



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**ORTA-CİDDİ MİTRAL KAPAK YETERSİZLİĞİ OLAN
HASTALARDA BALON İLE GENİŞLETİLEN KAPAK İLE
KENDİLİĞİNDEN GENİŞLEYEBİLEN KAPAĞIN TRANSKATETER
AORT KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ) YAPILAN HASTALARDA
SONLANIM NOKTALARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Lokman Argun

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR 2024



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**ORTA-CİDDİ MİTRAL KAPAK YETERSİZLİĞİ OLAN
HASTALARDA BALON İLE GENİŞLETİLEN KAPAK İLE
KENDİLİĞİNDEN GENİŞLEYEBİLEN KAPAĞIN TRANSKATETER
AORT KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ) YAPILAN HASTALARDA
SONLANIM NOKTALARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Lokman ARGUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nihat POLAT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR 2024

BEYAN

Bu dönem projesinin kendi çalışmam olduğunu, dönem projesinin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu dönem projesindeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu dönem projesi çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu dönem projesinin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve dönem projesini Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

06/09/2024

Dr. Lokman ARGUN

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emekleri olan bizler için bir baba figüründe olan, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nizamettin Toprak'a,

Tezimin hazırlanmasındaki her aşamada yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nihat Polat'a,

Hastanemizde öğretim üyesi olarak çalışan ve asistanlık sürecinde bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Faruk Ertaş'a, Prof. Dr. Hakkı Şimşek'e, Prof. Dr. Halit Acet'e, Prof. Dr. Muhammed Oylumlu'ya, Prof. Dr. Mustafa Oylumlu'ya, Prof. Dr. M. Ata Akıl'a, Prof. Dr. M. Zihni Bilik'e, Doç. Dr. Mehmet ÖZBEK'e

Asistanlığım boyunca iyi niyetle ve uyum içinde çalışarak her türlü zorluğun üstesinden geldiğimiz, başta kıdemlim Dr. Baran Arık'a ve Dr. Kamran ıldırım olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Yoğun çalışma hayatında birlikte çalıştığım ve değer verdiğim tüm hemşire, personel ve teknisyen arkadaşlarıma,

Tüm bu zorlu süreç boyunca benden desteğini hiç esirgemeyen varlığı ile huzur bulduğum sevgili eşim Fadime Dalbaş ARGUN'a,

Bugünlere gelmemde vesile olan annem, babam ve kardeşlerime ,

Doğduğundan bu yana hayatımın her anını cennete çeviren, yaşadığım tüm zorluklarda varlığına şükredip yoluma bakmamı sağlayan, biricik kızım Azra ARGUN'a teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iv
ÖNSÖZ.....	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Aort Kapak Anatomisi	4
2.2. Aort Darlığı	5
2.2.1.Aort Darlığı Epidemiyolojisi.....	5
2.2.2.Aort Darlığı (AD) Etiyolojisi	6
2.2.3.Aort Darlığında Fizyopatoloji	7
2.2.5.Aort Darlığında Semptom ve Bulguları	12
2.2.6.Aort Darlığında Fizik Muayene	13
2.2.7.Aort Darlığı Tanısı	14
2.2.7.1.Ekokardiyografi.....	14
2.2.8.Aort Darlığında Tedavi	16
2.3.MİTRAL YETMEZLİĞİ	27
2.3.1.Etyolojisi	27
2.3.2.Mitral Yetmezliğinde Ekokardiyografi	28
2.3.3.Aort Darlığında Mitral Yetmezliği.....	29
2.3.4.Aort Darlığı ve Mitral Yetmezliği Olan Hastaya Yaklaşım.....	30

3.GEREÇVE YÖNTEM	31
3.1HastaSeçimi.....	31
3.2.EkokardiyografikDeğerlendirme.....	31
3.3İstatistikselAnaliz	32
4. BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇLAR	50
7.KAYNAKLAR.....	51
8. ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.
9. EKLER	Error! Bookmark not defined.
9.1.Etik Kurul Onayı	Error! Bookmark not defined.
9.2. Benzerlik Oranı	Error! Bookmark not defined.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Aort Darlığı şiddetine göre sınıflandırması	12
Tablo 2. Bilgisayarlı Tomografide Aort kapak kalsifikasyon değerlendirilmesi (45)	16
Tablo 3 .Hastane içi ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4. Hastane içi ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	35
Tablo 5. 3 yıllık takipte ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının demografik verilerinin karşılaştırılması	36
Tablo 6. 3 yıllık takipte ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 7. 3 yıllık takipte ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması	38
Tablo 8. Kapak türüne göre TAVİ işlemi sonrası hastane içi izlemde gelişen komplikasyonların karşılaştırılması.....	39
Tablo 9. Kapak türüne göre hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması	40
Tablo 10. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde mortalitenin öngördürücüleri.....	42
Tablo 11. Kapak türüne göre hastaların mitral kapak yetersizliği düzeyinin değişimlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 12. Mitral kapak yetersizliği düzeyinin değişimlerinin 3 yıllık takipteki ölüm açısından karşılaştırılması.....	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Aort Kökü Görünümü(4)	4
Şekil 2. Açılmış Aort Kökünde Görünüm(5)	5
Şekil 3. Aort kapağın A: normal ve B-C: patolojik daralmış görüntüsü (Resimler Elsevier'in resmi sitesinden alınmıştır)	7
Şekil 4. Aort darlığının fizyopatolojisi	8
Şekil 5. Aort darlığında sol ventrikülün yeniden şekillenmesi ve fonksiyon bozukluğu	9
Şekil 6. Aort darlığının kardiyak hasar derecesine göre sınıflandırması	12
Şekil 7. Devamlılık denklemi(Feigenbaum ekokardiyografi 7.baskısı).....	15
Şekil 8. TAVİ 'de kullanılan biyoprotez kapaklar(A) Edwards- SAPIEN Transkateter kalp kapağı (B) Edwards-SAPIEN XT Transkateter kalp kapağı (C) Medtronic CoreValve TM kalp kapağı -Genereux'dan(56) alınmıştır.	19
Şekil 9. TAVİ kontrendikasyonları	21
Şekil 10. AD Yönetimi(2020 ACC/AHA Kapak hastalıkları Kılavuzu).....	24
Şekil 11. AD hastalarında SAVR,TAVR ve palyatif tedavi kararı(2020 ACC/AHA Kapak Hastalıkları Klavuzu)	25
Şekil 12. Şekil 11'in devamı	26
Şekil 13. Mitral kapak anatomisi (65).	27
Şekil 14. TAVİ Hastalarının Çalışmaya Dahil Edilmesi ile ilgili Akım Şeması	33
Şekil 15. TAVİ işlemi yapılan ve orta-ciddi mitral yetersizliği olan hastalarda işlemle ilişkili gelişen komplikasyonların dağılımı	39
Şekil 16. Kapak türüne göre 3 yıllık takip mortalite gelişimi açısından Kaplan-Meier Survival Eğrisi	41
Şekil 17. Mitral Kapak yetersizliği düzeyinin işlem sonrasında değişimine göre 3 yıllık takipte mortalite gelişimi açısından Kaplan-Meier Survival Eğrisi	44

KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

AD: Aort Darlığı

AF: Atrial Fibrilasyon

AKA: Aort Kapak Alanı

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

AV: Atriyoventriküler

AVR: Aort Kapak Replasmanı

AY: Aort Yetmezliği

BEV: Balon Expandable Kapak

BUN: Kan Üre Azotu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CABG: Koroner Arter Baypas Greftleme

CRT: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

DM: Diyabetes Mellitus

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EROA: Efektif Regürjitan Orifis Alanı

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GNRI: Global Nutrisyonel Risk İndeksi

HBG: Hemoglobin

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

IQR: İnterkuartil Aralık

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LA: Sol Atriyum

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LV: Sol Ventrikül

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

LVEFT: Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı

LKK: Sol Koroner Küspis

MCV: Medtronic CoreValve

MY: Mitral Yetmezliği

NKK: Nonkoroner Küspis

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

O2: Oksijen

PISA: Proximal Isovelocity Surface Area

PCI: Perkütan Koroner Girişim

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PLT: Platelet

PND: Paroksizmal Noktürnal Dispne

RBC: Eritrosit Sayısı

RKK: Sağ Koroner Küspis

RV: Sağ Ventrikül

SA: Sol Atriyum

SEV: Self Expandable Kapak

SAVR: Cerrahi Ortik Kapak Replasmanı

SVO: Serebrovasküler Olay

SV: Sol Ventrikül

SVÇY: Sol Ventrikül Çıkım Yolu

SoVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

STS: Society Thoracic Surgeons

TAVİ: Transkateter Aortik Valv İmplantasyonu

TAVR: Transkateter Aortik Kapak Replasmanı

TY: Triküspit Yetmezliği

VC: Vena Kontrakta

VKA: Vitamin K Antagonisti

VTI: Hız Zaman İntegrali

WBC: Beyaz Küre



ÖZET

Amaç: Aort Darlığı (AD) tüm dünyada kapak replasmanının en çok yapıldığı kapak hastalığıdır. Endikasyon dahilinde TAVI yapılan hastaların yaklaşık olarak %20-60'ına orta veya ciddi mitral yetersizliği (MY) eşlik etmektedir. Çalışmamızdaki amaç hem TAVI yapılan hastaların preop risk faktörlerine göre sağ kalım ve sonlanım noktalarını değerlendirmek hem de kullanılan kapak türünün mitral yetmezliğe etkisini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamıza; hastanemizde 2013-2021 tarihleri arasında TAVİ işlemi uygulanmış, orta veya ciddi mitral kapak yetersizliği olan ve katılma kriterlerini karşılayan 179 adet hasta dahil edildi. Hastaların; işlem notları, ölüm bildirimleri, demografik verileri, komorbiditeleri, işlem öncesi transtorasik ekokardiyografi (TTE) parametreleri incelendi.

Bulgular: Orta-ciddi mitral kapak yetersizliği olan 179 hastadan oluşan grubumuzda 10(%5,5) hastane içi ölümü gözlemlendi. Başvuru kliniği olarak pulmoner ödem ile başvuran hastalara hastane içi mortalite grubunda anlamlı olarak daha sık rastlandığı gözlemlendi ($p=0.001$). 3 yıllık takipte tüm sebepli ölüm gerçekleşen hastalarda ortalama yaşın anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). SVO öyküsü olan hastalara mortalite grubunda daha sık rastlandığı gözlemlendi ($p=0.032$). Mortalite grubunda anlamlı olarak daha sık self expandable kapak kullanımı gözlemlendi ($p=0.047$). İşlem öncesi orta-ileri MY olan hastalardan balon expandable kullanılanlarda, self expandable kullananlara göre daha çok iyileşme saptandı ($p=0.046$). Hastalar kapak yetersizliği düzeyi değişimine göre 3 yıllık mortalite açısından kıyaslandığında; MY artan grupta anlamlı olarak daha fazla sayıda ölüm gözlemlenmiştir ($p=0.002$).

Sonuç: TAVİ yapılan AD hastalarına sıklıkla orta-ciddi MY eşlik etmektedir. TAVİ sonrası orta-ciddi MY oranında anlamlı azalma olmakla birlikte MY etyolojisi bu açıdan önem arz etmektedir. MY'deki azalma uzun dönem mortalite ve hastaneye yatışları azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: TAVI, balon expandable, self expandable, mitral yetmezliği.

ABSTRACT

Aim: Aortic Stenosis (AS) is the most common valvular disease for which valve replacement is performed worldwide. Approximately 20-60% of patients undergoing TAVI within the indication have moderate or severe mitral regurgitation (MR). The aim of our study was to evaluate the survival and endpoints of patients undergoing TAVI according to preoperative risk factors and to compare the effect of the type of valve used on mitral regurgitation.

Method: In our study, 179 patients with moderate or severe mitral valve regurgitation who had undergone TAVI between 2013 and 2021 in our hospital and who met the inclusion criteria were included. Procedure notes, death notifications, demographic data, comorbidities, and pre-procedural transthoracic echocardiography (TTE) parameters were analysed.

Results: In our group of 179 patients with moderate to severe mitral valve regurgitation, 10 (5.5%) in-hospital deaths were observed. Patients presenting with pulmonary oedema as the presenting clinic were significantly more common in the in-hospital mortality group ($p=0.001$). In the 3-year follow-up, the mean age was significantly higher in patients with all-cause mortality ($p<0.001$). Patients with a history of stroke were observed more frequently in the mortality group ($p=0.032$). Self-expandable valve use was significantly more common in the mortality group ($p=0.047$). Among the patients with pre-procedure intermediate-advanced MR, those who used balloon expandable had more improvement than those who used self-expandable ($p=0.046$). When patients were compared in terms of 3-year mortality according to the change in valve regurgitation level, a significantly higher number of deaths were observed in the group with increasing LV ($p=0.002$).

Conclusion: AS patients undergoing TAVI are frequently accompanied by moderate-severe MR. Although there is a significant decrease in the rate of moderate-severe MR after TAVI, the etiology of MR is important in this respect. Reduction in MR reduces long-term mortality and hospitalisations.

Keywords: TAVI, balloon-expandable, self-expandable, mitral regurgitation.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

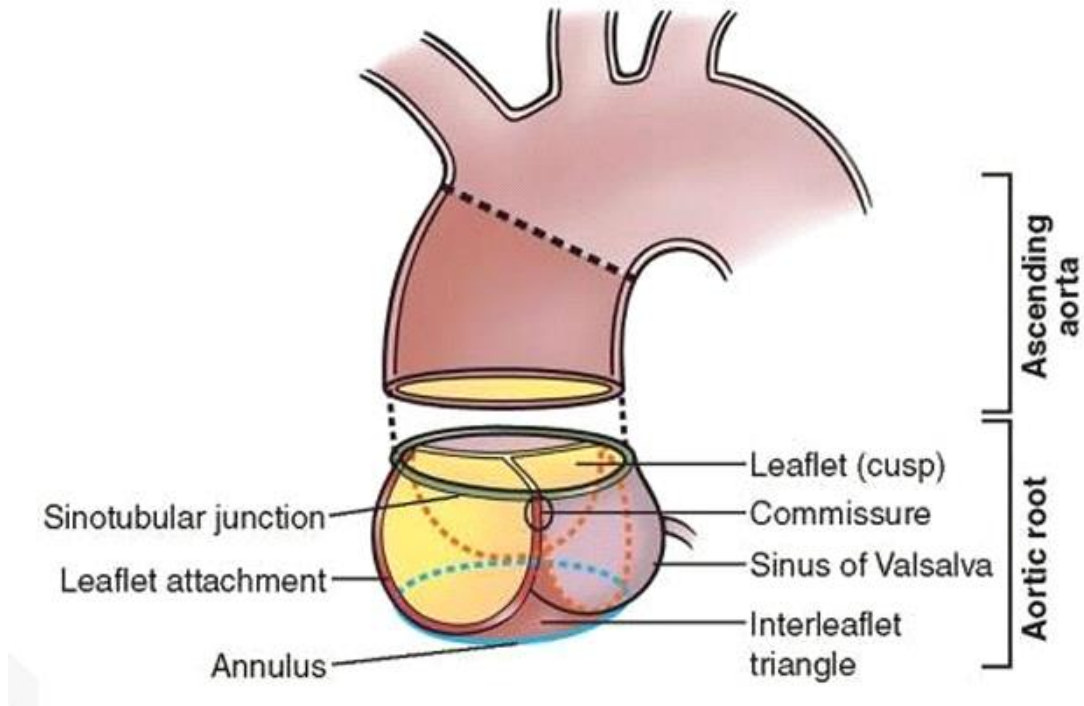
Aort darlığı, genellikle ileri yaşlar grubunda görülebilen, kendini efor dispnesi, anjina, senkop, kalp yetmezliği ile gösteren veya ani kardiyak ölüm ile sonuçlanabilen kalp kapak hastalığıdır. Dünyada ve ülkemizde en yaygın kapak hastalıklarındandır. Görülme sıklığı 70-79 yaş aralığında %3,8 iken, 80-90 yaş aralığında %9,8' dir (1). Kardiyak semptomlar başladıktan sonraki ilk 2 yılda ölüm oranı %49 ,ilk 3 yılda ölüm oranı %57'dir.Semptomatik ileri aort stenozunda mortaliteyi azaltan tek yöntem aort kapak replasmanıdır ve altın standart tedavi cerrahidir. Ancak ileri yaş ve komorbid durumlardan dolayı cerrahi tedavide mortalite ve morbidite yüksek olması nedeniyle girişimsel risklerin daha az olduğu bir tedavi olan transkateter aortik valv implantasyonu (TAVİ) yöntemi tanımlanmıştır. TAVİ ilk defa 2002'de Cribier ve ark. tarafından başarıyla yapılmıştır. Ülkemizdeyse ilk TAVİ işlemi 2009 yılında yapılmıştır. Aort darlığı sol ventrikülde erken dönemde basınç artışı nedeniyle SV hipertrofisine neden olur.Uzun dönemde ise sekonder sol ventrikül dilatasyonu ve mitral yetmezliği(MY) gelişebilir ve kapaklardaki dejenerasyonun da etkisiyle süreç hızlanır(2). Ayrıca SV diyastolik ve sol atriyal(SA) basınç artışına bağlı triküspit yetersizliği (TY) ve pulmoner hipertansiyon (PH) gelişebilir. TAVİ yapılan hastaların yaklaşık %20-60'ına orta veya ciddi mitral yetersizliği ve triküspit yetersizliği eşlik eder (3).

TAVİ de iki farklı kapak türü kullanılmaktadır. Bunlar balon expandable ve self expandable kapaklardır. Çalışmamızın çıkış noktasını da bu iki kapak türünün MY üzerine etkisi oluşturmaktadır. Bu amaçla 2013-2021 yılları arasında preop değerlendirmede ileri aort darlığı ile beraber orta-ileri MY'si olan ve TAVİ uygulanan hastalarda kullanılan kapak türüne göre MY'nin postop dönemde prognozu karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

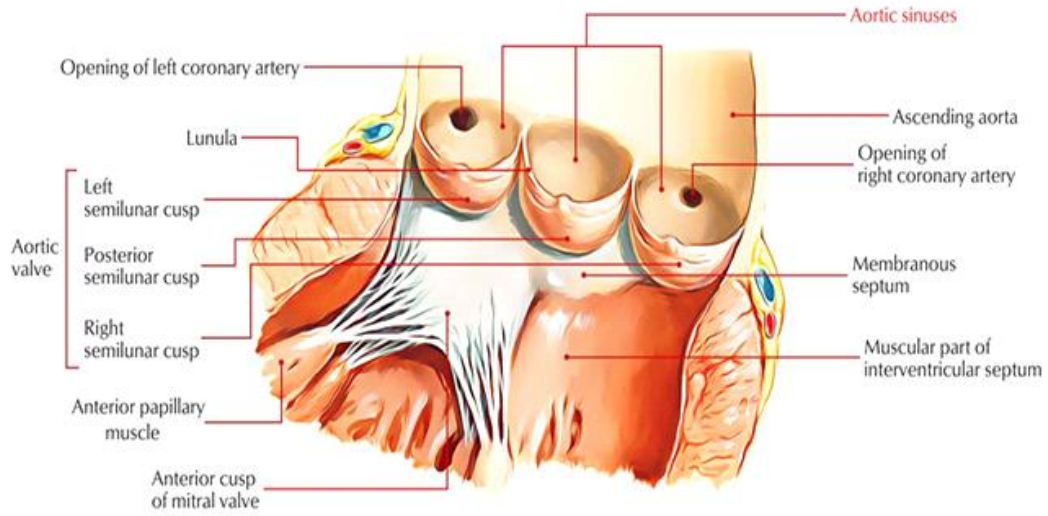
2.1. Aort Kapak Anatomisi

Aort kapağı, aorta ile sol ventrikül çıkım yolu (SVÇY) arasında yerleşim gösteren, fibröz iskelet üzerine yerleşmiş avasküler yapıda dokudur. Aort kapağı; aortik anulus, komissürler ve semilunar üç adet yaprakçıktan (küspis) oluşmaktadır. Aortik anulus; kalbin fibröz iskeleti ile devam eden , semilunar kapakçıkların üzerine yerleştiği fibröz bir iskelettir. Önde membranöz septum bulunurken, arkada ve solda ise mitral kapak ön leafleti ile devam eder. Aort kapağında 3 adet semilunar kapakçık bulunmaktadır. Bunlar küspis olarak da isimlendirilmektedir. Semilunar kapakçıklar komşu oldukları koroner arter ostiumlarına göre isimlendirilmektedir. Sağ koroner küspis (RKK), sol koroner küspis (LKK) ve nonkoroner küspis (NKK) olarak adlandırılmaktadırlar. Aortik komissürler her 3 yaprakçığın kapanma hattında bulunan tepeli açıklıklardır. Bu seviyede sinotübüler bileşke de yer almaktadır. Aortik yüzden baktığımızda küspisler kapalı iken, küspislerin alt hizasından geçen, küspisleri birleştiren çizgiye bazal halka (aortik anulus) denmektedir (4). Aort kökü; aortik anulus ile sinotübüler bileşke arasında yer almaktadır (Şekil 1)(4).



