



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRANSKATETER AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU
UYGULANMIŞ HASTALARDA, İŞLEM ÖNCESİ HEMATOLOJİK VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN 1 YILLIK, 1 AYLIK VE
HASTANE İÇİ TOTAL MORTALİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Bayram ARSLAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR 2019



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRANSKATETER AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU
UYGULANMIŞ HASTALARDA, İŞLEM ÖNCESİ HEMATOLOJİK VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN 1 YILLIK, 1 AYLIK VE
HASTANE İÇİ TOTAL MORTALİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

DR. BAYRAM ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. FARUK ERTAŞ

DİYARBAKIR 2019

İTHAF

Bu uzmanlık tezimi;

hayatımın her aşamasında bana destek olan tüm aileme, anneme ve babama ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini hiçbir zaman 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 danışman hocam Doç. Dr. Faruk ERTAŞ'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ile bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Aziz KARABULUT'a, Doç. Dr. Halit ACET'e, Doç. Dr. Hasan KAYA'ya, Doç. Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Doç. Dr. Nihat POLAT'a, Doç. Dr. Mehmet Ata AKIL'a, Doç. Dr. Mehmet Zihni BİLİK'e ve Doç. Dr. Hakkı ŞİMŞEK'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, ekip ruhunu içtenlikle hissettiren değerli dostum Dr.Tuncay GÜZEL başta olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma, mezun olmuş uzman arkadaşlarıma, koroner yoğun bakım, koroner anjiyografi ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm personel ve poliklinik çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Özellikle bu zorlu süreçte beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve hayatıma değer katan Dr. Dorşin SANCAR'a ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Bayram ARSLAN

DİYARBAKIR-2019

İÇİNDEKİLER

İTHAF	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	XI
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Aort Kapak Anatomisi.....	8
2.2. Aort Darlığı Epidemiyolojisi.....	10
2.3. Nedenler Ve Patoloji	10
2.3.1. Konjenital Aort Kapak Hastalığı	12
2.3.2. Kalsifik Aort Kapak Hastalığı	12
2.3.3. Romatizmal Aort Darlığı	16
2.4. Patofizyoloji.....	17
2.4.1. Kapak Obstrüksiyonu.....	17
2.4.2. Hipertrofik Miyokardiyal Yeniden Şekillendirme.....	19
2.4.3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon.....	21
2.4.4.Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyon.....	21
2.5. Klinik Başvuru.....	23
2.5.1. Aort Darlığında Semptomlar.....	23
2.5.2. Fizik Muayene	25

2.6. Tanı Testleri.....	26
2.6.1. Elektrokardiyografi (EKG)	26
2.6.2. Akciğer Grafisi.....	27
2.6.3. Ekokardiyografi	27
2.6.4. Egzersiz Stres Testi.....	29
2.6.5. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi	30
2.6.6. Kardiyak Kateterizasyon.....	30
2.6.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	31
2.6.8. Pozitron Emisyon Tomografi.....	32
2.7. Hastalık Seyri	33
2.7.1. Aseptomatik Hastalar.....	33
2.7.2. Semptomatik Hastalar	36
2.8. Ciddi Aort Darlığında Tedavi.....	38
2.8.1. Medikal Tedavi	38
2.8.2. Balon Aort Valvüloplasti	40
2.8.3. Aort Kapak Replasmanı (AVR).....	40
2.9. TAVİ Endikasyonları	48
2.10.TAVİ Komplikasyonları.....	50
2.10.1. Stroke (İnme)	50
2.10.2. İletim Anormallikleri	51
2.10.3.Aort Yetersizliği.....	51
2.10.4. Vasküler Komplikasyonlar	52
2.10.5. Kapak Embolizasyonu	53
2.10.6. Koroner Obstrüksiyon.....	54
2.10.7. Akut Böbrek Hasarı	54
2.10.8. Nadir Görülen Komplikasyonlar.....	54

2.11.1. TAVİ Sonrası İlk 1.Ay İçerisindeki Ölüm.....	55
2.11.2. TAVİ 1.Ay Sonrası Ölüm.....	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM	58
3.1. Hasta Seçimi	58
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme	59
3.3. İstatistiksel Analiz	59
4. BULGULAR	61
4.1. Demografik Bulgular	61
4.2. İşlem Öncesi Ekokardiyografi Bulguları	61
4.3 İşlem Öncesi Hematolojik Ve Biyokimyasal Parametreler	62
4.4. TAVİ Uygulanan Hastaların Mortalite İzlemlerinin Analizi.....	64
4.4.1. TAVİ Sonrası Hastane İçinde Ölen Hastaların Analizi	64
4.4.2. TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçinde Ölen Hastaların Analizi.....	70
4.4.3. TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçinde Ölen Hastaların Analizi	77
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇ.....	90
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	91
8. KAYNAKLAR.....	92

KISALTMALAR

ACC:	American College Of Cardiology
ACE:	Anjiotensin Converting Enzim
AD:	Aort Darlığı
AF:	Atriyal Fibrilasyon
AHA:	American Heart Association
AKA:	Aort Kapak Alanı
Ao:	Aort
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokeri
ATX:	Ototoksin
AUC:	Eğri Altında Kalan Alan
AV:	Atrioventriküler
AVA:	Aort Kapak Alanı
AVR:	Aort Kapak Replasmanı
AY:	Aort Yetersizliği
BNP:	B-tipi Natriüretik Peptit
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CABG:	Koroner Arter Bypass Greftleme
CI:	Confident İnterval
CRP:	C-Reaktif Protein
DM:	Diyabet
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO:	Ekokardiyografi
ENPP2:	Ekotonükleotid Pirofosfataz / Fosfodiesteraz 2
FDA:	Food and Drug Administration
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HCT:	Hematokrit
HF:	Heart Failure

HGB:	Hemoglobin
HOKMP:	Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomyopati
HR:	Hazard Ratio
HT:	Hipertansiyon
IL:	İnterlökin
IVS:	İnterventriküler Septum
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KB:	Kan Basıncı
KBH:	Kronik Böbrek Hasarı
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KY:	Kalp Yetmezliği
LAD:	Sol Atriyum Çapı
LBBB:	Sol Dal Bloğu
LDL:	Low Density Lipoprotein
LHR⁺:	Test Olabilirlik Oranı
Lp (a):	Lipoprotein (a)
Lp-PLA2:	Lipoproteinle İlişkili Fosfolipaz A2
LRP:	Lipoprotein Receptor–Related Protein Complex
LV:	Sol Ventrikül
LVDD:	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
LVEF:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVET:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı
LVH:	Sol Ventrikül Hipertrofisi
LVOT:	Sol Ventrikül Çıkış Yolu
LYM:	Lenfosit
LysoPA:	Lizofosfatidik Asid
LysoPC:	Lizofosfatidilkolin
MAX:	Maximum
MI:	Miyokart İnfarktüsü

MPV:	Mean Platelet Volum
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MY:	Mitral Yetersizliği
NEU:	Nötrofil
NOS:	Nitrik Oksit Sentaz
NYHA:	New York Heart Association
OPG:	Osteoprotegerin
OR:	Odds Ratio
PABs:	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
PCI:	Perkütan Koroner Girişim
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
RANKL:	Receptor Activator Of Nuclear Factor-Kb Ligand
RBBB:	Sağ Dal Bloğu
RBC:	Red Blood Cell
ROC:	Receiver Operating Characteristic
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
SAVR:	Surgical Aortic Valve Replacement
SNP:	Single Nücleotid Polimorfizm
STS:	Society of Thoracic Surgeons
TA:	Transapikal
TAG:	Transaortik Gradyent
TAVİ:	Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu
TEE:	Transözefageal Ekokardiyografi
TF:	Transfemoral
TGF-B:	Transforming Growth Faktör Beta
TIA:	Geçici İskemik Atak
VICs:	Valve İnterstitial Cells
ViV:	Valv İn Valv
WBC:	White Blood Cell

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Klinik Risk Faktörleri İle Kalsifik Aort Kapak Hastalıklarının Gözlemsel Ve Epidemiyolojik Çalışmalardaki İlişki Gücü	13
Tablo 2: Aort Darlığı Evrelemesi.....	19
Tablo 3: Cerrahi Riski Artmış Hastalarda Cerrahi Ve TAVİ Arasında Karar Belirlemede Kalp Ekibinin Göz Önünde Bulundurması Gereken Durumlar.....	49
Tablo 4: TAVİ Uygulanan Hastaların Demografik Verileri	62
Tablo 5: TAVİ Uygulanan Hastaların Ekokardiyografi Verileri	63
Tablo 6: TAVİ Uygulanan Hastaların Hematolojik Ve Biyokimyasal Verileri.....	63
Tablo 7: Hastane İçinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	65
Tablo 8: Hastane İçinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	66
Tablo 9: Hastane İçinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	67
Tablo 10: Hastane İçinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	68
Tablo 11: Hastane İçinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Serum Albümin Ve Albümin/Kreatinin Oranlarının Roc Analizi Verileri	69
Tablo 12: TAVİ Sonrası Hastane İçi Mortalitenin Bağımsız Prediktörleri	70
Tablo 13: Serum Albümin Ve Serum Albümin/Kreatinin Oranının Cut Off Değerine Göre Mortalite Analizi	70
Tablo 14: TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	71

Tablo 15: TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması	72
Tablo 16: TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	73
Tablo 17: TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	74
Tablo 18: TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Albümin Ve Albümin/Kreatinin Oranlarının Roc Analizinin Verileri	75
Tablo 19: TAVİ Sonrası 1 Aylık Mortalitenin Bağımsız Prediktörleri	76
Tablo 20: Serum Albümin Ve Serum Albümin/Kreatinin Oranının Cut Off Değerine Göre Mortalite Analizi	76
Tablo 21: TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	77
Tablo 22: : TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması	78
Tablo 23: TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	79
Tablo 24: TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	80
Tablo 25: TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Albümin Ve Albümin/Kreatinin Oranlarının Roc Analizinin Verileri	81
Tablo 26: TAVİ Sonrası 1 Yıllık Mortalitenin Bağımsız Prediktörleri	82
Tablo 27: Serum Albümin Ve Serum Albümin/Kreatinin Oranının Cut Off Değerine Göre Mortalite Analizi	82

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Aort Kökü Kompleksi	8
Şekil 2: Aort Kapağın Diğer Kardiyak Yapılarla İlişkisi	9
Şekil 3: Aort Kapak Darlığının Majör Tipleri	11
Şekil 4: Kalsifik Aort Darlığının Hastalık Mekanizmaları Ve Zaman Süreci	14
Şekil 5: Kalsifik Aort Darlığı Patogenezi	15
Şekil 6: Aort Darlığı Patofizyolojisi	18
Şekil 7: Aort Kapak Alanının Hesaplanmasında Süreklilik Denklemi	18
Şekil 8: Aort Darlığı Nedeniyle Kalpteki Aşırı Basınç Yüküne Karşılık, LV'nin Uyumsuz Yeniden Şekillenmesi Ve Disfonksiyonu	20
Şekil 9: Bir Aort Darlığı Jetinin Doppler Ekokardiyografi Kaydı	28
Şekil 10: Ciddi Aort Darlığı Olan Hastanın Kateterizasyon Kayıtları	32
Şekil 11: Kalsifik Aort Kapak Hastalığı Olan Hastanın PET-CT Görüntüsü	33
Şekil 12: Aort Darlığında Sağkalım Grafiği	35
Şekil 13: ESC2017 Kalp Kapak Hastalıkları Klavuzu Ciddi Aort Darlığı Yönetimi	42
Şekil 14: Balon Expandable Ve Self Expandable Kapak	44
Şekil 15: Partner Çalışmasının Tavi Sonuçları	45
Şekil 16: Biyoprotez Aort Kapak Çeşitleri	47
Şekil 17: Serum Albümin Ve Albümin/Kreatinin Oranının Tavi Sonrası Hastane İçi Mortaliteyi Saptamaktaki Güçleri, Duyarlılığı Ve Özgüllüklerinin Roc Analizi İle Grafiği	69

Şekil 18: Serum Albümin Ve Albümin/Kreatinin Oranının Tavi Sonrası İlk 1 Ay İçerisindeki Mortaliteyi Saptamaktaki Güçleri, Duyarlılıkları Ve Özgüllüklerinin Roc Analizi İle Grafiği 75

Şekil 19: Serum Albümin Ve Albümin/Kreatinin Oranının Tavi Sonrası İlk 1 Yıl İçerisindeki Mortaliteyi Saptamaktaki Güçleri, Duyarlılıkları Ve Özgüllüklerinin Roc Analizi İle Grafiği 81

Şekil 20: Serum Albümin Cut Off Değerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği 83

Şekil 21: Serum Albümin/Kreatinin Oranı Cut Off Değerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği 83

ÖZET

Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Uygulanmış Hastalarda, İşlem Öncesi Hematolojik Ve Biyokimyasal Parametrelerin 1 Yıllık, 1 Aylık Ve Hastane İçi Total Mortalite Üzerindeki Etkisi

Amaç: Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ), cerrahi riski yüksek olan hastalarda cerrahiye alternatif bir tedavi yöntemidir. Cerrahi risk, klasik cerrahi risk skorlama sistemleri ile belirlenmektedir. Bu çalışmadaki amacımız TAVİ işlemi uygulanmadan önce hastalardan alınan kanlardan, tüm merkezlerde pratik bir şekilde ölçülebilen hematolojik, biyokimyasal ve serum albümin/kreatinin oranı gibi parametreleri çalışarak, bu parametrelerin işlemden sonraki hastane içi, 1 aylık ve 1 yıllık sağkalım üzerine olan öngördürücülüğü araştırmak. Ayrıca mortalite üzerine etkili olabilecek bağımsız risk faktörlerini belirleyip, bu denli cerrahi riski yüksek olan kırılgan, yaşlı hasta grubunda TAVİ sonrası mortaliteyi azaltabilecek prediktör biyobelirteçler ile risk skorlama sistemlerinin gelişiminde katkıda bulunabilmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 01.04.2013-31.12.2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde gerçekleştirilen, semptomatik ciddi aort darlığı (AD) olan ve cerrahi riski yüksek kabul edilen toplam 135 hasta alındı. Tüm hastalara transfemoral yoldan işlem uygulandı. Ciddi AD'nin ekokardiyografi ölçütleri kılavuzlara dayanarak belirlendi. Hastalar iki kardiyolog, iki kalp damar cerrahı ve bir anestezi uzmanından oluşan kalp takımı tarafından değerlendirilip karar verildi. 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 SAVR için cerrahi kontrendikasyon bulunması yer almıştır. TAVİ uygulanan hastaların işlem öncesi klinik, laboratuvar ve ekokardiyografi verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 135 hastanın (ortalama yaş $79,1 \pm 6,99$ hastaların %58,5'i kadın) 16'sı hastane içinde, 15 hasta ilk 1 aylık süre içerisinde ve ilk 1 yıllık süre içerisinde 37 hasta öldü. Serum albümin/kreatinin oranı düşüklüğü hastane içi, 1 aylık ve 1 yıllık tüm nedenlere bağlı total mortalitenin bağımsız

öngördürücüsü olduğu görüldü. Aynı şekilde albümin düşüklüğü, hastane içi ve 1 yıllık tüm nedenlere bağlı total mortalitenin bağımsız prediktörü olarak izlendi. Çalışmamızda TAVİ sonrası univariante analizlere göre hastane içi mortalitede, üre yüksekliği (p:0,01), serum albümin düşüklüğü (p:0,001), serum albümin/kreatinin oranı düşüklüğü (p<0,001), hematokrit düşüklüğü (p:0,05) ve nötrofil yüksekliği (p:0,05)'nin etkili olduğu görüldü. TAVİ sonrası 1 aylık mortalitede de serum albümin düşüklüğü (p:0,01), serum albümin/kreatinin oranı düşüklüğü (p:0,005) ve RBC düşüklüğünün (p:0,04) etkili olduğu izlendi. 1 yıllık mortalitede ise hemoglobin düşüklüğü (p<0,001), hematokrit düşüklüğü (p<0,001), üre yüksekliği (p<0,001), serum albümin düşüklüğü (p<0,001), serum albümin/kreatinin oranı düşüklüğü (p<0,001), kreatinin yüksekliği (p:0,03), lenfosit düşüklüğü (p:0,01), RBC düşüklüğü (p:0,03) ve STS skor yüksekliğinin etkili olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda TAVİ sonrası erken ve geç dönem mortalitenin bağımsız değişkenleri, serum albümin düşüklüğü ve düşük serum albümin/kreatinin oranıdır. TAVİ yapılacak hastalarda düşük serum albümini ve düşük serum albümin/kreatinin oranı erken ve geç dönem mortalitenin bağımsız prediktörü olması bu hasta grubunda malnutrisyonun, kırılganlığın ve kronik böbrek hasarının dikkat edilmesi gereken parametreler olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aort darlığı, transkateter aort kapak implantasyonu, serum albümin/kreatinin oranı, mortalite

ABSTRACT

The Effect of Preprocedural Hematological and Biochemical Parameters on In-Hospital, 1-Month and 1-Year Total Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation

Objective: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an alternative treatment modality to surgery in patients with high surgical risk. Surgical risk is determined by means of classic surgical risk scoring systems. The present study aims to assess parameters practically measured in blood samples collected from patients prior to TAVI procedure at all centers such as hematological and biochemical parameters and serum albumin/creatinine ratio, and investigate the predictive value of these parameters for postprocedural in-hospital, 1-month and 1-year survival. Furthermore, this study also aims to determine standalone risk factors likely to affect mortality, thereby contribute to improvement of risk scoring systems with predictive biomarkers that may decrease post-TAVI mortality in fragile and elderly patients at high surgical risk.

Materials and Method: The present study included a total of 135 patients with symptomatic severe aortic stenosis (AS) considered to have high surgical risk and underwent TAVI at Dicle University Faculty of Medicine, Cardiology Clinic during 01.04.2013-31.12.2018. Transfemoral access was utilized for all patients. Echocardiographic measures of severe AS were determined based on relevant guidelines. Patients were evaluated for surgery by a cardiac team consisting of two cardiologists, two cardiovascular surgeons and an anesthetist. Key inclusion criteria included symptom presence, aortic valve area $<1 \text{ cm}^2$, mean aortic valve gradient $>40 \text{ mmHg}$, STS (Society of Thoracic Surgeons) score ≥ 8 and EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) II ≥ 8 , functional capacity $\geq \text{II}$ or contraindication for surgical aortic valve replacement (SAVR). Preprocedural clinical, laboratory and echocardiography data of patients undergoing TAVI were assessed retrospectively.

Results: Of the 135 patients (mean age: 79.1 ± 6.99 years, 58.5% females) included in the study, in-hospital death occurred in 16 patients while 15 patients died within the first 1 month and 37 patients died within 1 year from the procedure. Low serum albumin/creatinine ratio was found to be a standalone predictor of total all-cause mortality including in-hospital death and mortality at 1 month and 1 year. Similarly, low albumin level was a standalone predictor of total all-cause mortality for in-hospital death and 1-year mortality. Based on post-TAVI univariate analyses of the present study, elevated urea ($p:0.01$), low albumin ($p:0.001$), low serum albumin/creatinine ratio ($p<0.001$), low hematocrit ($p:0.05$) and increased neutrophils ($p:0.05$) were found to affect in-hospital mortality. Low serum albumin ($p:0.01$), low serum albumin/creatinine ratio ($p:0.005$) and decreased RBCs ($p:0.04$) were associated with mortality at 1 month from the TAVI procedure. Mortality within 1 year from TAVI was associated with low hemoglobin ($p<0.001$), low hematocrit ($p<0.001$), elevated urea ($p<0.001$), low serum albumin ($p<0.001$), low serum albumin/creatinine ratio ($p<0.001$), elevated creatinine ($p:0.03$), decreased lymphocytes ($p:0.01$), decreased RBCs ($p:0.03$) and high STS scores.

Conclusion: In the present study, low serum albumin levels and low serum albumin/creatinine ratio were found to be independent variables of early and late mortality following TAVI. The finding that low serum albumin levels and low serum albumin/creatinine ratio in patients planned to undergo TAVI are standalone predictors of early and late mortality shows that malnutrition, fragility and chronic renal damage are parameters to take into consideration in this patient group.

Keywords: Aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, serum albumin/creatinine ratio, mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aort Darlığı (AD), aort kapağın doğumsal veya kazanılmış morfolojik anormalliklerden dolayı sol ventrikül çıkış yolunun (LVOT) obstrüksiyonu ile sonuçlanan kapak fonksiyon bozukluğudur. LVOT darlığı nedeniyle kalp debisinde düşme, efor kapasitesinde azalma, senkop, anjina, kalp yetmezliği ve en önemlisi ölümle sonuçlanabilmektedir. Uzun asemptomatik hastalık döneminin ardından semptomların gelişmesi ile sürvinin belirgin derecede azaldığı progresif bir hastalıktır. Ekokardiyografi ile yapılan son nüfus temelli çalışmalarda, 65 yaş ve üstü kişilerde % 1-2, 75 yaş ve üstü kişilerde ise % 12 oranında kalsifik aort darlığı (AD) saptanmıştır. 75 yaşından büyük bireyler arasında % 3-4 (%95 güven aralığı [CI] % 1,1-% 5,7) oranında şiddetli aort darlığı mevcuttur.^[1]

AD'li hastalarda medikal tedavinin, hastalığın ilerlemesini etkilemediği gösterilmiştir.^[2-4] Dahası, hem gözlemsel çalışmalar hem de randomize kontrollü çalışmalar, şiddetli semptomatik AD'li hastalarda aort kapak replasmanının (AVR) medikal tedaviden daha üstün olduğunu ikna edici bir şekilde göstermektedir.^[5, 6]

Semptomatik ileri AD hastalarında semptomları ve mortaliteyi azaltan etkin tedavi yöntemleri cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) ve cerrahiye alternatif yöntem olan transkateter aort kapak implatasyonu (TAVİ)'dir. TAVİ, ileri AD hastalarında perkütan yoldan transkateter aortik biyoprotez kapak implante etme işlemidir.

Uzun yıllardan beri, aort darlığı cerrahi yöntemle tedavi edilmesine rağmen, özellikle komorbiditesi yüksek, ileri yaşlı hastalarda cerrahi girişim halen oldukça

risklidir. 1 yıldan daha uzun süre yaşam beklentisi olup cerrahi yöntemle aort kapak değişimi için yüksek riskli olan ya da cerrahi mortalite skorum sistemlerinde yer almayan kırılabilirlik, porselen aort ve göğüs ışınlaması sekeli gibi risk faktörleri mevcut olan semptomatik ciddi aort darlığı hastalarına TAVİ uygulanmaktadır. TAVİ daha az invaziv, daha az riskli ve işlem sonrası rahatlığı bakımından cerrahiye önemli bir alternatif yöntem olmuştur.

Transkateter aort kapak çalışmaları 1990'lı yılların başında hayvan çalışmaları ile başlamış ve insan üzerindeki ilk uygulama 2002'de Cribier ve arkadaşları tarafından başarıyla gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde ise TAVİ işlemleri ilk olarak 2009 yılında başlamış, başarılı olarak uygulanmaya ve geliştirilmeye çalışılmaktadır.

SAVR endikasyonu konulan hastaların cerrahi riskleri, çeşitli skorum sistemleri ile hesaplanmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda, operasyon riskini belirleyen ve dünyaca kabul görmüş 3 tane skorum sistemi mevcuttur. Bunlar; EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), Lojistik EuroSCORE (Log. EuroSCORE) ve STS (Society of Thoracic Surgery)'dir. EuroSCORE 2013'de Haensig M. ve ark.^[7] tarafından EuroSCORE-II olarak modifiye edilmiştir. EuroSCORE-II kardiyak cerrahi olacak hastaların prognozunu belirlemek için Avrupa'da geliştirilmiş bir skorum sistemidir. STS skorum sistemi ilk kez 1994'de oluşturulmuş olup toraks cerrahisi olacak hastaların hastane içi ve 30 günlük mortalite riskini hesaplayan bir Amerikan skorum sistemidir. Bu skorum 2008'de O'Brien S.M. ve ark.^[8] tarafından yeniden düzenlenmiştir. Bu üç skorum sistemi de özellikle hastane içi ve 30 günlük mortaliteyi belirlemek için oluşturulmuştur. Bazı çalışmalarda bu skorum sistemlerinin uzun dönem risk tahmini üzerinde etkin olup

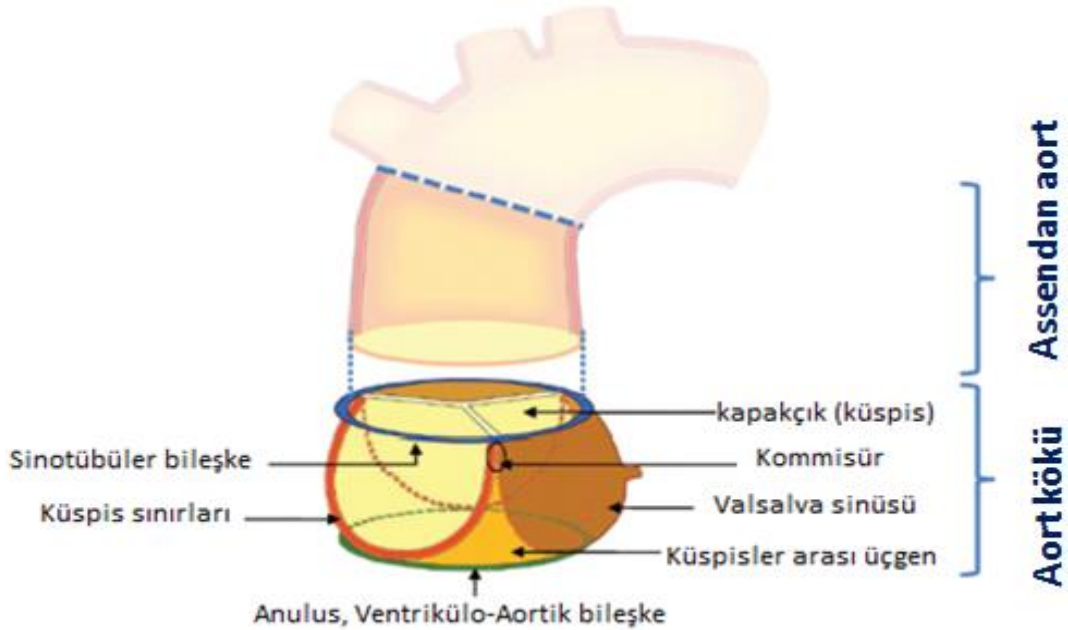
olmadığı da araştırılmıştır. Hemmann K. ve ark.'nın yaptığı çalışmada 2 yıllık takipte STS' nin uzun dönem risk tahmininde Log. EuroSCORE ve EuroSCORE-II den daha iyi olduğu görülmüş.^[9] Log. EuroSCORE-I 30-günlük mortaliteyi belirgin ve olması gereken değerden daha fazla öngörmesine rağmen ve bu bakımdan daha iyi sonuç veren EuroSCORE-II ile yerdeğiştirmesi gerekse de, birçok TAVİ çalışması/kayıt sisteminde kullanılmış olduğu ve girişim modaliteleri arasındaki kararlara yönelik hasta gruplarını belirlemede ve 1-yıllık mortaliteyi öngörmeye yararlı olabileceği için kılavuzlarda karşılaştırma amaçlı olarak EuroSCORE-I halen sunulmaktadır. TAVİ uygulanmış hastalarda klasik risk faktörlerinin yanında mortalitede etkili olabilecek prediktörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar da mevcuttur.^[10]

Bu tezde amacımız her hastanede bulunan, kolaylıkla hesaplanabilenen rutin hematolojik, biyokimyasal ve serum albümin/kreatinin oranı gibi parametrelerin mortalite ile ilişkisini araştırmaktır. 2013 yılı ile 2018 Aralık ayı arasında, kliniğimizde TAVİ uyguladığımız ve takiplerini yaptığımız 135 hastamızın işlem öncesi hematolojik, biyokimyasal ve serum albümin/kreatinin parametrelerinin TAVİ sonrası 1 yıllık, 1 aylık ve hastane içi total mortalite üzerindeki etkisini univariante, regresyon, kaplan-meier analizleri ile değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aort Kapak Anatomisi

Aort kapağı; valsalva sinüsleri ile aort kapak yaprakçıkları arasındaki üçgen fibröz yapı ve semilunar kapakçıklardan (küspis) oluşan aort kökü kompleksinin bir parçasıdır ^[11-13]. Aort semilunar kapakçıkların bazal segmentleri, aort kökü ile sol ventrikül çıkış yolunu (LVOT) birbirinden ayırırken, sinotübüler bileşke ise aort kökünü, çıkan (assendan) aortadan ayırır (**Şekil-1**). Aort kökünün ön kenarı boyunca subpulmoner infundibulum ve arka kenarı boyunca da mitral kapak orifisi ile interventriküler (IVS) septum bulunur. Genel olarak, aort kökünün alt kısmının yaklaşık üçte ikisi septuma bağlanırken, geri kalan kısmı ise aorto-mitral perde olarak bilinen fibröz doku ile mitral kapağa bağlanır (**Şekil-2**).



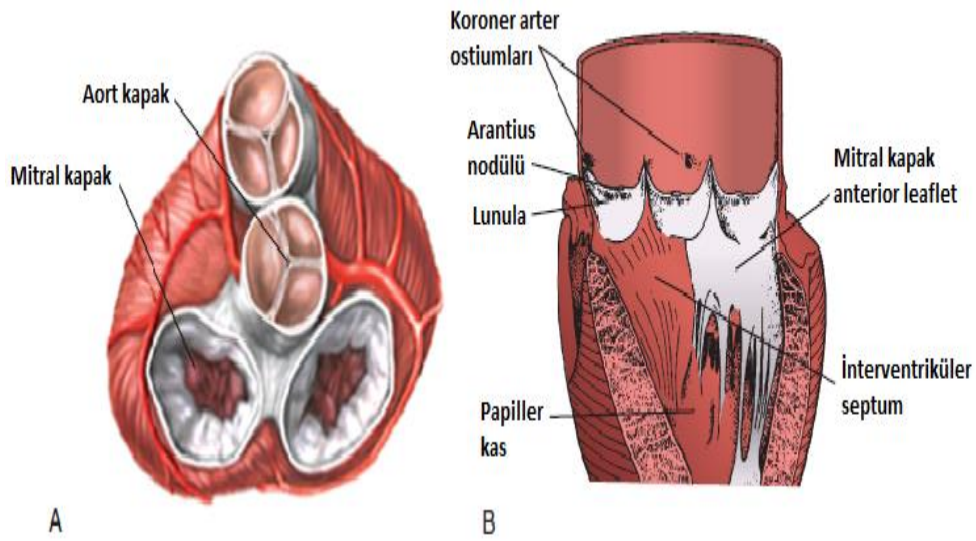
Şekil 1: Aort Kökü Kompleksi

“Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133” dan modifiye edilmiştir.

Aort kapağı, aort kökü uzunluğu boyunca seyreden ve en üst seviyede sinotübüler bileşke ile en bazalde ventriküloarterial noktada sonlanan, yarım (semilunar) şeklinde bulunan üç kapakçıktan (leaflet ya da küspis), kommisürler ve anulustan oluşur. Semilunar yapıdaki her üç kapakçık avasküler yapıda olup

atrioventriküler kapakların aksine tensör aparata sahip değildirler (korda tendinea ya da papiller adele gibi). Semilunar kapakçıkların uçları birbirlerine kalın kollajen yapı olan kommisürlerle birleşir. Kommisürler, sinotübüler bileşke ile aynı seviyededir. Kommisürler kapakçıkların diyastol ve sistolde maruz kaldığı basıncı, aortik duvara penetre olarak absorbe ederler. Anulus ise kapakçıkların aort köküne tutunmasını sağlayan, maruz kaldıkları mekanik kuvveti dağıtan, aortik orifisi çevreleyen sert fibröz yapıdır. Genel olarak aort kapağı normal anulus çapı, çıkan aortanın sinotübüler bileşkedeki çapına eşittir ^[14]. Konjenital aort kapak hastalığı olan veya biküspit aort kapağı olan erişkinlerde anulusun çapı genellikle artmıştır.

Kapakçıklar cep benzeri fleplerdir ve her kapakçığın ön kenarı serbest durumdadır. Kapakçıkların serbest kenarı ile kapanma kenarı kommisürlerden kıvrım olarak kapağın merkezinde birleşir ve tam tepe noktasında fibröz tepecik olan arantius nodülü denilen yapıyı oluştururlar. Nodülün her iki yanında, kapanma kenarı ile serbest kenarı arasında hilal görünümünde olan lunula denilen bir alan oluşur. Lunula, kapakçıkların kapanması esnasında birbirine temas ettiği yerlerdir (**Şekil 2B**)



Şekil 2: Aort Kapağın Diğer Kardiyak Yapılarla İlişkisi

Bu şekil “Three-Dimensional Anatomy of the Aortic and Mitral Valves” dan modifiye edilmiştir.

Her kapakçığın arkasında aort duvarı dışa doğru bombeleşerek valsalva sinüslerini oluşturur. Aortun dışa doğru bombeleşmesi sayesinde koroner arterlerin ostiumları, sistolde kapakçıklar tarafından kapanması engellenmekte aynı zamanda diastolde koroner arterlerin beslenmesi için kan depolanmaktadır.

