

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL MEDİPOL MEGA ÜNİVERSİTE HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**TRANSKATETER AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA, 5 YILLIK SAĞKALIM VE SONLANIM NOKTALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR DENİZ DİLAN NAKİ TEKİN

İSTANBUL, 2020

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL MEDİPOL MEGA ÜNİVERSİTE HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**TRANSKATETER AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA 5 YILLIK SAĞKALIM VE SONLANIM NOKTALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR DENİZ DİLAN NAKİ TEKİN

TEZ DANIŞMANI: DOÇ DR HACI MURAT GÜNEŞ

İSTANBUL, 2020

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

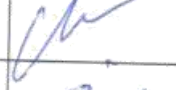
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Transkatater Aortik Kapak İmplantasyonu (Tavı) Yapılan Hastalarda , 5 Yıllık Sağ Kalım Ve Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Deniz Dilan Naki Tekin			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Asistan Doktor/Kardiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 163		Tarih: 19/02//2020	
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

TEŞEKKÜR

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde , hekimlik mesleğimi yaparken , uzmanlık eğitimin boyunca , kliniğinde çalışmaktan onur duyduğum, bilgisi , özgüveni , bilimsel tecrübelerinden faydalanmamın yanı sıra insani ve ahlâki değerlere olan bağlılığıyla mesleki yaşantım süresince örnek alacağım, değerli hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr Bilal BOZTOSUN ‘a

Uzmanlık eğitimin boyunca çok kıymetli bilgilerinden , etik değerlerinden faydalandığım Prof. Dr. Aydın YILDIRIM, Prof. Dr. İrfan BARUTÇU , Prof. Dr. Fethi KILIÇASLAN’ a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım .

Yetişmemde emeği geçen, bilgisinden , mesleki ve insani değerlerinden örnek alacağım aynı zamanda tez danışmanım Doç. Dr. Hacı Murat GÜNEŞ’e, Doç. Dr. Ekrem GÜLER’e , tez çalışmamın istatistiğini yaparak ,bu zorlu süreçte yardımlarını esirgemeyen Doktor öğretim Üyesi M. Onur OMAYGENCE ‘e , Doç. Dr. Filiz KIZILIRMAK YILMAZ ‘a , Doç. Dr. Özgür Ulaş ÖZCAN ‘a teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık sürecini beraber yürüttüğüm , tüm sıkıntıları birlikte çözüme kavuşturduğumuz, kardiyoloji ABD değerli anjio laboratuvarı hemşirelerine , koroner yoğun bakım hemşirelerine , poliklinik sekreterlerimize, tüm Medipol MEGA üniversite hastanesi ekip arkadaşlarıma ;

Meslek seçimim süresince girdiğim tüm sınavlarda kalbi benden çok çarpan , maddi manevi desteğini esirgemeyen , her zamanda yanımda olduğunu bildiğim canım annem Nalan NAKİ’ye , her koşulda arkamda dağ gibi duran emeklerini asla ödeyemeceğim canım babam Enver NAKİ’ye , başarılarıma benden çok sevinen ve benimle gurur duyan sevgili ablam Senem GEYHAN ve ailesine;

Hayatıma girdiği andan itibaren olağanüstü sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim , hayatı birlikte paylaştığım sevgili eşim , meslektaşım Dr. Atıf TEKİN’e teşekkürlerimi sunarım .

Dr Deniz Dilan NAKİ TEKİN

İstanbul , 2020

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR	2
1. ÖZET	4
Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ) Yapılan Hastalarda , 5 Yıllık Sağ Kalım ve Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi.....	4
2.ABSTRACT	5
3. KISALTMALAR.....	6
4.GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
5.GENEL BİLGİLER:	9
5.1.Aort kapak anatomisi:	9
5.2.Aort darlığının etiyolojisi	9
5.3.Aort darlığının fizyopatolojisi:	10
5.4.Aort Darlığı Semptom ve Bulgular:.....	12
5.5.Aort darlığının tanısı ve ciddiyetinin değerlendirilmesi.....	13
5.6.Aort darlığının tedavisi ve hastalığın seyri.....	16
6.Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu	21
6.1.Tarihçe	21
6.2.Transkateter Aort Kapak Tipleri	21
6.3.Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Komplikasyonları	23
7.MATERYAL VE METOD	27
7.1.HASTA POPULASYONU	27
7.2.EKOKARDİYOĞRAFİK VERİLER:.....	27
7.3.TAVİ PROSEDÜRÜ	28
7.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	28
8.BULGULAR.....	30
9.TARTIŞMA	36
10.SONUÇ	41
11 . KAYNAKLAR	42

1. ÖZET

Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ) Yapılan Hastalarda , 5 Yıllık Sağ Kalım ve Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi

GİRİŞ: Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte dejeneratif nedenli aort darlığı (AD) sıklığı artmaktadır. Çalışmamızın amacı ciddi aort darlığı olup cerrahi yapılamaması nedeniyle TAVİ yapılan hastalarda ; kardiyovasküler olaylar, major kanama, paravalvüler kaçak, pace-maker ihtiyacı ve ölüm oranlarını analiz etmek ,tek merkezde yapılan operasyon sonrası hastalarımızın kısa ve orta dönem sonuçlarımızı değerlendirmektir.

METOD: Çalışmaya Ocak 2015- Ocak 2020 tarihleri arasında Medipol Mega Üniversite hastanesine gelen semptomatik ciddi aort darlığı konulan ve cerrahi konsey kararı ile ciddi yüksek riskli ve inoperable kabul edilen 230 hasta değerlendirildi. Hastalar retrospektif olarak tarandı. İletişim verilerine ulaşabildiğimiz 178 hasta sağkalım ve tekrarlayan hastane yatış anamnezleri açısından analiz edildi. Hastane kontrol kayıtları değerlendirildi. Ayrıca TAVİ yapılan hastaların yapılan ekokardiyografik verileri, pil implantasyonu öyküsü , vasküler komplikasyonları değerlendirilerek subgruplarına ayrılacak surveyleri istatistiksel anlamda kıyaslandı.

BULGULAR: Çalışmada sadece merkezimizde opere olan 178 hasta analiz edildi. Tüm popülasyonun ortalama yaşı 79.3 ± 7.2 ve hastaların 46.6 sı kadındı. Çalışmaya katılan hastaların EUROSCORE II değeri 26.1 ± 4 olup ,%90,4 ü hipertansifti. Hastaların %20.2 si daha önce kardiyak operasyon öyküsü olan hastalardı. Toplam 3 ayrı çeşit kapak kullanılmış olup balon ile yerleştirilen kapak (Sapien XT, Sapien 3 ; Edwards Lifesciences, Irvine , California) en sık kullanılan kapaktı. (%74.2). Hastaların tamamına transfemoral yol kullanıldı. Hastaları %45 . 5 i kronik obstrüktif akciğer hastası (KOAH) dır. TAVİ işlemi sonrası hastaların %9.6 sında kalıcı kalp pili ihtiyacı olmuştur. Ortalama hastanede kalış süresi 4.7 ± 4.2 gün idi. Hastaların %16.9 unda paravalvüler leak gelişimi görülmüştür ancak ek işlem gerektiren PVL görülmemiştir. Hastaların %6.2 sinde major vasküler olay izlenirken , 30 gün içinde kardiyovasküler olaya bağlı ölüm sadece 3 hastada %1.7 sinde gözlenmiştir. 1 yılda tüm kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm %10.1 iken ; tüm nedenlere bağlı ölüm %11. 8 olarak kaydedilmiştir.

SONUÇ: TAVİ endikasyonları gün geçtikçe artmakta, düşük ve orta riskli hastalarda da SAVR'ye alternatif tedavi yöntemi olarak tercih edilmektedir. Hastaların takip süresi , işlem başarısı , kapağın operasyon sonrası dönemde dejenerasyonu dikkate alınarak TAVİ ileri dönemde c AVR ye alternatif bir tedavi haline gelebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: ileri aort darlığı, tek merkez, TAVİ, yüksek risk, aort kapak

2.ABSTRACT

TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT IN SINGLE CENTER TURKEY , 5 YEARS CLINICAL OUTCOMES

INTRODUCTION: With the increase in the elderly population in developed countries, the frequency of degenerative aortic stenosis (AD) increases. The aim of this study was to assess the clinical outcomes of high-risk patients with severe aortic stenosis (AS) allocated to transcatheter aortic valve replacement (TAVR) , including death, major cardiovascular events, major bleeding, paravalvular valve regurgitation and pacemaker requirement , through early-mid term follow-up at single center in Turkey.

METHODS: Consecutive patients with severe symptomatic AS who underwent TAVR procedure were enrolled in a retrospective single centre registry. Patients were included to the study who underwent TAVR procedure from January 2015 to January 2020. A total 178 high risk patients analyzed. Hospital control records were evaluated. In addition, echocardiographic data, history of pace-maker implantation, vascular complications of patients who underwent TAVI were compared statistically in terms of their surveys to be subgrouped.

RESULTS: Only 178 patients who were operated in our center were analyzed. The average age of the entire population was 79.3 ± 7.2 and 46.6 of the patients were female. EUROSCORE II value of the patients participating in the study was 26.1 ± 4 and 90.4% of them were hypertensive. 20.2% of the patients were patients with a history of cardiac surgery. A total of 3 different types of valves have been used and the valve placed with the balloon (Sapien XT, Sapien 3; Edwards Lifesciences, Irvine, California) was the most frequently used valve. (74.2%). Transfemoral route was used in all patients. 45% of patients. 5 of them are chronic obstructive lung disease (COPD). Permanent pacemaker was needed in 9.6% of patients after TAVI procedure. The average length of hospital stay was 4.7 ± 4.2 days. Paravalvular leak development was observed in 16.9% of patients, but PVL requiring additional treatment was not seen. While major vascular events were observed in 6.2% of patients, death due to cardiovascular event within 30 days was observed in 1.7% of only 3 patients. While death due to all cardiovascular causes was 10.1% in 1 year; all-cause death 11.8%. was recorded.

CONCLUSION: TAVR indications are increasing day by day, and it is preferred as an alternative treatment method to SAVR in low and medium risk patients. Taking into account the follow-up time, procedure success, and degeneration of the valve in the post-operative period, TAVR can become an alternative treatment to SAVR in the future.

KEY WORDS: severe aortic stenosis, single center, TAVI, high risk, aortic valve

3. KISALTMALAR

EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
SoV	: Sol Ventrikül
SVÇY	: Sol Ventrikül Çıkış Yolu
SAVR	: Cerrahi Aort Kapak Replasmanı
AVR	: Aort Kapak Replasmanı
TAVİ	: Transkatater Aort Kapak İmplantasyonu
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
PKG	: Perkütan koroner girişim
KABG	: Koroner Arter Baypas Grefti
MI	: Miyokard İnfarktüsü
KY	: Kalp Yetersizliği
PAH	: Perifer Arter Hastalığı
HT	: Hipertansiyon
DL	: Dislipidemi
DM	: Diyabet Mellitus
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
İSVO	: İskemik Serebrovasküler Olay
GİA	: Geçici İskemik Atak
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AD	: Aort darlığı
STS	: Society of Thoracic Surgeons
EuroSCORE	: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Topluluğu
EKG	: Elektrokardiyografi
AF	: Atrial Fibrilasyon
LBbB	: Sol Dal Bloğu
RBbB	: Sağ Dal Bloğu

AV	: Atriyoventriküler
GKP	: Geçici Kalp Pili
KKP	: Kalıcı Kalp Pili
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TEE	: Transözefajiyal Ekokardiyografi
AVA	: Aort Kapak Alanı
AVAi	: Aort Kapak Alan indeksi
AY	: Aort Yetersizliği
MY	: Mitral Yetersizliği
TY	: Triküspid Yetersizliği
sPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
RCC	: Sağ Koroner Küspis
LCC	: Sol Koroner Küspis
NCC	: Nonkoroner Küspis
KNS	:Klinik sonlanım noktaları
MKVO	: Major Kardiyovaskuler Olay

4.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalsifik aort darlığı , yapılan bir çalışmalara göre random seçilen hastalarda yaşlanan popülasyonla birlikte Kuzey Avrupa ve Amerika’da en sık karşılaşılan müdahale gerektiren kalp kapak hastalığı haline gelmiştir (1). ABD’ de prevalansının %2-7 olduğu bildirilmiştir (2). Kalsifik AD; kronik, ilerleyici bir hastalıktır ve hastalar uzun bir dönem asemptomatik kalırlar ancak semptomlar ortaya çıktıktan sonra hızlı progresyon gösteren bir hastalıktır. (3)Klinik prezentasyon egzersiz dispnesi, anjina, baş dönmesi, senkop veya ani kardiyak ölüm şeklinde olabilir (4). Semptomatik ciddi aort darlığında tedavi aort replasmanıdır. İlerleyen teknoloji ile beraber semptomatik ciddi aort darlığında cerrahi konsey tarafından inoperable kabul edilen ya da yüksek riskli görülen hastalar için transkateter aort implantasyonu (TAVİ) uygun bir alternatif yöntemdir.