Şekil 1. Aort Kökü Görünümü(4)

Kapakçıkların üst tepesinde bulunan fibröz nodüllere ‘Arantius nodülü’ denilmektedir. Bu nodüllerin her 2 yanındaki kapanma kenarı ile serbest kenar arasında ay şeklindeki boşluklara ise ‘Lunula’ denilmektedir. Lunula; diyastolde aort kapakçıklarının kapanması sırasında leafletlerin birbirine temas ettikleri yer olarak bilinmektedir. Lunulada yaşa bağlı dejenerasyon gelişmektedir. Kapakçıkların olduğu seviyedeki aort dışı doğru bombe yaparak sinüs valsalva ismini almaktadır. Böylece sistolde aort kapağın açılması ile koroner ostiumların kapanması önlenir. Hem de diyastolde daha fazla kanın depolanması sağlanarak koroner arterlerin daha iyi beslenmesi sağlanır.



Şekil 2. Açılmış Aort Kökünde Görünüm(5)

2.2. Aort Darlığı

2.2.1.Aort Darlığı Epidemiyolojisi

Aort darlığı, gelişmiş ülkelerde en sık görülen kalp kapak hastalığı olarak bilinmektedir. Sol ventrikül çıkış yolunda darlığın en sık sebebidir (6).

2012'de yapılan bir çalışmada, Aort darlığı (AD) prevalansı 60-69 yaşlarında %1,3, 70-79 yaşlarında %3,9 ve 80-89 yaşlarında %9,8 olarak belirlenmiştir (1). İleri AD ise 75 yaş üzerindeki kişilerde %3,4 olarak saptanmıştır. AD görülme sıklığının, yaşam süresinin uzamasıyla birlikte gelişmiş ülkelerde üç kat artması öngörülmektedir (7). AD sıklığının cinsiyetle ilişkisi araştırıldığında anlamlı bir sonuca varılamamıştır. Ancak, erkeklerde kadınlara göre daha erken başlangıçlı aort kapak kalsifikasyonu mevcut olup bu da daha yüksek mortaliteye neden olmaktadır (8).

2.2.2.Aort Darlığı (AD) Etiyolojisi

AD; konjenital, romatizmal ve ateroskleroza bağlı dejeneratif sebeplerebağlı gelişmektedir. İlerleyen yaşlarda (65 yaş üzeri topluluğun %2-7'sinde) kalsifik AD en sık nedendir(9,10). Genç yaşlarda baskın olan ve ikinci en sık görülen neden ise konjenital AD'dir.

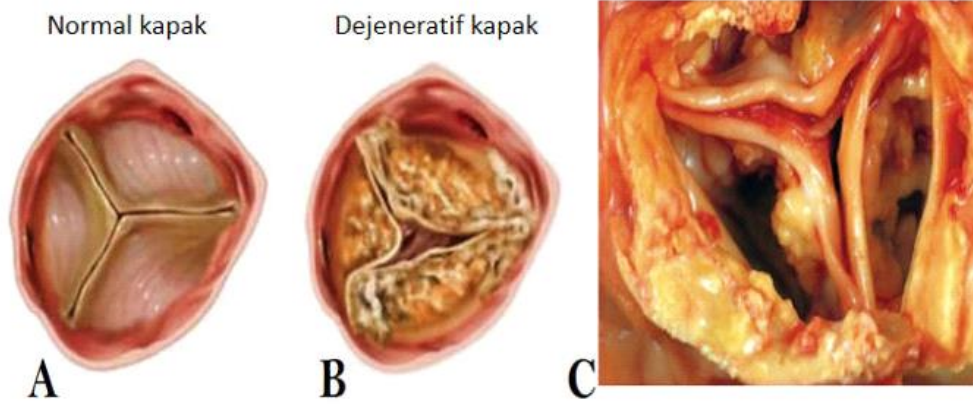
Konjenital AD uniküspid, biküspid veya triküspid olarak görülebilmektedir. 50 yaş altında konjenital biküspid aort darlığı %1-2'lik görülme yüzdesiyle en fazla görülen konjenital nedendir (11,12). Konjenital biküspit kapak yetmiş yaşın altında aort darlığı nedeniyle cerrahi yapılan hastalarının yarısında etiyolojik nedendir. Ancak yaşı 70' in üstündekilerde dejenerasyona bağlı gelişen aort darlığı cerrahi nedenlerin yarısını oluşturmakta ve konjenital biküspit kapak ise cerrahi sebeplerin dörtte birini oluşturmaktadır(12).Genetik olarak birinci derece akrabalarda sıklık %9-21 arasında görülmektedir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir (erkek/kadın,2/1). Biküspid kapak, erken dönemde kapakta daralmaya neden olabileceği gibi sıklıkla 50 ve 60 yaş civarında ortaya çıkar. Temel patofizyoloji yüksek türbülant akımın aort kapakçıklarında ortaya çıkardığı dejenerasyon ile kalsifikasyona bağlı ortaya aort kapak darlığıdır. Uniküspid kapaklar ise biküspid kapaklara kıyasla daha erken dönemlerde, genellikle yeni doğan zamanında ortaya çıkar ve darlık daha ileri boyutlardadır, tedavi edilmediği takdirde sıklıkla ölüme sebebiyet verir.

Romatizmal aort darlığı daha nadir olarak görülmektedir. Romatizmal kapak hastalığı genelde mitral kapağı tutar, aort kapak ise genelde mitral kapak ile birlikte tutulum gösterir. Komissürlerde kalınlık artışı ve yapışma, küspisin uç kısımlarında geri çekilme nedeniyle kapakta darlık oluşmaktadır. Ekokardiyografide kommissürlerde füzyon olması ve buna eşlik eden aort kapaklarının bombeleşen kısmında ekojenitenin artışı ortaya çıkmaktadır.

Dejeneratif aort darlığı, etiyolojide en fazla görülen sebeptir ve ileri yaş grubunda görülen kalsifik AD, en sık görülen kapak replasmanına ihtiyaç duyulan kapak hastalığıdır (13). Kapağın uzun süredir maruz kaldığı mekanik etki ve eşlik eden inflamatuvar süreçler konjenital ya da romatizmal bir kapağın küspislerinde dejenerasyona ve kalsifikasyon artışına neden olur. Kalsifikasyon süreci ilerleyici olarak küspislerden leafletlere artarak ilerler.Zamanla leafletin hareketlerinde azalma olur ve komissüral füzyon olmamasına

rağmen aort kapakta daralma meydana gelir. Son çalışmalar dejenerasyon ve kalsifikasyon sonrası gelişen aort darlığı kapakta bulunan antijenlere karşı gelişen bir immün reaksiyon sonrası ateroskleroza bağlı olduğunu göstermiştir(14,15). Ateroskleroza bağlı gelişen AD en sık şiddetli kolesterol yüksekliği olan çocuklar ve gençlerde görülmektedir(15,16). Ararow ve ark. AD' da aort kapak dejenerasyonu ile koroner arter hastalığının ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada aort kapağında dejenerasyon olan grupta yeni ortaya çıkan koroner olay gelişme riski 1,8 kat yüksek bulunmuştur (17). Bu çalışma, kapak kalsifikasyonun endotel disfonksiyonunun bir öngördücüsü olduğu hipotezini destekler niteliktedir

AD'nin nadir sebeplerinden biri genellikle fungal endokarditte görülen enfektif vejetasyonların neden olduğu darlığa sebep olan lezyonlardır. Kemiğin Paget hastalığı (18), son evre böbrek yetersizliği (19), sistemik lupus eritamatozus, romatoid tutulum, okronozis (20) ve radyasyon maruziyeti AD'nin diğer nadir sebeplerini oluşturur.

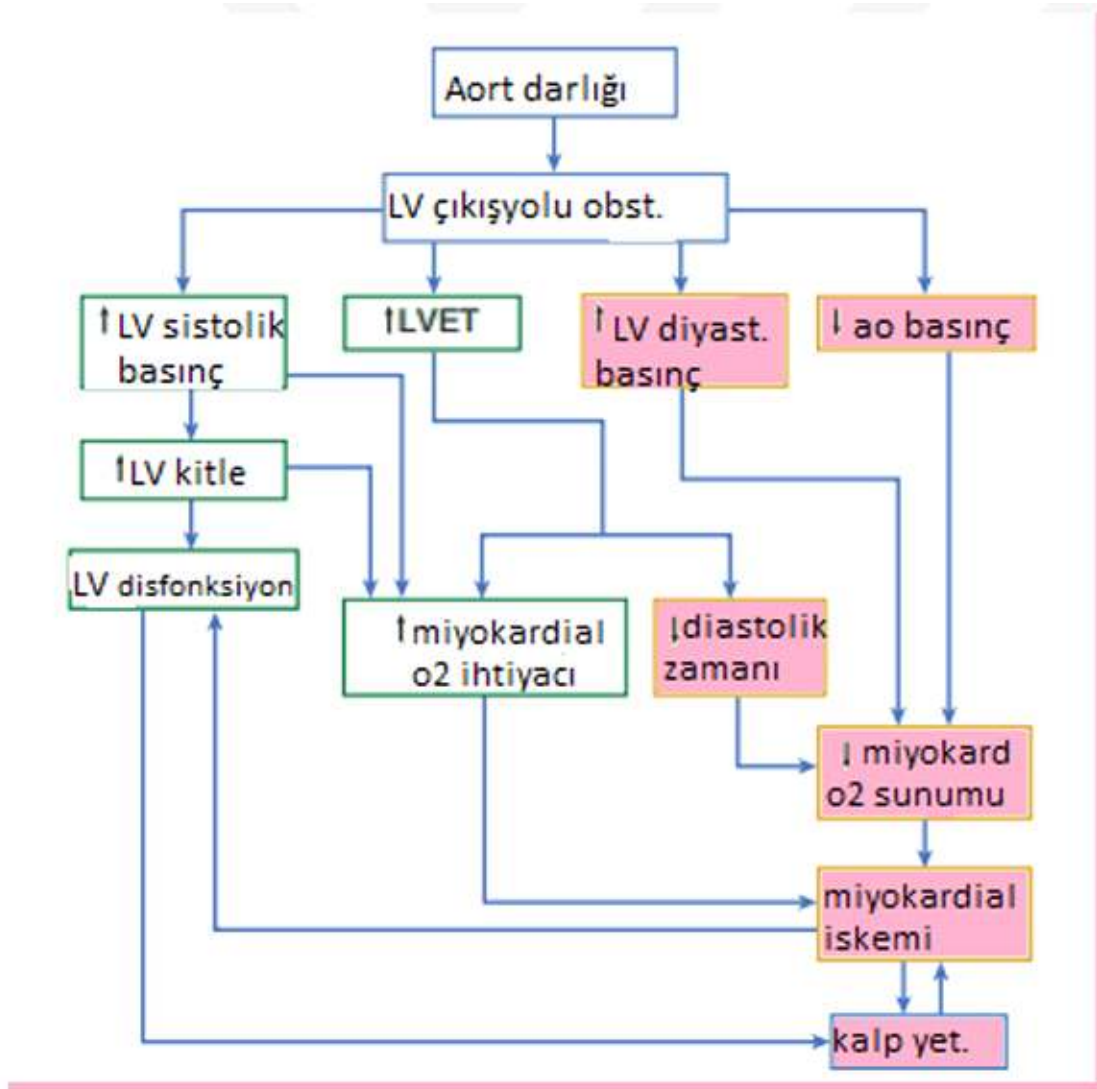


Şekil 3. Aort kapağın A: normal ve B-C: patolojik daralmış görüntüsü (Resimler Elsevier'in resmi sitesinden alınmıştır)

2.2.3.Aort Darlığında Fiziopatoloji

2.2.3.1. Kapak obstrüksiyonu

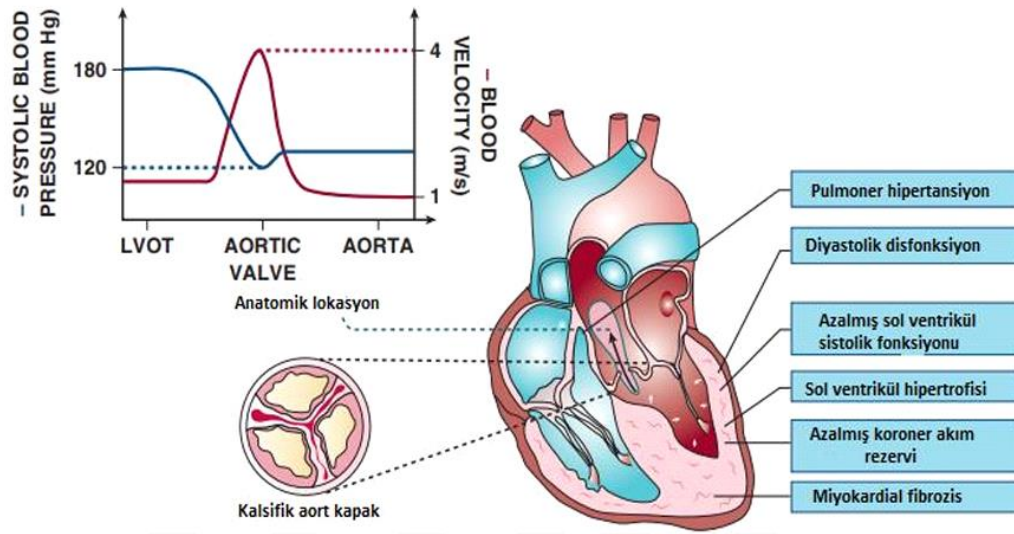
Kalsifik AD olan erişkin kişilerde, darlık olmadan önce zemininde yatan kapak hastalığı bulunmaktadır. Bununla beraber, hafif bir darlıkta bile, hemodinamik ilerleme çoğu hastada görülür, bu süreç yaklaşık 5-10 yıl gibi bir sürede hafif darlıktan ciddi darlığa doğru progrese olma eğilimindedir. Konjenital AD'li bebeklerde ve çocuklarda, kapak alanı çocuk büyümesine rağmen çok az miktarda değişir, bu yüzden zaman içinde göreceli ciddi aort darlığı gelişir.



Şekil 4. Aort darlığının fizyopatolojisi

2.2.3.2. Hipertrofik miyokardiyal remodeling

Darlık oluşturan bir aort kapağı kardiyak outputun korumak için sol ventrikül basıncında kronik bir yükselişe neden olur. Böylece miyosit hipertrofisi ve artmış duvar kalınlığı ile birlikte hipertrofik remodeling gelişir (Şekil-5). Sol ventrikül konsantrik remodeling, konsantrik veya eksantrik hipertrofi şeklinde gelişebiliyor. LaPlace yasasına göre sol ventrikül remodelingi, duvar gerilimini düşürür ve yükleme sonrası etkilenen sol ventrikül ejeksiyon gücünü devam ettirmek için kompensatuar mekanizmalarından biridir. (21)



Şekil 5. Aort darlığında sol ventrikülün yeniden şekillenmesi ve fonksiyon bozukluğu

Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16006' den alınmıştır.

AD'li hastalarda, artmış sol ventriküler remodeling, ventrikülde disfonksiyon ve kalp yetmezliği semptomları ile birleşince, çok daha fazla mortaliteye neden olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur (22-24). Böylece, duvar stresini azaltan sol ventrikül hipertrofik remodelinginin ayrıca ventriküler performansının bozulması ve kötü sonuçlara neden olan etkileri mevcuttur. Ek olarak, AD'li hastalarda hipertrofik remodeling, cinsiyet, genetik faktör, vasküler yüklenme ve metabolik anormallikler de olmak üzere kapak darlığının derecesi dışındaki faktörler ile de belirlenebilir(25-26).

2.2.3.3.Sol ventrikül diastolik fonksiyonu

Hipertrofik remodeling miyokardın diastolünü bozar ve ilerleyen süreçte kardiyak outputun düşmesine sebep olur. Atriyum kontraksiyonu, sol ventrikülün aort darlığında doluşunda önemli etkindir, çünkü sol ventrikülün diastol basıncının artmasını sağlar. Sol atriyumun bu kontraksiyonu, pulmoner venöz ve kapiller basınçların yükselmesini ve pulmoner konjesyon oluşumunu engelleyerek, hipertrofik sol ventrikülün etkili kontraksiyonu için gerekli olan yüksek sol ventrikül diastol sonu basıncının korunmasını sağlar. Atrial fibrilasyon veya atriyoventriküler dissosiyasyon gibi atriyal kontraksiyonun bozulduğu durumlarda, ileri AD'li hastalarda hızlı klinik kötüleşmeye yol açar. AD'nin düzeltilmesi sonrasında diastolik disfonksiyon, hipertrofinin düzelmesi sağlanabilir, ancak belli bir seviyeye kadar uzun süredir var olan diastolik disfonksiyon persiste kalabilir.

2.2.3.4.Sol ventrikül sistolik fonksiyon

Ejeksiyon fraksiyonu , AD'lı hastaların birçoğunda hastalık döneminin sonlarda bile normal olabilmektedir .Sistolik fonksiyonun bozulması kapak darlığının derecesi, metabolik bozukluklar, vasküler yük miktarı, hipertrofinin yeterli olmaması , iskemi ve fibrozis gibi faktörlerin tümünün etkileşimidir(6,26,27). Tüm bunlara bağlı ejeksiyon fraksiyonun düşmesi ile hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonları azalır. Bu hastalarda, aort kapak replasmanı sonrası ol ventrikül sistolik fonksiyonları toparlama eğilimindedir. Ancak iyileşme düzeyi, diğer birçok faktöre de bağlıdır(28,29).

2.2.3.5.Pulmoner ve sistemik vaskülarite

Hipertrofik sol ventrikül, AD'lı hastaların birçoğunda pulmoner hipertansiyona neden olan pulmoner vasküler basıncın artmasını sağlar ve bunların %15-20 sinde kötü kliniğe sebep olur(30). Aort kapak replasmanı yapılan hastalar arasında pulmoner hipertansiyonu mevcut olanlarda AVR sonrası mortalite daha fazla oranda görülmüştür(51) .Sistemik vaskülarite sol ventrikül afterloadına önemli bir katkıda bulunmaktadır. Sistemik vaskülariteyi artıran ilaçlarla yapılan çalışmalar, ventriküler obstrüksiyonda değişikliğe neden olmamasına rağmen sol ventrikül atım hacim miktarında akut bir artışa neden olduğu saptanmıştır (32,33,34).

2.2.3.6.Miyokardiyal iskemi

AD'lı hastalarda, sol ventrikül hipertrofisi, sistolik basıncında artma olması ve ejeksiyonun süresinin artması miyokardiyal oksijen (O₂) talebini artırır. Ayrıca , koroner arter hastalığı olmazsa bile, ventriküldeki hipertrofi miyokartta kapillerin azalması,sol ventrikül diyastol sonu basıncının yükselmesi ve azalmış diyastol süresi, koroner kan akımı basıncını ve miyokarttaki kan akımını azaltır. Bu birliktelikler, miyokardiyal O₂ nin arz ve talebi arasında bir dengesizlik oluştururarak subendokartta daha belirgin iskemiye yol açar. Egzersiz gibi durumlarda O₂ ihtiyacının artması dengesizliği daha da artırabilir ve koroner arter hastalığına bağlı olan anjinden ayırt etmek zor olur.

2.2.4.Aort Darlığı Sınıflandırması

AD'nin hangi evrede olduğu; kapak hemodinamisine, kapak yapısına ve semptomlara göre değişiklik gösterir. Aort darlığı, Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği Klinik Uygulama Yönergeleri Ortak Komitesi Raporunda evre A, B, C ve D olarak 4 gruba ayırmaktadır.

Evre A, AD riski taşıyanları temsil eder. Bu evrede kapak yapısı biküspit ve/veya aort sklerozu olan hastalarda aortik V max < 2 m/sn'dir. Hastalar semptom göstermezler.

Evre B, ilerleyici aort darlığı olarak bilinmektedir. Bu evrede aort kapakta hafif/orta derecede hareket kısıtlılığı ve kalsifikasyon bulunmaktadır. Hemodinamik olarak hafif AD'de; aortik V max 2-2,9 m/sn, aortik ortalama gradiyent <20 mmHg altındadır. Hemodinamik olarak orta AD'de; aortik V max 3-3,9 m/sn, aortik ortalama gradiyent 20-39 mmHg arasındadır. Bazen ekokardiyografide sol ventrikülde diastolik disfonksiyon olabilir. Hastalar asemptomatik seyreder.

