



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**TRANSKATATER AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU
UYGULANMIŞ HASTALARDA BALON EXPANDABLE VE SELF
EXPANDABLE KAPAKLARIN DEMOGRAFİK VE
KOMPLİKASYONLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI VE
KOMPLİKASYON PREDİKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Raif KILIÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR 2018



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**TRANSKATATER AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU
UYGULANMIŞ HASTALARDA BALON EXPANDABLE VE SELF
EXPANDABLE KAPAKLARIN DEMOGRAFİK VE
KOMPLİKASYONLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI VE
KOMPLİKASYON PREDİKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Raif KILIÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR 2018

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. Faruk ERTAŞ

İTHAF

Bu uzmanlık tezimi,

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan değerli aileme,

Bana her zaman destek olan, varlığıyla huzur bulduğum sevgili eşim Esra KILIÇ' a ve yakın
zamanda aramıza katılarak bize güç ve mutluluk kaynağı olan biricik oğlum Yağız Ömer
KILIÇ' a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince maddi-manevi desteğini esirgemeyen, sahip olduğu bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bir hekim olarak yetişmemde büyük emeği olan Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK'a, tezimi hazırlarken her aşamasında bana destek olan, her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Doç. Dr. Faruk ERTAŞ'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ile bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Aziz KARABULUT'a, Doç. Dr. Hasan KAYA'ya, Doç. Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Doç. Dr. Nihat POLAT'a, Doç. Dr. Halit ACET'e, Doç. Dr. Mehmet Ata AKIL'a, Doç. Dr. Mehmet Zihni BİLİK'e ve Doç. Dr. Hakkı ŞİMŞEK'e Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli başta asistan hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm hemşire, personel ve hizmetli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Raif KILIÇ
DIYARBAKIR-2018

İÇİNDEKİLER

İTHAF	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	VII
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XI
ÖZET	1
SUMMARY	4
1.GİRİŞ VE AMAÇ	7
2.GENEL BİLGİLER	8
2.1 Aort Kapağın Anatomisi	8
2.2 Epidemiyoloji	10
2.3 Nedenler ve Patoloji	10
2.3.1 Konjenital Aort Kapak Hastalığı	11
2.3.2 Kalsifik Aort Kapak Hastalığı	11
2.3.3 Romatizmal Aort Darlığı	14
2.4 Patofizyoloji	15
2.4.1 Kapak Obstrüksiyonu	15
2.4.2 Hipertrofik Miyokardiyal Yeniden Şekillendirme	17
2.4.3 Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon	19
2.4.4 Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyon	19
2.4.4.1 Miyokardiyal Fibrozis	20
2.4.4.2 Pulmoner ve Sistemik Vaskülarite	20
2.4.4.3 Miyokardiyal İskemi	21
2.5 Klinik Değerlendirme	21

2.5.1 Semptomlar	21
2.5.2 Fizik Muayene	23
2.5.2.1 Oskültasyon	24
2.5.2.2 Dinamik Oskültasyon	24
2.6 Tanı Testleri	24
2.6.1 Ekokardiyografi	24
2.6.2 Egzersiz Stres Testi	27
2.6.3 Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi	27
2.6.4 Kardiyak Kateterizasyon	28
2.6.5 Diğer Görüntüleme Yöntemleri	28
2.6.5.1 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme	28
2.6.5.2 Pozitron Emisyon Tomografi	29
2.7 Hastalık Seyri	30
2.7.1 Asemptomatik Hastalar	30
2.7.2 Semptomatik Hastalar	33
2.7.2.1 Şiddetli Aort Stenozunun Sınıflandırılması	34
2.7.2.2 Azalmış EF ile Beraber low-flow, low-gradyent ciddi aort darlığı	35
2.7.2.3 Korunmuş EF ile Beraber low-flow, low-gradyent ciddi aort darlığı	35
2.8 Tedavi	38
2.8.1 Medikal Tedavi	38
2.8.2 Aortik Balon Valvüloplasti	39
2.8.3 Aort Kapak Replasmanı	40
2.8.3.1 Cerrahi Aort Kapak Replasmanı	41
2.8.3.2 Transkateter Aort Kapak Replasmanı	42
2.8.3.3 Transkateter Kapak Tipleri	45
2.8.3.3.a Edwards Sapien Kapak	45
2.8.3.3.b CoreValve Cihazı	47

2.8.3.3.c Kapakların Karşılaştırılması	50
2.9 TAVR Endikasyonları	51
2.10 TAVR Komplikasyonları	53
2.10.1 Periprosedüral Komplikasyonlar	53
2.10.1.1 Ölüm	53
2.10.1.2 Girişim veya Vasküler Komplikasyonlar	54
2.10.1.2.a Kanama ve Girişim İlişkili Komplikasyonlar	54
2.10.1.2.b Transapikal Ruptür	55
2.10.1.2.c Aort Diseksiyonu/Perforasyonu	55
2.10.1.2.d Ventrikül Perforasyonu	55
2.10.1.3 Kapak İlişkili Komplikasyonlar	56
2.10.1.3.a Anüler Ruptür	56
2.10.1.3.b Transkateter Kapak Malpozisyonu	56
2.10.1.3.c Mitral Kapak Hasarı	56
2.10.1.4 Organ Hasarı	57
2.10.1.4.a Stroke ve Subklinik Beyin Hasarı	57
2.10.1.4.b Miyokardiyal İskemi veya Hasar	58
2.10.1.4.c Akut Böbrek Hasarı	59
2.10.5 Aritmik Komplikasyonlar	60
2.10.1.5.a Yüksek Derece Kalp Bloğu	60
2.10.1.5.b Yeni Gelişen Atrial Fibrilasyon	60
2.10.2 Uzun Dönem Komplikasyonları	61
2.10.2.1 Post-TAVR Yetmezliği	61
2.10.2.1.a Paravalvüler Yetmezlik	61
2.10.2.1.b Santral Yetmezlik	62
2.10.2.2 Kapak Trombozu	62
2.10.2.3 Protez Kapak Endokarditi	62

2.10.2.4 Geç Kanama	63
3. GEREÇ ve YÖNTEM	63
3.1 Hasta Seçimi	63
3.2 Ekokardiyografik Değerlendirme	65
3.3 İstatistiksel Analiz	66
4. BULGULAR	66
4.1 Demografik Bulgular	66
4.2 İşlem Öncesi Ekokardiyografik Bulgular	66
4.3 İşlem İlişkili Bulgular	69
4.4 Balon-expandable ve Self-expandable Kapakların Karşılaştırılması	71
4.5 Komplikasyon Prediktörlerinin Değerlendirilmesi	73
4.6 İşlem öncesi kapak gradiyentlerinin ve laboratuvar bulgularının ROC analizi ile değerlendirilmesi	76
4.7 Binary Lojistik Regresyon Analizinde Komplikasyonlara etki eden prediktörler	78
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ	85
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	85
8. KAYNAKLAR	86

KISALTMALAR

ABH:	Akut Böbrek Hasarı
ACE:	Anjiyotensin Converting Enzim
AD:	Aort Darlığı
AF:	Atrial Fibrilasyon
AKA:	Aort Kapak Alanı
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
AV:	Atriyoventriküler
AVA:	Aort Kapak Alanı
AVR:	Aort Valv Replasmanı
AY:	Aort Yetersizliği
BNP:	B-tipi Natriüretik Peptit
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BUN:	Blood Ure Nitrogen
CI:	Confidence interval
CRP:	C-Reaktif Protein
CSA:	Cross-sectional Area
DM:	Diyabetes Mellitus
DOAK:	Direk Oral Antikoagulan
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKC:	Emboli Koruma Cihazları
ESC:	European Society of Cardiology
FDA:	Food and Drug Administration
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GI:	Gastrointestinal
GIA:	Geçici İskemik Atak
HCT:	Hematokrit
HGB:	Hemoglobin
HPL:	Hiperlipidemi
HT:	Hipertansiyon

IL: İnterlökün
IVS: Interventriküler Septum
KABG: Koroner Arter By-pass Greftleme
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KB: Kan Basıncı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KMR: Kardiyak Manyetik Rezonans
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KY: Kalp Yetersizliği
LA: Left Atrium
LDL: Low Density Lipoprotein
LizoPA: Lizofosfatidik Asit
Lp(a): Lipoprotein a
LRP: Lipoprotein Receptor–Related Protein Complex
LV: Sol Ventrikül
LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVET: Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı
LVOT: Sol Ventrikül Çıkış Yolu
MAX: Maximum
MI: Miyokard İnfaktüsü
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MY: Mitral Yetersizliği
NOAF: Yeni Başlangıçlı Atrial Fibrilasyon
NYHA: New York Heart Association
O²: Oksijen
OPG: Osteoprotegerin
PABs: Sistolik Pulmoer Arter Basıncı
PAY: Paravalvüler Aort Yetmezliği
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PKE: Protez Kapak Endokarditi

PLT: Platelet
PVK: Paravalvüler Kaçak
PW: Posterior Duvar
RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand
RBC: Red Blood Cell
RV: Sağ Ventrikül
SAVR: Surgery Aortic Valve Replacement
SNP: Single Nücleotid Polimorfizm
STS: Society of Thoracic Surgeons
SV: Sol Ventrikül
SVO: Serebrovasküler Olay
TAG: Transaortik Gradient
TAVR: Transkateter Aort Valv Replasmanı
TEE: Transözefajial Ekokardiyografi
TGF: Transforming Growth Factor
TKK: Transkateter Kalp Kapakçıkları
VARC-2: Valve Academic Research Consortium-2
VICs: Valve İnterstitial Cells
VTI: Hız-Zaman İntegrali
WBC: White Blood Cell

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 Klinik Risk Faktörleri ve Kalsifik Aort Kapak Hastalıklarının Gözlemsel ve Epidemiyolojik Çalışmalarında Risk Faktörlerinin Gücü	12
Tablo-2 Şiddetli Aort Stenozu Olan Hastaların Risk Sınıflandırması	33
Tablo-3 Aort kapak darlığı evrelemesi	37
Tablo-4 Cerrahi riski artmış hastalarda CAKR ve TAVR arasındaki karar belirlemede kalp ekibinin göz önünde bulundurması gereken konular.	52
Tablo-5 Hastaların başvuruda temel demografik özellikleri	67
Tablo-6 Hastaların başvurudaki Ekokardiyografik bulguları	68
Tablo-7 Hastaların başvurudaki laboratuvar değerleri	69
Tablo-8 İşlem ile ilişkili bulgular	70
Tablo-9 Komplikasyonlar	71
Tablo-10 Balon-expandable ve self-expandable kapak takılan hastaların özellikleri	72
Tablo-11 Balon-expandable ve self-expandable kapak takılan hastalarda görülen komplikasyonlar	73
Tablo-12 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması	74
Tablo-13 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları	75
Tablo-14 Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların başvuru sırasındaki ekokardiyografi bulguları	76
Tablo-15 Hemogloblin, Hematokrit, mean gradiyent, max gradiyent ve AKA' nın ROC analizi ile değerlendirilmesi	77
Tablo-16 TAVR komplikasyonlarının bağımsız prediktörleri	79

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Aortik anulus	9
Şekil-2: Hastalık mekanizmaları ve kalsifik aort darlığı (AD) zaman süreci	13
Şekil-3: Major aort darlığı tipleri	15
Şekil-4: Aort stenozunun patofizyolojisi	16
Şekil-5: Aort kapak alanının hesaplanmasında süreklilik denklemi	17
Şekil-6: Aort darlığından kaynaklanan aşırı basınç yüküne yanıt olarak sol ventrikülün maladaptif remodelingi ve fonksiyon bozukluğu	18
Şekil-7: Triküspit kapaklı bir hastada kalsifik aort darlığının TEE görüntüleri	25
Şekil-8: Doppler metodu ile anlık ve ortalama gradientler	25
Şekil-9: Doppler spektrumları	26
Şekil-10: Aort darlığı olan hastalarda gözlenen değişik tiplerde gecikmiş gadolinyum artışı (LGE) gösteren kardiyak manyetik rezonans görüntüleri	29
Şekil-11: Valvüler 18F-florür alımı aort darlığında kalsifikasyonun ilerlemesinin Pozitron Emisyon Grafisi ile gösterilmesi	30
Şekil-12: Aort darlığı olan asemptomatik hastalarda olaysız sağkalım ile yansıtılan doğal öykü	32
Şekil-13: 2017 ESC Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi Klavuzu tedavi önerileri	41
Şekil-14: Edwards SAPIEN kapaklar	46
Şekil-15: Medtronic CoreValve kapaklar	50
Şekil-16: Maximum gradient ve mean gradientin ROC analizi ile değerlendirilmesi	77
Şekil-17: Hemogloblin, hematokrit ve aort kapak alanının ROC analizi ile değerlendirilmesi	78

ÖZET

Amaç: TAVR aort kapak değişimi için engelleyici cerrahi riski kabul edilmiş, 1 yıldan daha uzun süre yaşam beklentisi olan, semptomatik ciddi aort darlığı olan hastalara cerrahiye alternatif bir seçenek sunar. Şu anda klinik kullanım için en sık kullanılan kapaklar, Balon ile genişletilebilir Edwards SAPIEN ve Kendiliğinden genişleyebilen CorValveRevalving kapaklardır. Çalışmamızın amacı merkezimizde uygulanan TAVR işlemlerinde kullanılan Balon expandable kapaklar ile Self expandable kapakların karşılaştırılması ve komplikasyon prediktörlerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, merkezimizde 01.04.2013-01.01.2018 tarihleri arasında gerçekleştirilen, semptomatik ciddi AD bulunan ve açık cerrahi riski yüksek olarak kabul edilen 96 hastaya TAVR işlemi uygulanmıştır. Bu hastaların verileri retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya alınma şartları temel olarak; hastalarda semptom bulunması, aort kapak alanının $<1 \text{ cm}^2$, ortalama aort kapak gradiyentinin $>40 \text{ mmHg}$, STS skor ≥ 8 ve EuroSCORE II ≥ 8 , fonksiyonel kapasitesinin $\geq \text{II}$ veya AVR için cerrahi kontrendikasyon bulunması yer almıştır. Hastalarımızın AVR'ye alınmama nedenlerini genel olarak ileri yaş, malignite, hemodinamik bozukluk, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetersizliği, ilave kapak patolojileri ve sol kalp disfonksiyonları gibi cerrahi riski artıran sebepler oluşturmaktadır. TAVR uygulanan hastaların işlem öncesi klinik, labaratuvar ve ekokardiyografik verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 96 ciddi aort darlığı olan hasta dahil edildi. 96 hastanın %37,5(36)'si erkek, %62,5(60)'i kadın idi. Yaş ortalaması $78,5 \pm 6,6$, ortanca değer 79 (min:62, max:94) olarak bulundu. Hastaların median STS skoru 17,7(13,0-23,3), EuroSCORE II 10,7(7,1-20,3) olarak bulundu. İşlem öncesi yapılan ekokardiyografik görüntülemelerde ortalama maximum TAG $79,1 \pm 20,2 \text{ mmHG}$, ortalama TAG $48,7 \pm 12,8 \text{ mmHG}$ ve aort kapak alanı(AKA)

ortalama olarak $0,72 \pm 0,13$ cm² olarak bulundu. İmplant edilen kapakların 41(%42,8)'i Edwards SAPIEN, 55(%57,2)'i ise Core Valve Medtronic kapak idi. Ortalama yatış süresi $4,88 \pm 4,4$ gündü.

Hastaların 31(%32,3)'inde komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar sırasıyla tamponad 7 hastada, av tam blok 9 hastada, femoral arter yaralanması 4 hastada, enfeksiyon 2 hastada, malign aritmi 4 hastada, koroner emboli 1 hastada, iliak arter yaralanması 2 hastada ve svo 2 hastada gözlemlendi. Komplikasyon gelişenlerin 18(%58)'i Edwards SAPIEN ve 13(%42)'ü ise Core Valve Medtronic kapak takılan hastalardan oluşmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde Balon expandable kapak takılan hastalarda komplikasyon görülme olasılığı daha yüksek çıktı.($p=0,036$). İşlem yapılan hastaların 12(%12,5)' sinde periprosedüral dönemde ölüm gerçekleşti. Komplikasyon gelişen hastalarda başvuru sırasındaki laboratuvar bulgularından hemoglobin ve hematokrit değerinin komplikasyon gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptandı(p değeri sırasıyla 0,020 ve 0,002 bulundu). CRP(c-reaktif protein) ise yine anlamlı bir şekilde komplikasyon gelişen hastalarda komplikasyon gelişmeyenlere göre başvuru anında yüksek saptanmıştır($p:0,034$). Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılmasındaki başlangıç ekokardiyografi bulgularında ise komplikasyon gelişen grupta aort kapak alanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha dar izlendi(sırasıyla $0,67 \pm 0,17$ 'ye $0,75 \pm 0,10$, $p:0,007$). Yine başlangıç ekokardiyografik bulgularından max ve mean gradiyent komplikasyon gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı(sırasıyla $86,9 \pm 23,7$ ' ye $75,3 \pm 17,3$ $p:0,008$ ve $54,6 \pm 15,6$ 'ye $45,98 \pm 10,1$ $p:0,002$). Binary lojistik regresyon analizi sonucuna göre Balon expandable kapak takılması %24, hemoglobin değerinde bir birimlik düşüş %36, hematokrit değerinde bir birimlik düşüş 1,5 kat ve C-reaktif protein değerinde bir birimlik yükselme ise %83 oranında komplikasyon riskini arttırmaktadır.

Sonuç: Balon expandable kapak takılan hastalarda toplam komplikasyon daha yüksek oranda saptanmıştır fakat AV tam blok Self expandable kapak takılan hastalarda daha fazla görülmüştür. Hastaların hastaneye başvuru sırasında bakılan labaratuvar bulgularından hemoglobin ve hematokrit değeri komplikasyon gelişen hastalarda anlamlı olarak daha düşük, CRP(c-reaktif protein) ise daha yüksek saptanmıştır. Başvuru sırasındaki ekokardiyografi bulgularından ise aort kapak alanı komplikasyon gelişen hastalarda daha dar, maximum ve mean gradiyent ise daha yüksek saptandı.

Anahtar Kelimeler: TAVR, balon expandable, self expandable, hematokrit, hemoglobin, aort kapak alanı, mean gradiyent, maximum gradiyent, CRP(c-reaktif protein)

SUMMARY

Aim: TAVR provides an alternative option to surgery for patients with symptomatic severe aortic stenosis, with a life expectancy of more than 1 year, for which aortic valve is required. The most commonly used caps for clinical use currently include Balloon expandable Edwards SAPIEN and Self expandable CoreValve Revalving closures. The aim of our study is to compare Balloon expandable caps and self expandable caps used in TAVR procedures applied in our center and to determine the predictors of complications.

Materials and Methods: In our study, TAVR procedure was performed on 96 patients who had symptomatic severe AD between 01.04.2013-01.01.2018 and accepted as high open surgical risk. The data of these patients were screened retrospectively. Basically, the conditions for inclusion are; the presence of symptoms in patients, aortic valve area $<1 \text{ cm}^2$, mean aortic valve gradient $> 40 \text{ mmHg}$, STS score ≥ 8 and EuroSCORE II ≥ 8 , functional capacity $\geq \text{II}$ or AVR for surgical contraindications was taken. The reasons why our patients are not admitted to AVR are generally the reasons that increase the surgical risk such as advanced age, malignancy, hemodynamic disorder, chronic obstructive pulmonary disease, renal failure, additional valve pathologies and left heart dysfunctions. Clinical, laboratory and echocardiographic data of the patients who underwent TAVR were analyzed retrospectively.

Results: The study included 96 patients with severe aortic stenosis. Of the 96 patients, 37.5% (36) were male and 62.5% (60) were female. The mean age was 78.5 ± 6.6 and the median value was 79 (min: 62, max: 94). Median STS score of the patients was 17.7 (13.0-23.3), EuroSCORE II 10.7 (7.1-20.3). Echocardiographic imaging before the procedure was detected average maximum TAG was $79.1 \pm 20.2 \text{ mmHg}$, average mean TAG $48.7 \pm 12.8 \text{ mmHg}$ and aortic valve area (ACA) was $0.72 \pm 0.13 \text{ cm}^2$ on average. Of the implanted caps, 41 (42.8%) were Edwards SAPIEN and 55 (57.2%) were Core Valve Medtronic. The mean

hospitalization period was 4.88 ± 4.4 days. Complications occurred in 31 (32.3%) patients. These complications were observed respectively, tamponade in 7 patients, av complete block in 9 patients, femoral artery injury in 4 patients, infection in 2 patients, malignant arrhythmia in 4 patients, coronary embolism in 1 patient, iliac artery injury in 2 patients and svo in 2 patients. Of the patients who had complications, 18 (58%) had Edwards SAPIEN and 13 (42%) had a Core Valve Medtronic valve insertion and a statistically significant increase was observed in patients with balloon expandable valve ($p=0.036$). 12 (12.5%) of the patients underwent death in the periprocedural period. From the laboratory findings at the time of admission in patients with complications hemoglobin and hematocrit values were found to be significantly lower than the patients who did not develop complications (p values were found to be 0.020 and 0.002, respectively). CRP (c-reactive protein) was found to be high at the time of admission in complication-developing patient compared to those who did not develop any complication ($p=0.034$). In the initial echocardiographic findings of patients with and without complication, aortic valve area was significantly narrower in the group with complications (0.67 ± 0.17 , 0.75 ± 0.10 , $p: 0.007$, respectively). Initial echocardiographic findings were significantly higher max and mean gradient in the group with complications (86.9 ± 23.7 to 75.3 ± 17.3 $p= 0.008$ and 54.6 ± 15.6 to 45.98 ± 10.1 $p= 0.002$ respectively). Binary logistic regression analysis revealed that balloon expandable valve insertion was 24%, hemoglobin value decreased by 1 unit 36%, hematocrit value decreased by 1 unit 1.5 times and C-reactive protein value increased by 1 unit 83% increases the risk of complication.

Conclusion: Total complication rate was higher in patients with balloon expandable valve but AV complete block was more common in patients with self expandable valve. Laboratory findings during hospital admission, hemoglobin and hematocrit values were significantly lower and CRP (c-reactive protein) was found to be higher in patients with

complications. The echocardiographic findings at admission, aortic valve area was found to be narrower and maximum and mean gradient was higher in patients with complications.

Key words: TAVR, balloon expandable, self expandable, hematocrit, hemoglobin, aortic valve area, mean gradient, maximum gradient, CRP (c-reactive protein)



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aort Darlığı (AD) sol ventrikül çıkış yolunun ilerleyici obstrüksiyonu sonucu; Klasik kalp semptomları, senkop, angina ile oluşan bir hastalıktır. İleri aort darlığı (AD) 65 yaş üstü hastalarda %2-4 oranında görülmektedir. Aort darlığının cerrahi tedavisi uzun yıllardan beri uygulanmasına rağmen, özellikle ileri yaşlı ve komorbiditesi yüksek hastalarda cerrahi girişimde bulunmak hala oldukça risklidir. TAVR aort kapak değişimi için engelleyici cerrahi riski kabul edilmiş 1 yıldan daha uzun süre yaşam beklentisi olan semptomatik ciddi aort darlığı olan hastalara bir seçenek sunar. Ek olarak TAVR cerrahi için yüksek riskli olan kapak değişimi gerekli hastalar için cerrahiye alternatiftir. Şu anda bir çok transkateter kapak geliştirilmesine rağmen klinik kullanım için en sık kullanılan Balon ile genişletilebilir Edwards SAPIEN ve Kendiliğinden genişleyebilen CorValveRevalving kapaklardır. Cerrahi adayı sayılmayan yüksek riskli hastaların TAVR sonrası standart medikal tedavi ile karşılaştırıldığında 1 yıllık takiplerinde mortalitede %20 mutlak risk azalması, belirgin daha az kardiyak şikayet ve daha düşük New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı olduğu izlenmiştir. Transkateter aort kapak çalışmaları 1990'lı yılların başında hayvansal modeller üzerinde başlamış ve insan üzerindeki ilk uygulama 2002'de Cribier ve ark. tarafından başarıyla gerçekleştirilmiştir. Transkateter aort kapak replasmanı (TAVR) tedavisi açık cerrahiye göre daha düşük riskli, daha az invaziv ve işlem sonrası rahatlığı bakımından önemli bir alternatif olarak görülmektedir. Ülkemizde TAVR işlemleri ilk olarak 2009 yılında başlamış, başarılı olarak uygulanmaya ve geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmamızda, kliniğimizde 2013 yılı başından beri uyguladığımız ve takiplerini yaptığımız 96 TAVR hastamızda Balon expandable ve Self expandable kapakların demografik ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılması ve hastane içi komplikasyonların prediktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Aort Kapağın Anatomisi

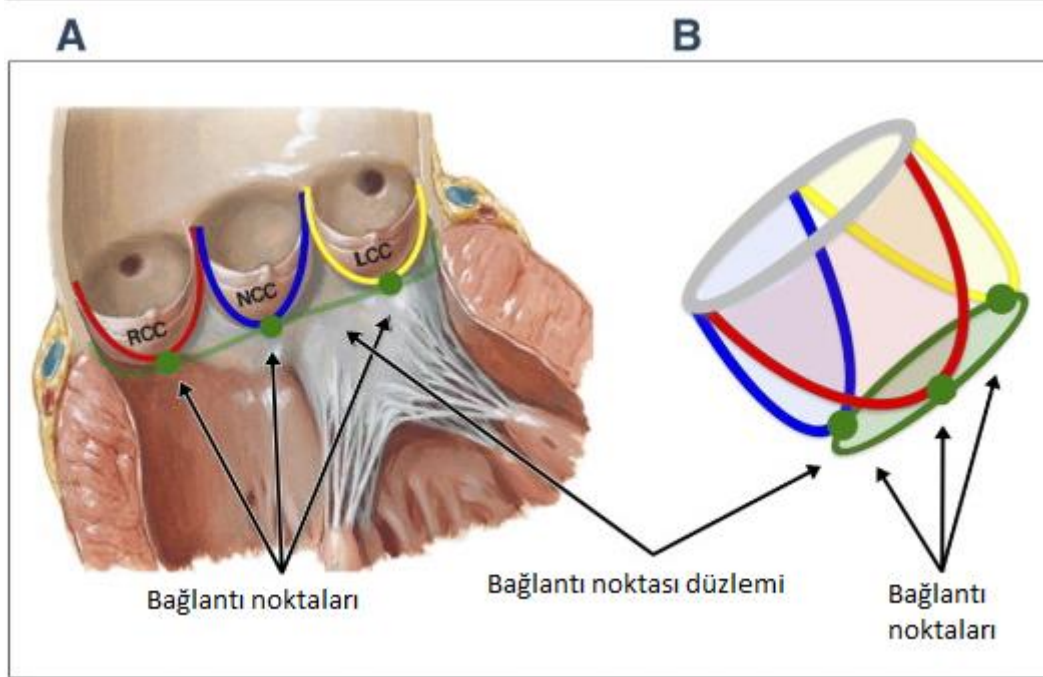
Aort kapak, asendan aorta ile sol ventrikül arasında yer alan fibröz bir yapıdır. Kanın kalpten aorta geçişini kontrol eder. Aort kapağın pulmoner kapak gibi anulus, semilunar kapakçıklar ve komissür den oluşan 3 komponenti mevcuttur. Mitral ve triküspit kapaklardan farklı olarak aort kapağın tensor aparatüsü yoktur. Aort kapağında 3 adet semilunar kapakçık bulunur. Bunlar bulundukları sinüsten çıkan koroner arterlere göre sağ koroner küspis, sol koroner küspis ve nonkoroner küspis olarak adlandırılır(**Şekil-1**). Anulus, aortik orifisi çevreleyen ve semilunar kapakçıkların tutunduğu fibröz bir halkadır. Aort kapakta 3 komissür mevcuttur. Komissürler kapakçıkların birleşim yerlerinde uzun ve tepecikli boşluklar oluşturur. Asendan aortanın sinüs ve tübüler bölümlerinin birbirinden ayıran yapıya sinotubuler bileşke denir. Bu bölüm komissürlerle aynı seviyededir¹. Semilunar yapıda olan üç aort kapağında avasküler yapıdadır. Her kapakçığın kapanma kenarı ile serbest kenarı merkezde birleşerek Arantiüs nodülü ismi verilen tepeciği meydana getirir. Nodülün her iki bölgesinde, serbest kenar ile kapanma kenarı arasında hilal şeklinde bir bölge oluşur. Bu alana Lunulas denir. Bu bölge kapak kapandığı zaman, kapakçıkların birbirlerine temas ettikleri kısımlardır.

Kapakçıklara yukardan bakıldığında her kapakçığın kapanma kenarının uzunluğu, o kapakçığın iki komissürünü birleştiren düz çizginin uzunluğundan fazladır. Bu fazla olan uzunluk kapağın darlık oluşmadan açılması ve yetmezlik olmadan kapanması için elzemdir.

Normalde aortik kapağın anülüsünün çapı asendan aortanın sinotübüler bileşkedeki çapına eşittir².

Aort kapağının hemen üzerinde sinotübüler çıkıntıya kadar olan , koroner arterlerin köken aldığı bölgeye sinüs valsalva denir. Herbir sinüsün orta seviyesi supralvüler aortik duvarın kalınlığının yarısı kadar ve sinotübler çıkıntının kalınlığının dörtte birinden azdır. Bu seviyede aort kökünün ortalama çapı çıkan aortadan çok daha büyüktür ve bu durum aort kapağın hareket mekanizmasında işlevsel olarak önemlidir.

Diyastolde kapalı aort kapak, yüksek ancak yavaş yavaş düşen kan basıncına karşılık aortu destekler. Her bir sinüs ve kapakçık yarım küre şeklinde bir oda oluşturur. Ventrikül sistolik basınç arttıkça aortik basıncı aşar ve kapak pasif olarak açılır.



Şekil-1: Aortik anulus, aort kökünün en sıkı kısmını oluşturur(A) ve 3 aortik yaprakçığının her birinin en az (yeşil noktalarında) 3 anatomik dayanak noktası olan bir sanal halka (yeşil çizgi) olarak tanımlanır(B). RCC: Sağ koroner küspis, NCC: Nonkoroner küspis, LCC:Sol koroner küspis
JACC:Cardiovascular Imaging Volume 6, Issue 2, February 2013, Pages 249-262 yazısından modifiye edilmiştir.