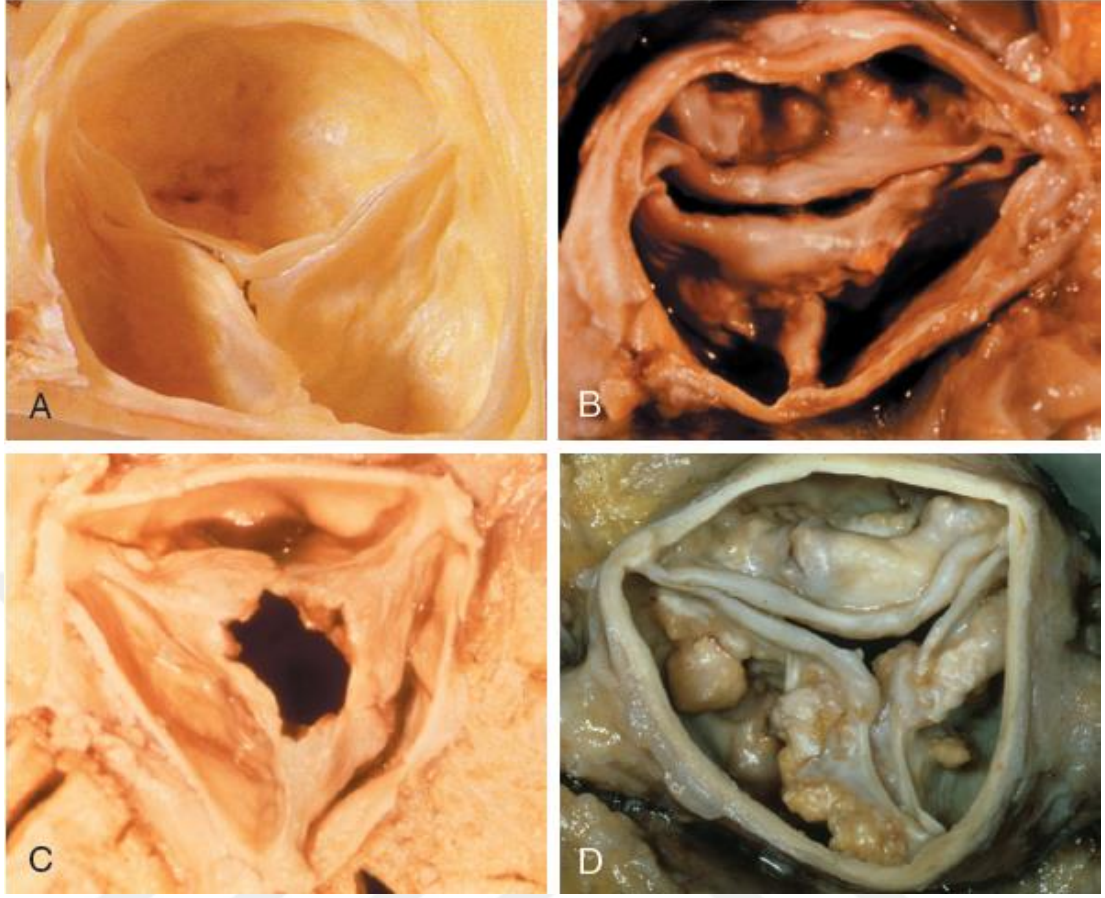
Kapakçıklar koroner arterle olan ilişkisi ile tanımlanır. Komşu bulundukları sinüsten çıkan koroner artere göre sağ koroner küspis, sol koroner küspis ve herhangi bir koroner arterle ilişkisi olmayan, interatriyal septumla bitişik olan ise non koroner küspis olarak isimlendirilir. Aort kökünün, aort kapak anatomisinin ve koroner arter lokalizasyonlarının iyi bilinmesi, aort kapak cerrahisinde ve TAVİ işlemi esnasında kapağın uygun yerleştirilmesi açısından hayati önem kazanmaktadır.

2.2. Aort Darlığı Epidemiyolojisi

Ekokardiyografi ile yapılan son nüfus temelli çalışmalarda, 65 yaş ve üstü kişilerde % 1-2, 75 yaş ve üstü kişilerde ise % 12 oranında kalsifik aort darlığı (AD) saptanmıştır^[5-6]. 75 yaşından büyük bireyler arasında % 3-4 (%95 güven aralığı [CI] % 1,1-% 5,7) oranında şiddetli aort darlığı mevcuttur ^[1]. Darlık olmadan aort kapağının düzensiz kalınlaşması ve kalsifikasyonu olarak tanımlanan aort kapak sklerozu prevalansı yaşla birlikte artar ve ortalama yaşı 54 olan toplumlarda %9 oranında izlenirken, ortalama yaşı 81 olan toplumlarda ise %42 oranında görülmektedir ^[1, 15, 16]. Aort sklerozunun aort darlığına yıllık ilerleme oranı % 1,8 ile %1,9 arasındadır ^[16]. Gelişmiş ülkelerde nüfusun yaşlanması ile birlikte, önümüzdeki 10 yılda aort darlığı gelişecek olan bireylerin sayısının iki katından üç katına çıkması beklenmektedir ^[2].

2.3. Nedenler Ve Patoloji

Valvüler aort darlığının 3 ana nedeni vardır; kalsifiye olmuş konjenital biküspit aort kapak, normal trileaflet kalsifiye olmuş aort kapak ve romatizmal aort kapak (**Şekil-3**). Amerika Birleşik Devletlerinde aort kapak replasmanı (AVR) yapılmış olan 933 hastalık bir seride, 70 yaşın altındaki hastaların üçte ikisi ve 70 yaşın üzerindeki hastaların % 40 ı olmak üzere toplamda %50 nin üzerinde biküspit aort kapak saptanmış ^[17].



Şekil 3: Aort Kapak Darlığının Majör Tipleri

A, Normal Aort Kapak. B, Konjenital Biküspit Aort Darlığı. Saat 6 hizasında yalancı raphe mevcut. C, Romatizmal Aort Darlığı. Komissürler merkezi orifis etrafında birleşmiştir. D, Kalsifik Dejeneratif Aort Darlığı. (A, Manabe H, Yutani C, editors. Atlas of Valvular Heart Disease. Singapore: Churchill Livingstone; 1998, pp 6, 131'den; B-D, courtesy Dr. William C. Roberts, Baylor University Medical Center, Dallas'tan alınmıştır.)

Ek olarak, aort darlığı bebeklik veya çocukluk döneminde başvuran konjenital aort kapak darlığı nedeniyle de olabilir. Aorta ve aortik kapağın ciddi aterosklerozundan kaynaklanan aort stenozu nadir görülür. Aort darlığının bu tipi daha çok homozigot tip 2 hiperlipoproteinemili çocuklarda ve ciddi hiperkolesterolemisi olan hastalarda görülür. Kapağın romatizmal tutulumu, aort darlığının nadir görülen bir sebebidir. Romatizmal tutulum, kapak yaprakçıklarının nodüler şekilde kalınlaşması ve proksimal aortanın tutulumu ile sonuçlanır. Okronozis gelişen alkaptonüri hastalığı da aort darlığının bir diğer nadir nedenidir. Valvüler aort darlığı sol ventrikül çıkış yolu darlığının en sık sebebi olmakla birlikte subvalvüler, supralvalvüler ve hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati (HOKMP) nedeni de olabilir.

2.3.1. Konjenital Aort Kapak Hastalığı

Konjenital aort kapak malformasyonları uniküspit, biküspit veya triküspit, olabilir ya da anomali kubbe şeklinde bir diyafram olarak ortaya çıkabilir. Uniküspit aort kapaklar bebeklerde ciddi kapak obstrüksiyonuna neden olurken aynı zamanda 1 yaş altındaki çocuklarda görülen ölümcül aort darlığının en sık görülen tipidir. Biküspit kapak hastalığı anatomisini taklit ederek genç erişkinlerde de görülebilir. Konjenital biküspit kapaklar çocukluk döneminde aort orifisinin ağır daralmasından nadiren sorumludur, fakat genç erişkinlik döneminde aort kapak cerrahisi gerektirecek kadar ciddi aort yetersizliği (AY) gelişebilir. Ancak etkilenen çoğu hasta hayatın ilerleyen evrelerine kadar aşırı kalsifikasyon kapakta darlığa sebep olana dek normal kapak fonksiyonuna sahiptir.

2.3.2. Kalsifik Aort Kapak Hastalığı

Yetişkinlerde aort darlığının en sık sebebi, konjenital biküspit ya da normal triküspit kapağın ileri yaş ile ilişkili aşırı kalsifikasyonudur (eskiden dejeneratif veya senil olarak adlandırılırdı). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve ekokardiyografi ile tanımlanan aort kapak sklerozu, kalsifik kapak hastalığının başlangıç dönemini temsil eder ve kapak darlığı ile kardiyovasküler hastalık yokluğunda bile artmış miyokard infarktüsü ve total kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir^[16, 18]. Kardiyovasküler risk faktörleri ile kalsifik aort kapak hastalığı arasında epidemiyolojik ilişkiler saptanmış olup bu risk faktörlerinin önlenmesi veya tedavi edilmesi, aort darlığının gelişme riskini azaltılacağı öne sürülmektedir. (**Tablo-1**)

Kalsifik aort darlığına yıllar boyu kapak üzerindeki mekanik stresin ya da başka bir deyişle kapaktaki aşınma ve yıpranmanın sebep olduğu düşünülürken, günümüzde dejeneratif sürecin başlangıcının ve ilerleyişinin altında aktif biyolojik bir sürecin olduğu aşıkardır (**Şekil 4**)^[3].

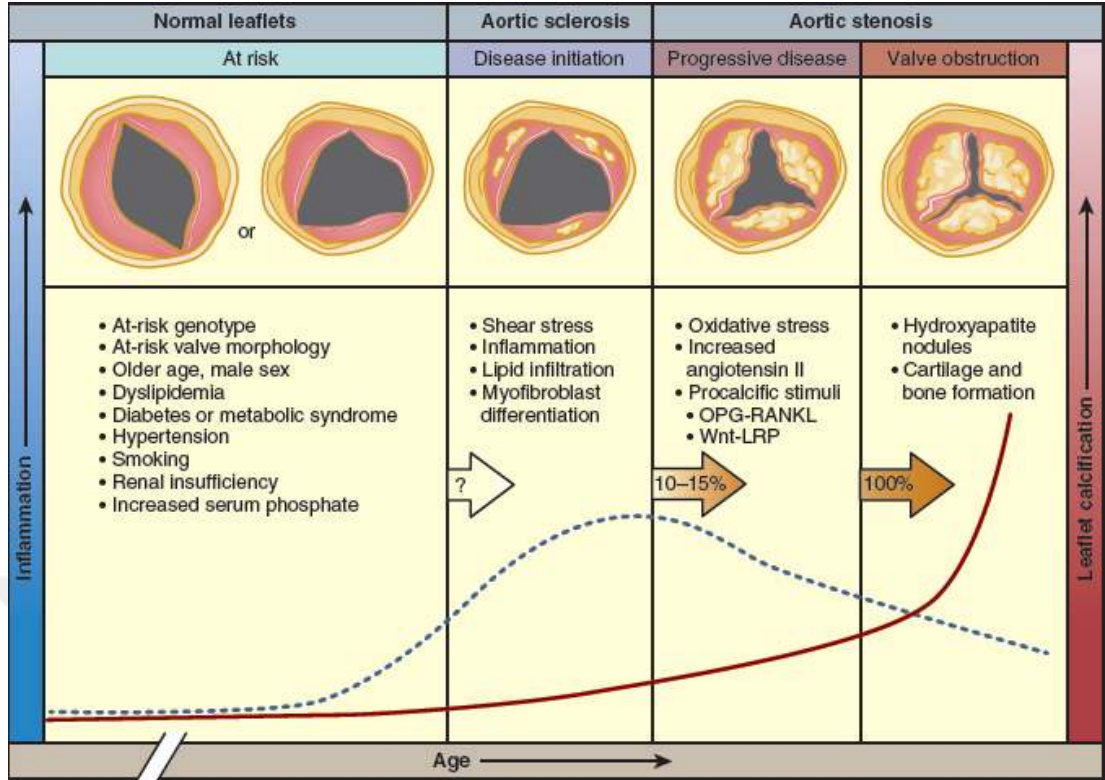
Kalsifik aort kapak hastalığının başlangıç ve ilerleme evrelerini yönlendiren biyolojideki yollar, aortik sklerozdan ciddi aort darlığına olan dönüşüm sürecini

önleme, yavaşlatma veya tersine dönuştürmeyi amaçlayan tıbbi tedaviler açısından hedef noktası olabilir.

Tablo 1: Klinik Risk Faktörleri İle Kalsifik Aort Kapak Hastalıklarının Gözlemsel Ve Epidemiyolojik Çalışmalardaki İlişki Gücü

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

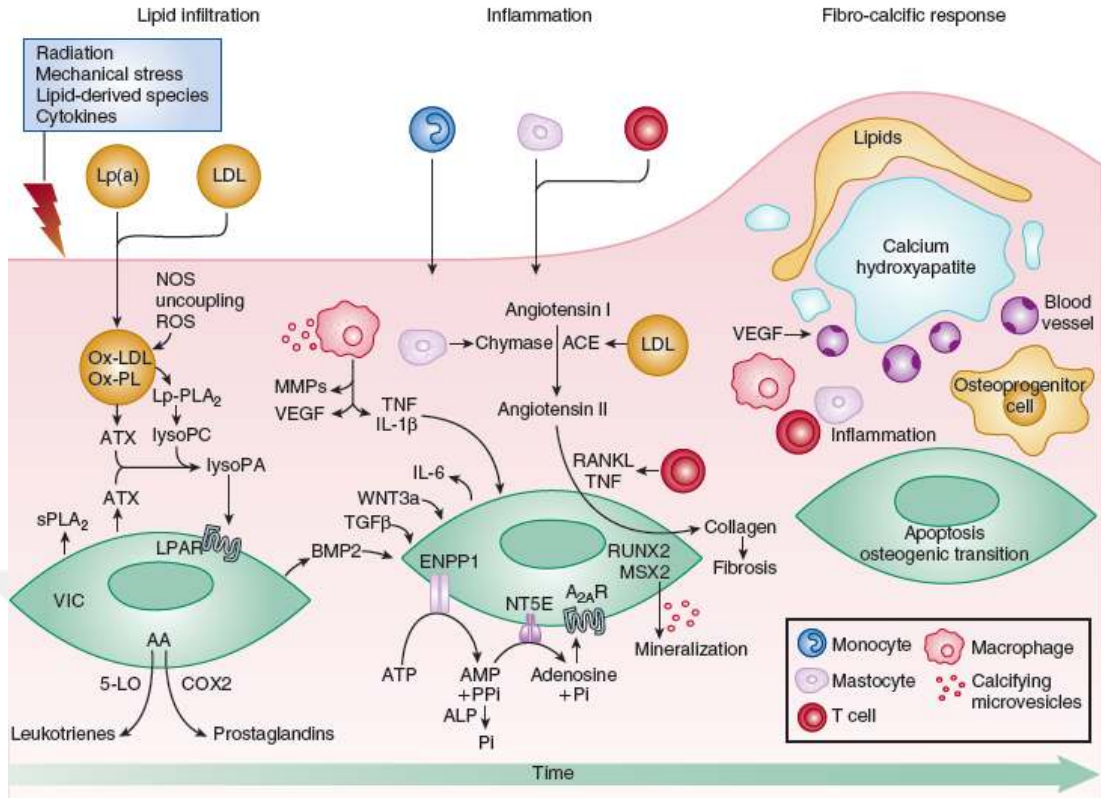
+, zayıf pozitif ilişki; ++, orta pozitif ilişki; +++, güçlü pozitif ilişki; -, zayıf negatif ilişki; +, 0 ilişki yok; N/A, yeterli veri yok. (From Owens DS, O'Brien KD: Clinical and genetic risk factors for calcific valve disease. In Otto CM, Bonow RO, editors. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2013, pp 53-62 den modifiye edilmiştir.)



Şekil 4: Kalsifik Aort Darlığının Hastalık Mekanizmaları Ve Zaman Süreci

Hastalık evresi, kapak anatomisi, klinik risk faktörleri, hastalık mekanizmaları ile hastanın yaşı arasındaki ilişki. Enflamasyon ile endotelial bozulma (kesikli çizgi) ve lipid 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)

Normal kapak yaprakçıkları; fibrosa (aorta bakan), ventriküler (ventriküle bakan) ve spongioza (fibrosa ve ventriküler arasında) katmanlarından oluşur. Kapak interstisyel hücreler (valve interstitial cells [VICs]) en baskın hücre tipidir; endotel ve düz kas hücrelerini içermektedir. Esnek olan aortik kapak, moleküler olayların etkileşimi sayesinde ağır bir şekilde fibrozis ve kalsifikasyonla karakterize olan sert, hareketsiz bir kapak haline dönüşebilir. Bu süreç sitokinlerin salınmasını sağlayan ve inflamatuvar hücreleri aktive eden lipid infiltrasyonu ve oksidatif stresle başlatılır (Şekil 5)^[2]. VICs' ler osteogenik yeniden programlanmaya tabi tutularak, hücre dışı matrixin mineralleşmesini ve kapağın fibrokalsifik yeniden şekillenmesini (remodelling) hızlandırır.



Şekil 5: Kalsifik Aort Darlığı Patogenezi

Endotel hasarı ile lipidlerin, özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve lipoprotein (a) [Lp (a)]'nın fibroza içine sızmasına izin verilir ve enflamatuvar hücrelerin aort kapak içine alımını tetiklenir. Endotel hasarı; lipid türevleri, sitokinler, mekanik stres ve radyasyon hasarı gibi çeşitli faktörlerle tetiklenebilir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, lipidlerin oksidasyonunu artıran ve sitokinlerin salgılanmasını daha da yoğunlaştıran nitrik oksit sentazının (NOS) ayrılması ile düzenlenir. Aort kapağına lipoproteinler (LDL, Lp [a]) aracılığıyla taşınan, lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA₂), ektonükleotid pirofosfataz / fosfodiesteraz 2 (ENPP2), ayrıca ototoksin (ATX) olarak bilinen enzimler lipofosfolipit türevlerini sentezler. Valf interstisyel hücreler (VIC) tarafından salgılanan ATX, lizofosfatidilkolin'i (lysoPC) lizofosfatidik aside (lysoPA) dönüştürür. LysoPA, RANKL (TNFSF11 olarak da bilinir) ve WNT3a dâhil olmak üzere birçok faktör VIC'in osteojenik geçişini teşvik eder. Sitozolik PLA2 tarafından üretilen Araşidonik asit (AA), prostaglandin G / H sentaz 2 aracılığıyla (PTGS2; aynı zamanda siklooksijenaz 2 [COX2]) ve 5-lipoksijenaz (5-LO) yolu olarak da bilinen prostaglandinler ve lökotrienler gibi eikosanoidlerin üretimini teşvik ederek devamında eikosanoidler inflamasyon ve mineralleşmeyi başlatıyor. Chymase ve anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE), VIC yardımı ile kollajen sentezini ve salgılanmasını artıran anjiyotensin II üretimini sağlıyor. Matris metalloproteinazlarının (MMP'ler) artmış üretimi ve metaloproteinazların (TIMP'ler) doku inhibitörlerinin sentezindeki azalma nedeniyle, aort kapak içinde düzensiz fibröz doku birikir. VIC ve makrofajlar tarafından salgılanan mikro veziküllerin neden olduğu mikrokalsifikasyon hastalığın erken döneminde başlar. Ek olarak, ektonükleotidazların aşırı ekspresyonu – (ENPP1, 5' nükleotidaz ecto (NT5E) ve alkalik fosfataz (ALP)) hem apoptozu hem de osteojenik aracılı mineralleşmeyi teşvik eder. Kemik morfojenetik protein 2 (BMP2), osteojenik transdiferansiyona yol açar. Osteoblast benzeri hücreler daha sonra iskelet kemiği oluşumuna benzer bir şekilde düzenlenmiş bir işlemin parçası olarak aort kapağının kalsifikasyonunu koordine eder. Mineralize matriksin birikmesine, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ile açığa çıkan fibroz ve neovaskülarizasyon eşlik eder. Buna karşılık, neovaskülarizasyon, enflamatuvar hücrelerin ve kemik iliği kaynaklı osteoprogenitör hücrelerin alımını artırır. A2AR, Adenozin A2A reseptörü; sPLA₂, salgılanmış fosfolipaz A2; LPAR, lizofosfatidik asit reseptörü; Ox-PL, okside fosfolipit; Ox-LDL, okside LDL; TGFβ, büyüme faktörü beta; TNF, tümör nekroz faktörü. (Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2: 16006.'den alınmıştır.)

Famlyal aort darlığı hastaları da tanımlanmıştır. Bu tanımlama aort kapak kalsifikasyonuna muhtemel bir genetik yatkınlık olabileceğini de akla getirmektedir^[19, 20]. D vitamini reseptörü, interlökin (IL) -10 alelleri, östrojen reseptörü, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) - β reseptörü ve apolipoprotein E4 alelini de içeren genetik polimorfizmler kalsifik aort darlığı gelişimi ile ilişkilendirilmiştir^[21]. Üç popölasyon temelli, yaklaşık 7000 hastanın verisinin meta analizine dayanan geniş çaplı genom ilişkili büyük bir çalışmada, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) bölgesindeki bir tek nükleotid polimorfizmi (SNP), aort kapak kalsifikasyonu, serum lipoprotein (a) [Lp (a)] seviyeleri ve aort darlığı insidansı ile ilişkilendirilmiştir (hazard ratio [HR], 1.68; [CI] 1.32 to 2.15)^[22]. Bu korelasyon, iki Lp (a) genotipinin aort darlığı insidansı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu 77.000'den fazla hastadan oluşan geniş bir Danimarka datası taranarak doğrulandı^[23]. Son kanıtlar, AD ve Lp (a) arasında, lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) ve ototaksin olarak da bilinen ektonükleotit pirofosfataz / fosfodiesteraz aile üyesi 2 (ENPP2) vasıtasıyla potansiyel bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır^[24-28]. Lp (a) hem ototaksini hem de Lp-PLA2'yi taşır ve bunların her biri stenotik aort kapaklarında bol miktarda bulunur^[26, 27, 29]. Lp-PLA2 okside olmuş fosfolipid türlerini lisofosfatidilkolin (lysoPC) haline dönüştürür, ototaksin, lysoPC'yi, VIC'lerin osteojenik programlanmasında rol oynadığı görönen lizofosfatidik aside (lysoPA) dönüştürür^[27, 28].

2.3.3. Romatizmal Aort Darlığı

Romatizmal aort darlığı, kapak halkasındaki leafletlerin vaskülerizasyonu ile komissür ve küspislerin adezyon ve füzyonu sonucunda gelişir. Bunun sonucunda kapakçıkların serbest kenarlarının çekilip kalınlaşmasına ve sertleşmesine neden olur. Kapağın her iki yüzeyinde kalsifik nodüller gelişir ve orifis küçük, yuvarlak veya üçgen bir açıklığa dönüşür (**Şekil 3C**). Sonuç olarak, romatizmal kapak sıklıkla darlığa sebep olduğu kadar, kapakta yetersizliğe de yol açar. Romatizmal AD olan hastaların hemen hepsinde mitral kapakçık romatizmal tutulumu da mevcuttur. Gelişmiş ölkelerde romatizmal ateşin azalmasıyla birlikte, romatizmal AD sıklığı azalmaktadır, ancak dünya çapında büyük bir problem olmaya devam etmektedir.

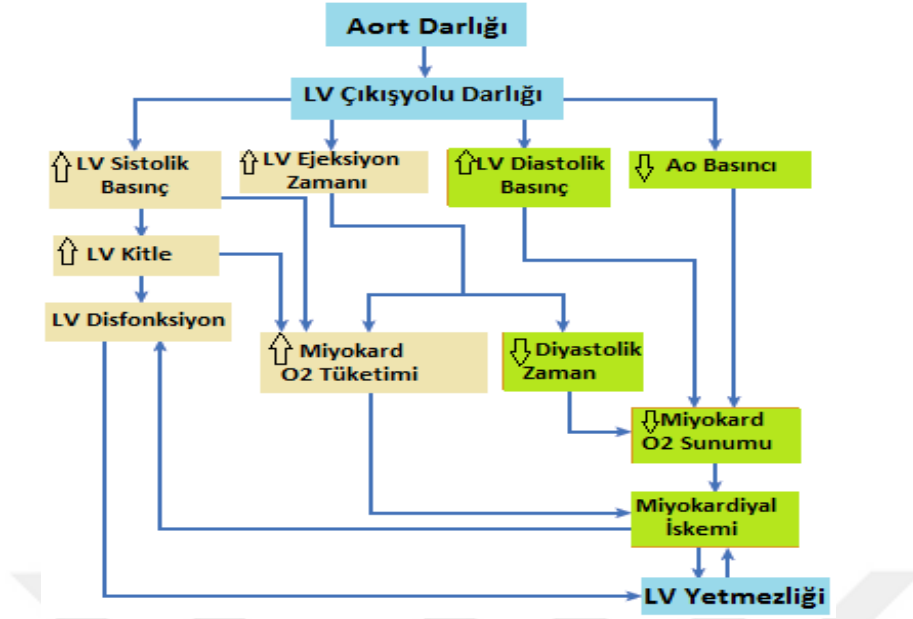
2.4. Patofizyoloji

2.4.1. Kapak Obstrüksiyonu

Kalsifik AD olan erişkinlerde, kapakta ciddi darlık gelişmeden önceki süreçte kapakçıklarda anlamlı derecede hastalık yükü mevcuttur. Bununla birlikte, kapakta hafif tıkanma bile olsa, hemen hemen tüm hastalarda hemodinamik ilerleme devam eder ve hafif darlıktan şiddetli darlığa geçiş süresi genellikle 5 ila 10 yıl arasında seyreder (**Şekil 6**). Konjenital aort darlığı olan olan bebekler ve çocuklarda, çocuk büyüdükçe kapak orifisi de azar azar değişiklik gösterir, böylece zamanla göreceli tıkanmaya katkıda bulunur.

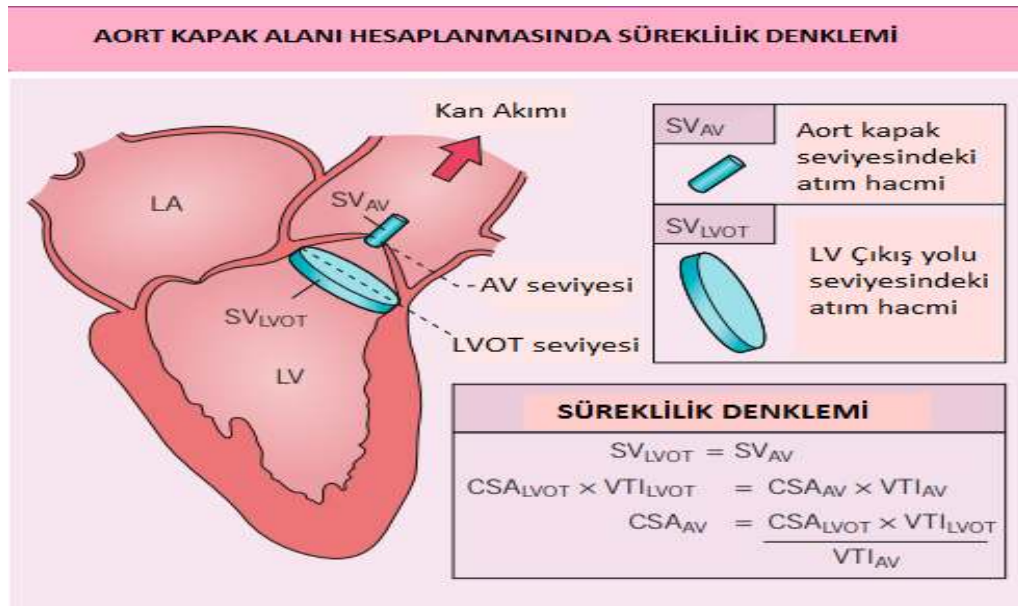
Sol ventrikül (LV) çıkış yolu kritik darlığı genellikle şunlarla karakterizedir: **(1)** 4 m/sn' yi aşan aortik akım jet hızı; **(2)** normal kardiyak debi varlığında transvalvüler ortalama basınç gradyentinin 40 mm Hg'yi aşması veya **(3)** kapak orifis alanı 1 cm² nin altında olması (süreklilik denklemi ile hesaplanır (**Şekil 7**)). Vücut yüzey alanına göre 0,6 cm²/m² altındadır bu da 3 ila 4 cm² civarında seyreden normal aort orifisinin % 25'ine denk gelir.)^[30] Orta AD da aort kapak alanı (AVA) genellikle 1,0 ila 1,5 cm² arasında olup ortalama transvalvüler basınç gradiyenti 20 ila 39 mm/Hg arasında, aortik jet akım ise 3,0 ile 3,9 m/sn arasında seyreder. Hafif AD da ise AVA 1,5 ila 2,0 cm² arasında, aortik jet akım hızı 2,0 ila 2,9 m/sn arasında, ortalama transvalvüler basınç gradiyenti 20 mm/Hg altında seyreder. (**Tablo-2**)^[2, 30, 31]

Semptom başlangıcı ile ilişkili darlık ciddiyeti, hastalar arasında değişkenlik göstermekle birlikte herhangi bir hastada ciddi aort darlığı derecesini tanımlayacak bir rakam yoktur. Klinik kararlar, hemodinamik ciddiyet dikkate alınarak semptom durumu ve LV'nin kronik aşırı basınç yüklenmesine karşı cevabının dikkate alınmasına dayanmaktadır. Bazı hastalarda, hastalığın ciddiyetini tam olarak belirleyebilmek için ek olarak valvüler empedans, enerji kayıp indeksi, dobutamin stres testi ya da egzersiz testi değerlendirilmesi gereklidir^[32-36].



Şekil 6: Aort Darlığı Patofizyolojisi

Sol ventrikül (LV) çıkış yolu daralması, artmış LV sistolik basıncı, artmış LV ejeksiyon zamanı (LVET), artmış LV diyastolik basıncı ve azalmış aort (Ao) basıncı ile sonuçlanır. LV hacminin aşırı yüklenmesi ile artan LV sistolik basıncı, LV disfonksiyonu ve yetmezliğine yol açabilecek LV kütlesini artırır. Artan LV sistolik basıncı, LV kütlesi ve LVET, miyokardın oksijen (O₂) tüketimini artırır. Artan LVET, diyastolik zamanın azalmasına neden olur (miyokard perfüzyon zamanı). Azalmış Ao diyastolik basıncı ve artmış LV diyastolik basıncı, koroner arterlerin perfüzyon basıncını azaltır. Azalan koroner perfüzyon basıncı ve diyastolik zaman miyokarda oksijen sunumunu azaltır. Artmış miyokard O₂ tüketimi ve azalmış miyokard O₂ sunumu, LV fonksiyonunu daha da kötüleştirir ve ileride miyokard iskemisini oluşturur. (Boudoulas H, Gravanis MB: Valvular heart disease. In Gravanis MB, editor. Cardiovascular Disorders: Pathogenesis and Pathophysiology. St Louis; Mosby; 1993, p 64'ten modifiye edilmiştir.)



Şekil 7: Aort Kapak Alanının Hesaplanmasında Süreklilik Denklemi

LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu, AV: Aort Kapak CSA: Kesitsel alan, VTI: Velosite time interval (Cardiology Valvüler Heart Disease 'den modifiye edilmiştir.)

Tablo 2: Aort Darlığı Evrelemesi

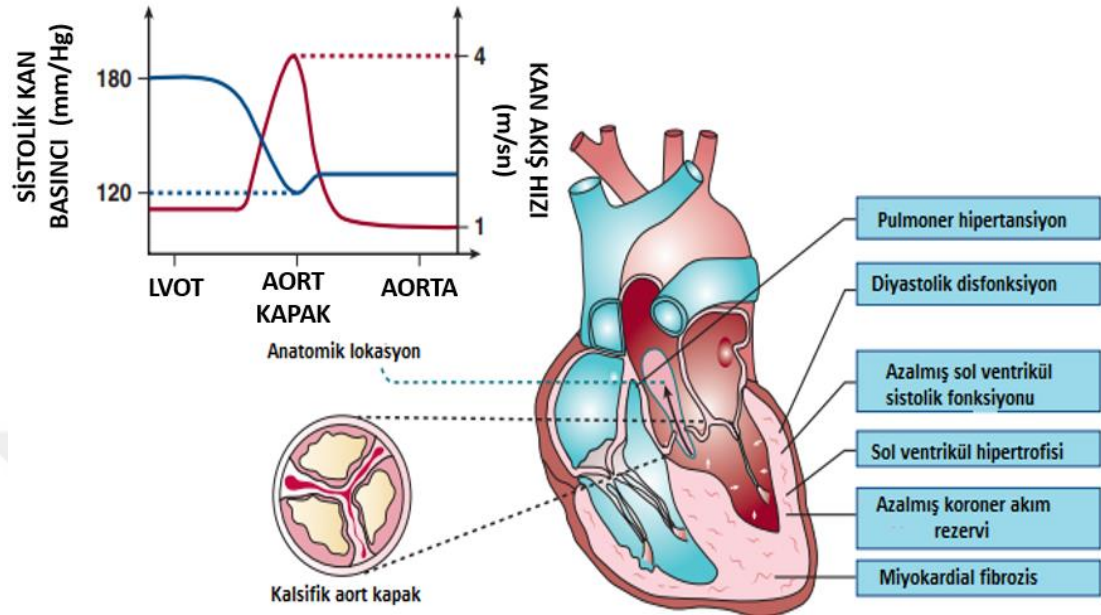
EVRE	TANIM	KAPAK ANATOMİSİ	KAPAK HEMODİNAMİĞİ	HEMODİNAMİK SONUÇ	SEMPATOM
A	AD riski	Biküspit aort kapak Aort kapak sklerozis	Aortik Vmax <2 m/sn	yok	yok
B	Progresif Aort darlığı	Hafif-orta kapak kalsifikasyonu veya romatizmal kapak değişiklikleri	Hafif AD Aortik Vmax 2.0-2.9 m/sn veya mean gradiyent <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	Şiddetli şekilde azalmış kapakçık açıklığı ile şiddetli kapak kireçlenmesi veya konjenital stenoz	Ciddi AD: Aortik Vmax >4 m/s veya mean gradient >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	Azalmış kapak hareketleri ile birlikte ciddi kalsifikasyon	Ciddi AD: Aortik Vmax >4 m/s veya mean gradiyent >40, AVA <1 cm ² (VAI 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 hipertrofi Pulmoner HT olabilir LV diyastolik disfonksiyon LV hipertrofi 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 indexed to body surface area; BP, blood pressure; HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; ΔP, pressure gradient; Vmax, maximum aortic jet velocity. (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.)