Evre C, ciddi aort darlığı olan ancak asemptomatik seyreden hastaları temsil eder. Bu evrede aort kapakta ciddi hareket kısıtlılığı ve kalsifikasyon bulunmaktadır. Hemodinamik olarak aortik V max $\geq$ 4 m/sn, aortik ortalama gradiyent $\geq$ 40 mmHg, aort kapak alanı $\leq$ 1,0 cm²'dir. Bu evre, C1 ve C2 olarak iki gruba ayrılmaktadır. C1 evresinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olup ve sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon bulunmaktadır. C2 evresinde ise sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşme (LVEF < %50) meydana gelmektedir.

Evre D, ciddi aort darlığı ve semptomu olan hastaları içermektedir. Genellikle semptomları; anjina, kalp yetmezliği, senkop veya presenkopdur. Bu evrede aort kapakta ciddi hareket kısıtlılığı ve kalsifikasyon mevcuttur. D1, D2 ve D3 olarak üç gruba ayrılmaktadır. D1 evresine yüksek gradiyentli darlığı da denir. D1 evresinde aortik V max $\geq$ 4 m/sn, aortik ortalama gradiyent $\geq$ 40 mmHg, aort kapak alanı $\leq$ 1,0 cm²'dir. Aort darlığının hemodinamik sonucu olarak D1 evresinde sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon vardır. Ejeksiyon fraksiyonu normal veya düşük olabilir.

D2 evresine ejeksiyon fraksiyonu ve gradiyenti düşük aort darlığı denir. Ejeksiyon fraksiyonu <%50'dir. D2 evresinde aortik V max <4 m/sn, aortik ortalama gradiyent $\leq$ 40 mmHg, aort kapak alanı <1,0 cm²'dir. Dobutamin stres ekokardiyografisinde aortik V max $\geq$ 4 m/sn ve aort kapak alanı $\leq$ 1,0 cm²'dir. D3 ejeksiyon fraksiyonu normal olup düşük gradiyentli aort darlığı olarak tanımlanmaktadır. Paradoksal düşük gradiyentli aort darlığı da denir. D3 evresinde tansiyonu normal hastalarda aortik V max < 4 m/sn, aortik ortalama gradiyent < 40 mmHg, aort kapak alanı $\leq$ 1,0 cm² ve stroke volüm indeksi <35 mL/²'dir(35). Aort stenozunun şiddeti ve kardiyak hasara göre sınıflamaları bulunmaktadır.

Tablo 1. Aort Darlığı şiddetine göre sınıflandırması

	Aort Sklerozu	Hafif AD	Orta AD	Ciddi AD
Tepe hızı (m/s)	$\leq 2,5$ m/s	2,6-2,9	3-4	≥ 4
Ortalama gradiyent (mmHg)		<20	20-40	≥ 40
AKA (cm ²)		>1,5	1-1,5	<1
AKA / VYA (cm ² /m ²)		>0,85	0,6-0,85	<0,6

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Kardiyak hasar	Bulgu yok	LV hasarı mevcut	LA veya mitral kapak hasarı mevcut	Pulmoner damar yatağında veya triküspit kapakta hasar mevcut	Sağ ventrikül hasarı mevcut
Ekokardiyografi	Bulgu yok	Artmış LV kas indeksi Kadında >95 g/m ² Erkeklerde >115 g/m ²	Artmış LA volüm indeksi >34 mL/m ²	Sistolik pulmoner hipertansiyon	Orta veya ciddi RV disfonksiyonu
Diğer	Bulgu yok	Ejeksiyon fraksiyonu <%50	AF, Orta-Ciddi MY	Orta-Ciddi TY	

LV: Sol ventrikül, LA: Sol atriyum, RV: Sağ ventrikül, AF: Atriyal fibrilasyon, Triküspit yetersizliği, MY: Mitral yetersizlik

TY:

Şekil 6. Aort darlığının kardiyak hasar derecesine göre sınıflandırması

2.2.5.Aort Darlığında Semptom ve Bulguları

Ciddi AD hastaları uzun seneler semptom olmadan yaşayabilmektedirler. Kompansatuar durumlar yeterli olmayınca semptomlar ortaya çıkar. Hastaların birçoğunda son dönemlerde bile sistolik fonksiyonlar genelde bozulmadan devam eder. Daha erken zamanda ise sol ventriküldeki kompansatuar hipertrofi ile diyastolde artmış duvar gerilimi nedeniyle sol ventrikül doluş basınçları artar ve böylece diyastolik fonksiyonlar bozulur. Artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması ile sol atriyum basıncı da artar ve paroksizmal noktöurnal dispne (PND) ve ortopne gibi semptomlar oluşmaya başlar. İlerleyen zamanlarda sağ ventrikülün fonksiyonları bozulup ve sağ ventrikülde yetersizlik bulguları ortaya çıkar. AD hastalarında hem sistolik hem de diyastolik kalp yetmezliği gelişebilmektedir. Sol kalp yetersizliği semptomları ortaya çıktıktan sonra aort kapak değişimi yapılmaz ise 2 yıllık mortalite oranı %50 civarında saptanmıştır. Sağ kalp yetersizliği semptomları ortaya çıktıktan

sonra ise beklenen yaşam beklentisi ancak haftalar veya aylar sürmektedir. Aort kapak darlığının bilinen üç önemli semptomu; dispne, göğüs ağrısı ve senkoptur. Azalmış subendokardiyal oksijen miktarıyla birlikte artmış sol ventrikül hipertrofisine sekonder olarak gelişen artmış oksijen talebi anjinaların önemli bir nedenidir ve yaşı ilerlemesi ile hastaların bir çoğunda koroner arter hastalığının meydana gelmesine neden olur. 60 yaşın üstündeki hastaların %30-50'sinde koroner arterlerde anlamlı bir darlık olduğu gösterilmiştir. Bu oran 70 yaşın üstündekilerde %50 iken, 80 yaşın üstündekilerde %65'e kadar artmaktadır(36,37).

Aort darlığında senkop çoğunlukla efor sırasında meydana gelir. Bunun sebebi; efor sırasında sol ventrikül basıncının aşırı artmasıyla baroreseptörlerinin uyarılma mekanizmasındaki bozukluk ile serebral perfüzyonun azalması ve egzersiz sonrasında ortaya çıkan periferik damarlardaki vazodilatasyon sonrasında bile kalp debisinin artırılmamasıdır(38). İstirahat halinde gelişen senkopun sebepleri; ventriküler fibrilasyon atakları, atriyal fibrilasyon atakları ve ileti yollarındaki bozukluğa bağlı ortaya AV blok olabilmektedir(39). Aort kapak replasmanı olmayan hastalarda senkop geliştirse 3 yıllık mortalite yüzdesi %50 civarında olmaktadır. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve aritmiler hastalığın takibinde kalp yetmezliğinin aniden kötüleşmesine sebep olmakta ve kötü sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Bu durumların dışında ani kardiyak ölüm, serebrovasküler olay, embolizm, bakteriyel endokardit ve gastrointestinal kanamalar AD'ye bağlı gelişen diğer komplikasyonlardır. Ani kardiyak ölüm ihtimali asemptomatik hastalarda nadir görülmekte olup, yaklaşık %0.5/yıl oranındadır. Ancak semptom geliştikten sonra ani kardiyak ölüm riski de artarak yılda %5'lere kadar yükselmektedir

2.2.6.Aort Darlığında Fizik Muayene

Fizik muayene sırasında dikkat edilmesi gerekenler; karotis nabız palpasyonu, sistolik üfürümün yeri ve yayılımı, ikinci kalp sesindeki çiftleşmenin değerlendirilmesi gerekir. AD'nın derecesi arttıkça aort basıncının tepe noktası sistolün daha geç kısmına doğru yer değiştirmekte (pulsus tardus) ve nabız amplitüdü azalmaktadır (pulsus parvus). Aort darlığında ortaya çıkan nabız basıncının bu iki özelliğinin birlikteliği 'pulsus parvus et tardus' olarak adlandırılmaktadır

Sağ 2. interkostal aralığın sternum kenarıyla kesiştiği aort odağında tepe noktasına geç varan ve carotislere yayılan sistolik ejeksiyon niteliğinde üfürüm duyulur. Yaşlı hastalarda, kalsifik aort kapağı leafletlerinin yapışmamış uçlarından dolayı daha yüksek sesli, şiddetli,

müzikal bir sistolik üfürüm sol sternaldan apekse kadar olan civarda duyulmaktadır. Bu duruma Gallavardin fenomeni denilmektedir. Bununla beraber kardiyak debinin ileri düzeyde azaldığı hastalarda üfürüm duyulmayabilir. Bazı hastalarda sol ventrikül ejeksiyon süresi uzayıp ve ekspiryumda S2 çift duyulmaktadır. Buna paradoks çiftleşme denilmektedir ve bu ciddi AD'nı gösteren bir bulgudur. S2'de normal solunumsal çiftleşmenin olması ciddi AD'nı dışlayan önemli bir bulgudur. Aort kapağının açılması birlikte duyulan ejeksiyon kliği, darlığın valvuler olduğunda dair bir bulgudur. Romatizmal vakalarda bu ses duyulmamaktadır. Ejeksiyon kliği dejeneratif AD hastalarında kapaklar mobil iken duyulan bir ses olup, ilerleyen dönemlerde kapakta kalsifikasyonun artışından dolayı duyulmayabilir.

AD üfürümü ile karıştırılabilen üfürümlerin en önemlisi Mitral yetersizliği ve hipertrofik kardiyomyopatiye bağlı üfürüm gelmektedir. Bunları ayırmak için mitral yetmezliği üfürümü pansistoliktir ve üfürümün en iyi duyulduğu yer apekstir ve koltuk altına da yayılmaktadır. Aort darlığı ve hipertrofik kardiyomyopati üfürümünü ayırmak için ise: valsalva ve ayağa kalkma ile aort darlığı üfürümü azalırken hipertrofik kardiyomyopatinin üfürümü artar, çömelmede ise tam tersi aort darlığının üfürümü artarken hipertrofik kardiyomyopatinin üfürümü ise azalmaktadır

2.2.7.Aort Darlığı Tanısı

Aort darlığını değerlendirmede ekokardiyografi çok önemli bilgiler verir. Ekokardiyografinin yanında elektrokardiyografi, egzersiz stres testi, bilgisayarlı tomografi, kardiyak manyetik rezonans, kardiyak kateterizasyon gibi yöntemler de aort darlığına tanı koymada kullanılabilir (40).

2.2.7.1.Ekokardiyografi

AD'da en önemli tanı aracı transtorasik ekokardiyografidir. Normal bir yetişkinde aort kapak alanı (AKA) 3-4 cm²'dir. Hemodinamik bozulma olması için AKA'nın normal boyutlarının dörtte birine düşmesi gerekmektedir. AD'nın ortalama yıllık progresyonu şu şekildedir: AKA için 0.1-0.2 cm² düşüş, AVmaxta 0,3 m/sn hız artışa ve gradiyente 7 mmHg artışa neden olur. Asemptomatik AD hastalarında ekokardiyografik değerlendirme şu sıklık ile yapılabilir: Hafif AD'da 5 yılda bir, orta AD'da iki yılda bir, ciddi AD olanlarda ise yılda bir ekokardiyografi ile değerlendirme önerilir. Klinik bulgularında bozulma olan hastalarda bu süre azaltılabilir(41).

Darlık ciddiyeti belirlenirken çeşitli formüller kullanılmaktadır. Bunun için kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

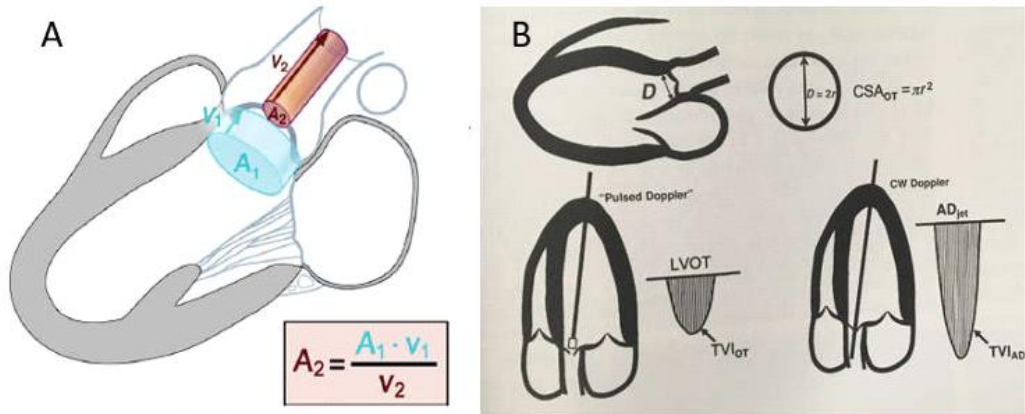
- Planimetrik olarak kapak alanını ölçmek
- Maksimum aortik jet velositesinin ölçmek
- Çıkış yolu velositesinin aort jeti velositesine bölmek
- Maksimum ve ortalama transaortik basınç gradiyentlerinin hesaplanmak
- Devamlılık denklemi ile kapak alanının ölçmek
- Ölçüm yapılırken önerilen teknik devamlılık denklemi ile aort kapak alanının hesaplanmasıdır

Süreklilik denklemine göre sol ventrikül çıkım yolundan birim zamanda geçen kan hacmi ile aort kapağından birim zamanda geçen kan hacmi eşit miktardadır.

Darlık öncesi alan x hız zaman integrali = Darlık alanı x hız zaman integrali

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

Aort kapak alanı(AKA)= SVÇY hız zaman integrali (VTI) x SVÇY alanı (CSA)/ Aort kapak hız zaman integrali (VTI).



Şekil 7. Devamlılık denklemi(Feigenbaum ekokardiyografi 7.baskısı)

2.2.7.2.Egzersiz Stres Testi

Aort darlığı uzun süre asemptomatik seyredebildiği için semptomlar ortaya çıkmadan tanısının konması önem arz etmektedir. Egzersiz stres testinin sonucunda kan basıncı düşmesi ve AD belirtileri ortaya çıkması beklenmektedir. Ancak AD tedavi şeklinin belirlenmesinde egzersiz stres testinin önemi yoktur (42).

2.2.7.3.Bilgisayarlı tomografi

Aort kapak yapısının bozulmasına fibrozis ve kalsifikasyonlar neden olur. Mikrokalsifikasyonlar zaman ilerledikçe makrokalsifikasyonlara dönüşerek kapak yapısının bozulmasına neden olur. Bilgisayarlı tomografi kalsifikasyon derecesini belirlemede önemli bir yöntemdir (43).

Bilgisayarlı tomografi TAVR ve SAVR seçimini de etkilemektedir. TAVR için uygun hastalarda uygun cihaz morfolojisi, kapak yerleşim yeri, periferik damarlar hakkında detaylı bilgi verir. TAVR planlanan hastalarda bilgisayarlı tomografi tanı ve tedavinin önemli bir parçası olmuştur(44). Bilgisayarlı tomografi sonucuyla AD ciddiyeti arasındaki ilişki Tablo 2’de gösterilmeye çalışılmıştır (41).

Tablo 2. Bilgisayarlı Tomografide Aort kapak kalsifikasyon değerlendirilmesi (45)

	Erkek	Kadın
Yüksek olasılıkla ciddi AD	≥ 3000	≥ 1600
Olası ciddi AD	≥ 2000	≥ 1200
Düşük olasılıklı AD	< 1600	< 800

2.2.7.4.Kardiyak manyetik rezonans

AD değerlendirmesinde en önemli tetkik ekokardiyografidir. Ancak ekokardiyografinin kullanılamadığı veya şüpheli sonuçlar verdiği durumlarda kardiyak manyetik rezonans bir seçenek olarak düşünülebilir. Amiloidoz gibi nadir nedenlerin ortaya çıkmasını sağlayabilir(46).

2.2.7.5.Kardiyak kateterizasyon

Hastaların klinikleri ile ekokardiyografi verileri çelişiyorsa yapılabilir. Bu yöntemle kalp debisi, kapak alanı ve gradiyenti hesaplanabilir. İnvaziv bir tetkik olması ve sistemik emboli riski taşıması olumsuz istenmeyen etkileridir(47).

2.2.8.Aort Darlığında Tedavi

Aort darlığının evreleri (A, B, C, D) göz önünde bulundurularak tedavi planlanlamak gerekiyor. Tedavi planı medikal tedavi, aortik balon valvüloplasti ve aort kapak replasmanı olmak üzere üç şekilde sınıflandırılabilir. Medikal tedavinin AD’nin ilerlemesi üzerine etkisi

yoktur. Ciddi AD'ye sahip olan hastalarda aort kapak replasmanı diğer tedavi yöntemlerinden daha üstün çıkmıştır (48).

2.2.8.1. Medikal tedavi

Kalsifik aort darlığı ile kolesterol yüksekliği arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Statinin, aort darlığının ilerlemesini yavaşlatma veya engelleme üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda tedavinin etkili olmadığı görülmüştür (48). Aort darlığı ile atriyal fibrilasyon birlikteliği sık görülmektedir. Aort stenozunda atriyal fibrilasyon kalp yetmezliği semptomlarının ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bu açıdan atriyal fibrilasyonun tedavisi ileri aort darlığında büyük önem arz eder. AD patogenezinin ateroskleroz ile benzer olması nedeniyle, AD'nin koroner arter hastalığı birlikteliği de sıktır.. Sigara, hipertansiyon (HT), kolesterol yüksekliği gibi risk faktörlerinin tedavisi bu açıdan önemlidir. Ciddi olmayan AD hastalarındaki koroner arterlere bağlı olan anjının tedavisinde medikal veya revaskülarizasyon seçilebilirken, ciddi AD olanlarda cerrahi tedavi daha ön plandadır. Koroner arter hastalığı (KAH) ve AF gibi hipertansiyon da AD hastalarında sık görülmektedir. Hipertansiyonu önemli kılan durum, AD şikayetlerini gizleyebilmesidir. Hipertansiyonu tedavi ettikten sonra AD'yi değerlendirmek önemlidir. HT'nin tedavi planlanmasında öncelikle anjiyotensin reseptör blokerleri veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmalıdır. AD ile kalp yetmezliği birlikteliği varsa kalp yetmezliği semptomlarını azaltmak için diüretik tedaviler verilebilir. Ancak hipotansiyondan olabildiğince kaçınmak gerekir.

2.2.8.2. Aortik balon valvüloplasti

Semptomatik ciddi AD'de önerilen tedavi yöntemi aort kapak replasmanıdır. Ancak hastaların ek hastalıkları, klinikleri, risk skorları kalp ekibi tarafından değerlendirilerek tedavi seçilir. Aort kapak replasmanına uygun olmayan hastalarda aortik balon valvüloplastisi düşünülebilir. Aortik balon valvüloplastisinin etkisi kuspisler arasındaki kalsifikasyonunun kırılması yoluyla olmaktadır. Bu yöntem, SAVR veya TAVR planlanan hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar için geçiş sürecinde; kalp dışı acil cerrahi gereken ciddi Ad olan hastalarda tercih edilmektedir.(48).