2.2 Epidemiyoloji

Son çalışmalarda, toplumda 65 yaş ve üzeri kişilerin %1-2, 75 yaş ve üzerinde ise %12 oranında kalsifik aort darlığı saptanmıştır^{3,4}. 75 yaşından büyük olanlar arasında %3-4 (%95 güven aralığı [CI] %1.1 ile 5.7) oranında şiddetli aort darlığı mevcuttur⁴. Darlık olmadan aort kapağının düzensiz kalınlaşması veya kalsifikasyonu olarak tanımlanan aort kapak sklerozu yaşla birlikte artar ve ortalaması 54 yaş olan toplumlarda %9 iken, ortalama yaş 81 olan toplumlarda ise %42 oranında görülmektedir^{3,5}. Aort sklerozundan stenoza ilerleme oranı yılda %1.8 ile 1.9 arasında olmaktadır⁵. Nüfusun yaşlanması ile birlikte önümüzdeki on yıllarda gelişmiş ülkelerdeki aort darlığı bireylerinin iki ile üç kat arasında artması beklenmekte^{3,5,6}.

2.3 Nedenler ve Patoloji

Valvüler aort darlığının üç ana nedeni vardır; aşırı kalsifikasyonla birlikte olan konjenital biküspit kapak, normal üç küspisli aort kapağın kalsifikasyonu ve romatizmal hastalık. Birleşik Devletlerde aort stenozu için aort kapak replasmanı(AVR) yapılan 933 hastalık bir seride 70 yaşın altındakilerin üçte ikisi ve 70 yaşın üstündekilerin %40 ı olmak üzere toplamda %50 nin üzerinde Biküspit Aort Kapak saptanmış⁷.

Bununla birlikte, aort darlığı bebeklik veya çocuklukta ortaya çıkan doğumsal kapak darlığı nedeniyle de olabilir. Nadiren aort darlığına aort ve aort kapağının ciddi aterosklerozu neden olur; aort darlığının bu formu daha çok şiddetli hiperkolesterolemisi olan hastalarda ve homozigot tip 2 hiperlipoproteinemisi olan çocuklarda görülür. Kapağın romatoid tutulumu nadir görülen bir aort darlığı(AD) nedenidir ve kapakçık yapraklarının nodüler kalınlaşması ve aort proksimal kısmının tutulumu ile sonuçlanır. Alkaptonüri ile birlikte görülen okronozis

AD'nın diğeri nadir görülen bir nedendir. Ayrıca sabit sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu kapagın üstündeki (supravalvüler stenoz) veya altındaki (diskret subvalvüler stenoz) darlıklardan dolayı olabilir. Dinamik subaortik obstrüksiyon Hipertrofik Kardiyomiyopatiden kaynaklanabilir.

2.3.1 Konjenital Aort Kapak Hastalığı: Aort kapagın konjenital malformasyonları uniküspit, biküspit veya triküspit olabilir ya da anomali kubbe şeklinde bir diyafram olarak ortaya çıkabilir. Uniküspit kapaklar genellikle bebeklikte ciddi obstrüksiyona neden olurlar ve 1 yaşından küçük çocuklarda ölümcül valvüler AD'nın en sık görülen malformasyonlarıdır. Aynı zamanda biküspit kapak hastalığını taklit eden anatomisi olan genç erişkinlerde de görülebilir. Konjenital biküspit kapakçıklar nadiren çocukluk çağı aort orifisinin ciddi şekilde daraltılmasından sorumludurlar⁸, fakat bir alt hasta grubunda genç erişkinlikte kapak cerrahisi gerektiren önemli aort yetmezliğine (AY) neden olurlar. Bununla birlikte, etkilenen hastaların çoğunluğu, aşırı kalsifik değişiklikler kapak tıkanıklığına neden olana kadar normal kapak fonksiyonlarına sahiptirler.

2.3.2 Kalsifik aort kapak hastalığı: Konjenital biküspit veya normal triküspit kapagı etkileyen kalsifik (önceki adlandırmayla "yaşlılık" veya "dejeneratif") aort kapagı hastalığı şu anda yetişkinlerde AD'nın en sık nedenidir. Ekokardiyografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanımlanan aort sklerozu, kalsifik kapak hastalığının başlangıç evresidir ve hatta kapak darlığı ya da bilinen kardiyovasküler hastalık yokluğunda bile miyokard infarktüsü (MI), kardiyovasküler risk artışı ve tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkilidir^{5,9}. Kardiyovasküler risk faktörleri ve kalsifik aort kapak hastalığı arasındaki epidemiyolojik ilişkiler belgelenmiştir, bu durumda bu risk faktörlerinin tedavi edilmesinin veya önlenmesinin AD gelişme riskini azaltabileceğini göstermektedir. (Tablo-1).

Kalsifik aort stenozunun, önceleri normal bir kapak üzerindeki olağan mekanik mekanik stresin ("aşınma ve stresin") sonucunu temsil ettiği düşünülürse, şu anda kalsifik aort kapak hastalığının başlaması ve ilerlemesinin altında aktif bir biyolojinin olduğu açıktır (**Şekil-2**)¹⁰. Kalsifik aort kapak hastalığının başlangıç ve ilerleyiş evrelerini harekete geçiren biyolojik farklılıklar, aortik sklerozdan ağır stenoza giden yolu önleme, yavaşlatma veya tersine çevirmeyi amaçlayan tıbbi tedaviler açısından önemli etkilere sahip olabilir.

TABLO-1: Klinik Risk Faktörleri ve Kalsifik Aort Kapak Hastalıklarının Gözlemsel ve Epidemiyolojik Çalışmalarında Risk Faktörlerinin Gücü

RİSK FAKTÖRLERİ	KESİTSEL	OLAY	PROGRESYON
YAŞ	+++	+++	+++
ERKEK CİNSİYET	++/-	++	0
BOY	++	++	0
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	++	++	0
HİPERTANSİYON	++	++	0
DİYABET	+++	+++	0
METABOLİK SENDROM	++	++	+
DİSLİPİDEMİ	++	++	0
SİGARA	++	++	+
RENAL DİSFONKSİYON	+	0	0
İNFLAMASYON	+	0	0
FOSFOR	++	0	N/A
KALSİYUM	0	0	N/A
BAZAL Ca SKORU	N/A	N/A	+++

+, zayıf pozitif ilişki; ++, orta pozitif ilişki; +++, güçlü pozitif ilişki; -, zayıf negatif ilişki; +, ilişki yok; N/A, yeterli veri yok.

From Owens DS, O'Brien KD: Clinical and genetic risk factors for calcific valve disease. In Otto CM, Bonow RO, editors. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2013, pp 53-62 den modifiye edilmiştir.

Normal kapakçık yaprakçıkları fibrosa(aorta bakan), ventriküler(ventriküle bakan) ve spongiozadan(fibrosa ve ventriküler arasında yer alır) oluşur. Kapak interstisyel

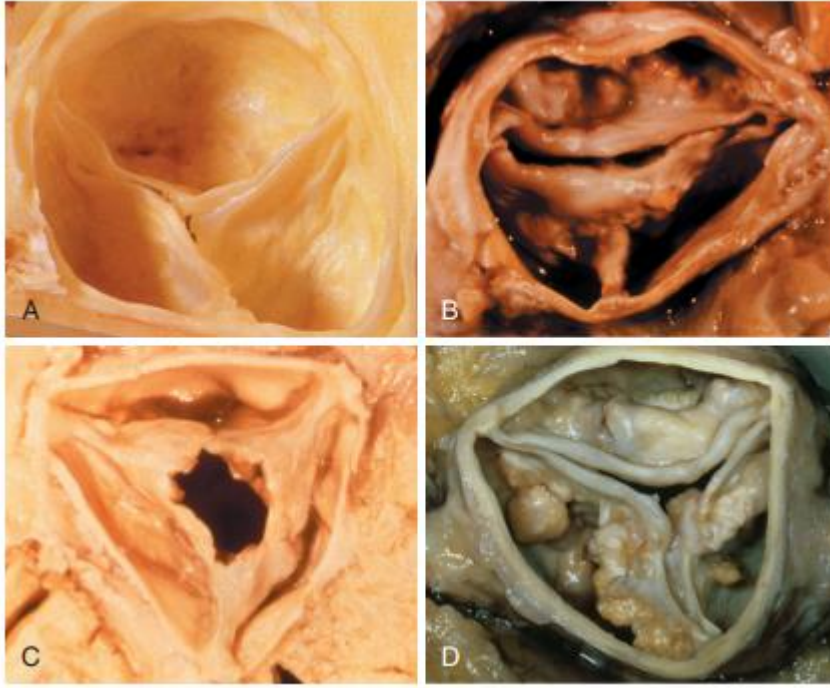
hücreler[valve interstitial cells(VICs)] en baskın hücre tipidir; endotel ve düz kas hücrelerinden oluşur. Moleküler olayların karmaşık bir etkileşimi sayesinde, bükülebilir, esnek olan kapak ağır fibrozis ve kalsifikasyonla karakterize bir şekilde sert ve hareketsiz hale gelebilir. Bu süreç inflamatuvar hücreleri çeken, aktive eden ve sitokinlerin hazırlanmasını teşvik eden lipid infiltrasyonu ve oksidatif stres ile başlatılır⁶. VICs' ler hücre dışı matrixin mineralleşmesini ve kapağın fibrokalsifik yeniden şekillenmesinin ilerlemesini hızlandıran osteojenik yeniden programlanmaya tabi tutulur.

Şekil-2: Hastalık mekanizmaları ve kalsifik aort darlığı (AD) zaman süreci: hastalık evresi, kapak anatomisi, klinik risk faktörleri, hastalık mekanizmaları ve hastanın yaşı arasındaki ilişki. Enflamasyon ile endotelial bozulma (kesikli çizgi) ve lipit infiltrasyonu hastalığın başlangıcında anahtar unsurlardır. Risk altındaki hastalarda hastalık başlangıcı prevalansı hakkında çok az veri vardır ve bu hastaların sadece bir alt grubunda ilerleyici hastalık gelişir. Birkaç hastalık yolu ile ilişkili olan ilerleyici kapak hastalığı AD'lı hastaların yaklaşık % 10 ila % 15'inde gelişir. Bu hastalık mekanizmaları aktive olduktan sonra, neredeyse tüm hastalarda kapak kalsifikasyonu ciddi AD ile sonuçlanır. LRP, Lipoprotein receptor-related protein complex; OPG, osteoprotegerin; RANKL, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis: from patients at risk to severe valve obstruction. N Engl J Med 2014;371:744-56 den alınmıştır.

Kalsifik AD'nın ailesel kümelenmesi de tanımlanmıştır, bu da kapak kalsifikasyonuna olası genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir^{11,12}. Genetik polimorfizmler, D vitamini reseptörü, interlökin (IL) -10 allelleri, östrojen reseptörü, transforme edici büyüme faktörü (TGF) - β reseptörü ve apolipoprotein E4 allelini içerenler dahil olmak üzere kalsifik AD'nın varlığına bağlanmıştır¹³. Üç popülasyona dayalı kohorttan yaklaşık 7000 hasta üzerinde yapılan bir meta-analizine dayanan genom çapında bir ilişki çalışmasında, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) için lokustaki tek nükleotid polimorfizmi (SNP) aort kapak kalsifikasyonu, serum lipoprotein (a) [Lp (a)] seviyeleri ve AD ile ilişkiliydi. (hazard ratio [HR], 1.68; CI 1.32 to 2.15)¹⁴. Bu korelasyon, iki Lp (a) genotipinin AD vakaları ile anlamlı derecede ilişkili olduğu 77.000'den fazla hastanın bulunduğu Danimarka kayıtlarının gözden geçirilmesiyle doğrulanmıştır¹⁵. Son kanıtlar, otopektin olarak da bilinen lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) ve ektonükleotid pirofosfataz / fosfodiesteraz aile üyesi 2 (ENPP2) yoluyla Lp (a) ve AD arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir¹⁶⁻²⁰. Lp (a) hem Lp-PLA2 hem de ototaksini taşır ve bunların her biri daralmış aort kapakçıklarında fazla miktarda bulunur^{18,19,21}. Lp-PLA2 oksitlenmiş fosfolipit türlerini lizofosfatidilkoline (lysoPC) dönüştürür; buna karşılık, ototaksin, lizoPC'yi VICs'lerin osteojenik yeniden programlamasında rol oynadığı izlenen lizofosfatidik aside (lysoPA) dönüştürür^{19,20}.

2.3.3 Romatizmal aort darlığı: Romatizmal AD, kapak yaprakçıklarının adezyonları, füzyonları, vaskülarizasyonu ve kapağın serbest sınırlarının kalınlaşması ve retraksiyonu ile sonuçlanır. Kalsifik nodüller her iki yüzeyde gelişir ve delik küçük, yuvarlak veya üçgen bir açıklığa indirgenir(**Şekil-3**). Sonuç olarak romatizmal kapak, genellikle darlık yaptığı kadar yetmezliğe de neden olur. Romatizmal AD'li hastalar hemen her zaman mitral kapağın romatizmal tutulumuna sahiptirler. Gelişmiş ülkelerdeki romatizmal ateşteki düşüşle

birlikte, romatizmal AD sıklığında azalma mevcut, ancak hala dünya çapında önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.



Şekil-3:Major aort darlığı tipleri. **A**, normal aort kapak. **B**, konjenital biküspit aort darlığı. **C**, romatizmal aort darlığı. **D**, kalsifik dejeneratif aort darlığı

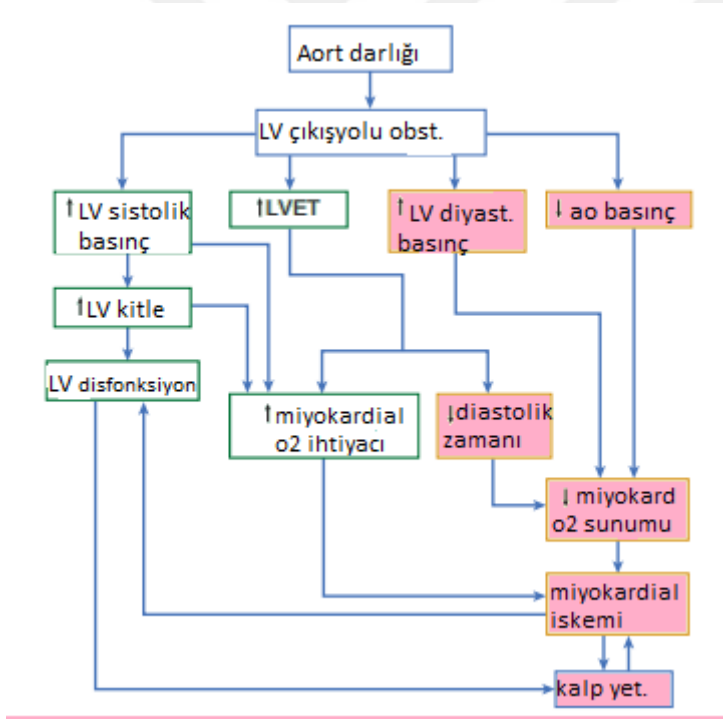
A, From Manabe H, Yutani C, editors. Atlas of Valvular Heart Disease. Singapore: Churchill Livingstone; 1998, pp 6, 131; **B-D**, courtesy Dr. William C. Roberts, Baylor University Medical Center, Dallas' tan alınmıştır.

2.4 Patofizyoloji

2.4.1 Kapak Obstrüksiyonu

Kalsifik AD'lı erişkinlerde, dışa akış tıkanıklığı oluşmadan önce önemli bir kapak hastalığı yükü mevcuttur. Bununla birlikte, hafif bir tıkanıklık bile olsa, hemodinamik progresyon hemen hemen tüm hastalarda görülür, bu süreç hafif tıkanıklıktan ciddi tıkanıklığa doğru 5 ile 10 yıl arasında oluşur(Şekil-4). Konjenital AD'li bebeklerde ve çocuklarda, kapak orifisi çocuk büyüdükçe çok az değişiklik gösterir, bu sayede zaman içindeki göreceli

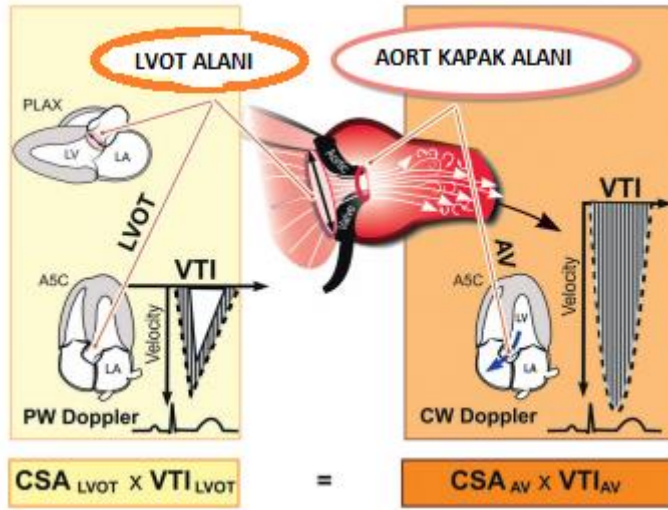
tıkanıklığa katkıda bulunur. LV çıkış yolunda ki ciddi tıkanıklık genellikle şu şekilde karakterize edilir: (1) 4 m / sn veya daha yüksek aortik jet hızı; (2) normal bir akış varlığında ortalama transvalvüler basınç gradyanı en az 40 mm Hg; veya (3) etkin bir aortik orifis alanı (süreklilik denklemi ile hesaplanır; bkz. **Şekil-5**) 1.0 cm²'den büyük değildir yani ortalama büyüklükteki bir yetişkinteki (yani, .60.6 cm² / m² vücut yüzey alanı) 3.0 ila 4.0 cm² olan normal aortik orifisin yaklaşık % 25'ine denk gelmektedir²². Orta AD, aortik jet hızı 3.0 ila 3.9 m/sn veya ortalama transvalvüler basınç gradiyenti 20 ila 39 mm Hg, genellikle aort kapak orifis alanı (AVA) 1.0 ila 1.5 cm² ile karakterizedir. Hafif AD, aortik jet hızı 2.0 ila 2.9 m/sn veya ortalama transvalvüler basınç gradiyenti 10 ila 20 mm Hg'den daha az, genellikle 1.5-2.0 cm² aortik orifis ile karakterizedir^{6,22-24}.



Şekil-4: Aort stenozunun patofizyolojisi

Boudoulas H, Gravanis MB: Valvular heart disease. In Gravanis MB, editor. Cardiovascular Disorders: Pathogenesis and Pathophysiology. St Louis; Mosby; 1993, p 64 'den modifiye edilmiştir.

Bununla birlikte, semptom başlangıcı ile ilişkili stenoz derecesi hastalar arasında değişmektedir. Klinik kararlar, hemodinamik şiddeti ile birlikte semptom durumu ve kronik basınca karşı LV cevabının dikkate alınmasına dayanır. Bazı vakalarda, hastalığın şiddetinin tam olarak değerlendirilmesi için enerji kaybı indeksi, kapak empedansı veya değişen yükleme durumları (örneğin dobutamin stres) veya egzersiz ile değerlendirme gibi hemodinamik şiddetin ek ölçümleri gereklidir²⁵⁻²⁹.



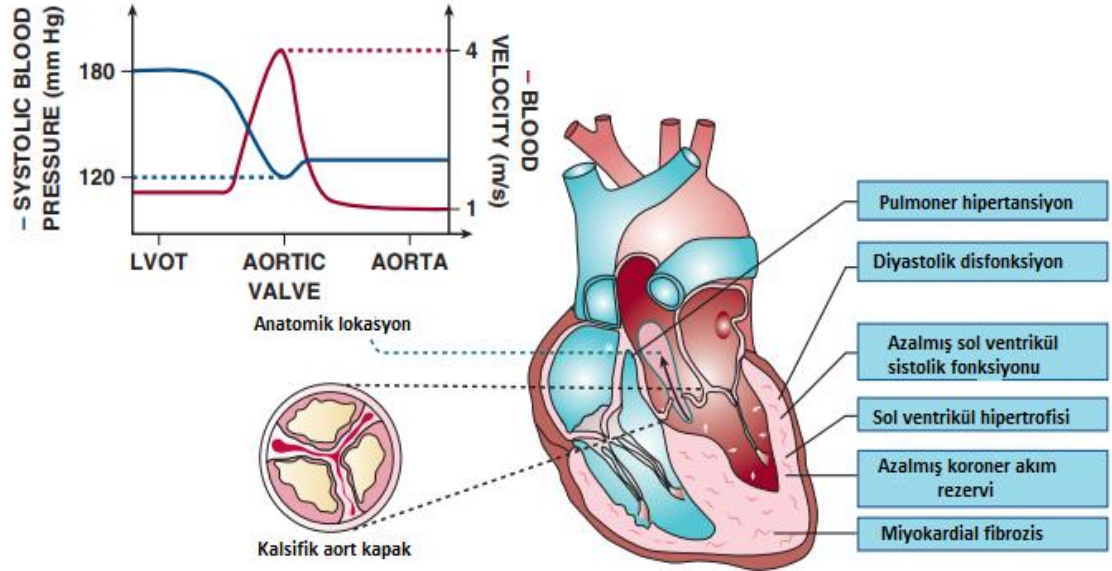
Şekil-5: Aort kapak alanının hesaplanmasında süreklilik denklemi. LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu, CSA: Cross sectional interval, VTI: Velosite time interval

Braunwald's Heart Disease 'den modifiye edilmiştir.

2.4.2 Hipertrofik Miyokardiyal Yeniden Şekillendirme

Obstrüktif bir aort kapağı karşısında kardiyak outputun korunması LV basıncında kronik bir artışa yol açar. Buna karşılık, ventrikül, miyosit hipertrofisi ve artmış duvar kalınlığı ile karakterize tipik hipertrofik yeniden biçimlenme geçirir(Şekil-6). SV yeniden şekillenmesi, konsantrik remodeling, konsantrik hipertrofi veya eksantrik hipertrofi şeklinde kendini

gösterebilir. LaPlace yasasına dayanan LV yeniden şekillenme, duvar gerilimini azaltır (yük sonrası) ve doğrudan yükleme sonrası etkilenen LV ejeksiyon performansını sürdürmek için önemli kompensatuar mekanizmalardan biri olarak kabul edilir³⁰.



Şekil-6: Aort darlığından kaynaklanan aşırı basınç yüküne yanıt olarak sol ventrikülün maladaptif remodelingi ve fonksiyon bozukluğu. LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu

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

Bununla birlikte, SV hipertrofisi sadece artmış yük ile ilişkili değildir. Preklinik çalışmalar, basınç yüküne karşı hipertrofik yanıtın engellenmesinin artmış duvar stresine rağmen SV performansı üzerinde zararlı etkilere sahip olmadığını göstermiştir³¹. AD'li hastalarda, artmış LV hipertrofik yeniden şekillenmenin şiddetli ventriküler disfonksiyon ve kalp yetmezliği (KY) semptomları ile birlikteliğinde, daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma vardır³²⁻³⁴. Böylelikle, duvar stresini azaltan SV hipertrofik yeniden şekillenmesinin ayrıca ventriküler performansın kötüleşmesi ve kötü klinik sonuçlara dönüşen uzun süreli zararlı etkileri de olabilir.

Basınç yüklemesine yanıt olarak kardiyak hipertrofi hem adaptif hem de uyumsuz süreçleri içerir³⁵. Ek olarak, AD'li hastalarda hipertrofik yeniden şekillenme, cinsiyet, genetik, vasküler yük ve metabolik anormallikler dahil olmak üzere kapak obstrüksiyonunun şiddeti dışındaki faktörler tarafından da belirlenir³⁶⁻³⁷. Dahası, sol ventrikül yeniden şekillenmesinin derecesi, klinik etkileri ve fonksiyonel sonuçları sadece toplam LV kitlesi ve geometrisi ile ilişkili değildir ayrıca miyokardın bileşimi ve enerjileri de önemlidir³⁵.

2.4.3 Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon

Hipertrofik yeniden şekillenme aynı zamanda diyastolik miyokart gevşemesini bozar, kardiyovasküler ve metabolik komorbiditeler tarafından modüle edildiği gibi sertliği artırır³⁸⁻⁴⁰. Yüksek kardiyomiyosit sertliği, artmış miyokardiyal fibrozis, ileri glikasyon son ürünleri ve metabolik anormalliklerin her biri artmış ventrikül sertliğine ve daha yüksek diyastol sonu basınçlara katkıda bulunur³⁹. Atriyal kontraksiyon, sol ventrikülün AD'da doldurulmasında özellikle önemli bir rol oynar, çünkü sol atriyum basıncının eş zamanlı olarak yükselmesine neden olmadan SV diyastol basıncını artırır. Sol atriyumun bu “güçlendirici pompa” fonksiyonu, pulmoner venöz ve kapiler basınçların yükselmesini ve pulmoner konjesyon oluşumunu önlerken, hipertrofik sol ventrikülün etkili kasılması için gerekli olan yüksek seviyedeki SV diyastol sonu basıncını korur, Atriyal fibrilasyon (AF) veya atriyoventriküler dissosiyasyonda olduğu gibi uygun zamanlanmış kuvvetli atriyal kontraksiyon kaybı, ağır AD'li hastalarda hızlı klinik bozulmaya neden olabilir. AD'nin cerrahi olarak rahatlatılmasından sonra, diyastolik disfonksiyon, hipertrofinin gerilemesi ile normale dönebilir, ancak bir dereceye kadar uzun süreli diyastolik disfonksiyon tipik olarak devam eder.

2.4.4 Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyon

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile ölçülen sol ventrikül sistolik fonksiyonu, AD'li hastaların çoğunda hastalık sürecinin geç dönemlerine kadar normal kalır⁶. Bununla birlikte, EF'de

azalmadan önce daha ince sistolik disfonksiyon, azalmış longitudinal sistolik gerginlik olarak tespit edilebilir^{41,42}. Sistolik disfonksiyonun gelişimi ve şiddeti, kapak tıkanıklığının şiddeti, metabolik anormallikler, vasküler yük, yetersiz hipertrofi (duvar stresi ve sistolik performans arasında ters korelasyon göz önüne alındığında), maladaptif hipertrofisi (bozulmuş kontraktilite sonucu), iskemi ve fibrozis gibi faktörlerin karmaşık bir etkileşiminin sonucudur^{6,37,43}. Sonuç olarak hastaların bir kısmında azalmış LVEF ile ortaya çıkan açık sistolik disfonksiyon gelişir. Bu hastalarda, AVR sonrası sistolik fonksiyon genellikle düzelir; iyileşme miktarı, sistolik disfonksiyonun, yük altındaki uyumsuzluğa karşı değişmiş kontraktiliteye ne derece etki ettiği de dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır^{44,45}.

2.4.4.1 Miyokardiyal fibrozis: Kardiyak fibrozis AD'li hastalarda olumsuz klinik sonuçlar açısından ortaya çıkan bir risk faktörüdür⁴⁶⁻⁴⁹. Hipertrofik yeniden yapılanma sürecinin bir parçası olarak, diffüz ve replasman miyokardiyal fibrozis (önceki MI'dan kaynaklı fibrozis olmayan) gelişebilir, ancak fibrozisin insidansı ve kapsamı değişken ve öngörülemez olduğu için altta yatan biyolojik mekanizmalar henüz açıklığa kavuşturulmamıştır⁴⁶. Daha da önemlisi, normal bir EF'ye rağmen şiddetli fibrozisli hastalarda, kapak replasmanı öncesi minimal fibrozisli olanlarla karşılaştırıldığında ameliyat öncesi KY semptomlarının daha kötü olması ve kapak replasmanından sonra semptomlarda orta vadede iyileşme olasılığının daha düşük olması beklenmektedir⁴⁷.

2.4.4.2 Pulmoner ve sistemik vaskülarite: Hipertrofili ve aşırı yüklü sol ventrikül, AD'li birçok hastada pulmoner hipertansiyona yol açan artmış pulmoner vasküler basınca neden olur ve % 15 ila % 20 arasında şiddetli bir hal alır⁵⁰. Hastalar da başlangıçta tek başına pulmoner venöz hipertansiyon gösterilebilirken, bazılarında pulmoner venöz hipertansiyonun spesifik komorbiditelerinden ve kronikliğinden etkilenerek artmış pulmoner vasküler direnç gelişir⁵¹⁻⁵³. Asemptomatik hastalar arasında egzersizle indüklenen pulmoner hipertansiyon, azalmış olaysız

sağkalım ile ilişkilidir⁵⁴. Cerrahi veya transkateter AVR uygulanan hastalar arasında pulmoner hipertansiyonun varlığı ve şiddeti artmış postoperatif mortalite ile ilişkilidir^{51,53,55}. Sistemik vaskülarite ayrıca toplam LV ard yüküne de önemli bir katkı sağlar. Sistemik vaskülariteyi dilate eden ajanlarla yapılan hemodinamik çalışmalar, ventriküler obstrüksiyonda değişiklik olmamasına rağmen vasküler özelliklerdeki değişikliklerin sol ventrikülü boşaltabileceğinin altını çizerek, SV atım hacminde akut bir artış olduğunu göstermektedir^{52,56,57}. Vasküler sertlik, global yük (hem valvüler hem de vasküler yükü entegre eden) ve sistolik kan basıncını içeren artmış vasküler yük ölçümleri, istenmeyen LV yeniden şekillenme, bozulmuş LV fonksiyonu ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir^{43,58-60}.