2.4.2. Hipertrofik Miyokardiyal Yeniden Şekillendirme

Daralmış aort kapağına karşı kardiyak debinin korunması için LV basıncı, kronik bir şekilde sürekli artış gösterir. Bu artışa yanıt olarak, ventrikülde miyositler hipertrofiye olur, duvar kalınlığı artar ve kardiyak hipertrofik yeniden şekillenme (remodelling) gerçekleşir (Şekil 8). LV'deki yeniden şekillenme, konsantrik remodelling, konsantrik hipertrofi ya da ekzantrik hipertrofi şeklinde oluşabilir. LaPlace kanununa göre; LV'nin yeniden şekillenmesi, duvar stresini (afterload) azaltır

ve özellikle afterload'tan etkilenen LV ejeksiyon performansını korumak için önemli kompensatuvar mekanizmalardan biri olarak kabul edilir^[37].



Şekil 8:Aort Darlığı Nedeniyle Kalpteki Aşırı Basınç Yüküne Karşılık, LV'nin Uyumsuz Yeniden Şekillenmesi Ve Disfonksiyonu

Aort kapak orifisinin daralması, sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) ile aort arasındaki sistolik kan basıncında eş zamanlı bir düşüşle birlikte kan akım hızının hızlanmasına neden olur. AD'na sekonder gelişen yüksek LV basıncı, LV hipertrofisine, koroner akım rezervinin azalmasına, miyokardiyal fibrozise, diyastolik disfonksiyona ve çoğu hastada ejeksiyon fraksiyonu normal kalmasına rağmen, uzunlamasına sistolik kısalmaya neden olur. Sol atriyal genişleme, yüksek LV dolum basınçları nedeniyle sık görülür. Hastalığın daha ileri aşamalarında sıklıkla sekonder pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğuna yol açar. (Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers 2016;2: 16006' dan modifiye edilmiştir.)

LV hipertrofisi yalnızca artmış afterload ile ilişkili değildir. Klinik öncesi çalışma sonuçlarına göre aşırı basınç yüklenmesine yanıt olarak gelişen hipertrofinin bloke edilmesi, duvar stresindeki artışının devam etmesine rağmen LV performansı üzerinde zararlı etkileri olmadığı gözlenmiştir^[38]. AD'li hastalarda, bazı çalışmalarda artmış LV hipertrofik remodellingin, şiddetli kardiyak disfonksiyon, kalp yetmezliği semptomları yanısıra ciddi mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir^[39-41]. Remodelling ile duvar geriliminin azalmasının yanında, aynı zamanda bozulmuş ventrikül fonksiyonuna ve kötü klinik sonuçlara dönüşen uzun vadeli etkilere neden olmaktadır.

Aşırı basınç yüklenmesine cevap olarak gelişen kardiyak hipertrofi, hem uyumlu hem de uyumsuz süreçleri içerir^[42]. Ayrıca, AD'li hastalarda hipertrofik remodelling, kapaktaki darlığın ciddiyeti dışında cinsiyet, genetik, vasküler yük ve metabolik anormallikler dâhil olmak üzere birçok faktörden etkilenir^[43, 44]. LV remodelling derecesi, fonksiyonel sonuçları ve klinik etkileri sadece toplam LV kitlesi ve geometrisi ile ilişkili kalmamakla birlikte miyokardın enerjileri ve bileşimi de ayrıca önem arz etmektedir^[42].

2.4.3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon

Hipertrofik remodelling, diyastolik fonksiyonları bozarak myokardiyal gevşemeyi bozar ve myokardiyal sertliği (stiffness) artırır^[45-47]. kardiyomiyositlerdeki artmış stiffness, fibrozisi, metabolik anormallikleri, ileri glikasyonu ve glikasyon ürünlerinin sentezini artırarak kalbin end diyastolik basınçlarını artırır^[46]. AD'de atriyal kasılma, sol ventrikül doluşunda özellikle önemli role sahiptir, çünkü sol atriyal ortalama basıncın artmasına neden olmadan eş zamanlı olarak LV end diyastolik basıncını arttırır. Sol atriyumun kardiyak debideki bu güçlendirici fonksiyonu sayesinde pulmoner kapiler basınçların yükselmesi ve akciğerde konjesyon oluşumu önlenirken aynı zamanda LV end diyastolik basıncını da korur. AD hastalarında özellikle atriyal fibrilasyon (AF), atriyoventriküler tam blok gibi atriyal kontraksiyonun kaybolduğu ya da kardiyak debiye katkının azaldığı patolojiler olduğunda klinik durumda ciddi ve hızlı kötüleşme ile sonuçlanabilir. AD'nin cerrahi ya da kateter girişimle tedavi edilmesinden sonra hipertrofi gerileyip diyastolik disfonksiyon normale dönebilir, ancak uzun bir dönem diyastolik disfonksiyon sebat eder.

2.4.4.Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyon

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), AD olan hastaların çoğunda hastalığın geç dönemlerine kadar normal seyreder^[2]. Bununla beraber, çoğu hastada EF düşmeden önce uzunlamasına sistolik kasılmada azalma gibi, ince sistolik disfonksiyon saptanır^[48, 49]. Sistolik disfonksiyonun gelişimi ve ciddiyeti; kapak darlığının ciddiyeti, metabolik anormallikler, yetersiz, uyumsuz ve uygunsuz hipertrofi, iskemi ve fibrozis dâhil olmak üzere çoklu karmaşık faktörlerin bir

etkileşiminin sonucudur^[2, 44, 50]. Sonuç olarak, bazı hasta alt gruplarında EF düşüklüğüne sebep olan belirgin derecede sistolik disfonksiyon gelişebilir. Bu hastaların çoğunda aort kapak replasmanı (AVR) sonrası sistolik disfonksiyon normale döner. Sistolik fonksiyondaki düzelme miktarı birçok faktörden etkilenir^[51, 52].

2.4.4.1. Miyokardiyal Fibrozis

AD hastalarında gelişen kardiyak fibrozis, olumsuz klinik sonuçlarla neticelenen bir risk faktörüdür^[53-56]. Hipertrofik remodelling sürecinin bir parçası olarak fibrozis, yaygın veya lokalize iyileşmiş miyokardiyal fibrozis (geçirilmiş MI'ya bağlı fibrozis değil) olarak gelişebilir. Fibrozis sürecinin altında yatan biyolojik mekanizmalar henüz açıklığa tam kavuşturulmadığından, fibrozisin insidansı ve kapsamı değişken olup tahmin edilememektedir. . Önemli bir şekilde, EF'si normal olmasına rağmen ciddi fibrozise sahip olan hastaların, daha az fibrozis gelişen ya da fibrozisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında kapak replasmanı öncesinde daha fazla kötü kalp yetmezliği (KY) semptomları olduğu ve kapak replasmanı sonrasında orta vadede semptomlarda iyileşme olasılığının daha düşük olduğu gözlenmiştir^[54].

2.4.4.2. Pulmoner Ve Sistemik Vaskülarite

Hipertrofiye olmuş ve aşırı basınç yüküne maruz kalmış olan sol ventrikül, pulmoner vasküler yapıya daha fazla basınç iletir, bu da AD'li birçok hastada pulmoner hipertansiyona neden olur ve % 15 ila % 20 hastada daha şiddetli hale gelir^[57]. Hastalar başlangıçta yalnızca pulmoner venöz hipertansiyon ile giden bir seyir gösterebilse de, bazıları belirli komorbiditelerden ve pulmoner venöz hipertansiyonun kronikliğinden etkilenir. Bu hastalar artmış pulmoner vasküler direnç geliştirmeye devam edecektir.^[58-60] Transkateter AVR veya cerrahi uygulanan hastalarda, pulmoner hipertansiyonun varlığı ve ciddiyeti, cerrahi sonrası mortalitenin artması ile ilişkilendirilmiştir.^[58, 60, 61]

2.4.4.3. Miyokardiyal İskemi

AD'li hastalarda hipertrofiye olmuş sol ventrikül, artmış sistolik basınç ve ejeksiyon zamanının uzamasından dolayı miyokardın oksijen (O₂) ihtiyacı artmıştır. Bununla birlikte, epikardiyal koroner hastalığın yokluğunda dahi, hipertrofik ventrikülde myokard kitlesindeki artışa bağlı olarak miyokard kapiller yoğunluğu göreceli olarak azalır ve diyastolde aort ile sol ventrikül arasındaki basınç gradiyentinin (koroner perfüzyon basınç gradiyenti) azalması ile LV end diyastolik basıncının artmasına bağlı olarak myokard perfüzyonu bozulur. Bunun sonucunda en çok subendokaryumda olmak üzere, miyokardın oksijen (O₂) arz ve talebi arasında dengesizlik oluşarak iskemi gelişir (**Şekil 6**). Kapaktaki darlık ciddiyeti arttıkça, koroner kan akım rezervi kademeli olarak azalır.^[62] Egzersiz veya artan O₂ talebinin olduğu anemi, infeksiyon, hamilelik gibi durumlar bu dengesizliği daha da şiddetlendirebilir ve epikardiyal koroner arter darlığının neden olduğu durumdan ayırt edilemeyen anjinaya neden olabilir.

2.5. Klinik Başvuru

2.5.1. Aort Darlığında Semptomlar

Edinsel AD'nin ana bulguları efor dispnesi, anjina, senkop ve en sonunda kalp yetmezliğidir.^[4, 63] Günümüzde artık çoğu hastada, semptom başlamadan önce fizik muayenede sistolik üfürüm tespit edildikten sonra ekokardiyografi ile tanı konulmaktadır. Semptomlar, biküspit aort kapak darlığı ile başvuranlarda tipik olarak 50-70 yaş arasında, triküspit küspisli kalsifik aort darlığı olanlarda 70 yaşından sonra, hatta konjenital biküspit kapağa bağlı AD hastalarının %40'ında bile bu yaş grubunda ortaya çıkar.

Bilinen aort darlığı ile takip edilen hastalarda en sık klinik başvuru kademeli olarak egzersiz toleransında azalma, yorgunluk ve efor dispnesidir. Efor dispne mekanizması, LV end diyastolik basıncın aşırı artması sonucu pulmoner konjesyona yol açan LV diyastolik disfonksiyonu kaynaklı olabilir. Ayrıca, efor ile gelişen semptomlar, egzersizin kardiyak debiyi sınırlı derecede arttırması ile ilişkili olabilir. Şiddetli efor dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne ve pulmoner ödem

pulmoner venöz hipertansiyonun çeşitli derecelerini yansıtır. Bu semptomlar AD'li hastalarda nispeten geç semptomlardır ve günümüzde bu semptomlar gelişmeden önce cerrahi olarak ya da katater girişim ile müdahale edilir.

Şiddetli AD hastalarında anjina sık görülen bir semptomdur ve genellikle koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda gözlenen, eforla artan ve dinlenmek ile şiddeti azalan anjinaya benzer. KAH'sı olmayan hastalarda anjina, hipertrofiye olmuş miyokardın artan O₂ ihtiyacına ve hipertrofiye sekonder epikardiyal koroner damarların sıkışması sonucu azalan O₂ sunumu kombinasyonu ile gelişir. Bununla birlikte KAH eşlik eden AD'li hastalarda anjina, epikardiyal koroner arter tıkanıklığı ve AD'na ikincil gelişen O₂ dengesizliğinin bir kombinasyonundan kaynaklanır. Çok nadir olarak anjina, koroner vasküler yatağa atan kalsifik embolilerden kaynaklanır.

Aort darlığında Senkop, özellikle efor esnasında kardiyak debideki yetersiz artış ve sistemik vazodilatasyon nedeniyle sistemik arteriyel basınçtaki düşüşten dolayı serebral perfüzyondaki azalma sebebi ile meydana gelir. Senkop aynı zamanda şiddetli AD'de baroreseptör mekanizmasının bozukluğuna bağlı olabileceği gibi egzersiz sırasında özellikle yükselmiş bir LV sistolik basıncın vazodepresör yanıtına da bağlı olabilir. Egzersiz hipotansiyonu aynı zamanda eforla baş dönmesi veya göz kararması nöbetleri şeklinde de ortaya çıkabilir. Dinlenme sırasındaki senkop ise kalp debisindeki katkısının kaybıyla sonuçlanan geçici atriyal fibrilasyon ataklarına veya kalsifikasyonun kapaktan iletim sisteminin içine yayılmasıyla oluşan geçici atrioventriküler (AV) bloklara bağlı gelişebilir.

Ciddi aort darlığı olan hastalarda anjiodisplazi veya diğer vasküler malformasyonlara bağlı gastrointestinal kanamalar görülebilir. Bu komplikasyon özellikle von Willebrand faktörün yüksek molekül ağırlıklı multimerlerinin azalmasıyla birlikte, shear (sürtünme) stresinin uyardığı trombosit agregasyonundan ve proteolitik alt ünite fragmanlarının artmasından kaynaklanır.^[64] Bu komplikasyonlar, AD'nin ciddiyeti ile ilişkilidir ve aort kapak replasmanı (AVR) ile düzeltilebilir.

Aort kapak hastalığı olan hastalarda, özellikle biküspit kapağı olan genç hastalarda artmış bir enfektif endokardit riski olduğu belgelenmiştir. Kalınlaşmış

biküspit kapaklardaki mikrotrombüsler inme veya geçici iskemik ataklara (TIA) yol açabilir. Kalsifik AD nadiren kalp, böbrekler ve beyin dâhil olmak üzere çeşitli organlarda kalsiyum embolizasyonuna neden olabilir.

2.5.2. Fizik Muayene

AD hastalarında yapılan fizik muayenenin temel özellikleri, karotis nabzının palpe edilmesi, sistolik üfürümün değerlendirilmesi, ikinci kalp sesinin ayrışmasının değerlendirilmesi (S2) ve kalp yetmezliği (HF) bulgularının incelenmesidir. Karotis nabızı, arteriyel basıncın dalga şeklini yansıtır. Şiddetli AD da görülen nabız tipi yavaş yükselen, geç pik yapan, düşük ampitüdümlü karotis nabızı olan pulsus parvus et tardusdur. Bu nabız tipi ciddi aort darlığı için özgündür. Bununla birlikte, AD'li birçok yetişkin hastada, eşzamanlı olarak, aort yetmezliği (AY) veya sistemik hipertansiyon gibi, arteriyel basınç eğrisini ve karotis nabzını etkileyen ek patolojilere sahiptir. Bu nedenle, görünüşte normal gibi görünen karotis nabızı ciddi AD tanısını dışlamak için güvenilir değildir. Ayrıca şiddetli AD'de, üfürümün karotis arterlere yayılması, palpe edilebilir bir titreşimin (trill) birlikteliğini güçlendirir.

2.5.2.1. Oskültasyon

AD'nin sistolik ejeksiyon üfürümü, tipik olarak geç sistolik tepe yapar ve en iyi kalbin tabanında duyulur. Üfürümün karotislere yayılımı sıklıkla ve A2'den önce üfürümün kesilmesi, pansistolik mitral üfürümden ayrılmasında yardımcıdır. Kalsifiye aort kapağı olan hastalarda, sistolik üfürüm kalbin tabanında en yüksek seviyededir fakat yüksek frekanslı komponentleri apex e yayılabilir ve Gallaverdin Fenomeni olarak da adlandırılan bu durum mitral yetersizlik (MY) üfürümleri ile sıkça karıştırılabilir. Genel olarak, daha şiddetli ve daha yüksek tepe yapan üfürüm, aort darlığı ciddiyeti ile doğru orantılıdır. Bununla birlikte, 3. derece veya daha yüksek dereceli sistolik üfürüm, ciddi AD için nispeten spesifik olmasına rağmen sensitif değildir ve ciddi AD'li birçok hastada sadece 2. derece üfürüm mevcuttur. Sol ventrikül ciddi yetersizliğinde ve atım hacmi düştüğünde, AD'nin sistolik üfürümü daha yumuşak hale gelir, nadiren tamamen kaybolur. S2'nin çiftleşmesi, ciddi AD tanısını dışlamada yardımcı olur; çünkü çiftleşmenin olması, aort kapakçıkların duyulabilir bir kapanma sesi (A2) yaratacak kadar esnek olduğunu gösterir. Şiddetli

AD'da S2 tek ses olarak duyulabilir, çünkü (1) aort kapağının ciddi kalsifikasyonu ve hareketsizliği A2'yi duyulmaz hale getirebilir, (2) pulmoner kapakçığın (P2) kapanması uzun süreli aortik üfürümün içine gömülebilir veya (3) LV sistol uzaması sonucu A2, P2 ile çakışabilir.

2.5.2.2. Dinamik Oskültasyon

Atrial fibrilasyon (AF) veya erken ventriküler kasılma gibi LV diyastolik dolum süresini değiştiren durumlarda Sistolik üfürümün şiddeti, atımdan atıma değişebilir. Özellikle bu durumdan etkilenmeyen MY üfürümünü, AD üfürümünden ayırt etmek için yardımcı olmaktadır. AD'nın üfürümü, atım hacmini arttıran çömelme ile arttırılır. Kapaktaki akımın azaldığı, valsalva manevrası ve ayakta durma ile üfürümün şiddeti azalır.

2.6. Tanı Testleri

Aort darlığı tanısından şüphelenmek için öykü ve fizik muayene bulguları, akciğer grafisi ve elektrokardiyogramdan gelen bilgilerle desteklenir. Ardından tanı ekokardiyografi ile doğrulanır. Kalp kateterizasyonu ise ekokardiyografik verilerin klinik bulgularla uyuşmadığı ya da tutarsız olduğu veya hastanın koroner arter hastalık riski altında olduğu ve cerrahi kapak replasmanından önce koroner anjiyografi gerektirdiği durumlar için planlanmaktadır.

2.6.1. Elektrokardiyografi (EKG)

Önemli aort darlığı bulunan hastalarda elektrokardiyogramda, repolarizasyon anormalliklerinin eşlik ettiği veya etmediği sol ventrikül hipertrofisi sıklıkla izlenmektedir. Ayrıca, sol ventrikül hipertrofisinin elektrokardiyografik kanıtı olmadan da ciddi aort darlığı mevcut olabilir. EKG'nin normal olması klinisyeni tanıdan uzaklaştırmamalıdır.^[65] İletim sisteminin yoğun kalsifikasyonu nedeniyle bazen sol dal bloğu, birinci derece atriyoventriküler blok ve nadiren tam kalp bloğu gelişebilir.^[66] Hastaların çoğu genellikle normal sinüs ritmindedir ve önemli bir aort darlığı bulunan hastaların %10 ila %20'sinde normal bir elektrokardiyogram görülebilir. Atrial fibrilasyonun varlığı, eşlik eden romatizmal mitral kapak hastalığı veya koroner arter hastalığı birlikteliğini akla getirmelidir.

2.6.2. Akciğer Grafisi

Sol ventrikül hipertrofisi gelişen ileri AD hastalarında kardiyak apeks yuvarlak şekilde görülebilir. Genel olarak kalp boyutları ve sol atriyum boyutu normaldir ve dekompanseasyon gelişmediği sürece pulmoner venöz hipertansiyon yoktur. Proksimal aortanın poststenotik dilatasyonu, valvüler düzeyde darlık olduğunu gösterir. Aort kapak kalsifikasyonu, ciddi darlığı olan hastaların çoğunda lateral grafide açık bir şekilde görülebilir ve darlığın valvüler seviyede bulunduğunu doğrular.

2.6.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, aort darlığı tanısını koymada temel yöntemdir.^[67] Ekokardiyografik inceleme şunlara odaklanmalıdır;

- Kapak anatomisinin tanımlanması
- Darlığın ciddiyetinin belirlenmesi
- Diğer valvüler veya valvüler olmayan durumların tanımlanması
- Aşırı basınç yüküne sol ventrikül cevabının değerlendirilmesi.

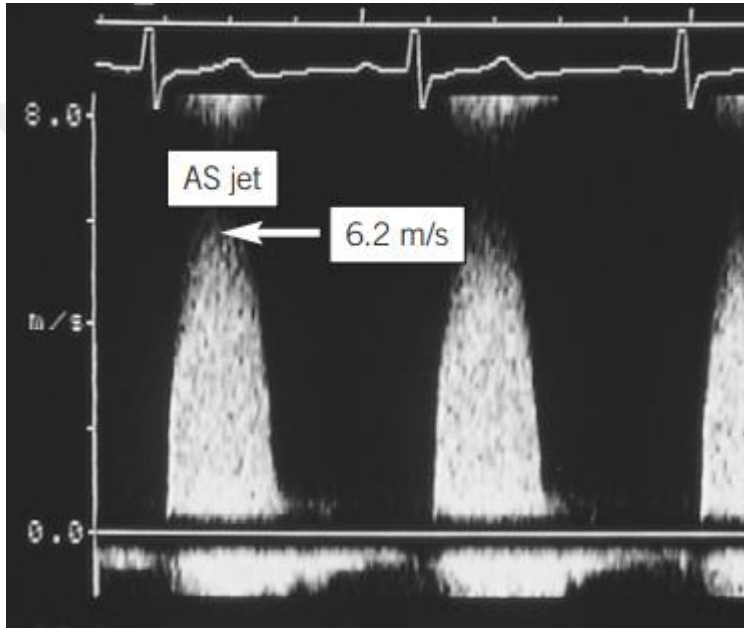
Dejeneratif (kalsifik) hastalığın kapak özellikleri arasında, kapakta ekojenite artışı ve azalmış sistolik açıklıkla birlikte sıklıkla kapağın anulüsünde de ekojenite artışı mevcuttur. Kapakta yoğun fibrokalsifik değişiklikler mevcut olduğundan triküspit ve biküspit kapağın birbirinden ayırt edilmesi zor olabilir. Komissural yapışıklık ile birlikte varolan mitral kapak tutulumu, aort kapağın romatizmal tutulumunu düşündürür.

Darlığın şiddeti;

- Aortik akımın jet hızı;
- Maksimal ve ortalama transaortik basınç gradiyentleri; ve
- Aort kapak alanı hesaplanarak belirlenir.

Aort akımı jet hızı, kapak boyunca maksimum velosite olarak Doppler ekokardiyografik yöntemlerle ölçülür. Asemptomatik hastalarda semptomun başlangıcı ile birlikte klinik sonucunu öngörmede ve semptomatik hastalığı olanları

ise klinik kararı kesinleştirmede kullanılmaktadır.^[65, 68] İki oda arasındaki (darlık öncesi ve sonrası) basınç farkı Bernoulli denkleminin bir modifikasyonu ile tahmin edilebilir. Maksimum gradyent, anlık basınç gradyentlerini sistolik ejeksiyon periyoduna entegre ederek maksimum hızdan ve ortalama gradyentten belirlenebilir (Şekil 9). Hareket eden akışkan bir kütlenin hızı, daralma alanları boyunca artar ve süreklilik denklemi olarak ta bilinen temel akışkanlar mekaniği prensibine göre kanın hacmi sabit kalır. Bu prensip, Şekil 7'de gösterildiği gibi aort kapak alanını belirlemek için uygulanabilir.^[69-71]



Şekil 9: Bir Aort Darlığı Jetinin Doppler Ekokardiyografi Kaydı

Kayıt, maksimum 154 mm Hg gradyent ve ortalama 92 mm Hg gradyente karşılık gelen maksimum 6,2 m / s aort jet hızını göstermektedir. **AS Jet:** Aort darlığı jeti (**Cardiology Valvüler Heart Disease** 'den alınmıştır.)

Ekokardiyografi ayrıca mitral yetersizliği, hipertrofik kardiyomiyopati, aort koarktasyonu ve ventriküler septal defekt gibi sistolik üfürümün diğer potansiyel nedenlerinin değerlendirilmesine de izin verir. Aort darlığı olan hastaların büyük bir bölümünde (yaklaşık% 80'i), dikkate alınması gereken ve ameliyatın zamanlamasına etki edecek aort yetersizliği olabilir. Diğer eşzamanlı olabilecek valvüler lezyonlar, dejeneratif hastalıkta mitral yetersizliği ile birlikte mitral anüler kalsifikasyon ve romatizmal mitral darlığı veya mitral yetersizliğini içerir.

Sol ventrikülde, ekokardiyografi ile doğru şekilde tanı konulabilen sol ventrikül hipertrofisi gelişerek kronik aşırı basınç yüklenmesine yanıt verir. Bununla birlikte, bazı hastalarda önemli LV hipertrofisi olmadan ciddi aort darlığı mevcuttur. Tipik olarak, sol ventrikül sistolik fonksiyonu hastalığın geç dönemlerine kadar iyi korunmuş kalır. Bu nedenle, önemli LV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda eşzamanlı koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopati birlikteliğini de akla getirmelidir. Eş zamanlı diyastolik disfonksiyon da yaygındır ve genellikle sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı veya her ikisinin birlikteliğinden kaynaklanır.

Bazı hastalarda, poststenotik basınç değerlendirilmesi veya kapak anatomisinin üç boyutlu transözofajiyal ekokardiyografisi (TEE) ile teyit edilmesi gibi AD darlığı ek ölçümleri gerekebilir. AD şiddetinin değerlendirilmesi, sistemik hipertansiyonun varlığından etkilenir ve kan basıncı (KB) kontrolü sonrası yeniden değerlendirme gerekli olabilir.^[72] LV disfonksiyonu ve düşük kardiyak outputu olan hastalarda, dobutamin infüzyonu sırasında hemodinamik değişiklikleri değerlendirerek AD'nin şiddetini değerlendirmek daha iyi olabilir.

Aort darlığı ciddiyetinin değerlendirilmesine yönelik diğer invaziv olmayan yaklaşımlar, kapak alanı planimetrik ölçümüne izin veren üç boyutlu ekokardiyografiyi ve kapaktaki basınç gradyenti ile kapak alanının ölçümünü sağlayan kardiyak manyetik rezonans görüntülemeyi içerir, ancak bu yaklaşımların hiçbiri yaygın olarak kullanılmaz.

2.6.4. Egzersiz Stres Testi

Egzersiz stres testi, aort darlığı ön tanısı bulunan hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak yapılmamaktadır. Stres testi, egzersize bağlı gelişebilecek anjina, senkop, konjestif kalp yetmezliği veya aritmi riski nedeniyle aort darlığı bulunan semptomatik hastalarda kontrendikedir. Aort darlığı olan asemptomatik hastalarda bile normal koroner arterlere rağmen sıklıkla egzersize bağlı elektrokardiyografik değişiklikler gelişir, bu yanlış pozitiflik koroner arter hastalığının tespiti için koşu bandı testinin kullanımını sınırlar. Egzersiz testi, hastanın gerçekten asemptomatik olup olmadığı belirsiz olduğunda, orta derecede hastalığı olan hastaların

fiziksel aktivite seviyelerini artırmak istediklerinde veya semptomların stenozun ciddiyeti ile orantılı olmadığı ortaya çıktığında faydalı olabilir. Egzersiz testi sırasında semptomların başlaması veya kan basıncının egzersizle uygun şekilde yükselmemesi hemodinamik olarak anlamlı aort darlığı olduğunu gösterir.^[73, 74]

2.6.5. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi

Modern bilgisayarlı tomografi (BT), anatomik olarak aort kapak alanının (AVA) yüksek görüntü kalitesinde değerlendirilmesine izin verir. BT ile anatomik olarak ölçülen AVA, TEE ile ölçülen değerler ile iyi uyum gösterir ve bu nedenle seçilen vakalarda alternatif olarak kullanılabilir.^[75] LV çıkış yolu morfolojisi ve boyutunun tam olarak tanımlanması, transtorasik Doppler ekokardiyografi ile birlikte AVA'nın daha doğru bir şekilde hesaplanmasına olanak sağlayabilir. Gerçekten de, LV çıkış yolunun BT ölçümünden elde edilen AVA değerleri, transtorasik çaplarla karşılaştırıldığında daha büyüktür; Bununla birlikte, böyle bir yaklaşım, AD şiddet ölçümleri arasındaki uyumu veya sadece TTE ile karşılaştırıldığında sonuç tahminini iyileştirmez.^[76]

BT ile saptanan aort kapak kalsifikasyonu, AD şiddeti,^[77] hastalığın daha hızlı progresyonu ve kötü sağkalım ile koreledir.^[78] BT'nin ek bir avantajı, AD'li hastaların yaklaşık yarısında mevcut olan koroner arter hastalığının eşzamanlı olarak değerlendirilme olasılığını sağlar. BT ayrıca AVR hastalarının preprosedürel değerlendirmesinin rutin bir parçasıdır, bununla birlikte bir transkateter yaklaşım düşünüldüğünde aortik anulusu ve periferik vasküler anatomiye değerlendirmek ve uygun kapak boyutlarını belirlemek içinde önemli bir yer tutmaktadır.^[79]

2.6.6. Kardiyak Kateterizasyon

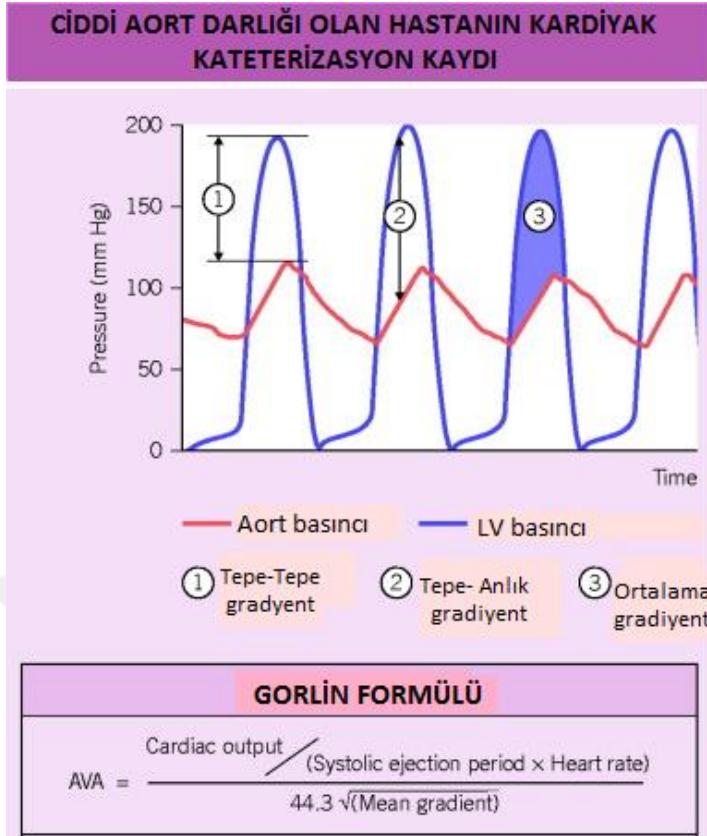
Transaortik kapak gradyentinin invaziv ölçümleri ve Gorlin formülü ile aort kapak alanının hesaplanması, iyi kalitede ekokardiyografik veriler mevcut olduğunda nadiren gereklidir. Klinik ve ekokardiyografik veriler çelişkili sonuçlar verdiğinde veya ekokardiyografik veriler yetersiz olduğunda, invaziv ölçümler yardımcı olabilir. Koroner arter hastalığı riski taşıyan hastalar için koroner anjiyografi gerekir böylece

çoklu damar hastalığı olan hastalarda AVR ile birlikte bypass greftleme ya da stentleme işlemi yapılabilir.

Basınç gradyentlerinin doğru ölçümü, küçük kalibreli (6 French) çift lümenli kateter bulunan tek bir arteriyel giriş ile sağlanabilir. Transaortik kapak gradyenti üç invaziv ölçümle temsil edilir: tepe-tepe gradyenti, tepe-anlık gradyent ve ortalama-gradiyent (**Şekil 10**). Tepe-tepe gradiyent, LV basıncının tepe noktası ile aort basıncının tepe noktası arasındaki farktır ve genellikle tepe anlık gradyentten daha azdır. Tepe-anlık gradiyent, doppler ekokardiyografik yöntemlerle ölçülen maksimum gradyente karşılık gelir. Ortalama gradiyent, sistolik ejeksiyon periyodunda ölçülen ortalama transaortik gradiyenttir ve aort kapak alanını hesaplamak için Gorlin formülünde kullanılır. Transaortik akım debisi, termodilüsyon yöntemi, Fick yöntemi veya sol ventrikülografi ile ölçülür ve aort kapak alanını hesaplamak için Gorlin formülünde gereklidir. Gorlin formülü debiye bağımlıdır ve düşük kalp debisi varlığında darlığın ciddiyetini abartılı şekilde yanlış tahmin edebilir. Dobutamin infüzyonu sırasında elde edilen ölçümler kardiyak debiyi artırabilir ve bu sorunu çözebilir.^[80]

2.6.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak MR özellikle ekokardiyografide LV volümü, fonksiyonu ve kitlesinin net değerlendirilemediği hastalarda kullanışlıdır.^[81] Kardiyak MR ayrıca, biküspit kapağı olup özellikle yıllar boyu seri görüntüleme gereken hastalarda, aort çaplarının değerlendirilmesinde ve radyasyondan kaçınmak için mükemmeldir. Miyokardiyal fibrozisin varlığı ve şiddeti ile ilişkili olumsuz prognoz düşünüldüğünde, geç gadolinyum tutulumu artışı ile kardiyak MR, AD hastalarında risk sınıflaması için kullanılabilir. Kardiyak MR, ayrıca transkateter aort kapak replasmanı hazırlanma aşamasında vasküler anatomi, kapak morfolojisi ve aortik anülüs çaplarını değerlendirmek için BT yerine bazen kullanılabilir, ancak MRG, transvalvüler akım hızlarının yetersiz değerlendirilmesinden dolayı, stenoz şiddetinin değerlendirilmesi için önerilmemektedir.^[82]

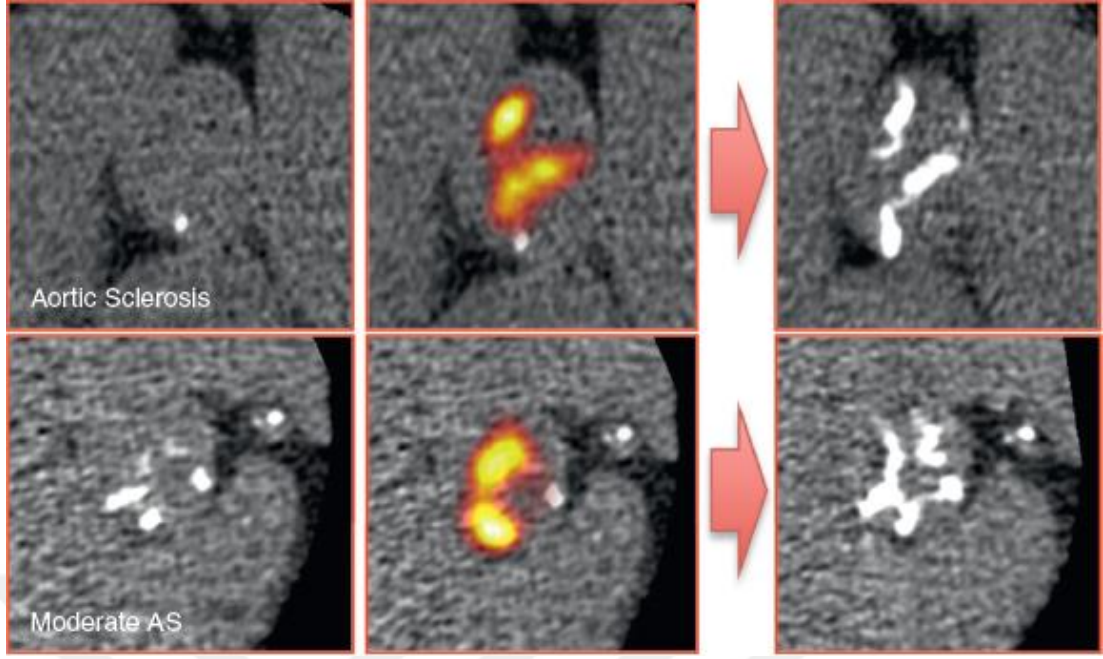


Şekil 10: Ciddi Aort Darlığı Olan Hastanın Kateterizasyon Kayıtları

Darlığın ciddiyeti, tepe-tepe gradyent (75 mm Hg), tepe-anlık gradyent (105 mm Hg) ve ortalama gradyent (55 mm Hg) ile belirlenir. Kardiyak debinin, sistolik ejeksiyon periyodunun, kalp atım hızının ve ortalama gradyentin kullanılmasıyla, aort kapak alanı (AVA) Gorlin formülü ile hesaplanır. **44.3:** kapak sabiti (Cardiology kitabından modifiye edilmiştir.)