Perkütan yol ile aort kapak implantasyonu 1965 yılında Davies tarafından aort yetersizliği (AY) bulunan bir köpeğe yapılmıştır. 2000 yılında Bonhoeffer tarafından pulmoner yetmezliği bulunan hastaya perkütan yolla ilk kez kapak replasmanı yapılmıştır (5). 2002’de Alain Cribier tarafından transkateter yol ile ilk kez aort kapak replasmanı yapılmış olup bu prosedür günümüzde teknolojinin ve deneyimin artmasıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (6). İlk TAVİ uygulaması 2002 Nisan ayında Cribier ve arkadaşları tarafından 57 yaşında, erkek, ciddi AD, KY (EF %12) ve kardiyojenik şok tablosu olan bir hastaya uygulanmıştır (6).

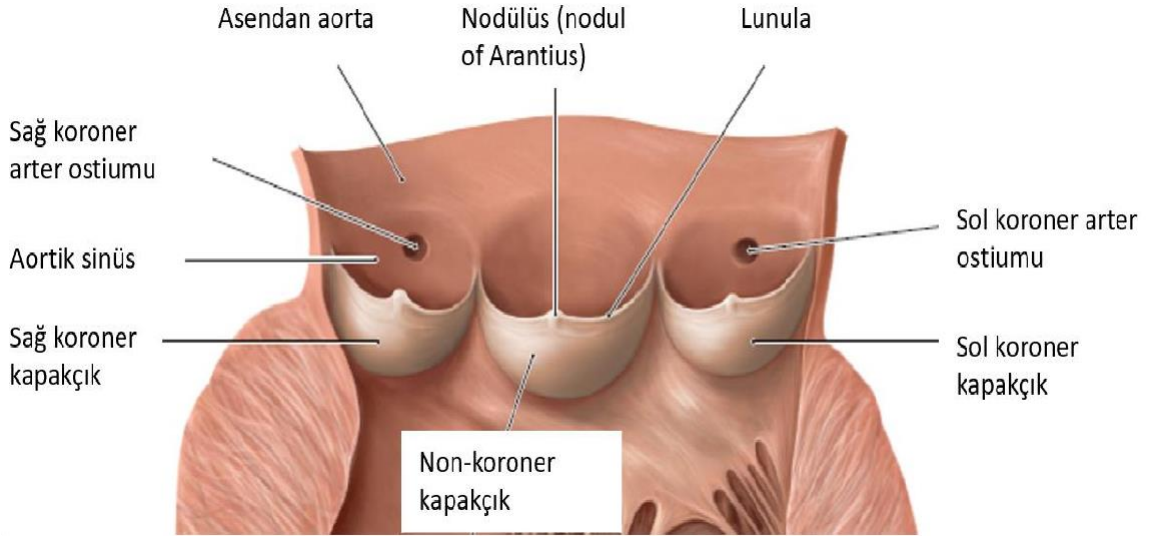
Biz de bu çalışmayı yürütürken kendi merkezimizde 2015-2020 tarihleri arasında yapılmış olan 178 hastayı , operasyona bağlı ve operasyon öncesi risk faktörlerinin sağkalım ve sonlanım noktaları açısından değerlendirdik. Bu amaçla hastaların biokimyasal parametreler, diyabetes mellitus(DM), hipertansiyon (HT), atrial fibrilasyon (AF), glomerül filtrasyon hızı (GFR), body mass indeksi (BMI), New York kalp cemiyeti (NYHA) sınıflaması, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), daha önceden geçirilmiş olan kardiyak cerrahi varlığı, kullanılan kapak boyutu ve tipi (Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, ABD), Evolut R (Medtronic, Minneapolis, ABD), Portico (St. Jude) açısından değerlendirerek, hem kendi merkezimizdeki hastaların takibi, hem de post op gelişen major vasküler kanama, pace maker ihtiyacı, paravalvuler kaçak, stroke, miyokard enfarktüs (MI), hastane yatış süresi arasındaki ilişkiyi göstermeyi hedefledik.

5.GENEL BİLGİLER:

5.1.Aort kapak anatomisi:

Aort kapak , anulus , kommisürler ve kapakçık olmak üzere 3 ayrı komponentten oluşan avasküler bir yapıdır. Sol ventrikül çıkış yolu ile asendan aorta arasında bulunmaktadır. Sol posteriorunda mitral kapak, sağ inferiorunda triküspit kapak, anteriorunda ise pulmoner kapağın bulunduğu dinamik bir yapıdır.

Aortik anulusa , sol koroner (LCC), sağ koroner (RCC) ve non koroner (NCC) kapakçıklar semilunar şekilde tutunmuşlardır. Kommisürler kapakçıkların birleşim noktalarındaki uzun tepelikli boşluklardır. Sinotübüler bileşke ise kommisürlerle aynı hizada yer almaktadır. Kapanma kenarı , kapakçıkların serbest kenarının hemen altında bulunur. Her kapakçığın kapanma kenarı ile serbest kenarı kapakçığın merkezinde birleşerek Arantius nodülü adı verilen fibröz küçük tepciği oluşturur. Arantius nodülün her iki tarafında, hilal şeklindeki; serbest kenar ile kapanma kenarı arasında bulunan alana "lunula" denir (7). Lunula, kapak kapanması sırasında kapakçıkların birbirlerine temas ettikleri yerlerdir. Yaş ile beraber dejenere olur ve dejenere kapakta meydana gelen aort yetersizliğinin sebebi bu anatomik yapının dejenere olmasıdır.



Şekil 5.1: Aort Kapağın Anatomik Görüntüsü(8)

5.2.Aort darlığının etiyolojisi

Aort darlığı (AD) kanın sistol sırasında aortaya ejeksiyonunu engelleyen, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyondur. Obstrüksiyonun seviyesi en sık kapak düzeyinde(valvüler) görülmekle beraber sebebi en sık inflamasyon sonrası meydana gelen kalsifik dejenerasyondur. (9). Biküspit aorta , romatizmal aort kapak sebebiyle meydana gelen aort darlığı , son dönem böbrek yetersizliği sebebiyle meydana gelen kalsifik aort darlığı, radyoaktif ışın maruziyeti , doku infiltrasyonu ile ilişkili metabolik hastalıklar valvüler seviyede aort darlığına sebep olur.

Obstrüksiyon seviyesi aort kapağın üzerinde (supravalvüler) ve altında (subvalvüler) aort darlığı meydana gelir ve bunlar sıklıkla kongenitaldir. (10).

Kongenital valvuler aort darlığının en sık sebebi ; Biküspit aort kapak (BAK) olup; batı toplumunun %1 – 2’sinde görülür , erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre 2-3 kat artmıştır. (10,11,12). BAK görülen hastalar incelendiğinde yaklaşık %80’inde daha geniş RCC ile LCC nin konjenital füzyonu mevcuttur (13). Biküspit kapak en sık aort koarktasyonu ile beraberdir, aort koarktasyonlu hastaların %62’sinde BAK saptanmıştır (14).

- | |
|---|
| I.Kongenital
II:Edinsel
A. Romatizmal
B. Kalsifik
C. Nadir Sebepler:
1. Obstrüktif enfektif vejetasyonlar
2. Homozigot tip II hiperlipidemi
3. Kemigin Paget hastalığı
4. Sistemik lupus eritematozus
5. Romatoid tutulum
6. Okronozis (alkaptonüri)
7. Radyoaktif ısın maruziyeti |
|---|

Tablo 1. Aort Darlığının Etiyolojisi (15)

5.3.Aort darlığının fizyopatolojisi:

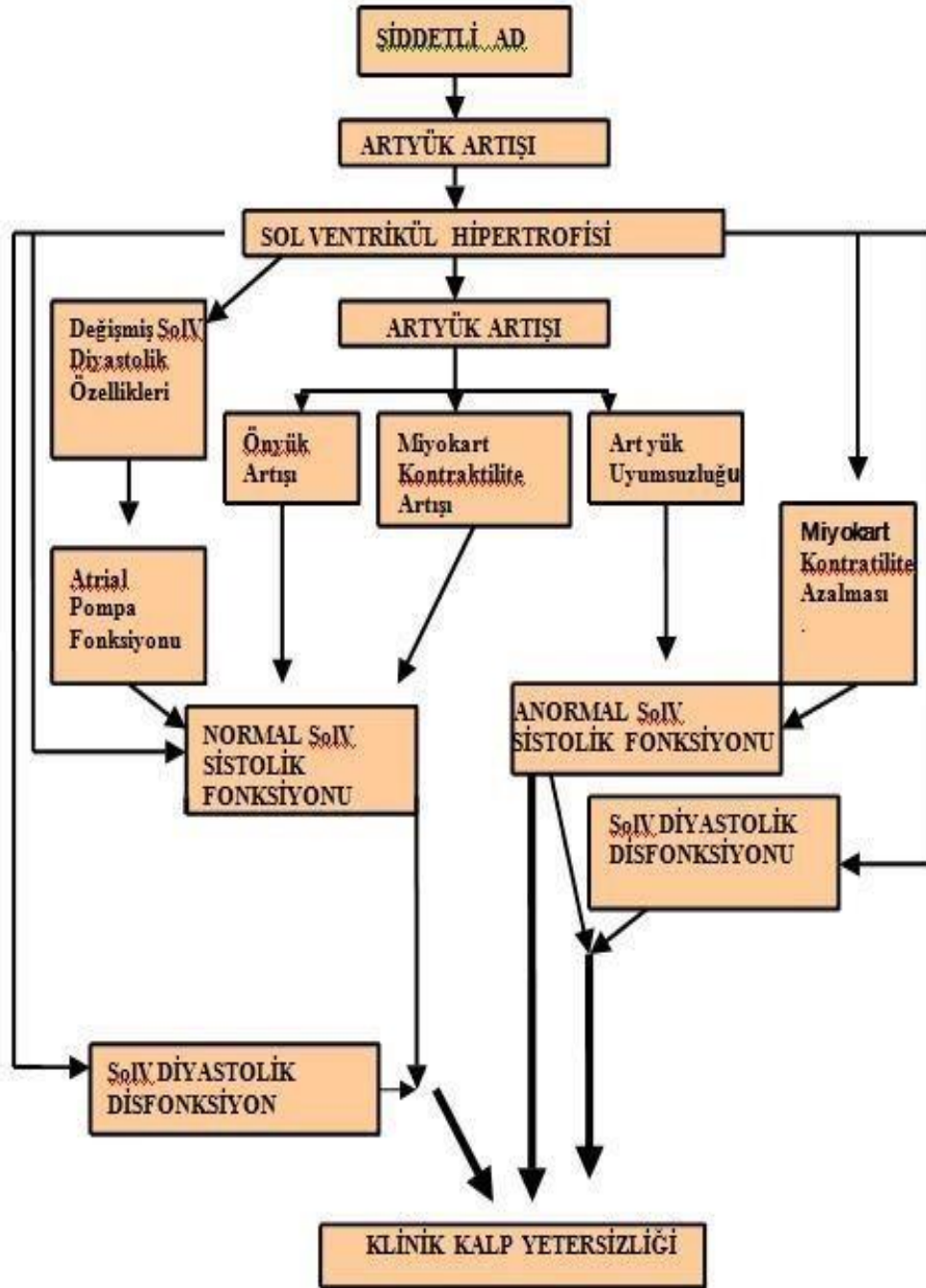
Aort darlığı sol ventrikül çıkış yolundaki obstrüksiyonun progresif artması ile karakterizedir. Artan ardyük nedeniyle, kardiyak debinin idame edebilmesi için sol ventrikül daha yüksek basınç oluşturur. Sol ventrikül duvar stresini artır. Artmış duvar stresi ve basınç yükü SoV’da kompansatuvar konsantrik hipertrofiyle sonuçlanır. Artmış ardyük ve SoV hipertrofisi, SoV kompliyansında azalmaya yol açar. Yeterli önyük idamesi, aktif sol atriyal kontraksiyona bağımlı hale gelir. Pasif erken diyastolik doluş azalır.