2.4.4.3 Miyokardiyal iskemi: AS'li hastalarda, hipertrofik sol ventrikül, sistolik basınç artışı ve ejeksiyonun uzaması tüm miyokardiyal oksijen (O_2) tüketimini yükseltir. Aynı zamanda, epikardiyal koroner hastalığın yokluğunda bile, hipertrofiye ventrikülde miyokardiyal kapiller yoğunluğunun azalması, SV diyastol sonu basıncının artması ve kısalmış diyastolün tümü, koroner perfüzyon basınç gradiyenti ve miyokardiyal kan akışını azaltmaya hizmet eder. Bu birliktelikler, miyokardiyal O_2 arz ve talebi arasında bir dengesizlik ile beraber en belirgin subendokartta olmak üzere iskemi yaratır(**Şekil-6**). Kapak tıkanıklığı şiddetli hale geldikçe koroner akım rezervi giderek azalır⁶¹. Egzersiz veya diğer durumlarda artan O_2 talebi bu dengesizliği şiddetlendirebilir ve anjina epikardiyal koroner obstrüksiyonun neden olduğu durumdan ayırt edilemez.

2.5 Klinik Değerlendirme

2.5.1 Semptomlar

AD'nın kardinal bulguları, efor dispnesi, anjina, senkop ve sonuçta KY'dir^{23,62}. Çoğu hasta, semptom başlangıcından önce fizik muayenede sistolik üfürüm bulgusu temelinde ekokardiyografi ile teşhis edilmektedir. Semptomlar tipik olarak biküspit aort kapak darlığı ile

başvuranlarda 50-70 yaş arasında başlarken, triküspit kapağın kalsifik darlığı olanlarda 70 yaşından büyüklerde başlar. Bu yaş grubunda bile AD'lı hastaların yaklaşık % 40'ında konjenital biküspit kapak vardır.

Bilinen AD tanısı konmuş hastalarda en yaygın klinik tablo, egzersiz toleransında azalma, yorgunluk veya eforla ortaya çıkan dispnedir. Efor dispnesi mekanizması, pulmoner konjesyona yol açan diyastol sonu basıncında aşırı bir artış ile SV diyastolik disfonksiyonu olabilir. Alternatif olarak, eforla gelişen semptomlar, egzersiz ile kardiyak outputu arttırmadaki sınırlı kabiliyetin bir sonucu olabilir. Ortopne, paroksizmal nokturnal dispne ve pulmoner ödem ile birlikte olan daha ciddi efor dispnesi, çeşitli derecelerde pulmoner venöz hipertansiyonu yansıtır. Bunlar AD'lı hastalarda nispeten geç semptomlardır ve mevcut uygulamada müdahale genellikle bu hastalık evresinden önce gerçekleştirilir.

Anjina ciddi AD'lı hastaların sık görülen bir semptomudur ve genellikle koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda görülen anjinaya benzemektedir, çünkü genellikle eforla artıp dinlenmekle azalmaktadır. KAH olmayan hastalarda, anjina, hipertrofiye miyokardın artan O² gereksinimi ile koroner damarların aşırı sıkışmasına sekonder O² iletiminin azalmasından kaynaklanır. KAH olan hastalarda, anjina, epikardiyal koroner arter tıkanıklığı ve AD'nın karakteristik O² dengesizliği kombinasyonundan kaynaklanır. Çok nadiren angina koroner vasküler yatağa olan kalsifik emboli'den kaynaklanır.

Senkop, sıklıkla, sistemik vazodilatasyon ve valvüler stenozla ilişkili kardiyak outputta yetersiz bir artış nedeniyle arteriyel basınç azaldığında, efor sırasında ortaya çıkan azalmış serebral perfüzyondan kaynaklanır. Senkop ayrıca, şiddetli AD'daki baroreseptör mekanizmasının işlev bozukluğunun yanı sıra egzersiz sırasında büyük ölçüde yükselmiş bir SV sistolik basıncına bir vazodpressör tepkisine de bağlanmıştır. Senkopun uyarıcı belirtileri yaygındır. Egzersiz hipotansiyonu ayrıca kendini “nöbet” veya eforda baş dönmesi olarakta

gösterebilir. Dinlenme sırasında senkop, AF atakları nedeniyle LV dolumunun atriyum katkısının azalmasıyla kardiyak outputta hızlı bir düşüşe neden olarak veya ventrikülün iletim sisteminde kalsifikasyonunun uzamasından kaynaklanan geçici atriyoventriküler (AV) bloktan kaynaklanabilir.

Gastrointestinal (GI) kanama, ciddi AD'lı hastalarda, sıklıkla anjiyodisplazi (en sık sağ kolon) veya diğer vasküler malformasyonlarla ilişkili olarak gelişebilir. Bu komplikasyon, gerilim stresine bağlı trombosit agregasyonunun, yüksek moleküler ağırlıklı Willebrand faktöründeki bir azalmayla ve proteolitik alt birim fragmanlarında artışla ortaya çıkar⁶³. Bu anormallikler AD'nın şiddeti ile ilişkilidir ve AVR ile düzeltilebilir.

Aort kapak hastalığı olan hastalarda, özellikle biküspit kapaklı genç hastalarda, infektif endokardit riski artmıştır. İnme veya geçici iskemik ataklara (GIA) neden olan serebral emboli, kalınlaşmış biküspid kapakçıklar üzerindeki mikrotrombüslerden kaynaklanabilir. Kalsifik AD, nadiren kalsiyumun kalbi, böbrekleri ve beyni de içeren çeşitli organlara embolizasyonuna neden olabilir.

2.5.2 Fizik muayene: AS'lı hastalarda fizik muayenenin temel özellikleri, karotis nabız palpasyonu, sistolik üfürümün değerlendirilmesi, ikinci kalp sesinin ayrılmasının değerlendirilmesi (S2) ve KY bulgularının incelenmesidir. Karotis nabızı doğrudan arteriyel basınç dalga şeklini yansıtır. Şiddetli AD'nda beklenen, , pulsus parvus et tardus olarak adlandırılan yavaş yükselen, geç zirve yapan, düşük amplitüdlü karotis nabzıdır. Bu bulgu ağır AD için spesifiktir. Bununla birlikte, AD'lı bir çok erişkinin, AY veya sistemik hipertansiyon gibi, arteriyel basınç eğrisini ve karotis nabızlarını etkileyen eşzamanlı patolojileri vardır. Bu nedenle, görünüşte normal bir karotid nabızı şiddetli AD tanısını dışlamak için güvenilir değildir. Ayrıca şiddetli AD ile, üfürümün karotis arterlere yansması palpe edilebilen bir thrill veya karotis titreşimi ile sonuçlanabilir.

2.5.2.1 Oskültasyon: AD'nın ejeksiyon sistolik üfürümü, kalbin tabanında en iyi duyulur genellikle karotislere yansır. A2'den önce üfürümün kesilmesi, pansistolik mitral üfürümünden ayırt edilmesinde yardımcıdır. Kalsifiye aort kapakçığı olan hastalarda, sistolik üfürüm kalbin tabanında en yüksek seviyededir fakat yüksek frekanslı komponentleri apex e yayılabilir bu durum Gallaverdin Fenomeni olarak adlandırılır. Bu üfürüm mitral yetmezliği(MY) üfürümüyle karıştırılabilir. Genel olarak, daha gürültülü ve daha geç pik yapan üfürüm daha şiddetli stenoz gösterir. Bununla birlikte, grade 3 şiddetinde veya daha yüksek sistolik üfürüm, ağır AD için nispeten spesifik olmasına rağmen sensitif değildir ve şiddetli AD'lı birçok hastada sadece 2. derece üfürüm vardır. Sol ventrikül yetmezliğinde ve atım hacmi düştüğünde, AD'nın sistolik üfürümü daha yumuşak olur; nadiren, tamamen ortadan kaybolur. S2'nin çiftleşmesi, ciddi AD tanısını dışlamada yardımcı olur, çünkü normal çiftleşmede aort kapakçıkları duyulabilir bir kapanma sesi yaratacak kadar esnektir (A2). Şiddetli AD da S2 tek ses duyulabilir, çünkü (1) aort kapağının kalsifikasyonu ve hareketsizliği A2'yi duyulmaz hale getirir, (2) pulmoner kapakçığın (P2) kapanması uzun süreli aortik üfürümüne gömülür veya (3) LV sistol uzaması sonucu A2, P2 ile çakışır.

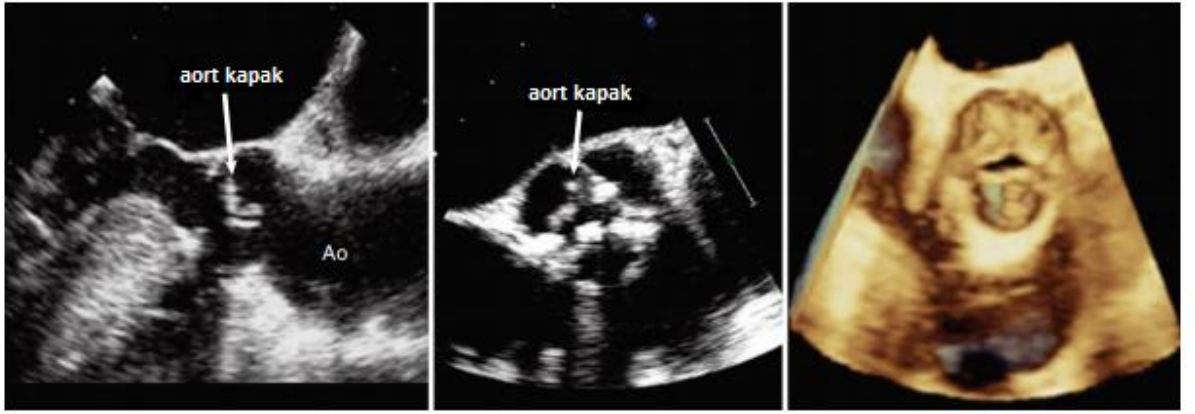
2.5.2.2 Dinamik oskültasyon: Sistolik üfürümün şiddeti, AF veya erken ventriküler atım gibi durumlarda diyastolik dolma süresi değiştiğinden atımdan atıma değişiklik gösterir. Bu özellik, AD'nın MY'den ayırt edilmesinde yardımcı olur, bu arada üfürüm genellikle etkilenmez. Valvüler AD'nın üfürümü, atım hacmini arttıran çömelleme ile arttırılır. Valsalva manevrası ve ayağa kalkmak transvalvüler akışı azaltarak üfürümün şiddetini azaltır.

2.6 Tanı Testleri

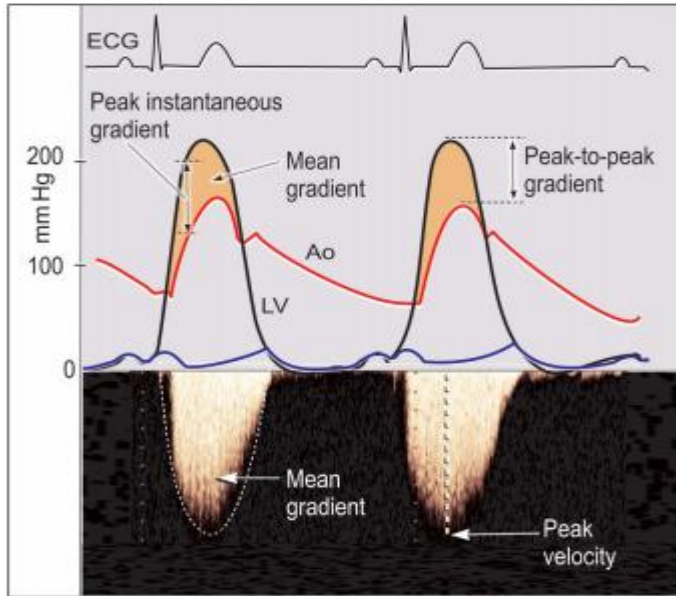
2.6.1 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, AD'lı hastaları değerlendirmek, takip etmek ve operasyon için seçmek açısından standart bir yaklaşımdır(Şekil 5, 7-9). Ekokardiyografik görüntüleme, AD'nın

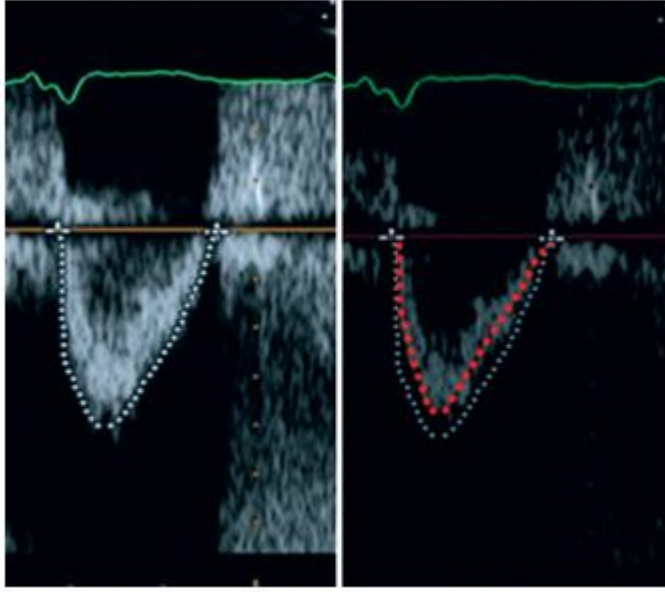
nedenini ve kapak kalsifikasyonunun ciddiyetini de içeren kapak anatomisinin doğru tanımlanmasını sağlar ve bazen üç boyutlu görüntüleme kullanılarak orifis alanının doğrudan görüntülenmesine izin verir⁶⁴⁻⁶⁶. Ekokardiyografik görüntüleme ayrıca EF ölçümü, aortik sinüs boyutlarının ölçümü ve ilişkili mitral kapak hastalığının saptanması ile SV hipertrofisi ve sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için çok değerlidir⁶⁶. Longitudinal sistolik strain görüntüleme, SV işlevinin daha hassas bir ölçümü olarak ortaya çıkmıştır ve mortalite dahil olmak üzere istenmeyen klinik olayları öngörmektedir^{41,67-69}.



Şekil-7: Triküspit kapaklı bir hastada kalsifik aort darlığının TEE görüntüleri. Kapak minimal açılım göstermekte. Ao:aort



Şekil-8: Doppler metodu en yüksek anlık ve ortalama gradyanları sağlar.Braunwald's Heart Disease 'den alınmıştır. LV: Sol ventrikül, Ao: Aort



Şekil-9: Modal (kırmızı noktalı çizgi) velositeden ziyade maksimal (beyaz noktalı çizgi) velosite ölçülürse ortaya çıkabilecek hatayı gösteren Doppler spektrumları. Modal velosite (en sık meydana gelen hız) Doppler spektrumunun en parlak bölümüne karşılık gelir. Braunwald's Heart Disease 'den alınmıştır.

Doppler ekokardiyografi, hastalık şiddetini takip etmek ve klinik sonuçları öngörmek için en yararlı ölçüm olan transaortik jet hızının ölçülmesini sağlar. Stenotik orifis alanı süreklilik denklemi kullanılarak hesaplanırken, ortalama transaortik basınç gradiyenti modifiye Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanır⁶⁶(Şekil-5). Hem AVA(aort kapak alanı) hem de Doppler verisinden elde edilen basınç gradyan hesaplamaları, invaziv hemodinami ile karşılaştırıldığında ve klinik sonuçları öngörme yetenekleri açısından iyi bir şekilde doğrulanmıştır. Ancak, bu ölçümlerin doğruluğu, teknik detaylara titizlikle özen gösteren deneyimli bir laboratuvar gerektirir.

Aralıklı dalga, sürekli dalga ve renkli Doppler ekokardiyografinin kombinasyonu, AY'nin (baskın AD'lı hastaların % 75'inde bir arada bulunan) şiddetini ve pulmoner arter basıncını tahmin etmede ve belirlemede yardımcıdır. Bazı hastalarda, poststenik basınç değerlendirilmesi veya kapak anatomisinin üç boyutlu transözofajiyal ekokardiyografisi (TEE) ile düzeltilmesi gibi AS darlığı ek ölçümleri gerekebilir. AD şiddetinin değerlendirilmesi, sistemik hipertansiyonun varlığından etkilenir ve kan basıncı (KB) kontrolü sonrası yeniden

değerlendirme gerekli olabilir⁷⁰. LV disfonksiyonu ve düşük kardiyak outputu olan hastalarda, dobutamin infüzyonu sırasında hemodinamik değişiklikleri değerlendirerek AS'nin şiddetini değerlendirmek daha iyi olabilir.

2.6.2 Egzersiz Stres Testi

Hastalar yaşam tarzlarını semptomlarını en aza indirmek için uyarlayabilirler veya nefes darlığı, yorgunluk ve kondisyon düşüklüklerini yaşlanmaya bağlayabilirler. Bu belirtiler genellikle dikkatli bir öyküyle ortaya çıksa da hastalar erken belirtileri önemli uyarı işaretleri olarak kabul etmeyebilirler. Egzersiz testi semptomları ortaya çıkarmak, sınırlı egzersiz kapasitesi veya anormal KB yanıtını göstermek için asemptomatik hastalarda faydalı olabilir⁷¹. Semptomatik hastalarda egzersiz stres testi yapılmasından mutlaka kaçınılmalıdır.

2.6.3 Kardiak Bilgisayarlı Tomografi

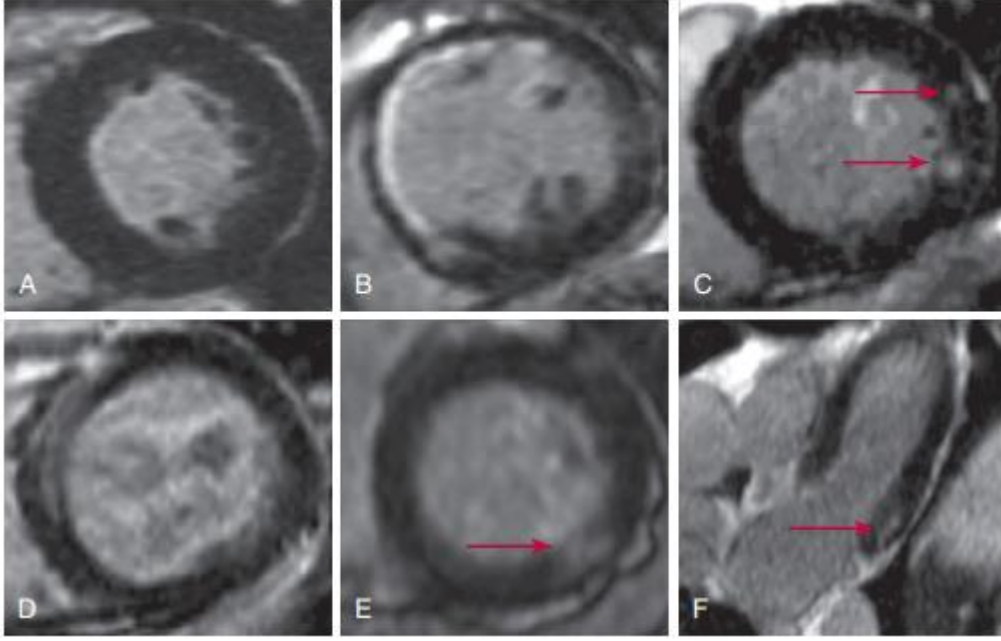
Kalsifik aort kapak hastalığı olan hastalarda BT kullanımı genişlemektedir. BT, ekokardiyografi veya göğüs radyografisinde aort kökü hastalığı kanıtı veya şüphesi olan hastalarda, özellikle biküspid valveli hastalarda aortik dilatasyonu değerlendirmek için yararlıdır. Valsalva sinüsleri, sinotübüler bileşke ve asendan aort da dahil olmak üzere çeşitli seviyelerde aortik boyutların ölçülmesi, klinik karar verme ve cerrahi planlama için gereklidir. Bunun ötesinde BT, özellikle düşük-akım, düşük-gradyentli hastalarda hastalık ilerleme oranını tahmin etmek, kapak kalsifikasyonunu değerlendirmek ya da daha sıklıkla darlık şiddetinin derecesinin şüpheli olması durumunda giderek daha fazla kullanılmaktadır^{72,73}. BT ayrıca AVR hastalarının preprosedürel değerlendirmesinin rutin bir parçasıdır, bununla birlikte bir transkateter yaklaşım düşünüldüğünde aort ve periferik vasküler anatomiye değerlendirmek ve uygun kapak boyutlarını belirlemek içinde önemli bir yer tutmaktadır⁷⁴.

2.6.4 Kardiyak Kateterizasyon

Hemen hemen tüm hastalarda ekokardiyografik inceleme, hasta yönetimi için gereken önemli hemodinamik bilgileri sağlar. Kardiyak kateterizasyon şu anda sadece klinik ve ekokardiyografik bulgular belirsiz olduğunda ve cerrahi girişim öncesi koroner anjiyografide noninvaziv testler yetersiz olduğunda önerilmektedir^{22,75-77}.

2.6.5 Diğer Görüntüleme Yöntemleri

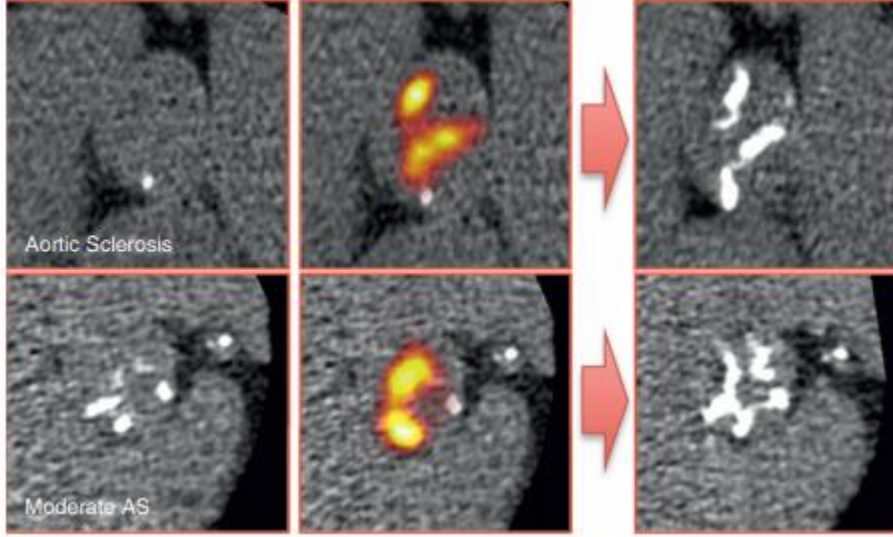
2.6.5.1 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme: KMR, özellikle LV hacmini, fonksiyonunu ve kütlesini, ekokardiyografiden kolayca elde edilemediği durumlarda, değerlendirmek için yararlıdır⁷⁸. KMR ayrıca biküspit kapaklı hastalarda aortik boyutların değerlendirilmesinde mükemmeldir, özellikle uzun yıllar boyunca seri görüntüleme gerektiğinde radyasyondan kaçınmak için kullanılabilir. Miyokardiyal fibrozisin varlığı ve şiddeti ile ilişkili olumsuz prognoz düşünüldüğünde, geç gadolinyum artışı ile KMR, AD hastalarında risk sınıflaması için kullanılabilir(**Şekil-10**). KMR, ayrıca transkateter aort kapak replasmanının hazırlanmasında kapak morfolojisi, vasküler anatomi ve anülüs boyutunu değerlendirmek için BT yerine bazen kullanılır, ancak MRG, transvalvüler hızların yetersiz değerlendirilmesinden dolayı, stenoz şiddetinin değerlendirilmesi için önerilmemektedir⁷⁹.



Şekil-10: Aort darlığı olan hastalarda gözlenen değişik tiplerde gecikmiş gadolinyum artışı (LGE) gösteren kardiyak manyetik rezonans görüntüleri. **A:**LGE yok, **B:** Septum ve anterior duvarda gözlenen subendokardiyal paternli enfarktüs LGE, **C:** Sol ventrikülün lateral duvarında orta duvar LGE'nin iki odak alanı (kırmızı oklar), **D:** Orta duvar LGE daha lineer bir paternde septumu etkiler, **E:** Aynı hastada inferolateral duvarın orta duvarı LGE'nin (kırmızı oklar) kısa eksenli görünümü ve **F,** uzun eksenli görünümü.

Dweck MR, Joshi S, Murigu T, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2011;58:1271-9' den alınmıştır.

2.6.5.2 Pozitron emisyon tomografi: Pozitron emisyon tomografisinde (PET) aort kapağında 18F-sodyum florürün aktif alımı aktif doku kalsifikasyonunu belirler ve takip eden BT de 1 ile 2 yıl sonraki aort kapak kireçlenmesindeki değişimi tahmin eder⁸⁰⁻⁸². Yeni kalsifikasyon, 18F-sodyum florürün taban alımı ile benzer bir dağılımda gözlenmiştir(**Şekil-11**). Bu, kalsifik aort kapak hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için terapileri test eden denemeler açısından yararlı bir son nokta olabilir, ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil-11: Valvüler 18F-florür alımı aort darlığında kalsifikasyonun ilerlemesini tahmin eder (AD). Kalsifik aort kapak hastalığı olan iki hasta. Sol görüntü, Temel bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri. Orta görüntü, Kaynaşmış pozitron emisyon tomografisi (PET) / BT görüntülerinde artmış 18F-florür valvüler alım (kırmızı / sarı alanlar). Sağ taraftaki görüntü, 2 yıl sonra çekilen BT de , PET alımına benzer bir dağılımda makroskobik kalsiyumun (beyaz alanlar) yeni alanları

Jenkins WS, Vesey AT, Shah AS, et al. Valvular (18)F-fluoride and (18)F-fluorodeoxyglucose uptake predict disease progression and clinical outcome in patients with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2015;66:1200-1' den alınmıştır.

2.7 Hastalık Seyri

2.7.1 Asemptomatik hastalar

AD tanısı, çoğunlukla AD'nı düşündüren bir üfürümün oskültasyonu ve sonrasında ekokardiyografi ile doğrulanması sonucu konur. AD ciddi olmadığında ve semptomlar bulunmadığında, hastalar klinik olarak ve AD şiddetine dayalı ekokardiyografi ile tekrar değerlendirilir. Genel olarak, tekrarlayan görüntüleme şiddetli AD için her 6-12 ayda bir, orta AD için her 1-2 yılda bir ve hafif AD için her 3 ila 5 yılda bir yapılır^{22,75}.

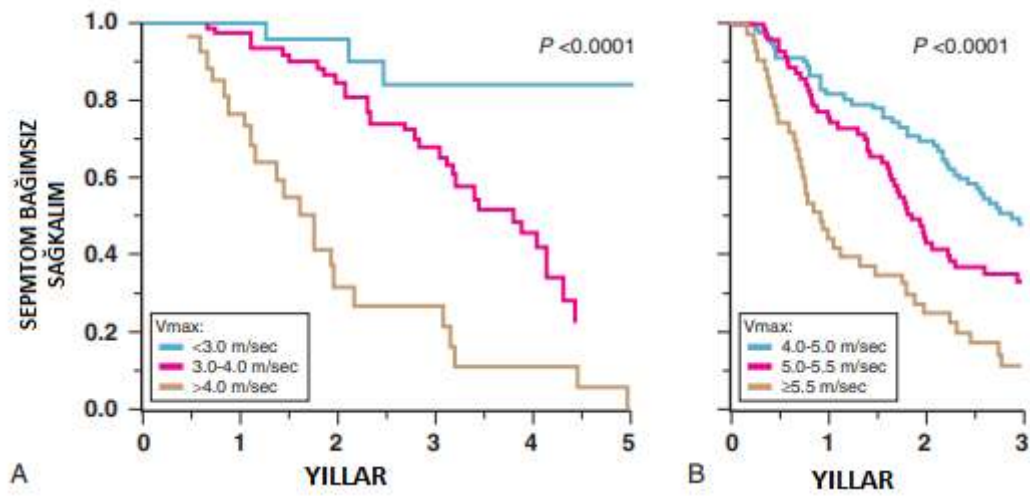
Çıkış yolu obstrüksiyonunun şiddeti, 10-15 yılda kademeli olarak artmaktadır, bu nedenle hastalığın klinik seyrinde, darlık şiddetinin sadece hafif ve orta olduğu ve klinik

sonuçların, yaş eşleştirilmiş normal hastalar için benzer olduğu uzun bir latent dönem bulunmaktadır^{83,84}. AD'nın progresyon hızı oldukça değişkendir ve tahmin edilmesi zordur. Klinik çalışmalarda, daha hızlı hemodinamik ilerlemeyle ilişkili faktörler arasında ileri yaş, şiddetli yaprakçık kalsifikasyonu, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, sigara içimi, hiperlipidemi ve Lp (a) 'nın artmış dolaşım seviyeleri ve Lp-PLA2'nin artan aktivitesi yer almıştır^{6,16,17}.

Hafif kapak kalınlaşması olan ancak dışarıya doğru bir tıkanıklığa (örn. Aort sklerozu) neden olamayan hastaların % 16'sı 1 yıllık takipte kapak obstrüksiyonuna sahip olacak, ancak sadece % 2.5'da aort sklerozu tanısından ortalama 8 yıl sonra ciddi kapak obstrüksiyonu gelişecektir. Hastalık ilerlemesi, hastalığın başlangıcından itibaren farklı faktörlerle ilişkili olabilir⁸⁵.

Orta derecede şiddetli AD mevcut olduğunda, hastanın asemptomatik kalması şartıyla prognoz mükemmel olur⁸⁶. Bununla birlikte, hastalığın ilerleyici doğası, yakın takibi gerekli kılar. Stenoz, ortalama olarak semptomatik hastalarda asemptomatik olanlardan daha şiddetli olmasına rağmen, bu iki grup arasındaki tüm şiddet ölçümlerinde belirgin örtüşme mevcuttur. Semptomlara göre ilerlemenin en güçlü göstergesi doppler aortik jet hızıdır^{23,87,88}. Aortik hızın 3 m/sn'nin altında olduğu 2 yıldaki semptomlardan bağımsız sağkalım % 84 iken, hız 4 m / sn'den daha yüksek olduğunda ise sadece % 21'dir(**Şekil-12**). Ağır AD'lı erişkinlerde (doppler hızı > 4 m / sn), sonuçlar doppler hızının büyüklüğünün yanı sıra aort kapak kireçlenmesinin ciddiyeti ile de tahmin edilebilir^{69,89,90}. Bu tür çalışmalarda, çoğu olay AVR den kaynaklanan semptomların gelişmesi ve ayrıca asemptomatik hastalarda ani ölüm olmaksızın oluşmaktadır. Bununla birlikte, retrospektif çalışmalar, ağır AD'lı asemptomatik erişkin kişilerde bazı ani ölüm vakalarını bildirmiştir. Başlangıçta asemptomatik şiddetli AD olan Japon hastaların erken cerrahiye gitmesi ile “dikkatli bir bekleyiş” stratejisi prospektif gözlemsel bir çalışma ile

karşılaştırıldı⁹¹. Her iki grup arasındaki başlangıç farklarını ayarlamak için eğilim eşleşmesi ile, başlangıçta konservatif olarak takip edilen 291 hastayla karşılaştırıldığında, erken cerrahiye giden 291 hastada sağkalım oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla birlikte, konservatif grupta semptom gelişen hastaların %31'inin AVR'ye gitmemesi ve bu durumun “dikkatli bekleyiş” sırasında ölümlerin %17'sini oluşturması dikkat çekicidir. Bu nedenle asemptomatik hastalarda erken cerrahi müdahalenin rolü henüz tam olarak çözülmemiştir.