2.6.8. Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron emisyon tomografisinde (PET) aort kapağına 18F-sodyum florürün aktif alımı, aktif doku kalsifikasyonunu belirler ve BT de takip eden 1 ile 2 yıl sonra aort kapak kireçlenmesindeki değişimi tahmin eder (Şekil 11).^[83-85] Yeni kalsifikasyon, 18F-sodyum florürün bazal alımına benzer bir dağılımda gözlenmiştir. 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: Kalsifik Aort Kapak Hastalığı Olan Hastanın PET-CT Görüntüsü

Valvüler 18F-florür alımı aort darlığında kalsifikasyonun ilerlemesini öngörür. Kalsifik aort kapak hastalığı olan iki hasta. Sol görüntü, Temel bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri. Orta görüntü, pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) görüntülerinde artmış 18F-florür valvüler alım (kırmızı / sarı alanlar). Sağ taraftaki görüntü, 2 yıl sonra çekilen BT de, PET alımına benzer bir dağılımda makroskopik kalsiyumun (beyaz alanlar) 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 oskültasyonla AD'yi düşündüren bir üfürümün dinlenilmesinin ardından ekokardiyografi ile konulur. AD şiddetli olmadığına veya semptomatik değilse hastalar AD şiddetine göre yeni ekokardiyografi ve klinik olarak yeniden değerlendirilir. Semptom ve bulgularda herhangi bir ilerleme olmadığı sürece genellikle tekrarlayan görüntüleme, şiddetli AD için 6 ila 12 ayda bir, orta AD için 1 ila 2 yılda bir ve hafif AD için her 3 ila 5 yılda bir yapılmalıdır. Semptom ve bulgularda ilerleme mevcut ise görüntüleme ve değerlendirme en kısa zamanda tekrar edilmelidir.

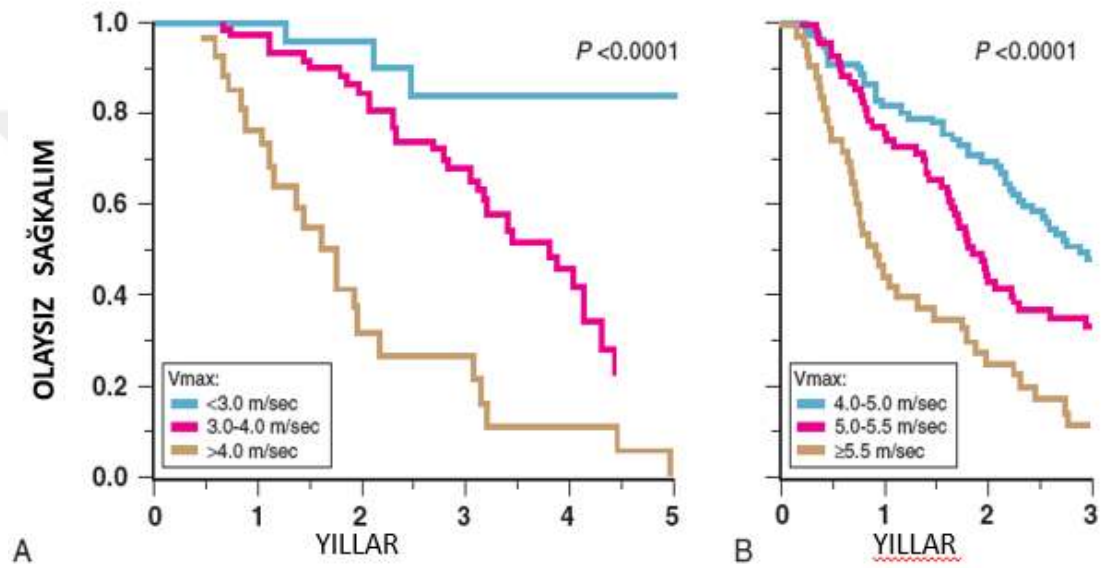
Aort darlığının etiyolojisini bilmek, semptom başlangıcındaki yaklaşık yaşı tahmin etmekte faydalı olabilir. Doğuştan biküspit kapağa sekonder kalsifikasyonu

olan hastalar 50 ila 60 yıl içerisinde semptomatik hale gelirken; triküspit kapağın dejeneratif kalsifikasyonu olanlar 70 ila 80 yaşlarında ve romatizmal aort kapak hastalığı olan hastalar ise 20 ila 50 yıl arasındaki zaman zarfında semptomatik hale gelirler.^[86, 87] AD'nin ilerleme hızı oldukça değişken olup tahmin edilmesi zordur. Klinik çalışmalarda daha hızlı hemodinamik progresyon ile ilişkili faktörler arasında yaşlılık, daha şiddetli kapakçık kalsifikasyonu, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, sigara, hiperlipidemi ve Lp (a) 'nın dolaşımdaki yüksek seviyeleri ve Lp-PLA2'nin artan aktivitesi etyolojide ön planda yer aldı.^[2, 24, 25]

Hafif kapak kalınlaşmasına sahip fakat LV çıkış yolu darlığı olmayan hastaların % 16'sında 1 yıllık takip sürecinde kapakta darlık gelişirken ancak hastaların sadece % 2,5'i tanıdan ortalama 8 yıl sonra ciddi kapak darlığı geliştiği gözlemlenmiştir. Hastalığın ilerlemesi, hastalığı başlatan farklı faktörlerle ilişkili olabilir.^[88]

Orta ila şiddetli AD mevcut olup hastalar asemptomatik olduğunda prognoz mükemmel seyreder.^[89] Semptomatik olan hastalarda kapaktaki darlık derecesi ortalama olarak her ne kadar asemptomatik olan hastalardan daha şiddetli olsa da, bu iki grup arasındaki darlık ciddiyeti ölçümlerinde belirgin benzerlik mevcuttur. Semptomlardaki ilerlemenin en güçlü öngördürücüsü doppler aortik jet hızıdır.^[4, 90, 91] 2 Yıllık semptomsuz sağkalım, doppler aortik jet hızının 3 m / sn'den az olduğu hastalarda % 84 iken, hız 4 m / sn'den yüksek olduğunda ise % 21'dir (**Şekil 12**). Şiddetli AD (doppler jet akım hızı > 4 m / sn) olan yetişkinlerde sonlanım, doppler hızının büyüklüğü ve aort kapak kalsifikasyonunun derecesi ile de tahmin edilebilir(**Şekil 12B**).^[77, 92, 93] Çok az kalsifikasyonu olan hastaların 5 yıllık olaysız sağkalımı %20 ± %5 iken, ciddi kalsifikasyonu olan hastalarda ise %75 ± %9 dur. Retrospektif çalışmalar asemptomatik gibi görünen bazı ciddi AD'li hastalarda ani ölüm bildirmekle beraber daha yakın tarihli prospektif çalışmalarda ani ölümün çok nadir olduğunu ve riskin %1'in altında olduğu bildirilmiştir.^[94] Semptom başlangıcındaki hemodinamik şiddetteki değişkenlikten ve çoğu hasta, sinsi hastalık progresyonundan kaynaklanan semptom başlangıcını tanımadığından dolayı, hem egzersiz testi hem de serum B-tipi natriüretik peptit (BNP) seviyeleri hastalık progresyonu ve semptom başlangıcının prediktör ölçütü olarak değerlendirilmiştir.

Hekim tarafından değerlendirilen egzersiz testi, belirsiz semptom durumu olan ciddi AD'li erişkinlerde güvenlidir ve semptom gelişen veya eforla kan basıncında düşüş gözlenen hastalar, semptomatik olarak kabul edilmelidirler.^[95] Semptomlar belirsiz olduğunda ve ya darlık şiddeti sadece ılımlı olduğunda, BNP seviyesinin yükselmesi yararlı olabilir, ancak hastalık ilerlemesinin değerlendirilmesinde BNP'nin rolü tam olarak tanımlanmamıştır.^[96]



Şekil 12: Aort Darlığında Sağkalım Grafiği

A Aort darlığı olan asemptomatik hastalarda olaysız sağkalımdaki doğal seyir. Başlangıç 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.)

2.7.2. Semptomatik Hastalar

Aort darlığı olan hastaların prognozu semptomların varlığına veya yokluğuna bağlıdır.^[97, 98] Düzeltilmemiş aort darlığı bulunan semptomatik hastalar, 5 yılda sağkalım oranları % 15 ila % 50 arasındadır.^[98, 99] Semptomlar meydana geldiğinde, ani ölüm riski çarpıcı şekilde artar, bu nedenle kapak replasmanı semptomların başlangıcında derhal yapılması gerekir. Kapak replasmanını reddeden veya ağır komorbid koşulları olan ve ameliyatı çok yüksek risk taşıyan hastalarda, beklenen klinik seyir, kalp yetmezliği semptomları nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatışları veya kısa bir sürede ani ölümlerin meydana gelmesidir.

2.7.2.1. Şiddetli Aort Darlığının Sınıflandırılması

Şiddetli AD; 1,0 cm² veya daha küçük aort kapak alanı (AVA), ortalama 40 mm Hg veya daha yüksek ortalama gradient veya 4 m / sn ve ya daha yüksek pik aortik jet hızı olarak tanımlanır (**Tablo-2**). Aortik jet hızı veya ortalama gradient bu kriterleri karşıladığında ciddi aort darlığı tanısı konulur ve asemptomatik hastalarda evre C, semptomatik hastalar ise evre D1 ciddi AD olarak sınıflandırılır. AVA 1,0 cm² veya daha az ancak ortalama basınç gradyenti 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 derece AD kabul edilir. Ancak öncelikle ölçüm hataları dışlanmalıdır, özellikle LV çıkış yolu çapını olduğundan küçük ölçülmesi gerçek AVA'dan daha küçük bir hesaplanmış AVA elde edilecektir. Vücut boyutuna göre AVA'yı ölçmek küçük hastalarda yararlı olabilir ancak normal boyutta ve daha büyük yetişkinlerde önerilmez. Sonraki adımlar, LVEF ve atım hacmini ölçmek, kapak anatomisini ve kapakçık kalsifikasyonun derecesini değerlendirmek ve daha ileri testler yapmaktır. Bununla birlikte, özellikle AD ile uyumlu semptomlar varsa, düşük gradientli ciddi AD tanısını düşünmek önemlidir.

2.7.2.2. Azalmış EF İle Beraber Low-Flow, Low-Gradyent Ciddi Aort Darlığı

Klasik low-flow low-gradyent AD (evre D2), LVEF % 50'den düşük olan, aortik jet hızı 4,0 m / sn'den daha düşük veya ortalama gradyent 40 mm Hg'den daha düşük ve AVA 1,0 cm² veya daha az olarak tanımlanır (**Tablo-2**).). Kalp yetmezliği semptomları olan ve evre D2 AD olan hastalar genellikle klinisyen için tanısal bir ikilem oluşturur, çünkü klinik görünüm ve hemodinamik verileri, dilate kardiyomiyopatisi olan ve kalsifik kapağı olan ancak ciddi kapak darlığı olmayan hastalardan kolay kolay ayırt edilemez.^[100, 101] LV disfonksiyonu ile birlikte olan Ciddi AD'nın orta AD'dan ayırt edilebilmesi için genellikle dobutamin ile kardiyak output artırılıp, kapaktaki geçici akım artışı sağlanarak kapak hemodinamiğindeki değişikliklere bağlı olarak ayırım yapılabilir.^[101, 102] Aortik jet pik hızının herhangi bir akış hızında en az 4 m / sn'ye yükselmesi ile birlikte 1,0 cm²'den daha düşük AVA olması ciddi AD tanısını koydurur.^[31] Ayrıca bu hastalarda dobutamin ekokardiyografi, AVR sonrası operatif risk ve sağkalımın önemli bir belirleyicisi olan miyokardiyal kasılma rezervini de (atım hacminde bazale göre %20 lik artış) gösterir.^[101, 103, 104] Bununla birlikte, kontraktıl rezerv eksikliği olan hastalarda bile, ortalama gradyent 40 mm Hg'den fazla ise AVR düşünülmelidir, çünkü AVR sonrası sağkalım medikal tedaviye göre daha iyidir (5 yılda yaklaşık% 50).^[104, 105] Miyokardiyal kasılma rezervi olmayanlarda ise gerçek ciddi AD ile orta aort darlığının ayırımını yapmak ve kapaktaki kalsifikasyonu tespit etmek için kardiyak BT faydalı olabilir.^[106]

2.7.2.3. Korunmuş EF İle Beraber Low-Flow, Low-Gradyent Ciddi Aort Darlığı

Korunmuş EF ($\geq$ % 50) ile birlikte low-flow, low-gradyent AD, tipik olarak küçük, hipertrofik bir sol ventrikülü olan yaşlı hastalarda veya eşzamanlı hipertansiyonu olan hastalarda görülebilir(**Tablo-2**). Bu genellikle “paradoksal” low-flow, low-gradyent AD (aortik jet hızı < 4,0 m/sn ve ya ortalama gradyent < 40 mm/Hg ve LVEF $\geq$ %50 ile AVA $\leq$ 1,0 cm²) olarak adlandırılır ve bu hastalarda normal bir EF'ye rağmen, aorttan geçen akım düşüktür (strok hacim indeksi <35 mL / m²).^[30, 107] Gerçek ciddi AD'yi orta AD'den ayırt etmek zor olabilir. Ölçüm hataları

göz ardı edilmeli ve küçük gövde boyutu olan hastalar dikkate alınmalıdır (AVA indeksi $\leq 0,6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ ağır AD ile uyumludur). Dobutamin, gerçek ciddi AD ile yalancı ciddi AD'nin ayrımında akımı arttırmak için kullanılmıştır. Ancak hipertrofik ventrikül, küçük LV boşluğu ve belirgin diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda daha az tercih edilir.^[108] Hipertansiyonu olan hastalarda tedaviden sonra kapağın hemodinamisini değerlendirmek daha yararlı olabilir ve kalsifikasyonlu kapakçığı olan hastaları tanımlamak için kalsifikasyonunun BT ile değerlendirilmesi giderek daha da fazla kullanılmaktadır.^[72]

2.8. Ciddi Aort Darlığında Tedavi

2.8.1. Medikal Tedavi

AD'li hastalarda medikal tedavinin hastalık ilerlemesini etkilediği gösterilmemiştir.^[2-4] Dahası, hem gözlemsel çalışmalar hem de randomize kontrollü çalışmalar, şiddetli semptomatik AD'li hastalarda AVR'nin medikal tedaviden daha üstün olduğunu ikna edici bir şekilde göstermektedir.^[5, 6]

AD ile birlikte artmış serum lipid seviyelerinin görülmesi, kapakçıklarda lipid birikimine ve aterosklerotik klinik son noktaların artmasına neden olmakla birlikte lipid düşürücü tedavinin hastalığın ilerlemesini yavaşlatacağı veya önleyebileceği hipotezine yol açtı. Ancak, prospektif randomize çalışmalarla test edildiğinde bu kanıtlanamamıştır.^[109, 110] Bu nedenle, günümüzde sadece AD'nin ilerlemesinin önlenmesi için statin tedavisi önerilmemektedir. Bununla birlikte, aort kapak hastalığı olan yetişkinler, geleneksel aterosklerotik risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve mevcut klavuzlara uygun olarak tedavi edilmelidir. AD'ye eşlik eden KAH'nın varlığı hastanın yaşı ile ilişkili olmakla birlikte çoğu hastada KAH yaygındır. Primer ve sekonder koruma klavuzları takip edilmeli ve statin ilacı yazıp yazmama kararı AD'nin varlığından etkilenmemelidir. β -Adrenerjik blokerler, aort kökü genişlemesini veya ilerlemesini geciktirmek veya önlemek için kullanılabilir ancak fayda yalnızca Marfan sendromu veya akut aort diseksiyonu olan hastalarda doğrulanmıştır.

Hipertansiyon AD hastaların çoğunda eşlik eder.^[111] AD hastalarında genel olarak sabit ve dengelenmiş bir afterload mevcut olduğundan, verilecek olan antihipertansif ajanla oluşan vazodilatasyonun LV atım hacmindeki artışla dengelenmeyeceği endişelerinden dolayı geleneksel olarak hipertansiyon tedavisinde sık sık isteksizlik ortaya çıkmıştır. Hipertansiyon LV'ye fazladan yük uygular ve hipertrofik LV remodelingi ile daha fazla ilişkilidir.^[112] Her ne kadar hipertansiyon tedavisi, AD ile ilişkili olayları azaltamasa da, hipertansiyon ile ilişkili vasküler olaylar ve mortalite arasındaki bilinen advers ilişki ortadadır. Bu nedenle hipertansiyon bilinen kurallara ve klavuzlara göre tedavi edilmelidir.^[112, 113] AD'li hastalarda hipertansiyon tedavisi olarak tercih edilen belirlenmiş bir ilaç sınıfı yoktur, ancak bu hastalarda özellikle kapakta ve ventrikülde renin-anjiyotensin sistemi fazla aktif olduğundan anjiyotensin-dönüştürücü-enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerler (ARB'ler) tercih edilebilir. Ancak antihipertansif ajanlar kullanıldığında hipotansiyondan kaçınılarak düşük dozdan başlanılarak titre edilmelidirler. Miyokard disfonksiyonu riskinden dolayı B-adrenarjik bloker ajanların kullanımından sakınılmalıdır. Anormal sıvı birikimi olan hastalarda diüretikler faydalı olsa da, çok dikkatli kullanılmalıdırlar; çünkü hipovolemiye sekonder sol ventrikül diyastol sonu basıncı düşebilir ve kalp debisinin azalmasına bağlı ortostatik hipotansiyon gelişebilir. Yine de dekompanse kalp yetmezliği kliniği olan hastalarda kapak replasmanı öncesi konjesyonu azaltmak ve semptomatik rahatlama sağlamak için kullanılmalıdır.

Atriyal fibrilasyon (AF) veya atriyal flutter, AD'li yaşlı hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkabilir; muhtemel diyastolik disfonksiyona sekonder sol atriyal genişleme nedeni ile gelişir. AD'li bir hastada böyle bir aritmi gözlemlendiğinde, eşzamanlı mitral kapak hastalığıda düşünülmelidir. AF varlığında, hızlı ventriküler yanıtı bağlı angina pectorise sebep olabilir. Atriyumun LV dolumuna katkısının ortadan kalkması ile ve kardiyak debide ani düşüş sebebi ile ciddi hipotansiyon gelişebilir. Bu durumda AF, genellikle kardiyoversiyon ile derhal tedavi edilmelidir. Önceden semptomsuz şiddetli AD'li bir hastada yeni başlayan atriyal fibrilasyon atağının, yaklaşmakta olan semptomların başlamasının işareti olabilir.^[114]

Nitroprusside ve fosfodiesteraz tip 5 inhibisyonu sağlayan ilaçların kullanılması ile sıvı yükünün azalması sonucunda pulmoner ve sistemik

hemodinamide akut iyileşmeler sağlayarak AVR öncesi prosedürün daha güvenli gerçekleşmesini sağlar.^[59]

2.8.2. Balon Aort Valvüloplasti

Konjenital biküspit AD'li seçilmiş hastalarda özellikle ergenler ve genç erişkinlerde, perkütan balon aort valvüloplasti ile başarılı gradient azalması sağlanıp, kapağa yeniden bir girişim uzun bir süre ertelenebilir. Biküspit AD'li genç erişkinlerde müdahalenin zamanlaması ve endikasyonları ile ilgili sınırlı veri olmasına rağmen, mevcut girişim kılavuzları, anjina, senkop, efor dispnesi gelişmesi ve kateterizasyonda 50 mm/Hg'den büyük tepe-tepe gradientin olması^[115] ve aort yetersizliği ile kapakta ciddi kalsifikasyonu olmayan hastalar için balon aort valvüloplasti önerilmektedir. Mevcut kılavuzlara göre, asemptomatik olup yarışmalı spor yapmak isteyen ya da gebe kalmak isteyen genç erişkinlerde, kateterizasyon ile 50 mm/Hg'den büyük tepe-tepe gradient mevcut ise balon aort valvüloplasti düşünülebilir.^[115]

Balon valvüloplasti, kırılğan ve önemli komorbiditeleri olan yaşlı erişkinlerde daha sınırlı bir role sahiptir. Acil hemodinamik sonuçlar, transvalvüler basınç gradientinde orta dereceli bir azalmayı içerir, ancak balon sonrası kapak alanı nadiren 1,0 cm²'yi aşar. Kapak alanındaki kısmi düzelmeye rağmen, erken semptomatik iyileşme genellikle görülür. Bununla birlikte, % 10'dan daha yüksek bir sıklıkta ciddi akut komplikasyonlar olduğu bildirilmiştir ve çoğu hastada 6-12 ay içinde restenoz ve klinik bozulma meydana gelmiştir.^[116] Bu nedenle hemodinamik olarak stabil olmayan AD hastalarında cerrahi veya TAVİ sürecine kadar köprü tedavi olarak düşünülebilir.^[30] Balon valvüloplasti, komorbiditeleri nedeniyle cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) veya TAVİ için uygun olmayan hastalarda semptomların hafifletilmesi için de düşünülebilir.^[30] Vaka raporları, balon aortik valvüloplastinin gebelikte doğum için bir köprü tedavi olarak başarıyla kullanıldığını göstermiştir.

2.8.3. Aort Kapak Replasmanı (AVR)

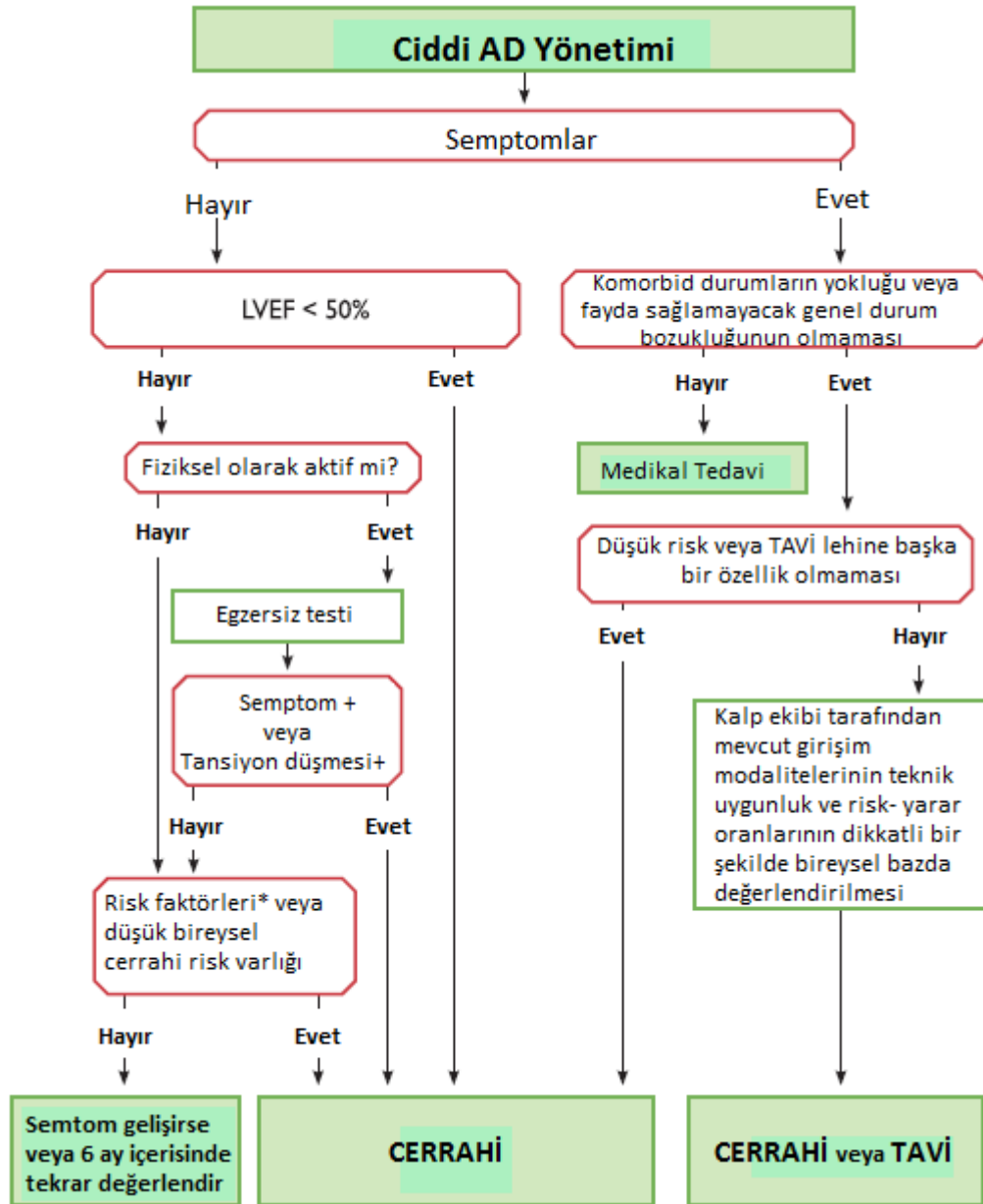
Semptomatik şiddetli AD'li yetişkinlerde semptomlar hafif olsa dahi, AVR önerilir(**Şekil 13**). Kılavuzların bu açık önerisine rağmen,^[30, 117] semptomatik AD'li birçok hasta operasyon riski düşük olmasına rağmen ameliyat için uygun şekilde

yönlendirilmemektedir.^[118] LVEF % 50'nin altında olan ciddi AD hastaları ve koroner arter bypass greftleme (CABG) veya herhangi bir kalp ameliyatı geçirecek olan asemptomatik ciddi AD'li hastalara da AVR önerilir. ^[4, 30, 117] Ek olarak, asemptomatik şiddetli AD'li hastalar egzersiz testi ile semptomlar tetiklenirse veya egzersizle kan basıncında düşüş saptanırsa aynı şekilde AVR için yönlendirmek lazım. AD ve AY'nin birlikte bulunduğu hastalardaki klinik çalışma sonuçları benzerdir ve bu karma hasta grubunda standart müdahale kriterleri uygulanabilir.^[119, 120] Şiddetli AD'li ve düşük cerrahi riski olan asemptomatik hastalarda, hastalığın hızlı ilerlediğine dair belirtiler mevcut ise (örn.Ciddi kapak kalsifikasyonu) veya AD çok şiddetli olduğunda, hastanın tercihi ve erken cerrahi riski de göz önüne alınarak erken müdahale planlanıp AVR düşünülebilir. AVR endikasyonuna karar verildikten sonra, cerrahi yaklaşım veya transkateter yaklaşım düşünülebilir(**Şekil 13**).^[121]

AVR'den sonra, hemen hemen tüm hastalarda akciğer konjesyon bulguları ve miyokard iskemisi semptomları hafifler ve çoğu hastanın ameliyat öncesine göre egzersiz toleransında iyileşme izlenir. Düşük EF'si olan hastaların çoğu AVR yapıldıktan sonra EF sıklıkla iyileşir ve hatta normalleşebilir, ancak bozulmuş longitudinal gerilme/kasılma uzun süre devam edebilir.^[122] LV hipertrofisi AVR'den sonra gerileme eğiliminde seyreder. Miyokard fibrozu, miyosit hipertrofisinden daha yavaş geriler ve bu nedenle diyastolik fonksiyon bozukluğu uzun süreçte iyileşebilir, ancak başarılı kapak replasmanından sonra yıllarca da diyastolik disfonksiyon devam edebilir.

2.8.3.1. Cerrahi Aort Kapak Replasmanı

Cerrahi aort kapak replasmanı, düşük operatif riskin olduğu hastalarda ciddi AD için tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir. Semptomatik şiddetli AD (kapak alanı $<1 \text{ cm}^2$) veya belirtilerden bağımsız olarak eğer hastada ciddi AD varsa ve eşzamanlı koroner arter bypass operasyonu veya aort, kalp kapakçığı ameliyatı geçirecekse veya LVEF düşüklüğü gelişmişse sınıf I endikasyonla cerrahi AVR düşünülür. Genellikle sınıf I kriterlerini karşılamayan ancak hastalığın hızlı ilerlemesi, anormal stres testi sonuçları veya “çok şiddetli” AD (aortik jet hızı $\geq 5 \text{ m/s}$ veya ortalama gradiyent eşiği $\geq 60 \text{ mm/Hg}$) gibi yüksek risk altında olunan hastalar sınıf II cerrahi endikasyon listesini oluştururlar.



Şekil 13: ESC 2017 Kalp Kapak Hastalıkları Klavuzu Ciddi Aort Darlığı Yönetimi

*:Şu durumların birinin varlığında cerrahi yaklaşım değerlendirilmelidir; aortik jet hız>5,5 m/s, şiddetli kapak kalsifikasyonu varlığı, aortik jet hızın yılda 0,3 m/s artması, başka bir şekilde açıklanamayan belirgin derecede artmış nörohormon düzeyleri, ağır pulmoner hipertansiyon (sistolik pulmoner arter basıncı>60 mmHg).

Ek olarak, orta AD'si olup başka bir nedenle kardiyak cerrahi olacak olan hastalara aynı seansta cerrahi AVR önerilir. Cerrahi sonrası LV fonksiyonu korunmuşsa sağkalım mükemmeldir ve % 1 gibi düşük bir cerrahi ölüm oranı mevcuttur. Bu hastalarda, yaşa uygun yaşama süresi AD olmayan hastalardan önemli ölçüde farklı değildir.^[123] LV disfonksiyonu olan hastalarda ise postoperatif yaşam beklentisi

göreceli olarak daha düşüktür. Bununla birlikte, şiddetli AD için konservatif tedavi istenmeyen bir alternatif olarak kalmaktadır. Şiddetli AD'ye rağmen müdahale edilmeden tedavi edilen 453 hastanın bir incelemesinde; 1 yıl, 5 yıl ve 10 yıllık takiplerinde sağkalım oranları sırasıyla % 62, % 32 ve % 18^[124] olarak izlendi. Bu inceleme de en kötü sağkalım, böbrek yetmezliği olan, 75 yaşından büyük, pulmoner hipertansiyonu, düşük EF'si ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda izlendi.

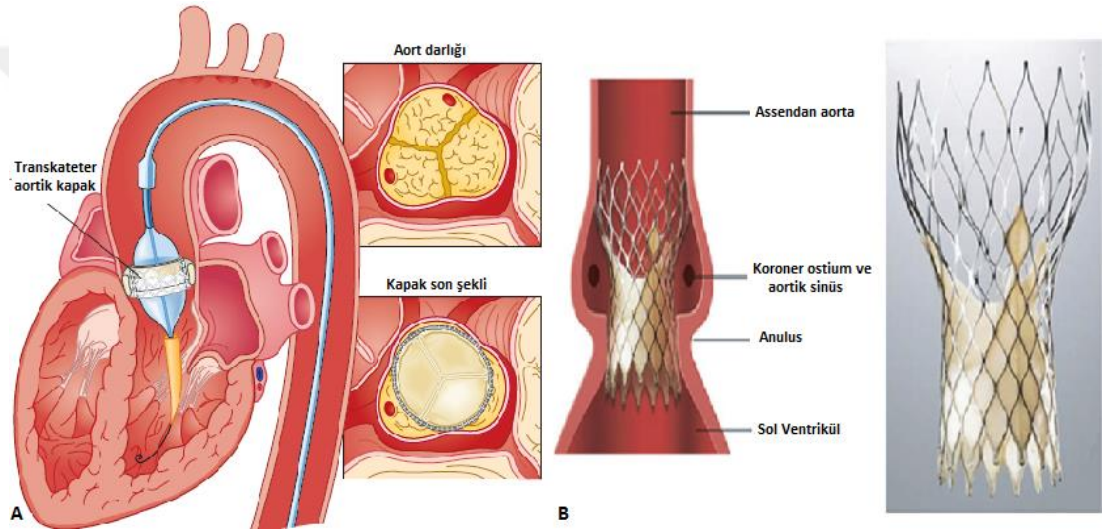
Cerrahi alandaki bir dizi teknolojik gelişme, operasyon süresini kısaltmasının yanı sıra cerrahinin morbiditesini de düşürmüştür. Bunlar arasında minimal invaziv cerrahi ve sütürsüz kapak replasmanı^[125, 126] gibi TAVİ ile resmi olarak üst düzey karşılaştırmaya ihtiyaç duyan gelişmeler mevcut. Ameliyat sonrası hastalarının yönetiminde, daha önce ve 2017 kılavuzlarında da tartışıldığı gibi antiplatelet ve antikoagülasyon tedavisini içermektedir; önemli bir uyarı, anti-Xa antikoagülan ilaçlar mekanik kapaklar için kontrendikedir (sınıf III öneri). Ameliyat sonrası antikoagülasyon seviyesi, protez kapak tipine ve konumuna özgüdür.^[127]

2.8.3.2. Transkateter Aort Kapak Replasmanı

Son 20 yıldır geliştirilen bir teknoloji olan TAVİ, AD'nin tedavisinde devrim yarattı. Doku yapımı kapaklar, bir kateter üzerine kıvrılmış ve stenotik doğal kapak boyunca ilerletilen, balonla genişletilebilir (balon expandable) veya kendiliğinden genişleyen (self-expandable) stent üzerine dikilmiştir. Hem balon expandable hem de self expandable teknolojiler yaygın olarak bulunmaktadır (**Şekil 14**). Günümüzde TAVİ, en az orta-riskli cerrahi aday olarak kabul edilen hastalarda, STS(Society of Thoracic Surgeons) skoru $\geq$ 4 olan hastalarda semptomatik şiddetli AD için tercih edilen tedavi olarak kabul edilmektedir.

