz I, Salzer Gotler D, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation and mortality risk—long-term follow-up. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020 Mar 1;35(3).
156. Haase-Fielitz A, Altendeitering F, Iwers R, Sliziuk V, Barabasch S, Bannehr M, et al. Acute kidney injury may impede results after transcatheter aortic valve implantation. *Clinical Kidney Journal*. 2021 Feb 3;14(1).
157. Siontis GCM, Praz F, Lanz J, Vollenbroich R, Roten L, Stortecky S, et al. New-onset arrhythmias following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018 Jul;104(14).
158. Toggweiler S, Stortecky S, Holy E, Zuk K, Cuculi F, Nietlispach F, et al. The Electrocardiogram After Transcatheter Aortic Valve Replacement Determines the Risk for Post-Procedural High-Degree AV Block and the Need for Telemetry Monitoring. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016 Jun;9(12).
159. Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, et al. Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2017 Sep 12;136(11).
160. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Bouleti C, Tamburino C, et al. Late Cardiac Death in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Feb;65(5).
161. Suh WM, Witzke CF, Palacios IF. Suicide left ventricle following transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010 Apr 29;76(4).
162. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Apr;61(15).
163. van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Iung B, Dallongeville J, et al. Postprocedural Aortic Regurgitation in Balloon-Expandable and Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Procedures. *Circulation*. 2014 Apr;129(13).
164. van Belle E, Vincent F, Labreuche J, Auffret V, Debry N, Lefèvre T, et al. Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2020 Jan 28;141(4).
165. Ruparel N. Oral anticoagulant therapy for early post-TAVI thrombosis. *Interventional Cardiology Review*. 2017;13(01).
166. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, de Backer O, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 19;373(21).
167. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, de Backer O, Berman D, Kofoed KF, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter

- bioprosthetic aortic valves: an observational study. *The Lancet*. 2017 Jun;389(10087).
168. Ruile P, Jander N, Blanke P, Schoechlin S, Reinöhl J, Gick M, et al. Course of early subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation with or without oral anticoagulation. *Clinical Research in Cardiology*. 2017 Feb 16;106(2).
 169. Liang H, He Q, Zhang Q, Liu X, Cui K, Chen G, et al. Efficacy and safety outcomes in novel oral anticoagulants versus vitamin-K antagonist on post-TAVI patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020 Dec 26;20(1).
 170. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation*. 2019 Jun 11;139(24).
 171. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema AN, et al. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation*. 2015 May 5;131(18).
 172. Regueiro A, Linke A, Latib A, Ihlemann N, Urena M, Walther T, et al. Infective Endocarditis Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019 Nov;12(11).
 173. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, et al. Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4).
 174. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017 Sep 1;52(3).
 175. Sianos G MMKAMMCADK van den BMVDNRMMFSP. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;
 176. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2020-37227>.
 177. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1—Background, Design Considerations, and Model Development. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018 May;105(5).
 178. Kumar A, Sato K, Narayanswami J, Banerjee K, Andress K, Lokhande C, et al. Current Society of Thoracic Surgeons Model Reclassifies Mortality Risk in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2018 Sep;11(9).
 179. AJCD1108002 [Internet]. Available from: www.AJCD.us
 180. Passeri JJ, Elmariah S, Xu K, Inglessis I, Baker JN, Alu M, et al. Transcatheter aortic valve replacement and standard therapy in inoperable patients with aortic stenosis and low EF. *Heart*. 2015 Mar 15;101(6).

181. Dauerman HL, Reardon MJ, Popma JJ, Little SH, Cavalcante JL, Adams DH, et al. Early Recovery of Left Ventricular Systolic Function After CoreValve Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016 Jun;9(6).
182. Khalil C, Pham M, Sawant AC, Sinibaldi E, Bhardwaj A, Ramanan T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts heart failure readmissions and outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Indian Heart Journal*. 2018 Dec;70.
183. Condado JF, Junpaparp P, Binongo JN, Lasanajak Y, Witzke-Sanz CF, Devireddy C, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) can risk stratify patients in transcatheter aortic-valve replacement (TAVR). *International Journal of Cardiology*. 2016 Nov;223.
184. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Aug;70(6).
185. Hebeler KR, Baumgarten H, Squiers JJ, Wooley J, Pollock BD, Mahoney C, et al. Albumin Is Predictive of 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018 Nov;106(5).
186. Grossman Y, Barbash IM, Fefer P, Goldenberg I, Berkovitch A, Regev E, et al. Addition of albumin to Traditional Risk Score Improved Prediction of Mortality in Individuals Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017 Nov;65(11).
187. Alpaslan E, Dursun H, Tanriverdi Z, Colluoglu T, Kaya D. New risk factors in determining long-term mortality in patients undergoing TAVI: can the conventional risk scores be used as a long-term mortality predictor? *Kardiologia Polska*. 2020 Mar 25;78(3).
188. Hebeler KR, Baumgarten H, Squiers JJ, Wooley J, Pollock BD, Mahoney C, et al. Albumin Is Predictive of 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018 Nov;106(5).
189. Liu G, Hu X, Long M, Du Z-M, Li Y, Hu C-H. Meta-Analysis of the Impact of Pre-Procedural Serum Albumin on Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *International Heart Journal*. 2020 Jan 31;61(1).
190. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Nov;76(21).
191. Ullah W, Zahid S, Hamzeh I, Birnbaum Y, Virani SS, Alam M. Trends and Predictors of Transcatheter Aortic Valve Implantation Related In-Hospital Mortality (From the National Inpatient Sample Database). *The American Journal of Cardiology*. 2021 Mar;143.
192. Aksu Erdost H. Experiences of Transcatheter Aortic Valve Implantation with Severe Aortic Stenosis. *Haydarpasa Numune Training and Research Hospital Medical Journal*. 2018;
193. Yamamoto M, Meguro K, Mouillet G, Bergoend E, Monin J-L, Lim P, et al. Effect of Local Anesthetic Management With Conscious Sedation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2013 Jan;111(1).