Miyokard oksijen ihtiyacı kalp hızı, kalp kasılması ve miyokard duvar stresi ile belirlenir. Zamanla SoV hipertrofisi, sol ventrikül basınç aşırı yükü nedeniyle oluşan duvar stres artışını kompanse edemez. AD ciddileştikçe duvar stresi ve miyokard oksijen ihtiyacı paralel şekilde artar. İlerleyici SoV hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül diyastol sonu basınçta (SoVEDP) artışa yol açar. Yüksek SoVEDP, koroner yatakta azalmış perfüzyon basıncı yol açar ve küçük intramiyokardiyal arterlerin endokardiyal kompresyonuna neden olup koroner rezervi bozar. Miyokard ihtiyaç-sunum arasında dengesizlik, efor esnasında

iskemiye artırır (16). Sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyonu ile miyokardiyal iskemi uzun dönemde SoV yetmezliği ile sonuçlanır. SoV yetmezliği geliştiğinde kardiyak output azalır ve buna bağlı olarak transvalvüler gradient düşebilir. Sol atriyum ve pulmoner arter basınçları artabilir. Sekonder pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişebilir (17).

LAPLACE DENKLEMİ:

$$\text{Çap Duvar stresi} = \frac{\text{Basınç} \times \text{Çap}}{2 \times \text{SV kalınlık}}$$



Tablo 2:Aort darlığında meydana gelen patofizyolojik değişiklikler.(18)

5.4.Aort Darlığı Semptom ve Bulgular:

Aort darlığının uzun süre asemptomatik seyreden sinsi bir hastalıktır, progresyonu kişiden kişiye göre değişkenlik göstermektedir. Hastalar semptomatik olduktan sonra, kapak cerrahisi uygulanamaz ise prognoz kötüdür (19). Semptomlar başladıktan sonra 2 yıllık mortalite %50 olarak,5 yıllık yaşam %20 olarak bildirilmiştir (20-21).Semptomlar biküspit AD’de ortalama 50 – 70 yaş aralığında görülmekte iken, kalsifik AD’de genellikle 70 yaşından sonra

görülmektedir.(22) Aort darlığında başlıca belirti ve bulgular efor dispnesi, yorgunluk, angina, egzersiz kapasitesinin azalması, senkop ve kalp yetmezliğidir. (19)

Angina pectoris; ciddi aort darlığı (AD) olan hastalarda miyokard oksijen tüketimi ile miyokarda ulaşan oksijen arasındaki arz talep dengesinin bozulması sonucu gelişir. Ciddi aort darlıklı hastaların yaklaşık üçte ikisinde angina pectoris vardır ve genellikle KAH olan hastalardakine benzer şekilde egzersizle ortaya çıkar ve dinlenmekle geçer. Senkop, yaygın olarak belirli bir kardiyak output varlığında, efor yaparken gelişen sistemik vazodilatasyon sonucu arteriyel kanın perifere yönelmesi ve bunun sonucunda serebral perfüzyonda azalmaya bağlıdır. Ciddi aort darlığında senkopun diğer bir nedeni de egzersiz sırasında aşırı artan sol ventrikül sistolik basıncına refleks vazodepresör cevap gelişmesidir (23-24). Dispne , daha geç ortaya çıkan semptomdur. Çıkış yolu obstruksiyonunu kompanse edemeyen sol ventrikül yetmezliği nedeni ile meydana gelir.

5.5.Aort darlığının tanısı ve ciddiyetinin değerlendirilmesi

AD tanısını koymak, nedenini ve yerleşimini belirlemek ,ciddiyetini değerlendirmek,amacıyla önerilen ilk noninvaziv yöntem transtorasik ekokardiyografidir (TTE) ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde tercih edilen teknik ise Doppler ekokardiyografidir(26). Doppler ekokardiyografiyle transvalvüler basınç gradiyenti ve aort kapak alanı (AVA) değerlendirilebilir.

Modifiye Bernoulli denklemi ($\Delta P=4V^2$, ΔP kapaktaki kan akım hızıdır) kullanılarak ,kapaktaki continous wave doppler (CW) hızından maksimal anlık ve ortalama kapak gradyenti elde edilir.

Ortalama gradyentin 40 mmHg'den fazla olduğu;ciddi anemi , hipertansiyon veya eşlik eden subvalvüler darlığın olmadığı her durumda ileri aort darlığı tanısı konulur (25).

	Aort Darlığı
Kapak alanı (cm ²)	<1,0
Endekslenmiş kapak alanı (cm ² /m ²)	<0,6
Ortalama basınç farkı (mmHg)	>40 ^a
Doruk jet hızı (m/sn)	>4 ^a

a: Kalp debisi / transvalvüler akımı normal olan hastalar

Tablo 3: Şiddetli AD ekokardiyografi kriterleri (ESC 2017 kapak hastalıkları klavuzu)

Aort darlığında kapak gradientleri, darlığının ciddiyetine ve akım hızına bağlıdır. Kapağın dar olduğu ancak düşük akım durumlarında aort kapak gradiyenti 40 mm/hg'nin altında olabilir. Bu durumda aort kapak alanı (AVA) hesaplamak gerekir. Süreklilik denklemi kullanılarak AVA hakkında güvenilir veriye ulaşılabilir.

$$AVA = \frac{LVOT \text{ alan} \times LVOT \text{ VTI}}{AV \text{ VTI}}$$

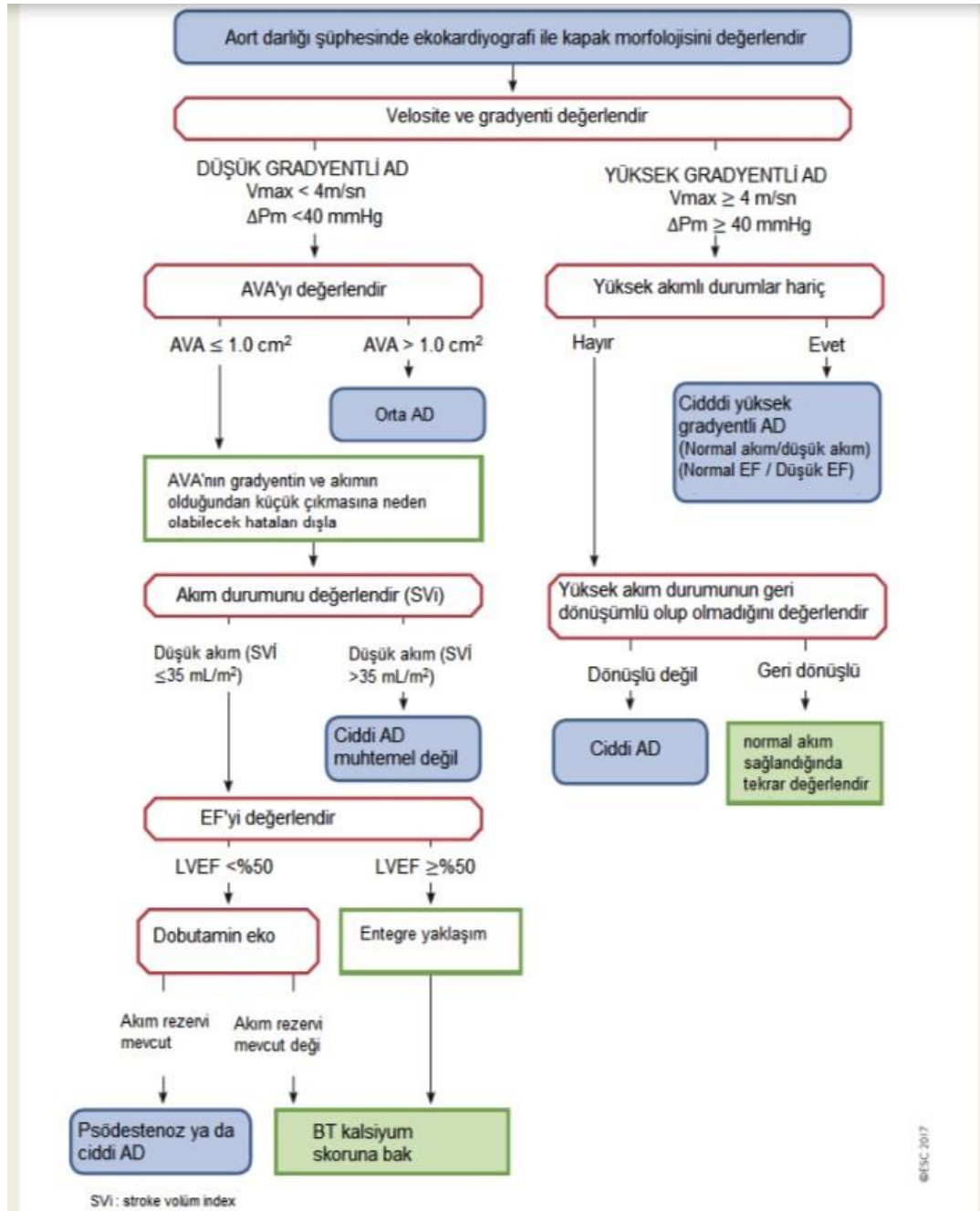
LVOT:sol ventrikül çıkış yolu VTI: hız-zaman integrali AV: aort kapak akım hızı.

Tablo:2.3 Aort Darlığının ekokardiyografik olarak derecelendirilmesi.

	Aort jet akım hızı, m/sn	Ortalama gradiyent, mmHg	Kapak alanı(AVA), cm ²
Normal	≤ 2.0	< 5	3.0-4.0
Hafif AD	≤ 3.0	< 25	> 1.5
Orta AD	3.0-4.0	25-40	1.0-1.5
Ciddi AD	> 4.0	> 40	< 1.0
Çok Ciddi AD	> 5.0	> 60	< 0.6

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM. Focus update on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:254–275

Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (ACC/AHA) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) AD şüphesinden itibaren TTE'yi temel tetkik olarak önermektedir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2017 yılında yayınlanan kapak hastalıkları kılavuzundan esinlenerek yapılan Şekil 2.3'de aşamalı olarak TTE'nin AD ciddiyetini belirlemedeki önemi gösterilmiştir .



Tablo 4: Ciddi AD tanı algoritması (ESC 2017 kapak hastalıkları klavuzu)

Bu algoritmaya göre aort darlığı 3 gruba ayrılmıştır.