TAVİ açısından dönüm noktası sayılabilecek PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER valves) çalışmasının iki çalışma kolu vardı: PARTNER A, çalışmaya alınan hastalar ameliyat edilebilir ancak yüksek riskli hastalar iken PARTNER B'ye ise inoperabl hastalar alınmış. PARTNER A'da cerrahiye karşı, iliak ve femoral damar sistemi büyük kateter şaftlarını yerleştirmek için uygunsa transfemoral TAVİ veya uygun değilse transapikal TAVİ yaklaşıma hastalar randomize edilmiş.^[128] 2 yıl boyunca yapılan izlemde TAVİ cerrahi ile

karşılaştırıldığında sonuçları benzerdi; ancak, vasküler komplikasyonlar ve inme TAVİ ile daha yüksek, majör kanama ve AF cerrahi cerrahi kolunda daha yüksekti(**Şekil 15 C**). PARTNER-B’de ise medikal tedaviye karşı transfemoral girişim için vasküler yapısı uygun olan TAVİ hastaları karşılaştırılmış.^[6] Sadece tıbbi tedavi alan (balon valvuloplasti uygulanmış veya uygulanmamış) hasta grubunda 1 yıllık mortalite oranı % 51 iken, TAVİ koluna randomize edilen inoperabl hasta grubunda ise % 31 olarak tespit edildi. Mortalite yaklaşık % 40’lık relatif azalma saptandı (**Şekil-15D**). Bu nedenle TAVİ tüm modern kardiyak girişimler arasında dramatik bir şekilde en başarılı işlem olarak görülmekte.

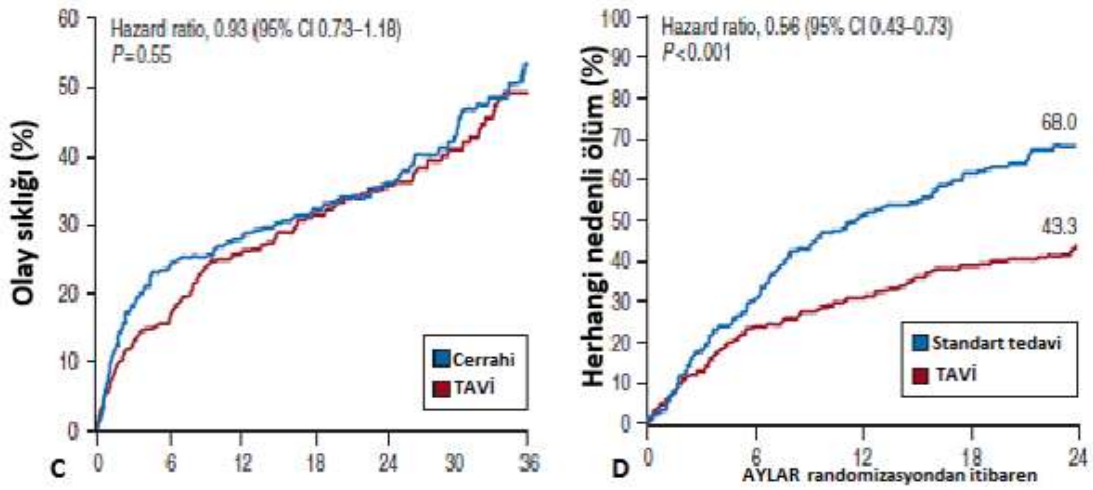


Şekil 14: Balon Expandable Ve Self Expandable Kapak

A: Balon expandable perkütan aort kapağı (SAPIEN, Edwards Life Sciences, Irvine, CA). B: Self expandable kapak CoreValve (Medtronic). (Bu görüntü “critical care medicine” kitabından modifiye edilmiştir.)

TAVİ hastalarında başlangıçta daha yüksek inme riski vardı^[5], ancak sadece medikal olarak tedavi edilen hasta kolunda artarak devam eden inme hızı nedeniyle, aradaki fark 24. ayda kapandı. Genel olarak, inme riskinin, kapak replasmanının tipinden ziyade, büyük ölçüde inme riskini artıran hastanın sahip olduğu komorbid durumlarıyla ilişkili olduğu görülmüştür^[129] ve aslında, takip eden TAVİ denemelerinde inme riski cerrahi ile aynı veya daha düşük olduğu görülmüştür.^[130] ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) başlangıçta, PARTNER B'nin sonuçlarına dayanarak inoperabl hastalar için TAVİ'yi onayladı ve ardından PARTNER A'da tedavi edilen yüksek riskli popülasyonu onayladı. Bundan sonra ağır AD'li orta riskli hastalarda,

TAVİ ile cerrahiye karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışma yapıldı. Bu çalışma TAVİ'nin cerrahiye^[131, 132] göre inferior olmadığını gösterdi. AHA / ACC 2017 Kılavuzları Güncellemesi, orta cerrahi riski olan hastalar için sınıf IIa ve yüksek cerrahi riski olan hastalar ile inoperabl hastalar için sınıf I öneriyle TAVİ önerilmektedir.^[127] Biyoprotez kapak disfonksiyonu olan hastalarda (hem darlık hem de yetersizlik nedeniyle) kapak içi kapak (ViV) TAVİ ile mükemmel sonuçlar elde edilmiştir.^[133, 134] Bu hatalarda yeniden cerrahi yapılmasından ziyade perkütan ViV replasmanı şimdi hem bioprotezik AD hem de AY için sınıf IIa endikasyonla önerilmektedir.



Şekil 15: PARTNER Çalışmasının TAVİ Sonuçları

C: A kohortundaki herhangi bir nedenden veya felçten dolayı ölüm, yüksek riskli fakat ameliyat edilebilir cerrahi aort kapak replasmanına (n = 351), transfemoral (n = 244) veya transapikal (n = 104) kola randomize edilmiş. Mortalite oranı veya inme açısından fark yoktu. **D:** Transkateter aort kapak replasmanı uygulanan 179 hastanın tıbbi tedavi ile tedavi edilen 179 hastaya göre önemli bir sağkalım avantajı gösterdiği görülmüş. (C, From 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. B, Courtesy Medtronic Inc., Minneapolis, MN./ D, From 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'ten alınmıştır.)

SURTAVI çalışmasında da TAVİ lehine veriler mevcut olup ve self expandable kapak TAVİ'nin (yani Medtronic'in CoreValve) ölümcül birincil ölüm noktası ve inme açısından cerrahiden daha düşük olduğunu gösterdi. Bu verilere dayanarak, TAVİ şu anda ABD'deki orta cerrahi riskli hastalarda da kullanımı onaylanmıştır. Ancak, TAVİ paravalvüler kaçak, kalıcı kalp pili implantasyonu, vasküler giriş komplikasyonları ve inme dahil olmak üzere kendi zorluklarını taşır.^[135-]

^{137]} Geçtiğimiz on yıl içinde, ilk ve üçüncü nesil cihazlardan gelen ilerlemeler, bu komplikasyonların çoğunu hafifletebildi.

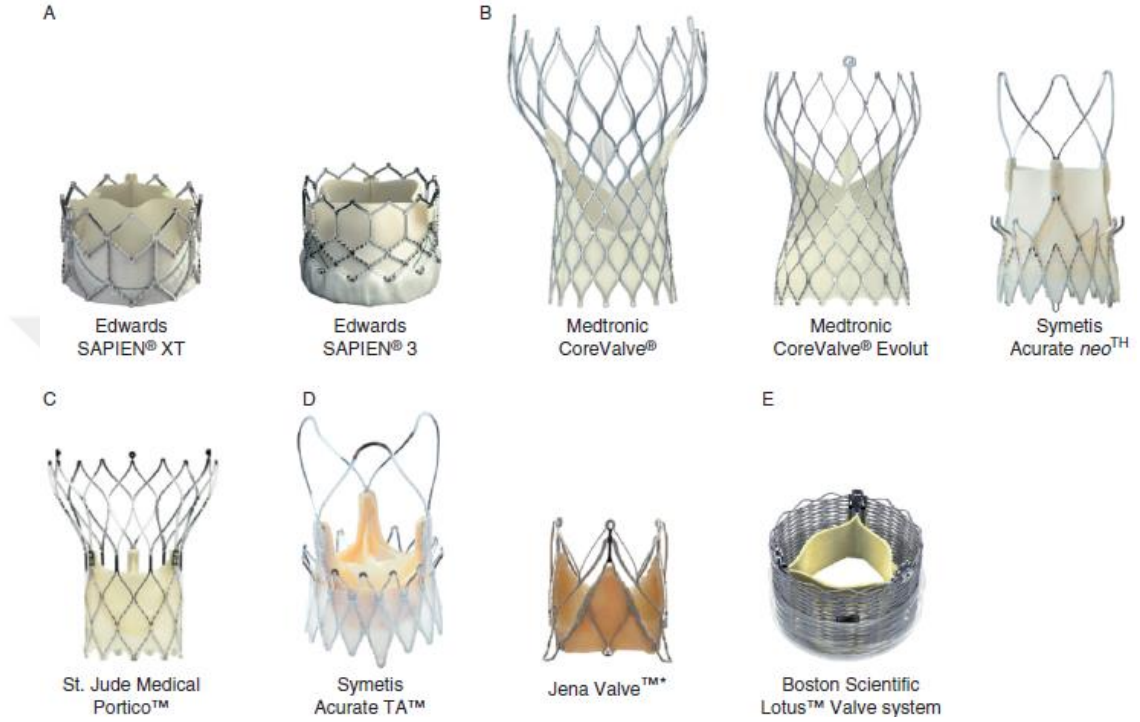
Operatörlerin çoğu TAVİ hastalarını yaşam boyu günlük aspirin 100 mg 1x1 artı 75 mg 1x1 klopidoğrel 1 ila 6 ay arasında tedavi etmişlerdir (2017 Kılavuzlarına göre sınıf IIb öneri^[127]). Kanama riski düşük olup AVR sonrası trombüs formasyonu tespit edilen hastalarda cerrahi kapak değişimi sonrasında 3-6 ay arası antikoagülasyon class IIa, TAVİ^[138] sonrasında ise en az 3 ay antikoagülasyon class IIb ile önerilmektedir.^[127] AF'li hastalarda TAVİ sonrası ikili antiplatelet tedavi ile birlikte antikoagülasyon kullanımı gibi bir dizi konu tam olarak araştırılmaya devam edilmektedir, ancak bunlar antikoagülasyon ile tedavi edilmesi gereken ve AF'si olmayıp eş zamanlı aspirin alan hastalarda olduğu gibi yüksek kanama riski ile ilişkili bulunmuştur.^[139]

2.8.3.3. Transkateter Kapak Seçimi

TAVİ'yi gerçekleştirmek için mevcut cihazlar, birinci nesil cihazlara kıyasla daha iyi klinik sonuçları gösteren ve daha güvenli olan ikinci veya üçüncü nesil kapaklardır. TAVİ cihazları, genellikle bir kılavuz tel üzerine yerleştirilen sheath veya sheat kullanılmadan tasarlanmış bir kapak ve uygulama sisteminden oluşur. Kapak sistemi balon expandable (paslanmaz çelik veya kobalt krom) veya self expandable (genellikle nitinol) olan ince bir stentten oluşur. Kapağın kapakçıkları sığır perikardı, domuz perikardı veya domuz kapakçıklarından oluşur. Bu kapakların bazıları, doku dejenerasyonuna karşı koruma sağlamak ve böylece optimal kapak dayanıklılığına ulaşmak için geleneksel cerrahi ksenograflarınkine benzer ilave bir antikalsifikasyon işlemine tabi tutulmuştur. En yaygın kullanılan kapak protezlerinin genel görünümü, **Şekil 16**'da gösterilmektedir.

Üçüncü nesil SAPIEN 3 balon expandable Edwards SAPIEN kapak (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) hem retrograd (TF, TAO, TS) ve hem de antegrad (TA) girişim için uygundur. Kapakçıkları intraanüler pozisyonda yerleştirilmiş ve subkoroner implantasyon için tasarlanmış olup oldukça kısa bir cihazdır.

Self expandable Medtronic CoreValve kapak (Medtronic, Minneapolis) sadece retrograd implantasyon için kullanılabilir. Cihaz stenti daha uzun olup koroner ostium'u aşan bir implantasyon gerektirir bu nedenle ayrıca aort stabilizasyonu da elde edilir. Kapakçıklar supraanüler bir pozisyonda yerleştirilmiştir.



Şekil 16: Biyoprotez Aort Kapak Çeşitleri

(Bu görüntü ‘Atlas of Cardiac Surgical Techniques (Second Edition) 2019, Pages 242-259’ kitabından alınmıştır.)

Bu iki en sık implante edilen biyoprotez kapağa ek olarak, başka birkaç cihaz daha geliştirilmiştir. Bunlar;

Acurate neo sistem (Symetis, Dusseldorf, Almanya), daha önce belirtilen kapaklardan sonra transfemoral TF-TAVİ ve transapikal TA-TAVİ için en büyük klinik takibi kazanmıştır. Acurate kapak, self expandable bir nitinol stent içerir ve komissurları doğal olanlarla oldukça kolay eşleştirilebilen (TA yaklaşımıyla), kısmi yeniden konumlandırmaya izin veren bu nedenle anatomik olarak doğru bir pozisyona yerleştirilebilen biyoprotez kapaktır.

Portico cihazı ise (St. Jude Medical, St. Paul, MN), aortik anulustan assendan aortaya kadar uzanan bir nitinol stentten oluşur. Kapak açılma işleminin % 80'ine

kadar geri toplanmasına izin verir ve bu özellik kapağın yerinin ve fonksiyonelliğinin tam olarak değerlendirilmesini sağlar.

Lotus kapak (Boston Scientific, Marlborough, MA), kıvrılmış konumda oldukça uzun olan ve yerleştirme sırasında olduğundan daha kısa görünen bir nitinol ağdan oluşur. Cihazın tam olarak alınması mümkündür, bu sayede kapak sisteminin bırakılma işlemi sonlandırılmadan önce kapak fonksiyonunun tam olarak değerlendirilmesi sağlanır.

The Direct Flow valve (Direct Flow Medical, Santa Rosa, CA) tasarım olarak benzersizdir. Tübüler bir köprüleme sistemi ile birbirine bağlanmış iki metalik olmayan, şişirilebilir, çift halka yapısından oluşur. İlk olarak, kapak doğal aortik anulus içinde doğru pozisyona ulaşıldığında bir polimer ile değiştirilen radyopak değişim çözeltisi ile doldurulur.

Jenavalve TA sistemi (Jenavalve Technology, Münih), anulus seviyesinde hizalama ve güvenli sabitleme ile birlikte pozisyon hizalamaya kılavuzluk etmek için ek olarak hissedilebilir materyal ile donatılmış, self expandable bir stenttir. AY tedavisi için onaylanan tek cihazdır (CE onaylı cihaz).

Venus A-Valve kapak sistemi (Venus MedTech, Hangzhou, Çin), Çin Gıda ve İlaç İdaresi tarafından klinik gereksinimler için karşılanan tek TAVİ cihazıdır. Domuz perikardiyal kapakçıklarından oluşan ve TF, TA, TSc ve TAo yaklaşımlarıyla yerleştirilebilen self expandable nitinol stent içerir.

Braile Inovare biyoprotez kapak (Braile Biomédica, São José do Rio Preto, Brezilya), kobalt-krom çerçeveli ve tek bir sığır perikard tabakasına sahip kapakçıkları içeren balon expandable bir cihazdır. Brezilya'da ticari olarak satılmaktadır, ancak şu anda yalnızca TA erişimi için uygundur. Diğer cihazlar klinik deneylerde veya halen geliştirilme aşamasındadır.

2.9. TAVİ Endikasyonları

Kapağa müdahale biçiminin seçimi, hastanın kardiyak ve ekstrakardiyak özellikleri, bireysel cerrahi riski ve cerrahi risk skorlarının yanı sıra kalp ekibinin

kararı ile değerlendirilen TAVİ'nin fizibilitesi, yerel deneyim ve veri sonuçları dikkate alınmalıdır. Daha önce TAVİ endikasyonlarından detaylıca bahsedilmişti. **Tablo 3**'te bireysel karar için dikkate alınması gereken özellikleri sunmaktadır.

Tablo 3: Cerrahi Riski Artmış Hastalarda Cerrahi Ve TAVİ Arasında Karar Belirlemede Kalp Ekibinin Göz Önünde Bulundurması Gereken Durumlar

	TAVİ Lehine	CERRAHİ Lehine
Klinik Özellikler		
STS/EuroSCORE II < %4 (lojistik EuroSCORE I < %10)		+
STS/EuroSCORE II ≥ %4 (lojistik EuroSCORE ≥ %10)	+	
Şiddetli komorbidite varlığı (skorlarla yeterince yansıtılamayan)	+	
<75 yaş		+
>75 yaş	+	
Kalp cerrahisi öyküsü	+	
Kırılganlık	+	
Kısıtlı hareketlilik veya girişim sonrası rehabilitasyon sürecini etkileyebilecek durumlar	+	
Endokardit şüphesi		+
Anatomik Ve Teknik Konular		
Transfemoral TAVİ için uygun erişim varlığı	+	
TAVİ 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 TAVİ için gerekli aralığın dışında olması		+
Aort kökü morfolojisinin TAVİ için uygun olmaması		+
Kapak morfolojisinin (biküspit, kalsifikasyon derecesi, kalsifikasyon paterni) TAVİ için uygun olmaması		+
Aort veya LV'de trombus 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		+

2017 ESC Kalp Kapak Hastalıkları klavuzundan alınmıştır.

2.10.TAVİ Komplikasyonları

TAVİ gibi yeni bir tedavinin kabul edilmesinde ve gelişim sürecinde en önemli adım, klinik olarak ilişkili tedaviyle ilgili komplikasyonların aydınlatılması ve yönetimidir. Bu nedenle, istenmeyen klinik olayların kesin olarak tanımlanması, sıklığı ve olası etiyolojilerinin tanımlanması ve sonraki prosedür veya teknolojik gelişme ile verilecek olan tepkinin yönetimi ile ilişkili ciddi çaba sarfedilmiştir.^[140] TAVİ ile ilgili ana komplikasyonlar stroke, paravalvüler yetersizlik, iletim anormallikleri, vasküler komplikasyonlar ve kanamadır. Ayrıca nadir görülen fakat son derece önemli olan koroner tıkanıklık ve annulus rüptürü gibi komplikasyonlar da mevcuttur.

2.10.1. Stroke (İnme)

Mortaliteye ek olarak, aort kapak replasmanının ardından en yıkıcı sonuçlardan biri postoperatif kalıcı inmedir. Yüksek riskli hastalarda cerrahi sonrasında, inme oranları % 3 ile % 5 arasında bildirilmiştir.^[128, 141-143] TAVİ sonrası 30 günlük periyotta serebrovasküler olayların (geçici iskemik olay veya inme) görülme sıklığı % 3 ila % 7 arasında değişmektedir.^[144] Bu olayların yaklaşık % 50 ila % 70'i işlem sırasında veya 24 saat içinde gerçekleşir. PARTNER çalışmasının 30 günlük ve 1 yıllık sonuçlarının analizinde, TAVİ sonrasında cerrahi ile karşılaştırıldığında periprosedüral inme artışı olduğu izlenmiştir.^[128, 145] Bununla birlikte 2 yıl boyunca yapılan izlemde Thourani ve arkadaşlarının PARTNER hastaları ile ilgili daha yakın tarihli bir çalışmada, TAVİ hastalarının 2 ve 3 yıllık takiplerinde sürekli bir artmış inme olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmadığı görülmektedir.^[146, 147] TAVİ ile birlikte inme, ateroembolizm, tromboembolizm, işlem sırasında kardiyojenik şok, önceden var olan serebral vasküler hastalık veya bu faktörlerin etkileşimi nedeniyle oluşabilir. Bununla birlikte, asendan aortadaki kateter manipülasyonu, TAVİ ile gözlenen çoğu inmenin en muhtemel nedenidir. Nörolojik olayların prediktörleri arasında balon post dilatasyon, kapak embolizasyonu ve yeni gelişen atriyal fibrilasyon yer almaktadır^[148].

Cihaz teknolojisindeki iyileşmeler, daha iyi hasta seçimi ve operatör deneyimi klinik inmede düşüşe neden olmuş ve 1 yılda kümülatif insidansı % 5'ten az olmuştur.

TriGuard, Montage, Sentinel (Claret Medical) ve Embrella gibi serebral embolik koruma cihazları serebral iskemik yükü azaltmak amacıyla değerlendirilmektedir. Tüm inmelerin yarısı periprocedural olsa da, geç inmeler bazen yeni başlayan atriyal fibrilasyon veya subklinik kapak trombozuna bağlı gelişebilir. TAVİ sonrası hastalar için antitrombotik tedavi rehberleri çoğunlukla klinik tecrübeye ikincil hazırlanmış olup, bu konuda kanıta dayalı ciddi antitrombotik rejim çalışmaları devam etmektedir.

2.10.2. İletim Anormallikleri

Transkateter aort kapak boyutları aortik anülüsün boyutlarını aşıyorsa veya kapak subanüler bir pozisyonda yerleştirilmişse, ventriküler septum içerisinde seyreden kardiyak iletim sistemine bası olur ve iletim bozuklukları meydana gelir. TAVİ sonrası kalıcı kalp pili ihtiyacı, randomize PARTNER çalışmasında % 3,4 olarak bildirilen Edwards-SAPIEN kapak ile nadir olarak izlenmiştir.^[5, 128] TAVİ sonrası kalıcı kalp pili ihtiyacında balon expandable (% 6,5) kapaklar ve self expandable (% 25,8) kapaklar arasında önemli fark vardır.^[149, 150] TAVİ'yi takip eden kalp bloğunun tamamı geçici pacing teli ile hemen tedavi edilir. Bradikaritmik geçici olabilir ve kalıcı pace ihtiyacı netleşene kadar geçici tel yerinde bırakılabilir. PARTNER çalışmasının verilerine göre 1151 hastanın 121'inde (% 10,5) yeni sol dal bloğu (LBBB) meydana geldi ve bu hastaların çoğunda 6 aydan 1 yıla kadar sürdü.^[151] Yeni LBBB, 1 yıllık mortalite, kardiyovasküler mortalite, hastaneye tekrar yatış, inme veya miyokard enfarktüsünde anlamlı farklılıklar ile ilişkili değildi. Ancak, hastane yatışındaki (% 8,3'e karşılık % 2,8 $P < 0.005$) ve taburculuktan sonraki (% 4,7 ile % 1,5; $P < 0.01$) 1 yıla kadar olan kalıcı kalp pili implantasyonu artışı ile ilişkili saptandı. TAVİ sonrası yeni LBBB'li hastalarda ejeksiyon fraksiyonu düzelmedi ve 6 aydan 1 yıla kadar düşük kaldı (52,8'e karşılık % 58,1; $P < 0.001$).^[151]

2.10.3. Aort Yetersizliği

TAVİ sonrası akut, orta veya şiddetli prostetik aort yetersizliği paravalvüler, transvalvüler veya karışık olabilir. TAVİ sonrası aort yetersizliğinin sağkalım üzerindeki etkisi üzerinde çok duruldu. Bazı araştırmalar, kısa ve uzun vadeli ölümlerin bağımsız bir belirleyicisi olarak, orta ya da daha yüksek aort yetersizliğini tanımlamıştır.^[152] Akut transvalvüler yetersizlik ile ilgili çeşitli senaryolar mevcut

olup, bunlardan biri; kapak yerleştirilirken sistemik hipotansiyondan dolayı kapakçıkların tam olarak kapanmamasından gelişir ve kan basıncı yükselince düzelir. Ayrıca kapağın “ısınmaması” ve tam yaprak hareketliliğini sağlamak için kısa bir süre (dakika) gerektirebilir. Transvalvüler aort yetersizliği için üçüncü bir senaryo, TAVİ kapak leafletlerinin kapanmasını engelleyen, hastanın eski çıkıntılı, nativ aort leafletinin neden olabileceğidir. Bu durumda, operatör, her bir aort kapakçığına bir açılı pigtail kateter yerleştirilerek TAVİ kapakçıklarını kapatmaya çalışabilir. Bu başarısız olursa, doğal aort yaprakçıklarının uygun şekilde yer değiştirmesi için, ilk TAVİ kapağının içine başka TAVİ kapak yerleştirilmelidir.

Daha yaygın olan senaryo paravalvüler aort kaçağının senaryosunu içerir. İşlem sırasında hafif Paravalvüler kaçaktan daha fazla olan hastalar için, yerleştirilen kapağın konumu iyi değerlendirilmelidir. Kapak yanlış yerleştirilmişse, birinci kapağa ikinci bir kapak yerleştirilebilir. Bununla birlikte, eğer kapak iyi yerleştirilmişse, kapak balon yardımı ile dilate edilip aortik anulusa kapağın tam olarak oturtulması sağlanmalıdır. TAVİ'den sonra kronik, orta veya ciddi paravalvüler aort yetersizliği, ikinci bir kapak implantasyonu veya bir veya daha fazla vasküler kapama ile perkütan olarak tedavi edilebilir.

2.10.4. Vasküler Komplikasyonlar

Girişim yerindeki vasküler yaralanma, transfemoral TAVİ de en sık karşılaşılan problemdir. Majör vasküler komplikasyonlar; 1 aylık izlemde PARTNER çalışmasında TF-TAVİ hastalarının % 15'inde meydana geldi ayrıca 30 günlük ve 1 yıllık yüksek mortalite oranları ile anlamlı olarak ilişkili bulundu.^[5] Vasküler girişim bölgesi komplikasyonları temel olarak kapağın yerleştirilmesi için kullanılan büyük çaplı sheathler ile ilgilidir. Bununla birlikte, artan operatör tecrübesi, gelişmiş hasta taraması ve seçimi, daha küçük çaplı yeni nesil sheathlerin (7.2 veya 7.5 mm'lik bir dış çapa karşılık gelen 18 veya 19Fr) kullanımı vasküler komplikasyon insidansını önemli ölçüde azaltmıştır. Torasik aort diseksiyonu, aortik anulusun yırtılması, ameliyat gerektiren amputasyon veya geri dönüşü olmayan son organ hasarı ile sonuçlanan vasküler bir cihazdan kaynaklanan distal embolizasyon (serebral dışı) diğer majör vasküler komplikasyonlardır. Bunlar ölüme, kan transfüzyonuna (> 4 ünite), plansız perkütan girişime, cerrahi müdahaleye sebep olur.^[153]

Periferik anjiyoplasti balonlarının kullanıldığı uzun balonlar, iliak veya femoral arter perforasyonlarında tampon görevi görerek faydalı olabilir ve kapalı stentlerin yerleştirilmesi perforasyonu kapatabilir. İliofemoral diseksiyon genellikle retrograddır ve kan akımını sınırlamaz, ancak ciddi diseksiyonlar akımı sınırlayabilir, hatta tıkaçıcı bile olabilir. Akım sınırlayıcı diseksiyonlar endovasküler veya cerrahi onarım ile tedavi edilmelidir. Erişim bölgesindeki femoral arterin sütür aracılı ciddi darlığı genellikle, balon dilatasyonuna iyi yanıt verir: hafif ila orta derecede rezidü darlık nadiren semptomatiktir.

Aortik anulus rüptürü, nadir görülür ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu komplikasyonun bağımsız prediktörleri arasında, kapak büyüklüğü ve sol ventrikül çıkış yolunda orta veya ağır kalsifikasyon varlığı bulunur.^[154] Ekokardiyografide interatriyal septumun kalınlaşması ve ardından hafifçe perikardiyal efüzyon gelişimi ile ortaya çıkabilir. Efüzyon perikardiyosentez ile tedavi edilebilir ve cerrahi onarım düşünülebilir. Konservatif tedavi için protamin sülfat ve kan basıncı kontrolü ile acil tedavi önerilmektedir.

Genereux ve meslektaşları tarafından yapılan bir meta-analizde, toplam kanama insidansı % 41'dir (hayatı tehdit edici % 16).^[155] Hayatı tehdit edici kanama, TAVİ sonrası 30 günlük mortalitede 6 ila 9 kat artışla ilişkilidir ve 1 yıllık mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir. TAVİ için transapikal girişim, hayatı tehdit eden kanamanın bağımsız bir belirleyicisi olarak sürekli olarak bildirilmiştir.^[156]

2.10.5. Kapak Embolizasyonu

Kapak embolizasyonu yaygın olarak hızlı ventriküler pacing sırasında kapağın sistem üzerinden sıyrılmasından kaynaklanır, ancak kapağın hatalı yerleştirilmesi veya anulus çapına göre daha küçük kapak seçilmesinden de kaynaklanabilir. Embolizasyon, uygulama öncesi ve sırasında dengeli pacing ve kontrollü kapak konumlandırılması ile önlenabilir. Sol ventrikül içine kapak embolizasyonu daha az görülür ve neredeyse her zaman cerrahi müdahale gerektirir.

2.10.6. Koroner Obstrüksiyon

Miyokart enfarktüsü, TAVİ sırasında nadir ancak yıkıcı bir komplikasyondur ve hastaların% 1'inin daha azında görülür.^[5, 157] Akut aorto-ostial koroner tıkanma, acil perkütan koroner girişim (PCI) veya acil kardiyopulmoner baypas ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Sol ana koroner arter tıkanıklığı daha sık olmakla birlikte sağ koroner arter tıkanıklığı da olasıdır. Yüksek riskli vakalarda, kapak yerleştirilmeden önce risk altındaki koroner artere 0,014 inç koroner girişimsel tel ve / veya balon yerleştirilerek perkütan girişim kolaylaştırılabilir. BT taraması ile koroner arter orifisi 12 mm'den daha az belirlenen vakalardan bu konuda endişe edilmelidir.

2.10.7. Akut Böbrek Hasarı

TAVİ sonrası belirgin akut böbrek hasarı % 8 olarak bildirilmiş ve bunun mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir.^[158] Akut böbrek hasarının etyolojisinde öncelikle diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, periferik vasküler hastalık gibi predispozan koşulların olması veya işlem esnasında hızlı ventriküler pacing sırasında hipoperfüzyon gelişmesi, renal arterlere plak embolisi gibi prosedüre ilişkin olayları içeren çok faktörlü olabilir.

2.10.8. Nadir Görülen Komplikasyonlar

Diğer nadir görülen komplikasyonlar arasında tamponad ve mitral kapak hasarı vardır. Tamponad, kalp pilinin yerleştirilmesi esnasında sağ ventrikülde oluşan kardiyak perforasyondan veya TAVİ için kullanılan sert tel tarafından sol ventriküldeki perforasyondan kaynaklanabilir. Acil perikardiyosentez düşünülmelidir ve tamponad sonrası çoğu vakada perikarttaki kanama kendi kendini sınırlar. Cerrahi öncesi kan kaybı önemliyse, kan perikardiyumdan sistemik bir damar içine otomatik olarak aktarılabilir.

Mitral kapak kordalarda dâhil olmak üzere sol ventriküldeki kılavuz tellerden zarar görebilir. Ayrıca, mitral kapağın anterior leafleti, ventrikül içine çok aşağı yerleştirilmiş bir transkateter kalp kapakçığı üzerine uzanabilir. Ciddi mitral kapak hasarı varsa, cerrahi müdahale tercih edilen tedavi yöntemidir. Neyse ki, bu son derece nadir bir komplikasyondur.

2.11.1. TAVİ Sonrası İlk 1.Ay İçerisindeki Ölüm

Cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) uygun olmayan 358 hastanın randomize kontrollü çalışmasında (PARTNER 1B) tıbbi tedavi (n = 179) ile transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ; n = 179) karşılaştırılmış. TAVİ ile tıbbi tedavi arasında 30 günlük takipte tüm nedenlere bağlı mortalite sırasıyla (% 5 [9/179], % 3 [5/179], p = 0.41) ve kardiyovasküler mortalite sırasıyla (% 5 [8/179], % 2 [3/179], p=0.22) olarak izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

cerrahinin uygun ancak yüksek riskli olduğu 699 hastanın randomize kontrollü çalışmasında (PARTNER 1A; TAVİ, n = 348, SAVR, n = 351), TAVİ grubu ile SAVR grubu karşılaştırıldığında 30 günlük tüm nedenlere bağlı ölümlerde (sırasıyla % 3 [12/348]), % 7 [22/351], p = 0.07) ve kardiyovasküler mortalitede (% 3 [11/348], % 13 [10/251], p = 0.90) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. 795 Hastanın bulunduğu başka bir randomize kontrollü çalışmada (ABD CoreValve Çalışması; TAVİ, n = 394, SAVR n = 40), 30 günlük takipte TAVİ grubu ve SAVR grubu arasında tüm nedenlere bağlı ölümlerde (sırasıyla % 3 [13/390], 5% [16/357], p=0.43) ve kardiyovasküler mortalitede (sırasıyla % 3 [12/390], % 5 [16/357], p = 0.32) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki çalışma için veriler bir araya getirildiğinde, tüm nedenlere bağlı ölümler için risk oranı (1'den az olan TAVİ) 0,64 (95% confidence interval [CI] 0,38 ile 1,39, p=0.06) ve kardiyovasküler ölüm oranı 0,90 (% 95 CI 0,52 ila 1,56, p = 0,70) idi.