2.2.8.3. Aort kapak replasmanı

Aort kapak replasmanı, ciddi semptomatik AD'de tek etkili tedavi seçeneğidir. Aort kapak replasmanı, sağ kalım beklentisi düşük ve ileri derecede ek hastalıkları olan hastalara uygulanmaması gerekir. AD dönemlerine göre; evre C2, evre D1 ve başka bir nedende

kardiyak operasyon olacak evre C ve D hastalara sınıf 1 ile aort kapak replasmanı önerilmektedir. Egzersiz testinde bozulma olan evre C1, dobutamin stres ekokardiyografisinde ciddi aort darlığı lehine olan evre D2, klinik ve hemodinamik olarak ciddi aort darlığını destekleyen evre D3 ve başka bir nedenden dolayı kalp cerrahisi olacak orta aort stenozu hastalarına sınıf 2a öneri ile aort kapak replasmanı önerilmektedir. Aort kapak replasmanı SAVR ve TAVR olarak 2 farklı yöntemden oluşmaktadır. SAVR başarılı şekilde ilk kez 1960 yılında gerçekleştirilmiştir. Transvalvüler aort kapak replasmanı ise dünyada ilk kez başarılı bir şekilde 2002 yılında gerçekleştirilmiştir. 2002 yılından günümüze kadar gelişimini artarak önemli bir tedavi halini gelmiştir. Geçmişte TAVR'nin SAVR kadar etkili olabileceğini gösteren 14 çalışmalar varken, zaman ilerledikçe TAVR'nin SAVR'ye göre bazı avantajları olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaya başlanmıştır. TAVR başlangıçta sadece risk skorları yüksek olan hastalarda yapılırken, günümüzde orta hatta düşük riskli aort stenozuna sahip hastalarda da uygulandığında etkinliğini gösteren çalışmalar vardır. Gelişen TAVR yönteminde farklı çeşitlerde ve özelliklerde kalp kapakları mevcuttur. Bunları self expandable ve balon expandable olarak ayırabiliriz. Bu iki grubu birbiriyle karşılaştıran çalışmalar olmakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

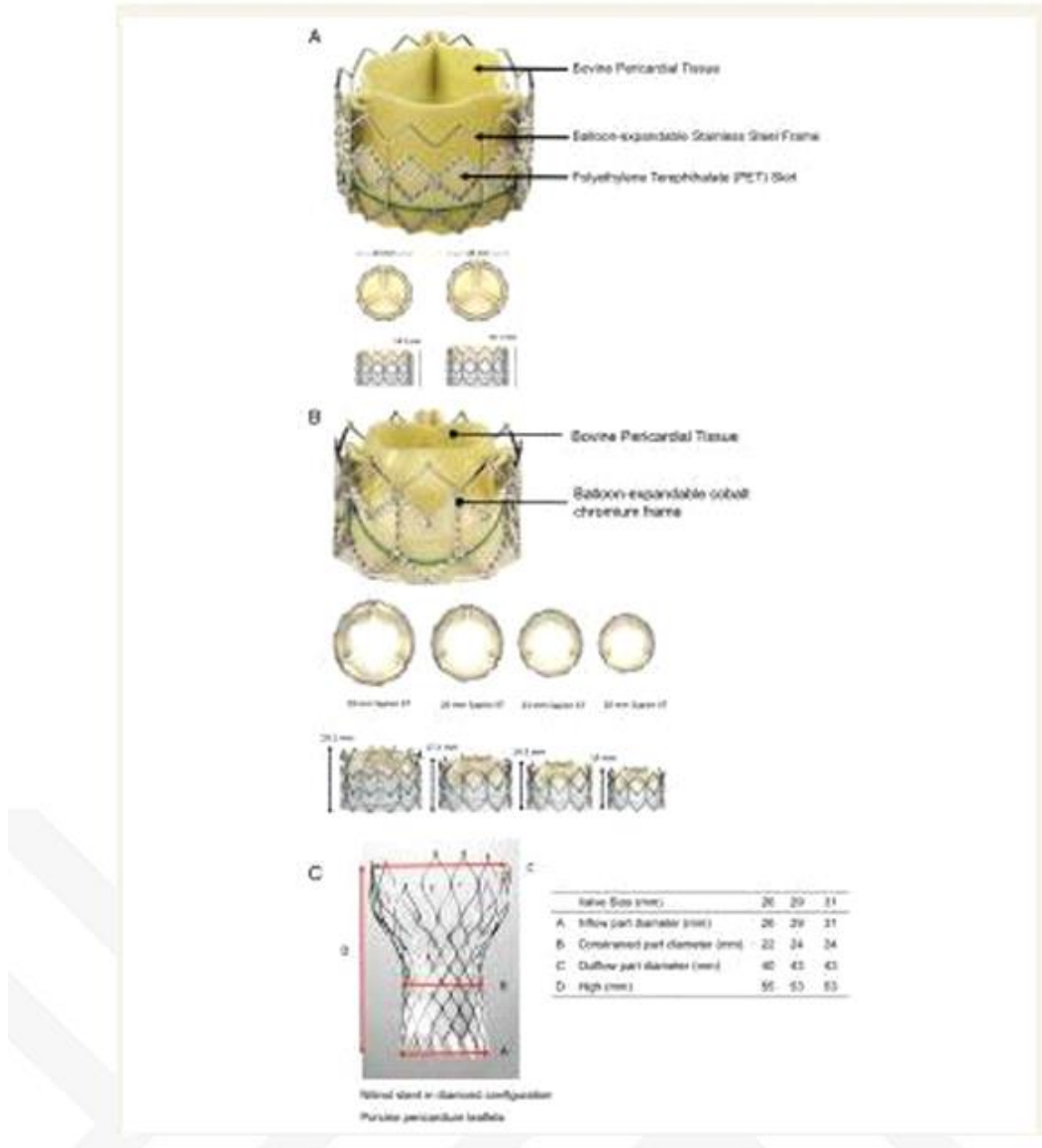
2.2.8.3.1 Cerrahi aort kapak replasmanı

Aort kapağın cerrahi olarak değişimi uzun zamandan beri başarılı bir biçimde uygulanmaktadır. Mekanik ve biyoprotez kapaklar olmak üzere iki kapak türü vardır. Mekanik kapaklar daha çok 65 yaş altında, biyoprotez kapaklar ise genelde 65 yaş üstünde tercih edilmektedir. Mekanik kapaklarda tromboz, kanama ve enfeksiyon riskleri vardır. Hasta ömür boyu antikoagülan tedavi almak zorundadır. Biyoprotez kapaklarda antikoagülan alma zorunluluğu yoktur ancak dejenerasyon ihtimali vardır. Hangi kapağın kullanılacağına hasta özelinde karar vermek gerekir. Örneğin doğurganlık çağındaki bir kadında ön planda biyoprotez kapak tercih edilmelidir.

2.2.8.3.2. Transkateter aort kapak implantasyonu

Cerrahi olarak kapak değişiminin riskinin yüksek olmasından dolayı TAVİ daha az invaziv ve cerrahiye alternatif bir uygulama olarak ilk kez 2002 yılında Alan Cribier tarafından kardiyojenik şokta, ejeksiyon oranı 16% olan, akciğer kanser tanılı, periferik arter hastası olan 57 yaşında bir erkek hastaya yapılmıştır(55). Ülkemizde ise ilk kez 2009 yılında gerçekleştirilmiştir. Kapak yapısı: metal bir stent ve iç kısmında ise 3 tane yarım ay şeklinde kapakçıktan oluşan biyoprotez bir yapısı vardır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan 2 kapak

çeşidi mevcuttur. Balon ile genişleyebilen (balloon-expandable): Edwards Sapien kapak (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, ABD) ve (Kendiliğinden genişleyebile(self-expandable) CoreValve cihazı (Medtronic, Minneapolis, ABD) kapaklardır



Şekil 8. TAVİ 'de kullanılan biyoprotez kapaklar(A) Edwards- SAPIEN Transkateter kalp kapağı (B) Edwards-SAPIEN XT Transkateter kalp kapağı (C) Medtronic CoreValve TM kalp kapağı -Genereux'dan(56) alınmıştır.

Balon Expandable Kapaklar: Günümüzde kullanılan balon ile expandable kapaklar; SAPIEN XT, SAPIEN 3, SAPIEN (Edwards Life Sciences, Kaliforniya, ABD) ve Myval kapak (Meril Life Sciences Pvt. Ltd. Vapi, Hindistan)'tır. Yapılan çalışmalarda balon expandable kapak sistemleri, paravalvüler kaçağın daha az olması ve implantasyon kolaylığı açısından self expandable kapaklara kıyasla daha üstün olduğu gösterilmiştir. TAVR tedavisinde kullanılan kapağın SAVR tedavisinde kullanılan kapağa göre uzun ömürlü olup

olmayacağını önemli bir sorun teşkil etmekteydi. SAPIEN kapakla ilgili PARTNER çalışmasında SAVR ve TAVR arasında kapak dayanıklılığı karşılaştırması yapılmıştır. PARTNER çalışmasında SAPIEN 3 kapağının SAVR kapağına göre 5 yıllık dayanıklılığında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (49). Myval kapak yapılan çalışmalarla semptomu olan AD hastalarında son 5 yılda kullanılmaya başlanmıştır (50). Myval kapak SAPIEN kapağına göre daha yeni bir kapak türü olmasına karşın LANDMARK çalışmasında SAPIEN kapağına göre paravalvüler kaçığı ve kalıcı pil yüzdelerinin azalttığı gösterilmiştir (51).

Self Expandable Kapaklar: Ülkemizde self expandable kapaklar olarak; Evolut (Medtronic, Kaliforniya, ABD), Portico (Abbott Structural Heart, St. Paul, MN, ABD) ve Acurate Neo (Boston Scientific, MA, ABD) yer almaktadır. Balon expandable ile karşılaştırıldıklarında hemodinamik kapak gradiyentleri, anüler rüptür ve protez kapak uyumsuzluğu yönünden daha düşük oranlara sahiptirler. 2016 yapılan SAVR ve Evolut R aort kapak sistemi karşılaştırma çalışmasında, ortalama aort kapak gradiyenti ve serebrovasküler olay açısından anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (52). PORTICO-1 çalışmasında Portico TAVR sisteminin güvenli bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (53). ACURATE TA çalışmasında Acurate TAVR sistemi kendini kanıtlayarak iki aşamalı implantasyon yöntemiyle TAVR sistemleri içinde yerini almıştır. Acurate kapağın düşük paravalvüler kaçık oranları ACURATE TA çalışmasında gösterilmiştir (54).

2.2.8.3.1.1.Tavi Kontrendikasyonları

MUTLAK KONTRAENDİKASYONLAR:

- Merkezde bir kalp ekibinin veya kalp damar cerrahisinin bulunmaması
- Bir kalp ekibi tarafından SAVR'a alternatif olarak TAVİ kararının onaylanmamış olması
- Tahmini yaşam beklentisinin <1 yıl olması
- Eşlik eden hastalıklar nedeniyle TAVİ ile yaşam kalitesinde iyileşmenin mümkün olmaması
- Diğer kapaklardaki ciddi birincil hastalığın hastanın semptomlarına katkıda bulunması ve bu durumun ancak cerrahi ile düzeltilebilmesi
- Yetersiz aort anulus çapı (<18 mm,>29 mm)
- Sol ventrikül içinde trombus
- Aktif endokardit
- Koroner ostiumda yüksek tıkanma riski (asimetrik kapak kalsifikasyonu,aort anulusu ile koroner ostium arası mesafenin kısalığı, küçük aort sinüsleri
- Çıkan aort ve aort kavisinde hareketli trombus içeren plaklar
- Transfemoral/Subclavian yaklaşım için: yetersiz vasküler ulaşım (damar çapı, kalsifikasyon,tortiozite)

RÖLATİF KONTRAENDİKASYONLAR:

- Biküspit veya kalsifiye olmamış kapaklar
- Revaskülarizasyon gerektiren tedavi edilmemiş koroner arter hastalığı
- Hemodinamik kararsızlık
- LVEF <%20
- Transapikal hastalık için: ağır akciğer hastalığı, LV apeksine ulaşılabilmesi

Şekil 9. TAVİ kontrendikasyonları

2.2.8.3.1.2.Tavi komplikasyonları

TAVİ yöntemi sonrası periprosedüral mortalite oranı 1,1% ile 4,2% arasında değişiyor. PARTNER 1 çalışmasında 3,4%, PARTNER2 çalışmasında 3,9%, SURTAVİ çalışmasında 2,2% olarak görülmüştür. Mortalitenin düşürülmesi için uygun hastayı seçmek önem arz etmektedir. Kalp ekibi hastayı değerlendirdikten sonra, doğru planlama, uygun kapak seçimi ve doğru vasküler yeri seçimi ve kapamasıyla mortalitenin azalmasına katkı sağlar. Mortalitenin en az olduğu vasküler yer transfemoraldir

Serebrovasküler Olay: TAVİ sonrası serebrovasküler olay riski 2,5%-4,2% arasında değişmektedir (57,58). Genelde TAVİ den sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıkar. Genelde

aorttaki manipölasyonunun sebep olabileceği düşünülmüştür. Ve önlenmek için emboli koruma cihazları önerilmektedir.

İleti bozuklukları:TAVİ yapılan hastalarda aortik anulusun AV noda ve sol fasiküler dala yakın olmasından dolayı ileti bozuklukları meydana gelmektedir. TAVİ sonrası ileti anormaliği SAPIEN kapaklar ile yapılan işlemlerde oldukça düşük oranda görülmüştür ve cerrahi AVR ile benzer oranlardadır. İşlem öncesi sağ dal bloğu olması ve işlem sırasında kapağın fazla açılması blok riskini artıran durumlardır. Corevalve kapak sistemlerinde kapağın sol ventrikül çıkış yoluna daha derin yerleşmesinden dolayı %22'lere kadar ulaşan yüksek ileti bozuklukları görülmüştür (59). Ancak yeni çıkan Corevalve Evolut R kapaklarda bu oranın %11'lere kadar düştüğü saptanmıştır(60).

Aort Yetmezliği:TAVİ işlemi sonrasında ciddi aort yetersizliği nadir görülmektedir. Ancak aort yetersizliğinin mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(61). Aort yetersizliği santral ve paravalvular olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Santral AY'ye genelde tel neden olur, tel geri çekilince kaybolur. Eğer hala ciddi AY sebat ediyorsa protez kapak leafletinde disfonksiyon düşünülüp ve yeni bir kapak yerleştirmek gerekir . Paravalvular AY ise biyoprotez kapağın dışındaki stentin anulusa tam yerleşmemesi ya da kapağın infraanuler veya supraanular yerleşmesi sonucu meydana gelmektedir. Bunu engellemek için işlemten önce BT ile anulusun boyutu ve şekli iyi değerlendirilmeli ve ona göre uygun kapağı tercih etmek gerekir. Stentin under expanse kalması sonucu da paravalvular AY oluşabilir bu durumda post-dilatasyon ile kapak açılımı artırılır. Ancak post-dilatasyon yapılırken çok dikkatli olunmalıdır çünkü kapak embolizasyonu ya da kalsifikasyonu fazla olan kapaklarda annuler rüptür görülebilir.

Kapağın Embolize Olması:Kapak embolizasyonu kapağın yerleştirildiği yer olan anulustan aorta ya da sol ventriküle doğru kaymasıdır. Genelde kapağın malapozisyonu, sağ ventrikülülün yetersiz pacingi ve anulusa göre daha küçük kapak kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Eğer kapak sol ventriküle doğru embolize olursa hızlıca acil cerrahi ile kapak alınmalıdır. Eğer aortaya doğru embolize olursa teli çekmeden kapağı bir balon-kateter ile sıkıştırıp, aortun dallarından uzaklaştırıp aortada sabit bir yere yerleştirilebilir böylece başka uygun kapak anulusa implante edilebilir.

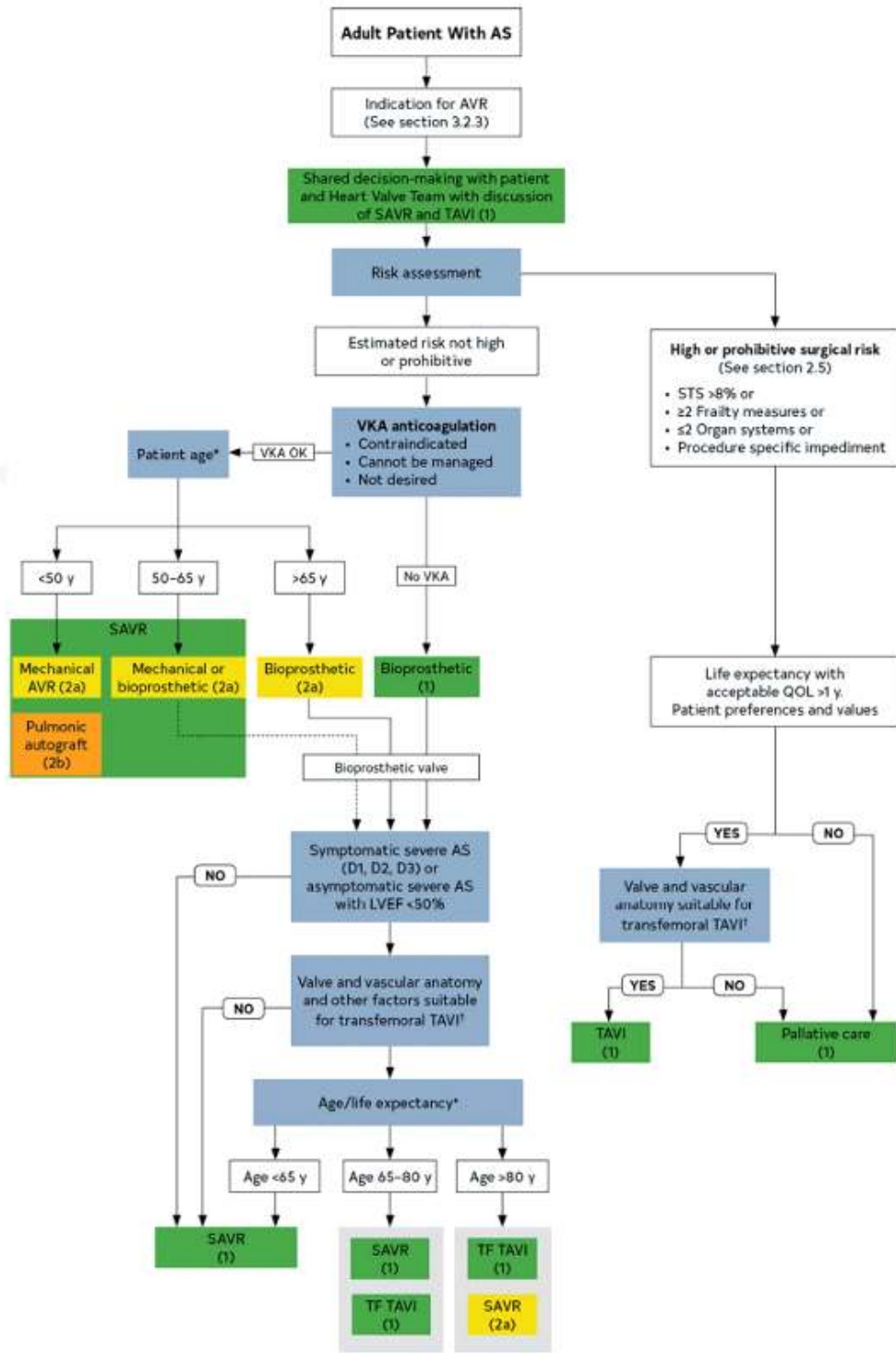
Böbrek Hasarı:TAVİ işlemi sonrasında akut böbrek hasarı (ABH) insidansı %12-%28 arasında değişmektedir ve % 1,4 oranında renal replasman tedavisine ihtiyaç olmaktadır(62).

Vasküler Komplikasyonlar: Vasküler komplikasyonlar TAVİ yapılan hastalarda yaklaşık %6,6 oranında görülmektedir. En sık görülen komplikasyonlar içerisinde TAVİ işlemlerinin çoğu transfemoral yol yapılmaktadır ve bu açıdan en sık vasküler komplikasyon femoral yoldan gerçekleşmektedir. Suçlanan sebepler ise büyük femoral sheath kullanımı, kalsifikasyonun fazla olması, damarın tortuozite olması ve perkütan kapama cihazına bağlı olarak çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir. TAVİ öncesi çekilen BT ile kullanılacak olan vasküler yapıların değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir. Başlıca gelişebilecek komplikasyonlar: arteriovenöz fistül, psödoanevrizma, kanama, diseksiyon, rüptür ve trombozdur.

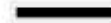
Aortik Anulus Rüptürü: Anulus rüptürü TAVİ'nin en ölümcül komplikasyonları arasındadır. Çok nadir görülmekle birlikte bu oranın %0.4 olduğu gösterilmiştir(63). Genelde anulusu küçük olan, kalsifikasyonu fazla olan kapaklarda balon dilatasyon ya da kapağın pozisyonu sırasındaki manipülasyonlardan kaynaklanmaktadır. Çok hızlı bir şekilde hemoperikardiyum ve kardiyak tamponad bu yüzden çok acil perikardiyosentez yapılmalıdır. Önlenmesi adına işlemden önce anulus çapının belirlemek gerekir.

Mitral Kapak Hasarı: Nadir görülmektedir. Derin yerleşimli kapaklarda ya da transapikal girişimlerde tel ya da kateter manipülasyonlarından mitral kapak zarar görebilmektedir.

Koroner Obstrüksiyon: Koroner obstrüksiyon nadir görülmesine rağmen ölümcül bir komplikasyonlar içerindedir. Yapılan bir çalışmada koroner obstrüksiyon oranı %0.6 olarak görülmüştür(64). Koroner ostium -aortik anulus mesafesi 10 mm altında olması, büyük kalsifikasyon kitlesinin olması ve sinüs valsavanın dar olması koroner obstrüksiyon açısından risk teşkil etmektedir. Genelde parçalanmış küçük kalsifikasyonlar koronerler obstrükte eder. Ve sonrasında hastada hipotansiyon, malign aritmi, ST değişikliği gibi durumlar gelişir. Bu durumda hızlıca koroner anjiyografi yapıp damar açıklığı sağlanmalıdır.