Şekil-12: A: aort darlığı olan asemptomatik hastalarda olaysız sağkalım ile yansıtılan doğal öykü. İlk pik aortik jet hızı (Vmax), kapak replasmanı gerektiren semptomların zaman içinde gelişebileceği olasılığına göre hastaları sınıflandırır. **B:** İleri AD sonuçları. Vmax 4.0 m / sn veya daha büyük olan hastalar için Kaplan-Meier olaysız sağkalım oranı. Hem A hem de B'de, çoğu “olay” aort kapak replasmanını gerektiren semptomların başlangıcından oluşuyordu.

A, From Otto CM et al. A prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262; **B,** from Rosenhek R et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151' den modifiye edilmiştir.

Semptom başlangıcındaki hemodinamik şiddetteki değişkenlikten ve çoğu hasta sinisi hastalık progresyonundan kaynaklanan semptom başlangıcını tanımamış olduğundan dolayı, hem egzersiz testi hem de serum B-tipi natriüretik peptit (BNP) seviyeleri hastalık progresyonu ve semptom başlangıcının prediktör ölçütü olarak değerlendirilmiştir. Bir hekim tarafından izlenen egzersiz testi, semptom durumu belirsiz olan ciddi AD'li erişkinlerde güvenlidir ve

semptom gelişen veya eforla kan basıncında düşüş gözlenen hastalar, semptomatik hastalığa sahip olarak kabul edilmelidir⁷¹. Semptomlar belirsiz olduğunda veya stenoz şiddeti sadece ılımlı olduğunda, BNP seviyesinin yükselmesi yararlı olabilir, ancak hastalık ilerlemesinin değerlendirilmesinde BNP izlemenin rolü tam olarak tanımlanmamıştır⁹². **Tablo-2** de belirti başlangıcı ve olaysız sağkalımı öngörmek için risk sınıflandırması yararlı olan diğer faktörler sıralanmaktadır.

Tablo-2: Şiddetli Aort Stenoza Olan Hastaların Risk Sınıflandırması

Asemptomatik hastalar *	Semptomatik hastalar **
Anormal egzersiz testi	Low-flow, low-gradiyentli, düşük EF'li hastalarda kontraktıl rezerv eksikliği
BNP yüksekliği	Çok düşük mean gradiyent (<20)
Orta-ciddi kapak kalsifikasyonu	Çok yüksek BNP
Çok yüksek aort velositesi (>5 m/sn)	Ciddi ventriküler fibrozis
Hızlı artan aort velositesi	Ö2 bağımlı AC hastalığı
LV remodelingin artması	Kırılganlık
LV sistolik strain azalması	İleri böbrek disfonksiyonu
Miyokardial fibrozis	Çok yüksek STS skoru
Pulmoner HT	

BNP, Brain (B-type) natriuretic peptide; EF, ejection fraction; LV, left ventricular; STS, Society of Thoracic Surgeons.

*Artmış hastalık progresyon hızı ve / veya olaysız sağkalımın belirteçleri

**Artan risk ve / veya potansiyel yararsızlık işaretleri

Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. Circ Res 2013;113:223' den modifiye edilmiştir.

2.7.2 Semptomatik hastalar

Hafif semptomlar olsa bile, çıkış yolu tıkanıklığı rahatlamadıkça sağkalım kötüdür. Şiddetli semptomatik AD'lı hastalar için beklenen sağkalım, yaş, komorbiditelerin sayısı ve

incelenen kohortun KY şiddetine göre biraz farklıdır, ancak AVR olmaksızın ortalama hayatta kalma süresi semptom başlangıcından itibaren sadece 1 ila 3 yıldır^{93,94}. PARTNER (Placement of Transcatheter Aortic Valves) çalışmasında, ciddi, semptomatik, cerrahiye elverişli olmayan geleneksel tedaviye (örneğin, transkateter AVR'siz medikal tedavi) randomize edilen AD hastalarında 1 yıllık mortalite %50.9, 2 yıllık mortalite %68 olarak ölçülmüştür^{94,95}. Şiddetli AD olan semptomatik hastalar arasında sol ventrikül yetmezliği, düşük kalp debisi ve düşük transvalvüler gradyan olduğunda tablo en kötüdür. Semptomatik şiddetli AD da ani ölüm riski yüksektir, bu nedenle bu hastalar derhal AVR için yönlendirilmelidir. AVR geçirmeyen hastalarda, anjina ve dekompanse KY nedeniyle tekrarlayan hastanede yatışlar yaygın olup, sağlık bakım kaynaklarının önemli ölçüde tüketilmesi ile ilişkilidir⁹⁶.

2.7.2.1 Şiddetli Aort Stenozunun Sınıflandırılması: Şiddetli AD, AVA'nın 1.0 cm² veya daha küçük, 40 mm Hg veya daha yüksek ortalama gradyent veya 4 m / sn veya daha yüksek bir pik jet hızı olarak tanımlanır. Aortik hız veya gradyan bu kriterleri karşıladığında ciddi AD mevcuttur, asemptomatik hastalar evre C ve semptomatik hastalar evre D1 olarak sınıflandırılır(**Tablo-3**). AVA 1,0 cm² veya daha az ancak ortalama basınç gradyanı 40 mm Hg'den az ve pik jet hızı 4 m / sn'den daha az olduğunda stenoz şiddeti sınıflandırması daha karmaşıktır. Bu şekilde “uyumsuz” verileri olan birçok hasta orta derecede AD kabul edilir. Bununla birlikte, özellikle AD ile uyumlu semptomlar varsa, düşük gradiyentli ağır AD tanısının düşünülmesi önemlidir. Öncelikle, ölçüm hataları dışlanmalıdır, özellikle LV çıkış yolu boyutunun olduğundan küçük ölçülmesi gerçek AVA'dan daha küçük bir hesaplanmış AVA verecektir. Vücut boyutu için AVA'yı indekslemek küçük hastalarda yararlı olabilir ancak normal boyutta ve daha büyük yetişkinlerde önerilmez. Sonraki adımlar, LVEF ve atım hacmini ölçmek, kapak anatomisini ve yaprakçık kalsifikasyon derecesini değerlendirmek ve daha ileri testler yapmaktır.

2.7.2.2 Azalmış EF ile beraber low-flow, low-gradiyent ciddi aort darlığı: Klasik low-flow low-gradiyent AD (evre D2), 4.0 m / sn'den daha düşük aort hızına veya 40 mm Hg'den daha düşük ortalama gradiyent ve LVEF % 50'den düşük olan 1.0 cm² veya daha az AVA olarak tanımlanır(**Tablo-3**). KY semptomları olan ve evre D2 AD olan hastalar, klinisyenler için sıklıkla bir tanı ikilemi oluştururlar çünkü klinik görünümleri ve hemodinamik verileri, dilate kardiyomiyopatisi ve ciddi stenotik olmayan kalsifiye kağıdı olan hastalardan ayırt edilemeyebilir^{97,98}. Şiddetli AD, genellikle dobutamin ile kardiyak outputu artırarak, geçici akım artışları sırasında kapak hemodinamiğindeki değişikliklere bağlı olarak primer LV disfonksiyonu ile birlikte olan orta AD'dan ayırt edilebilir^{98,99}. Aortik velositede herhangi bir akış hızında en az 4 m/sn ye ulaşan bir artış varsa ve AVA'nın 1.0 cm²'den daha az kalması halinde şiddetli AD mevcuttur⁶⁴. Dobutamin ekokardiyografi ayrıca bu hastalarda AVR sonrası operatif risk ve sağkalımın önemli bir prediktörü olan miyokardiyal kasılma rezervi (atım hacminde % 20'den fazla artış)' nin kanıtlarını sağlar^{98, 100-102}. Bununla birlikte, kontraktıl rezerv eksikliği olan hastalarda bile, ortalama gradyanın 40 mm Hg'den büyük olması durumunda AVR düşünülmelidir, çünkü AVR sonrası hayatta kalma, medikal tedaviden daha iyidir (5 yılda yaklaşık% 50)^{102,103}. Kasılma rezervi olmayanlarda, 250 mL / sn'lik bir transvalvüler akış hızında öngörülen AVA veya kapak kalsifikasyonunu değerlendirmek için kardiyak BT, miyokart disfonksiyonu olan orta şiddetli AD ile şiddetli AD arasındaki ayrımın yapılabilmesi için yararlı olabilir¹⁰¹.

2.7.2.3 Korunmuş EF ile beraber low-flow, low-gradiyent ciddi aort darlığı: Low-flow, low-gradiyent AD, ayrıca tipik olarak küçük, hipertrofiye sol ventrikül veya eş zamanlı hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda normal bir LVEF ($\geq$ % 50) (**Tablo-3**) ile de görülebilir. Bu genellikle “paradoksal” low-flow, low-gradiyent AD (aort hızı <4.0 m / sn veya ortalama gradyan <40 mm Hg ve LVEF $\geq$ 50% ile AVA $\leq$ 1,0 cm²) olarak adlandırılır. Çünkü normal bir EF'ye rağmen, transaortik akış düşüktür (strok volüm indeksi <35 mL / m²)^{22,104}. Gerçekten

şiddetli AD'nı orta AD'dan ayırt etmek zor olabilir. Ölçüm hataları dışlanmalı ve küçük vücut büyüklüğü hesaba katılmalıdır (AVA endeksi $\leq 0,6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ ciddi AD ile uyumludur). Dobutamin, gerçekten şiddetli AD ile yalancı ciddi AD'nin ayrımında akımı arttırmak için kullanılmıştır, ancak hipertrofik ventrikül, küçük SV boşluğu ve belirgin diyastolik disfonksiyonu olan bu hastalarda daha az tercih edilir¹⁰⁵. Hipertansiyon tedavisinden sonra kapak hemodinamiğinin değerlendirilmesi yararlı olabilir ve kalsifikasyonlu bir kapakçığı olan hastaları tanımlamak için kapak kalsifikasyonunun BT ile değerlendirmesi giderek daha fazla kullanılmaktadır⁷⁰⁻⁷².



Tablo-3: Aort kapak darlığı evrelemesi

EVRE	TANIM	KAPAK ANATOMİSİ	KAPAK HEMODİNAMİĞİ	HEMODİMAK SONUÇ	SEMPATOM
A	AD riski	Biküspit aort kapak Aort kapak sklerozis	Aortik Vmax $2 < m/sn$	yok	yok
B	Progresif Aort darlığı	Hafif-orta kapak kalsifikasyonu veya romatizmal kapak değişiklikleri	Hafif AD Aortik Vmax $2.0-2.9 m/sn$ veya mean gradiyent <20 Orta AD Aortik Vmax $3.0-3.9 m/sn$ veya mean gradiyent <40	Erken diyastolik disfonksiyon olabilir Normal EF	yok
C	Asemptomatik ciddi AD C1 Asemptomatik ciddi AD C2 LV disfonksiyonu ile beraber Asemptomatik ciddi AD	Şiddetli şekilde azalmış kapakçık açıklığı ile şiddetli kapak kireçlenmesi veya konjenital stenoz	Ciddi AD: Aortik Vmax $>4 m/s$ veya mean gradiyent >40 AVA $<1 cm^2$ (veya AVAi $<0.6 cm^2/m^2$) Çok ciddi AD aortik Vmax $>5 m/s$, mean gradiyent >60	LV diyastolik disfonksiyon Hafif LVH Normal EF EF <50	yok Egzersiz testi semptom durumunu doğrulamak için makul
D	Semptomatik ileri AD D1 Semptomatik ciddi yüksek gradiyent aort darlığı D2 Semptomatik azalmış EF ile beraber low-flow low-gradiyent ciddi AD D3 Semptomatik paradoksal low-flow low-gradiyent ciddi AD	Azalmış kapak hareketleri ile birlikte ciddi kalsifikasyon	Ciddi AD: Aortik Vmax $>4 m/s$ veya mean gradiyent >40 , AVA $<1 CM^2$ (AVAi $0.6 cm^2/m^2$) AVA $<1 cm^2$, dinlenme aort Vmax $<4 m/s$, mean gradiyent <40 dobutamin stres EKO ava $<1 cm^2$, Vmax $>4 m/s$ AVA $<1 cm^2$, aortik Vmax $<4 m/s$, mean gradiyent <40 strok volum indeksi <35	LV diyastolik disfonksiyon LV hipertrofisi Pulmoner HT olabilir LV diyastolik disfonksiyon LV hipertrofisi LVEF <50 Artmış LV duvar kalınlığı Düşük atım volümüyle birlikte küçük LV odacık Restriktif diyastolik yetmezlik LVEF >50	Dispne Azalmış egzersiz toleransı Angina Senkop Presenkop Kalp yetmezliği

AVA, Aortic valve area; AVAi, AVA index; LVEF, left ventricular ejection fraction; Vmax, maximum aortic jet velocity

From Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:e57' den modifiye edilmiştir.

2.8 Tedavi

2.8.1 Medikal Tedavi

AD'li hastalarda medikal tedavinin hastalık progresyonunu etkilediği gösterilmemiştir^{6,10,23}. Dahası, hem gözlemsel çalışmalar hem de randomize kontrollü çalışmalar, şiddetli semptomatik AD'lı hastalarda AVR'nin medikal tedaviden daha üstün olduğunu ikna edici bir şekilde göstermektedir^{94,106}. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra ani ölüm riski önemli ölçüde artar ve hastalara AD ile ilgili olası semptomların gelişimini derhal bildirmeleri önerilir. AD'li asemptomatik hastalarda, konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleri için değerlendirme ve tedavi, belirlenmiş kılavuzlara göre önerilmektedir.

Hipertansiyon hastaların çoğunda AD'ye eşlik eder¹⁰⁷. Geleneksel öğretilerden ötürü, AD'nin sabit bir ard yükü olan bir hastalık olduğu için, atım hacminin artmasıyla vazodilatasyonun telafi edilemeyeceği endişesi nedeniyle hipertansiyonu tedavi etmekte sık sık isteksizlik olmuştur. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, şiddetli AD'li hastalarda bile, vazodilatasyonun, atım hacmindeki artışlarla birlikte olduğunu göstermiştir^{52,57}. Hipertansiyon, sol ventrikül üzerine ek bir yük getirir ve daha fazla hipertrofik sol ventrikül remodelingiyle ilişkilidir⁵⁹. Hipertansiyon tedavisi AD ile ilişkili olayları azaltamasa da, hipertansiyon ve vasküler olaylar ile mortalite arasındaki bilinen advers ilişki nedeniyle belirlenmiş kılavuzlara göre tedavi edilmelidir^{59,60}. AD'li hastalarda hipertansiyonun tedavisi için öncelikli olarak tercih edilen bir ilaç sınıfı yoktur, ancak AD'li hastalarda renin-angiotensin sistemi upregüle olduğu için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptörü blokörlerinin (ARB) kullanımı tercihen göz önüne alınabilir.

Eşzamanlı KAH'ın varlığı, hastanın yaşı ile ilişkili olmasıyla beraber AD'li hastalarda yaygındır. Birincil ve ikincil koruma kılavuzları takip edilmeli ve statin ilacının reçetelemesinin gerekip gerekmediği kararı AD'nin varlığından etkilenmemelidir. Hafif AD'li hastalarla daha

ilerlemiş hastalığa sahip kişilerde statin kullanımını test eden randomize kontrollü çalışmalar plasebo gruplarına kıyasla tedavide, AVR'ye kadar geçen sürede mortalitede veya AD progresyon oranlarında iyileşme göstermedi¹⁰⁸.

Atrial fibrilasyon (AF) veya atriyal flutter, AD'lı yaşlı hastaların üçte bir oranında gelişebilir, mutemelen diyastolik disfonksiyona bağlı sol atriyal genişleme ile daha da kötüleşebilir. AD'lı bir hastada böyle bir aritmi gözleendiğinde, ilişkili mitral kapak hastalığı olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. AF oluştuğunda, hızlı ventriküler yanıt anjina pectorise neden olabilir. LV dolumuna atriyal katkının kaybı ve kardiyak outputta ani bir düşüş ciddi hipotansiyona neden olabilir. Bu durum meydana gelirse, AF genellikle kardiyoversiyonla tedavi edilmelidir. Şiddetli AD bulunan ve daha önce asemptomatik olan bir hastada yeni başlangıçlı AF yaklaşan belirti başlangıcı için bir belirteç olabilir¹⁰⁹.

Kalp yetmezliği (KY) ve hacimde aşırı yüklenme olan hastalarda AVR endikedir ancak diüretikler tıkanıklığı azaltabilir ve kapak replasmanı öncesinde semptomatik bir rahatlama sağlayabilir. Dekompanse KY'li hastalar, kapak replasmanı ile kesin tedaviye köprü olarak tıbbi tedaviden yararlanabilirler. Nitroprusside, yoğun bakım ünitesinde, sol kalbi boşaltmak, yüklenmeyi azaltmak ve ileri akışı iyileştirmek için hemodinamik izlem altında kullanılmıştır. Benzer şekilde, fosfodiesteraz tip 5 inhibisyonunun, biventriküler sıvı yükünü azaltması sonucunda pulmoner ve sistemik hemodinamiklerde akut iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir⁵². Bu ilaçlar, hastanın hemodinamik durumunu iyileştirebilir ve AVR prosedürünün daha güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlar.

2.8.2 Aortik Balon Valvüloplasti

AVR, erişkin AD'lı hastalarda çıkış yolu tıkanıklığının giderilmesi için tercih edilen prosedürdür. Balon aortik valvüloplastinin kalsifik AD'li hastalarda sadece hafif bir hemodinamik etkisi vardır. Hayatta kalma ve yaşam kalitesinde kısa vadeli iyileşme

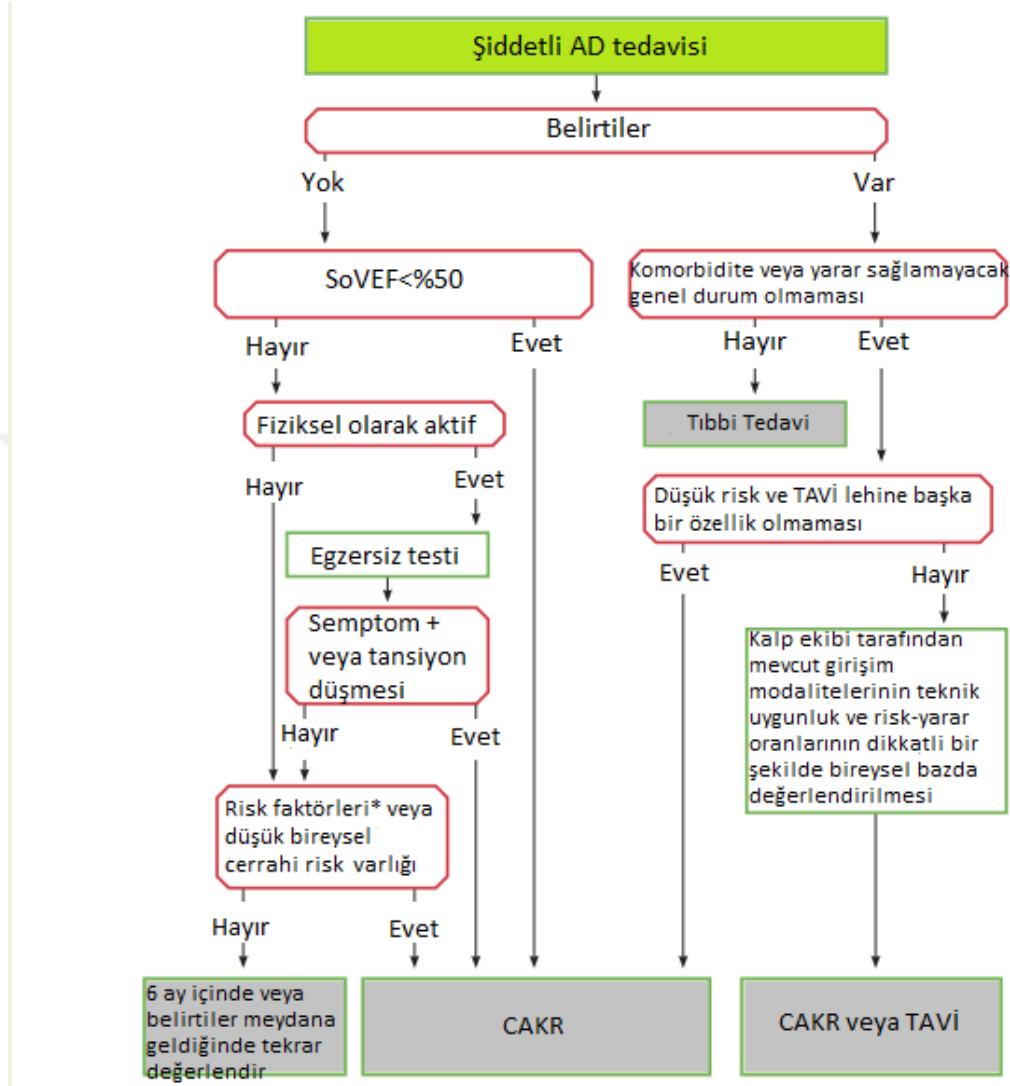
sağlayabilir, ancak bu faydalar uzun süreli değildir¹¹⁰. Bu nedenle, kalsifik AD için kapak replasmanına alternatif olarak balon aort valvüloplastisi önerilmemektedir. Seçilen bazı olgularda, stabil olmayan hastalarda AVR ile kesin tedaviye köprü olarak ya da AVR'ye aday olmayan hastalarda palyatif bir prosedür olarak yapılması düşünülebilir¹¹¹.

2.8.3 Aort Kapak Replasmanı

Semptomlar hafif olsa bile semptomatik şiddetli AD olan erişkinler için AVR önerilir. Bu açık kılavuz tavsiyesine rağmen, semptomatik AD'lı birçok hasta, ameliyat riski düşük olsa bile, ameliyat için uygun şekilde yönlendirilmez⁹³. AVR ayrıca % 50'den az LVEF'li ciddi AD için ve koroner baypas greftleme (KABG) veya diğer kalp cerrahisi geçirecek ağır asemptomatik AD'lı hastalar için de önerilir^{22,23,75}. Ek olarak, egzersiz testi semptomları tetiklediğinde ya da kan basıncında düşme olduğunda AVR ciddi AS'lu hastalar için uygundur. Sonuçlar AD ve AY'lığının birlikte bulunduğu hastalarda da benzerdir ve bu hasta grubunda standart müdahale kriterleri uygulanabilir^{112,113}. Şiddetli AD'li ve düşük operatif riskli asemptomatik hastalarda, hızlı hastalık progresyonu belirteçleri (örn., Ciddi kapak kalsifikasyonu) veya AD çok şiddetli olduğunda, erken müdahale riski de göz önüne alınarak hasta tercihinine göre AVR düşünülebilir. AVR'nin endike olduğuna dair bir karar alındıktan sonra, cerrahi yaklaşım veya transkateter yaklaşım düşünülebilir¹¹⁴.

AVR'den sonra, hemen hemen tüm hastalarda pulmoner konjesyon semptomları (efor dispnesi) ve miyokardiyal iskemi (anjina pectoris) rahatlar ve çoğu hasta ameliyattan önce hafif derecede düşmüş olsa bile egzersiz toleransında bir iyileşme sergileyecektir. Azaltılmış EF genellikle AVR'den sonra iyileşir ve hatta normalleşir, ancak bozulmuş longitudinal strain hala belirgin olabilir¹¹⁵. SV hipertrofisi AVR'den sonra gerileme eğilimi gösterir. Miyokardiyal fibrozis miyosit hipertrofisinden daha yavaş geriler ve böylelikle diyastolik disfonksiyon

düzelebilir ancak başarılı kapak replasmanından yıllar sonra da devam edebilir. 2017 ESC Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi Klavuzu tedavi önerileri **Şekil-13** de özetlenmiştir.



Şekil-13: 2017 ESC Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi Klavuzu tedavi önerileri

*:Şu durumların birinin varlığında cerrahi yaklaşım değerlendirilmelidir; doruk hız>5.5 m/s, şiddetli kapak kalsifikasyonu varlığı, yılda 0.3 m/s doruk hız progresyonu, başka bir şekilde açıklanamayan belirgin bir şekilde artmış nörohormon düzeyleri, ağır pulmoner hipertansiyon(sistolik pulmoner arter basıncı>60 mmHg)

2.8.3.1 Cerrahi Aort Kapak Replasmanı: 1960'daki ilk başarılı cerrahi AVR (SAVR)

yapıldığından beri, kapak tasarımı, cerrahi teknikler ve perioperatif yönetimdeki gelişmeler, tedavi edilen hastaların yaş ve komorbiditelerine rağmen cerrahi morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Göğüs Cerrahları Derneği Ulusal Veri Tabanı Komitesi, AVR ve KABG uygulanan

66,074 hastada %5.6 ve izole AVR uygulanan 67,292 hastada %3,2'lik bir genel mortalite oranını bildirmiştir¹¹⁶⁻¹¹⁸. Düşük komorbiditeleri olan 70 yaşın altındaki hastalarda, mortalite riski birçok merkezde % 1'den azdır. Geçtiğimiz on yıldaki Medicare verileri, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda ABD'de cerrahi AVR sonrası 30 günlük mortalitenin azaldığını, 1999'da % 7.6'dan 2011'de % 4.2'ye düştüğünü ve 85 yaş ve üstündeki hastalarda en belirgin azalmanın olduğunu göstermektedir aynı zamanda 30 günlük mortalite % 12.3'ten % 5.8'e düştü¹¹⁹. Bu nedenle, ileri yaş operasyon için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmemelidir¹²⁰. 30 günlük mortalite oranı, her hastanede yapılan AVR prosedürlerinin sayısı ile de ilişkilidir. Yüksek mortalite oranı ile ilişkili risk faktörleri arasında yüksek bir New York Kalp Birliği (NYHA) fonksiyonel sınıfı, bozulmuş LV fonksiyonu, ileri yaş, ilişkili KAH varlığı ve diğer komorbiditeler sayılabilir¹²¹⁻¹²⁴.

2.8.3.2 Transkateter Aort Kapak Replasmanı: Son on yılda transkateter AVR (TAVR) kalsifik AD'li hastaların tedavisini değiştirdi¹²⁵. İlk olarak, cerrahiye aday olmayan hastalarda medikal tedaviden (genellikle balon aort valvüloplastisi eşliğinde) daha üstün olduğu gösterilmiştir⁹⁴⁻¹⁰⁶. Daha sonra, ameliyat için yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda TAVR'nin noninferior olduğu ve muhtemelen SAVR'den daha üstün olduğu gösterilmiştir¹²⁶⁻¹²⁸. Son zamanlarda, orta riskli hastalarda TAVR'nin SAVR'ye göre daha uygun olduğu gösterilmiştir¹²⁹⁻¹³¹. Düşük riskli hastalarda TAVR ve SAVR'yi karşılaştırmak için randomize çalışmalar devam etmektedir. Valf implantasyonuna en yaygın yaklaşım, özellikle kılıf boyutu giderek azalan hastalarda transfemoraldır. Transkateter kapakların uzun süreli dayanıklılığı belirlenmeye devam edecektir, bu da özellikle daha genç, daha düşük riskli hastaları tedavi etmeye doğru ilerlediğimizde önemlidir.

Transkateter AVR (TAVR) 2002 yılında Cribier ve arkadaşları tarafından, cerrahi AVR için yüksek risk altında olan ciddi semptomatik aort darlığı olan hastalar için alternatif tedavi

seçeneği sunmak amacıyla ilk kez yapıldı^{132,133}. 2002 yılından bu yana, TAVR ile ilgili olarak farklı yaklaşımlar ve çeşitli cihazlarla etkinlik ve çıktıları karşılaştırarak kapsamlı araştırma ve geliştirme gerçekleştirilmiştir. Günümüzde TAVR, en az orta-riskli cerrahi aday olarak kabul edilen hastalarda, STS(Society of Thoracic Surgeons) skoru $\geq$ 3–4 olan hastalarda semptomatik şiddetli AD için tercih edilen tedavi olarak kabul edilmektedir. Yıllar içinde, TAVR, yüksek cerrahi riskli hastalarda mükemmel işlem sonrası sonuçları ve uzun dönem klinik sonuçları göstermiştir¹³⁴⁻¹³⁷. Ayrıca, orta riskli hastalar için SAVR ve TAVR karşılaştırması da olumlu sonuçlar vermiştir. Bu hem PARTNER-2 hem de SURTAVI çalışmalarıyla kanıtlanmıştır¹³⁸⁻¹³⁹. SURTAVI çalışması, kendiliğinden genişleyebilir kapak protezli TAVR'nin (yani Medtronic'in CoreValve) ölümcül birincil ölüm noktası ve inme açısından SAVR'den daha düşük olduğunu gösterdi. Bu verilere dayanarak, TAVR şu anda ABD'deki orta cerrahi riskli hastalarda kullanım için onaylanmıştır. Ancak, TAVR paravalvüler kaçak, kalıcı kalp pili implantasyonu, vasküler giriş komplikasyonları ve inme dahil olmak üzere kendi zorluklarını taşır^{138,140-144}. Geçtiğimiz on yıl içinde, ilk ve üçüncü nesil cihazlardan gelen ilerlemeler, bu komplikasyonların çoğunu hafifletti.