SAVR'nin uygun, ancak orta veya düşük riskli olduğu 2,032 hastanın karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada (TAVİ, n=1,011, SAVR n=1,021) 30 günlük takipte femoral yol kullanılarak TAVİ yapılan hastalar ile SAVR yapılan hastalar karşılaştırılmış. Tüm nedenlere bağlı mortalite (% 4 ile karşılaştırıldığında % 3, p = 0.24) ve kardiyovasküler mortalite (% 3 ile karşılaştırıldığında % 2, p = 0.72) düşük ve anlamlı saptanmamış. Transtorasik yol için tüm nedenlere bağlı ölüm oranı (% 4 ile karşılaştırıldığında % 6, p = 0.21) ve kardiyovasküler ölüm oranı (% 3 ile karşılaştırıldığında % 5, p = 0.47) anlamlı olarak farklı değildi. 280 düşük ve orta riskli hastanın diğer bir randomize kontrollü çalışmasında (TAVİ, n = 145, SAVR, n = 135), tüm nedenlere bağlı ölüm oranı (sırasıyla % 2 [3/142], % 3 [5/134], p = 0.43) ve kardiyovasküler mortalite (sırasıyla % 2 [3/142] , % 4 [5/134], p = 0.43) anlamlı

olarak farklı değildi. 3.179 Hastanın sistematik bir incelemesinde (risk skorlaması % 8 veya daha az) ayrıca TAVİ SAVR ile karşılaştırıldığında anlamlı olmayan düşük tüm nedenlere bağlı total mortalite bildirilmiştir (OR 0.67;% 95 CI 0.42 ila 1.07).

Avrupa'daki çok merkezli 697 hastanın verilerinden elde edilen sonuçlara göre TAVİ sonrası hastane içi total mortalite oranı % 7,5 cerrahi sonrası % 22,6 olarak tespit edilmiştir.^[159] PARTNER çalışmasında henüz açıklanmayan nedenlerden dolayı, kadın hastalar arasındaki 2 yıllık ölüm oranları TAVİ ile özellikle TF-TAVİ (% 28,2), cerrahiye (% 38,2) göre daha düşük olma eğilimindeydi.^[158, 160, 161]

2.11.2. TAVİ 1.Ay Sonrası Ölüm

Cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) için uygun olmayan 358 hastanın çalışmaya dahil edildiği (PARTNER 1B) randomize kontrollü çalışmada transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ; n = 179) ile medikal tedavi uygulanan (n = 179) hastalar karşılaştırıldı. TAVİ yapılan hastalarda tüm nedenlere bağlı total mortalite ve kardiyovasküler mortalite 1, 2 ve 5 yıllık süreçte medikal tedavi ile karşılaştırılmış ve TAVİ kolunda mortalite anlamlı derecede düşük saptanmış. (sırasıyla 1 yıllık takipte % 31'e karşı % 51, 2 yıllık takipte % 43'e karşı % 68 ve 5 yıllık takipte ise % 72'e karşı % 94 tüm nedenli mortalite saptandı. Kardiyovasküler mortalite de ise sırasıyla 1 yıllık takipte % 21'e karşı % 45, 2 yıllık takipte % 31'e karşı % 62 ve 5 yıllık takipte % 58'e karşı % 86 istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmış.)

Cerrahinin (SAVR) uygun ancak yüksek riskli olduğu 795 hastanın randomize kontrollü çalışmasında (CoreValve çalışması), Kaplan-Meier kümülatif olasılık analizinde 3 yıllık takipte tüm nedenli mortalite, TAVİ için % 33, SAVR için % 39 idi (p = 0.068). SAVR'nin uygun fakat yüksek riskli olduğu 699 hastanın diğer bir randomize kontrollü çalışmada (PARTNER 1A), 5 yıllık takipteki tüm nedenlere bağlı ölümlerde Kaplan-Meier olasılık analizinde TAVİ için % 68 SAVR için % 62'ye idi (p = 0.76). Her iki randomize kontrollü çalışmanın verileri toplandığında TAVİ ve SAVR arasında hazard oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.(havuzlanmış relatif risk oranı [RR] 0.89; 95% güven aralığı [CI] 0.73

karşılık 1.09, $p=0.26$ 1 yıllık ve [RR] 0.95; 95% CI 0.79 karşılık 1.13, $p=0.55$ 2 yıllık). Kardiyovasküler mortalite açısından 1 yıllık (RR 1.05;% 95 CI 0.79 ila 1.39, $p = 0.73$) ve 2 yıllık (RR 0.92;% 95 CI 0.67 ila 1.28, $p = 0.79$) anlamlı fark yoktu.

SAVR'nin uygun olduğu ancak orta riskli 2.032 hastanın randomize kontrollü çalışmada (PARTNER 2A), TAVİ ve SAVR arasında 1 ve 2 yıllık takipte tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler mortalite açısından anlamlı bir fark yoktu (tüm nedenli mortalite: sırasıyla 1 yıllık takipte % 12'e karşı % 13, $p=0.69$ ve 2 yıllık takipte % 17'e karşı % 18 $p=0.45$; kardiyovasküler mortalite sırasıyla 1 yıllık takipte % 7'e karşı % 8 $p=0.4$ ve 2 yıllık takipte % 10'a karşı % 11 $p=0.38$). SAVR'nin uygun, ancak orta-düşük riskli olduğu 276 hastanın çalışmasında (NOSYON çalışması), TAVİ ile SAVR arasında 1 ve 2 yıllık takipte, tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler mortalite açısından anlamlı bir fark yoktu (tüm nedenli mortalite sırasıyla 1 yıllık takipte % 5'e karşı % 8 $p=0.38$ ve % 82'e karşı %10 $p=0.54$ kardiyovasküler mortalitede ise sırasıyla 1 yıllık takipte % 4'e karşı % 8 $p=0.25$ ve 2 yıllık takipte % 7'e karşı % 9 $p=0.40$)

SAVR'nin uygun ancak yüksek riskli olduğu, 2 randomize kontrollü çalışma ve 6 gözlemsel çalışmanın verilerini içeren 16.638 hastanın sistematik bir derlemede TAVİ, SAVR ile karşılaştırıldığında, tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (odds ratio [OR] 0.67; 95% CI 0.42 karşılık 1.07, $p=0.08$, 30 günlük; OR 0.91; 95% CI 0.67 karşılık 1.23 1 yıllık; OR 1.06; 95% CI 0.59 karşılık 1.91 uzun dönem takip(1 yılın üzerinde)). Cerrahi açıdan düşük ve orta risk altındaki 4 çalışmanın hastalarının dahil ($n = 3,179$ hasta, CoreValve çalışması dahil) olduğu sistematik derlemede, Society of Thoracic Surgeons' (STS) risk skoru ortalama % 7 olan hastalarda TAVİ; Transapikal yoldan değil, transfemoral yolla yapıldığında SAVR'ye göre 2 yılda daha düşük hazard ölüm oranı tespit edildi (transfemoral yol: hazard ratio [HR] 0.79; 95% CI 0.66 karşılık 0.94, [risk difference -3.0 , 95% CI -0.8 to -4.9]; transapikal yol: HR 1.34; 95% CI 0.91 karşılık 1.97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca 21.01.2019 tarihli 42 sayılı dosya numarasıyla onaylandıktan sonra bu araştırma kapsamında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 01.04.2013-31.12.2018 tarihleri arasında gerçekleştirilen, semptomatik ciddi AD olan ve cerrahi riski yüksek kabul edilen toplam 135 hastaya TAVİ işlemi uygulanmış olup bu hastaların verileri retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışmaya alınma şartları temel olarak; hastalarda semptom bulunması, ortalama aort kapak gradientinin >40 mmHg, aort kapak alanının <1 cm², EuroSCORE II ≥ 8 ve STS skor ≥ 8 , fonksiyonel kapasitesinin $\geq II$ veya AVR için cerrahi kontrendikasyon bulunması yer almıştır. Dışlama kriterleri ise temel olarak; kalp dışı sebeplerden dolayı 12 aydan daha kısa yaşam beklentisi, hastaların transtorasik ekokardiyografilerinde aort kapak anulusunun çok dar veya çok geniş olması (≤ 18 mm veya ≥ 30 mm), aortik kalsifik nodül ile ana koroner arasındaki mesafenin <8 mm olması, ileri sigmoid septum hipertrofisi ile birlikte aort çıkış yolunun darlığı, sol ana koronerde ciddi darlık bulunması, akut miyokard infarktüsü, hemipleji bulunması, aktif enfeksiyon varlığı, işlem öncesi hemodinamik durumun stabil olmaması ve daha önceden aortik kök ve kapak cerrahisi yapılmış olmasıydı. Hastalarımızın cerrahi 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 implantasyonu (TAVİ) hazırlık aşamasında, aort kapağının ve aortik anulusunun değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Transtorasik ekokardiyografi ile aort kapak anatomisi, aortik anulus ve kapak patolojisi, hemodinamik ve fonksiyonel kapak alanı ölçümleri yapıldı. İşlem öncesi koroner anjiyografi ve BT anjiyografi yapılarak koroner damarlar, iliofemoral damarlar, aort kapak, anüler yapı ve tüm aortik yol değerlendirildi. Femoral vasküler yapı uygun

olduğundan hastaların tümüne transfemoral girişim uygulandı. İşlem öncesi tüm hastalara bilgilendirme yapıldı ve onamları alındı.

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların işlem öncesi ve sonrası takiplerinde EKO çekimi Vivid S6 ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, duvar kalınlıkları [interventriküler septum (IVS) ve posterior duvar (PW)] ve sol atriyum çapı rutin aks görüntüleri kullanılarak hesaplandı. Apikal 4 boşluk görüntülemeye TY jeti velositesi üzerinden sistolik pulmoner arter basıncı, SoVEF ise Modifiye SİMPSON yöntemi ile hesaplandı. Yine apikal 4 boşluk görüntülemeye sağ ventrikül ve sağ atriyum çapları ölçüldü. Apikal 5 boşluk görüntülemeye aort kapak üzerine CW doppler konularak aort kapak gradiyenti ve velositeleri, aort kapağın hemen üzerindeki Sol Ventrikül Çıkış Yoluna (LVOT) PW Doppler konularak LVOT gradiyenti ölçüldü. Sol ventrikül çıkış yolu(LVOT) çapı, midsistolede aort kapağın hemen önünden, mitral kapak anterior yaprakçığı ile interventriküler septum arasındaki mesafenin parasternal uzun aks görüntülemeye ölçümü ile hesaplandı. Aort kapak alanı devamlılık denklemi ile hesaplandı.^[162] Kapaklardaki yetersizlik renkli Doppler ile parasternal uzun aks ve apikal görüntülerden elde edildi ve yetersizlik şiddeti YOK/HAFİF/ORTA/İLERİ olarak derecelendirildi. Görüntü kalitesi ve ekojenitesi kötü olan hastalara TEE uygulandı. Düşük EF ile beraber düşük akım düşük gradient (low-flow low-gradient) ciddi AD olduğu düşünülen SoVEF'si %50 altı ve ortalama gradiyenti 40'ın altında olan 15 hastaya ve yine korunmuş EF ile beraber Low-flow Low-gradient düşünülen mean gradiyenti 40'ın altında SoVEF $\geq$ %50 olan 3 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 24,0' (SPSS24inc) programı kullanıldı. Tüm değerler normallik testine tabi tutuldu. Normal dağılım gösteren veriler histogram eğrisi ve kolmogorov-smirnov testi ile teyit edildi. 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 kullanıldı. Hastane içi, 1 aylık ve 1 yıllık mortalite prediktörlerinin belirlenmesi amaçlı anlamlı çıkan tüm verilerin Kaplan-Meier sağkalım analizi, roc analizi, multivarite 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 semptomatik ciddi aort darlığı olan 135 hasta dâhil edildi. 135 hastanın %58,5 (79)'i kadın ve %41,5 (56)'i erkek olup yaş ortalamaları $79,10 \pm 6,99$ idi. Hastaların %28,9' unda DM, %68,1' inde HT, %53,3'ünde KAH, %15,6'sında KBH, %19,3'ünde KOAH gibi ek hastalıklar mevcuttu. Yine hastaların %14,1'inde daha önce geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü mevcuttu. 2 hastada biküspit aort kapak mevcuttu. Hastaların STS skoru $10,2 \pm 2,94$, Logistic EuroSCORE $22,91 \pm 7,67$ olarak bulundu. Başvuru sırasında hastaların %17'sinde AF ritmi saptandı. Hastaların demografik özellikleri **Tablo-4** te özetlenmiştir.

4.2. İşlem Öncesi Ekokardiyografi Bulguları

İşlem öncesi yapılan ekokardiyografik görüntülemelerde maximum TAG $78,3 \pm 17,5$ mmHG, ortalama TAG $48,7 \pm 10,3$ mmHG ve aort kapak alanı(AKA) ortalama olarak $0,69 \pm 0,13$ cm² olarak bulundu. Ortalama olarak aort kökü $23,5 \pm 4,3$ mm, ejeksiyon fraksiyonu (EF) $51,8 \pm 11,1$, sol atrium çapı $4,5 \pm 0,63$ cm, interventriküler septum(IVS) kalınlığı $1,3 \pm 0,2$ cm ve posterior duvar çapı $1,3 \pm 0,2$ cm olarak bulundu. Hastaların başvuru ekokardiyografilerinde %33,3 hastada orta ve üstü mitral yetersizliği ve % 15,6 hastada orta ve üstü aort yetersizliğine rastlandı. Hastaların işlem öncesi ekokardiyografi özellikleri **Tablo-5** da özetlenmiştir.

Tablo 4: TAVİ Uygulanan Hastaların Demografik Verileri

Özellikler	Ortalama±SS	Sayı, n=135	Yüzde, %
Yaş	79,1±6,99		
Kadın		79	58,5
Erkek		56	41,5
Hipertansiyon		92	68,1
Diyabetes Mellitus		39	28,9
Koroner Arter Hastalığı		72	53,3
Kronik Böbrek Hastalığı		21	15,6
Diyaliz		2	1,5
KOAH		26	19,3
Sigara		33	24,4
Kardiyak Cerrahi Öyküsü		19	14,1
Kanser öyküsü		2	1,5
Atriyal Fibrilasyon		23	17
İşlem öncesi dal bloğu			
Yok		107	79,3
Sol dal bloğu		28	20,7
Sağ dal bloğu		0	0
STS score	10,2±2,94		
EuroSCORE	28,91(21-36)*		

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı *:İnterquantil range

4.3 İşlem Öncesi Hematolojik Ve Biyokimyasal Parametreler

TAVİ amaçlı hastaneye yatan 135 hastanın ilk yatışındaki kan parametreleri çalışmaya dâhil edildi. Rutin hemogram ve biyokimya parametreleri çalışıldı. Ayrıca serum albümin/ kreatinin oranı hesaplanarak kan parametrelerine dâhil edilerek TAVİ hastalarında mortalite üzerindeki etkisi incelenmesi hedeflendi. Tüm hastaların işlem öncesi kan parametrelerinin ortalama değerleri, standart sapma değerleri ve normal dağılmayan verilerin median+ interquantil range değerleri **Tablo-6** da özetlendi.

Tablo 5: TAVİ Uygulanan Hastaların Ekokardiyografi Verileri

Özellikler	Değerler (n=135)
LVEF (%)	51,8±11,1
LVEDD (mm)	49,1±6,3
Sol atriyum çapı (mm)	44,9±6,3
İnterventriküler septum (mm)	13,6±2,2
Aort kapak alanı (cm ²)	0,69±0,13
Aort kökü (mm)	23,5±4,3
Pulmoner arter basıncı (mm/Hg)	49,6±11,8
Maximal gradiyent (mm/Hg)	78,3±17,5
Ortalama gradiyent (mm/Hg)	48,7±10,3
Aort yetersizliği (%)	
Yok	30(22,2)
Hafif	84(62,2)
Orta	21(15,6)
İleri	0(0)
Mitral yetersizliği (%)	
Yok	19(14,1)
Hafif	70(51,9)
Orta	39(28,9)
İleri	6(4,4)

LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

Tablo 6: TAVİ Uygulanan Hastaların Hematolojik Ve Biyokimyasal Verileri

TAVİ yapılan hastalar (n=135)			
WBC (x103/uL)	8,0±2,5	Total Protein (gr/dL)	7(6,6-7,3)*
HGB (g/dL)	12,1±1,8	Albümin (gr/dL)	3,3±0,5
HCT (%)	37,8±5,4	Total Bilirubin (mg/dL)	0,6(0,45-0,81)*
RBC (M/uL)	4,4±0,6	ALT (U/L)	15(11-20)*
PLT (10e3/uL)	226±80	AST (U/L)	21(17-32)*
RDW (%)	13,4±1,8	LD (U/L)	258(214-360)*
MCV (fL)	85,9±8,1	Trigliserid (mg/dL)	101(71-148)*
MPV (fL)	8,9±1,8	Total Kolesterol (mg/dL)	175,1±46,5
LYM (10e3/uL)	1,7±0,7	HDL (mg/dL)	42,9±12,4
MONO (10e3/uL)	0,6±0,2	LDL (mg/dL)	106,7±38
NEU (10e3/uL)	5,5±2,4	Ürik Asit (mg/dL)	6,4±2,5
EOS (10e3/uL)	0,16±0,14	Kalsiyum (mg/dL)	8,9±0,5
Glukoz (mg/dL)	133,7±59	Sodyum (mmol/L)	136,7±3,9
Üre (mg/dL)	54,4±27,5	Potasyum (mmol/L)	4,5(4-4,9)*
Kreatinin (mg/dL)	0,86(0,75-1,1)*	CRP (mg/dL)	0,48(0,16-2)*
Albümin/ Kreatinin	3,7±1,4		

*:İnterquantil range

4.4. TAVİ Uygulanan Hastaların Mortalite İzlemlerinin Analizi

TAVİ yapılan 135 hastanın hastanede yatış süresinin median değeri 3 gün (minimum:1 gün maximum 142 gün) olarak tespit edildi. Hastalar taburculuk sonrası ortalama 445 (interquantil range: 87-610) gün takip edildi. En kısa izlem süresi 1 gün, en uzun izlem süresi ise 2094 gün olarak tespit edildi. TAVİ sonrası hastane içerisinde tüm nedenlere bağlı toplam 16 (%11,9) hasta, ilk 1 ay içerisinde toplamda 15 (%11,1) hasta ve ilk 1 yıl içerisinde toplam 37 (%27,4) hasta öldü. 1. Aydaki ölen hasta sayısının, hastane içi ölen hasta sayısından daha az olmasının sebebi bazı hastaların hastanede yatış süresinin 30 günden daha uzun sürmesinden kaynaklandı. İşlem komplikasyonları olarak 7 hastada tamponad, 3 hastada iskemik SVO, 1 hastada akut miyokart enfarktüsü, 8 hastada büyük damar yaralanması, 2 hastada enfeksiyon, 8 hastada AV tam blok gelişti. AV tam blok gelişen 3 hastaya kalıcı pacemaker takıldı. İmplant edilen kapaklardan 96'sı (% 71,1) self expandable kapak, 39'u (%28,9) balon expandable kapak idi. İşlem tüm hastalarda transfemoral olarak yapıldı. 2 Hastada biküspit kapak mevcuttu. Takip edilen Hastalar; hastane içinde ölen, 1 ay içinde ölen ve 1 yıl içinde ölen olmak üzere 3 kolda incelendi. Her 3 grupta özellikle serum albümin/ kreatinin oranı da dâhil edilerek rutin çalışılan tüm hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin total mortalite ve sağkalım üzerindeki bağımsız öngördürücü etkisi incelendi.

4.4.1. TAVİ Sonrası Hastane İçinde Ölen Hastaların Analizi

TAVİ uygulanan 135 hastanın 16'sında hastane içinde ölüm gerçekleşti. Tüm nedenlere bağlı total mortalite incelendi. Hastane içinde ölen 16 hasta ile yaşayan 119 hastanın demografik verileri karşılaştırılarak **Tablo-7**'de özetlendi. Ölen grup ile yaşayan grup arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 7: Hastane İçinde Ölen Hastalar ile Yaşayan Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (HASTANE İÇİ)		Yaşayan hastalar (n:119)	Ölen hastalar (n:16)	P değeri
Yaş		79±7	79±6,7	0,99
Cinsiyet	Kadın	71 (%59,7)	8 (%50)	0,46
	Erkek	48 (%40,3)	8 (%50)	
HT		79 (%66,4)	13 (%81,3)	0,23
DM		36 (%30,3)	3 (%18,8)	0,90
KAH		65 (%54,6)	7 (%43,8)	0,67
KOAH		24 (%20,2)	2 (%12,5)	0,46
Sigara		28 (%23,5)	5 (%31,3)	0,45
KBH		17 (%14,3)	4 (%25)	1,23
Kardiyak cerrahi öyküsü		17(%14,3)	2 (%12,5)	0,84
İşlem öncesi ritim (AF)		21 (%17,6)	2 (%12,5)	0,6
Euroscore		29±9,8	27,6±8,2	0,59
STS score		10,1±2,9	10,6±3,2	0,48

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı KBH: Kronik böbrek hastalığı

Hastane içinde ölüm gerçekleşen hastalar ile yaşayan arasında 11 ekokardiyografi parametresi detaylı olarak karşılaştırıldı. Hastane içi total mortalite üzerinde çalışmamızda ekokardiyografi parametrelerinden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir veri saptanmadı. TAVİ uygulanan ve hastane içinde ölen ile yaşayan hastaların ekokardiyografi parametleri karşılaştırılarak **Tablo-8**'de özetlendi.

Tablo 8: Hastane İçinde Ölen Hastalar ile Yaşayan Hastaların Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

EKOKARDİYOĞRAFI VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (HASTANE İÇİ)		Yaşayan hastalar (n:119)	Ölen hastalar (n:16)	P değeri
İşlem öncesi EF (%)		52±10,4	51,2±16	0,86
IVS (mm)		13,7±2,3	13±1,6	0,22
LVDD (mm)		48,9±6,2	50,6±6,6	0,3
LAD (mm)		44,8±6,2	45,8±6,7	0,55
PABs (mm/Hg)		49,5±12,3	50,6±8,3	0,71
Aort kökü (mm)		23,6±4,6	23±2,7	0,58
AKA (cm ²)		0,69±0,13	0,75±0,13	0,07
Maximal gradiyent (mm/Hg)		78,6±17,7	76,5±16,6	0,65
Mean gradiyent (mm/Hg)		48,9±12,3	47,2±11	0,53
AY	Yok	27 (%22,7)	3 (%18,8)	0,45
	Hafif	72 (%60,5)	12 (%75)	
	Orta	20 (%16,8)	1 (%6,3)	
MY	Yok	18 (%15,3)	1 (%6,3)	0,7
	Hafif	60 (%50,8)	10 (%62,5)	
	Orta	35 (%29,7)	4 (%25)	
	İleri	5 (%4,2)	1 (%6,3)	

IVS: interventriküler septum, LVDD: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LAD: sol atriyum çapı, PABs: pulmoner arteriyel basınç, AKA: aort kapak alanı, AY: aort yetersizliği, MY: mitral yetersizliği

Hastane içinde ölen hastalar ile yaşayan hastalar arasında 12 hemogram değeri, 18 biyokimya değeri ve serum albümin/kreatinin oranı total mortalite açısından karşılaştırıldı. Hemogram verilerinden hematokrit (HCT) ve nötrofil (NEU) parametreleri total mortalite açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı. HCT düşüklüğü ve nötrofil yüksekliği mortalite ile ilişkili bulundu. Hastaların hemogram verilerinin karşılaştırılması ve p değeri **Tablo-9** da özetlendi

Tablo 9: Hastane İçinde Ölen Hastalar ile Yaşayan Hastaların Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

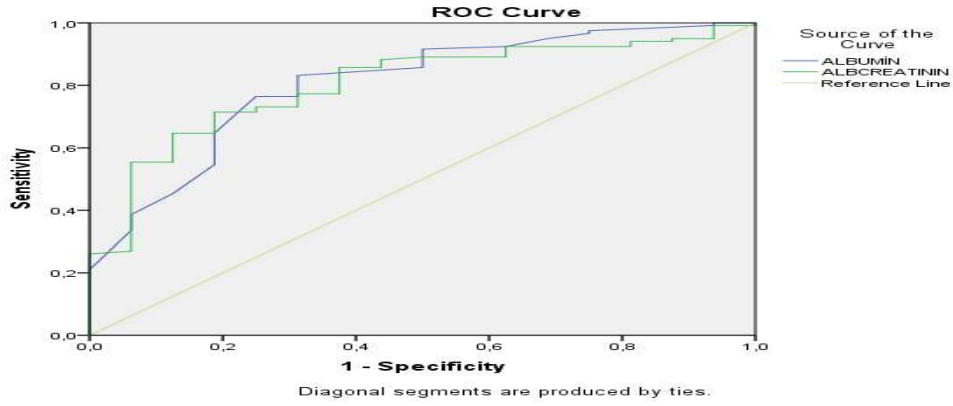
HEMOGRAM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (HASTANE İÇİ)	Yaşayan hastalar (n:119)	Ölen hastalar (n:16)	P değeri
WBC (x103/uL)	7,9±2,5	8,6±2,4	0,33
HGB (g/dL)	12,2±1,9	11,4±1,8	0,1
HCT (%)	38,2±5,4	35,4±5,2	0,05
RBC (M/uL)	4,4±0,7	4,4±0,6	0,69
PLT (10e3/uL)	227±79	219±88	0,72
RDW (%)	13,4±1,9	13,2±1,4	0,72
MCV (fL)	86,3±7,9	82,5±9,4	0,07
MPV (fL)	8,9±1,8	9,4±2,2	0,27
LYM (10e3/uL)	1,75±0,74	1,62±0,68	0,51
MONO (10e3/uL)	0,64±0,25	0,69±0,37	0,52
NEU (10e3/uL)	5,3±2,2	6,6±3,4	0,05
EOS (10e3/uL)	0,16±0,01	0,15±0,04	0,82

18 biyokimya parametresi ve serum albümin/kreatinin oranı, hastane içinde ölenler ile yaşayan hastalar arasında total mortalite açısından karşılaştırıldı. Üre değerinde ölen hastalar ile yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Üre yüksekliği artmış mortalite ile ilişkili bulundu. Her iki grup arasında mortalite açısından albümin değerinde yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı. Albümin düşüklüğü hastane içi artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptandı. Serum albümin/kreatinin oranında total mortalite açısından, her iki grup arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Albümin/kreatinin oranının düşük olması yüksek mortalite ile ilişkili saptandı. Tüm biyokimya verilerinin analiz sonuçları **Tablo-10** da özetlenmiştir.

Tablo 10: Hastane İçinde Ölen Hastalar ile Yaşayan Hastaların Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması

BİYOKİMYA VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (HASTANE İÇİ)	Yaşayan hastalar (n:119)	Ölen hastalar (n:16)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	135±60	125±54	0,51
Üre (mg/dL)	51,9±26,3	73,4±29,4	0,012
Kreatinin (mg/dL)	1,05±0,74	1,29±0,49	0,21
Total Protein (gr/dL)	7,43±4,8	6,9±0,7	0,7
Albümin (gr/dL)	3,38±0,43	2,77±0,56	<0,001
Total Bilirubin (mg/dL)	0,7±0,37	0,68±0,53	0,85
ALT (U/L)	19,3±1,5	35,5±13	0,23
AST (U/L)	27±2	49±14	0,14
LD (U/L)	308±151	345±197	0,38
Trigliserid (mg/dL)	122±75	128±66	0,76
Total Kolesterol (mg/dL)	174±47	181±46	0,59
HDL (mg/dL)	43±13	43±12	0,92
LDL (mg/dL)	107±37	107±47	0,99
Ürik Asit (mg/dL)	6,4±2,5	7,1±2,4	0,24
Kalsiyum (mg/dL)	8,94±0,52	9±0,53	0,62
Sodyum (mmol/L)	137±3,8	136±4,3	0,23
Potasyum (mmol/L)	4,7±3,7	4,9±0,65	0,86
CRP (mg/dL)	1,5±0,21	2±0,67	0,43
Albümin/Kreatinin	3,86±1,34	2,45±1,04	<0,001

İşlem öncesi ölçülen kan değerlerinden albümin ve serum albümin/kreatinin oranının TAVİ sonrası hastane içi mortaliteyi saptamaktaki güçleri, duyarlılığı ve özgüllükleri ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizi verileri **Şekil-17 ve Tablo-11'** de detaylı olarak özetlendi.



Şekil 17: Serum Albümin ve albümin/kreatinin oranının TAVİ sonrası hastane içi mortaliteyi saptamaktaki güçleri, duyarlılığı ve özgüllüklerinin ROC analizi ile grafiği

Tablo 11: Hastane İçinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Serum Albümin Ve Serum Albümin/Kreatinin Oranlarının ROC Analizi Verileri

	AUC	P Değeri	%95 Güven aralığı(CI)	Cut off değeri	Duyarlılık	Özgüllük
			Alt-Üst Sınır			
Albümin	0,805	<0,001	0,692-0,918	3,03	%83	%68
Albümin/kreatinin	0,804	<0,001	0,703-0,906	3,23	%71	%81

ROC analizine göre albümin değeri için cut off değeri 3,03 olarak belirlendi ve bu kestirim değerine göre TAVİ hastalarında hastane içi mortalite için sensitivite %83 ve spesifite %68 olarak değerlendirildi. Albümin/kreatinin oranı için 3,23 cut off değer belirlendi ve bu kestirim değerine göre hastane içi mortalite için sensitivite %71 ve spesifite %81 olarak saptandı. Her iki parametre için sırasıyla eğri altında kalan alan (AUC) 0.805 ve 0.804 ve test olabilirlik oranı 3,8 olarak belirlendi.

Binary regresyon analizine göre serum albümin ve serum albümin/kreatinin oranının hastane içi mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu izlendi ve işlem öncesi kan albumin düzeyindeki her bir birimlik düşüşün tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %18 artırdığı, kan albümin/kreatinin oranındaki her bir birimlik düşüşün tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 42 artırdığı görüldü. Veriler **Tablo- 12** 'de özetlendi.

Tablo 12: TAVİ Sonrası Hastane İçi Mortalitenin Bağımsız Prediktörleri

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
Albümin	-1,719	,820	4,399	,036	,179	,036	,893
Albümin/Kreatinin	-,867	,438	3,917	,048	,420	,178	,992

B=coefficient; S.E.= standard error; OR= odds ratio; CI= confidence interval (Dâhil edilen değişkenler: yaş, cinsiyet, sts score, serum albümin, serum albümin/ kreatinin, KBH, hemoglobin, hematokrit, RBC)

TAVİ uygulandıktan sonra hastane içinde ölen ve yaşayan hastalar serum albümin ve serum albümin/kreatinin oranının kestirim değerinin altında ve üstünde kalanlar olarak gruplara ayrılıp ki kare testi uygulandı. Serum albümini ve serum albümin/kreatinin oranı düşük olan hastalarda mortalite istatistiksel olarak daha fazla olduğu izlendi. Analiz sonucu verileri **Tablo-13**'te özetlendi.

Tablo 13: Serum Albümin Ve Serum Albümin/Kreatinin Oranının Cut Off Değerine Göre Mortalite Analizi

Cut off değerine göre dağılım (hastane içi ölen/yaşayan grubu)	Yaşayan hastalar	Ölen hastalar	P değeri
Albümin $\leq$ 3,03 gr/dL	20 (%64,5)	11 (%35,5)	<0.001*
Albümin > 3,03 gr/dL	99 (%95,2)	5 (%4,8)	
Albümin/Kreatinin $\leq$ 3,23 gr/mg	34 (%72,3)	13 (%27,7)	<0.001*
Albümin/Kreatinin > 3,23 gr/mg	85 (%96,6)	3 (%3,4)	

*: ki-kare testi

4.4.2. TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçinde Ölen Hastaların Analizi

Merkezimizde 5 yıl içerisinde TAVİ uygulanan 135 hastanın verileri tarandığında, ilk 1 ay içerisinde 15 hastanın öldüğü ve 120 hastanın yaşadığı tespit edildi. İlk 1 ay içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastaların demografik özellikleri, tüm nedenlere bağlı total mortalite açısından karşılaştırılıp **Tablo-14**'e özetlendi. Her iki grup arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 14: TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI (1 AYLIK)		Yaşayan Hastalar (N=120)	Ölen Hastalar (n=15)	P değeri
Yaş		79,1±7	78,8±7,1	0,85
Cinsiyet	Kadın	71(%59,2)	8 (%53,3)	0,66
	Erkek	49 (40,8)	7 (%46,7)	
HT		80 (%66,7)	12 (%80,0)	0,29
DM		36 (%30,0)	3 (%20,0)	0,42
KAH		65 (%54,2)	7 (%46,7)	0,58
KOAİ		25 (%20,8)	1 (%6,7)	0,19
Sigara		29 (%24,4)	4 (%26,7)	0,83
KBİ		19 (%15,8)	2 (%13,3)	0,80
Kardiyak cerrahi öyküsü		19 (%15,8)	0 (%0,0)	0,09
Ritim işlem öncesi (AF)		21 (%17,5)	2 (%13,3)	0,68
Euroscore		29,4±9,9	25±6,1	0,10
STS score		10,2±2,9	10±2,7	0,74

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı KBİ: Kronik böbrek hastalığı

TAVİ uygulandıktan sonra İlk 1 ay içerisinde ölüm gerçekleşen hastalar ile yaşayan hastalar arasında 11 ekokardiyografi parametresi detaylı olarak karşılaştırıldı. Her iki grup arasında aort kapak alanı için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. TAVİ sonrası ilk 1 aylık total mortalite üzerinde diğer ekokardiyografi parametrelerinden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir veri saptanmadı. TAVİ uygulanan ve 1 ay içerisinde ölen ile yaşayan hastaların ekokardiyografi parametreleri karşılaştırılarak **Tablo-15**'te özetlendi.