1.Normal veya düşük debili yüksek gradyentli ciddi AD: Ciddi AD hastalarının çoğunun bulunduğu bu grupta ortalama transaortik gradyent >40 mmHg ve aortik jet hızı >4.0 m/sn'dir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) normal veya düşük olabilir. AVA'nın <1 cm², AVA

indeksi'nin $< 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ve $\text{SVÇY:AOV}_{\text{TVI}} \leq 0.25$ olması tanıda yardımcıdır.

2. Düşük debi, düşük gradientli, düşük EF'li ciddi AD : AVA'nın $\leq 1 \text{ cm}^2$ veya vucut yüzey alanı (VYA) 'ya oranlanmış AVA'nın $\leq 0.6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$, stroke volum $\leq 35 \text{ ml}/\text{m}^2$ transvalvüler gradientin $< 40 \text{ mmHg}$ ve sol ventrikül EF'nin de $\leq \%40$ olması olarak tanımlanır (30). Kapakta ciddi bir darlık olmasına rağmen aort kapaktaki stroke volumun düşük olması nedeniyle kapağın açılmadığı (psödo-darlık) veya gerçek kapak darlığını ayırt etmede dobutamin stres ekokardiyografi testi uygulanır. Dobutamin stres ekokardiyografi de atım hacminde ; $\%20$ den fazla artış görülmesi sol ventrikül atım rezervinin olduğunu gösterir.(27). Dobutamin stres ekokardiyografi ile kontraktıl rezervin bulunmadığı hasta grubunda bilgisayarlı tomografi (BT) ile kalsiyum skorunun yüksek olasılıkla ciddi AD'yi düşündürmesi tedavinin şekillendirilmesinde önemlidir. (BT'de kalsiyum skoru erkek >3000 kadın >1600) (28).

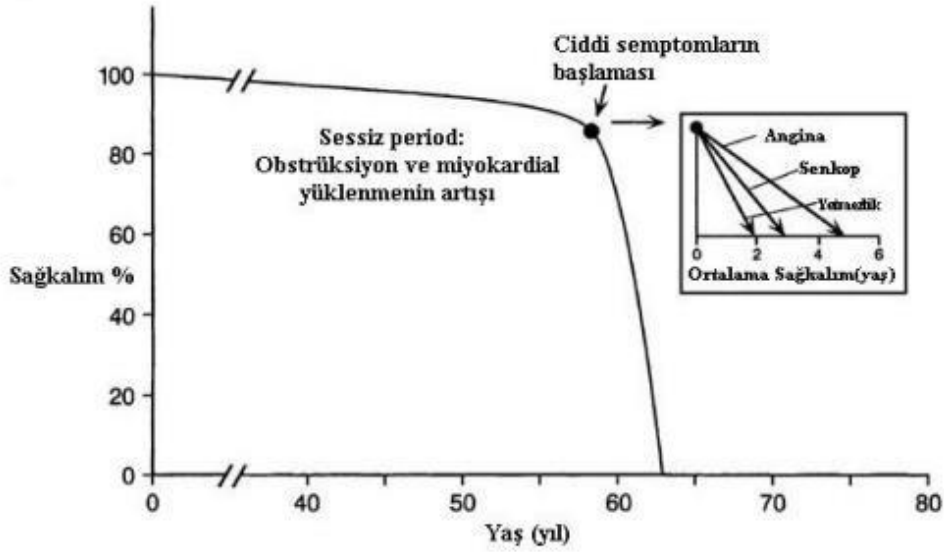
3. Düşük akım, düşük gradientli, korunmuş EF'li ciddi AD: AVA'nın $\leq 1 \text{ cm}^2$ veya VYA'ya oranlanmış AVA'nın $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, stroke volum $\leq 35 \text{ ml}/\text{m}^2$ transvalvüler gradientin $< 40 \text{ mmHg}$ ve EF'nin de $> \%50$ olması olarak tanımlanır. Restriktif paternin hakim olduğu bu hasta grubunda belirgin konsantrik SV yeniden şekillenmesi ve daha küçük SV kavitesi mevcuttur. Ventrikül boşalmasındaki azalma yerine ventrikül dolumundaki azalma atım hacmindeki düşüş ile ilişkilidir. Ayrıca, bu hastalardaki diğer bir sorun da, EF'nin normal sınırlarını ($\%50-60$) korumasına rağmen intrensek miyokardiyal fonksiyonların beklenenden daha düşük olmasıdır (31). 2017 ESC kapak hastalıkları kılavuzunda bu hasta grubunda ekokardiyografiye ek olarak BT'de kalsiyum skoruna göre değerlendirme yapılması önerilmektedir (Erkeklerde > 2000 , kadınlarda > 1200) (23).

5.6.Aort darlığının tedavisi ve hastalığın seyri

Aort darlığı uzun süre sessiz seyreden ancak semptomlar ortaya çıktıktan 2-3 sene sonra mortalitesi $\%50$ olan bir hastalıktır. Yani hastalığın progresyonu semptomlar ortaya çıktıktan sonra hızla ilerler. Genellikle asemptomatik AD'si olan hastalarda ortalama aort gradiyenti yılda 7 mmHg artar,AVA yılda yaklaşık 0.1 cm^2 azalır. Kapak ciddi olarak daraldığında 2 yıl içinde semptom gelişme ve cerrahi gereksinim ihtimali oldukça yüksektir.

Semptomatik ciddi AD hastalarında aort kapak replasmanı (AVR) uygulanmadıkça yaşam süresi belirgin olarak azalır. Aort kapak replasmanı uygulanmadığında; göğüs ağrısı olan

hastalarda 5 yıllık survi oranı %50, senkoku olanlarda 3 yıllık survi %50'dir. Kalp yetmezliği olan hastalarda tıbbi tedaviyle ortalama survi 2 yıldan azdır. Bu nedenle semptomlar başladıktan sonra bu hastalara cerrahi veya transkateter girişim önerilmektedir(16).



Şekil 2.4. AVR uygulanmayan AD hastalarında Ross ve Braunwald'ın tanımladığı klasik yaşam eğrisi

From Ross J Jr, Braunwald E: Aortic stenosis. Circulation 38[Suppl V]:61 1968

Semptomatik ciddi AD'de yaşam süresini uzatan, semptomları azaltan ve egzersiz kapasitesini arttıran altın standart tedavi seçeneği AVR'dir (32). Aort darlığı Kuzey Avrupa ve Amerika'da en sık perkütan veya cerrahi müdahale gerektiren kalp kapak hastalığı haline gelmiştir(1). Ciddi AD'li hastaların %30'u ileri yaş ve ciddi komorbiditeleri nedeniyle cerrahlar tarafından ameliyat için çok yüksek riskli ya da ameliyat edilemez olarak kabul edilmektedir (33). İlgü ve ark.75 yaş üzeri hastaların %33'ünün açık kalp cerrahisi için çok yüksek riskli kabul edildiğini ve tedavisiz bırakıldığını bildirmişlerdir(34).

Tablo 4 'te 2017 ESC klavuzları dikkate alınara hazırlanmıştır.

Tablo 4:Ciddi aort darlığına yaklaşım

Öneriler	Sınıf
Ciddi yüksek gradiyentli (ortalama gradiyent > 40 mmHg veya pik velosite ≥ 4.0 m/s) semptomatik aort darlığı hastalarında kapağa müdahale edilmelidir.	I
Ciddi düşük akım düşük gradiyentli (<40 mmHg) aort darlığı ve kontraktıl rezervi bulunan düşük EF'li hastalarda psödociddi aort darlığı ekarte edildikten sonra kapağa müdahale edilmelidir.	I
Aort kapağa müdahale kardiyoloji ve kalp damar cerrahisinin birlikte bulunduğu bir kalp ekibi tarafından ortak merkezde yapılmalıdır.	I

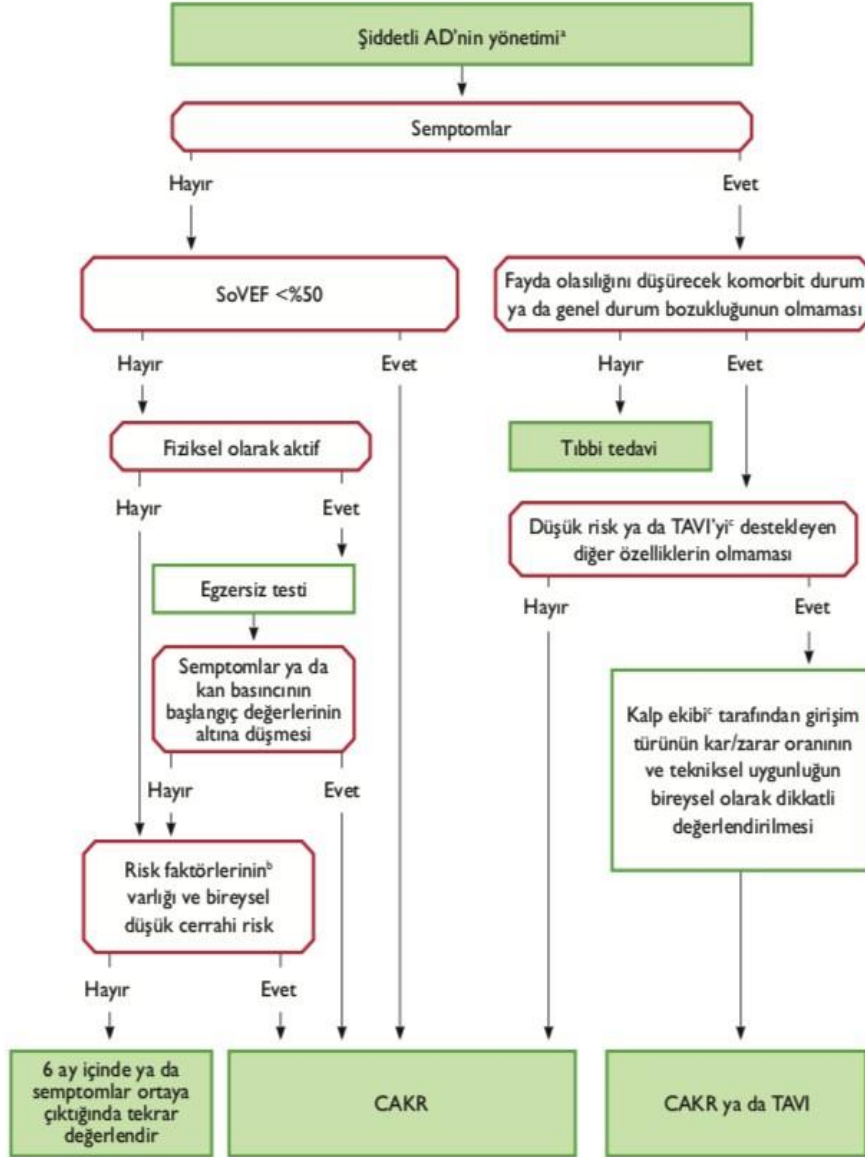
Semptomatik düşük akım düşük gradiyent (< 40 mmHg) aort darlığı ve düşük EF'li hastalarda kontraktıl rezerv olmadığı durumlarda kapağa müdahale CT kalsiyum skorunun ciddi aort darlığını teyit ettiği durumlarda düşünülmelidir.	IIa
Semptomatik düşük akım düşük gradiyent (< 40 mmHg) aort darlığı ve normal EF'li hastalarda dikkatli değerlendirme sonrasında kapağa müdahale düşünülebilir.	IIa
cAVR düşük riskli hastalarda önerilmektedir (STS veya EuroSCORE II $\leq$ %4 veya lojistik EuroSCORE I $\leq$ %10 ve belirtilen risk skorlarında bulunmayan düşkünlük, porselen aorta, radyasyona bağlı göğüste sekel gibi başka riskfaktörlerinin bulunmaması)	I
TAVİ kalp ekibi tarafından cAVR'ye uygun olmayan hastalarda aort kapağına müdahale kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi klinikleri tarafından birlikte değerlendirerek kalp ekibinin bulunduğu merkezlerde yapılmalıdır.	I