Başlangıçtan bu yana, araştırmacılar TAVR sonuçlarını balon valvüloplasti gibi standart medikal tedavi ile karşılaştırdılar. Cerrahi girişim için aday olmayan şiddetli aort darlığı olan ve ameliyat edilemeyen hastalarda, 1 yıl sonra mortalite oranları TAVR kohortunda medikal tedavi uygulananlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (% 30.7 vs% 50.7, $p < 0.001$). Sağ kalanlar arasında, NYHA sınıf III veya IV semptomları olan hastalar, TAVR grubunda medikal tedaviyle tedavi edilen hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (% 25.2'ye karşılık% 58.0, $p < 0.001$)¹⁴⁵. Araştırmalar ayrıca TAVR'nin, hastanın semptomlarında, fonksiyonel sınıflarında ve uzun dönem sonuçlarında düzelmeye ayrıca ortalama aortik basınç gradyanında anlamlı bir azalmaya neden olduğunu gösterdi¹⁴⁶. Öte yandan, standart medikal tedaviye göre TAVR, majör inme sıklığını (% 5,0'a karşı% 1,1, $p = 0,006$) ve vasküler komplikasyonları (% 16,2'ye

karşılık% 1,1, $p < 0,001$) azaltmıştır^{145,147}. Benzer bulgular birkaç büyük Avrupa kayıtlı çalışmalar tarafından da gösterilmiştir¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. TAVR'nin standart medikal tedaviye üstünlüğü, TAVR ile medikal tedaviye kıyasla anlamlı derecede daha düşük mortalite oranları gösteren PARTNER 1B çalışmasının 5 yıllık sonuçlarıyla da doğrulanmıştır (% 71.8'e karşılık% 93.6, $p < 0.001$)¹⁵¹.

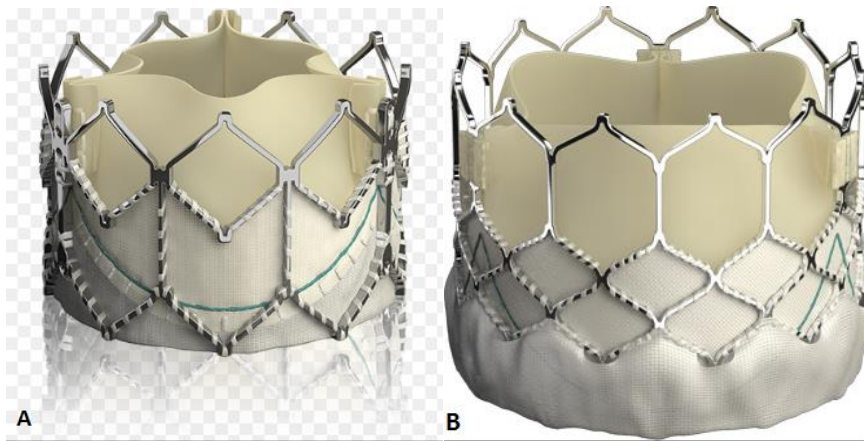
TAVR'nin standart medikal tedaviye üstünlüğünün ışığında, araştırmacıların dikkati sonrasında TAVR ve SAVR arasındaki karşılaştırmaya doğru kaymıştır. PARTNER 1A çalışmasının sonuçları cerrahi yüksek riskli hastalarda TAVR'nin SAVR'ye non-inferior olduğunu gösterdi^{135,136}. 1 yıllık mortalite oranları TAVR ve SAVR için sırasıyla% 24.2 ve% 26.8 ($p = 0.001$) olarak bildirilmiştir. 1 yıllık mortalite oranları TAVR ve SAVR için sırasıyla % 24.2 ve % 26.8 ($p = 0.001$) olarak bildirilmiştir. Benzer sonuçlar 5 yıllık bir izlemde de elde edilmiş olup, bu da ölüm oranlarının SAVR yapılanlara karşı TAVR grubunda benzer olduğunu göstermiştir (% 67.8 ve% 62.4, $p = 0.76$)¹³⁵. Her iki modalite arasında sağkalım oranları benzer olmasına rağmen, periprosedürel riskler SAVR ile majör kanama ve yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon riski ve TAVR ile daha yüksek vasküler komplikasyon insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi¹³⁶. Dahası, bu bulgular Panchal ve meslektaşları tarafından yapılan 4659 hastadan oluşan büyük bir meta-analiz ile tekrarlanmıştır. Bu çalışma TAVR'nin majör kanama sonuçları açısından SAVR'den üstün olduğunu ve tüm nedenlere bağlı mortalite, majör kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar açısından SAVR'ye göre non-inferior olduğunu göstermiştir¹⁵². Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, kılavuz ve komiteler, yüksek ve orta dereceli cerrahi riskli ciddi AD'li hastalar için TAVR'ye Sınıf Ia ve IIa önerisi sağlamıştır¹⁵³. En son yayımlanan 2017 ESC / EACTS'nin valvüler kalp hastalıkları ile ilgili kılavuz ilkelerine göre TAVR, SAVR için uygun olmadığı düşünülen semptomatik AD'li hastalar ile uygun transfemoral erişimi ve yüksek cerrahi riski ($STS \geq 4$) bulunan yaşlı hastalarda Sınıf I endikasyonunu taşımaktadır¹⁵⁴.

2.8.3.3 Transkateter kapak tipleri: FDA tarafından onaylanan iki geniş cihaz kategorisi, balon genişletilebilir kapaklar ve kendiliğinden genişlebilen kapakları içerir. Edwards SAPIEN sistemi (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, California), paslanmaz çelik bir çerçeveye tutturulmuş bir trileaflet, sığır perikardiyal doku kapağından oluşan ilk nesil balon genişletilebilir kapak oldu. Yeni nesil balon genişletilebilir valfler, transapikal, transfemoral, transaxiller ve transaortik yaklaşımlarla yerleştirilebilen ve bir kobalt-krom çerçevesinden oluşan SAPIEN XT ve SAPIEN 3 kapaklarından oluşur¹⁵⁵. Öte yandan, kendiliğinden genişlebilen kapak, ilk olarak bir Nitinol çerçeveli kendiliğinden genişleyen trileaflet domuz perikardiyal dokusundan oluşan Medtronic'in CoreValve sistemi (Medtronic Inc, Minneapolis, Minnesota) tarafından tanıtıldı. Bu ilk kendiliğinden genişlebilen kapağı sonrasında, Medtronic Evolut R kapağı ve daha sonra yeni nesil Evolut Pro kapağı takip etti. Boston Scientific'in Lotus sistemi, kendi kendine genişleyen, tamamen yeniden katlanabilen ve tekrar yerleştirilebilen bir kapak olup, içeriye giren segmentte uyarlamalı bir mühürle, trileaflet sığır perikardiyal dokusundan oluşur. Henüz FDA onayı almayan diğer yeni nesil cihazlar arasında JenaValve Technology'nin The JenaValve ve St. Jude Medical'ın Portico TAVR sistemi yer alıyor.

2.8.3.3.a Edwards Sapien kapak

Edwards SAPIEN kapak, balonla genişletilebilir paslanmaz çelikten stentlere dikilmiş üç eşit büyüklükteki sığır perikard yaprakçıklarından oluşur(**Şekil-14A,B**). Bir polietilen terephthalate (PET) kumaş manşonu, paravalvüler sızıntıyı önlemek için kalsifiye kapak ile stentin alt kısmını kaplar. Kapakçık malzemesi, kapakçık stresini azaltmak ve koaptasyonu en üst düzeye çıkarmak için tasarlanmıştır. Perikard dokusu, Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna™ (Edwards Lifesciences LLC) cerrahi valvinde kullanılan ThermoFix Prosesi (Edwards Lifesciences LLC) antikalsifikasyon tedavisi ile işlenir. Edwards SAPIEN kapaklar,

23 mm (18 mm ile 22 mm arasında bir anuluslu doğal kapaklarda kullanım için), 26 mm (21 mm ile 25 mm arasında bir anuluslu doğal kapaklarda kullanım için) ve 29 mm'lik çaplarda mevcuttur (25 mm ile 27 mm arasında bir anuluslu doğal kapaklarda kullanım içindir). Bu kapakların yüksekliği 14 mm ile 19 mm arasında değişmektedir. 23 mm'lik kapak, işlem yapılması için 22 French (Fr.) kılıf gerektirirken 26 mm'lik kapak 24 Fr. kılıf gerektirir. Edwards SAPIEN kapağın yeni modeli olan Edwards SAPIEN XT (Edwards Lifesciences LLC; **Şekil-14.A**), bir kobalt-krom alaşımlı çerçeve üzerine monte edilmiştir ve diğer kapaklara göre çeşitli avantajlara sahiptir. Belki de en önemlisi, daha küçük damarlı hastalarda implantasyona izin veren ve vasküler yaralanma riskini azaltan daha düşük bir profile (23 mm'lik valf için 16 Fr. ve 26 mm'lik valf için 19 Fr.) sahiptir. Önceki nesil balon expandable Edwards kapakçıklarla PARTNER çalışmasının son sonuçları (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, ABD), ameliyatla kıyaslandığında bir yıllık mortalitede benzerlik gösterdi¹⁵⁶. Paravalvüler aort yetmezliği (AY) TAVI sonrası cerrahiye göre daha sıktı. Orta ve şiddetli paravalvüler AY'nin, TAVI sonrası akut ve uzun süreli mortalite için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir^{157,158}. Edwards Sapien kapak ile hafif paravalvüler AY bile artmış mortalite ile ilişkiliydi¹⁵⁹. Üçüncü nesil balon genişletilebilir Edwards Sapien 3 (ES3) kapak(**Şekil-14.B**), bir dış etek eklenerek paravalvüler AY problemini çözmek için tasarlandı. Ek olarak ES3, erişim alanındaki vasküler komplikasyonları azaltmak için daha düşük profilli bir optimize edilmiş iletim kateteri ile birlikte bulunur.



Şekil-14:A; Edwards SAPIEN XT, **B;** Edwards Sapien 3

2.8.3.3.b CoreValve cihazı (CoreValve Revalving Technology Medtronic INC, Minneapolis, Minnesota, USA)

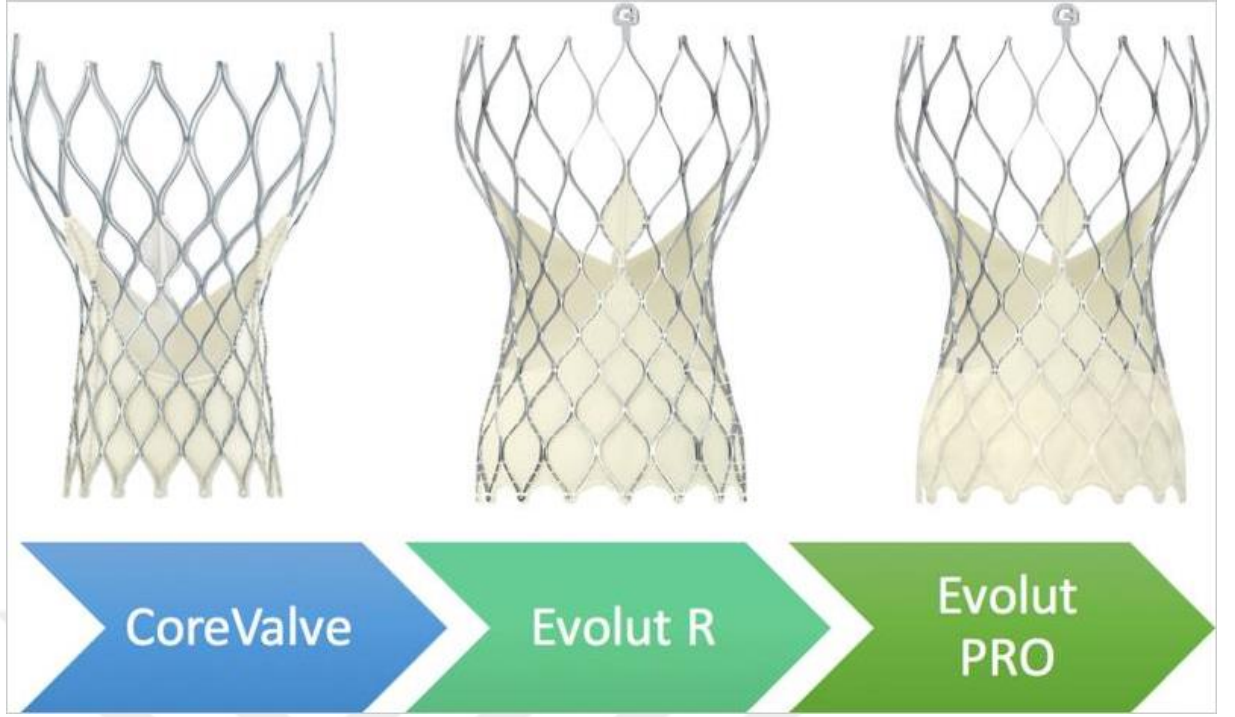
Medtronic'in CoreValve sistemi, pazara sunulan ilk nesil kendi kendini genişletebilen kapağıydı. CoreValve Amerika Birleşik Devletleri Çok Amaçlı Çalışmasında, Medtronic'in CoreValve sistemi ile TAVR uygulanan veya SAVR uygulanan ağır AD'li yüksek cerrahi riskli hastalardaki sonuçları karşılaştırdı¹⁴⁰. Bu çalışmanın yazarları, 1 yıllık izlemde (% 4.9 mutlak mortalite farkı) ve 2 yıllık izlemde (%6.4 mutlak mortalite farkı) TAVR'de SAVR' ye göre tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir azalma olduğunu gösterdi. Ek olarak 2 yıllık takipte, inme insidansı TAVR uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü (% 10.9'a karşılık % 16.6, $p < 0.05$)^{160,161}. Çalışmalar olumlu sonuçlar göstermesine rağmen, bu ilk nesil TAVR cihazları mükemmel olmaktan uzaktı. Bu cihazlar nispeten büyük hacimliydi ve intraprosedüral komplikasyonların insidansını arttıran ve büyük ölçüde operatör uzmanlığına dayanan daha büyük çaplı kateterler (18-F ila 24-F) kullanmıştır. Bu alanda hızlı araştırma ve geliştirme ve artan operatör deneyimi ile tasarımlar, daha yüksek güvenlik ve daha kolay manevra kabiliyeti sağlayan daha küçük profil dağıtım sistemleri içerecek şekilde değiştirildi. Çok sayıda çalışma, eski nesil cihazlarla var olan zorluklara işaret etti. Vasküler komplikasyonlar, implantasyon sonrası kalıcı pacemaker ihtiyacı, paravalvüler kaçak, felçler ve diğer prosedürle ilişkili komplikasyonlar halen devam etmektedir¹⁶²⁻¹⁷¹.

Yeni nesil cihaz - Medtronic'in CoreValve Evolut R Sistemi - bu zorlukları hafifletmek için yola çıktı. Bu ikinci nesil cihaz, perikardiyal eteğin yüksekliğini koruyarak ve paravalvüler kaçağa karşı daha güvenli bir sızdırmazlık sağlayacak şekilde uzatarak, protezin toplam yüksekliğini azaltacak şekilde uyarlanmıştır. Bu tekrar kılıfa geri alınabilen valf, kapağın tekrar devreye alınmasına ve yerleştirme sırasında yeniden konumlandırılmasına imkan veren EnVeo

R iletim kateter sistemi dahil gelişmiş özelliklere sahiptir. Bu dağıtım sistemi ayrıca, kapağın daha doğru konumlandırılmasına olanak vermek için 1: 1 tork cevabına izin verdi. Son olarak, dahili InLine kılıf, operatörün tüm sistemi ek bir erişim kılıfına ihtiyaç duymadan yerleştirmesini sağlar, böylece dağıtım sisteminin genel profilini 14 Fr eşdeğer kılıfına indirir. Bu yeni nesil cihazla 30 günlük sonuçlara ilişkin ilk veriler, Manoharan ve arkadaşları tarafından yayınlandı. Bu verilerde her VARC-2 (Valve Akademik Araştırma Konsorsiyumu-2) başına % 78.6 başarı oranı yakalandı ve orta(% 3,4) ve ileri derecede(%0) paravalvüler kaçak, majör vasküler komplikasyonlar (% 8.3) ve kalıcı pacemaker implantasyonu (% 11.7) komplikasyonlarına rastlandı¹⁷². Bu umut verici sonuçlar, Evolut R Amerika Birleşik Devletleri Çalışması ve Birleşik Krallık ve İrlanda implantçılarının kayıtlarından alınan araştırmacılar tarafından daha uzun takip dönemlerinde daha da doğrulandı^{173,174}. Bunu, Evolut R'nin CoreValve sistemi ile karşılaştırıldığı zaman paravalvüler kaçakta anlamlı bir azalma, ancak benzer 30 günlük klinik sonuçları gösteren çok sayıda araştırma izledi¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. Son olarak, büyük bir prospektif ulusal İtalyan TAVR kayıtlarında, araştırmacılar, evolut R sisteminin önceki kapak üzerindeki klinik güvenilirlik ve etkililik sonuçlarını analiz etmek için 411 eşleştirilmiş hasta incelenmiştir. Bu çalışmanın bulguları CoreValve kapağa kıyasla Evolut R ile implantasyon uygulanan hastalarda önemli ölçüde daha düşük vasküler komplikasyon oranları, kanama olayları, kalıcı kalp pili implantasyonu ve orta veya şiddetli paravalvüler kaçak(PVK) oranları ile birlikte daha yüksek 30 günlük ve 1 yıllık genel sağkalım oranları ile uyumluydu¹⁷⁹.

SAVR ile karşılaştırıldığında, TAVR ile daha yüksek PVK insidansı konusunda endişeler gittikçe artmaktadır ve kötü sonuçlarla ilişkisi, girişimsel kardiyoloji topluluğunda kalmaya devam etmiştir¹⁸⁰. Bu olumsuz olayı daha iyi ele almak için, Medtronic en son olarak Evolut Pro olarak adlandırılan en son güncellemesi için FDA onayını aldı. Önceki Evolut R platformuna dayanan bu kapak, prostetik kapak regürjitasyonunda azalmayı sağlayan ve düşük iletim profili, kendi kendine genişleme ve tekrar yakalama ve yeniden konumlandırma gibi

önceki neslin diğer faydalarını koruyan harici bir perikardiyal sargıdan oluşur. Harici perikardiyal sargı, ana anatomiyle kapak arasındaki boşlukları azaltan ilave doku hacmiyle birlikte ana anatomiyle daha fazla yüzey temasına izin verir. Tamamen, tutarlı radyal kuvveti olan uyumlu çerçeve, çeşitli halka şekillerde çoklu seviyelerde gelişmiş bir sızdırmazlık özelliği sağlar. Dağıtım düğmesi ile kapsülün hareketi arasındaki 1: 1'lik tepki, operatöre anında geri bildirim sağlar ve artırılmış doğrulukla konumlandırmaya olanak tanır. Evolut Pro sistemi, 5.5 mm'ye kadar olan damarlar için endikedir ve InLine kılıflı EnVeo R sistemi, 16-Fr eşdeğerine kadar düşük bir teslimat profili sağlar. Bu son teknoloji şu anda 23, 26 ve 29 mm boyutlarında mevcuttur. Evolut Pro, önceki modeline kıyasla daha büyük bir introdüser kılıf (16-Fr ve 14-Fr Evolut R) kullanmaktadır ve şu anda en büyük (34 mm) boyutta mevcut değildir (Tablo-5). Evolut Pro'nun yeni tasarımı, Evolut PRO klinik çalışmasının araştırmacıları tarafından test edildi. Bu, ABD'de 60 hastanın dahil olduğu sekiz merkezde randomize olmayan, tek kollu bir çalışma olarak gerçekleştirildi. Bu hastalar prospektif olarak 30 gün boyunca, birincil etkinlik sonlanım noktası veya aort yetmezliği belirtileri ile takip edildi. Birincil güvenlik sonlanım noktası tüm nedenlere bağlı ölüm ve inme idi. Araştırmacılar, 30 günlük izlemde, Evolut Pro sisteminin yüksek oranda sağkalım (% 98.3) ve düşük orandaki inme atakları (% 1.7) ile sonuçlandığını gösterdi. PVK hastaların % 72.4'ünde hiç görülmezken, geriye kalan % 27.6 hastada hafif PVK mevcuttu. Orta veya şiddetli PVK olan hasta yoktu. NYHA sınıfında iyileşme, implantasyondan sonraki 30 gün içinde sağ kalanların % 87.9'unda görülmüştür. Kapak, 30 gün boyunca geniş efektif orifis alanı ($2.0 \pm 0.5 \text{ cm}^2$) ve mükemmel ortalama gradyanları ($6.4 \pm 2.1 \text{ mmHg}$) ile mükemmel hemodinamik performansı gösterdi. Son olarak, araştırmacılar, kendiliğinden genleşebilen kapakların önceki takılanlara kıyasla daha düşük kalıcı kalp pili implantasyonu oranlarını da (% 10) gösterdi¹⁸¹.



Şekil-15: Medtronic CoreValve kapaklar

2.8.3.3.c Kapakların karşılaştırılması

Bir dizi gözlemsel çalışma ve meta-analizler, kendiliğinden genişleyebilen ve balon ile genişletilebilen kapaklar arasında başa baş karşılaştırmalar gerçekleştirmiştir. Çok merkezli randomize çalışmalarında, CHOICE (Şiddetli Aort Stenozu Olan Yüksek Riskli Hastalarda Transkateter Kalp Kapaklarının Randomize Karşılaştırması: Medtronic CoreValve kapağa karşı Edwards SAPIEN XT kapak Çalışması) araştırmacıları, erken nesil kendi kendine genişleyebilen ve balon ile genişletilebilir cihazları karşılaştırdı¹⁸². 30 günlük takipte sonuçlar balon genişleyebilen kohortta artmış cihaz başarısı ve kalıcı kalp pili implantasyonu azalması göstermesine (% 17.3'e karşılık % 37.6, $p = 0.001$) rağmen, iki grup arasındaki 1 yıllık sonuçlarda anlamlı istatistiksel farklılıklar yoktu¹⁸³. Daha yakın zamanda, Rogers ve ark. tarafından yeni nesil cihazlar (Edwards SAPIEN 3 ve Medtronic CoreValve Evolut R) arasında karşılaştırma yapılmıştır¹⁸⁴. Bu çalışmada 30 günlük sonuçlarda, kendiliğinden genişleyebilen kapak implantasyonu yapılan hastalarda tam kalp bloğu ve sonrasında kalıcı kalp pili

implantasyon oranı istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (% 12.7'ye karşılık % 4.7, $p = 0.049$). Önceki çalışmalarda da görüldüğü gibi, iki kohort arasında mortalite açısından anlamlı bir fark yoktu. Paravalvüler kaçağı en aza indirme çabalarında, en yeni nesil balon genişletilebilir valf (Edwards SAPIEN 3) ve kendinden genişlebilen valf (Evolut PRO), benzer bir dış etek veya perikardiyal sargı tasarımı kullanır. Bununla birlikte, SAPIEN 3 ve Evolut PRO arasında doğrudan karşılaştırmaya ilişkin sonuç verilerinin azlığı vardır. PARTNER II SAPIEN 3 çalışmasında, hastaların % 3.4'ünde paravalvüler sızıntı orta dereceli iken, US Evolut PRO çalışmasında hiçbir hastada aynı takip döneminde orta derecede paravalvüler sızıntı saptanmamıştır. Benzer şekilde, SAPIEN 3 ve Evolut PRO için kalıcı kalp pili implantasyonu oranları, yukarıda bahsedilen çalışmalarda 30 günlük takip süresi boyunca sırasıyla % 13.3 ve % 10.0 idi^{181,185}.

2.9 TAVR Endikasyonları

Müdahale şeklinin seçimi, hastanın kalp ve ekstrakardiyak özelliklerini, bireysel cerrahi riskini, skorların yanı sıra Kalp Ekibinin kararı ile değerlendirilen TAVR'nin fizibilitesi ve yerel deneyim ve veri sonuçları dikkate alınmalıdır. **Tablo 4**, bireysel karar için dikkate alınması gereken yönleri sunmaktadır.

Tablo-4:Cerrahi riski artmış hastalarda CAKR ve TAVR arasındaki karar belirlemede kalp ekibinin göz önünde bulundurması gereken konular.2017 ESC Kalp Kapak Hastalıkları klavuzundan alınmıştır.

	TAVR	CAKR
Klinik Özellikler		
STS/EuroSCORE II<%4(lojistik EuroSCORE I<%10) ^a		+
STS/EuroSCORE II≥%4 (lojistik EuroSCORE≥%10) ^a	+	
Şiddetli komorbidite varlığı(skorerlarla yeterince yansıtılamayan)	+	
<75 yaş		+
>75 yaş	+	
Kalp cerrahisi öyküsü	+	
Kırılğanlık	+	
Kısıtlı hareketlilik veya girişim sonrası rehabilitasyon sürecini etkileyebilecek durumlar	+	
Endokardit şüphesi		+
Anatomik ve teknik konular		
Transfemoral TAVR için uygun erişim varlığı	+	
TAVR için(herhangi bir) uygun erişim olmaması		+
Göğüs ışınlama sekeli	+	
Porselen aort	+	
Sternotomi uygulandığında sağlam koroner by-pass greftlerinin risk altında olması	+	
Hasta-protez uyumsuzluğu beklentisi	+	
Şiddetli göğüs deformitesi veya skolyoz	+	
Koroner ostiumlar ve aortik kapak anülüsü arasındaki mesafenin kısa olması		+
Aortik kapak anülüsü boyutunun TAVR için gerekli aralığın dışında olması		+
Aort kökü morfolojisinin TAVR için uygun olmaması		+
Kapak morfolojisinin (biküspit, kalsifikasyon derecesi, kalsifikasyon paterni) TAVR için uygun olmaması		+
Aort veya SoV’ da trombüs varlığı		+
Aort darlığına ilave olarak eş zamanlı girişim için değerlendirme gerektiren kalp hastalıkları		
KABG ile revaskülarizasyon gerektiren şiddetli KAH		+
Cerrahi olarak tedavi edilebilen şiddetli primer mitral kapak hastalığı		+
Şiddetli triküspit kapak hastalığı		+
Çıkan aort anevrizması		+
Miyektomi gerektiren septum hipertrofisi		+

2.10 TAVR Komplikasyonları

2.10.1 Periprosedürel komplikasyonlar

Prosedürel komplikasyonlar arasında vasküler sorunlar (giriş bağı iliofemoral ve aort komplikasyonları), ventriküler duvar perforasyonu (serbest duvar veya septal), kapak komplikasyonları (anüler rüptür, kapak malpozisyonu, mitral disfonksiyon ve paravalvüler aort yetersizliği), aritmiler (örn. İletim anormallikleri ve atriyal fibrilasyon), koroner arter tıkanıklığı, miyokardiyal enfarktüs, serebrovasküler olay ve ölüm yer almaktadır.

Prosedürden sonra ortaya çıkabilecek veya ortaya çıkabilen komplikasyonlar arasında akut böbrek hasarı, kalp pili implantasyonu gerektiren yüksek dereceli atriyoventriküler blok, miyokardiyal yaralanma, işlem sırasında fark edilmeyen vasküler (erişim bölgesi veya aortik) komplikasyonlar, geçici telin çıkarılmasından sonra tamponat, kapak migrasyonu veya embolizasyon, mitral kapak disfonksiyonu ve ölüm yer almaktadır.

2.10.1.1 Ölüm: Farklı transkateter kalp kapakçıkları (TKK) kullanan çeşitli kayıtlar transkateter aort kapak implantasyonu (TAVR) için yüzde 1.1 ila 4.2 arasında değişen periprocedural mortaliteyi rapor etmiştir. PARTNER 1 çalışmasında, 30 günlük mortalite % 3.4 olarak bildirilirken, PARTNER IIA çalışmasında orta riskli hastalarda benzer bir oran (% 3.9) görülmüştür^{186,187}. Büyük SAPIEN 3 kayıtlarında 30 günlük mortalite sadece yüzde 1,1 iken, yeni nesil Direct Flow valfinde benzer bir rakam görülmüştür. Lotus kohortu, yüzde 4.2 oranında biraz daha yüksek periprosedürel mortalite bildirdi. TAVI komplikasyonları nedeniyle açık kalp cerrahisine dönüşüm nadir olsa da (% 1.4), kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı acil cerrahi müdahaleye maruz kalan vakaların genel mortalitesinin çok kötü prognoza sahip olduğu unutulmamalıdır: 30 günlük mortalite % 45,8^{188,189}.

2.10.1.2 Girişim veya vasküler komplikasyonlar

2.10.1.2.a Kanama ve girişim ile ilişkili komplikasyonlar: TAVR sonrası erken ve geç (30 veya daha fazla işlem sonrası gün) kanama komplikasyonu nadir değildir¹⁹⁰. Kanama riskinin büyük bir kısmı girişim ile ilgilidir. TAVR prosedürlerinin büyük çoğunluğu transfemoral yolla gerçekleştirilir ve komplikasyonların çoğunda transfemoral girişim ile ilişkilidir¹⁹¹.

-Risk faktörleri: Giriş yoluna bağlı veya vasküler komplikasyonlar için risk faktörleri arasında kılıf-arter oranı, çevresel kalsifikasyon varlığı, şiddetli tortuoze ve perkütan kapama cihazı yetmezliği sayılabilir. Kanama riskine katkıda bulunabilecek mekanik faktörler arasında, kanamaya neden olabilen majör vasküler komplikasyonlar ile ilişkili yüksek riskli kateterlerin kullanımı ve miyokardiyal rüptür riski ile ilişkili transapikal yaklaşım yer alır¹⁹².