Tablo 15: TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

EKOKARDİYOĞRAFI VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (1 AYLIK)		Yaşayan Hastalar (N=120)	Ölen Hastalar (n=15)	P değeri
İşlem öncesi EF (%)		51,9±10,4	51,7±16,2	0,95
IVS (mm)		13,7±2,3	12,9±1,3	0,15
LVD (mm)		49±6,2	50,4±6,9	0,41
LAD (mm)		45±6,4	44,3±5,6	0,69
PABs (mm/Hg)		49,6±12,1	49,3±10	0,92
Aort kökü (mm)		23,6±4,5	23,1±3,3	0,72
AKA (cm ²)		0,69±0,13	0,76±0,12	0,03
Maximal gradiyent (mm/Hg)		78,7±17,8	74,9±14,7	0,42
Mean gradiyent (mm/Hg)		48,9±10,3	47,3±10,7	0,58
AY	Yok	29 (%24,2)	1 (%6,7)	0,19
	Hafif	74 (%61,7)	10 (%66,7)	
	Orta	17 (%14,2)	4 (%29,7)	
MY	Yok	17 (%14,3)	2 (%13,3)	0,97
	Hafif	62 (%52,1)	8 (%53,3)	
	Orta	35 (%29,4)	4 (%26,7)	
	İleri	5 (%4,2)	1 (%6,7)	

IVS: interventriküler septum, LVDD: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LAD: sol atriyum çapı, PABs: pulmoner arteriyel basınç, AKA: aort kapak alanı, AY: aort yetersizliği, MY: mitral yetersizliği

TAVİ uygulandıktan sonra ilk 1 ay içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastalar arasında 12 hemogram değeri çalışıldı. Hemogram parametrelerinden RBC' de (red blood cell) her iki grup arasında İlk 1 ay içerisinde mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer çalışılan hemogram verilerinde her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Hemogram verilerinin analiz değerleri **Tablo-16'** da özetlendi.

Tablo 16: TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

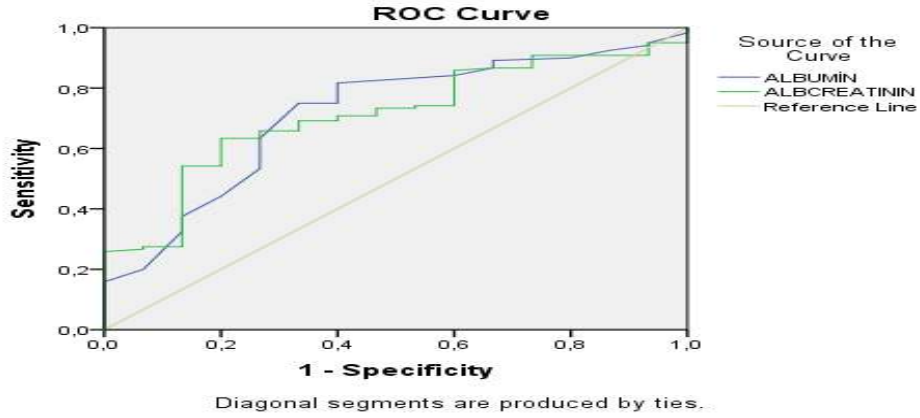
HEMOGRAM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (1 AYLIK)	Yaşayan Hastalar (N=120)	Ölen Hastalar (n=15)	P değeri
WBC (x103/uL)	8,0±2,6	8±1,6	0,90
HGB (g/dL)	4,4±0,7	4,3±0,5	0,43
HCT (%)	12,2±1,9	11,4±1,4	0,15
RBC (M/uL)	38,2±5,5	35,6±4,2	0,04
PLT (10e3/uL)	86,1±7,8	83,9±10,2	0,31
RDW (%)	13,4±1,8	13,1±1,4	0,51
MCV (fL)	227,5±80,5	213,4±77,3	0,52
MPV (fL)	8,95±1,95	8,9±1,3	0,94
LYM (10e3/uL)	1,75±0,75	1,67±0,61	0,71
MONO (10e3/uL)	0,66±0,28	0,59±0,17	0,38
NEU (10e3/uL)	5,4±2,3	5,9±3,3	0,39
EOS (10e3/uL)	0,16±0,15	0,18±0,17	0,59

Serum albümin/kreatinin oranı ile 18 biyokimya parametresi, TAVİ uygulandıktan sonra ilk 1 ay içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastalar arasında total mortalite açısından karşılaştırıldı. Albümin değerinde ölen hastalar ile yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Albümin düşüklüğü, TAVİ sonrası ilk 1 ay içerisindeki artmış mortalite ile ilişkili bulundu. Serum albümin/kreatinin oranı total mortalite açısından karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark saptandı. Albümin/kreatinin oranının düşük olması yüksek mortalite ile ilişkili saptandı. Tüm biyokimya verilerinin analiz sonuçları **Tablo-17**'de özetlenmiştir.

Tablo 17: TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması

BİYOKİMYA VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (1 AYLIK)	Yaşayan Hastalar (N=120)	Ölen Hastalar (n=15)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	135±61	125±38	0,52
Üre (mg/dL)	54±28	63±25	0,21
Kreatinin (mg/dL)	1,07±0,75	1,15±0,37	0,70
Total Protein (gr/dL)	7,4±4,8	7,0±0,72	0,78
Albümin (gr/dL)	3,34±0,48	3,01±0,46	0,01
Total Bilirubin (mg/dL)	0,69±0,36	0,79±0,6	0,54
ALT (U/L)	19,9±19,1	32,2±12,3	0,33
AST (U/L)	27,9±23,6	43,6±14,1	0,29
LD (U/L)	308±143	344±246	0,58
Trigliserid (mg/dL)	123±75,5	118±62	0,78
Total Kolesterol (mg/dL)	177±47	162±43	0,23
HDL (mg/dL)	43,1±12,5	41,9±11,9	0,72
LDL (mg/dL)	108±38	96±38	0,24
Ürik Asit (mg/dL)	6,5±2,4	6,4±2,9	0,95
Kalsiyum (mg/dL)	8,9±0,5	9,0±0,5	0,49
Sodyum (mmol/L)	136,8±3,8	136,0±4,4	0,45
Potasyum (mmol/L)	4,7±3,7	4,7±0,6	0,98
CRP (mg/dL)	1,47±2,35	2,26±2,9	0,23
Albümin/Kreatinin	3,8±1,4	2,88±1,03	0,005

İşlem öncesi ölçülen kan değerlerinden albümin ve serum albümin/kreatinin oranının TAVİ sonrası ilk 1 ay içerisindeki mortaliteyi saptamaktaki güçleri, duyarlılıkları ve özgüllükleri ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizi verileri **Şekil-18 ve Tablo-18'** da detaylı olarak özetlendi.



Şekil 18: Serum Albümin ve albümin/kreatinin oranının TAVİ sonrası ilk 1 ay içerisindeki mortaliteyi saptamaktaki güçleri, duyarlılıkları ve özgüllüklerinin ROC analizi ile grafiği

Tablo 18: TAVİ Sonrası İlk 1 Ay İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Albümin Ve Albümin/Kreatinin Oranlarının ROC Analizinin Verileri

	AUC	P	%95 Güven aralığı(CI) Alt-Üst Sınır	CUT OFF DEĞERİ	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK	LHR ⁺
Albümin	0,715	0,007	0,580-0,850	3,03	%81	%60	2,1
Albümin/kreatinin	0,710	0,008	0,590-0,830	3,54	%63	%80	3,2

ROC analizine göre albümin değeri için eğri altında kalan alan (AUC) 0,715 olarak, cut off değeri ise 3,03 olarak belirlendi ve bu kestirim değerine göre TAVİ hastalarında 1 ay içerisindeki mortalite için sensitivite %81 ve spesifite %60 olarak değerlendirildi. Albümin değeri için test olabilirlik oranı 2,1 olarak saptandı. Albümin/kreatinin oranı için eğri altında kalan alan (AUC) 0,71 olarak, cut off değeri ise 3,54 olarak belirlendi ve bu kestirim değerine göre TAVİ hastalarında 1 ay içerisindeki mortalite için sensitivite %63 ve spesifite %80 olarak değerlendirildi. Albümin/kreatinin oranı için olabilirlik oranı 3,2 olarak saptandı.

Binary regresyon analizine göre serum albümin/kreatinin oranının 1 aylık mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu izlendi ve kan albümin/kreatinin oranındaki her bir birimlik düşüşün mortaliteyi %13 artırdığı görüldü. Univariate analize göre serum albümin değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen regresyon analizi modelinde bağımsız prediktör bir parametre olarak görülmedi. Veriler **Tablo 19'** da özetlendi.

Tablo 19: TAVİ Sonrası 1 Aylık Mortalitenin Bağımsız Prediktörleri

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
Albümin/Kreatinin	-2,005	,848	5,595	,018	,135	,026	,709

B=coefficient; S.E.= standard error; OR= odds ratio; CI= confidence interval (Dâhil edilen değişkenler: yaş, cinsiyet, sts score, serum albümin, serum albümin/ kreatinin, KBH, KAH, DM, işlem öncesi EF)

TAVİ uygulandıktan sonra ilk 1 ay içerisinde ölen ve yaşayan hastalar serum albümin ve serum albümin/kreatinin oranı kestirim değerinin altında ve üstünde kalanlar olarak gruplara ayrılıp ki kare testi uygulandı. Albümin/kreatinin oranı düşük olan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu izlendi. TAVİ sonrası 1 aylık ölüm gerçekleşenlerin takibinde univariate analize göre albümin değerinin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı ancak binary regresyon analizine göre anlamlı çıkmadığı izlendi. Veriler **Tablo-20'**de özetlendi.

Tablo 20: Serum Albümin Ve Serum Albümin/Kreatinin Oranının Cut Off Değerine Göre Mortalite Analizi

Cut off değerine göre dağılım (1 ay içerisinde ölen/yaşayan grubu)	Yaşayan hastalar	Ölen hastalar	P değeri
Albümin $\leq$ 3,03 gr/dL	22 (%71)	9 (%29)	<0.001*
Albümin > 3,03 gr/dL	98 (%94,2)	6 (%5,8)	
Albümin/Kreatinin $\leq$ 3,54 gr/mg	44 (%78,6)	12 (%21,4)	<0.001*
Albümin/Kreatinin > 3,54 gr/mg	76 (%96,2)	3 (%3,8)	

*: ki-kare test

4.4.3. TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçinde Ölen Hastaların Analizi

Merkezimizde 5 yıl içerisinde TAVİ uygulanan 135 hastanın verileri tarandığında, TAVİ sonrası ilk 1 yıl içerisinde 37 hastanın öldüğü ve 98 hastanın yaşadığı tespit edildi. İlk 1 yıl içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastaların demografik özellikleri, tüm nedenlere bağlı total mortalite açısından karşılaştırılıp **Tablo-21**'de özetlendi. TAVİ sonrası 1 yıllık mortalitede STS score parametresinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Diğer demografik özellikler açısından her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 21: TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI (1 YILLIK)		Yaşayan Hastalar (N=98)	Ölen Hastalar (n=37)	P değeri
Yaş		78,8±7,2	79,9±6,4	0,43
Cinsiyet	Kadın	59 (%60,2)	20 (%54,1)	0,51
	Erkek	39 (%39,8)	17 (%45,9)	
HT		63 (%64,3)	29 (%78,4)	0,11
DM		30 (%30,6)	9 (%24,3)	0,47
KAH		53 (%54,1)	19 (%51,4)	0,77
KOA		20 (%20,4)	6 (%16,2)	0,58
Sigara		23 (%23,5)	10 (%27)	0,66
KBH		12 (%12,2)	9 (%24,3)	0,08
Kardiyak cerrahi öyküsü		15 (%15,3)	4 (%10,8)	0,50
Ritim işlem öncesi (AF)		17 (%17,3)	6 (%16,2)	0,87
Euroscore		29,0±10,1	28,7±8,3	0,87
STS score		10,0±2,8	11,0±3,1	0,05

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı KBH: Kronik böbrek hastalığı

TAVİ uygulandıktan sonra İlk 1 yıl içerisinde ölüm gerçekleşen hastalar ile yaşayan hastalar arasında 11 ekokardiyografi parametresi detaylı olarak karşılaştırıldı. Her iki grup arasında aort kapak alanı için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. TAVİ sonrası ilk 1 yıllık total mortalite üzerinde diğer ekokardiyografi parametrelerinden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir veri saptanmadı. TAVİ uygulandıktan sonra ilk 1 yıl içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastaların ekokardiyografi parametreleri karşılaştırılarak **Tablo-22**'de özetlendi.

Tablo 22: : TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

EKOKARDİYOĞRAFI VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (1 YILLIK)		Yaşayan Hastalar (N=98)	Ölen Hastalar (n=37)	P değeri
İşlem öncesi EF (%)		51,6±10,5	52,6±12,9	0,65
IVS (mm)		13,7±2,46	13,4±1,5	0,50
LVD (mm)		49,1±6,6	49,2±5,6	0,96
LAD (mm)		44,4±5,9	46,4±7,3	0,14
PABs (mm/Hg)		49,3±12,1	50,4±11,3	0,63
Aort kökü (mm)		23,8±4,3	22,7±4,4	0,17
AKA (cm ²)		0,68±0,13	0,75±0,14	0,01
Maximal gradiyent (mm/Hg)		79,5±17,0	75,2±18,7	0,20
Mean gradiyent (mm/Hg)		49,3±9,3	47,3±12,6	0,30
AY	Yok	22 (%22,4)	8 (%21,6)	0,98
	Hafif	61 (%62,2)	23 (%62,2)	
	Orta	15 (%15,3)	6 (%16,2)	
MY	Yok	14 (%14,4)	5 (%13,5)	0,90
	Hafif	51 (%52,6)	19 (%51,4)	
	Orta	27 (%27,8)	12 (%32,4)	
	İleri	5 (%5,2)	1 (%2,7)	

IVS: interventriküler septum, LVDD: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LAD: sol atriyum çapı, PABs: pulmoner arteriyel basınç, AKA: aort kapak alanı, AY: aort yetersizliği, MY: mitral yetersizliği

TAVİ uygulandıktan sonra ilk 1 yıl içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastalar arasında 12 hemogram değeri çalışıldı. Hemogram parametrelerinden HGB (hemoglobinin), HCT (hematokrit), LYM (Lenfosit) ve RBC (red blood cell) değerlerinde her iki grup arasında İlk 1 yıl içerisindeki total mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer çalışılan hemogram verilerinde her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Hemogram verilerinin analiz değerleri **Tablo-23**'da özetlendi.

Tablo 23: TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

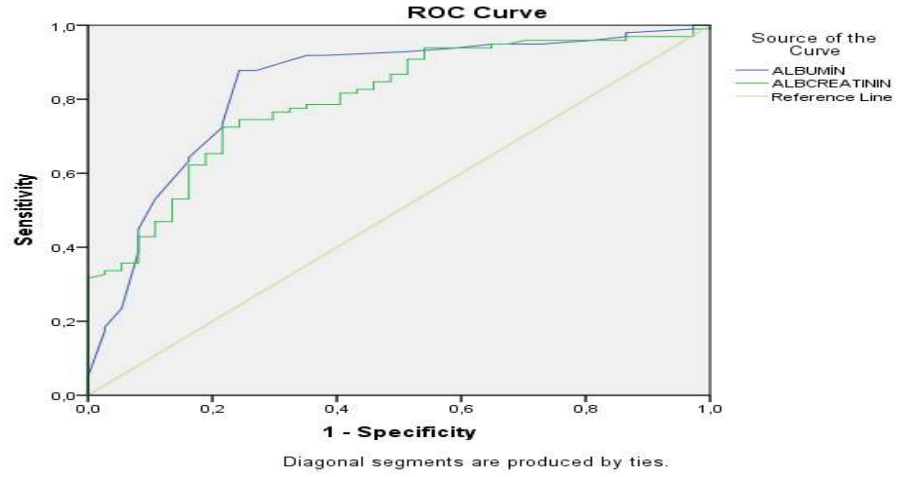
HEMOGRAM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (1 YILLIK)	Yaşayan Hastalar (N=98)	Ölen Hastalar (n=37)	P değeri
WBC (x103/uL)	8,1±2,7	8,1±2,3	0,99
HGB (g/dL)	4,5±0,7	4,2±0,7	<0,001
HCT (%)	12,5±1,8	11,1±1,7	<0,001
RBC (M/uL)	39,0±5,3	34,9±4,8	0,03
PLT (10e3/uL)	86,7±7,2	83,7±9,9	0,09
RDW (%)	13,3±1,8	13,7±1,9	0,22
MCV (fL)	225±82	229±77	0,82
MPV (fL)	9,1±1,8	8,7±2,0	0,38
LYM (10e3/uL)	1,8±0,77	1,5±0,6	0,01
MONO (10e3/uL)	0,64±0,25	0,7±0,32	0,28
NEU (10e3/uL)	5,4±2,3	5,8±2,7	0,32
EOS (10e3/uL)	0,15±0,14	0,18±0,16	0,28

Çalışmamızda mortalite ile ilişkisi araştırılan 18 biyokimya parametresi ile serum albümin/kreatinin oranı, TAVİ uygulandıktan sonraki ilk 1 yıl içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastalar arasında total mortalite açısından karşılaştırıldı. Üre, serum albümin ve serum albümin/kreatinin değerlerinde ölen hastalar ile yaşayan hastalar arasında 1 yıllık total mortalite açısından, istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı fark saptandı. Üre yüksekliği, albümin düşüklüğü ve serum albümin/kreatinin oranının düşüklüğü TAVİ sonrası ilk 1 yıl içerisindeki artmış mortalite ile ilişkili bulundu. Ayrıca her iki grup arasında kreatinin total mortalite açısından karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kreatinin yüksekliği TAVİ sonrası 1 yıllık total mortalite ile ilişkili saptandı. Tüm biyokimya verilerinin analiz sonuçları **Tablo-24**'de özetlenmiştir.

Tablo 24: TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması

BİYOKİMYA VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (1 YILLIK)	Yaşayan Hastalar (N=98)	Ölen Hastalar (n=37)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	131,0±54,54	141,0±69,88	0,38
Üre (mg/dL)	47,2±20,1	73,5±35,0	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,01±0,75	1,29±0,60	0,03
Total Protein (gr/dL)	7,5±5,3	7,0±0,8	0,56
Albümin (gr/dL)	3,46±0,39	2,9±0,49	<0,001
Total Bilirubin (mg/dL)	0,68±0,32	0,75±0,53	0,45
ALT (U/L)	19,5±1,8	25,9±5,9	0,30
AST (U/L)	26,7±21,7	37,6±42,3	0,14
LD (U/L)	295,2±126,2	357,7±214,1	0,10
Trigliserid (mg/dL)	126,7±79,3	112,6±56,4	0,32
Total Kolesterol (mg/dL)	180,2±46,3	161,7±45,1	0,06
HDL (mg/dL)	43,5±12,5	41,5±12,4	0,40
LDL (mg/dL)	111,1±37,1	95,1±38,2	0,06
Ürik Asit (mg/dL)	6,26±2,16	6,96±3,18	0,22
Kalsiyum (mg/dL)	9,0±0,56	8,9±0,4	0,62
Sodyum (mmol/L)	137,2±3,4	135,6±5,0	0,06
Potasyum (mmol/L)	4,74±4,16	4,81±0,61	0,91
CRP (mg/dL)	1,34±0,23	2,16±0,45	0,07
Albümin/Kreatinin	4,09±1,28	2,67±1,13	<0,001

İşlem öncesi ölçülen kan değerlerinden serum albümin ve serum albümin/kreatinin oranının TAVİ sonrası ilk 1 yıl içerisindeki mortaliteyi saptamadaki güçleri, duyarlılıkları ve özgüllükleri ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizi verileri **Şekil-19 ve Tablo-25'**de detaylı olarak özetlendi.



Şekil 19: Serum Albümin ve albümin/kreatinin oranının TAVİ sonrası ilk 1 yıl içerisindeki mortaliteyi saptamaktaki güçleri, duyarlılıkları ve özgüllüklerinin ROC analizi ile grafiği

Tablo 25: TAVİ Sonrası İlk 1 Yıl İçerisinde Ölen Hastalar İle Yaşayan Hastaların Serum Albümin Ve Albümin/Kreatinin Oranlarının ROC Analizinin Verileri

	AUC	P DEĞERİ	%95 Güven aralığı(CI) Alt-Üst Sınır	CUT OFF DEĞERİ	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK	LHR ⁺
Albümin	0,833	0,00	0,751-0,915	3,15	%88	%76	3,6
Albümin/kreatinin	0,800	0,00	0,720-0,880	3,54	%72	%78	3,4

ROC analizine göre albümin değeri için eğri altında kalan alan (AUC) %83 olarak, cut off değeri ise 3,15 olarak belirlendi ve bu kestirim değerine göre TAVİ hastalarında 1 yıl içerisindeki total mortalite için sensitivite %88 ve spesifite %76 olarak değerlendirildi. Albümin değeri için test olabilirlik oranı 3,6 olarak saptandı. Serum albümin/kreatinin oranı için eğri altında kalan alan (AUC) %80 olarak, cut off değeri ise 3,54 gr/ mg olarak belirlendi ve bu kestirim değerine göre TAVİ hastalarında 1 yıl içerisindeki mortalite için sensitivite %72 ve spesifite %78 olarak değerlendirildi. Albümin/kreatinin oranı için test olabilirlik oranı 3,4 olarak saptandı.

Binary regresyon analizine göre serum albümin ve serum albümin/kreatinin oranının 1 yıllık mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu izlendi ve işlem öncesi kan albumin düzeyindeki her bir birimlik düşüşün tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %17 artırdığı, kan albümin/kreatinin oranındaki her bir birimlik düşüşün tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 58 artırdığı görüldü. **Tablo-26**'da özetlendi.

Tablo 26: TAVİ Sonrası 1 Yıllık Mortalitenin Bağımsız Prediktörleri

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
Albümin	-1,766	,648	7,428	,006	,171	,048	,609
Albümin/Kreatinin	-,534	,244	4,787	,029	,586	,364	,946

B=coefficient; S.E.= standard error; OR= odds ratio; CI= confidence interval (Dahil edilen değişkenler: yaş, cinsiyet, sts score, serum albümin, serum albümin/ kreatinin, KOAH, hemoglobin, hematokrit, RBC)

.TAVİ uygulandıktan sonra ilk 1 yıl içerisinde ölen ve yaşayan hastalar serum albümin ve serum albümin/kreatinin oranı kestirim değerinin altında ve üstünde kalanlar olarak gruplara ayrılıp ki kare testi uygulandı. Serum albümin/kreatinin oranı ve serum albümin değeri düşük olan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu izlendi. Analiz sonucu **Tablo-27**'de özetlendi.

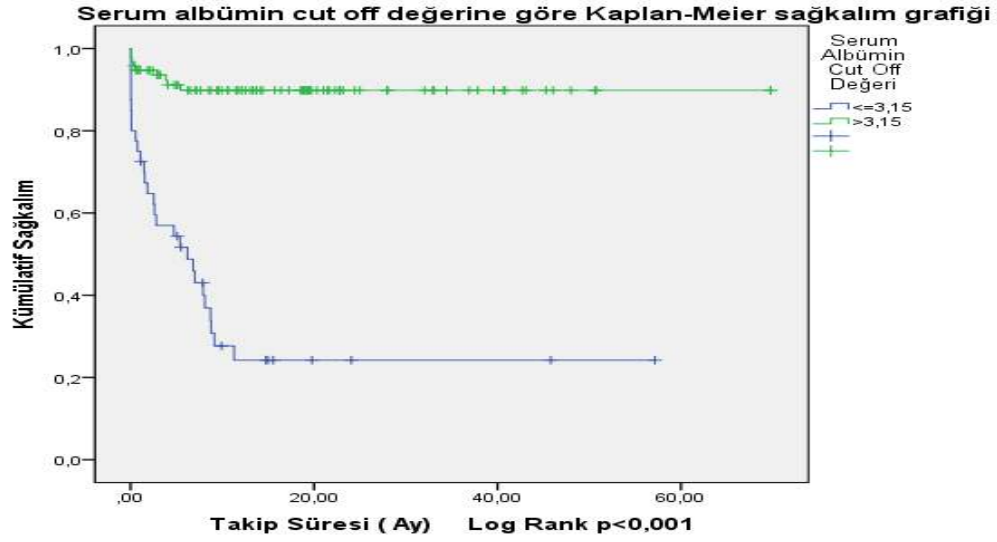
Tablo 27: Serum Albümin Ve Serum Albümin/Kreatinin Oranının Cut Off Değerine Göre Mortalite Analizi

Cut off değerine göre dağılım (1 yıl içerisinde ölen/yaşayan grubu)	Yaşayan Hastalar	Ölen Hastalar	P değeri
Albümin $\leq$ 3,15 gr/dL	12 (%30)	28 (%70)	<0.001*
Albümin > 3,15 gr/dL	86 (%90,5)	9 (%9,5)	
Albümin/Kreatinin $\leq$ 3,54 gr/mg	27 (%48,2)	29 (%51,8)	<0.001*
Albümin/Kreatinin > 3,54 gr/mg	71 (%89,9)	8 (%10,1)	

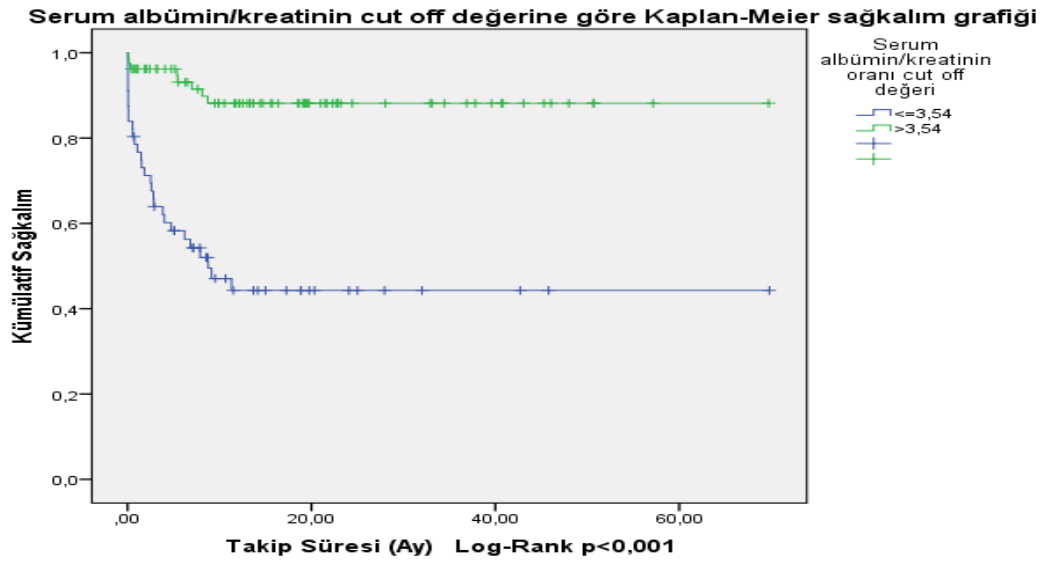
*: ki-kare test

TAVİ sonrası uzun dönem takipte en az 1 yıllık süre esas alınarak serum albümin ve serum albümin/kreatinin oranı kestirim değerlerine göre kaplan-meier sağkalım analizi yapıldı. Her iki parametrenin grafiğinde kestirim değerinin altında kalan hastalarda mortalite belirgin olarak daha fazla olduğu görülmekte olup

istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Kaplan-Meier sağkalım grafikleri **Şekil-20** ve **Şekil-21**'de gösterildi.



Şekil 20: Serum Albümin Cut Off Değerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği



Şekil 21: Serum Albümin/kreatinin oranı cut off değerine göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği

5. TARTIŞMA

Ciddi aort darlığı olan ve herhangi bir nedenle cerrahi yapılamayan hastalarda TAVİ iyi bir tedavi modeli olarak kabul edilmektedir. TAVİ uygulanmadan önce, 75 yaş üstü hastaların %33'ü açık kalp cerrahisi için çok yüksek risk grubundaydılar. Bu yüksek riskli grup ekseriyetle tedavisiz kalmaktaydı.^[163] TAVİ, 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 yapılmaya başlandı.^[164, 165] İlk uygulama sonrası çalışmalarda etkinliğinin gösterilmesiyle TAVİ, yüksek riskli ve cerrahi yapılamayan hastalarda daha yaygın kullanılmaya başlanan bir tedavi yöntemi haline geldi.^[164] TAVİ işleminin yaygınlaşmasında büyük rol oynayan en önemli çalışmalardan biri PARTNER çalışmasıdır. Bu çalışmanın A kohortunda yüksek riskli hasta grubu konvansiyonel cerrahi ile karşılaştırıldığında, TAVİ erken dönemde mortalite avantajı sağlamıştır. B kohortunda ise sadece medikal tedavi uygulanan hastaların yaklaşık yarısı 1. yılın sonunda ölmekteyken, TAVİ yapılan hastalarda bu oran sadece %30'du.^[166] Bu bilgiler rehberliğinde artık cerrahi olamayan veya cerrahi açıdan yüksek riskli kabul edilen şiddetli aort darlığı hastalarına daha az invaziv olan TAVİ prosedürü uygulanmaktadır. İlk TAVİ uygulamasından günümüze kadar, teknik ve teknolojik ilerlemelere rağmen yüksek cerrahi risk grubuna uygulanan TAVİ sonrası erken – geç dönem mortalite ve hastaneye yeniden yatış oranları halen yüksek seyretmektedir. PARTNER çalışması ve çeşitli kayıtlara göre TAVİ uygulamasından sonra ilk 1 yıl içinde tüm sebeplere bağlı mortalite oranları %22 ile %30 arasında seyretmektedir.^[166-168]

TAVİ uygulanmadan önce cerrahi açıdan hastanın risk durumunu belirleyebilmek için, risk skorları ve birçok klinik parametre kullanılmaktadır. Mevcut kabul görmüş ve en fazla kullanılan skorlama yöntemleri (STS ve Log. EuroSCORE, EuroSCORE-II) ile hesaplanan riski yüksek olan ve/veya bu skorlamalardan bağımsız olarak kardiyak cerrahi uygulanacak hastanın porselen aort gibi cerrahi morbidite ve mortalite oranını tek başına arttıran risk faktörlerinin varlığı durumunda hasta cerrahi yüksek risk olarak kabul edilmekte ve kalp ekibinin onayı doğrultusunda TAVİ adayı olmaktadır. Bu skorlama sistemleri kardiyak cerrahi olacak hastaların hastane içi ve

30 günlük mortalite oranlarını tahmin etmek için oluşturulmuştur. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda, bu klinik risk skorum sistemlerden hiçbirinin TAVİ işleminin uygulandığı hastalara ait yakın dönemdeki mortaliteyi doğru tahmin etmediği gösterilmiştir.^[7, 169, 170] Zira TAVİ işlemi yapılan hastaların işlem riski ve hastane içi sağkalımlarını tahmin eden herhangi bir skorum sistemi henüz mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda klasik cerrahi risk hesaplama modellerinin işleme bağlı ve hastane içi mortaliteyi tahmin etmekte eksik kaldıkları, aynı zamanda uzun dönem mortalite tahmini açısından bu risk skorumalarını değerlendiren çok çalışma yoktur.

TAVİ uygulanan küçük hasta grupları ile yapılan bazı çalışmalarda mortalite ve sağ kalımla ilgili GDF-15, H-FABP, Fetuin-A, Galectin-3, sST2, suPAR, sitokinler, hemoglobin, MPV, RDW, kardiyak troponin, CK-MB gibi biyobelirteçler çalışılmış olup TAVİ sonrası erken ve uzun dönem mortalite üzerindeki prediktif değerleri incelenmiştir.^[171] Giordiana ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir meta analizde TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerinde B-tipi natriüretik peptid (BNP)'nin en önemli prediktörlerden biri olduğunu saptamışlar.^[172] Ayrıca yapılan literatür araştırmasında ayrı ayrı olmak üzere özellikle serum albümin ve serum kreatinin parametrelerinin mortalite ile ilgili çok sayıda çalışması mevcut. Özellikle nefroloji alanı^[173] başta olmak üzere birçok hastalıkta üriner albümin kreatinin oranı ve mortalite ile ilgili çalışmalar mevcut ancak özellikle TAVİ hastalarında serum albümin/kreatinin oranının mortalite üzerindeki öngördürücü etkisi araştırılmadı. Serum albümin/ kreatinin oranı gibi yeni bir parametre düşünmemizin asıl sebebi, serum albümin düşüklüğünün ve serum kreatinin yüksekliğinin tek başına mortalite ile ilişkilerinin kanıtlanmış olması ve bu parametrelerin çalışmalardaki tek başlarına olan kısıtlılıklarını azaltmaktır. Bu çalışmadaki amacımız, TAVİ işlemi uygulanmadan önce hastalardan alınan kanlardan, tüm merkezlerde pratik bir şekilde ölçülebilen hematolojik, biyokimyasal ve serum albümin/kreatinin oranı gibi parametreleri çalışarak, bu parametrelerin işlemden sonraki hastane içi, 1 aylık ve 1 yıllık sağkalım üzerine öngördürücülüğünü araştırmak. Ayrıca mortalite üzerine etkili olabilecek bağımsız risk faktörlerini belirleyip, bu denli cerrahi riski yüksek olan kırılğan, yaşlı hasta grubunda TAVİ sonrası mortaliteyi azaltabilecek prediktör biyobelirteçler ile risk skorum sisteminin gelişiminde katkıda bulunabilmektir.

Hastalarımızın yaş ortalaması $79,1 \pm 6,9$ idi. Bu ortalama PARTNER kohort B, PARTNER 2, SAPHIEN 3, ADVANCE ve FRENCH 2 çalışmalarıyla benzerdi. Bu çalışmaların aksine kadın hasta sayımız erkek hasta sayısından daha fazlaydı. Bu durum, ülkemizde yaşlı popülasyondaki kadın sayısının erkeklerden daha fazla olmasına bağlı olabilir (Türk İstatistik Kurumu 2019 verilerine göre Türkiye'deki yaşlı nüfusun %44'ünü erkekler, % 56'sını kadınlar oluşturmaktadır). Tüm hastalarımıza transfemoral yoldan işlem yapıldı. Hastaların %71,1'ine self expandable kapak, %28,9'una balon expandable kapak takıldı.