Cerrahi açısından artmış riski bulunan (STS veya EuroSCORE II $\geq$ %4 veya lojistik EuroSCORE I $\geq$ %10 ve belirtilen risk skorlarında bulunmayan düşkünlük, porselen aorta, radyasyona bağlı göğüste sekel gibi başka risk faktörlerinin bulunması) hastalarda cAVR ve TAVİ arasındaki karar kalp ekibi tarafından hastanın ek özellikleri değerlendirilerek karar verilmelidir.	I
Balon aortik valvotomi hemodinamik açıdan anstabil veya semptomatik ciddi aort darlığı bulunan ve acil majör nonkardiyak cerrahiye gitmesi gereken hastalarda cAVR veya TAVİ yapılana kadar köprü tedavi olarak düşünülebilir.	Ib
Balon aortik valvotomi ciddi aort darlığı bulunan hastaların teşhisinde veya semptomları açıklayabilecek başka potansiyel sebepleri (örn:akciğer hastalığı) varolan ve ciddi miyokardiyal disfonksiyon, prerenal yetmezlik gibi organ disfonksiyonunun balon aortik valvotomi ile geri dönüşümü düşünülen hastalarda TAVİ yapılan bir merkezde uygulanabilir.	Ib

cAVR asemptomatik ciddi aort darlığı ve egzersiz testinde aort darlığına bağlı semptomatik olan hastalarda endikedir.	I
cAVR asemptomatik ciddi aort darlığı ve başka bir sebeple açıklanamayan SV disfonksiyonu (SVEF < %50) bulunan hastalarda endikedir.	I
cAVR asemptomatik ciddi aort darlığı ve egzersiz testinde kan basıncının bazal seviyenin de altına düştüğü durumlarda düşünülebilir.	II a
cAVR asemptomatik normal EF'li hastalarda ve anormal egzersiz kriterlerini karşılamayan durumlarda aşağıdaki bulgulardan birinin bulunması koşuluyla düşük cerrahi risk ile yapılabilir. Çok ciddi aort darlığı $V_{max} > 5.5$ m/s Çok ciddi kapak kalsifikasyonu ve yıllık V_{max} progresyon hızı > 0.3 m/s BNP seviyesinde başka sebeplerle açıklanamayan (yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş aralığın > 3 kat) belirgin yükseklik Başka sebeplerle açıklanamayan ciddi pulmoner hipertansiyon (Dinlenme durumunda invaziv olarak sistolik pulmoner arter basıncının > 60 mmHg)	II a

BNP: Brain Natriüretik Peptid cAVR: Cerrahi aort kapak replasmanı KABG: Koroner arter bypass grefti
SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Max: Maximum TAVİ: Transkatater aort kapak implantasyonu V: Hız

Şel



©ESC 2017

6.Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu

TAVİ semptomatik ciddi AD olan ve inoperable kabul edilen veya tahmin edilen cerrahi riskin yüksek olduğu hastalar için daha az invaziv tedavi yöntemleri arayışı neticesinde geliştirilmiştir.

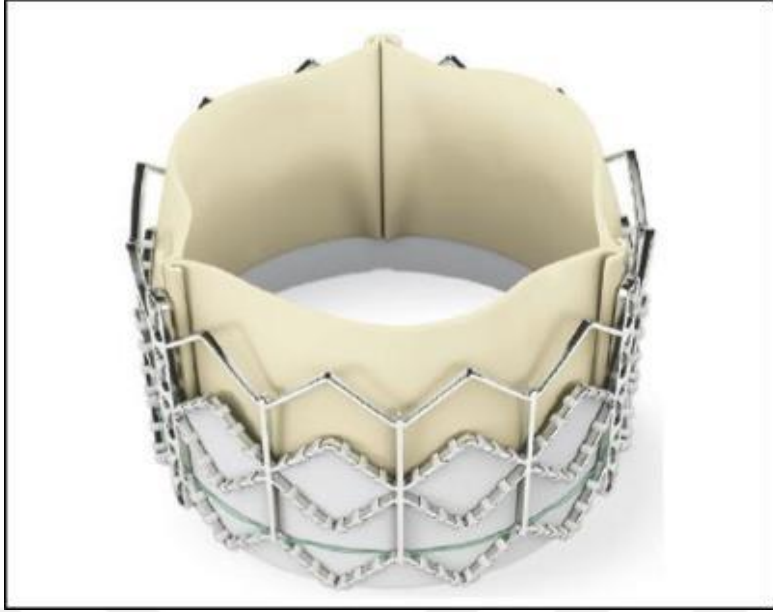
6.1.Tarihçe

Perkütan yol ile aort kapak implantasyonu 1965 yılında Davies tarafından aort yetersizliği (AY) bulunan bir köpeğe yapılmıştır. 2000 yılında Bonhoeffer tarafından pulmoner yetmezliği bulunan hastaya perkütan yolla ilk kez kapak replasmanı yapılmıştır (5). 2002’de Alain Cribier tarafından transkateter yol ile ilk kez aort kapak replasmanı yapılmış olup bu prosedür günümüzde teknolojinin ve deneyimin artmasıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (6). İlk TAVİ uygulaması 2002 Nisan ayında Cribier ve arkadaşları tarafından 57 yaşında, erkek, ciddi AD, KY (EF %12) ve kardiyojenik şok tablosu olan bir hastaya uygulanmıştır (6). Türkiye ‘de ilk TAVİ 2009 yılında yapılmaya başlanıp , halen başarılı uygulamalarla devam etmektedir. (6)

6.2.Transkateter Aort Kapak Tipleri

Günümüzde TAVİ sırasında 2 tip kapak kullanılmaktadır. Bunlardan biri balon ile genişleyen (balloon expendible) kapak; diğeri ise kendiliğinden genişleyen (self expendible) kapaktır. Balon expendible kapaklardan en çok kullanılanı, Edwards Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine , CA, ABD) ; kendiliğinden genişleyen kapak CoreValve cihazıdır (Medtronic, Minneapolis, ABD).

Bunlar dışında son dönemde kullanıma giren bir çok kapak bulunmaktadır. Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, ABD), Evolut R (Medtronic, Minneapolis, ABD), Portico (St. Jude), Acurate (Symetis, İsviçre), Enable(ATS), AorTx (Hansen Medical), Lotus (Sadra Medical), Perceval (Sorin Group), Jena (JenaValve Technology, Almanya) ve Doğrudan akım kapağı (Direct Flow Medical) gibi kapaklar da bulunmaktadır.



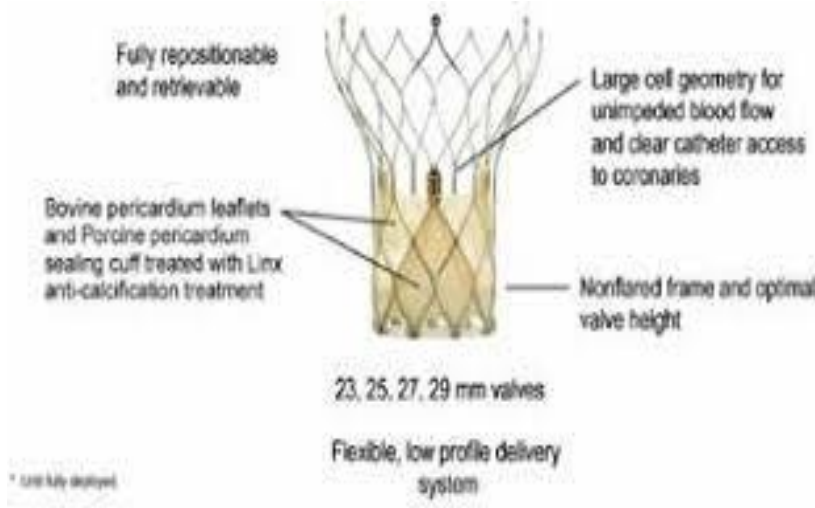
Şekil : SAPIEN™ kapak (Edwards Life Sciences, Inc., Irvine, CA)

Edward Sapien kapak ; 23mm , 26mm ve 29 mm boyutlarındadır. Transfemoral ve transapikal yoldan implantedilebilirliği çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Bir diğer sık kullanılan kapak ise CoreValve cihazıdır. Self ekspandible, yani kendiliğinden genişleyen bu kapak 26mm,29mm, 31mm ve 34 mm boyutlarındadır. Transfemoral ,subklavian veya direk aortik yolla implante edilebilir.



Şekil : CoreValve® (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN)



Şekil Portico (St. Jude Medical Inc., USA)

Self ekspandible, yani kendiliğinden genişleyen bu kapak 23mm,25mm, 27mm ve 29mm boyutlarındadır. Transfemoral ,subklavian veya direk aortik yolla implante edilebilir. Tamamen tekrar kapatılabilir, açılabilir ve stente yeniden şekil verilebilir.

6.3.Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Komplikasyonları

1.Vasküler zedelenmeler; TAVİ yapılan hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Sıklığı %2-30 arasında değişmektedir. Bunun en sık nedeni, periferik arterlerin ateroklerotik hastalığıdır ve kullanılan geniş çaplı intraduserlar vasküler yaralanmaya sebebiyet vermektedir. Diseksiyon, rüptür, tromboz, stenoz, vasküler kılıfın çıkarılması sırasında arteriyel doku kopmaları, perkütan kapama cihazlarının başarısızlığı, arteriyo-venöz fistül ve psödoanevrizma en sık görülen vasküler komplikasyonlardandır (36-37).

2. İleti bozuklukları ve kalıcı pacemaker (KKP) gereksinimi; TAVİ sonrası sık görülen diğer bir komplikasyondur. Aort kapağı anatomik yerleşimi nedeniyle yakınlığı protez kapağın meydana getireceği mekanik bası iletim sisteminde hasara sebep olabilir(38). Yapılan çalışmalarda ileti bozukluğuna en sık sebebiyet veren durumların, senkop ile gelen hastalarda daha sık görülmesi ile beraber ; bazal ritmi sağ dal bloğu olanlarda, kendi kendine genişleyebilen kapak kullanılanlarda, pre-postdilataşyon uygulananlarda ve implantasyonun derin olması durumunda gelişme ihtimali daha yüksektir. (39).

3.Paravalvüler ve transvalvüler aort yetersizliği; işlem sonrası meydana gelmesi çeşitli

sebeplere bağlıdır. Santral AY sıklıkla uygun olmayan bir kapak implantasyonu veya küçük kapak seçimine bağlı olarak görülür. Paravalvüler kaçak sıklığı, oldukça yaygın olmakla beraber hafif dereceli paravalvüler aort yetersizliği implantasyonun ilk aşamasında görülebilir ancak daha sonra genişleyerek anulus şeklini alan nitinol kaplı stentler ile bu kaçak zamanla kaybolur. Protez kapağın uygun boyutlu olmaması, malpozisyon, kapağın yeterli açılmaması, native kapağın ileri derecede kalsifik olması, orta veya ciddi paravalvüler aort yetmezliğinin en sık nedenlerindendir ve de mortalite ile yakından ilişkilidir. (40). Anulus çapının ve alanının doğru ölçümü için çok kesitli BT kullanılmaktadır ve son dönemdeki çalışmalar ÇKBT nin daha doğru değerlendirilmesiyle paravalvüler kaçak oranının azaldığını göstermiştir(41).