-Önleme ve Yönetim: Perkütan kapatma cihazının optimal seçimi tartışmalıdır ve yeni cihazlar geliştirilmektedir. Birçok cihaz yeterli hemostaz sağlayabilir; Ancak, uygun cihaz seçimi, erişim bölgesi anatomisine, cihaz kalibresine ve bireysel operatör deneyimine göre önemlidir. İşlemin sonunda, hemostazı doğrulamak için kontralateral kontrol periferik anjiyografi önerilmekte, bu da komplikasyonlara erken müdahaleye izin vermektedir. Kanama / vasküler erişim komplikasyonlarının çoğunluğu perkütan olarak yönetilebilir. Bu amaçla, delinmiş artere sürekli erişimin sağlanması önemlidir. Bu, ya kontralateral taraftan (genellikle çapraz olarak adlandırılır) retrograd erişim ile ya da kılıfın çıkarılmasını takiben bir tel ile antegrad erişim sağlayarak sağlanabilir. Bu seçenekler bir tıkaçıcı balonun veya kapalı bir stentin (kendiliğinden genişleyen nitinol stent greft) yerleştirilmesine izin verir¹⁹³. Yoğunluğa göre eşleştirilmiş büyük bir çalışma, 944 TAVR hastasında (472 eşleştirilmiş çift) majör vasküler komplikasyonların insidansını karşılaştırdı; bunların erişimi, en sık kullanılan

iki kapatma cihazı olan Prostar-XL veya Perclose ProGlide kullanılarak perkütan olarak kapatıldı¹⁹⁴. Prostar, daha yüksek majör vasküler komplikasyon oranlarıyla (7.4'e karşı % 1.9) ve daha yüksek majör kanama oranlarıyla (16.7'ye karşı % 3.2) ilişkiliydi.

2.10.1.2.b Transapikal rüptür: Transapikal prosedürler sırasında şiddetli girişim komplikasyonları, cerrahi olarak tedavi edilmesi zor olsa da nadirdir. 1394 transapikal vakayı özetleyen büyük SOURCE kayıtlarında sadece beş (yüzde 0.4) olgu bildirilirken, İtalyan transapikal sicilinde benzer bir oran (yüzde 0.8) rapor edilmiştir^{195,196}.

2.10.1.2.c Aort diseksiyonu/perforasyonu: TAVR işlemi sırasında aort diseksiyonu / perforasyonu nadiren görülür (yüzde 0,12) ve sıklıkla suboptimal aort ölçümlerinin / görselleştirmenin ayarlanmasında kılavuz tel / iletim sistemi manipülasyonları, kapağın yeniden konumlandırılması veya retraksiyonu neden olabilir¹⁸⁸. Açık kalp cerrahisine dönüşen olguların % 8.9'unu oluşturmaktadır¹⁸⁸.

2.10.1.2.d Ventrikül perforasyonu: Genel olarak ventriküler perforasyon, TAVR vakalarının % 1'inde görülür¹⁸⁸. Yumuşak olmayan bir aktif fiksasyon geçici pacing kablosu kullanıldığında ve 48 saat boyunca in situ bırakıldığında sağ ventrikül perforasyonu gelişmesi nadir değildir. Erken bir seride, bu komplikasyon TAVR sonrası kardiyak tamponad vakalarının yüzde 52,9'unu oluşturuyordu¹⁹⁷. Sol ventrikül rüptürü nadiren görülür (ör: TAVR olgularının % 0.27'si) ve acil açık kalp cerrahisi gerektiren vakaların % 18,9'unu ve TAVR sonrası tamponad vakaların % 23.5'ini oluşturur¹⁹⁷. Bu komplikasyon önceden şekillendirilmiş TAVR'ye özel kılavuz telleri kullanılarak azaltılabilir. Ventriküler septal defektler de özellikle balon genişletilebilir kapaklar ile TAVR sonrası bildirilmiştir¹⁹⁸. Bulunduğu yer, çoğunlukla, kapak iniş bölgesine bitişik olan septumun (yüzde 79) membranöz veya perimembranöz kısmındadır. Bu durum semptomlara veya aşırı RV aşırı yüklenmesine neden olurken, bunlar mümkünse perkütan olarak tedavi edilmelidir.

2.10.1.3 Kapak ilişkili komplikasyonlar

2.10.1.3.a Anüler rüptür: Aort anular rüptürü TAVR'nin nadir görülen (örn., Yüzde 0,37), hayatı tehdit eden bir komplikasyondur¹⁹⁹⁻²⁰². Aort kökü veya sol ventrikül çıkış yolunun (LVOT) hasar görmesi, doğal aort kapağının balon dilatasyonu, protez kapak yerleştirilmesi veya paravalvüler regürjitasyon için kapak dilatasyonu sonrası oluşabilir. İntra-anüler, subannular, supra-annular ve kombine olmak üzere dört tip halka şeklinde rüptür tanımlanmıştır. Risk faktörleri arasında daha küçük halka boyutu veya sinotübüler bileşke, kapakçık yaprakçıklarının veya annulusun iri kalsifikasyonu, LVOT veya sinotübüler bileşkede kalsifikasyon, ağır kalsifiye biküspit kapakçık, şiddetli asimetrik subaortik LV hipertrofisi, balon genişletilebilir bir cihazın implantasyonu ve agresif balon öncesi veya sonrası dilatasyon yer alır²⁰².

2.10.1.3.b Transkateter kapak malpozisyonu: TKK malpozisyonu sıklıkla yetersiz ventriküler pacing (örn., Pacing lead dislokasyonuna bağlı kesintili stimülasyon) veya hedef morfolojinin yetersiz görüntülenmesi (örn. Protezin annulus - paralaksa doğru eksenel olmayan oryantasyonu) ortamında ortaya çıkabilir. Geniş TKK kayıtlarında (n = 26,414), TKK migrasyonu yüzde 0,3, sol ventriküle yüzde 0,3 oranında embolize olmuş, aorttaya yüzde 0,3 oranında embolize edilmiş ve vakaların yüzde 0,4'ünde geri alınmıştır¹⁸⁸. Genel olarak, kapak açıklığı acil açık kalp cerrahisi gerektiren vakaların yüzde 25,2'sini oluşturuyordu. Yeni nesil geri çekilebilir ve yeniden konumlandırılabilir kapaklar (örn., CoreValve Evolut R, Lotus, Direct Flow Medical), sıklıkla acil cerrahi müdahale veya kompleks perkütan manevralar gerektiren bu katastrofik komplikasyonlarının insidansını azaltmıştır.

2.10.1.3.c Mitral kapak hasarı: Hastaların çoğunda TAVR sonrası mitral yetersizliği (MY) derecesinde anlamlı bir değişiklik olmaz²⁰³. Ancak, operatörler, sol ventrikülde en uygun

tel yerleşimini sağlayarak papiller kasları bozmamak için dikkatli olmalıdırlar. Eğer kendiliğinden genişleyen bir kapak LVOT'ta düşük konumdaysa, MY'de kötüleşme gözlemlenebilir²⁰³. Anterior mitral yaprakçık (örneğin romatizmal kapakçık) ağır kalsifikasyonlu hastalarda derin implante edilmiş bir TAVR valvinden sonra mitral darlığın kötüleşmesi olasılığı aranmalıdır. Anterior mitral yaprakçığın ağır kalsifikasyonlu olduğu hastalarda(örneğin romatizmal kapakçık) derin implante edilmiş bir TAVR kapağından sonra mitral darlığın kötüleşme olasılığı aranmalıdır.

2.10.1.4 Organ hasarı:

2.10.1.4.a Stroke ve subklinik beyin hasarı:

-Oran: Gözlemsel ve klinik çalışmalarda TAVR'yı takip eden 30 günlük inme riski % 2 ila 5'tir^{199,204,205}. Gözlemsel veriler, transfemoral ve transapikal TAVR sonrası benzer inme oranlarını göstermiştir²⁰⁶⁻²⁰⁹. 25 çok merkezli tescil ve 33 tek merkezli çalışmanın bir meta-analizinde, transfemoral ve transaortik yaklaşım arasındaki 30 günlük TAVR sonrası inme oranları benzerdi, çok merkezli çalışmalarda % 2.8 olarak hesaplandı²¹⁰. CoreValve ve Edwards Valve arasında çok merkezli(yüzde 2.4 [% 95 CI 1.9-3.2]' e karşı yüzde 3 [95% CI 2.4-3.7]) ve tek merkezli(yüzde 3,8 [yüzde 95 CI 2,8-4,9]' e karşı yüzde 3,2 [95% CI 2.4-4,3]) 30 günlük TAVR sonrası inme oranında bir fark saptanmamıştır. Tecrübe ve teknolojik ilerlemeyle inme riskinde bir düşüş mevcuttur. Yüksek riskli hastalarda PARTNER balon-genişletilebilir TAVR çalışmasının randomize kohort A'sından elde edilen veriler, inme veya geçici iskemik atak oranlarının, TAVR sonrası 30 günde (% 5.5'e karşı% 2.4) ve 1 yıl sonrasında (yüzde 8,7'ye karşılık yüzde 4,3) cerrahi aort kapak replasmanından (SAVR) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi^{186,211}. Ancak, beş yılda, iki grupta inme oranlarında anlamlı bir fark yoktu (% 10.4'e karşılık% 11.3)¹³⁵. Benzer şekilde, beş yılda, inme ve tüm nedenlere bağlı

mortalitenin bileşik sonuçları her iki grupta da benzer oranlarda gözlenmiştir (yüzde 69,8'e karşı yüzde 62,9).

-Emboli koruma cihazlarının etkisi: Embolik koruma cihazlarının(EKC) TAVR ile periprocedural inme riskini azaltma potansiyelinin klinik etkinliği anlamlı olarak saptanmamıştır. Bir meta-analiz TAVR geçiren toplam 1170 hasta (EKC ile 865, EKC'siz 305) ile 16 çalışma (11 gözlemsel ve beş randomize) içermektedir. EKC'yi kıyaslamaksızın EKC stratejisini karşılaştıran meta analizlerde, 30 gün içinde klinik olarak belirgin inme (RR, 0.70;% 95 CI 0.38-1.29) veya mortalitede (RR, 0.58;% 95 CI 0.2-1.64) belirgin fark saptanmadı²¹³. Yeni-tek, çoklu veya toplam lezyon sayısı bakımından anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte, EKC'nin kullanımı lezyon başına anlamlı ölçüde daha küçük iskemik hacimle (standartlaştırılmış ortalama fark, -0.52;% 95 CI -0.85 ila -0.20) ve daha küçük toplam iskemik lezyon hacmi ile ilişkilendirilmiştir (standartlaştırılmış ortalama fark, -0.23;% 95 CI - 0.42 ila -0.03). EKC'lerin klinik sonuçları iyileştirip iyileştiremeyeceğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.10.1.4.b Miyokardiyal iskemi veya hasar:

--Koroner obstrüksiyon: TAVR'yi takiben hemen bir iskemi ve hipotansiyon nedeni, kapak geri çekme/yeniden konumlandırma, perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas greft cerrahisi ile tedavi edilebilen koroner ostium tıkanıklığıdır.

1.Doğal aort kapak prosedürleri: Koroner obstrüksiyon, doğal aort kapak stenozu için TAVI'nin nadir görülen bir komplikasyonu olup, prosedürlerin yaklaşık olarak % 0.7'sinde görülür²¹⁴. TAVR sonrası doğal aort kapak stenozu için koroner arter tıkanıklığının 2013 yılında yapılan sistematik derlemesinde, 18 yayından toplamda koroner tıkanıklığı olan 24 hasta (yüzde 83 kadın) tespit edilmiş olup, balon genişleyebilen kapak ile komplikasyonların çoğunluğu (yüzde 88) saptanmıştır²¹⁵. Perkütan koroner revaskülarizasyon ile 23 hastanın

21'inde başarılı olunmuştur ve bu komplikasyonu takiben 30 günlük mortalite oranı yüzde 8'dir (24 hastadan iki ölüm). Koroner arter tıkanıklığı, düşük koroner arter ostium yüksekliği (<10 mm), küçük sinüsler ve büyük ağır asimetrik kapak kalsifikasyonu ile daha sık görülür.

2.Valv-in-valv prosedürleri: Koroner tıkanıklık, valv-in-valv prosedürleri ile doğal aort kapakçığı prosedürlerinden çok daha sık görülür (3.5'e karşı yüzde 0.7)²¹⁶. Valv-in-valv ile koroner tıkanıklık için en önemli risk faktörü, koroner arter ostiumunun biyopteroskopik yaprakçıklar ve direklere olan yakınlığıdır²¹⁶. Bu nedenle, cerrahi biyoprotez kapak ile ilişkili risk faktörleri arasında supra-annüler pozisyon, yüksek yaprakçık profili, iç stent çerçevesi (örn., Mitroflow, Trifecta), stent çerçevesi (homograft, stentless supaplar), transkateter kapak faktörleri genişletilmiş bir sızdırmazlık manşeti ve yüksek implantasyon bulunur. Anatomik faktörler, düşük yalancı koroner ostium ve düşük veya dar Valsalva sinüsleri dahil olmak üzere doğal aort kapak prosedürleri ile benzerdir. Valv-in-valv prosedürünün ayarlanmasında ana predispozan faktör, TTK implantasyonundan sonra koroner ostiumun yer değiştirmiş biyoprotez yaprakçıkların beklenen son konumuna yakınlığıdır²¹⁷.

--Subklinik miyokardiyal hasar: TAVR'yi takiben klinik olarak belirgin miyokard enfarktüsü (MI) nispeten nadir olmakla birlikte % 1 kadar bildirilen oranlarda, MI'nın evrensel tanımını karşılamayan miyokardiyal yaralanma daha sık görülürken, bildirilen troponin yükselmeleri hastaların % 95-100'ünde bildirilmiştir^{218,219}.

2.10.1.4.c Akut böbrek hasarı: Akut böbrek hasarı (ABH) sıklıkla TAVR sonrası ortaya çıkar ve daha kötü bir sonuçla ilişkilidir²²⁰. Geniş TTK kayıtlarında 3. aşamada ABH % 2,5 oranında görülürken, olguların% 1.8'inde hemodiyaliz gerekti.

2.10.1.5 Aritmik komplikasyonlar:

2.10.1.5.a Yüksek derece kalp bloğu: Kalıcı pacemaker implantasyonu gerektiren atriyoventriküler kalp bloğunun gelişimi için risk faktörleri arasında önceden var olan sağ dal bloğu ve CoreValve kullanımı (Sapien valfe karşı) vardır²²¹. Büyük TTK kayıtlarında (n = 26,414), vakaların % 8.8'inde yeni bir kalp pili veya intrakardiyak defibrilatör yerleştirildi¹⁹⁸. Sapien kapak takılan hastalarda, bu komplikasyon riski (yüzde 1,8 -8,5), balon aortik valvotomi veya SAVR sonrası gözlenenlere benzerdir²²². Örneğin, PARTNER çalışmasının kohort B'sinde, 30 günde yeni kalp pili gereksinimi oranı balon genişletilebilir TAVR ve standart tedavi (balon valvotomi dahil) gruplarında benzerdi (yüzde 3.4 ve 5) ve ayrıca kohort A'nın da TAVR ve cerrahi grupları benzerdi (3.8'e karşı 3,6)²²³. Kendiliğinden genişleyen CoreValve, Lotus ve Direct Flow kapakları uygulanan hastalarda kalıcı kalp pili gereksinim riski daha yüksektir (yüzde 17 ila 42.5 arasında)²²⁴⁻²²⁷. Bununla birlikte, yeni nesil SAPIEN 3 kapağında, valv tasarımında paravalvüler sızıntıyı azaltmayı hedefleyen bir etek eklenmesi nedeniyle, yeni kalp pili ihtiyacı yüzde 10,2'ye çıktı²²⁸. Valv-in-valv prosedürü sonrası kalıcı kalp pili implantasyonunun sıklığı, doğal aort kapak hastalığı prosedüründen daha düşüktür²¹⁶.

2.10.1.5.b Yeni gelişen Atrial Fibrilasyon: TTK kayıtlarında TAVR geçiren hastaların % 6.3'ünde yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon (NOAF) görülmüştür¹⁸⁸. Benzer bir insidans (% 7.2), 2706 hastanın SOURCE XT çalışmasından da kaydedildi²²⁹. PARTNER IIA çalışmasında (balon genişletilebilir kapak), NOAF insidansı, TAVR'de cerrahi gruba karşı belirgin olarak daha düşüktü (%9.1'e karşı % 26.4). Birleşik Devletler CoreValve çalışmasında da benzer oranlar (TAVR hastaları ile NOAF gelişmesi % 11.7, cerrahi grupta ise % 30.5) görülmüştür²²⁴. Büyük SOURCE XT kayıtlarında, NOAF'in bağımsız prediktörleri, yaş (hazard ratio: 1.1), NYHA sınıf III veya IV (hazard ratio: 1,9), transdermal olmayan erişim yolu (hazard ratio: 3)

ve balon dilatasyonu(hazard ratio 1.6) bulunmaktaydı²²⁹. İmplantasyon sonrası paravalvüler kaçak ile NOAF arasında hiçbir etkileşim gözlenmedi.

2.10.2 Uzun Dönem Komplikasyonlar

Uzun süreli komplikasyonlar arasında post-TAVR aort yetmezliği, kapak trombozu, enfektif endokardit, kanama ve ölüm sayılabilir.

2.10.2.1 Post-TAVR yetmezliği

2.10.2.1.a Paravalvular yetmezlik: Transkateter aort kapak implantasyonu sonrası hafif veya orta paravalvüler aort yetmezliği (PAY) sık görülür. TAVR sonrası orta veya şiddetli PAY, 30 günlük mortalitede üç kat artış ve TAVR sonrası bir yıllık mortalitede 2.3 kat artış ile ilişkili bulunmuştur²³⁰. Paravalvüler aort yetersizliğinin kendisinin olumsuz sonuçlara yol açıp açmadığı ya da bu bulgunun daha yüksek riskli bir hasta alt grubunu tanıyıp tanımayacağı belirsizliğini korumaktadır. TAVR'yi takiben rapor edilen PAY insidansı, hafif PAY için yüzde 7 ile 70 arasında, orta ve şiddetli PAY için ise yüzde 0 ila 24 arasında değişmektedir^{230,231}. İlk nesil Corevalve ve SAPIEN kapakları ile 2002-2012 yılları arasında tedavi edilen 12,926 hastanın bir meta analizinde, orta ve şiddetli aort yetersizliği (AY) TAVI sonrası % 11.7 bulundu ve daha sıklıkla Corevalve takılan hastalarda görüldü(%16'ya karşı %9). Yeni jenerasyon kapaklarla yapılan işlemlerde, orta derecede veya şiddetli paravalvüler AY oranlarında anlamlı bir şekilde daha düşük oranlarda (Lotus için yüzde 1,9, Direct Flow için yüzde 1,4 ve SAPIEN 3 için yüzde 1.5) bildirilmiştir²³². Gözlenen PAY oranlarındaki değişim, popülasyonlardaki farklılıklar, prosedürler, değerlendirmenin zamanlaması, kullanılan transkateter kalp kapakçıkları (TKK) ve PAY değerlendirme yöntemleri ile ilişkili olabilir.

PAY, protezin yetersiz şişmesi nedeniyle protezin aortik anulusuna eksik bir şekilde yerleştirilmesinden veya kapağın uygun bir şekilde oturmasını engelleyen kalsifik yataklardan kaynaklanır. Katkıda bulunan faktörler arasında ağır kalsifiye bir anulus, küçük bir protez ve TKK'nin yanlış yerleşimi vardır²³³.

2.10.2.1.b Santral yetmezlik: Santral yetmezlik, uygunsuz kapak boyutu seçilmesi nedeniyle gelişebilir ve ciddi kaçaklar valv-in-valv yerleştirilmesi endikasyonu oluşturabilir.

2.10.2.2 Kapak Trombozu: TAVR geçiren hastaların % 1'inde semptomatik veya hemodinamik açıdan anlamlı kapak trombozu görülür^{234,235}. Klinik bulgular, efor dispnesi ve artmış transvalvüler gradiyenti içerir. Bu gibi durumlarda, trombüs transözofageal ekokardiyografi ile görüntülenebilir veya görüntülenemeyebilir. TAVR veya SAVR sonrası biyoprotez kapakların subklinik trombozunun sıklığı ve klinik önemi hakkında kanıtlar ortaya çıkmaktadır^{236,237}. Bugüne kadar yapılan en büyük çalışmada, iki çalışmada kayıtlı olan biyoprotez kapaklı 931 hasta, TAVR veya SAVR'den (ortanca süre 83 gün) sonra değişen aralıklarla dört boyutlu bir bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme protokolü ile çalışılmıştır²³⁷. Subklinik yaprakçık trombozu, azalmış kapakçık hareketlerinin varlığı ile birlikte BT'de hipoattenüasyon kapak lezyonları olarak tanımlandı. Subklinik yaprakçık trombozu, cerrahi kapaklı hastaların beşinde (% 4) ve transkateter kapaklı 752 hastanın 101'inde (% 13) tespit edildi. Subklinik yaprakçık trombozu, antikoagülan tedavi alan hastalarda (yüzde 4), ikili antiplatelet tedavi alan hastalarla (% 15) karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha azdı. Oranlar direkt oral antikoagülanlar (DOAK) ve varfarin (% 3 ve 4) ile benzerdi. TAVR sonrası kapak hemodinamik bozulma (KHB) insidansı, taburculuk ile son takip arasında ortalama transprostetik gradiyent > 10 mmHg'de mutlak bir artış olarak tanımlanmış, 2418 hastanın çok merkezli bir kohortunda % 4.5 (toplam KHB) ve ilk yıl % 2.8 (erken KHB) olarak bulunmuştur²³⁸.

2.10.2.3 Protez kapak endokarditi: TAVR geçirenler de dahil olmak üzere, protez kapaklı tüm hastalar, enfektif endokardit için en yüksek risk altındakiler olarak kabul edilir ve bu nedenle yüksek riskli prosedürler için bakteriyel endokardit için profilaksi önerilmektedir. TAVR'yi takiben, TKK'yi etkileyen prostetik kapak enfektif endokarditi (PKE) erken dönemde (60 gün içinde), orta (60 ila 365 gün arasında) veya geç (365 gün sonra) zaman periyotlarında ortaya çıkabilir²³⁹. Erken PKE bildirilen oranları hasta-yıl başına yüzde 0.3 ila 3.4 arasında değişmiştir²³⁸⁻²⁴². Komplikasyonlar arasında paravalvüler invazyon (örn. Aort kökü veya paravalvüler apse), embolik olaylar, kapak darlığı, kapak ve paravalvüler regürjitasyon sayılabilir. Eşzamanlı mitral kapak tutulumu yaygındır (iki serideki vakaların% 14 ve 24'ünde), muhtemelen en azından kısmen düşük yerleşimli TAVR ve mitral cihaz arasındaki temasla ilişkilidir.

2.10.2.4 Geç kanama: TAVR'dan 30 gün veya sonra olan kanamalar (ör. PARTNER kohort ve kayıtlarında 132 gün ortanca başlangıç ile yüzde 5.9) sıktır ve PARTNER'in randomize kohortlarında ve sürekli erişim kayıtlarında 30 gün ile bir yıl arasında mortalite için güçlü bir bağımsız risk faktörüdür(düzeltilmiş HR 3.91;% 95 CI 2.67-5.71)¹⁹⁰. En sık görülen geç kanama türleri arasında gastrointestinal (yüzde 40,8), nörolojik (yüzde 15,5) ve travmatik düşme sonrası kanama(yüzde 7.8) vardır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca 15,02,2018 tarihli 89 sayılı dosya numarasıyla onaylandıktan sonra bu araştırma kapsamında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 01.04.2013-01.01.2018 tarihleri arasında

gerçekleştirilen, semptomatik ciddi AD olan ve cerrahi riski yüksek kabul edilen toplam 96 hastaya TAVR işlemi uygulanmış olup bu hastaların verileri retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışmaya alınma şartları temel olarak; hastalarda semptom bulunması, aort kapak alanının $<1 \text{ cm}^2$, ortalama aort kapak gradiyentinin $>40 \text{ mmHg}$, EuroSCORE II ≥ 8 ve STS skor ≥ 8 , fonksiyonel kapasitesinin $\geq \text{II}$ veya AVR için cerrahi kontrendikasyon bulunması yer almıştır. Dışlama kriterleri ise temel olarak; hastaların transtorasik ekokardiyografilerinde aort kapak anulusunun çok dar veya çok geniş olması ($\leq 18 \text{ mm}$ veya $\geq 30 \text{ mm}$), ileri sigmoid septum hipertrofisi ile birlikte aort çıkış yolunun darlığı, aortik kalsifik nodül ile ana koroner arasındaki mesafenin $<8 \text{ mm}$ olması, akut miyokard infarktüsü, sol ana koronerde ciddi darlık bulunması, aktif enfeksiyon varlığı, kalp dışı sebeplerden dolayı 12 aydan daha kısa yaşam beklentisi, hemipleji bulunması, işlem öncesi hemodinamik stabil durumun sağlanamaması ve daha önceden aortik kök ve kapak cerrahisi yapılmış olması alındı. Hastalarımızın AVR' ye alınmama nedenlerini genel olarak ileri yaş, malignite, hemodinamik bozukluk, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetersizliği, ilave kapak patolojileri ve sol kalp disfonksiyonları gibi cerrahi riski artıran sebepler oluşturmaktadır.

Transkateter aort kapak replasmanı(TAVR) öncesi hazırlık aşamasında, aort kapağının ve anulusunun değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir. Transtorasik ekokardiyografi ile aort kapak anatomisi, anulus ve kapak patolojisi, hemodinamik ve fonksiyonel kapak alanı ölçümleri yapıldı. İşlem öncesi koroner anjiyografi ve bilgisayarlı tomografik anjiyografi yapılarak koroner damarlar, iliofemoral damarlar, tüm aortik yol, aort kapak ve anüler yapı bir radyolog ve bir invaziv kardiyolog tarafından değerlendirildi. Hastaların tümünde en az bir iliofemoral damar yapısı transfemoral girişime uygun olduğu tespit edildiğinden hastaların hepsine transfemoral girişim uygulandı. Girişimler, hibrid girişim özelliklerine sahip kalp kateterizasyonu ünitesinde ve üç kardiyolog, iki kardiyovasküler cerrah, bir anestezi uzmanı eşliğinde yapıldı. İşlem öncesi tüm hastalara bilgilendirme yapıldı ve onamları alındı.

3.2.Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastalara işlem öncesi ve sonrası takiplerinde EKO çekimi için Vivid S6 ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Sol ventrikül sistol ve diyastol çapları, duvar kalınlıkları [interventriküler septum (IVS) ve posterior duvar (PW)] ve sol atriyum çapı parasternal uzun aks görüntüleri kullanılarak hesaplandı. Apikal 4 boşluk görüntülemesinde Sistolik pulmoner arter basıncı TY jeti velositesi üzerinden Bernoulli denklemi'yle, SoVEF ise Modifiye SİMPSON yöntemi ile hesaplandı. Yine apikal 4 boşluk görüntülemesinde sağ ventrikül ve sağ atrium çapları ölçüldü. Apikal 5 boşluk görüntülemesinde aort kapak üzerine CW Doppler konularak aort kapak gradiyent ve velositeleri, aort kapağın hemen üzerindeki Sol Ventrikül Çıkış Yoluna(LVOT) PW Doppler konularak LVOT gradiyenti ölçüldü. Sol ventrikül çıkış yolu(LVOT) çapı, midsistolde, aort kapağın hemen önünden, mitral kapak anterior yaprakçığı ile interventriküler septum arasındaki mesafenin parasternal uzun aks görüntülemesinde ölçümü ile hesaplandı. Aort kapak alanı devamlılık denklemi ile hesaplandı²⁴³. Kapaklardaki yetersizlik renkli Doppler ile parasternal uzun aks ve apikal görüntülerden elde edildi ve 0,1,2,3,4 olarak derecelendirildi. Ekojenitesi ve görüntü kalitesi kötü olan hastalara TEE uygulandı. Düşük EF ile beraber düşük akım düşük gradient (low-flow low-gradiyent) ciddi AD olduğu düşünülen SoVEF'si %50 ve mean gradiyenti 40'ın altında olan 10 hastaya (EF %45 ve %20) ve yine korunmuş EF ile beraber Low-flow Low-gradiyent düşünülen mean gradiyenti 40'ın altında SoVEF $\geq$ %50 olan 2 hastaya dobutamin stres EKO yapılarak kapak darlığının ciddi olup olmadığı araştırıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için ‘Statistical Package for Social Sciences for Windows 18.0’ (SPSS18inc) programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrik veriler için tanımlayıcı istatistikler, ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametrik veriler için median ve interquantil range, nominal veriler için ise oran (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi veya Fischer Exact testi kullanıldı. Komplikasyonların bağımsız prediktörlerinin belirlenmesi amaçlı binary lojistik regresyon analizi ve kestirim değerinin tespiti için ROC eğrisi analizi kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Demografik Bulgular

Çalışmaya 96 semptomatik ciddi aort darlığı olan hasta dahil edildi. 96 hastanın %37,5(36)’ si erkek, %62,5(60)’i kadın idi. Yaş ortalaması $78,5 \pm 6,6$, ortanca değer 79 (min:62, max:94) olarak bulundu. Hastaların %77,1 i dispne, %16,7’ si angina ve %6,3’ ü senkop şikayeti ile başvurdu. Hastaların %53 ünde HT, %26’sında DM, %42,7’sinde KAH, %18,8’ de HPL, %25’inde KOAH, %28,1’inde KBH gibi ek hastalıkları vardı. Yine hastaların %12,5’inde daha önce geçirilmiş KABG hikayesi mevcuttu. Hastaların 1’inde geçirilmiş mitral kapak onarımı ve 1 hastada da biküspit aort kapak mevcuttu. Hastaların median STS skoru $17,7(13,0-23,3)$, EuroSCORE II $10,7(7,1-20,3)$ olarak bulundu. Başvuru sırasında hastaların %14,1’inde AF ritmi saptandı. Hastaların demografik özellikleri **Tablo-5** te özetlenmiştir.