TAVİ uygulanan hastaların yakın ve uzun dönemdeki mortalite oranları birçok geniş çaplı çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalarda, 30 günlük mortalite'nin daha çok işleme bağlı komplikasyon ve hastanın cerrahi riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. PARTNER B'nin TAVİ uygulanan hasta grubunda 30 günlük mortalite oranı % 5, PARTNER 2'de %3,9 ve FRANCE-2'de bu oran %9,2 iken bizim hasta grubumuzda bu oran %11,1 idi. Tüm nedenlere bağlı 1.yıl mortalite PARTNER B'nin TAVİ kolunda %30,7, PARTNER A'da %24,3 ve FRANCE-2'de %23,2 iken çalışmamızda bu oran %27,4 idi. Popülasyonumuzdaki hastane içi mortalitenin çalışmalara göre daha fazla olmasının nedeni, ilk yapılan vakaların daha çok ilk nesil kapaklar olması vakaların farklı operatörler tarafından yapılmış olması ve mortalite oranlarımızın prosedürel, periprosedürel komplikasyonlara bağlı total mortaliteyi içermesinden kaynaklı olabilir. Popülasyonumuzdaki 1 yıllık mortalite oranları mevcut çalışmalarla benzer orandaydı. Hasta popülasyonumuzda hastane içi ve 1 aylık ölen grup arasında sadece 1 hasta farkı vardı. Bu yüzden hastane içi ve 1 aylık verilerimiz arasında aşırı bir fark saptanmadı.

TAVİ uygulandıktan sonra hastane içi, 1 aylık ve 1 yıllık ölen gruplarda işlem öncesi bakılan kandan 12 hemogram parametresi, 18 biyokimya parametresi ve serum albümin kreatinin oranı çalışıldı. Tek değişkenli analize göre her üç grupta da serum albümin ve serum albümin/kreatinin oranı ortak olarak anlamlı çıktı. Serum albümin ve serum albümin/kreatinin oranı için her üç grupta da binary lojistik regresyon ve ROC analizi yapıldı. Binary lojistik regresyon analizine göre her 3 grupta da serum albümin/kreatinin oranının TAVİ sonrası erken ve geç dönem mortalitenin

bağımsız prediktörü olduğu görüldü. Serum albümin değerinin de hastane içi ve 1 yıllık mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu görüldü.

TAVİ adayı olup kreatinin yüksek olan ve KBH gelişmiş olan hastalar genellikle daha yaşlı, daha düşük ve böbrek hastalığı olmayan hastalardan daha yüksek bazal cerrahi risk skorlarına sahiptirler.^[174, 175] Bu hasta grubunda komorbiditeler daha yaygındır. Kreatinin yüksekliği ve KBH, kapakçıklardaki kalsiyum birikimini destekleyen aynı patofizyolojik mekanizmalar ile aort darlığının mortalite ve morbiditesinde rol oynamaktadır.^[176] Kreatinin yüksekliğinin yarattığı endotel disfonksiyonu ve kalsifikasyon sonucu organlarda ve damarlarda uzun süreçte hasar oluşup hastaların mortalite ve morbiditesini artırmaktadır. Kreatinin yüksekliği aynı zamanda TAVİ hastalarında aynı patofizyolojik mekanizma ile miyokart enfarktüsü, iskemik svo ve hemorajik svo gibi işlem komplikasyonlarını da artırmaktadır.^[175] Çalışmamızda da literatürde olduğu gibi bazal kreatinin yüksekliği ve üre yükseliğinin TAVİ sonrası 1 yıllık ve uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğu saptandı.

Albümin vücutta en çok bulunan plazma proteindir. Albüminin düşüklüğü, bu proteinin sentezi, yıkılımı ve dağılımı gibi bazı faktörlere bağlıdır. Beslenme yetersizliği, karaciğer yıkım enzimlerinin yetersiz kalması, kaşeksi, kronik inflamasyon, katabolizmanın artması, hemodilüsyon, protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom gibi faktörler bu dağılımda rol oynamaktadır.^[177] Albüminin bilinen kabaca asıl görevi vücut sıvı dengesini sağlamak ve çeşitli moleküllerin taşınmasını sağlamaktır. Yaşlı popülasyonda çeşitli hastalıklardan dolayı oluşan beslenme yetersizliği, ve böbrek yetersizliği hem albümin üretimi için gerekli olan amino asitlerin alınamamasına hemde böbrek yetmezliği nedeni ile böbrekten albümin kaçığına sebep olur. TAVİ hastalarında ileri yaş ve komorbid hastalıklar nedeniyle özellikle EF düşük olan hastalarda dilüsyonel hipoalbüminemi ve beslenme yetersizliğine sekonder albümin düşüklüğü sık izlenmektedir. Son zamanlarda TAVİ sonrası mortalite ile ilişkili klinik, demografik ve kan biyobelirteçleri sıkça araştırılmaktadır. Hirofumi hioki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, düşük serum albümini ve düşük GFR'nin TAVİ sonrası mortalite ile ilişkili olduğu saptanmış.^[178] Aynı şekilde düşük serum albümin düzeyinin TAVİ sonrası 1 yıllık mortalite ilişkisi

OCEAN-TAVİ çalışmasında detaylı olarak ele alınmıştır.^[179] Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda univariate analize göre albümin düşüklüğünün TAVİ sonrası hastane içi, 1 aylık ve 1 yıllık mortalite ile ilişkili olduğu aynı zamanda regresyon analizine göre albümin düşüklüğünün TAVİ sonrası hastane içi ve 1 yıllık mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu tespit edildi.

Yaşlı, kırılğan ve çoklu komorbid durumları olan TAVİ hastalarının komorbidite durumları, işlemin sonucuna ve mortaliteye etki edebilmektedir. Anemi, TAVİ popülasyonunda en sık görülen komorbid durumlardan biridir. TAVİ hastalarında anemi prevalansı yaklaşık % 30'lara kadar çıkmaktadır.^[180] TAVİ hastalarındaki aneminin ek sık potansiyel mekanizmalarından biri, kapaktaki yüksek shear strese bağlı von willebrand faktör eksikliğinin gelişmesi, buna bağlı anjiodisplazik kanamaların meydana gelmesidir. Bu aynı zamanda heyde sendromu olarak da bilinmektedir.^[64, 181] TAVİ hastalarındaki işlem öncesi aneminin mortalite ile olan ilişkisi ve patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. TAVİ hastalarında aneminin, akut böbrek hasarı ve mortalite artışına sebep olan kan transfüzyonunu artırmasından dolayı mortaliteyi artırdığı ve olası potansiyel patofizyolojinin bu olduğu düşünülmektedir.^[182, 183] Anemi aynı zamanda, TAVİ sonrası artmış mortalite ile ilişkili olduğu bilinen diğer bir risk faktörü olan kırılğanlığında bir göstergesidir.^[184, 185] Çalışmalar, TAVİ uygulanan hastalardaki aneminin, kısa ve uzun vadeli mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[186-190] Aynı zamanda literatürde kısa dönem ve 1 aylık takip edilen TAVİ hastalarında mortalite ile aneminin ilişkisinin olmadığını belirten çalışmalarda mevcut.^[186-188] Çalışmamızda hemoglobin, hematokrit ve RBC (red blood cell) düşüklüğünün TAVİ sonrası 1 yıllık ve uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğu saptandı (hemoglobin, $p<0,001$ /hematokrit, $p<0,001$ RBC, $P:0,03$). Çalışmamızda hastane içi ve 1 aylık takipte hemoglobin düşüklüğü ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda 1 yıllık takipte lenfosit ($p:0,01$) değerinde, ölen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ölen grupta lenfosit değerleri daha düşüktü. Düşük lenfosit ve mortalite arasındaki ilişki daha önce akut ve kronik kalp yetmezliği hastalarında araştırılmış.^[191] Yaşlılarda azalan lenfosit proliferasyonu ve diferansiyasyonu, nörohumoral aktivasyon ve lenfosit apoptozisi, lenfositopeninin

olası mekanizmalarıdır. ^[191] Aynı zamanda lenfopeni, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kortizolün neden olduğu stres yanıtının bir kanıtıdır. ^[192]

TAVİ hastalarında literatürde serum albümin/kreatinin oranı ile ilgili herhangi bir çalışma saptamadık. Daha öncede bahsedildiği gibi böyle bir oran düşünmemizin asıl sebebi, serum albümin düşüklüğünün ve serum kreatinin yüksekliğinin TAVİ hastalarında tek başına mortalite ile ilişkilerinin kanıtlanmış olması ayrıca bu parametrelerin çalışmalarda tek başlarına olan kısıtlılıklarını daha da azaltıp mortalite prediktörü olarak kullanılıp kullanılmayacağını test etmektir. Çalışmamızda serum albümin/kreatinin oranının TAVİ sonrası hastane içi, 1 aylık ve 1 yıllık hasta takiplerinde mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu izlendi. TAVİ sonrası hastane içi ölüm gerçekleşen grubun analiz sonucuna göre, serum albümin/kreatinin oranındaki her bir birimlik düşüşün tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 42 artırdığı, 1 ay içerisinde ölen grupta serum albümin/kreatinin oranındaki her bir birimlik düşüşün mortaliteyi %13 artırdığı ve 1 yıl içerisinde ölen grubun analiz sonucuna göre serum albümin/kreatinin oranındaki her bir birimlik düşüşün tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 58 artırdığı görüldü. Basit bir şekilde hesaplanabilen bu parametrenin mevcut risk skorlarının ve yeni geliştirilecek risk skorlarında mortalite öngördürücüsü olarak yer alması düşünülebilir.

6. SONUÇ

İşlem öncesi serum albümin/kreatinin oranı TAVİ uygulandıktan sonra hastane içi, 1 aylık ve 1 yıllık mortalite üzerinde ve işlem öncesi serum albümin değerinin ise TAVİ uygulandıktan sonra hastane içi ve 1 yıllık total mortalite üzerinde etkili bağımsız öngördürücü olduğu saptandı. Böylesine hassas hastalar için karar verilirken işlem öncesi risk değerlendirme esnasında serum albümin/kreatinin oranı ve serum albümin değerinin de göz önünde bulundurulması faydalı olacaktır. Sonuç olarak serum albümin/kreatinin oranı ve serum albümin değeri bireysel risk tahmini için değerlendirilebilir ve gelecekteki TAVİ risk tahminleri için mevcut prognostik modellere entegre edilebilir. Böylelikle ucuz, ulaşılması ve yorumlanması kolay olan bu tetkiklerin TAVİ öncesi risk belirlemede ve işlem sonrası hasta takibinde yol gösterici olması umulmaktadır. Sağ kalım üzerinde etkili olan bu ve buna benzer kan biyobelirteçleri gelecekte mevcut risk skorlarını zenginleştirmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızda uygulanan TAVİ işlemi belli dönemlerde farklı operatörler tarafından yapıldı. Çoğu hasta entübe edilmeden sadece sedasyonla işleme alınırken, bazı hastalar ise entübe edilerek genel anestezi altında işleme alındı. Bu hastalarda anesteziye bağlı komplikasyonlar ayrıca araştırılmadan total mortalite bakıldı. Çalışmaya dâhil edilen hastalara, işlemin yapıldığı zamanın kapak teknolojisinin gelişme dönemine denk gelmesi nedeniyle farklı markalardan ve farklı nesillerden kapakların takılması sonucu uygulanan kapaklarda homojen yapının azalması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.



8. KAYNAKLAR

1. Osnabrugge, R.L., et al., Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. 2013. **62**(11): p. 1002-1012.
2. Lindman, B.R., et al., Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. **2**: p. 16006.
3. Otto, C.M. and B.J.N.E.J.o.M. Prendergast, Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction. 2014. **371**(8): p. 744-756.
4. Lindman, B.R., R.O. Bonow, and C.M.J.C.r. Otto, Current management of calcific aortic stenosis. 2013. **113**(2): p. 223-237.
5. Leon, M.B., et al., Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. 2010. **363**(17): p. 1597-1607.
6. Mack, M.J., 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. 2015. **385**(9986): p. 2477-2484.
7. Haensig, M., et al., Is the new EuroSCORE II a better predictor for transapical aortic valve implantation? 2013. **44**(2): p. 302-308.
8. O'brien, S.M., et al., The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2—isolated valve surgery. 2009. **88**(1): p. S23-S42.
9. Hemmanna K, S.M., De Rosaa S, Ehrlich JR, Foxa H, Weberb J, Moritzc A., H.I. Zeihera AM, Schächingerd V, Doss M, Sievertb H, Fichtlscherera S., and A.L. R., The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas Access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 17, 2013: p. 359-364.
10. Holmes, D.R., et al., Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. 2015. **313**(10): p. 1019-1028.
11. Piazza, N., et al., Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. 2008. **1**(1): p. 74-81.

12. Anderson, R.H.J.H., Clinical anatomy of the aortic root. 2000. **84**(6): p. 670-673.
13. Underwood, M., et al., The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction. 2000. **83**(4): p. 376-380.
14. Tilea, I., et al., Anatomy and function of normal aortic valvular complex, in *Calcific Aortic Valve Disease*. 2013, IntechOpen.
15. d'Arcy, J.L., et al., Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. 2016. **37**(47): p. 3515-3522.
16. Coffey, S., B. Cox, and M.J.J.J.o.t.A.C.o.C. Williams, The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. 2014. **63**(25 Part A): p. 2852-2861.
17. Roberts, W.C. and J.M.J.C. Ko, 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. 2005. **111**(7): p. 920-925.
18. Owens, D.S., et al., Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population. 2012. **5**(6): p. 619-625.
19. Bella, J.N., et al., Genome-wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. 2007. **49**(3): p. 453-460.
20. Bossé, Y., P. Mathieu, and P.J.J.o.t.A.C.o.C. Pibarot, Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. 2008. **51**(14): p. 1327-1336.
21. DS, O. and O.B. 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: p. 53-62.
22. Thanassoulis, G., et al., Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. 2013. **368**(6): p. 503-512.

23. Kamstrup, P.R., A. Tybjaerg-Hansen, and B.G.J.J.o.t.A.C.o.C. Nordestgaard, Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. 2014. **63**(5): p. 470-477.
24. Capoulade, R., et al., Oxidized phospholipids, lipoprotein (a), and progression of calcific aortic valve stenosis. 2015. **66**(11): p. 1236-1246.
25. Capoulade, R., et al., Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. 2015. **8**(1): p. 26-33.
26. Mahmut, A., et al., Elevated expression of lipoprotein-associated phospholipase A2 in calcific aortic valve disease: implications for valve mineralization. 2014. **63**(5): p. 460-469.
27. Bouchareb, R., et al., Autotaxin derived from lipoprotein (a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. 2015. **132**(8): p. 677-690.
28. Rogers, M.A. and E. Aikawa, A not-so-little role for lipoprotein (a) in the development of calcific aortic valve disease. 2015, Am Heart Assoc.
29. Tellis, C.C., A.D.J.B.e.B.A.-M. Tselepis, and C.B.o. Lipids, The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. 2009. **1791**(5): p. 327-338.
30. RA, N., 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**: p. e521–e643.
31. Baumgartner, H., et al., Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. 2009. **22**(1): p. 1-23.
32. Monin, J.-L., et al., Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. 2009. **120**(1): p. 69-75.
33. Coglianese, E.E. and R. Davidoff, Predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. 2009, Am Heart Assoc.
34. Marechaux, S., et al., Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. 2010. **31**(11): p. 1390-1397.

35. Pibarot, P., D. Garcia, and J.G. Dumesnil, Energy loss index in aortic stenosis: from fluid mechanics concept to clinical application. 2013, Am Heart Assoc.
36. Bahlmann, E., et al., Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. 2013. **127**(10): p. 1149-1156.
37. Grossman, W., D. Jones, and L.J.T.J.o.c.i. McLaurin, Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. 1975. **56**(1): p. 56-64.
38. Hill, J.A., et al., Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. 2000. **101**(24): p. 2863-2869.
39. Duncan, A.I., et al., Influence of concentric left ventricular remodeling on early mortality after aortic valve replacement. 2008. **85**(6): p. 2030-2039.
40. Mihaljevic, T., et al., Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decision making. 2008. **135**(6): p. 1270-1279. e12.
41. Beach, J.M., et al., Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. 2014. **147**(1): p. 362-369. e8.
42. Carabello, B.A., Is Cardiac Hypertrophy Good or Bad?: The Answer, Of Course, Is Yes. 2014, JACC: Cardiovascular Imaging.
43. Petrov, G., et al., Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement. 2014. **7**(11): p. 1073-1080.
44. Lindman, B.R., et al., The adverse impact of diabetes mellitus on left ventricular remodeling and function in patients with severe aortic stenosis. 2011. **4**(3): p. 286-292.
45. Falcao-Pires, I., et al., Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. 2011. **124**(10): p. 1151-1159.
46. Falcao-Pires, I., et al., Distinct mechanisms for diastolic dysfunction in diabetes mellitus and chronic pressure-overload. 2011. **106**(5): p. 801-814.
47. Pagé, A., 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). 2010. **55**(17): p. 1867-1874.
48. Kearney, L.G., et al., Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. 2012. **13**(10): p. 827-833.
 49. Yingchoncharoen, T., et al., Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. 2012. **5**(6): p. 719-725.
 50. Briand, M., et al., Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. 2005. **46**(2): p. 291-298.
 51. Elmariah, S., 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). 2013. **6**(6): p. 604-614.
 52. Dauerman, H.L., et al., Early recovery of left ventricular systolic function after CoreValve transcatheter aortic valve replacement. 2016. **9**(6): p. e003425.
 53. Dweck, M.R., et al., Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. 2011. **58**(12): p. 1271-1279.
 54. Weidemann, F., et al., Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. 2009. **120**(7): p. 577.
 55. Azevedo, C.F., et al., Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. 2010. **56**(4): p. 278-287.
 56. Herrmann, S., et al., Low-gradient aortic valve stenosis: myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. 2011. **58**(4): p. 402-412.
 57. Lindman, B.R. and M.M.J.I.J.o.C.P. Chakinala, Modulating the nitric oxide–cyclic GMP pathway in the pressure-overloaded left ventricle and group II pulmonary hypertension. 2010. **64**: p. 15-22.
 58. Lindman, B.R., et al., Risk stratification in patients with pulmonary hypertension undergoing transcatheter aortic valve replacement. 2015. **101**(20): p. 1656-1664.

59. Lindman, B.R., et al., Effects of phosphodiesterase type 5 inhibition on systemic and pulmonary hemodynamics and ventricular function in patients with severe symptomatic aortic stenosis. 2012. **125**(19): p. 2353-2362.
60. O'sullivan, C.J., 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. 2015. **8**(7): p. e002358.
61. Melby, S.J., et al., Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. 2011. **141**(6): p. 1424-1430.
62. Garcia, D., et al., Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. 2009.
63. Carabello, B. and W. Paulus, Aortic stenosis. *Lancet*, 2009. **373**: p. 956-966.
64. Loscalzo, J.J.N.E.J.o.M., From clinical observation to mechanism—Heyde's syndrome. 2012. **367**(20): p. 1954-1956.
65. Otto, C.M., et al., Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. 1997. **95**(9): p. 2262-2270.
66. LOMBARD, J.T. and A.J.A.o.i.m. Selzer, Valvular aortic stenosis: a clinical and hemodynamic profile of patients. 1987. **106**(2): p. 292-298.
67. Otto, C.J.O.C.T.o.c.e.W.S., Philadelphia, Principles of echocardiographic image acquisition and Doppler analysis. 2000: p. 1-3.
68. Otto, C.M. and A.S.J.A.o.i.m. Pearlman, Doppler echocardiography in adults with symptomatic aortic stenosis: diagnostic utility and cost-effectiveness. 1988. **148**(12): p. 2553-2560.
69. Otto, C.M., et al., Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. 1986. **7**(3): p. 509-517.
70. Zoghbi, W.A., et al., Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. 1986. **73**(3): p. 452-459.
71. Oh, J.K., et al., Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. 1988. **11**(6): p. 1227-1234.

72. Eleid, M.F., et al., Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. 2013. **128**(12): p. 1349-1353.
73. Chambers, J., Exercise testing to guide surgery in aortic stenosis. 1999, BMJ Publishing Group Ltd.
74. CARABELLO, B.A., Clinical practice: aortic stenosis. N Engl J Med, 2002. **346**: p. 677-682.
75. Abdulla, J., et al., Evaluation of aortic valve stenosis by cardiac multislice computed tomography compared with echocardiography: a systematic review and meta-analysis. 2009. **18**(6): p. 634-43.
76. Clavel, M.-A., et al., Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and Doppler echocardiography. 2015. **8**(3): p. 248-257.
77. Cueff, 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. 2011. **97**(9): p. 721-726.
78. Rosenhek, R., et al., Mild and moderate aortic stenosis: natural history and risk stratification by echocardiography. 2004. **25**(3): p. 199-205.
79. Blanke, P., et al., Combined assessment of aortic root anatomy and aortoiliac vasculature with dual-source CT as a screening tool in patients evaluated for transcatheter aortic valve implantation. 2010. **195**(4): p. 872-881.
80. Nishimura, R.A., et al., Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. 2002. **106**(7): p. 809-813.
81. MJ., G., 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: p. 107-118.
82. JL., C., et al., Cardiovascular magnetic resonance imaging for structural and valvular heart disease interventions. JACC Cardiovasc Interv., 2016. **9**: p. 399-425.

83. Dweck, M.R., et al., Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. 2012. **125**(1): p. 76-86.
84. Dweck, M.R., et al., ¹⁸F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis. 2014. **7**(2): p. 371-378.
85. Jenkins, W.S., et al., Valvular ¹⁸F-fluoride and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake predict disease progression and clinical outcome in patients with aortic stenosis. 2015. **66**(10): p. 1200-1201.
86. Beppu, S., et al., Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. 1993. **71**(4): p. 322-327.
87. Pachulski, R.T. and K.-L.J.H. Chan, Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. 1993. **69**(3): p. 237-240.
88. Owens, D.S., et al., Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). 2010. **105**(5): p. 701-708.
89. JP, D.B., et al., Management of asymptomatic severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol., 2008. **52**: p. 1279-1292.
90. Stewart, R.A., et al., Left ventricular systolic and diastolic function assessed by tissue Doppler imaging and outcome in asymptomatic aortic stenosis. 2010. **31**(18): p. 2216-2222.
91. Capoulade, R., et al., Echocardiographic predictors of outcomes in adults with aortic stenosis. 2016. **102**(12): p. 934-942.
92. Lancellotti, P., et al., Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. 2010. **96**(17): p. 1364-1371.
93. R, R., et al., Natural history of very severe aortic stenosis. circulation, 2010. **121**: p. 151-156.
94. PA, p., et al., outcome of 622 adults with asymptomatic,hemodinamically significant aortic stenosis during prolonged folloe- up. Circulation, 2005. **111**: p. 3290.

95. Magne, J., P. Lancellotti, and L.A.J.J.C.I. Piérard, Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. 2014. **7**(2): p. 188-199.
96. Clavel, M.-A., et al., B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. 2014. **63**(19): p. 2016-2025.
97. Turina, J., et al., Spontaneous course of aortic valve disease. 1987. **8**(5): p. 471-483.
98. Kelly, T.A., et al., Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. 1988. **61**(1): p. 123-130.
99. Horstkotte, D. and F.J.E.h.j. Loogen, The natural history of aortic valve stenosis. 1988. **9**(suppl_E): p. 57-64.
100. Rosenhek, R.J.T.P.o.C.E., Aortic stenosis: disease severity, progression, timing of intervention and role in monitoring transcatheter valve implantation. 2012. **4**: p. 425-49.
101. Pibarot, P. and J.G.J.J.o.t.A.C.o.C. Dumesnil, Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. 2012. **60**(19): p. 1845-1853.
102. Clavel, M.-A., et al., Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. 2008. **118**(14_suppl_1): p. S234-S242.
103. Picano, E., et al., The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. 2009. **54**(24): p. 2251-2260.
104. Levy, F., et al., Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. 2008. **51**(15): p. 1466-1472.
105. Tribouilloy, C., et al., Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. 2009. **53**(20): p. 1865-1873.
106. MA, c., M. J, and P. P, Low-gradient aortic stenosis. . Eur Heart J. , 2016. **37**: p. 2645-2657.
107. Dahl, J.S., et al., Development of paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis. 2015. **101**(13): p. 1015-1023.

108. Clavel, M.-A., et al., Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. 2013. **6**(2): p. 175-183.
109. Cowell, S.J.N.E.J.M., Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. 2005. **352**: p. 2389-2397.
110. Rossebø, A., et al., for the SEAS Investigators. 2008. **359**: p. 1343-1356.
111. Lindman, B.R. and C.M. Otto, Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. 2013, Am Heart Assoc.
112. Rieck, Å.E., et al., Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. 2012. **60**(1): p. 90-97.
113. Nielsen, O.W., et al., Assessing optimal blood pressure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis: The Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis Study (SEAS). 2016. **134**(6): p. 455-468.
114. Kristensen, C.B., et al., Atrial fibrillation in aortic stenosis-echocardiographic assessment and prognostic importance. 2012. **10**(1): p. 38.
115. C.A., W., W. R.G., and e.a. Bashore T.M., ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). . Circulation, 2008. **118**: p. e714-e833.
116. Lieberman, E.B., et al., Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. 1995. **26**(6): p. 1522-1528.
117. Members, A.T.F., et al., Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2012. **42**(4): p. S1-S44.
118. Bach, D.S., 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. 2009. **2**(6): p. 533-539.

119. Zilberszac, R., et al., Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. 2013. **61**(14): p. 1489-1495.
120. Byrd, B. and M. Baker, Mixed aortic stenosis and regurgitation demands our attention. 2013, Journal of the American College of Cardiology.
121. Nishimura, R.A., et al., Mitral valve disease—current management and future challenges. 2016. **387**(10025): p. 1324-1334.
122. Kafa, R., et al., Association of abnormal postoperative left ventricular global longitudinal strain with outcomes in severe aortic stenosis following aortic valve replacement. 2016. **1**(4): p. 494-496.
123. Lindblom, D., et al., Long-term relative survival rates after heart valve replacement. 1990. **15**(3): p. 566-573.
124. Varadarajan, P., et al., Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. 2006. **82**(6): p. 2111-2115.
125. Malaisrie, S.C., et al., Current era minimally invasive aortic valve replacement: techniques and practice. 2014, Elsevier.
126. ang N, Tsai YC, and e.a. Niles N, Transcatheter aortic valve implantation versus sutureless aortic valve replacement for aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis of matched studies. J Thorac Dis, 2016: p. 3283-32932.
127. Nishimura RA, Otto CM, and e.a. Bonow RO, 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. . J Am Coll Cardiol., 2017.
128. Smith, C.R., et al., Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. 2011. **364**(23): p. 2187-2198.
129. Miller, D.C., et al., Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. 2012. **143**(4): p. 832-843. e13.
130. Makkar, R.R., et al., Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. 2012. **366**(18): p. 1696-1704.
131. Reardon, M.J., et al., Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. 2017. **376**(14): p. 1321-1331.

132. Leon, M.B., et al., Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. 2016. **374**(17): p. 1609-1620.
133. Webb, J.G., et al., Transcatheter aortic valve implantation within degenerated aortic surgical bioprostheses: PARTNER 2 valve-in-valve registry. 2017. **69**(18): p. 2253-2262.
134. Phan, K., et al., Transcatheter valve-in-valve implantation versus reoperative conventional aortic valve replacement: a systematic review. 2016. **8**(1): p. E83.
135. Wendler, O., et al., SOURCE 3 registry: design and 30-day results of the European postapproval registry of the latest generation of the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. 2017. **135**(12): p. 1123-1132.
136. Adams, D.H., et al., Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. 2014. **370**(19): p. 1790-1798.
137. Bavry, A.A. and I.Y. Elgendy, Cerebrovascular events with transcatheter aortic valve replacement: can we identify those who are at risk? 2016, Journal of the American College of Cardiology.
138. Makkar, R.R., et al., Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. 2015. **373**(21): p. 2015-2024.
139. Hansson, N.C., et al., Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, predisposing factors, and clinical implications. 2016. **68**(19): p. 2059-2069.
140. Genereux P, Head SJ, and e.a. Van Mieghem NM, 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**: p. 2317-2326.
141. Brennan, J., et al., Developing evidence to inform decisions about effectiveness—aortic valve replacement (DEcIDE AVR) research team. Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States: insights from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, 1991 to 2007. 2012. **126**(13): p. 1621-9.
142. Brown, J.M., 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. 2009. **137**(1): p. 82-90.

143. Thourani, V.H., et al., Outcomes of surgical aortic valve replacement in high-risk patients: a multiinstitutional study. 2011. **91**(1): p. 49-56.
144. Thomas, M., et al., Thirty-day results of the SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry. 2010. **122**(1): p. 62-69.
145. Miller DC, Blackstone EH, and e.a. Mack MJ, Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. **143**: p. 832-843.
146. Kodali, S.K., et al., Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. 2012. **366**(18): p. 1686-1695.
147. Babaliaros, V., et al., 30 day outcomes from the PARTNER II trial for transapical and transfemoral 29mm TAVR in inoperable patients with the Edwards SAPIEN XT. 2014. **63**(12 Supplement): p. A1687.
148. Nombela-Franco, L., et al., Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. 2012. **126**(25): p. 3041-3053.
149. Erkapic, D., et al., Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. 2012. **23**(4): p. 391-397.
150. Leon MV, Gada H, and a.F. GP, Challenges and future opportunities for transcatheter aortic valve therapy. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014. **56**: p. 635-645.
151. Nazif TM, Williams MR, and e.a. Hahn RT, Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience. *Eur Heart J* 2013. **35**: p. 1599-1607.
152. Génèreux, P., et al., Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. 2013. **61**(11): p. 1125-1136.
153. Kappetein, A.P., et al., Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. 2012. **60**(15): p. 1438-1454.

154. Barbanti, M., et al., Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. 2013. **128**(3): p. 244-253.
155. Généreux, P., 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. 2012. **59**(25): p. 2317-2326.
156. Borz, B., et al., Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. 2013. **99**(12): p. 860-865.
157. Ribeiro, H.B., et al., Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. 2013. **62**(17): p. 1552-1562.
158. Généreux, P., et al., Incidence and effect of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement using the new valve academic research consortium criteria. 2013. **111**(1): p. 100-105.
159. Zahn, R., et al., Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. 2010. **32**(2): p. 198-204.
160. Svensson, L.G., et al., A comprehensive review of the PARTNER trial. 2013, Elsevier.
161. Williams M, Kodali SK, and e.a. Hahn RT, Sex-related differences in outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: Insights from the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). . J Am Coll Cardiol 2014. **63**: p. 1522-1528.
162. Thourani, V.H., et al., Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. 2016. **387**(10034): p. 2218-2225.
163. Iung, B., et al., Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? 2005. **26**(24): p. 2714-2720.
164. Cribier, A., et al., Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. 2002. **106**(24): p. 3006-3008.

165. Cribier, A., et al., Technique of transcatheter aortic valve implantation with the Edwards-Sapien® heart valve using the transfemoral approach. 2009. **34**(5): p. 347-356.
166. Carabello, B.A.J.C.c.r., Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. 2011. **13**(3): p. 173-174.
167. Tamburino, C., et al., Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. 2011. **123**(3): p. 299-308.
168. Rodés-Cabau, J., et al., Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. 2012. **60**(19): p. 1864-1875.
169. Ranucci, M., et al., Surgical and transcatheter aortic valve procedures. The limits of risk scores. 2010. **11**(2): p. 138-141.
170. Osswald, B.R., et al., Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. 2008. **30**(1): p. 74-80.
171. Seiffert, M., et al., Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. 2014. **103**(8): p. 631-640.
172. Giordana, F., et al., Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. 2014. **114**(9): p. 1447-1455.
173. Peralta, C.A., et al., Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. 2011. **305**(15): p. 1545-1552.
174. Conrotto, F., et al., Impact of diabetes mellitus on early and midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from a multicenter registry). 2014. **113**(3): p. 529-534.
175. Yamamoto, M., et al., Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation. 2013. **62**(10): p. 869-877.
176. London, G.M., et al., Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. 2000. **11**(4): p. 778-783.

177. Gualco, A., et al., Metabolic frailty in malnourished heart failure patients. 2007. **68**(2).
178. Hioki, H., et al., The MAGGIC risk score predicts mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: sub-analysis of the OCEAN-TAVI registry. 2019: p. 1-8.
179. Yamamoto, M., et al., Prognostic value of hypoalbuminemia after transcatheter aortic valve implantation (from the Japanese Multicenter OCEAN-TAVI Registry). 2017. **119**(5): p. 770-777.
180. Tjahjadi, C., et al., Heyde syndrome revisited: anaemia and aortic stenosis. 2017. **47**(7): p. 814-818.
181. Vincentelli, A., et al., Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. 2003. **349**(4): p. 343-349.
182. Thongprayoon, C., et al., Association of blood transfusion with acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis. 2016. **5**(5): p. 482.
183. Kleczynski, P., et al., Association between blood transfusions and 12-month mortality after transcatheter aortic valve implantation. 2017: p. 16-131.
184. Thongprayoon, C., et al., Association of frailty status with acute kidney injury and mortality after transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. 2017. **12**(5): p. e0177157.
185. Kanjanahattakij, N., et al., Anaemia and mortality in patients with transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. 2018: p. 1-7.
186. DeLarochellière, H., et al., Effect on outcomes and exercise performance of anemia in patients with aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve replacement. 2015. **115**(4): p. 472-479.
187. Hellhammer, K., et al., Red cell distribution width in anemic patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. 2016. **8**(2): p. 220.
188. Nuis, R.-J., et al., Prevalence, factors associated with, and prognostic effects of preoperative anemia on short-and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. 2013. **6**(6): p. 625-634.

189. Rheude, T., et al., Prognostic impact of anemia and iron-deficiency anemia in a contemporary cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. 2017. **244**: p. 93-99.
190. Seiffert, M., et al., Baseline anemia and its impact on midterm outcome after transcatheter aortic valve implantation. 2017. **89**(1): p. E44-E52.
191. Ommen, S.R., et al., Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. 1998. **97**(1): p. 19-22.
192. Tamhane, U.U., et al., Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. 2008. **102**(6): p. 653-657.