Şekil 10. AD Yönetimi(2020 ACC/AHA Kapak hastalıkları Kılavuzu)

	SAVR tedavi tercihi	TAVR tedavi tercihi	Palyatif tedavi tercihi
Yaşam Beklentisi	Genç ve uzun yaşam beklentisi olan	Yaşlı ve daha az yaşam beklentisi olan	Sınırlı yaşam beklentisi olan
Kapak Anatomisi	Biküspit Aort Subvalvüler kalsifikasyon Küçük veya büyük aortik anulus Romatizmal aort kapak	Trileaflet aort kalsifikasyonu	
Protez Kapak Tercihi	Mekanik veya cerrahi biyoprotez tercih Hasta protez uyumsuzluğu endişesi olan	Biyoprotez kapak tercih Kapağın beklenen yaşam süresine dayanabileceği TAVR'nın sağladığı kapak alanı >SAVR tercihi	
Ek Kardiyak Hastalıklar	Aort dilatasyonu Ciddi primer ileri MY CABG gerektiren ciddi KAH Myektomi gereken septal hipertrofi AF	Porselen Aort	Geri dönüşümsüz ciddi LV sistolik disfonksiyonu Anüler kalsifikasyonla açıklanabilen ciddi MY
Kalp Dışı Durumlar		Ciddi karaciğer, akciğer veya böbrek hastalığı İmmobilite (Sternotomi ile yüksek risk)	Semptomların kalp dışı durumlarla açıklanması Ciddi demans ≥2 diğer organlarda orta ciddi tutulum
Kırılgnlık	Kırılgn değil veya birkaç kırılgn dönem	Kırılgnlığın TAVR sonrası düzelmesi muhtemel olan	Şiddetli kırılgn olan veya TAVR sonrası kırılgnlık düzelme olasılığı düşük olan

Şekil 11. AD hastalarında SAVR,TAVR ve palyatif tedavi kararı(2020 ACC/AHA Kapak Hastalıkları Klavuzu)

Tablo 4. (devamı)

	SAVR tedavi tercihi	TAVR tedavi tercihi	Palyatif tedavi tercihi
AVR'nın Prosedürel veya Cerrahi Riski	SAVR riski düşük TAVR riski yüksek olan	TAVR riski düşük-orta SAVR risk ciddi yüksek	TAVR sonrası yaşam beklentisi <1 yıl SAVR riski> %15 (ciddi yüksek)
Prosedüre Özgü Sorunlar	Kapak anatomisi, anülüs boyut anomalisi, aşağı koroner ostium bulunması ve periferik vasküler sorunlar TAVR'ı engeller	Göğüs radyoterapisi almış olmak CABG öyküsü olması	Kapak anatomisi, anülüs boyut anomalisi, aşağı koroner ostium bulunması ve periferik vasküler sorunlar TAVR'ı engeller
Seçilen Yöntemin Hedefleri, Özellikleri ve Hasta Tercihi	Kapak dayanıklılığı hakkındaki belirsizliğin az olması Tekrarlayan müdahalelerden kaçınmak istenmesi Kalıcı kalp pili ihtiyacının daha az olması Yaşam süresinin uzaması semptomların gerilemesi Uzun süreli yaşam kalitesinin artması Vasküler komplikasyon riskinin az olması Hastaların hastane yatışlarının uzun ve ağırlı olmasını bilmesi ve kabul etmesi	Kapak dayanıklılığı hakkında bilgi SAVR kadar net olmaması Tekrarlayan müdahale gereksinimi olabilmesi Kalıcı kalp pili ihtiyacının SAVR den daha fazla olması Yaşam süresinin uzaması semptomların gerilemesi Uzun süreli yaşam kalitesinin artması Vasküler komplikasyon riski SAVR göre daha fazla Hastane yatış süreleri ve vücut ağırları daha az	Hedefi beklenen yaşam süresini uzatmak değil. Hedefi gereksiz prosedürel işlemlerden ve sonuçlarından kaçınmak

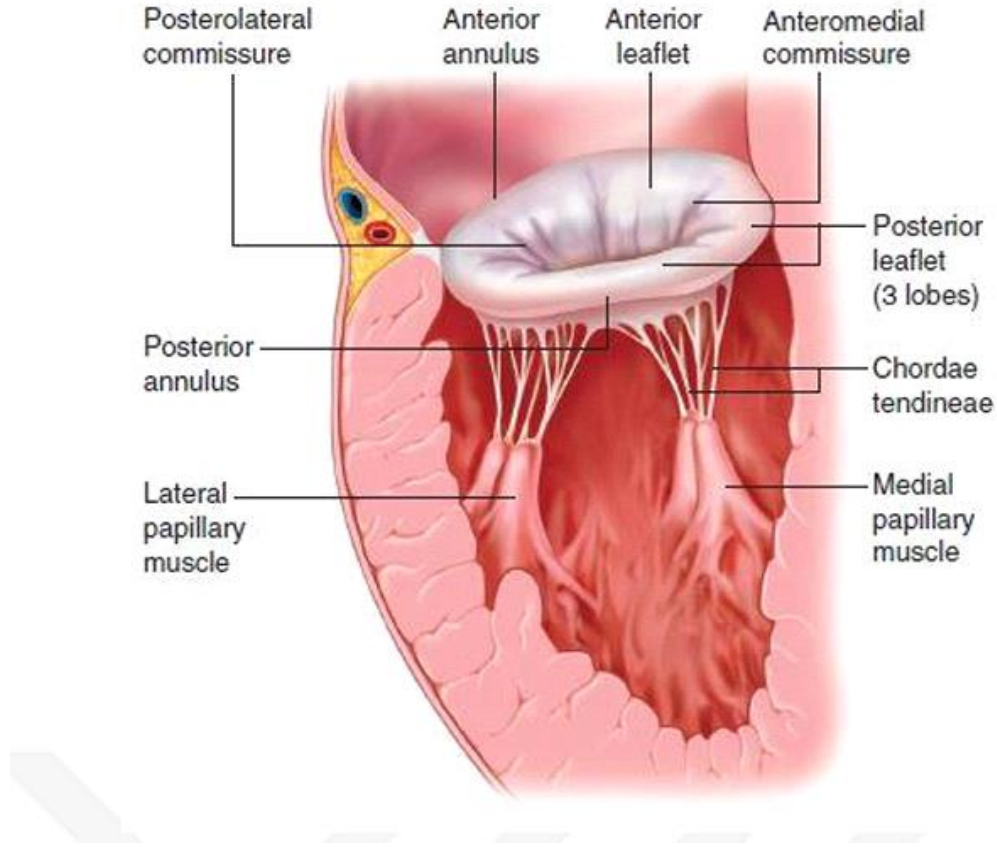
AS: Aort stenozu, MY: Mitral yetersizlik, KAH: koroner arter hastalığı, CABG: Koroner arter bypass greftleme, LV: Sol ventrikül, TAVR: Transkateter aort kapak replasmanı, SAVR: Cerrahi aort kapak replasmanı

Şekil 12. Şekil 11'in devamı

2.3.MİTRAL YETMEZLİĞİ

2.3.1.Etyolojisi

Mitral kapak; mitral leafletler, mitral anulus, chorda tendinea ve papiller kaslardan meydana gelmektedir. Bu yapıların herhangi birisindeki yapısal ya da fonksiyonel yetersizlik mitral yetmezliğine yol açabilir.



Şekil 13. Mitral kapak anatomisi (65).

. Mitral yetmezliğinin en sık sebepleri; mitral valv prolapsusu , romatizmal mitral kapak,infektif endokardit, dejenerasyon ve kalsifikasyon, dilate kardiyomyopati ve iskemik kalp hastalığına sebep olan koroner darlıklardır. Gelişmiş ülkelerde mitral valv prolapsusu,iskemik ve mitral kapak dejenerasyonu en sık sebepler iken, gelişmemiş ülkelerde romatizmal nedenler ilk sırayı almaktadır. Mitral yetmezliği fizyopatolojisi sistol sırasında sol ventrikülden sol atriyumda basınç ve hacmin artmasına sebep olur. Sol atrium artan bu hacim ve basıncı tolere etmek için genişler.Böylece diyastol sırasında atriyumdan sol ventriküle daha fazla kan gelir bu da sol ventrikülde basınçve hacmi

artırarak hipertrofiye sebep olur. İlk önce sadece diyastolik disfonksiyon olurken zamanla sistolik fonksiyonlar da bozulup hastada kalp yetmezliği gelişir. Mitral yetmezliği etyolojisine göre iki sınıfa ayrılmaktadır. Primer Mitral yetmezliği ve sekonder Mitral yetmezliği olarak. Primer Mitral yetmezliği mitral kapaktaki yapısal ve organik bozukluktan kaynaklanırken ; sekonder Mitral yetmezliği ise mitral kapağın primer yapısında sorun yok iken diğer fonksiyonel sebeplere bağlı olarak gelişmektedir. Bunu açıklığa kavuşturmak için Carpentier sınıflandırması mevcuttur. Tip1 de normal leaflet hareketi mevcut; Tip2 aşırı leaflet hareketi mevcut ; Tip3a diyastolede kısıtlı ve Tip3b sistolde kısıtlı hareket mevcut olup bu şekilde gruplandırılmıştır(66). Primer Mitral yetmezliği sebepleri ; Barlow hastalığı, romatizmal sebepler, endokardit ve papiller kas ve chorda rüptürü gibi sebeplerdir. Sekonder Mitral yetmezliği sebepleri arasında sol ventrikülün dilatasyonuna yol açan iskemik ve non-iskemik kardiyomyopati ön planda düşünülmelidir. Sol ventrikül dilatasyonu iskemik nedeni ise tetheringden dolayı genelde sistolde posterior leaflet hareketi kısıtlı olur ve lateral duvara doğru eksantrik mitral yetmezliği gelişir. Fakat yaygın iskemik ve ya non-iskemik kardiyomyopatide bilateral tethering ayrıca annulus dilatasyonu mevcut olacağından santral jet ortaya çıkmaktadır(66).

2.3.2.Mitral Yetmezliğinde Ekokardiyografi

Transtoraskik ekokardiyografi mitral yetmezliğinin ciddiyetini, etyolojisini ve sol ventrikül boyutlarını ve fonksiyonlarını değerlendirmede önem arz etmektedir. Mitral yetmezliğini değerlendirirken çeşitli yöntemler vardır:

1.Renkli Doppler değerlendirme; Mitral yetmezliğinin tanısında kullanılır ancak ciddiyetinin değerlendirilmesinde yeterli değildir. Çünkü birden fazla faktörden etkilenmektedir. En önemlileri sol atrial basınç düzeyi, sol ventrikül basıncı ve sistemik arteriyel basınç ve kalp hızındaki değişimlerden etkilenmektedir

2.Vena kontrakta (VC): Sistolde kaçağın olduğu regürjitan alanı göstermektedir. Vena kontrakta 3 ün altında ise mitral yetmezliği ciddi değildir, vena kontrakta 3-7 mm arasında diğer kantitatif yöntemlerle bunu değerlendirmek gerekir.Vena kontrakta 7 mm nin üstünde ise ciddi mitral yetmezliği düşünmek gerekir.Birden fazla regürjitan akım akım varsa ise kullanımı önerilmiyor.

3.Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) yöntemi: PISA yönteminin temeli akımların korunması kanuna dayanmaktadır. Regürjitan volüm orifisinden geçen kan akımının miktarı PISA yöntemi ile hesaplanabilir.Bu yöntemle önce PISA Radius hesaplanır sonrasında

regürjitan orifis alanı ve regürjitan volüm hesaplanmaktadır. Mitral yetmezliğinde $EROA \geq 0,4 \text{ cm}^2$ ve $RV \geq 60 \text{ ml}$ ise ciddi MY olduğu düşünülmelidir.

Fonksiyonel mitral yetmezliği olan EF si düşük kalp yetmezliği hastalarının fonksiyonel mitral yetmezliği olmayanlara göre mortalitesi daha fazladır. Çünkü sol ventrikül hacmi arttıkça remodelingi de giderek bozulmaktadır.

2.3.3.Aort Darlığında Mitral Yetmezliği

Aort kapak replasmanı yapılan hastaların yaklaşık yarısında orta mitral yetmezliği, %15-20 sinde ise ciddi mitral yetmezliği vardır. Yapılan çalışmalarda orta-ciddi mitral yetmezliği sıklığı %15-70% lere kadar yükselmektedir(67-69). TAVİ uygulanan hastalarda da yaklaşık %12-20% oranında orta-ciddi mitral yetmezliği olduğu görülmüştür(70). PARTNER 1 çalışmasında TAVİ uygulanan grupta %19,6%, cerrahi AVR uygulanan grupta %21,2% oranında mitral yetmezliği tespit edilmiştir.

Aort darlığı hastalarında primer ya da sekonder mitral yetmezliği olabilir.En çok nedeni ise fonksiyonel mitral yetmezliğidir(sekonder). Aort darlığı hastalarında sol ventrikül basıncı artarken genelde sol ventrikül boyut ve fonksiyonları normaldir, bu basınç yükselmesi de sekonder mitral yetersizliğine sebep olmaktadır. Aort darlığı hastalarında en sık primer mitral yetmezliği sebebi mitral annuler kalsifikasyona bağlıdır. Anulus kalsifikasyonu sonrasında kalsifik nodüller sistolde anulusun ve leafletlerin alt kısımlarının hareketini azaltarak ve mitral yetmezliğine yol açmaktadır.

Aort darlığı hastalarında kapak değişimi sonrası sol ventrikül basıncı düşmektedir. Basınç düşmesine bağlı afterload azalması, konsantrik hipertrofinin gerilemesi sonrasında sol ventrikül küçülür ve mitral kapak koaptasyonun artarak mitral yetmezliğinin azalması beklenir. Bu yüzden kapak değişimi mitral yetmezliğinin derecesinde azalma sağlar.

Aort darlığı hastalarında mitral yetmezliği değerlendirilirken ilk bakılması gereken durum mitral yetmezliğinin altta yatan nedenidir.Yani primer mitral yetmezliği mi yoksa sekonder mitral yetmezliği mi olduğudur.Sonrasında mitral yetmezliğin ciddiyeti kantitatif yöntemlerle hesaplanmalıdır. Mitral yetmezliği renkli doppler ile değerlendirildiğinde sol ventrikül basınç artışından dolayı mitral yetmezliği olduğundan fazla gözükecektir.Bu açıdan mitral yetmezliğinin özellikle ileri aort stenozunda kantitatif yöntemler ile değerlendirilmesi önerilir.

2.3.4.Aort Darlığı ve Mitral Yetmezliği Olan Hastaya Yaklaşım

Ciddi aort darlığı olan ve birlikte mitral yetmezliği olan hastalarda mutlaka mitral yetmezliğinin derecesi ve etyolojisi kantitatif yöntemlerle bilinmelidir. Sonrasında mitral yetmezliği hafif ve orta ise sadece aort kapak replasmanı yapılmalıdır. Eğer aort stenozu hastasında ileri mitral yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu varsa optimal medikal tedavi ve endikasyonu dahilinde CRT uygulanıp mitral yetmezliğinin derecesine tekrar bakılmalıdır. İleri mitral yetmezliği devam ediyorsa flail leaflet ya da koaptasyon kusuru gibi anatomik bozukluk yoksa öncelikle cerrahi AVR ya da TAVİ ile ileri aort stenozu tedavi edilip sonrasında mitral yetmezliğinin derecesine tekrar bakılmalıdır. Ancak major anatomik bozukluk varsa kombine aort kapak cerrahi ya da transkateter kapak replasmanı ile minimal invaziv mitral kapak cerrahi tamiri-replasmanı yapılabilir (71).

3.GEREÇVE YÖNTEM

3.1HastaSeçimi

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca 20.12.2023 tarihli ve 127sayılı dosya numarasıyla onaylandı. Çalışmamızda 01.01.2013-01.01.2021 tarihleri arasında semptomatik ciddi AD olan ve cerrahi riski yüksek kabul edilmiş TAVİ işlemi uygulanmış toplam 478 adet hasta taranmıştır. Hastaların orta ve ciddi mitral kapak yetersizliği olup olmadığına bakılıp orta veya ciddi mitral yetersizliği olanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme şartları; seçilimsiz olarak TAVİ işlemi uygulanmış tüm hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Mitral kapak yetersizlik düzeyi kayıt altına alınmamış, mitral kapak yetersizliği olmayan veya hafif düzeyde olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların takip verileri epikriz kayıtlarından alındı. Epikriz kayıtlarında eksik demografik verisi veya laboratuvar verisi olanlar da çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hastane içi ve 3 yıllık takipte ölüm verileri hem telefonla aranarak hem de ölüm bildirim sisteminde sorgulandı. Ölüm verisi belirlenemeyen veya güvenilir verisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların transtorasik ekokardiyografi iletüm kapak analizleri rutin olarak yapılmıştı. İşlem öncesinde koroner anjiyografi ve periferik damar görüntülemesi yapılmıştı. Bilgisayarlı tomografik anjiyografi yapılarak tüm aortik ulaşım ağı, aort kapak kalsifikasyonu ve anüler yapı bir invaziv kardiyolog tarafından değerlendirilmişti. Hastaların tümünde transfemoral girişim uygulanmıştı. Girişimler kalp kateterizasyon laboratuvarında iki kardiyolog, en az bir kardiyovasküler cerrah, bir anestezi uzman eşliğinde yapılmıştı.

3.2.EkokardiyografikDeğerlendirme

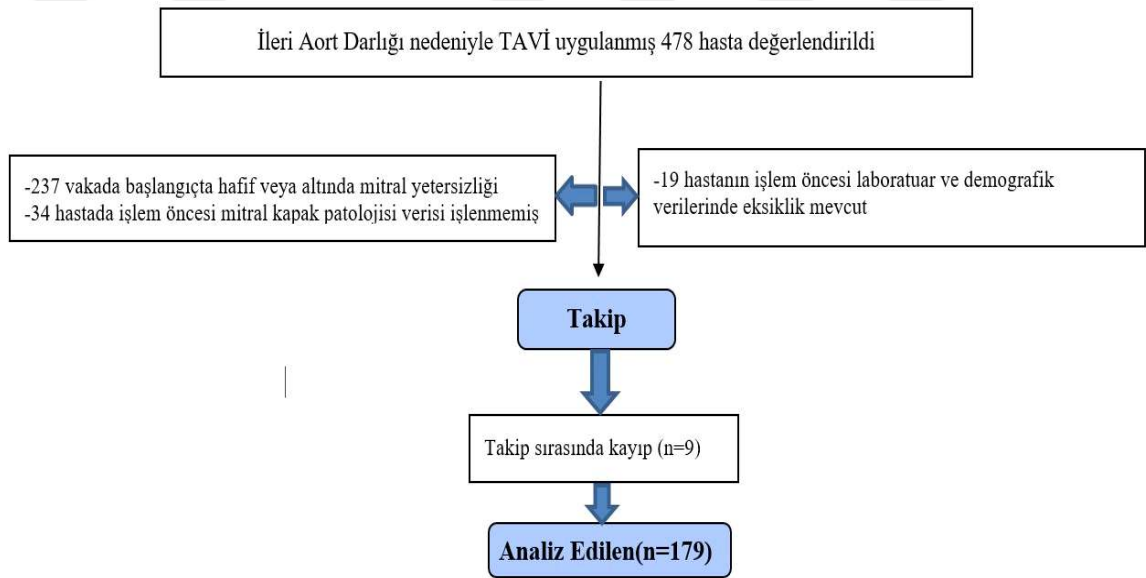
Hastaların işlem öncesi takiplerinde Vivid S6 ekokardiyografi cihazı ile değerlendirme yapılmıştı. Tüm kapak değerlendirmeleri objektif bir görüntüleme uzmanı tarafından yapılmış ve not edilmişti. SoVEF tespiti SİMPSON yöntemi tekniği ile hesaplanmıştı. Apikal 5 boşluk görüntülemesinde aort kapak üzerine CW Doppler konularak aort kapak akı gradient ve hızları hesaplanmıştı. Aort kapak alanı devamlılık denklemi ile hesaplanmıştı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerimizi SPSS for Windows sürüm 25.0 kullanarak analiz ettik. Öncelikle verilerimizin dağılımının normalliğini uygun testler ile analiz ettik. Anormal dağılım gösteren değişkenleri IQR (interkuartil aralık) olarak ifade ettik. Kategorik değişkenleri analiz etmek için Ki-kare testi kullandık ve değişkenleri yüzde (%) olarak ifade ettik. Birden fazla grup olması durumunda grupları uygun şekilde ANOVA veya Kruskal-Wallis testi kullanarak karşılaştırdık. Hastane içi mortalite ve 3 yıllık mortalitenin öngörücülerini belirlemek için lojistik regresyon modelleri ile tek değişkenli ve çok değişkenli analizler kullandık. İlk tek değişkenli analizin sonuçlarına göre araştırmamız gereken bağımsız değişkenleri (yaş, geçirilmiş SVO varlığı, Pulmoner ödem kliniği ile başvurma, diabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı, düşük başvuru glukoz düzeyi, düşük başvuru albumin düzeyi, yüksek başvuru AST düzeyi ve self expandable kapak kullanımı) belirledik. Bunu bir sonraki regresyon modeline dahil ettik. Orta-ciddi mitral kapak yetersizliği olan TAVİ uygulanmış hastalarda self expandable kapak kullanımı ile 3 yıllık takipte tüm sebepli mortalitenin ilişkisini test ettik. 3 yıllık mortalite ile kapak türü arasındaki sağkalım analizleri için Kaplan-Meier survive analizini kullandık. $<0,05$ 'lik bir p değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hastanemizde Ocak 2013-Ocak 2021 tarihleri arasında TAVİ işlemi uygulanmış 478 adet hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hastaların içinden 207 adet orta veya ciddi mitral kapak yetersizliği olan hasta detaylı olarak araştırıldı. Bu hastalardan katılma kriterlerini karşılayan 179 adet TAVİ hastası çalışmamıza dahil edildi. Bu seçim ile ilgili olarak Şekil-11’de detaylı veriler gösterilmektedir.