4.2 İşlem Öncesi Ekokardiyografik Bulgular

İşlem öncesi yapılan ekokardiyografik görüntülemelerde maximum TAG $79,1 \pm 20,2$ mmHG, ortalama TAG $48,7 \pm 12,8$ mmHG ve aort kapak alanı(AKA) ortalama olarak $0,72 \pm 0,13$

cm² olarak bulundu. Ortalama olarak aort kökü 24,3±3,1 mm, ejeksiyon fraksiyonu(EF) 51±11,5, sol atrium çapı 4,5±0,6 cm, interventriküler septum(IVS) kalınlığı 1,3±0,1 cm ve posterior duvar çapı 1,3±0,1 cm olarak bulundu. Hastaların başvuru ekokardiyografilerinde %43,8 de 2.derece ve üstü mitral yetersizliği ve % 16,6 sında 2.derece ve üstü aort yetersizliğine rastlandı. Hastaların işlem öncesi ekokardiyografik özellikleri **Tablo-6** da özetlenmiştir.

Tablo-5: Hastaların başvuruda temel demografik özellikleri

	TAVİ yapılan hastalar(n=96)
Yaş	78,5±6,6
Cinsiyet E/K(%)	36(%37,5)/60(%62,5)
Başvuru şikayeti(%)	
1.Dispne	74(77,1)
2.Angina	16(16,7)
3.Senkop	6(6,3)
Hipertansiyon(%)	51(53,1)
Diabetes Mellitus(%)	25(26)
KAH(%)	41(42,7)
HPL(%)	18(18,8)
KABG(%)	12(12,5)
KOAH(%)	24(25)
KBH(%)	27(27)
AF(%)	14(14,6)
EuroSCORE II	10,7(7,1-20,3)*
STS	17,7(13,0-23,3)*
Sigara(%)	23(24)

*:İnterquantil range

KAH:Koroner arter hastalığı, HPL:Hiperlipidemi, KABG: Koroner arter by-pass greftleme, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH:Kronik böbrek hastalığı,AF: Atrial fibrilasyon

Tablo-6: Hastaların başvurusundaki Ekokardiyografik bulguları

	TAVİ yapılan hastalar(n=96)
LVEF(%)	60(45-60)
LVESD(mm)	3,3±0,8
LVEDD(mm)	4,9±0,6
IVS(mm)	1,3±0,1
PW(mm)	1,3±0,1
Maximal Gradyent(mmHG)	79,1±20,2
Mean Gradyent(mmHG)	48,7±12,8
AKA(cm ²)	0,72±0,13
Aort Yetersizliği(%)	
Yok	18(18,8)
1.Derece	36(37,5)
2.Derece	35(36,5)
3.Derece	7(7,3)
4.Derece	0
Mitral Yetersizliği(%)	
Yok	24(25)
1.Derece	56(58)
2.Derece	15(15,6)
3.Derece	1(1)
4.Derece	0
PABs(mmHG)	46,6±15,1
Sol Atrium Çapı(cm)	4,5±0,6

LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVESD: sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVS: interventriküler septum, PW: posterior duvar, AKA: aort kapak alanı, PABs: sistolik pulmoner arter basıncı

Tablo-7:Hastaların başvuruındaki labaratuvar değerleri

	TAVİ yapılan hastalar(n=96)
WBC($\times 10^3$ /uL)	8,0 $\pm$ 2,7
HGB(g/dL)	12 $\pm$ 1,9
HCT(%)	37,6 $\pm$ 5,2
RBC(M/uL)	4,4 $\pm$ 0,6
PLT(10^3 /uL)	220 $\pm$ 71
RDW(%)	13 $\pm$ 2,1
Kreatinin(mg/dL)	0,8(0,7-1,1)*
BUN(mg/dL)	45,0(37,0-66,0)*
GFR(ml/dk)	57,5(42,2-73,0)*
Albümin(gr/dL)	3,4(3,1-3,6)*
Na(mmol/L)	136,7 $\pm$ 3,9
K(mmol/L)	4,5 $\pm$ 0,5
CRP(mg/dL)	2,1 $\pm$ 4,1

*:İnterquantil range

WBC: lökosit, HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücresi, PLT: platelet, RDW: eritrosit dağılım genişliği, BUN: kan üre azotu, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, Na: sodyum, K: potasyum, CRP: c-reaktif protein

4.3.İşlem İlişkili Bulgular

İmplant edilen kapakların 41(%42,8)'i Edwards SAPIEN, 55(%57,2)'i ise Core Valve Medtronic kapak idi. Hastaların %55 ine Predilatasyon ve %37 sine Postdilatasyon uygulandı. Hastaların 31(%32,3)'inde komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar sırasıyla tamponad 7 hastada, av tam blok 9 hastada, femoral arter yaralanması 4 hastada, enfeksiyon 2 hastada,

malign aritmi 4 hastada, koroner emboli 1 hastada, iliak arter yaralanması 2 hastada ve svo 2 hastada gözlenmiştir. AV tam blok gelişen hastalara kalıcı pacemaker implantasyonu yapıldı. Arter yaralanması olan hastalara primer cerrahi onarım uygulandı. Koroner emboli gelişen 1 hastaya ise koroner angiografi yapılarak başarılı bir şekilde stent uygulandı. Tamponad gelişen hastalara acil bir şekilde perikardiyosentez uygulandı. İşlem yapılan hastaların 12(%12,5)'sinde periprosedüral dönemde ölüm gerçekleşti. Hastaların hastaneye yatış süreleri minimum 1, maximum 22 ve ortalama 4,87 gün idi. Komplikasyon gelişenlerin 18(%58)'si Edwards SAPIEN ve 13(%42)'ü ise Core Valve Medtronic kapak takılan hastalardan oluşmaktaydı.

Tablo-8:İşlem ile ilişkili bulgular

	N=96
Edwards SAPIEN	41(%42,8)
-23	8(%8,3)
-25	0(%0)
-26	27(%28,1)
-29	6(%2,2)
Core Valve Medtronic	55(%57,2)
-23	3(%3,1)
-25	1(%1)
-26	17(%17,7)
-29	30(%31,2)
-34	4(%4,1)
Predilatasyon	53(%55,2)
Postdilasyon	36(%37,5)

Tablo-9: Komplikasyonlar

	N=96
Tamponad	7(%7,3)
AV tam blok	9(%9,4)
Femoral arter yaralanması	4(4,2)
Enfeksiyon	2(2,1)
Malign aritmi	4(%4,2)
Koroner emboli	1(%1)
İliak arter yaralanması	2(%2,1)
SVO	2(%2,1)
TOPLAM	31(%32,3)

SVO: serebrovasküler olay

4.4- Balon-expandable ve Self-expandable kapakların karşılaştırılması

Hastaların 41 tanesine Balon-expandable kapak takılırken 55 tanesine de Self-expandable kapak takıldı. Balon-expandable kapak takılan hastaların yaş ortalaması $79,4 \pm 7,9$ iken Self-expandable kapak takılan hastaların yaş ortalaması $77,6 \pm 5,4$ idi. Predilatasyon anlamlı olarak Balon-expandable kapaklarda fazla uygulandı. Balon expandable kapak ile toplamda 18 komplikasyon görülürken Self expandable kapak ile toplamda 13 komplikasyon görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde Balon expandable kapak uygulanan hastalarda

komplikasyon oranı daha fazla idi. Self expandable kapak ile 7 AV tam blok saptanırken Balon expandable kapak ile 2 AV tam blok gelişti. Blok gelişen tüm hastalara kalıcı pacemaker implantasyonu yapıldı. Balon expandable kapak takılan hastalarda periprocedürel dönemde 7 ölüm gelişirken, Self expandable kapak takılan hastalarda 5 ölüm gerçekleşti. Her iki kapağın genel özellikleri ve komplikasyon sayıları **Tablo-10** ve **Tablo-11** de özetlenmiştir.

Tablo-10:Balon-expandable ve self-expandable kapak takılan hastaların özellikleri

	Balon Expandable	Self Expandable	P değeri
Yaş	79,4±7,9	77,6±5,4	0,224
Cinsiyet(erkek/kadın)	13/28	23/32	0,311
Max gradiyent	75±17,4	82.45±21,8	0,074
Mean gradiyent	46,2±10,9	50,8±13,9	0,079
Sts	20,0(15-25,5)**	15,7(11,3-22,0)**	0,193*
EuroSCORE II	11,5(8,2-21,7)**	9,8(6,7-20,0)**	0,120*
HT	23(%45)	28(%55)	0,614
DM	13(%52)	12(%48)	0,275
KAH	17(%41)	24(%59)	0,831
HPL	10(%55)	8(%45)	0,222
Predilatasyon	28(%53)	25(%48)	0,026
Postdilatasyon	16(%44)	20(%56)	0,790
KOAH	11(%44)	13(%56)	0,721
KBH	13(%48)	14(%52)	0,500
Yatış süresi(gün)	5.35±4.4	4.49±4.1	0,207
Komplikasyon	18(%58)	13(%42)	0,036
Ölüm	7(%58)	5(%42)	0,242

*:MANN WIIHITNEY U testi kullanıldı. **:Interquantil range

HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, KAH:Koroner arter hastalığı, HPL:Hiperlipidemi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH:Kronik böbrek hastalığı

Tablo-11: Balon-expandable ve self-expandable kapak takılan hastalarda görülen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Balon Expandable	Self Expandable	Toplam
Tamponad	5	2	7
AV tam blok	2	7	9
Femoral arter yaralanması	3	1	4
Enfeksiyon	2	0	2
Malign aritmi	2	2	4
Koroner emboli	1	0	1
İliak arter yaralanması	1	1	2
SVO	2	0	2
TOPLAM	18	13	31

SVO: serebrovasküler olay

4.5 Komplikasyon Prediktörlerinin Değerlendirilmesi

Hastaların toplam 31 tanesinde komplikasyon gelişmiştir. Komplikasyon gelişenlerin 9'u erkek ve 22'si ise kadınlardan oluşmaktaydı. Kadın erkek arasında komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Komplikasyon gelişen hastaların 18'ine Balon expandable 13'üne ise Self expandable kapak implante edilmişti ve merkezimizde Balon expandable kapak takılan hastalarda komplikasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış izlendi. Yatış süresinin komplikasyon gelişen hastalarda daha fazla olduğu gözlemlendi. Başvuru sırasındaki laboratuvar parametrelerinde ise komplikasyon gelişen hastalarda hemoglobin(hgb) ve hematokrit(hct) değerlerinin anlamlı bir şekilde düşük olduğu ve c-reaktif

protein(crp) değerinin ise daha yüksek seyrettiği izlendi. Başvuru sırasındaki EKO parametrelerinde ise komplikasyon gelişen hastalarda aort kapak alanı daha düşük izlenmiş olup, maximum ve mean gradiyentler ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Komplikasyon gelişen hastaların genel olarak karşılaştırılması, başvuru sırasındaki EKO ve labaratuvar bulguları **Tablo12,13 ve 14** te özetlenmiştir.

Tablo-12: Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Komplikasyon gelişenler	Komplikasyon gelişmeyenler	P değeri
Cinsiyet(E/K)	9/22	27/9	0,237
Yaş	80.32	77.60	0,061
HT	18	33	0,503
DM	8	17	0,971
KAH	12	29	0,584
HPL	7	11	0,507
Predilatasyon	21	32	0,088
Postdilatasyon	14	22	0,284
KOAH	6	18	0,378
KBH	10	17	0,534
KABGO	4	8	0,934
Kapak türü(balon expandable/self expandable)	18/13	23/42	0,036
AF	2	12	0,119
Sigara	6	17	0,466
STS	18,0(15,0-25,0)**	16,4(11,9-23,2)**	0,193*
EuroSCORE-II	11,3(8,1-23,0)**	10,4(6,8-19,1)**	0,120*
Yatış süresi	6.39±5.8	4.15±3.3	0,020

*:MANN WIIHITNEY U testi kullanıldı. **:Interquantil range.

HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, KAH:Koroner arter hastalığı, HPL:Hiperlipidemi, KABG: Koroner arter by-pass greftleme, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH:Kronik böbrek hastalığı,AF: Atrial fibrilasyon,

Tablo-13: Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların başvuru sırasındaki labaratuvar bulguları

	Komplikasyon Gelişenler(N=31)	Komplikasyon Gelişmeyenler(N=65)	p değeri
WBC($\times 10^3$ /uL)	7,7 $\pm$ 3,1	8,2 $\pm$ 2,4	0,428
HGB(g/dL)	11,3 $\pm$ 1,7	12,3 $\pm$ 1,9	0,020
HCT(%)	34,8 $\pm$ 4,3	38,3 $\pm$ 5,3	0,002
RBC(M/uL)	4,2 $\pm$ 0,6	4,4 $\pm$ 0,6	0,071
PLT(10^3 /uL)	211 $\pm$ 70	225 $\pm$ 71	0,355
RDW(%)	13,1 $\pm$ 1,6	13,3 $\pm$ 2,2	0,714
KREATİNİN(mg/dL)	0,8(0,7-1,1)**	0,8(0,7-1,2)**	0,882*
BUN(mg/dL)	45(36-69)**	45(37-64)**	0,953*
GFR(ml/dk)	54(42-65)**	59(42,5-74,5)**	0,422*
ALBÜMİN(gr/dL)	3,1 $\pm$ 0,53	3,3 $\pm$ 0,4	0,240
SODYUM(mmol/L)	136,3 $\pm$ 3,6	136,9 $\pm$ 4,0	0,446
POTASYUM(mmol/L)	4,6 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,5	0,393
CRP(mg/dL)	3,4 $\pm$ 5,4	1,5 $\pm$ 3,1	0,034

*:MANN WIIHITNEY U testi kullanıldı. **:Interquantil range.

WBC: lökosit, HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücresi, PLT: platelet, RDW: eritrosit dağılım genişliği, BUN: kan üre azotu, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, CRP: c-reaktif protein

Tablo-14: Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların başvuru sırasındaki ekokardiyografi bulguları

	Komplikasyon Gelişenler(N=31)	Komplikasyon Gelişmeyenler(N=65)	P değeri
AKA(cm ²)	0,67±0,17	0,75±0,10	0,007
EF(%)	60(50,0-60,0)**	50(42,5-60,0)**	0,130*
LA çapı(cm)	4,4±0,67	4,5±0,61	0,507
IVS çapı(cm)	1,38±0,16	1,37±0,16	0,785
PW çapı(cm)	1,30±0,15	1,31±0,15	0,752
LVEDD (cm)	4,78±0,64	4,96±0,70	0,224
LVEDS (cm)	3,14±0,70	3,4±0,88	0,095
PABs(mmHG)	45,3±12,8	47,2±16,1	0,579
Maximum Gradyent	86,9±23,7	75,3±17,3	0,008
Mean Gradyent	54,6±15,6	45,98±10,1	0,002

*:MANN WİHİTNEY U testi kullanıldı. **:Interquantil range.

AKA: aort kapak alanı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, LA: sol atrium, IVS: interventriküler septum, PW: posterior duvar, LVEDD: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVEDS: sol ventrikül sistol sonu çapı, PABs: sistolik pulmoner arter basıncı

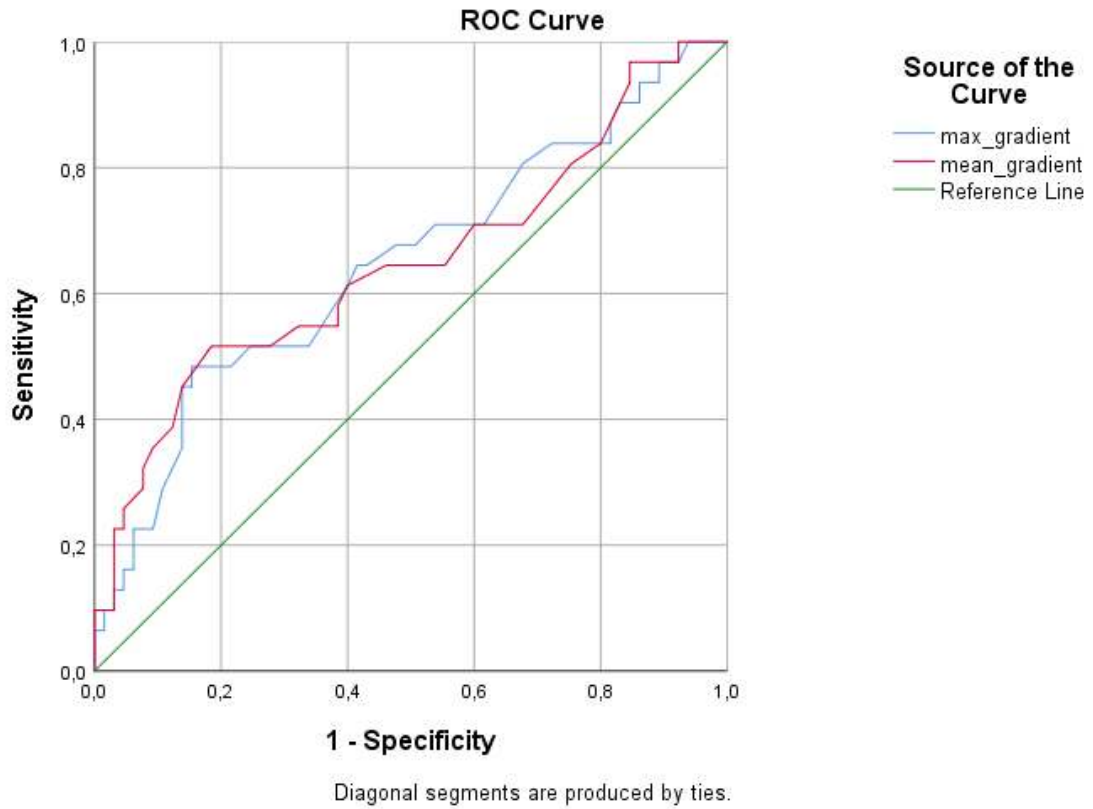
4.6 İşlem öncesi kapak gradientlerinin ve labaratuar bulgularının ROC analizi ile değerlendirilmesi

Komplikasyon görülen hastalarda anlamlı olarak değişkenlik gösteren mean ve max gradient, aort kapak alanı, hemoglobin ve hematokrit değerleri ROC analizi ile değerlendirildi(Tablo-15, Şekil-16,17).

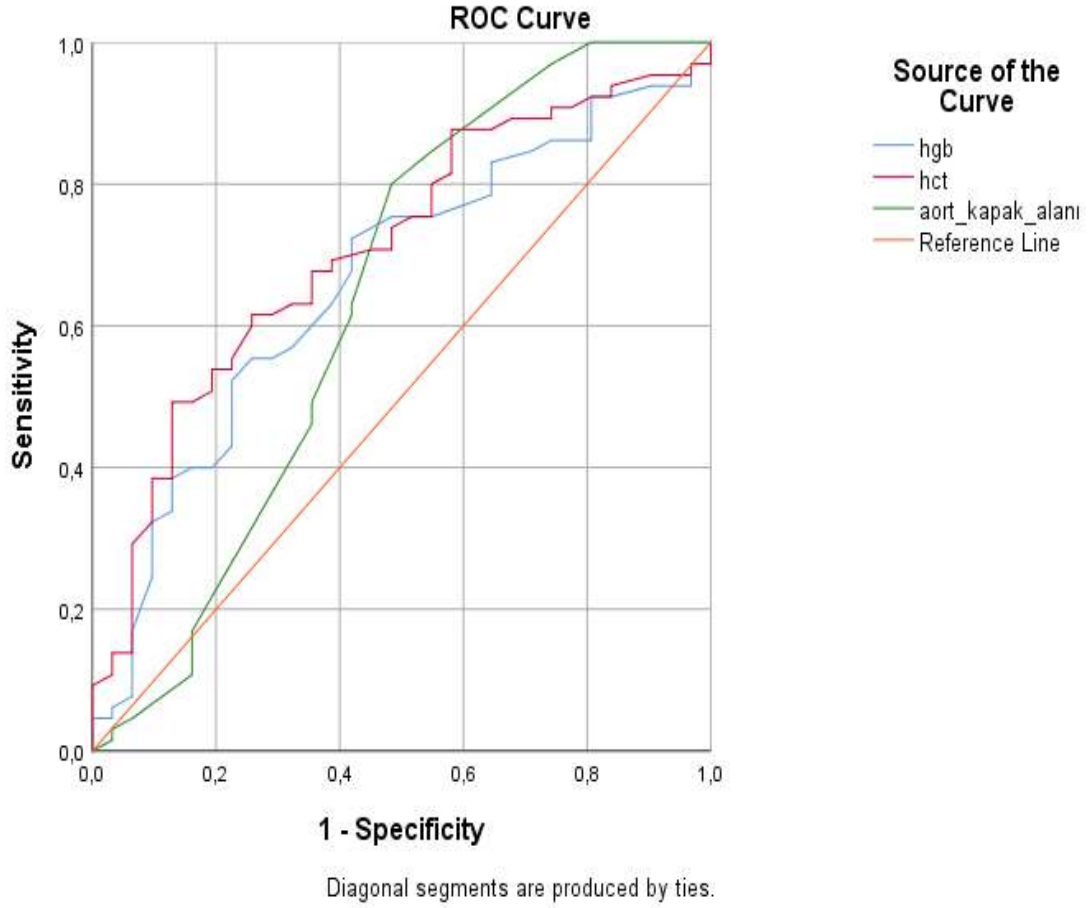
Tablo-15: Hemoglobin, Hematokrit, mean gradiyent, max gradiyent ve AKA' nın ROC analizi ile değ erlendirilmesi

	AUC	%95 CI	P	Cut-off	Sensitivite	Spesifite
Max Gradiyent	0,648	0,525-0,771	0,020	77,5	%64	%59
Mean Gradiyent	0,648	0,521-0,775	0,019	47,5	%61	%60
Hemoglbobin	0,663	0,548-0,777	0,010	11,6	%72	%58
Hematokrit	0,708	0,600-0,816	0,001	36,6	%67	%65
Aort kapak alanı	0,638	0,504-0,771	0,030	0,67	%80	%52

Max gradiyent: maximum gradiyent



 ekil-16:Maximum gradiyent ve mean gradiyentin ROC analizi ile değ erlendirilmesi



Şekil-17:Hemogloblin, hematokrit ve aort kapak alanının ROC analizi ile değerlendirilmesi

4.7 Binary Lojistik Regresyon Analizinde Komplikasyonlara etki eden prediktörler

Binary lojistik regresyon analizine göre komplikasyon üzerine etkili olabilecek değişkenler modele alındı(kapak türü, yatış süresi, hemoglobin, hematokrit, c-reaktif protein, aort kapak alanı, maximum gradiyent ve mean gradiyent). Analiz sonucuna göre Balon

expandable kapak takılması %24, hemoglobin değerinde bir birimlik düşüş %36, hematokrit değerinde bir birimlik düşüş 1,5 kat ve C-reaktif protein değerinde 1 birimlik yükselme ise %83 oranında komplikasyon riskini arttırmaktadır.

Tablo-16: TAVR komplikasyonlarının bağımsız prediktörleri

	β	SE	Wald	OR(%95 CI)	<i>p</i>
Kapak Türü*	-1,392	0,589	5,581	0,248(0,078-0,789)	0,018
Hemoglobin	-0,998	0,492	4,106	0,369(0,141-0,968)	0,043
Hematokrit	0,444	0,193	5,278	1,558 (1,067-2,275)	0,022
C-reaktif protein(CRP)	-0,186	0,073	6,386	0,831(0,719-0,959)	0,012

*:Balon expandable kapak

β = β coefficient; SE= standard error; OR= odds ratio; CI= confidence interval(Dahil edilen değişkenler: kapak türü, yatış süresi, hemoglobin, hematokrit, c-reaktif protein, aort kapak alanı, maximum gradiyent ve mean gradiyent)

5.TARTIŞMA

Son on yılda transkateter AVR (TAVR) kalsifik AD'li hastaların tedavisini değiştirdi¹²⁵. İlk olarak, cerrahiye aday olmayan hastalarda medikal tedaviden (genellikle balon aort valvüloplastisi eşliğinde) daha üstün olduğu gösterilmiştir⁹⁴⁻¹⁰⁶. Daha sonra, ameliyat için yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda TAVR'nin noninferior olduğu ve muhtemelen SAVR'den daha üstün olduğu gösterilmiştir¹²⁶⁻¹²⁸. Son zamanlarda, orta riskli hastalarda TAVR'nin SAVR'ye göre daha uygun olduğu gösterilmiştir¹²⁹⁻¹³¹. Düşük riskli hastalarda da TAVR ve SAVR'yi karşılaştırmak için randomize çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde hastalar, TAVR skorumla yöntemleri(STS, EuroSCORE II) ile hesaplanan orta-yüksek cerrahi riski bulunan ve/veya porselen aorta gibi cerrahi morbidite ve mortaliteyi tek başına yükselten risk faktörlerinin varlığı durumunda ve kalp takımının onayı doğrultusunda cerrahi riski yüksek kabul edilip TAVR adayları olabilmektedirler.

Transkateter AVR (TAVR) 2002 yılında Cribier ve arkadaşları tarafından, cerrahi AVR için yüksek risk altında olan ciddi semptomatik aort darlığı olan hastalar için alternatif tedavi seçeneği sunmak amacıyla ilk kez yapıldı^{132,133}. 2002 yılından bu yana, TAVR ile ilgili olarak farklı yaklaşımlar ve çeşitli cihazlarla etkinlik ve çıktıları karşılaştırarak kapsamlı araştırma ve geliştirme gerçekleştirilmiştir. Yıllar içinde, TAVR, yüksek cerrahi riskli hastalarda mükemmel işlem sonrası sonuçları ve uzun dönem klinik sonuçları göstermiştir¹³⁴⁻¹³⁷. Ayrıca, orta riskli hastalar için SAVR ve TAVR karşılaştırması da olumlu sonuçlar vermiştir. Bu hem PARTNER-2 hem de SURTAVI çalışmalarıyla kanıtlanmıştır¹³⁸⁻¹³⁹. SURTAVI çalışması, kendiliğinden genişleyebilir kapak protezli TAVR'nin (yani Medtronic'in CoreValve) ölümcül birincil ölüm noktası ve inme açısından SAVR'den daha düşük olduğunu gösterdi. Bu verilere

dayanarak, TAVR şu anda ABD'deki orta cerrahi riskli hastalarda kullanım için onaylanmıştır. Ancak, TAVR paravalvüler kaçak, kalıcı kalp pili implantasyonu, vasküler giriş komplikasyonları ve inme dahil olmak üzere kendi zorluklarını taşır^{138,140-144}. Geçtiğimiz on yıl içinde, cihazlarda olan ilerlemeler, bu komplikasyonların çoğunu hafifletti.

Başlangıçta, araştırmacılar TAVR sonuçlarını balon valvüloplasti gibi standart medikal tedavi ile karşılaştırdılar. Cerrahi girişim için aday olmayan şiddetli aort darlığı olan ve ameliyat edilemeyen hastalarda, 1 yıl sonra mortalite oranları TAVR kohortunda medikal tedavi uygulananlara göre anlamlı olarak daha dūřüktü (% 30.7 vs% 50.7, $p < 0.001$). TAVR'nin standart medikal tedaviye üstünlüğü, TAVR'nin medikal tedaviye kıyasla anlamlı derecede daha dūřük mortalite oranlarını gösteren PARTNER 1B çalışmasının 5 yıllık sonuçlarıyla da doğrulanmıştır (% 71.8'e karşılık% 93.6, $p < 0.001$)¹⁵¹. TAVR'nin standart medikal tedaviye üstünlüğünün ışığında, araştırmacıların dikkati sonrasında TAVR ve SAVR arasındaki karşılaştırmaya doğru kaymıştır. PARTNER 1A çalışmasının sonuçları cerrahi yüksek riskli hastalarda TAVR'nin SAVR'ye non-inferior olduğunu gösterdi^{135,136}.

Merkezimizde 01.04.2013-01.01.2018 tarihleri arasında 96 hastaya TAVR işlemi uygulandı. Hastalarımızın 36'sı erkek, 60'ı kadın ve yaş ortalaması $78,5 \pm 6,6$ idi. Yaş ortalaması PARTNER 2, ADVANCE, SAPHIEN 3 çalışmalarıyla benzer iken kadın hastaların erkeklerden daha fazla olması bu çalışmalarla karşılaştırıldığında farklılık göstermekteydi. Bizim alışmamızda kadın cinsiyet hakimiyeti, bu durum ülkenin yaşlı popölasyonunda kadın nüfusunun erkeklere göre daha fazla olmasına bağlı olabilir. Tüm hastalarımıza transfemoral yolla TAVR yaptık. Hastaların %77,1 i dispne, %16,7' si angına ve %6,3'ü senkop şikayeti ile başvurdu. Hastaların %53 ünde HT, %26'sında DM, %42,7'sinde KAH, %18,8' de HPL, %25'inde KOAH, %28,1'inde KBH gibi ek hastalıkları vardı. Yine hastaların %12,5'inde daha önce geçirilmiş CABGO hikayesi mevcuttu. Hastaların 1'inde geçirilmiş mitral kapak onarımı

ve 1 hastada da biküspit aort kapak mevcuttu. İmplant edilen kapakların 41'i Edwards SAPIEN, 55'i ise Core Valve Medtronic kapak idi. 31 hastamızda komplikasyon görülürken bunlardan 12 sinde periprosedüral dönemde ölüm gerçekleşti.