4.Kapak embolizasyonu; kapak implantasyonu sırasında gelişebilecek bir diğer önemli komplikasyondur. En sık sebebi kapağın fazlaca derin implantasyonudur. Kapak implantasyonu sırasında yetersiz hızlı ventriküler pacing yapılması kapak embolizasyonunun bir diğer sebebidir. Daha öncedeki mitral kapak ameliyatı nedeniyle bioprotez kapağa strutların takılması nedeniyle kapak embolizasyonu ise nadir görülen başka bir cihaz embolizasyonu sebebidir. (42)

5.Koroner obstrüksiyon; TAVİ sonrası nadir (<%1) görülen bir komplikasyon olup sıklıkla ölümcüldür.(43) Kapak implantasyonu sırasında nativ leafletlerin üzerindeki iri kalsifikasyonun koroner ostiyumu tıkaması en çok ilişkilendirilen sebeptir.(40) Teorik olarak ise yüksek implante edilen kapağın koroner ostiyumu tıkaması düşünülmektedir. Native kapaktaki kalsifikasyonun yer değiştirmesi nedeniyle koroner okluzyon gelişmesi TAVİ işlemi bittikten saatler sonra raporlanmıştır. (45)

6.Anulus rüptürü; mortalitesi yüksek bir diğer komplikasyondur. İnsidansı %0.4 ile %2.3 arasında bildirilmiştir. Vücut yüzey alanı küçük özellikle düşük ağırlıklı kadın hastalarda , aort kökü kısa olan hastalarda daha sık olarak bildirilmiştir. Subanular ve LVOT de mevcut olan kalsifikasyon anulus rupturunu predispoze eden anatomik faktörlerdendir. Balon ile genişleyen kapaklar, kendiliğinden genişleyen kapaklara göre anuler ruptur ile daha fazla ilişkilendirilmiştir. Agresif balon dilatasyonu ise teknik olarak anuler rüptür sebebidir. Tedavisi acil cerrahi girişimdir. (44)

7.Inme; TAVİ sonrası ilk 30 gün içinde görülen çarpıcı komplikasyonlardan biridir. TAVİ sonrası görülen geçici iskemik atak (TİA) sıklıkla işlemi takip eden ilk 24 saat içerisinde özellikle 1-2 saat sonrasında; embolik, hemorajik ya da iskemik inme ise 24 saatten sonraki süreçte geniş çaplı nörolojik hasarla devam eder. Kadın cinsiyet, böbrek yetersizliği, daha önce stroke geçirmiş olmak, periferik damar hastalığı, pre-post balon

dilatasyon yapılması, prosedür süresinin uzunluğu , yeni gelişen atrial fibrilasyon varlığı TAVİ sonrası inme ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde , taşıyıcı sistem ve kapak üzerinde gelişen teknoloji ile , kalsifik aort kapak ve aortik ark a yapılan temasın azalması ; antitrombotik ilaçlar ve emboli önleyici cihaz kullanımı TAVİ sonrası inme riskini azaltmaktadır. (49,50,51,52)

8.Böbrek yetersizliği; TAVİ işlemine alınan hastaların yaklaşık %20 sinde böbrek yetersizliği gözlenmiştir. İşlem öncesi düşük GFR, iskemik kalp hastalığı , kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. Akut böbrek yetersizliği uzun dönem mortalitenin en sık sebeplerindendir. (46)

9.Kanama; TAVİ , semptomatik aort darlıklı hastalarda c AVR' ye bir alternatif olarak uygulanan yöntem olmakla beraber , c AVR ye göre gelişen teknoloji sayesinde kanama ve büyük damar yaralanmaları açısından cerrahiye üstün olduğu gösterilmiştir. TAVI ve c AVR yi karşılaştırılan bir çalışmada , kanama prediktörleri olarak , kadın cinsiyet, bazal hemoglobin değerinin düşük olması , kronik böbrek yetersizliği , intraoperatif yapılan komplikasyonlar gösterilmiştir. (47). TAVI nin 30 gün -1 yıllık geç dönem kanama sebepleri ; gastrointestinal kanamalar, nörolojik ve travmatik kanamalardır. Atrial fibrilasyon ve flutter,başlangıç hemoglobin düşüklüğü, orta ya da ciddi düzeyde paravalvuler kaçak olması, artmış sol ventrikül duvar kalınlığı geç dönem kanama öngördürücüleridir. Uygun anti – trombosit ve antikoagulan tedavilerin bireyselleştirilmesi geç dönem kanama korunmada önemlidir. (48)

KOMPLİKASYON	Klinik durum, hemodinamik durum, ve mevcut seçeneklere göre yönetim seçenekleri
Şok, düşük kardiyak output	✓ İnotropik destek, İABP, CPB
Koroner ostiyum oklüzyonu	✓ PKG veya CABG
Anüler rüptür	✓ Perikardiyal drenaj, ototransfüzyon, açık cerrahiye dönülmesi ✓ Başka seçenek yoksa takip ve sedasyon
Ventriküler perforasyon	✓ Perikardiyal drenaj, ototransfüzyon, açık cerrahiye dönülmesi
Paravalvüler aort yetmezliği	✓ İmplantasyon sonrası balon dilatasyon
Santral aort yetmezliği	✓ Genellikle kendini sınırlar, ancak yumşak bir tel ve kateter ile yaprakçıklar detaylı incelenmelidir ✓ İkinci bir cihazın yerleştirilmesi
Kalp bloğu	✓ Pacemaker implantasyonu
Cihaz malapozisyonu	✓ Örtülecek şekilde 2. bir cihazın yerleştirilmesi
Cihaz embolizasyonu	✓ Acil endovasküler veya cerrahi yaklaşım
Atriyal fibrilasyon	✓ Hız kontrolü, elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon
Majör iskemik inme	✓ Kateter ile embolektomi
Minör iskemik inme	✓ Aspirin, antikoagülasyon
Hemorajik inme	✓ Antikoagülasyonun tersine çevrilmesi, koagülopatinin düzeltilmesi
Majör kanama	✓ Hemodinamik destek, kan transfüzyonu
Vasküler komplikasyonlar	✓ Acil endovasküler tamir veya cerrahi
Akut böbrek yetmezliği	✓ Destekleyici bakım ✓ Optimal sıvı durumunu koru

CPB: Kardiyopulmoner bypass, PKG: perkütan koroner girişim, İABP: İntraaortik balon pompası

Tablo: TAVİ komplikasyonları ve yönetimi (Holmes, Jr. et al. JACC Vol. 59, No:13, 2012 Mart 27, 2012:1200-54). (35)

7.MATERYAL VE METOD

7.1.HASTA POPULASYONU

Çalışmaya ocak 2015-ocak 2020 tarihleri arasında Medipol Mega Üniversite hastanesine gelen semptomatik ciddi aort darlığı konulan ve cerrahi konsey kararı ile ciddi yüksek riskli ve inoperable kabul edilen **230 hasta değerlendirildi**. Ancak çalışmamıza dahil edilen hastalar iletişim bilgileri kullanarak sonlanım noktaları değerlendirileceği için ,iletişim bilgilerine ulaşılamayan **52 hasta** çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların , yaş , cinsiyet, koroner arter hastalığı öyküsü , geçirilmiş kardiyak cerrahi , kronik obstruktif akciğer hastalığı varlığı, diyabetes mellitus , atrial fibrilasyon , body mass indeksi, hipertansiyon , hiperlipidemi varlığı, glomerul filtrasyon hızı, NYHA evresi,kullanılan kapak boyutları ve kapak tipi (EDWARDS, EVOLUT-R ve PORTİCO), biokimyasal parametreler,post op gelişen miyokard enfaktüs, major vasküler komplikasyonlar , major kanamalar, stroke ve ölüm oranları retrospektif olarak taranarak kaydedildi.

Risk değerlendirmesi preoperatif komorbiditeler ve Göğüs Cerrahları Derneği (STS) skoru ve Kardiyak Operatif Risk Değerlendirmesi için Avrupa Sistemi II (EuroSCoreII) skorlarına dayanarak hesaplanan yine retrospektif olarak kayıt edilen sistemimizden çalışmada kullandığımız verilere dahil edildi.

Hastaların işlem öncesi sistemimizde kayıtlı olan ekokardiyografik verileri değerlendirildi. Her işlem öncesi kliniğimizde çekilen 256 kesitli BT ler taranarak uygun kapak seçimi tarafımızca yapılmış olup sistem üzerindeki verilerden çalışmamız için kullanılan verilere dahil edildi. Hastaların 30 gün mortaliteleri, 1 yıllık sonundaki klinik sonlanım noktaları (KSN) ;işlem sonrası geçirilmiş MI, stroke, geçirilen kardiyak cerrahi, müdahale gerektiren PVL gelişimi,ileti bozuklukları; ve mortalite değerlendirildi.

7.2.EKOKARDİYOĞRAFİK VERİLER:

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar ekokardiyografi laboratuvarında ,uygun ışık düzeyinde , sol lateral pozisyonda optimal görüntüler alınarak hastaların parasternal, apikal dört boşluk ,apikal üç boşluk , apikal beş boşluk görüntüleri incelendi. Hastaların işlem öncesi ekokardiyografik olarak Modifiye Simpson Yöntemi kullanılarak ölçülen ejeksiyon fraksiyon değerleri, ascendan aorta yapısı, aort kapak üzerindeki maksimum ve minimum gradiyentleri, aort kapak alanı (AVA) , AVA indeksi hesaplaması, pulmoner arter basıncı, sol atrium çapı , diğer kapaklardaki yetersizlik ya da darlık akımları , diastolik

disfonksiyonu evrelemesi yapılarak sistem üzerine daha önce kaydedilmiş olan taslaklar taranarak elde edilen tüm veriler daha önceden oluşturulmuş olan taslak üzerine kaydedildi. Post op ilk 24 saatte bakılan , bioprotez kapak gradienti , varsa paravalvuler aort yetersizliği , pulmoner arter basınç düzeyi , perikardiyal sıvı mevcudiyeti , diğer kapaklardaki yetersizlik düzeyleri kayıt edildi.

7.3.TAVİ PROSEDÜRÜ

Kardiyoloji anabilim dalı ve cerrahi anabilim dalınca ortak yapılan konsey kararı sonucunda TAVİ yapılması planlanan hastalar , anesteziyoloji ve reanimasyon kliniğinde mevcut ko-morbiditeleri göz önüne alınarak operasyon öncesi değerlendirildi. Steril ameliyathane koşullarında sırt üstü yatar pozisyonda masaya alınan hastalar için sedo analjezi ya da genel anestezi uygulanarak hastalar operasyon öncesi hazırlandı. Hastalara transfemoral yol perkütan girişim cihazı [*Prostar XL (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) veya Perclose ProGlide® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA,USA)*] yerleştirildi. Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, ABD), Evolut R (Medtronic, Minneapolis, ABD), Portico (St. Jude), Acurate (Symetis, İsviçre) kapaklarından uygun olan , işlem öncesi yine femoral yoldan yerleştirilen geçici kalp pili (GKP) mevcudiyetinde kapak için uygun pozisyon sağlandıktan sonra GKP ile hızlı ventriküler pacing ile ya da self expendible kapaklarda ihtiyaç olunan hıza çıkılarak kapak aortik anulusa yerleştirildikten sonra , ekokardiyografi ile bioprotez kapağın yerleşimi ve gradienti , tamponat varlığı,büyük arter yaralanması olup olmaması değerlendirilerek, skopi altında koronerler ve femoral arterler değerlendirildi. GKP devre dışı kaldıktan sonra Trifasiküler blokta olan veya GKP kapatıldığında yüksek dereceli AV blok olan hastalarda 3 gün GKP takip sonrasında altta yatan ritim, klavuzların önerisi ile kalıcı kalp pili (KKP) gerektiriyor ise hastalara KKP implantasyonu yapıldı.