Şekil 14. TAVİ Hastalarının Çalışmaya Dahil Edilmesi ile ilgili Akım Şeması

Tablo 3 .Hastane içi ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Mortalite grubu (n=10)	Sağkalan grubu(n=169)	P değeri
Yaş (yıl)	79,1±5,4	78.3±6,7	0.679
Cinsiyet, Erkek (%)	7(70)	82(49)	0.187
DiyabetesMellitus(%)	0(0)	40(24)	0.081
Hipertansiyon(%)	5(50)	92(54)	0.784
Dislipidemi (%)	2(20)	46(27)	0.617
Geçirilmiş PKG (%)	1(10)	61(36)	0.092
Geçirilmiş KABG(%)	0(0)	18(11)	0.277
KBH (%)	4(40)	42(25)	0.287
KAH(%)	1(10)	67(40)	0.061
KOAH(%)	3(30)	23(14)	0.153
Kalp Yetersizliği (%)	3(30)	68(40)	0.520
Geçirilmiş SVO (%)	0(0)	5(3)	0.581
Sigara (%)	2(20)	53(31)	0.449
Pulmoner Ödem (%)	2(20)	3(1,8)	0.001
STS Risk Skoru	7,9±2,5	8,4±2,7	0.502
Kapak Türü			
Self Expandable	7(70)	110(65)	0.751
Balon Expandable	3(30)	59(35)	
PCI: Perkütan koroner girişim, KABG: koroner arter bypass greftleme, KBH: kronik böbrek yetersizliği, KAH: koroner arter hastalığı, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, STS: SocietyofThoracicSurgeons			

Orta-ciddi mitral kapak yetersizliği olan 179 hastadan oluşan grubumuzda 10(%5,5) hastane içi ölümü gözlemlendi. Tablo-6’da TAVİ işlemi sonrası hastane içi mortalite gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların sonuçları karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve demografik veriler açısından herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı. Başvuru kliniği olarak pulmoner ödem ile başvuran hastalara hastane içi mortalite grubunda anlamlı olarak daha sık rastlandığı gözlemlendi (2 (%20) ye karşı 3(%1,8) **p=0.001**). İki grup arasında daha fazla sıklıkta self expandable kapak kullanımı gözlemlendi. Ancak iki grup arasındaki kapak türleri açısından anlamlı bir dağılım farklılığı gözlemlenmedi.

Tablo 4. Hastane içi ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Mortalite grubu (n=10)	Sağ kalan grubu(n=169)	P değeri
WBC(x10³/μL)	7.799±2.098	8.550±2.818	0.305
HBG(gr/dl)	12.4±1.3	12.1±2.0	0.446
Hematokrit(%)	38.1±3.8	37.7±5.7	0.750
Nötrofil%	5.148±1.756	6.114±2.584	0.169
Monosit%	668±205	692±261	0.727
PLT(x10³/μL)	246±116	240±83	0.863
Lenfosit%	1770±889	1638±708	0.655
GFR	73.8±19.5	72.6±27.1	0.861
BUN(mg/dl)	58.1±24.1	55.1±28.9	0.712
Kreatinin(mg/dl)	0.98±0.25	1.04±0.80	0.550
Kanalbümindüzeyi(g/dL)	3.27±0.58	3.48±0.46	0.285
Ürik asit	6.40±1.90	6.37±2.56	0.961
Glukoz	118±32	137±62	0.105
AST (IQR)	54(65)	28(34)	0.001
ALT (IQR)	41(48)	19(25)	0.008
Kalsiyum	8.7±0.5	8.9±0.6	0.240
HDL	41±12	43±12	0.573
LDL	105±35	107±37	0.895
Trigliserit	109±34	116±37	0.748
Total Kolesterol	164±42	174±47	0.451
HBG:Hemoglobin,WBC:Lökosit,BUN:Kan üreazotu, WBC:BeyazKüre,RBC:EritrositSayısı,HBG:Hemoglobin,PLT:Trombosit, GFR:GlomerülerFiltrasyonHızı,LDL:DüşükYoğunlukluLipoprotein,HDL:YüksekYoğunlukluLipoprotein, ALT:AlaninAminotransaminaz,AST:AspartatAminotransaminaz,			

Tablo-7’de hastane içi ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması verilmiştir. Bu veriler detaylı olarak değerlendirildiğinde tam kan verilerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Biyokimyasal verilerden sadece AST ve ALT düzeylerinin ölüm gerçekleşen grupta medyan değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Tablo 5. 3 yıllık takipte ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının demografik verilerinin karşılaştırılması

	Mortalite grubu (n=38)	Sağkalan grubu(n=141)	P değeri
Yaş (yıl)	82±6.4	77.4±6.4	<0.001
Cinsiyet, Erkek (%)	19(50)	70(50)	0.969
DiyabetesMellitus(%)	5(13)	35(25)	0.126
Hipertansiyon(%)	22(58)	75(53)	0.606
Dislipidemi (%)	9(24)	39(28)	0.623
Geçirilmiş PKG (%)	9(24)	53(38)	0.110
Geçirilmiş KABG(%)	3(8)	15(11)	0.618
KBH (%)	13(34)	33(23)	0.176
KAH(%)	12(32)	56(40)	0.359
KOAH (%)	9(24)	17(12)	0.071
Kalp Yetersizliği (%)	14(37)	57(40)	0.689
Geçirilmiş SVO (%)	3(8)	2(1)	0.032
Sigara (%)	10(26)	45(32)	0.507
Pulmoner Ödem (%)	3(8)	2(1)	0.032
STS Risk Skoru	8.2±2.6	8.5±2.8	0.551
Kapak Türü			
Self Expandable	30(26)	87(74)	0.047
Balon Expandable	8(13)	54(87)	
PCI: Perkütan koroner girişim, KABG: koroner arter bypass greftleme, KBH: kronik böbrek yetersizliği, KAH: koroner arter hastalığı, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, STS: SocietyofThoracicSurgeons			

Orta-ciddi mitral kapak yetersizliği olan 179 hastadan oluşan grubumuzda 38(%21,2) 3 yıllık takipte tüm sebepli ölüm gözlendi. Tablo-8’de TAVİ işlemi sonrası 3 yıllık takipte mortalite gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların sonuçları karşılaştırıldı. Mortalite grubunda ortalama yaşın anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlendi (82±6.4’ e karşı 77.4±6.4, **p<0.001**). Başvuru kliniği olarak pulmoner ödem ile başvuran hastalarda 3 yıllık takipte mortalite grubunda anlamlı olarak daha sık rastlandığı gözlendi (3 (%8) ye karşı

2(%1) **p=0.032**). klinik öyküsü olarak SVO öyküsü olan hastalara mortalite grubunda daha sık rastlandığı gözlemlendi (3 (%8) ye karşı 2(%1) **p=0.032**). Mortalite grubunda anlamlı olarak daha sık self expandable kapak kullanımı gözlemlendi (30 (%26) ye karşı 8(%13) **p=0.047**).

Tablo 6. 3 yıllık takipte ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Mortalite grubu(n=38)	Sağkalan grubu(n=141)	P değeri
WBC(x10³/μL)	8.422±2.773	8.531±2.795	0.860
HBG(gr/dl)	12.3±1.9	12.0±2.0	0.479
Hematokrit(%)	38.2±5.5	37.6±5.6	0.574
Nötrofil%	5.802±2.293	6.002±2.620	0.697
Monosit%	702±273	688±255	0.781
PLT(x10³/μL)	242±79	240±87	0.930
Lenfosit%	1.668±854	1.639±680	0.845
GFR	68.3±22.5	73.8±27.6	0.209
BUN(mg/dl)	58.2±26.0	54.4±29.2	0.433
Kreatinin(mg/dl)	1.03±0.87	1.04±0.30	0.898
Kanalbümindüzeyi(g/dL)	3.32±0.55	3.51±0.44	0.035
Ürik asit	6.88±2.49	6.23±2.50	0.160
Glukoz	122±38	140±66	0.034
AST (IQR)	42(54)	31(35)	0.014
ALT(IQR)	34(42)	21(25)	0.069
Kalsiyum	8.95±0.57	8.91±0.56	0.729
HDL	42±15	43±11	0.810
LDL	104±35	107±37	0.650
Trigliserit	114±70	116±64	0.871
Total Kolesterol	175±49	175±46	0.906
HBG:Hemoglobin,WBC:Lökosit,BUN:Kan üreazotu, WBC:BeyazKüre,RBC:EritrositSayısı,HBG:Hemoglobin,PLT:Trombosit, GFR:GlomerülerFiltrasyonHızı,LDL:DüşükYoğunlukluLipoprotein,HDL:YüksekYoğunlukluLipoprotein, ALT:AlaninAminotransaminaz,AST:AspartatAminotransaminaz			

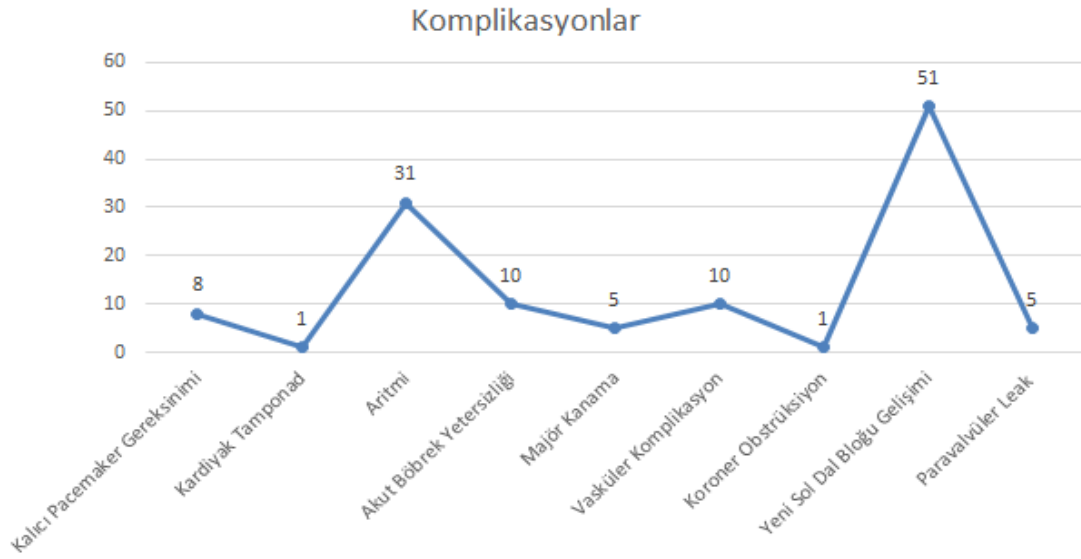
Tablo-9’da 3 yıllık takipte ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması verilmiştir. Bu veriler detaylı olarak değerlendirildiğinde tam kan verilerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Biyokimyasal verilerden AST düzeylerinin ölüm gerçekleşen grupta medyan değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Başvuru glukoz düzeyinin mortalite grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (122±38’ e

karşı 140 ± 66 , $p=0.034$). Başvuru albumin düzeyinin mortalite grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (3.32 ± 0.55 e karşı 3.51 ± 0.44 , $p=0.035$).

Tablo 7. 3 yıllık takipte ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması

	Mortalite grubu(n=38)	Sağ kalan grubu(n=141)	P değeri
SoVEF(%)	49.7 ± 12.5	49.4 ± 12.2	0.892
Low Flow-Low Gradyent (%)	3(8)	19(14)	0.352
Maksimumgradyent(mmHg)	80.5 ± 14.5	80.2 ± 16.6	0.916
Meangradyent(mmHg)	49.4 ± 8.9	48.7 ± 10.5	0.685
AKA(cm^2)	0.65 ± 0.20	0.69 ± 0.18	0.257
Aortic regürjitasyon(%)	2(5)	28(20)	0.033
ORTA-CİDDİ			
Triküspit Yetmezliği	13(34)	33(23)	0.176
ORTA-CİDDİ			
SoVEF: Sol ventriküle jeksiyon fraksiyonu, AKA: Aort kapak alanı			

Tablo-10'da 3 yıllık takipte ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması verilmiştir. Her iki grupta işlem öncesi SoVEF leri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ayrıca her iki grubun maksimum aort kapak gradyenti, mean gradyenti ve AKA'larında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Sağ kalan grubunda anlamlı olarak daha fazla sıklıkta orta veya ciddi aort kapak yetersizliği gözlemlendi (2(5) e karşı 28(20), $p=0.033$).



Şekil 15. TAVİ işlemi yapılan ve orta-ciddi mitral yetersizliği olan hastalarda işlemle ilişkili gelişen komplikasyonların dağılımı

Şekil-12’ de TAVİ işlemi uygulanan hastalarda hastane yatışı sırasında gözlenen komplikasyonların sayısı verilmiştir. 8 hastada kalıcı kalp pili gereksinimi olmuştur. 1 hastada kardiyak tamponad gözlemlenmiştir. Hastane içinde önemli sayılabilecek aritmi vakalarında hastaların 31’inde rastlanmıştır. 10 hastada akut böbrek yetersizliği gelişmiş ve bunların 6 tanesinde en az bir defa diyaliz gereksinimi doğmuştur. 5 hastada majör sayılabilecek kanama gözlemlenirken 10 hastamızda vasküler komplikasyon görülmüştür. 1 hastada koroner obstrüksiyon gözlemlenmiş ve bu hastaya başarılı perkütan koroner girişim uygulanmıştır. 51 hastada yeni gelişen sol dal bloğu tespit edilmiştir. 5 hastada paravalvüler leak gözlenmiştir.

Tablo 8. Kapak türüne göre TAVİ işlemi sonrası hastane içi izlemde gelişen komplikasyonların karşılaştırılması

	Self expandable(n=117)	Balon expandable (n=62)	P değeri
KalıcıPacemakerimplantasyonu(%)	5(4)	3(3)	0.862
Aritmi (%)	23(20)	8(13)	0.256
Akut Böbrek Yetersizliği (%)	7(6)	3(5)	0.751
Majör Kanama (%)	2(2)	3(5)	0.227
Vaskülerkomplikasyon(%)	7(6)	3(5)	0.751
Yenisoldal bloğu(%)	35(30)	16(26)	0.56

			2
Paravalvüler Leak(%)	1(1)	4(7)	0.092

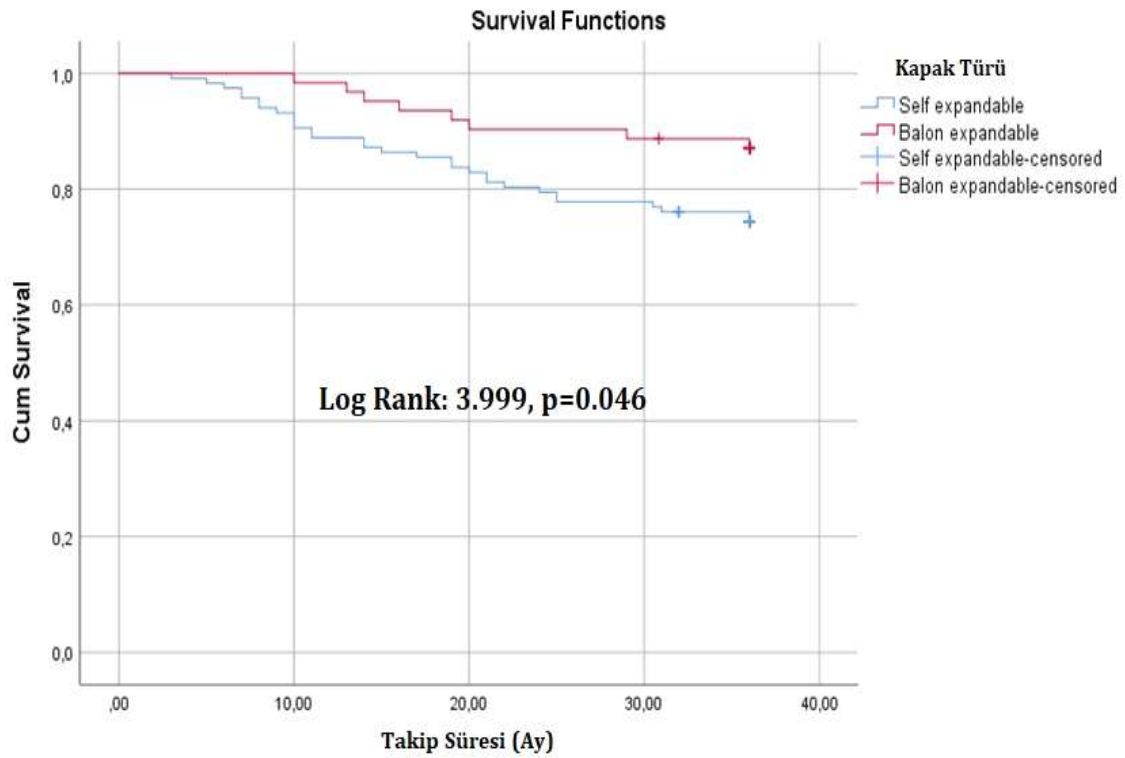
Tablo-11’de TAVİ işlemi uygulanan hastalarda kapak türüne göre hastane yatışı sırasında gözlenen komplikasyonların sayısı verilmiştir. Her iki grup arasında komplikasyon sıklığı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 9. Kapak türüne göre hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Self expandable(n=117)	Balon expandable (n=62)	P değeri
Yaş (yıl)	78.6±6.6	78.0±6.7	0.597
Cinsiyet, Erkek (%)	62(58)	27(44)	0.229
DiyabetesMellitus(%)	20(17)	20(32)	0.020
Hipertansiyon(%)	64(63)	33(53)	0.851
Dislipidemi (%)	26(22)	22(36)	0.057
Geçirilmiş PKG (%)	45(39)	17(27)	0.140
Geçirilmiş KABG(%)	11(9)	7(11)	0.689
KBH (%)	29(25)	17(27)	0.701
KAH(%)	48(41)	20(32)	0.250
KOAH(%)	15(13)	11(18)	0.374
Kalp Yetersizliği (%)	47(40)	24(39)	0.849
NYHA SINIFLAMASI			
II	2(2)	2(3)	0.061
III	83(71)	33(53)	
IV	32(27)	27(44)	
Geçirilmiş SVO (%)	5(4)	0(0)	0.099

Sigara (%)	40(34)	15(24)	0.168
STS Risk Skoru	8.14±2.6	8.89±2.89	0.091
Hastane içi mortalite	7(6)	3(5)	0.751
3 yıllık takipte mortalite	30(26)	8(13)	0.047
PCI: Perkütan koroner girişim, KABG: koroner arter bypass greftleme, KBH: kronik böbrek yetersizliği, KAH: koroner arter hastalığı, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, STS: Society of Thoracic Surgeons, NYHA: New York Kalp Cemiyeti			

Tablo-12’de kapak türüne göre TAVİ yapılmış orta veya ciddi mitral yetersizliği olan hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması verilmiştir. Yaş ortalaması açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. İki grup arasında işlem sonrasında NYHA sınıflaması ile kalp yetersizliği semptomatolojisi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. 3 yıllık takipte self expandable takılan hastalarda anlamlı olarak daha fazla sayıda mortalite gözlenmiştir.



Şekil 16. Kapak türüne göre 3 yıllık takip mortalite gelişimi açısından Kaplan-Meier Survival Eğrisi

Hastaların kapak türüne göre survive eğrisi Kaplan-Meier şekil-12 te verilmiştir. Self expandable grubunda daha ilk aylardan başlayan anlamlı olarak fazla mortalite gözlemlenmesi önem arz etmektedir. Kaplan-Meier analizine göre; self expandable grupta,

balon expandable grupta tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı fark gözlendi (**Log Rank:3.999,p=0.046**).