194. Thiele H, Kurz T, Feistritz H-J, Stachel G, Hartung P, Lurz P, et al. General Versus Local Anesthesia With Conscious Sedation in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation*. 2020 Oct 13;142(15).
195. Martin GP, Sperrin M, Bagur R, de Belder MA, Buchan I, Gunning M, et al. Pre-Implantation Balloon Aortic Valvuloplasty and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Propensity Score Analysis of the UK Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2017 Feb 2;6(2).
196. Tzikas A, Amrane H, Bedogni F, Brambilla N, Kefer J, Manoharan G, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement Using the Portico System: 10 Things to Remember. *Journal of Interventional Cardiology*. 2016 Oct;29(5).
197. Hahn RT, Pibarot P, Webb J, Rodes-Cabau J, Herrmann HC, Williams M, et al. Outcomes With Post-Dilation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014 Jul;7(7).
198. Nombela-Franco L, Rodés-Cabau J, DeLarochellière R, Larose E, Doyle D, Villeneuve J, et al. Predictive Factors, Efficacy, and Safety of Balloon Post-Dilation After Transcatheter Aortic Valve Implantation With a Balloon-Expandable Valve. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012 May;5(5).
199. Möllmann H, Linke A, Holzhey DM, Walther T, Manoharan G, Schäfer U, et al. Implantation and 30-Day Follow-Up on All 4 Valve Sizes Within the Portico Transcatheter Aortic Bioprosthetic Family. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017 Aug;10(15).
200. Abdelghani M, Mankerious N, Allali A, Landt M, Kaur J, Sulimov DS, et al. Bioprosthetic Valve Performance After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Valves in Large Versus Small Aortic Valve Annuli. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018 Dec;11(24).
201. Kaya D, Tanriverdi Z, Dursun H, Colluoglu T. Echocardiographic outcomes of self-expandable CoreValve versus balloon-expandable Edwards SAPIEN XT valves: the comparison of two bioprosthesis implanted in a single centre. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2016 Sep 9;32(9).
202. Kilic T. High implantation technique during CoreValve replacement in a high-risk aortic stenosis patient with a sigmoid left ventricular hypertrophy and a large aortic annulus. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2015;43(3).
203. Brennan P. 56 Predictors and impact of pacemaker implantation following TAVI; the northern irish dataset. In: Brian Maurer Young Investigator Award. BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society; 2019.
204. Bruno F, D'Ascenzo F, Vaira MP, Elia E, Omedè P, Kodali S, et al. Predictors of pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation according to kind of prosthesis and risk profile: a systematic review and contemporary meta-analysis. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2021 Mar 15;7(2).
205. Werner N, Zeymer U, Schneider S, Bauer T, Gerckens U, Linke A, et al. Incidence and Clinical Impact of Stroke Complicating Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the German TAVIRegistry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016 Oct;88(4).

206. Toutouzas K, Benetos G, Voudris V, Drakopoulou M, Stathogiannis K, Latsios G, et al. Pre-Dilatation Versus No Pre-Dilatation for Implantation of a Self-Expanding Valve in All Comers Undergoing TAVR. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019 Apr;12(8).
207. Subban V, Murdoch D, Savage ML, Crowhurst J, Saireddy R, Poon KK, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve implantation in high surgical risk and inoperable patients with aortic stenosis: a single Australian Centre experience. *Internal Medicine Journal*. 2016 Jan;46(1).
208. Hamm K, Reents W, Zacher M, Halbfass P, Kerber S, Diegeler A, et al. Omission of predilation in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation: retrospective analysis in a large-volume centre. *EuroIntervention*. 2017 Jun;13(2).
209. Génèreux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, et al. Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Mar;61(11).
210. van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Iung B, Dallongeville J, et al. Postprocedural Aortic Regurgitation in Balloon-Expandable and Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Procedures. *Circulation*. 2014 Apr;129(13).
211. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart*. 2011 Jun 1;97(11).
212. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jun;385(9986).
213. Santarpino G, Pfeiffer S, J Essl J, Dell'Aquila A, Vogt F, von Wardenburg C, et al. Clinical Outcome and Cost Analysis of Sutureless Versus Transcatheter Aortic Valve Implantation With Propensity Score Matching Analysis. *The American Journal of Cardiology*. 2015 Dec;116(11).
214. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, Nguyen TC, Dhoble A, Tarantini G, et al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017 Sep;6(5).
215. Deutsch M-A, Erlebach M, Burri M, Hapfelmeier A, Witt OG, Ziegelmueller JA, et al. Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention*. 2018 May;14(1).