7.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Çalışmaya katılan hastalar kapak alanı, taburculuk sonrası aort kapak gradienti, major advers kardiyak olaylar (MACE) , 30 günlük ve 1 yıllık klinik sonlanım noktalarına göre sınıflandı. Normal dağılım gösteren nicel değişikliklerin iki grup arası karşılaştırılmaların da bağımsız gruplar t testi; normal dağılım göstermeyen nicel değişikliklerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney

U testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro- Willks testi ile değerlendirildi. Çalışma popülasyonunun genel gruplarında verilerin çözümlenmesinde ölçeklerde sürekli sayısal değişkenlerin istatistiği yapılırken ortalama $\pm$ standart sapma, özelliklerin minimum ve maksimum değerleri verildi. Kategorik değerleri sınıflarken ki-kare testi ile gruplar arası frekans ve sıklık ölçekleri değerlendirildi. 30 günlük ve 1 yıllık sonlanım noktaları regresyon analizi ile değerlendirildi. EUROSCORE 2 , çeşitli regresyon analizlerinde değişkenlik göstermesi sebebi ile 30 günlük ve 1 yıllık sonlanım noktaları değerlendirilirken hesaba katılmadı. P değeri 0.1 in altında ise regresyon modeline katılmak için anlamlı kabul edildi. Onun dışında P 0.05 in klinik önemi üzerinde duruldu. Hastane de yatış süresinin kompozit sonlanım noktaları üzerindeki etkisini değerlendirmek için ROC analizleri yapıldı.

8.BULGULAR

Çalışmaya ocak 2015-ocak 2020 tarihleri arasında Medipol Mega Üniversite hastanesine gelen semptomatik ciddi aort darlığı konulan ve cerrahi konsey kararı ile ciddi yüksek riskli ve inoperable kabul edilen 230 hasta değerlendirildi. Ancak çalışmamıza dahil edilen hastalar iletişim bilgileri kullanılarak sonlanım noktaları değerlendirileceği için yabancı uyruklu olan 52 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada sadece merkezimizde opere olan 178 hasta analiz edildi. Tüm populasyonun ortalama yaşı 79.3 ± 7.2 ve hastaların 46.6 sı kadındı. Çalışmaya katılan hastaların EUROSCORE II değeri 26.1 ± 4 olup, %90,4 ü hipertansifti. Hastaların %20.2 si daha önce kardiyak operasyon öyküsü olan hastalardı. Toplam 3 ayrı çeşit kapak kullanılmış olup balon ile yerleştirilen kapak (Sapien XT, Sapien 3 ; Edwards Lifesciences, Irvine , California) en sık kullanılan kapaktı. (%74.2). Hastaların tamamına transfemoral yol kullanıldı. Hastaları %45 . 5 i kronik obstrüktif akciğer hastası (KOA) dır.

	Overall (n=178)	P value
Yaş; Mean $\pm$ SD	79.3 $\pm$ 7.2	0.41
Gender, kadın ; % (n)	46.6 (83)	<0.001
BMI, kg/m ² ; Mean $\pm$ SD	25.7 $\pm$ 3.3	0.05
NYHA class; Mean $\pm$ SD	2.7 $\pm$ 0.6	0.95
EUROSCORE II; Mean $\pm$ SD	26.1 $\pm$ 4	0.04
HT; % (n)	90.4 (161)	0.62
DM; % (n)	20.8 (37)	0.57
AF; % (n)	23.6 (42)	0.95
KAH; % (n)	59 (105)	0.29
Previous surgery; % (n)	20.2 (36)	0.45
KOA; % (n)	45.5 (81)	0.26
Valvetype; % (n)		
SAPIEN™	74.2 (132)	0.01
COREVALVE™	15.2 (27)	
ACURATE neo™	10.7 (19)	
LVEF, %; Mean $\pm$ SD	51.9 $\pm$ 12	0.54
Hemoglobin, g/dL; Mean $\pm$ SD	11.6 $\pm$ 1.7	0.86
Hematocrit, %; Mean $\pm$ SD	34.9 $\pm$ 4.8	0.77
GFR, ml/min; Mean $\pm$ SD	73.1 $\pm$ 23.9	0.83

TAVİ işlemi sonrası hastaların %9.6 sında kalıcı kalp pili ihtiyacı olmuştur. Ortalama hastanede kalış süresi 4.7 ± 4.2 gün idi. Hastaların %16.9 unda paravalvüler leak gelişimi görülmüştür ancak ek işlem gerektiren PVL görülmemiştir. Hastaların %6.2 sinde major vasküler olay izlenirken , 30 gün içerisinde kardiyovasküler olaya bağlı ölüm sadece 3 hastada %1.7 sinde gözlenmiştir. 1 yılda tüm kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm %10.1 iken ; tüm nedenlere bağlı ölüm %11. 8 olarak kaydedilmiştir. Toplam 2 hasta %1.1 işlem sırasında serebrovasküler olay geçirmiştir.

	Overall (n=178)	P value
Mean transaortic gradient, mmHg; Mean $\pm$ SD	10.8 $\pm$ 4.4	0.07
Hospitalization, days; Mean $\pm$ SD	4.7 $\pm$ 4.2	0.73
Major vascular complication; % (n)	6.2 (11)	0.46
Pacemaker need; % (n)	9.6 (17)	0.31
Significant PV leak; % (n)	16.9 (30)	0.12
MI-30 days; % (n)	1.7 (3)	0.50
Stroke or TIA-30 days; % (n)	1.1 (2)	0.13
Major bleeding-30 days; % (n)	3.4 (6)	0.49
CV death-30 days; % (n)	6.2 (11)	0.17
Composite end-point-30 days; % (n)	9 (16)	0.78
MI-1 year; % (n)	3.4 (6)	0.89
Stroke or TIA-1 year; % (n)	2.2 (4)	0.91
Major bleeding-1 year; % (n)	3.9 (7)	0.31
CV death-1 year; % (n)	10.1 (18)	0.80
Composite end-point-1 year; % (n)	15.7 (28)	0.93
All-cause death-1 year; % (n)	11.8 (21)	0.67

	KSN-(n=162)	KSN+ (n=16)	P value
Age, years; Mean±SD	79±7.3	82±6.1	0.08
Gender, female; % (n)	45.7 (74)	56.3 (9)	0.42
BMI, kg/m ² ; Mean±SD	25.7±3.1	25.1±4.5	0.23
NYHA class; Mean±SD	2.6±0.6	2.9±0.7	0.07
EUROSCORE II; Mean±SD	26±3.9	27±4.7	0.43
HT; % (n)	89.5 (145)	100 (16)	0.17
DM; % (n)	21.6 (35)	12.5 (2)	0.39
AF; % (n)	22.2 (36)	37.5 (6)	0.17
KAH; % (n)	94 (58)	68.8 (11)	0.41
GFR, ml/min; Mean±SD	73.9±23.7	65±25.4	0.16
Valvetype; % (n)			
SAPIEN™	72.2 (117)	93.8 (15)	0.14
COREVALVE™	16.7 (27)	0 (0)	
ACURATE neo™	11.1(18)	6.3(1)	
Valve size>26; % (n)	47.5 (77)	43.8 (7)	0.77
LVEF, %; Mean±SD	52±12	51.3±11.9	0.34
Hospitalization, days; Mean±SD	4.2±2.8	8.9±10.1	0.02
Majorvascularcomplication; % (n)	3.7 (6)	31.3 (5)	<0.001
Pacemakerneed; % (n)	9.3 (15)	12.5 (2)	0.67
Significant PV leak; % (n)	17.9 (29)	6.3(1)	0.24

Tablo: 30 günlük sonlanım noktalarına göre klinik verilerin değerlendirilmesi. (KNS; klinik sonlanım noktası ; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; BMI: body-mass index; AF: atrial fibrilasyon ; KAH: koroner arter hastalığı)

30 günlük sonlanım noktaları değerlendirildiğinde yaş ortalaması KNS (+) olanların KNS(-) olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak daha ileri yaşta olduğu saptandı. (82± 6.1/ 79±7.3, p:0.08) NYHA classı hastane yatış süresinde KNS (+) olanlarda KNS(-) olanlara göre (2.9±0.7 / 2.6±0.6 p: 0.07) daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamsızdı. KNS (+) olan hastalarda major vasküler olay KSN(-) olanlara göre daha yüksekti . (31.3 (5)/ 3.7 (6) p<0.01) ayrıca hastane yatış süreci de anlamlı olarak daha uzundu. (8.9±10.1/4.2 ± 2.8 p:0.02) toplam 16 hasta işlemi takip eden 30 gün içerisinde vefat etmiştir.

	KNS- (n=150)	KNS + (n=28)	P value
Age, years; Mean±SD	78.9±7.2	81.5±7.2	0.07
Gender, female; % (n)	45.3 (68)	53.6 (15)	0.42
BMI, kg/m ² ; Mean±SD	25.8±3.1	25±3.9	0.27
NYHA class; Mean±SD	2.6±0.6	2.9±0.7	0.06
EUROSCORE II; Mean±SD	25.9±3.9	27.1±4.3	0.21
HT; % (n)	89.3 (134)	96.4 (27)	0.24
DM; % (n)	22 (33)	14.3 (4)	0.36
AF; % (n)	23.3 (35)	25 (7)	0.85
CAD; % (n)	58 (87)	64.3 (18)	0.54
GFR, ml/min; Mean±SD	74.6±22.9	65.3±28	0.13
Valvetype; % (n)			
SAPIEN™	72(108)	85.7 (24)	0.30
COREVALVE™	16.7 (25)	7.1 (2)	
ACURATE neo™	11.3 (17)	7.1 (2)	
Valve size>26; % (n)	47.3 (71)	46.4 (13)	0.93
LVEF, %; Mean±SD	52.2±13.1	50.5±13	0.58
Hospitalization, days; Mean±SD	4.1±2.5	7.5±8.5	0.03
Majorvascularcomplication; % (n)	4.7 (7)	14.3 (4)	0.05
Pacemakerneed; % (n)	9.3 (14)	10.7 (3)	0.82
Significant PV leak; % (n)	18.7 (28)	7.1 (2)	0.14

Tablo: 1 yıllık sonlanım noktalarına göre klinik verilerin değerlendirilmesi.

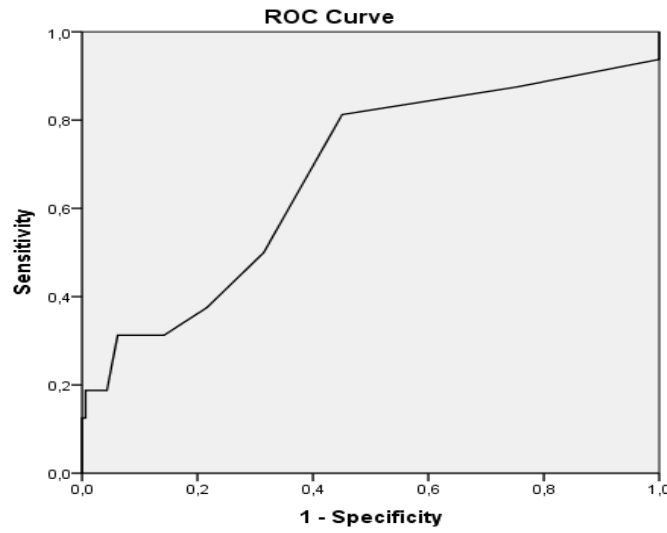
İşleme alınan 178 hastanın 28 tanesi işlemi takip eden ilk 1 yıl içerisinde ölmüştür. Bu hastaların 14.3 ünde major damarsal komplikasyonlar, görülmüş olup işlem sonrası damarsal komplikasyon görülmesi mortalite öngördürücüleri arasında anlamlı bulunmuştur. (p:0.05). ölen hastaların %10.7 sinde pacemaker ihtiyacı olduğu gözlenmiştir ancak mortalite öngördürücüsü olarak işlem sonrası pacemaker ihtiyacı olması anlamlı bulunmamıştır. (p:0.82).

Tablo: 30 günlük klinik sonlanım noktaları öngördürücülerinin lojistik regresyon analiz sonuçları.