Tablo 10. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde mortalitenin öngördürücüleri

	Tek değişkenli regresyon analizi			Çok değişkenli regresyon		
MORTALİTE (3 Yıllık)	OR	95% CI	<i>p değeri</i>	OR	95% CI	<i>p değeri</i>
Yaş (yıl)	1.125	1.050-1.206	0.001	1.095		0.001
Cinsiyet, Erkek (%)	0.785	0.355-1.961	0.678			
DiyabetesMellitus(%)	0.759	0.190-3.336	0.755			
Hipertansiyon (%)	0.757	0.312-1.837	0.538			
Kanalbümindüzeyi(g/dL)	0.470	0.183-1.206	0.116	0.804		0.539
Glukoz	0.992	0.981-1.003	0.172	0.994		0.130
AST	1.013	0.999-1.027	0.073	1.006		0.276
Pulmoner Ödem	0.156	0.015-1.618	0.120	2.876		0.170
Aorticregurjitasyon(%)	6.233	1.024-37.927	0.047	4.168		0.057
Orta-Ciddi						
Geçirilmiş SVO (%)	0.124	0.014-1.118	0.063	4.136		0.024
Kapak türü						
Self Expandable kapak	2.182	0.782-6.089	0.136	1.658		0.222

Tablo-13’de tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde mortalitenin öngördürücüleri tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İleri

yaşın ve serebrovasküler olayın 3 yıllık mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 11. Kapak türüne göre hastaların mitral kapak yetersizliği düzeyinin değişimlerinin karşılaştırılması

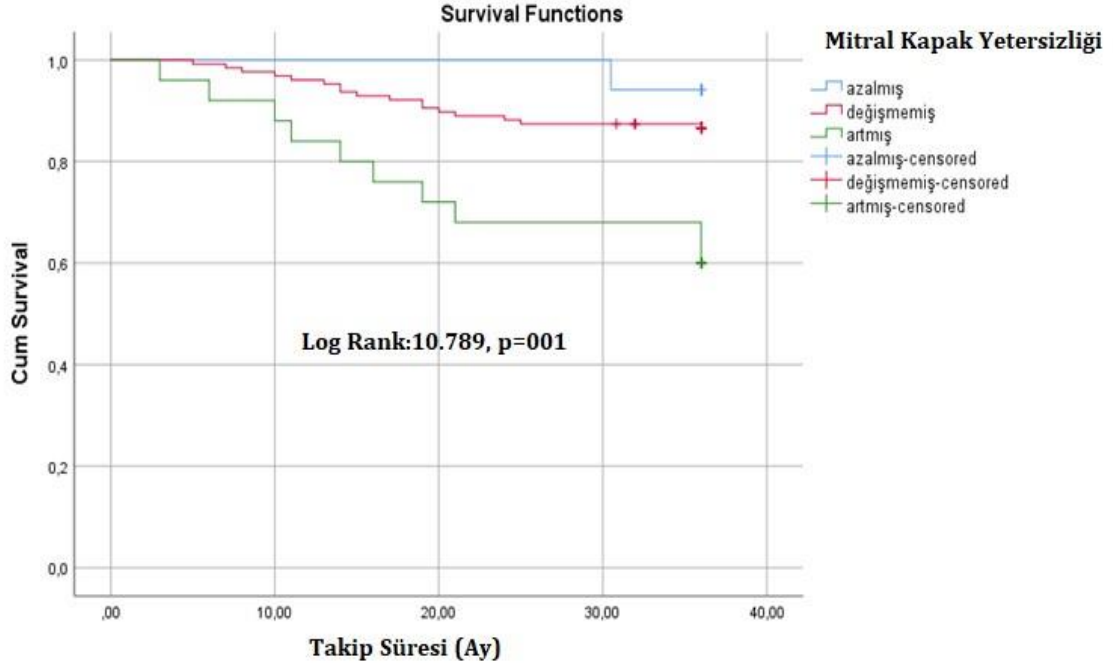
Orta-Ciddi Mitral Yetersizliği	Self expandable(n=110)	Balon expandable (n=59)	P değeri
1.Ay Sonunda			
Azalmış	7(6)	10(17)	0.016
Değişmemiş	82(75)	45(76)	
Artmış	21(19)	4(7)	

Tablo-14’de Orta veya ciddi mitral yetersizliği olan hastaların işlem sonrasında kapak türüne göre kapak yetersizliğinin değişimi açısından değerlendirildiği zaman self expandable kapak türünde artan kapak yetersizliği düzeyi oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi, ayrıca kapak yetersizliği düzeyinin azalmasına da balon expandable türü kapakta daha sık rastlandığı gözlemlendi (**p=0.046**).

Tablo 12. Mitral kapak yetersizliği düzeyinin değişimlerinin 3 yıllık takipteki ölüm açısından karşılaştırılması

Orta-Ciddi Mitral Yetersizliği	Mortalite Grubu(n=28)	Sağkalan Grubu (n=141)	P değeri
1.Ay Sonunda			
Azalmış	1(4)	16(11)	0.002
Değişmemiş	17(60)	110(78)	
Artmış	10(36)	15(11)	

Tablo-15’de Orta veya ciddi mitral yetersizliği olan hastaların işlem sonrasında kapak yetersizliği düzeyi değişimine göre 3 yıllık mortalite açısından karşılaştırılması yapılmıştır. Kapak yetersizliği artan grupta anlamlı olarak daha fazla sayıda ölüm gözlemlenmiştir (**p=0.002**)



Şekil 17. Mitral Kapak yetersizliği düzeyinin işlem sonrasında değişimine göre 3 yıllık takipte mortalite gelişimi açısından Kaplan-Meier Survival Eğrisi

Hastaların Mitral Kapak yetersizliği düzeyinin işlem sonrasında değişimine göre 3 yıllık takipte mortalite gelişimi açısından Kaplan-Meier Survival Eğrisi şekil-14 te verilmiştir. Mitral yetersizliği düzeyi artmış olan grupta anlamlı olarak fazla mortalite gözlemlenmiştir (**Log Rank:10.799,p=0.001**).

5.TARTIŞMA

Ciddi aort darlığı, modern tıbbın gelişmesi ile hastalıkların tanı ve tedavisinde belirgin yol katedilmesi ve eşlik eden HT, DM, KBH gibi hastalıkların da prevalansının artması sebebiyle gelişmiş ülkelerde erişkin popülasyonun en sık görülen kalp kapak hastalığı haline gelmiştir(72).

Ciddi aort darlığı kardiyak kompanzasyon mekanizmalarının iyi çalıştığı uzun bir dönem boyunca asemptomatik seyretmektedir. Hastalığın ilerlemesinde kritik nokta eforla olan dispne, göğüs ağrısı, senkop ve kalp yetmezliği semptomlarının ortaya çıkması ile birlikte prognoz daha da kötüleşir(73). Aort darlığı hastalarında sol ventrikül basınç artışı ve boyut etkilenmesine bağlı olarak fonksiyonel mitral yetmezliği sıklıkla gelişmektedir ve mitral kapaktaki yaşa bağlı dejenerasyon ve kalsifikasyon da mitral yetmezliğinin derecesini artırmaktadır.Biz de bu çalışma ile semptomatik ciddi aort darlığı tedavisinde 2013 yılından beri TAVİ uyguladığımız merkezimizde 2013 ile 2021 yılları arasında ciddi aort darlığı ve

orta-ciddi mitral yetersizliği olup TAVİ yapılan hastalarda hem sonlanım noktalarını değerlendirdik ve hem de self expandable ile balon expandable kapakların mitral yetmezliği açısından sonlanım noktaları karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda hastanemizde Ocak 2013-Ocak 2021 tarihleri arasında TAVİ işlemi uygulanmış 478 adet hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hastaların 179'unda orta veya ciddi mitral kapak yetersizliği mevcut olup bu hastalar çalışmamıza dahil edildi. Bunların 117 sine self expandable ve 62 sine balon expandable kapak implante edildi. Çalışmamızın ilk kısmında implante edilen kapak türünden bağımsız olarak TAVİ yapılan hastaların demografik verileri incelendi ve TAVİ yapıldıktan sonra primer sonlanım noktaları araştırıldı. Orta-ciddi mitral kapak yetersizliği olan 179 hastadan oluşan grubumuzda 10(%5,5) hastane içi ölüm gözlemlendi. Genel olarak ölümler merkezimizin ilk yıllarındaki tecrübesizliği ve o dönemde eski nesil kapakların kullanılmasına bağlanabilir. Çünkü STS skorları ,ortalama yaş ve ek hastalıkları açısından benzer hasta grupları alınmıştı. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve demografik veriler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Takeji ve arkadaşlarının Japonya'da TAVI ve cerrahi aort kapak replasmanını (SAVR) kıyasladığı geniş katılımlı çalışmada; aort kapağı replasmanı yapılan 1714 hasta incelenmiş (TAVI grubu: 1134 hasta ve SAVR grubu: 580 hasta). TAVI grubundaki hastalar SAVR grubundakilere göre çok daha yaşlıydı (84,4'e karşı 73,6 yıl, $P < 0,001$) ve daha sık komorbiditeleri vardı. Bu durum zaten TAVI endikasyonu alabilmenin de altın kuralı olarak bilinmektedir. Hastane içi ölüm oranı TAVI grubunda SAVR grubuna göre sayısal olarak daha düşüktü (%0,6'ya karşı %2,2). Yani 1134 hastaya uygulanan TAVI protokolünde hastane içi mortalite oranı %0,6 (n=7) olarak belirlendi (74).

Massussi ve ark. 2022 yılında yayınladığı çalışmayı incelediğimizde; TAVI uygulanan hastaların kırılganlığı, fonksiyonel (geriatrik durum ölçeği - GSS) ve metabolik (global nutrisyonel risk indeksi - GNRI) değerlendirmenin bir kombinasyonuna göre dört grupta sınıflandırılmıştır. Analize dahil edilen 1985 hastanın kombine fonksiyonel ve metabolik kırılganlığın varlığı, 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde iki kat artış ile ilişkilendirilmiştir (HR 2.06 [%95 CI 1.35-3.14]; $p = 0.001$) (75). Ancak bizim çalışmamızda böyle bir kıyas yapmadık; hastane içi mortalite daha çok işlemle ilgili ve akut gelişen olaylara bağlı olduğu için çalışmamızda demografik veriler hastane içi mortalite gelişen grup ile sağ kalan grup arasında anlamlı fark oluşturmamıştır.

TAVI bağlamında pulmoner ödemin değerlendirilmesi, uygun yönetim stratejilerinin belirlenmesi için çok önemlidir. Akut pulmoner ödemi olan hastalarda TAVI öncesinde diürez ve kalp yetmezliği yönetiminin optimizasyonu gerekebilir. Perioperatif komplikasyonları en aza indirmek için hastanın hemodinamik durumunu stabilize etmek şart olduğundan, işlemin zamanlaması da pulmoner ödemin çözülmesinden etkilenebilir. Furuta ve ark. Fransa’da yaptığı bir çalışmada; 3195 hasta için analiz edilmiştir. Hastalar işlem öncesi süreçte pulmoner ödem atak epizod sıklığına göre üç gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır; (grup 1: epizod yok, grup 2: tek epizod ve grup 3: TAVI'den önceki yıl içinde çoklu epizod). Hem 1 aylık hem de kümülatif 1 yıllık mortalite 3 grupta da mortalite anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla %7,7'ye karşı %9,2'ye karşı %15,9; $p<0,001$, %14,0'a karşı %19,4'e karşı %24,1; $p<0,001$) (76). Bizim çalışmamızda literatürü destekler sonuçlar vermiş ve pulmoner ödemi olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Bu da hastaların TAVI öncesi hemodinamik olarak stabil olması durumunda mortaliteyi azalttığını göstermektedir. Bu yüzden hemodinamik bozulmadan önce erken dönemde kapak replasmanı yapılması önerilmektedir.

İki grupta da daha fazla sıklıkta self expandable kapak kullanımı gözlemlendi. Ancak iki grup arasındaki kapak türleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Chieffo ve ark. 2012 yılında 793 hasta ile yaptıkları çalışmada 453 hasta Medtronic CoreValve (MCV) ve 340 hasta Edwards SAPIEN/SAPIEN XT kapak ile tedavi edildi. 30. günde, tüm nedenlere bağlı ölüm oranında, kardiyovasküler ölüm oranında, miyokard enfarktüsünde, inmede veya cihaz başarısı açısından fark yoktu. Ek olarak, majör vasküler komplikasyonlarda veya yaşamı tehdit eden kanamada açısından da fark saptanmadı. Sadece Medtronic CoreValve daha fazla kalıcı kalp pili ile ilişkilendirilmiş ($p<0,001$). 1. Yılda da tüm nedenlere bağlı mortalitede ve kardiyovasküler mortalite açısından iki kapak arasında fark saptanmamıştır (77).

Karaciğer fonksiyonu, TAVI uygulanan hastalarda ameliyat öncesi değerlendirmenin kritik bir yönüdür. Çalışmalar, siroz veya önemli karaciğer yetmezliği olanlar gibi karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastaların daha yüksek postoperatif komplikasyon ve mortalite riskiyle karşı karşıya olduğunu göstermiştir. Yao ve ark. yaptığı bir çalışmada; TAVI uygulanan 439 ardışık hastada incelenmiş ve alt gruplarda son dönem karaciğer hastalığı için model (MELD)-XI skoru ile değerlendirilen dinamik hepatorenal fonksiyonu kullanılmış. Sonlanım noktası 2 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite olarak belirlenmiş. Başlangıçtaki yüksek MELD-XI skoru ($>10,71$), 2 yıllık mortalite tehlike oranının bağımsız bir öngörücüsü olmuştur (HR: 2,65 [1,29-5,47], $p=0.008$) (78). Bizim çalışmamızda da sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuş olup hastane içi ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların

laboratuvar verileri incelendiğinde; biyokimyasal verilerden AST ve ALT düzeylerinin ölüm gerçekleşen grupta medyan değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızın 3 yıllık takibinde TAVİ yapılan 179 hastadan 38'inde (%21,2) mortalite izlendi. Mortalite grubunda ortalama yaşın anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (82 ± 6.4 e karşı 77.4 ± 6.4 , $p < 0.001$). Deeb ve arkadaşlarının CoreValve kapakla 391 hastada yaptığı çalışmada 3 yıl sonundaki tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %32,9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ortalama yaş $83,2 \pm 7,1$ ve STS skoru $7,3 \pm 3.0$ idi (79). Mortalite oranının yüksek olması TAVİ yapılan hasta grubunun ileri yaş ve ek komorbiditelerinin olması ile açıklanabilir. Ayrıca kliniğimizin hem işlem hem de takip tecrübesinin artması ile birlikte son yıllarda mortalite oranının %10 civarında seyretmektedir.

İnme öyküsü olan hastalar genellikle TAVİ sonrasında olumsuz sonuçlar açısından daha yüksek risk altında kabul edilir. Literatür, önceki serebrovasküler olayların işlem sonrası mortalite oranlarında artışa yol açabileceğini göstermektedir. Örneğin, Kaur ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, inme öyküsü olan hastalarda, böyle bir öyküsü olmayanlara kıyasla hem hastane içi hem de 30 günlük mortalite insidansının daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (80). Bizim çalışmamızda da benzer bir sonuç saptadık. Öyküsünde SVO olan hastalarda da mortalite SVO olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (3 (%8) ye karşı 2(%1) $p=0.032$).

Çalışmamızda 3 yıllık takipte ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırdık. Bu veriler detaylı olarak değerlendirildiğinde tam kan verilerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Biyokimyasal verilerden AST düzeylerinin ölüm gerçekleşen grupta medyan değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Başvuru glukoz düzeyinin mortalite grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (122 ± 38 e karşı 140 ± 66 , $p=0.034$). Ayrıca başvuru albumin düzeyinin de mortalite grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi (3.32 ± 0.55 e karşı 3.51 ± 0.44 , $p=0.035$). Bogdan ve ark. 2016 yılında TAVİ yapılan 150 hastada 2.1 yıllık takipte albumin düzeyi düşük olan hastalarda mortalite anlamlı derecede daha yüksek saptandı (81).

Aort yetersizliği, diyastol sırasında kanın aorttan sol ventriküle geriye doğru akması ile karakterize olup hacim aşırı yüklenmesine ve potansiyel sol ventrikül (LV) disfonksiyonuna yol açar. TAVİ bağlamında, şiddetli AY varlığı ameliyat sonrası mortaliteyi önemli ölçüde etkileyebilir. Çalışmalar, TAVİ sonrası orta ila şiddetli AY'si olan hastaların, önemli yetersizliği olmayanlara kıyasla hem kısa hem de uzun vadeli mortalite açısından daha yüksek

risk altında olduğunu göstermiştir (82-84). Bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar arasında, önceden var olan koşulları daha da kötüleştirebilen ve daha fazla kardiyak dekompanseasyona yol açabilen kalbe uygulanan hemodinamik yük yer almaktadır. Çalışmamızda 3 yıllık takipte ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarının ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması da yapıldı. Her iki grupta işlem öncesi SoVEF'si açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ayrıca her iki grubun maksimum aort kapak gradiyenti, mean gradiyenti ve AKA'larında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Sağ kalan grupta anlamlı olarak daha fazla sıklıkta orta veya ciddi aort kapak yetersizliği gözlemlendi (2(5) e karşı 28(20), $p=0.033$).

TAVİ uygulanan hastalarda hastane yatışı sırasında gözlenen komplikasyonları değerlendirdik. 8 hastada kalıcı kalp pili gereksinimi olmuştur. 1 hastada kardiyak tamponad gözlemlenmiştir. 10 hastada akut böbrek yetersizliği gelişmiş ve bunların 6 tanesinde en az bir defa diyaliz gereksinimi doğmuştur. 5 hastada majör sayılabilecek kanama gözlemlenirken 10 hastamızda vasküler komplikasyon görülmüştür. 1 hastada koroner obstruksiyon gözlemlenmiş ve bu hastaya başarılı perkütan koroner girişim uygulanmıştır. 51 hastada yeni gelişen sol dal bloğu tespit edilmiştir. 5 hastada paravalvüler leak gözlenmiştir. Her iki kapak arasında komplikasyon sıklığı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak Edwards SAPIEN ve CoreValve Medtronic kapağın karşılaştırıldığı CHOICE çalışmasında kapaklar arasında kanama ve vasküler komplikasyonlar arasında fark bulunmazken kalıcı pacemaker takılması Edwards SAPIEN kapakta anlamlı olarak daha düşük saptandı (%7,3 e karşı %37,6, $p=0,001$). Ayrıca Cilayavi ve ark. yaptığı 2012 yılında iki kapak türünü komplikasyonları açısından karşılaştırdığı çalışmada kalıcı kalp pili ihtiyacı Medtronic CoreValve de anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ($P < 0,0001$)(85).

Çalışmamızın ikinci kısmında kapak türüne göre 3 yıllık takipteki demografik, klinik veriler ve sonuçları incelenmiştir. Yaş ortalaması açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. İki grup arasında işlem sonrasında NYHA fonksiyonel sınıfı ve kalp yetersizliği açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. 3 yıllık takipte self expandable takılan hastalarda anlamlı olarak daha fazla sayıda mortalite gözlenmiştir (30 (%26) ye karşı 8(%13) $p=0.047$). Literatür taramalarımızda; Sarı ve ark. yaptığı bir vaka raporunda; Sunulan vaka, yüksek risk skoruna sahip olup (Logistic Euroskoru 20, STS skoru 15) aort kapak replasmanı için TAVİ (transkateter aort kapak implantasyonu) prosedürü uygulanmış. Hasta 82 yaşında olup Canada angina sınıf 2-3 olarak saptanmıştır. İşlem öncesinde ciddi aort darlığı (AD), orta-ileri derecede mitral yetmezlik (MY) ve normal ejeksiyon fraksiyonu tespit edilmişti. Başarılı TAVİ sonrası, mitral yetmezlik derecesinde belirgin bir azalma gözlemlendi (86). Thiele

ve ark. yaptığı çalışmada Self expandable kapak (SEV) ve balon expandable kapak (BEV) kıyası yapılmıştır. Çalışmaya 438 hasta dahil edilmiş olup %50'sine SEV, kalan %50'sine BEV uygulanmıştır. SEV uygulanmış vakalarda tüm sebeplere bağlı ölümler BEV uygulanmış vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (%3,2-2,3 $p<0,0001$). Yine SEV uygulanmış vakalarda takılan kapakta işlem sonrası gelişen orta ileri kapak yetmezliği de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (%3,4-1,5 $p=0,0002$). Ayrıca inme durumu kıyasında BEV uygulanan hastalarda SEV uygulanmış vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (%4,7-0,5 $p=0,003$) (87). Bizim çalışmamızda da orta veya ciddi mitral yetersizliği olan hastaların işlem sonrasında kapak türüne göre kapak yetersizliğinin değişimi açısından değerlendirildiği zaman self expandable kapak türünde artan kapak yetersizliği düzeyi oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi, ayrıca balon expandable türü kapakta işlem sonrası mitral yetersizlikte azalma daha fazlaydı(**$p=0.046$**).