Hastalarımızın 12 (%12,5)'sinde periprosedüral dönemde ölüm gerçekleşti. Bu oran PARTNER I çalışmasındaki ölüm oranından(%3.4) daha yüksek idi. Bu ölümlerin 7 si Balon Expandable ve 5'i Self Expandable kapak takılan hastalarda gerçekleşti. Genel olarak ölümler merkezimizin ilk yıllarındaki tecrübesizliği ve o dönemde eski nesil kapakların kullanılmasına bağlanabilir. Son 1 yılda merkezimizde gerçekleşen TAVR işlemlerinde perprosedürel ölüm gözlenmedi. Merkezimizin artan tecrübesi ve kapak teknolojisinin gelişmesiyle birlikte uygulanan TAVR işlemlerinde daha düşük ölüm ve komplikasyon oranları görülmektedir. Hastalarımızın 31(%32,3)'ünde komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar sırasıyla tamponad 7 hastada, av tam blok 9 hastada, femoral arter yaralanması 4 hastada, enfeksiyon 2 hastada, malign aritmi 4 hastada, koroner emboli 1 hastada, iliak arter yaralanması 2 hastada ve svo 2 hastada gözlenmiştir. AV tam blok gelişen hastalara kalıcı pacemaker implantasyonu yapıldı. Arter yaralanması olan hastalara primer cerrahi onarım uygulandı. Koroner emboli gelişen 1 hastaya ise koroner angiografi yapılarak başarılı bir şekilde stent uygulandı. Tamponad gelişen hastalara acil bir şekilde perikardiyosentez uygulandı. Komplikasyon gelişenlerin 18'i Edwards SAPIEN ve 13'ü ise Core Valve Medtronic kapak takılan hastalardan oluşmaktaydı. Merkezimizde komplikasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde Edwards SAPIEN kapak takılan hastalarda daha yüksek saptandı(p:0,036). Sadece AV tam blok (Core Valve Medtronic :7, Edwards SAPIEN:2) Self expandable kapak takılan hastalarda yüksek miktadaydı, diğer komplikasyonlar ise Balon expandable kapak takılanlarda daha fazla görüldü. Bu durum merkezimizde ilk yıllarda daha çok Edwards SAPIEN kapak kullanılmasına bağlı olabilir. Çünkü o zaman ki tecrübe eksikliği ve kapak teknolojisinin henüz tam gelişmemiş olmasından dolayı komplikasyon oranları o yıllarda daha yüksek seyretmekteydi. Çeşitli çalışmalarda kalıcı PM

oranı Edwards SAPIEN kapak ta % 7-12 arasında, Core Valve Medtronic kapakla ise %20' nin üzerinde saptanmıştır^{135,243}. Edwards SAPIEN ve Core Valve 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)²⁴⁴. Bizim merkezimizde Edwards SAPIEN kapak ta % 4, Core Valve Medtronic kapakla ise %12 oranında kalıcı PM implantasyonu yapılarak daha düşük bir oran yakalanmıştır. 4 femoral arter yaralanması ve 2' de iliak arter yaralanması olmak üzere 6 hastada vasküler komplikasyon izlenmiştir. Bu oran çeşitli serilerde % 2-30 arasında saptanırken merkezimizde % 6'lık bir oranda izlenmiştir. Gözlemsel ve klinik çalışmalarda TAVR' yı takip eden 30 günlük inme riski % 2-5'tir^{199,204,205}. Hastalarımızdan 2(%2) tanesinde iskemik stroke meydana geldi ve çalışmalarla benzer bir oran izlendi.

Hastaların toplam 31 tanesinde komplikasyon gelişmiştir. Komplikasyon gelişenlerin 9' u erkek ve 22'si ise kadınlardan oluşmaktaydı. Kadın erkek arasında komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Komplikasyon gelişen hastalarada ortalama yatış süresi 6.39 ± 5.8 gün, komplikasyon gelişmeyenlerde ise 4.15 ± 3.3 gün olarak saptandı(p:0,020). Komplikasyon gelişen hastalarda başvuru sırasındaki labaratuvar bulgularından hemoglobin ve hematokrit değerinin komplikasyon gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptandı(p değeri sırasıyla 0,020 ve 0,002 bulundu). CRP(c-reaktif protein) ise yine anlamlı bir şekilde komplikasyon gelişen hastalarda komplikasyon gelişmeyenlere göre başvuru anında yüksek saptanmıştır(p:0,034). Diğer başvuru sırasındaki labaratuvar bulgularında anlamlı bir fark izlenmedi. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılmasındaki başlangıç ekokardiyografi bulgularında ise komplikasyon gelişen grupta aort kapak alanı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha dar izlendi(sırasıyla $0,67 \pm 0,17$ 'ye $0,75 \pm 0,10$, p:0,007). Yine başlangıç ekokardiyografik bulgularından max ve mean gradiyent komplikasyon gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı

bir şekilde daha yüksek saptandı(sırasıyla $86,9 \pm 23,7$ ye $75,3 \pm 17,3$ $p:0,008$ ve $54,6 \pm 15,6$ 'ye $45,98 \pm 10,1$ $p:0,002$). Bu durum başlangıç ekokardiyografide bakılan aort kapak alanı ne kadar dar ve maximum ve mean gradiyent ne kadar yüksek ise hastalarda komplikasyon gelişme oranının arttığını göstermektedir. Roc analizi ile değerlendirildiğinde max gradiyent cut-off değeri 77,5 alındığında sensitivite %69, spesifite %59, mean gradiyent 47,5 alındığında sensitivite %61, spesifite %60, hemoglobin 11,6 alındığında sensitivite %72, spesifite %58, hematokrit 36,6 alındığında sensitivite %67, spesifite %65, aort kapak alanı 0.67 alındığında sensitivite %80, spesifite %52 olarak saptandı. Binary lojistik regresyon analizi sonucuna göre Balon expandable kapak takılması %24, hemoglobin değerinde bir birimlik düşüş %36, hematokrit değerinde bir birimlik düşüş 1,5 kat ve C-reaktif protein değerinde 1 birimlik yükselme ise %83 oranında komplikasyon riskini arttırmaktadır.

6.SONUÇ

Transkateter AVR (TAVR) 2002 yılında Cribier ve arkadaşları tarafından ilk kez uygulandığından beridir çok önemli aşamalar kaydetmiştir. Artan tecrübe ve ilerleyen teknolojiyle geliştirilen yeni nesil kapaklarla birlikte her geçen gün komplikasyon ve ölüm oranları azalmaktadır. Çalışmamızda merkezimizde uygulanan TAVR hastalarında Balon expandable ve Self expandable kapakların karşılaştırılması ve komplikasyon prediktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Balon expandable kapak takılan hastalarda toplam komplikasyon daha yüksek oranda saptanmıştır fakat AV tam blok Self expandable kapak takılan hastalarda daha fazla görülmüştür. Hastaların hastaneye başvuru sırasında bakılan labaratuvar bulgularından hemoglobin ve hematokrit değeri komplikasyon gelişen hastalarda anlamlı olarak daha düşük, CRP(c-reaktif protein) ise daha yüksek saptanmıştır. Başvuru sırasındaki ekokardiyografi bulgularından ise aort kapak alanı komplikasyon gelişen hastalarda daha dar, maximum ve mean gradiyent ise daha yüksek saptandı. Çalışmamızda belirlenen bağımsız prediktörlere ek olarak randomize prospektif kontrollü çalışmalarla yeni prediktörlerin incelenip TAVR'ye özgü komplikasyon ve mortaliteyi öngören bir skollama sistemi geliştirilmesi gerekmektedir.

7.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Kadın ve erkek sayısı birbirine yakın değildi. Bazı hastalar genel anestezi altında bazıları ise sadece sedasyonla entübe edilmeden işleme alındı, bu hastaların ayrımı yapılmadan komplikasyon bakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalara, işlemin yapıldığı zamanın kapak teknolojisinin gelişme dönemine denk gelmesi nedeniyle farklı nesillerden ve farklı markalardan kapakların takılması sonucu homojen yapının azalması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

8.KAYNAKLAR

1. Edwards WD. Anatomy of the Cardiovascular System: Clinical Medicine, Vol 6. Philadelphia: Harper & Row; 1984:1-24
2. Stewart W. Intraoperative echocardiography. In: Topol EJ, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998:1497-1525
3. D'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37:3515–3522.
4. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1002–1012
5. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2852–2861.
6. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006.
7. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111:920–925.
8. Braverman AC. The bicuspid aortic valve. In: Otto CM, Bonow RO, eds. *Valvular Heart Disease. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013:179–198.
9. Owens DS, Budoff MJ, Katz R, et al. Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:619–625.
10. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis: from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014;371:744–756.
11. Bella JN, Tang W, Kraja A, et al. Genome-wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*. 2007;49:453–460.
12. Bosse Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1327–1336.

13. Owens DS, O'Brien KD. Clinical and genetic risk factors for calcific valve disease. In: Otto CM, Bonow RO, eds. *Valvular Heart Disease. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013:53–62.
14. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368:503–512.
15. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:470–477
16. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1236–1246.
17. . Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, et al. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:26–33.
18. Mahmut A, Boulanger MC, El Hussein D, et al. Elevated expression of lipoprotein-associated phospholipase A2 in calcific aortic valve disease: implications for valve mineralization. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:460–469
19. Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, et al. Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation*. 2015;132:677–690.
20. Rogers MA, Aikawa E. A not-so-little role for lipoprotein(a) in the development of calcific aortic valve disease. *Circulation*. 2015;132:621–623.
21. Tellis CC, Tselepis AD. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791:327–338.
22. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521–e643.
23. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res*. 2013;113:223–237.
24. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1–23, quiz 101–102.
25. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:69–75.

26. Coglianese EE, Davidoff R. Predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:9–11.
27. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2010;31:1390–1397.
28. Pibarot P, Garcia D, Dumesnil JG. Energy loss index in aortic stenosis: from fluid mechanics concept to clinical application. *Circulation*. 2013;127:1101–1104.
29. Bahlmann E, Gerds E, Cramariuc D, et al. Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2013;127:1149–1156.
30. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*. 1975;56:56–64.
31. Hill JA, Karimi M, Kutschke W, et al. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. *Circulation*. 2000;101:2863–2869.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Carabello BA. Is cardiac hypertrophy good or bad? The answer, of course, is yes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1081–1083.
36. 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.
37. 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.
38. Falcao-Pires I, Hamdani N, Borbely A, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation*. 2011;124:1151–1159.

39. Falcao-Pires I, Palladini G, Goncalves N, et al. Distinct mechanisms for diastolic dysfunction in diabetes mellitus and chronic pressure-overload. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:801–814.
40. Page A, Dumesnil JG, Clavel MA, et al. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1867–1874.
41. Kearney LG, Lu K, Ord M, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging.* 2012;13:827–833.
42. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, et al. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:719–725
43. 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
44. 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.
45. 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.
46. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1271–1279.
47. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2009;120:577–584
48. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:278–287.
49. Herrmann S, Stork S, Niemann M, et al. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:402–412.

50. 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.
51. 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
52. 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
53. O’Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, et al. Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002358
54. Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2012;126:851–859.
55. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141: 1424–1430.
56. Carabello BA. Georg Ohm and the changing character of aortic stenosis: it’s not your grandfather’s Oldsmobile. *Circulation.* 2012;125:2295–2297.
57. 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.
58. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1003–1011.
59. Rieck AE, Cramariuc D, Boman K, et al. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. *Hypertension.* 2012;60:90–97
60. Nielsen OW, Sajadieh A, Sabbah M, et al. Assessing optimal blood pressure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis: the SEAS Study. *Circulation.* 2016;134:455–468.
61. Garcia D, Camici PG, Durand LG, et al. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *J Appl Physiol.* 2009;106:113–121.

62. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373:956–966.
63. Loscalzo J. From clinical observation to mechanism: Heyde's syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:1954–1956.
64. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:1–25.
65. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2013
66. Rosenhek R, Baumgartner H. Aortic stenosis. In: Otto CM, Bonow RO, eds. *Valvular Heart Disease. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013:139–162
67. Lafitte S, Perlant M, Reant P, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:414–419.
68. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, et al. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:613–620
69. Lancellotti P, Donal E, Magne J, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart*. 2010;96:1364–1371.
70. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2013;128:1349–1353.
71. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:188–199.
72. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2329–2338.
73. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1202–1213
74. Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1200–1254.

75. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*. 2012;33:2451–2496
76. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation*. 2012;125:2138–2150.
77. Shavelle DM. Evaluation of valvular heart disease by cardiac catheterization and angiography. In: Otto CM, Bonow RO, eds. *Valvular Heart Disease. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013:91–106.
78. Garcia MJ. Evaluation of valvular heart disease by cardiac magnetic resonance and computed tomography. In: Otto CM, Bonow RO, eds. *Valvular Heart Disease. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013:107–118.
79. Cavalcante JL, Lalude OO, Schoenhagen P, Lerakis S. Cardiovascular magnetic resonance imaging for structural and valvular heart disease interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:399–425.
80. Dweck MR, Jones C, Joshi NV, et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2012;125:76–86.
81. Dweck MR, Jenkins WS, Vesey AT, et al. ¹⁸F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:371–378
82. Jenkins WS, Vesey AT, Shah AS, et al. Valvular (18)F-fluoride and (18)F-fluorodeoxyglucose uptake predict disease progression and clinical outcome in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1200–1201.
83. Otto CM. Calcific aortic valve disease: outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process. *Eur Heart J*. 2009;30:1940–1942
84. Nistri S, Faggiano P, Olivotto I, et al. Hemodynamic progression and outcome of asymptomatic aortic stenosis in primary care. *Am J Cardiol*. 2012;109:718–723.
85. Owens DS, Katz R, Takasu J, et al. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol*. 2010;105:701–708.
86. Dal Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, et al. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1279–1292.

87. Stewart RA, Kerr AJ, Whalley GA, et al. Left ventricular systolic and diastolic function assessed by tissue Doppler imaging and outcome in asymptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2010;31:2216–2222.
88. Capoulade R, Le Ven F, Clavel MA, et al. Echocardiographic predictors of outcomes in adults with aortic stenosis. *Heart*. 2016;102:934–942.
89. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121:151–156.
90. Cuff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011;97:721–726
91. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2827–2838.
92. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2016–2025.
93. Bach DS, Siao D, Girard SE, et al. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:533–539.
94. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607.
95. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1696–1704
96. Clark MA, Arnold SV, Duhay FG, et al. Five-year clinical and economic outcomes among patients with medically managed severe aortic stenosis: results from a Medicare claims analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:697–704
97. Rosenhek R. Disease severity, progression, timing of intervention, and role in monitoring transcatheter valve implantation. In: Otto CM, ed. *The Practice of Clinical Echocardiography*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
98. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1845–1853.

99. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS study. *Circulation*. 2008;118:S234–S242.
100. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2251–2260
101. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37:2645–2657
102. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1466–1472
103. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/lowgradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1865–1873.
104. Dahl JS, Eleid MF, Pislaru SV, et al. Development of paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis. *Heart*. 2015;101:1015–1023
105. Clavel MA, Ennezat PV, Marechaux S, et al. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:175–183.
106. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2485–2491.
107. Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2013;128:1281–1283.
108. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1854–1863.
109. Burup Kristensen C, Jensen JS, et al. Atrial fibrillation in aortic stenosis: echocardiographic assessment and prognostic importance. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:38
110. Kapadia S, Stewart WJ, Anderson WN, et al. Outcomes of inoperable symptomatic aortic stenosis patients not undergoing aortic valve replacement: insight

- into the impact of balloon aortic valvuloplasty from the PARTNER trial (Placement of AoRtic TraNscathetER Valve trial). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:324–333
111. Kapadia SR, Goel SS, Yuksel U, et al. Lessons learned from balloon aortic valvuloplasty experience from the pre-transcatheter aortic valve implantation era. *J Interv Cardiol.* 2010;23:499–508.
 112. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, et al. Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1489–1495.
 113. Byrd B, Baker M. Mixed aortic stenosis and regurgitation demands our attention. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1496–1497
 114. Bonow RO, Leon MB, Doshi D, Moat N. Aortic valve disease: current management and future challenges. *Lancet.* 2016;387:1312–1323.
 115. Kafa R, Kusunose K, Goodman AL, et al. Association of abnormal postoperative left ventricular global longitudinal strain with outcomes in severe aortic stenosis following aortic valve replacement. *JAMA Cardiol.* 2016;1:494–496
 116. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, et al. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:82–90.
 117. Shahian DM, O'Brien SM, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models. Part 3. Valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:S43–S62.
 118. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models. Part 2. Isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:S23–S42
 119. Barreto-Filho JA, Wang Y, Dodson JA, et al. Trends in aortic valve replacement for elderly patients in the United States, 1999–2011. *JAMA.* 2013;310:2078–2085
 120. Bonow RO. Improving outlook for elderly patients with aortic stenosis. *JAMA.* 2013;310:2045–2047
 121. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, et al. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:468–474, discussion 474-475.
 122. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, et al. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:921–929

123. Pedrazzini GB, Masson S, Latini R, et al. Comparison of brain natriuretic peptide plasma levels versus logistic EuroSCORE in predicting in-hospital and late postoperative mortality in patients undergoing aortic valve replacement for symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2008;102:749–754
124. Kolh P, Kerzmann A, Honore C, et al. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:600–606.
125. Vahl TP, Kodali SK, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement 2016: a modern-day “Through the Looking-Glass” adventure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1472–1487.
126. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187–2198.
127. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366:1686–1695.
128. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370:1790–1798.
129. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016;374:1609–1620.
130. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet.* 2016;387:2218–2225.
131. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1321–1331.
132. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation.* 2002;106:3006–8.
133. Cribier A, Litzler PY, Eltchaninoff H, et al. Technique of transcatheter aortic valve implantation with the Edwards-SAPIEN heart valve using the transfemoral approach. *Herz.* 2009;34:347–56.
134. Barbanti M, Petronio A, Ettori F, et al. 5-year outcomes after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1084–1091. doi: 10.1016/j.jcin.2015.03.024.

135. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2477–2484. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
136. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187–2198. doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
137. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1972–1981. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.556.
138. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1514616
139. Reardon M, Mieghem N, Pompa J, et al. Surgical or transcatheter aortic valve replacement in intermediate risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1700456
140. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790–1798. doi: 10.1056/NEJMoa1400590
141. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387:2218–2225. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30073-3.
142. Genereux P, Cohen DJ, Williams MR, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve) *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1100–1109. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.058.
143. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards Sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 2015;36:449–456. doi: 10.1093/eurheartj/ehu384.

144. Bavry AA, Elgendy IY. Cerebrovascular events with transcatheter aortic valve replacement: can we identify those who are at risk? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:685–687. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.066.
145. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232.
146. Faxon DP. Transcatheter aortic valve implantation: coming of age. *Circulation*. 2011;124:e439–e440. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065243.
147. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihaw H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1696–1704. doi: 10.1056/NEJMoa1202277.
148. Duncan A, Ludman P, Banya W, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: the UK (Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry) *J Am Coll Cardiol*. 2015;8:645–653. doi: 10.1016/j.jcin.2015.01.009.
149. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366:1705–1715. doi: 10.1056/NEJMoa1114705.
150. Walther T, Hamm CW, Schuler G, et al. Perioperative results and complications in 15,964 transcatheter aortic valve replacements: prospective data from the GARY registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2173–2180. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.034.
151. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2485–2491. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60290-2.
152. Panchal HB, Ladia V, Desai S, Shah T, Ramu V. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2013;112:850–860. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.015.
153. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:252–289.

154. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: the Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
155. Bavry AA, Aalaei-Andabili SH, Karimi A, et al. Comparison of different invasive hemodynamic measurements as a prediction tool for mortality after transcatheter aortic valve replacement in men: a retrospective observational study. *Cardiol Ther*. 2017. doi:10.1007/s40119-017-0095-5.
156. C.R. Smith, M.B. Leon, M.J. Mack, D.C. Miller, J.W. Moses, L.G. Svensson, E.M. Tuzcu, J.G. Webb, G.P. Fontana, R.R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V.H. Thourani, *et al*. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients *N Engl J Med*, 364 (2011), pp. 2187-2198
157. P. Codner, K. Orvin, A. Assali, R. Sharony, H. Vaknin-Assa, Y. Shapira, S. Schwartzberg, T. Bental, A. Sagie, R. Kornowski Long-term outcomes for patients with severe symptomatic aortic stenosis treated with transcatheter aortic valve implantation *Am J Cardiol*, 116 (2015), pp. 1391-1398
158. G. Athappan, E. Patvardhan, E.M. Tuzcu, L.G. Svensson, P.A. Lemos, C. Fracaro, G. Tarantini, J.M. Sinning, G. Nickenig, D. Capodanno, C. Tamburino, A. Latib, A. Colombo, S.R. Kapadia *J Am Coll Cardiol*, 61 (2013), pp. 1585-1595
159. S. Kodali, P. Pibarot, P.S. Douglas, M. Williams, K. Xu, V. Thourani, C.S. Rihal, A. Zajarias, D. Doshi, M. Davidson, E.M. Tuzcu, W. Stewart, N.J. Weissman, L. Svensson, K. Greason, *et al*. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcome *Eur Heart J*, 36 (2015), pp. 449-456
160. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, et al. 2-year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:113–121. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.017.
161. Yakubov SJ, Adams DH, Watson DR, et al. 2-year outcomes after iliofemoral self-expanding transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis deemed extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1327–1334. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.042.
162. Tchetché D, Dumonteil N, Sauguet A, et al. Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using both Edwards Sapien

- and Medtronic CoreValve bioprosthesis in a mixed population. *EuroIntervention*. 2010;5:659–665. doi: 10.4244/EIJV5I6A109
163. Van Mieghem NM, Nuis RJ, Piazza N, et al. Vascular complications with transcatheter aortic valve implantation using the 18 Fr Medtronic CoreValve System: the Rotterdam experience. *EuroIntervention*. 2010;5:673–679. doi: 10.4244/EIJV5I6A111.
 164. Fraccaro CBG, Tatantini G, Gasparetto V, et al. Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expanding aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011;107:747–754. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.054.
 165. Van der Boon RM, Nuis RJ, Van Mieghem NM, et al. New conduction abnormalities after TAVI—frequencies and causes. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:454–463. doi: 10.1038/nrcardio.2012.58.
 166. Kodali S, Williams M, Smith C, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2011;366:1686–1695. doi: 10.1056/NEJMoa1200384.
 167. Sherif M, Abdel-Wahab M, Stocker B, et al. Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic CoreValve bioprosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1623–1629. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.035.
 168. Eggebrecht H, Schmererund A, Voigtlander T, et al. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012;8:129–138. doi: 10.4244/EIJV8I1A20.
 169. Nuis RJ, Van Mieghem N, Schultz C, et al. Frequency and causes of stroke during or after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2012;109:1637–1643. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.389.
 170. Lange R, Bleiziffer S, Piazza N, et al. Incidence and treatment of procedural cardiovascular complications associated with trans-arterial and trans-apical interventional aortic valve implantation in 412 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:1105–1113.
 171. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Urena M, et al. Coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2013;6:452–461. doi: 10.1016/j.jcin.2012.11.014.
 172. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, et al. Treatment of symptomatic severe aortic stenosis with a novel resheathable supra-annular self-expanding transcatheter

- aortic valve system. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1359–1367. doi: 10.1016/j.jcin.2015.05.015.
173. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, et al. Initial experience of a second-generation self-expanding transcatheter aortic valve: the UK & Ireland Evolut R Implanters' registry. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2017;10:276–282. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.025.
 174. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, et al. Early clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using a novel self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis who are suboptimal for surgery: results of the Evolut R US study. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2017;10:268–275. doi: 10.1016/j.jcin.2016.08.050.
 175. Schulz E, Jabs A, Gori T, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the new-generation Evolut R™ comparison with CoreValve® in a single center cohort. *IJC Heart Vasc.* 2016;12:52–56. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.06.002.
 176. Noble S, Stortecky S, Heg D, et al. Comparison of procedural and clinical outcomes with Evolut R versus Medtronic CoreValve: a Swiss TAVI registry analysis. *EuroIntervention.* 2017;12:e2170. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00677.
 177. Gomes B, Geis NA, Chorianopoulos E, et al. Improvements of procedural results with a new-generation self-expanding transfemoral aortic valve prosthesis in comparison to the old-generation device. *J Interv Cardiol.* 2017;30:72–78. doi: 10.1111/joic.12356.
 178. Landes U, Bental T, Barsheshet A, et al. Comparative matched outcome of Evolut-R vs CoreValve transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol.* 2017;29:69–74.
 179. Giannini C, Carlo MD, Tamburino C, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the new repositionable self-expandable Evolut R versus CoreValve system: a case-matched comparison. *Int J Cardiol.* 2017;201:243.
 180. Genereux P, Head SJ, Hahn R, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1125–1136. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1039.
 181. Forrest JK. 30-day safety and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve replacement with the self-expanding repositionable Evolut PRO system. Washington: American College of Cardiology Annual Scientific Session; 2017. pp. 17–19.

182. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1503–1514. doi: 10.1001/jama.2014.3316.
183. Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, et al. One-year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable versus self-expandable valves: results from the CHOICE randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:791–800. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.026.
184. Rogers T, Steinvil A, Buchanan K, et al. Contemporary transcatheter aortic valve replacement with third-generation balloon-expandable versus self-expanding devices. *J Interv Cardiol*. 2017;30:356–361.
185. Kodali S, Thourani VH, White J, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37:2252–2262. doi: 10.1093/eurheartj/ehw112.
186. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364:2187.
187. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609.
188. Holmes DR Jr, Brennan JM, Rumsfeld JS, et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2015; 313:1019.
189. Hein R, Abdel-Wahab M, Sievert H, et al. Outcome of patients after emergency conversion from transcatheter aortic valve implantation to surgery. *EuroIntervention* 2013; 9:446.
190. Généreux P, Cohen DJ, Mack M, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2605.
191. Holmes DR Jr, Nishimura RA, Grover FL, et al. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2813.
192. Rodés-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG, et al. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2349.

193. Sedaghat A, Neumann N, Schahab N, et al. Routine Endovascular Treatment With a Stent Graft for Access-Site and Access-Related Vascular Injury in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9.
194. Barbash IM, Barbanti M, Webb J, et al. Comparison of vascular closure devices for access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2015; 36:3370
195. Wendler O, Walther T, Schroefel H, et al. The SOURCE Registry: what is the learning curve in trans-apical aortic valve implantation? *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39:853.
196. D'Onofrio A, Rubino P, Fusari M, et al. Clinical and hemodynamic outcomes of "all-comers" undergoing transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation (I-TA). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142:768.
197. Rezaq A, Basavarajaiah S, Latib A, et al. Incidence, management, and outcomes of cardiac tamponade during transcatheter aortic valve implantation: a single-center study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5:1264.
198. Ando T, Holmes AA, Taub CC, et al. Iatrogenic Ventricular Septal Defect Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review. *Heart Lung Circ* 2016; 25:968
199. Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1200.
200. Aminian A, Lalmand J, Dolatabadi D. Late contained aortic root rupture and ventricular septal defect after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81:E72.
201. Eker A, Sozzi FB, Civaia F, Bournon F. Aortic annulus rupture during transcatheter aortic valve implantation: safe aortic root replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41:1205.
202. Pasic M, Unbehaun A, Buz S, et al. Annular rupture during transcatheter aortic valve replacement: classification, pathophysiology, diagnostics, treatment approaches, and prevention. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:1.

203. De Chiara B, Moreo A, De Marco F, et al. Influence of CoreValve ReValving System implantation on mitral valve function: an echocardiographic study in selected patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78:638.
204. Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK, et al. Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2143
205. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2130.
206. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010; 122:62.
207. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1080.
208. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, et al. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:303.
209. Ewe SH, Delgado V, Ng AC, et al. Outcomes after transcatheter aortic valve implantation: transfemoral versus transapical approach. *Ann Thorac Surg* 2011; 92:1244.
210. Athappan G, Gajulapalli RD, Sengodan P, et al. Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2101.
211. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366:1686.
212. Bagur R, Solo K, Alghofaili S, et al. Cerebral Embolic Protection Devices During Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48:1306.

213. Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:2317.
214. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Urena M, et al. Coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6:452.
215. Webb JG, Dvir D. Transcatheter aortic valve replacement for bioprosthetic aortic valve failure: the valve-in-valve procedure. *Circulation* 2013; 127:2542.
216. Dvir D, Leipsic J, Blanke P, et al. Coronary obstruction in transcatheter aortic valve-in-valve implantation: preprocedural evaluation, device selection, protection, and treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8.
217. Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, et al. Prognostic value of myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2013; 111:1475.
218. Barbash IM, Dvir D, Ben-Dor I, et al. Prevalence and effect of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013; 111:1337.
219. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010; 31:865.
220. Koos R, Mahnken AH, Aktug O, et al. Electrocardiographic and imaging predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *J Heart Valve Dis* 2011; 20:83
221. Binder RK, Webb JG, Toggweiler S, et al. Impact of post-implant SAPIEN XT geometry and position on conduction disturbances, hemodynamic performance, and paravalvular regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6:462.
222. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363:1597.
223. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370:1790.
224. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1972.

225. Meredith Am IT, Walters DL, Dumonteil N, et al. Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISE II study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1339.
226. Schofer J, Colombo A, Klugmann S, et al. Prospective multicenter evaluation of the direct flow medical transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:763.
227. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016; 387:2218
228. Tarantini G, Mojoli M, Windecker S, et al. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis From the SOURCE XT Prospective Multicenter Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9:937.
229. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, 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* 2013; 61:1585.
230. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8:340.
231. Meredith IT, Walters DL, Dumonteil N, et al. 1-Year Outcomes With the Fully Repositionable and Retrievable Lotus Transcatheter Aortic Replacement Valve in 120 High-Risk Surgical Patients With Severe Aortic Stenosis: Results of the REPRISE II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9:376.
232. Généreux P, Head SJ, Hahn R, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1125
233. Latib A, Naganuma T, Abdel-Wahab M, et al. Treatment and clinical outcomes of transcatheter heart valve thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8.
234. De Marchena E, Mesa J, Pomenti S, et al. Thrombus formation following transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:728.
235. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med* 2015; 373:2015.

236. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017; 389:2383.
237. Del Trigo M, Muñoz-Garcia AJ, Wijeyesundera HC, et al. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:644.
238. Latib A, Naim C, De Bonis M, et al. TAVR-associated prosthetic valve infective endocarditis: results of a large, multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2176.
239. Mylotte D, Andalib A, Thériault-Lauzier P, et al. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2015; 36:1306.
240. Sulženko J, Toušek P, Línková H. Infective endocarditis as a mid-term complication after transcatheter aortic valve implantation: case report and literature review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84:311.
241. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation* 2015; 131:1566.
242. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
243. Michael J Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto VY, Williams MR, Kereiakes D, Alan Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, and Webb JG, for the PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. This article was published on April 2, 2016. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
244. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tölg R, Zachow D, Guerra E, Massberg S, Schäfer U, El-Mawardi M, Richardt G; CHOICE investigators. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1503-14. doi: 10.1001/jama.2014.3316.