Giordana ve ark. 2012 yılında 35 hasta ile yaptıkları çalışmada Edwards Sapien ve Medtronic CoreValve kapakların mitral yetmezliği üzerine etkisi araştırıldı. Alt grup analizleri, Edwards Sapien cihazıyla tedavi edilen hastalarda mitral yetmezlikteki azalmanın anlamlı olduğunu ancak Medtronic CoreValve cihazıyla tedavi edilen hastalarda anlamlı olmadığını gösterdi. Hutter ve ark. yaptığı çalışmada da orta ciddi MY'si olan hastaların %67'sinde TAVİ sonrası MY derecesinde azalma meydana gelmiştir(88). Ancak PARTNER çalışmasında MY'nin şiddeti TAVİ yapılan hastaların %5,8'inde artmıştır. Bunların nedeni olarak da AF eşlik etmesi, dilate sol atrium olması, primer (organik) MY olması ve SV dissenkronisine yol açacak sol dal bloğu ya da pace bağımlılığı, kapak tipi (Sapien veya CoreValve) gibi durumlar gösterilmiştir(89). Mevcut literatürün gözlemsel verileri ve heterojenliği kesin sonuçlara varılmasını sınırlasa da TAVİ'den sonra hastaların yaklaşık %50'sinde, özellikle fonksiyonel nedenlere bağlı mitral yetmezliği olan hastalarda, eş zamanlı anlamlı mitral yetmezliğinin azaldığı görülmektedir (90).

Hastaların işlem sonrasında kapak yetersizliği düzeyi değişimine göre 3 yıllık mortalite açısından karşılaştırılması yapılmıştır. Kapak yetersizliği artan grupta anlamlı olarak daha fazla sayıda ölüm gözlenmiştir ($p=0.002$).TAVİ'nin ITALIEN ve GERMAN, FRANCE2 ve SPANISH TAVR gibi kayıt çalışmalarında orta ve ileri MY'nin işlem sonrası mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir(91-94).Ancak PARTNER çalışmasının TAVİ kolunda orta-ciddi MY'nin uzun dönem mortalite ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir(95).Sannino ve ark. 2014 yılında 4839 TAVİ yapılan ciddi mitral yetmezliği

olan hastalarda , TAVI sonrası tüm nedenlere bağlı ölüm oranı, 30 günlük, 1 yıllık,2 yıllık takipte, başlangıç sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak, mitral yetmezliği olmayan veya hafif mitral yetmezliği olan hastalara kıyasla önemli ölçüde artmıştır. TAVI ayrıca 3 ve 6 aylık takipte mitral yetmezliği varlığında bir iyileşme ile ilişkilendirildi.Sonuç olarak, TAVI geçiren şiddetli, semptomatik aort stenozu olan hastalarda preoperatif ciddi mitral yetmezliği varlığı TAVI sonrası sonuçları olumsuz etkilemektedir. Ek olarak, aynı hasta grubunda mitral yetmezliği şiddetinde bir azalmaya doğru bir eğilim gözlemlendi. Mitral yetmezliği şiddetindeki azalmanın TAVI sonrası mortaliteyi etkileyip etkilemediği henüz tanımlanmamıştır(96).

MY varlığı akut koroner sendromlarda, cerrahi ve perkütan koroner girişimlerde, kalp yetmezliğinde ve kardiyomiyopatilerde prognostik bir marker olduğu için TAVİ yapılan çoklu komorbiditesi olan hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörü olması elbette olağan bir durumdur. Biz çalışmamızda TAVİ sonrası MY derecesinin azalmasının orta-ciddi MY eşlik eden hastalarda mortalitede azalmayla sonuçlanabileceğini değerlendirdik.

Son olarak kapak türüne göre komplikasyon oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

6.SONUÇLAR

TAVİ yüksek riskli ileri aort darlığı hastalarında neredeyse standart tedavi haline gelmiştir.Aort darlığı hastalarına sıklıkla orta-ciddi MY eşlik etmektedir. TAVİ sonrası orta-ciddi MY oranında anlamlı azalma olmakla birlikte mitral yetmezliğinin etyolojisi bu açıdan önem arz etmektedir. Orta-ciddi MY'deki azalma uzun dönem mortalite ve hastaneye yatışları azaltmaktadır. TAVİ öncesi hasta değerlendirmesinde orta-ciddi MY işlem için engel teşkil etmemektedir.



7.KAYNAKLAR

1. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. Heart 2013;99(6):396–400.
2. Chizner MA, Pearle DL, deLeon ACJ. The natural history of aortic stenosis in adults. Am. Heart J. 1980;99(4):419–424.
3. Hutter A, Bleiziffer S, Richter V, Opitz A, Hettich I, Mazzitelli D, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with concomitant mitral and tricuspid regurgitation. Ann Thorac Surg [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Jan 11];95(1):77–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23063197/>
4. Charitos EI, Sievers H-H. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. Ann Cardiothorac Surg [Internet]. 2013 [cited 2021 Jan

- 11];2(1):53–6. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3741810/>
5. Earth's Lab. Aortic Sinuses. [cited 2019 Haziran 06]; Available from:
<https://www.earthslab.com/anatomy/aortic-sinuses>.
 6. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2016;2:16006.
 7. 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. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(18):1706–1715.
 8. Thomassen HK, Cioffi G, Gerds E, Einarsen E, Midtbø HB, Mancusi C, et al. Echocardiographic aortic valve calcification and outcomes in women and men with aortic stenosis. *Heart* 2017;103(20):1619–1624.
 9. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142–147.
 10. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83:721–725.
 11. Nistri S, Basso C, Marzari C, et al. Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *Am J Cardiol* 2005;96:718–21.
 12. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987; 31:91–98
 13. Dereymaeker L, Van Parijs G, Bayart M, et al. Ochronosis and alkaptonuria: Report of a new case with calcified aortic valve stenosis. *Acta Cardiol* 1990; 45:87–92.
 14. Olsson N, Dalsgaard C-J, Haegerstrand A, et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in rheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll cardiol* 1994; 23:1162–1170.
 15. Otto CM, Knusisto J, Reichenbach D, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: Historical and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90:844–853.
 16. Narang NK, Andrew AMR, Chaudhury HR, Gaba BS. Aortic stenosis due to familial hypercholesterolemic xanthomatosis: A case report with brief review of literature *Indian Heart J* 1978; 30:189–192

17. Aronow WS, Ann C, Shirani J, Krozon I. Assessment of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol.* 1999;83:599-600.
18. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswani V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis* 1984; 37:407-415
19. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; 82:953-956
20. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: A complication of chronic uraemia. *Nephron* 1987; 47:119-122
21. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1975;56:56-64.
22. Duncan AI, Lowe BS, Garcia MJ, et al. Influence of concentric left ventricular remodeling on early mortality after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:2030-2039.
23. Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, et al. Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:1270-1278, discussion 1278-1279.
24. Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, et al. Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:362-369 e8
25. Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, et al. Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:1073-1080.
26. Lindman BR, Arnold SV, Madrazo JA, et al. The adverse impact of diabetes mellitus on left ventricular remodeling and function in patients with severe aortic stenosis. *Circ Heart Fail.* 2011;4:286-292.
27. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:291-298
28. Elmariah S, Palacios IF, McAndrew T, et al. Outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial (cohort A). *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:604-614.

29. Dauerman HL, Reardon MJ, Popma JJ, et al. Early recovery of left ventricular systolic function after CoreValve transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9.
30. Lindman BR, Chakinala MM. Modulating the nitric oxide–cyclic GMP pathway in the pressure-overloaded left ventricle and group II pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract Suppl.* 2010;64(168):15–22.
31. Lindman BR, Zajarias A, Maniar HS, et al. Risk stratification in patients with pulmonary hypertension undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Heart.* 2015;101:1656–1664
32. Lindman BR, Zajarias A, Madrazo JA, et al. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibition on systemic and pulmonary hemodynamics and ventricular function in patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Circulation.* 2012;125:2353–2362
33. Carabello BA. Georg Ohm and the changing character of aortic stenosis: it's not your grandfather's Oldsmobile. *Circulation.* 2012;125:2295–2297
34. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;348:1756–1763.
35. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, 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;143(5):e72–e227.
36. Aronow WS. Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiology in Review* 2007;15: 217–225.
37. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142–147.
38. A.Mark Richards , Hamid Ikram , M.Gary Nicholls , et al. Richards. Syncope In Aortic Valvular Stenosis. *The Lancet*, Volume 324, Issue 8412, Pages 1113 - 1116, 17 November 1984.

39. Sever M, Ribarič S, Kordaš M. Simulation of exercise-induced syncope in a heart model with severe aortic valve stenosis. *Comput Math Methods Med.* 2012;2012:138401.
40. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, 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;143(5):e72–e227.
41. Murakami T, Hess O, Gage J, et al. Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1986; 73:1162-1174.
42. Saeed S, Bleie Ø, Chambers JB. Exercise testing in patients with aortic stenosis: clinically useful. *Polish Arch. Intern. Med.* 2021;131(4):324–325.
43. Guzzetti E, Clavel M-A. Measuring progression of aortic stenosis: computed tomography versus echocardiography. *Heart* 2020;106(24):1873–1875.
44. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H, et al. Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC. Cardiovasc. Imaging* 2019;12(1):1–24.
45. Gardezi SKM, Myerson SG, Chambers J, Coffey S, d’Arcy J, Hobbs FDR, et al. Cardiac auscultation poorly predicts the presence of valvular heart disease in asymptomatic primary care patients. *Heart* 2018;104(22):1832–1835.
46. Bohbot Y, Renard C, Manrique A, Levy F, Maréchaux S, Gerber BL, et al. Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Stenosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2020;13(5):e010356.
47. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon ACJ, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee t. *Circulation* 2008;118(15):e523-661.
48. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, 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;143(5):e72–e227.
49. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, Salaun E, Dahou A, Asch FM, et al. Structural Deterioration of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(16):1830–1843.
 50. Sharma SK, Rao RS, Chopra M, Sonawane A, Jose J, Sengottuvelu G. Myval transcatheter heart valve system in the treatment of severe symptomatic aortic stenosis. *Future Cardiol.* 2021;17(1):73–80.
 51. Kawashima H, Soliman O, Wang R, Ono M, Hara H, Gao C, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial comparing safety and efficacy of myval transcatheter heart valve versus contemporary transcatheter heart valves in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis: The LANDMARK trial. *Am. Heart J.* 2021;232:23–38.
 52. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(22):2565–2574.
 53. 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 J. Eur. Collab. with Work. Gr. Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2018;14(8):886–893.
 54. Kempfert J, Möllmann H, Walther T. Symetis ACURATE TA valve. *EuroIntervention J. Eur. Collab. with Work. Gr. Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2012;8 Suppl Q:Q102-9.
 55. 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 [Internet]*. 2002 Dec 10 [cited 2021 Jan 11];106(24):3006–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12473543/>
 56. Généreux P, Head SJ, Wood DA, Kodali SK, Williams MR, Paradis JM, et al. Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: Review of current evidence and clinical implications. *Eur Heart J.* 2012;33(19):2388–400.

57. 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. *Eur Heart J* [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Jan 18];32(2):191–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843959/>
58. Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, et al. European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2015 Apr 27 [cited 2021 Jan 18];8(5):657–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946437/>
59. Bleiziffer S, Ruge H, Hörer J, Hutter A, Geisbüsch S, Brockmann G, et al. Predictors for new onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jan 18];3(5):524–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488409/>
60. Ojeda S, Hidalgo F, Romero M, Mazuelos F, Suárez de Lezo J, Martín E, et al. Impact of the repositionable Evolut R CoreValve system on the need for a permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(4):783–90.
61. 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: Meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Apr 16 [cited 2021 Jan 18];61(15):1585–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500308/>
62. CRIBIER A, HELENE, ELTCHANINOFF ALAN Z, POPMA JEFFREY J. Transcatheter Aortic Valve Interventions: From Balloon Aortic Valvuloplasty to Transcatheter Aortic Valve Implantation. In: Topol EJ, editor. *Textbook of Interventional Cardiology*. 7th ed. 2016. p. 827.
63. Holmes DR, Nishimura RA, Grover FL, Brindis RG, Carroll JD, Edwards FH, et al. Annual Outcomes with Transcatheter Valve Therapy from the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 Dec 29 [cited 2021 Jan 18];66(25):2813–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26652232/>

64. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* [Internet]. 2009 Jun 16 [cited 2021 Jan 18];119(23):3009–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487594/>
65. Otto CM. Evaluation and Management of Chronic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Sep 6 [cited 2021 Jan 20];345(10):740–6. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp003331>
66. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jan 20];14(7):611–44. Available from: <http://ehjcmimaging.oxfordjournals.org/>
67. Ruel M, Kapila V, Price J, Kulik A, Burwash IG, Mesana TG. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement. *Circulation* [Internet]. 2006 Jul [cited 2021 Feb 13];114(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820634/>
68. Waisbren EC, Stevens LM, Avery EG, Picard MH, Vlahakes GJ, Agnihotri AK. Changes in Mitral Regurgitation After Replacement of the Stenotic Aortic Valve. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2008 Jul [cited 2021 Feb 13];86(1):56–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18573398/>
69. Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP, Williams JA, Bonde PN, Chan V, et al. Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly: Impact on survival and functional outcome [Internet]. Vol. 112, *Circulation*. *Circulation*; 2005 [cited 2021 Feb 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16159860/>
70. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, Delarochellière R, et al. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: A comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era [Internet]. Vol. 63, *Journal of the*

- American College of Cardiology. Elsevier USA; 2014 [cited 2021 Feb 13]. p. 2643–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24681140/>
71. Sannino A, Grayburn PA. Mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis: Diagnosis and management [Internet]. Vol. 104, Heart. BMJ Publishing Group; 2018 [cited 2021 Feb 13]. p. 16–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28903993/>
 72. Iung B., G. Baron, E.G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Barwolf, O.W. Levang, et al., A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 2003. 24(13): p. 1231-43.
 73. Ross J B.E., Aortic stenosis. *Circulation*, 1968. 38: p. 61-7.
 74. Takeji Y, Taniguchi T, Morimoto T, et. Al. CURRENT AS registry-2 Investigators; Kimura T. In-hospital outcomes after SAVR or TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Cardiovasc Interv Ther*. 2024 Jan;39(1):65-73. doi: 10.1007/s12928-023-00942-x. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37349628; PMCID: PMC10764526.
 75. Massussi M, Adamo M, Rosato S, Seccareccia F, Barbanti M, Biancari F, Tarantini G, Immè S, Vignali L, Badoni G, Ussia GP, Costa G, Baiocchi M, Metra M, Baglio G, D'Errigo P; OBSERVANT II Research Group. Functional and metabolic frailty predicts mortality in patients undergoing TAVI: Insights from the OBSERVANT II study. *Eur J Intern Med*. 2022 Dec;106:90-96. doi: 10.1016/j.ejim.2022.09.022. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36202717.
 76. Furuta, A., Lellouche, N., Mouillet, G., Gilard, M., Laskar, M., Eltchaninoff, H., ... & Teiger, E. (2015). Impact of previous acute pulmonary oedema after transcatheter aortic valve implantation: Insight from French Aortic National CoreValve and Edwards 2 [FRANCE 2] registry. *International journal of cardiology*, 183, 98-104.
 77. Chieffo A, Buchanan GL, Van Mieghem NM, Tchetché D, Dumonteil N, Latib A, van der Boon RM, Vahdat O, Marcheix B, Farah B, Serruys PW, Fajadet J, Carrié D, de Jaegere PP, Colombo A. Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN versus the Medtronic CoreValve Revalving system devices: a multicenter collaborative study: the PRAGMATIC Plus Initiative (Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb

- 26;61(8):830-6. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.050. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333140.
78. Yao, Y., He, J., Xiong, T., Chen, F., Ou, Y., Li, Y., ... & Feng, Y. (2023). Prognostic value of the dynamic hepatorenal function on intermediate-term mortality in TAVI patients with survival to discharge. *Clinical Cardiology*, 46(1), 84-91.
 79. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, Kleiman NS, Coselli JS, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB Jr, Heiser J, Merhi W, Zorn GL 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J, Resar J, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Adams DH, Popma JJ; CoreValve US Clinical Investigators. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 7;67(22):2565-74. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.506. Epub 2016 Apr 3. PMID: 27050187.
 80. Kaur, A., Dhaliwal, A. S., Sohal, S., Gwon, Y., Gupta, S., Bhatia, K., ... & Tamis-Holland, J. (2024). Role of Cerebral Embolic Protection Devices in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Updated Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 13(3), e030587.
 81. Bogdan A, Barbash IM, Segev A, Fefer P, Bogdan SN, Asher E, Fink N, Hamdan A, Spiegelstein D, Raanani E, Guetta V. Albumin correlates with all-cause mortality in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2016 Oct 10;12(8):e1057-e1064. doi: 10.4244/EIJY15M10_09. PMID: 27159658.
 82. Yousef, A., MacDonald, Z., Simard, T., Russo, J., Feder, J., Froeschl, M., ... & Hibbert, B. (2018). Transcatheter aortic valve implantation (tavi) for native aortic valve regurgitation — a systematic review —. *Circulation Journal*, 82(3), 895-902. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-17-0672>
 83. Rück, A., Kim, W., Kawashima, H., Abdelshafy, M., Elkoumy, A., Elzomor, H., ... & Soliman, O. (2021). Paravalvular aortic regurgitation severity assessed by quantitative aortography: accurate neo2 versus accurate neo transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Clinical Medicine*, 10(20), 4627. <https://doi.org/10.3390/jcm10204627>

84. Kawashima, H., Wang, R., Mylotte, D., Jagielak, D., Marco, F., Ielasi, A., ... & Soliman, O. (2021). Quantitative angiographic assessment of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation among three balloon-expandable valves. *Global Heart*, 16(1). <https://doi.org/10.5334/gh.959>
85. Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Jul 1;80(1):128-38. doi: 10.1002/ccd.23368. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22415849.
86. Sarı, C., Aslan, A. N., Keleş, T., & Bozkurt, E. (2012). Ciddi dejeneratif aort darlığı ve orta ileri mitral yetersizliği olan, ejeksiyon fraksiyonu normal bir hastada transkateter aort kapak implantasyonu sonrası mitral yetersizliğinde belirgin azalma.
87. Thiele, H., Kurz, T., Feistritzer, H. J., Stachel, G., Hartung, P., Eitel, I., ... & Desch, S. (2020). Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *European Heart Journal*, 41(20), 1890-1899.
88. Hutter A, Bleiziffer S, Richter V, Opitz A, Hettich I, Mazzitelli D, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with concomitant mitral and tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Jan 11];95(1):77–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23063197/>
89. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement insight from the placement of aortic transcatheter valve (PARTNER) trial cohort a. *Circulation* [Internet]. 2013 Dec 24 [cited 2021 Feb 13];128(25):2776–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24152861/>
90. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, DeLarochellière R, Dumont E, Doyle D, DeLarochellière H, Laflamme J, Laflamme L, García E, Macaya C, Jiménez-Quevedo P, Côté M, Bergeron S, Beaudoin J, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll*

- Cardiol. 2014 Jun 24;63(24):2643-58. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.573. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24681140.
91. Van Belle E, Juthier F, Vincentelli A, Lung B, Eltchaninoff H, Laskar M, et al. TCT-92 Does mitral regurgitation impact the outcome of TAVI procedures? Insights from the FRANCE2 Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17):B29.
 92. Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, et al. Predictors of one year mortality after Transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013 Jul 15 [cited 2021 Feb 21];112(2):272–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23578349/>
 93. Sabaté M, Cánovas S, García E, Hernández Antolín R, Maroto L, Hernández JM, et al. In hospital and Mid-term Predictors of Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Data From the TAVI National Registry 2010-2011. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Feb 21];66(12):949–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774108/>
 94. Bedogni F, Latib A, De Marco F, Agnifili M, Oreglia J, Pizzocri S, et al. Interplay between mitral regurgitation and transcatheter aortic valve replacement with the corevalve revalving system: A multicenter registry. *Circulation* [Internet]. 2013 Nov 5 [cited 2021 Feb 21];128(19):2145–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24088530/>
 95. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement insight from the placement of aortic transcatheter valve (PARTNER) trial cohort a. *Circulation* [Internet]. 2013 Dec 24 [cited 2021 Feb 13];128(25):2776–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24152861/>
 96. Sannino A, Losi MA, Schiattarella GG, Gargiulo G, Perrino C, Stabile E, Toscano E, Giugliano G, Brevetti L, Franzone A, Cirillo P, Imbriaco M, Trimarco B, Esposito G. Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4,839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2014 Sep 15;114(6):875-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.06.022. Epub 2014 Jul 2. PMID: 25092192.