	OR	CI 95%	P value
Binarylogisticregressionanalysis			
Yaş	1.063	0.984-1.148	0.12
NYHA sınıfı	2.327	0.996-5.437	0.05
Hastane yatış süresi	1.163	1.054-1.283	0.003
Vasküler komplikasyon varlığı	0.085	0.022-0.322	<0.001
Multiplelogisticregressionanalysis			
NYHA sınıf	1.293	0.489-3.418	0.604
Hastane yatış süresi	1.165	1.050-1.294	0.004
Vasküler komplikasyon varlığı	0.073	0.017-0.317	<0.001
EUROSCORE II	1.015	0.886-1.163	0.83

Yukarıdaki tabloya göre hastane yatış süresinin uzaması ve damarsal büyük komplikasyonların meydana gelmesi 30 günlük sonlanım noktalarından mortalite öngördürücüsü olarak yapılan regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

ROC analizine göre 3.5 günlük hastane yatış süresi cut-off değer olup ; 30 günlük klinik sonlanım noktalarında ; %81.3 sensitivite, %54.9 spesifivite ile anlamlı bulunmuştur. (AUC:0.674;p=0.02).



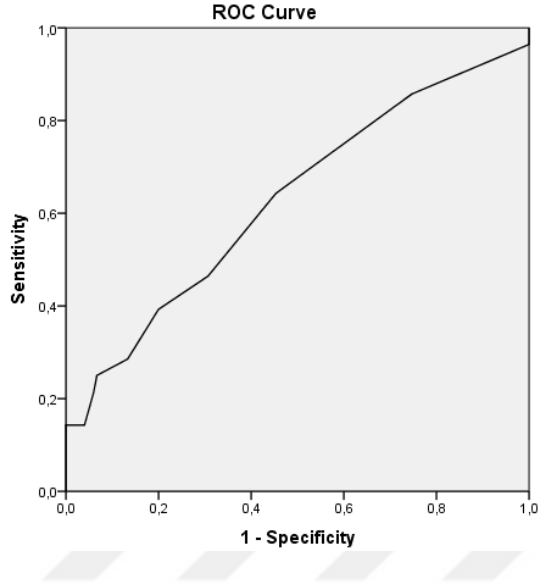
Şekil:8.1 ROC analizi, 30 günlük sonlanım noktalarında.

Tablo: 1 yıllık klinik sonlanım noktaları öngördürücülerinin lojistik regresyon analiz sonuçları.

	OR	CI 95%	P value
Binarylogisticregressionanalysis			
Yaş	1.055	0.994-1.120	0.08
NYHA sınıf	1.940	0.993-3.791	0.05
Hastanede yatış süresi	1.162	1.053-1.282	0.003
Vasküler komplikasyon varlığı	0.294	0.080-1.080	0.07
Düşük transaortik gradient	0.833	0.738-0.941	0.003
Multiplelogisticregressionanalysis			
NYHA sınıf	1.349	0.615-2.959	0.46
Hastane yatış süresi	1.163	1.046-1.295	0.005
Düşük trans aortik gradient	0.828	0.728-0.943	0.004
EUROSCORE II	1.007	0.900-1.126	0.90

Yukarıdaki tabloya göre , hastane yatış süresi ve düşük transaotik gradient taburculuk sonrası 1 yıllık klinik sonlanım noktalarının bağımsız öngördürücüleridir.

ROC analizine göre hastanede yatış uzunluğunun cut-off değeri olan 3.5 günden fazla olması 1 yıllık mortalite ön gördürücülerindendir. %64.3 sensitivite; % 54.7 spesifite. (AUC: 0.629; P=0.03).



9.TARTIŞMA

Kliniğimizde semptomatik ileri aort stenozu nedeniyle kalp takımı tarafından bireysel cerrahi riski yüksek, TAVİ işlemi yapılan hastaların 5 yıllık klinik verilerini değerlendiren tek merkezli gerçek yaşam verilerini içeren çalışmadır. Tüm data incelendiğinde ;

- 1) İşlem başarı oranımız %96,6 olup 178 hastanın 6 tanesi işlem sırasında vefat etmiştir.
- 2) İşleme alınan hastalar yüksek riskli hastalar olup işlem öncesi risk skorlaması EUROSCORE II kullanılarak yapıldı ve EUROSCORE II 26 ± 4 idi.
- 3) Operatör deneyimi ve öğrenme eğimi arttıkça , komplikasyon oranımız azalmakta son yıllarda komplikasyon oranımız giderek azalmaktadır.
- 4) Hastaların takiplerinde fonksiyonel kapasitelerinde iyileşme, NYHA class ında gerileme, klinik durumunda düzelme olduğu kayıt edildi.
- 5) 30 günlük takipte, tüm nedenlere bağlı ölüm %9, stroke %1.1 ve şiddetli kanama nedeniyle ölüm %3.4
- 6) 1 yıllık takipte kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm %10.1 ,stroke %2.2 , tüm nedenlere bağlı ölüm oranı ise %11.8
- 7) Kliniğimizde opere olan hastaların 2 yıllık median takip süresi %91 'dir.

Aort darlığı, hastalık ortaya çıktıktan sonra uzun süre latent kalır. (19) Semptomlar ortaya çıktıktan sonra , hastalık hızla ilerler. (tedavi edilmeyen hastalarda, 2 yıllık mortalite yaklaşık %50 dir) (20,21). Cerrahi olarak aort kapak değişimi cAVR, semptomları azaltır ve hastaların yaşam süresine katkıda bulunur. (53,54).Ancak , günlük pratiğimizde yaklaşık %30 hastanın , cAVR için , yaş , sol ventrikül disfonksiyon veya eşlik eden farklı hastalıklar yüzünden yüksek riskli olup , opere edilemediğini görmekteyiz. (55,56,57,58).İşte bu hastalarda TAVİ, daha az invazif bir girişim olması nedeniyle cAVR ye bir alternatif olabilir. (59,60).

Çalışmaya katılan tüm hastalarımız PARTNER 1 , çalışmasında olduğu gibi NYHA Class II-III-IV, semptomlarına sahip hastalardı.

Hastaların operasyon öncesi risk değerlendirmesi yapmak amaçlı EUROSCORE II, risk skorlaması kullanıldı. Ortalama EUROSCORE II düzeyimiz 26 ± 4 tür.

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 79.3 ± 7.2 olup TAVİ hastalarının dahil edildiği PARTNER, SURTAVİ ve NOTION çalışmalarına dahilen popülasyona benzemektedir. Yaş ortalaması PARTNER A kohortunda 83.6, PARTNER B kohortunda 83.1, SURTAVİ'de 79.9 ve NOTION çalışmasında 79.2'dir.

PARTNER çalışmasındaki hastaların %67.3'ünde hipertansiyon,%17'sinde DM ve %40'ı kadındı. Çalışmamıza katılan hastaların %20.8'inde DM,%90.4 'inde HT,%46.6 sı kadındı. Mevcut TAVİ çalışmalarına göre daha fazla komorbiditeye sahip olan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Hastalarımızın %20.2 si daha önceden kardiyak operasyon geçiren hastalardı.

PARTNER II SAPIEN 3 çalışmasına SAPIEN 3 TAVİ kapağı takılan orta derece riskli 1077 hasta alınmıştır. Kapakların %88'si transfemoral yolla takılmış,10 hastada cihaz emboizasyonu olmuş (%0.1). çalışmamıza dahil edilen hastaların %74.2 sine SAPIEN 3, %15.2 sine COREVALVE , %10.7 sine ACURATE neo , kapak takılmış olup 178 hastanın 2 tanesinde kapak işlem sırasında sol ventriküle emboli olmuştur.

Cihaz embolisi olan 1 hasta başarılı cerrahi operasyon sonrası hastaneden taburcu edilmiştir. Takipte 3. Yılını doldurmak üzeredir. Ancak cihaz embolisi olan diğer hastamız , daha önce geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü, KOAH ,DM gibi ciddi komorbiditeler nedeni ile kaybedilmiştir.

Son yıllarda yapılan TAVİ işlemi sonrası vasküler komplikasyon insidansı %16 dan %6-8 ya kadar gerilemiştir. Bunun en önemli sebepleri , daha küçük sheat boyutları, esnek taşıyıcı sistemler, çok kesitli BT yardımı ile periferik damarsal yapıyı değerlendirme ve operatör başarısıdır. EDWARDS SAPIEN 3 TAVİ kapağı 23 / 16f, 26/18f , 29/20f sheat sisteminden,COREVALVE TAVİ kapağı 23-26-29 /14 f , 34/16f; ACURATE neo 23-25/18f , 27-29/19 f sheat sistemini kullanarak femoral girişe izin verir.

Transfemoral giriş kullanılan tüm hastalarımızın %5.6 sında femoral komplikasyonlar gelişmiştir. Vasküler komplikasyon gelişen hastaların %60 ında sheat boyutu 18 f in üzerindedir. Ancak toplam vakaların %69.6 sında kullanılan femoral katater 18 ve üzerindeki boyutlardadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmaların altında kalan bu oran , kullanılan perkütan girişim cihazı [*Prostar XL (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA)* veya *Perclose ProGlide® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA,USA)*] kullanımındaki operasyon başarısına , işlem öncesi ÇKBT kullanarak femoral girişi değerlendirmemize ve ensek taşıyıcı sistem kullanımına bağlıdır.

Tüm randomize kontrollü çalışmalar değerlendirildiğinde vasküler komplikasyon, kalıcı pacemaker implantasyonu ve paravalvüler kaçak oranları TAVİ grubunda transfüzyon gerektiren major kanama, akut böbrek hasarı ve yeni tanı AF cerrahi AVR grubunda daha sıktır. (64,65).Erken dönem inme TAVİ grubunda daha az görülmesine rağmen 12 aylık inme riski iki grupta da benzer saptanmıştır (66).

Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda, %9.6 sında KKP ihtiyazı, %16.9 unda PVL izlenmiştir. Ancak izlenen PVL nedeniyle yeniden müdahale edilmesine gerek duyulan hastamız olmamıştır. Hastaların %3.6 sında müdahale etmeyi gerektiren vasküler kanama komplikasyonu gelişmiştir.

TAVİ'ye bağlı inme sıklıkla işlemden sonraki 2 ile 30. günler arasında meydana gelmektedir. PARTNER çalışmasının A kohortunda, tüm nedenlere bağlı inme-geçici iskemik atak (GİA) sıklığının TAVİ grubunda yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde B kohortunda da tüm nedenlere bağlı inme- GİA sıklığı daha fazla saptanmıştır. Kapakların dizaynlarının geliştirilmesi, operatör deneyimlerinin artması ve predispozan faktörlerin daha iyi bilinmesiyle alınan önlemler sonucunda yakın zamanda yapılan çalışmalarda erken dönem inme oranı %3'lere, geç dönemde ise %4'e kadar gerilediği bildirilmiştir . Çalışmamızda işlem sonrası ilk 30 gün içerisinde 2 hastada (%1.1) SVO izlenmiştir. Ancak takip eden 1 yıl içerisinde toplam 6 hastada (%3.4) tüm hastalarımıza ikili antiplatelet tedavi rejimi uygulanmasına rağmen SVO gelişmiştir. Çok merkezli çalışmalarda çıkan sonuçların altında kalan SVO oranımız yüz güldürücüdür.

30 günlük mortalite PARTNER A çalışmasında %3.4, PARTNER B %5, PARTNER II de %3.9 , NOTION da %2.1, SURTAVI 'de %2.2 oranında gözlenmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların 30 günlük mortalitesi kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak %6.1 . tüm nedenlere bağlı kompozite sonlanım noktalarına bakıldığında 30 günlük mortalite oranımız %9 dur. 30 günlük sonlanım noktaları değerlendirildiğinde yaş ortalaması 82 ± 6.1 olarak daha ileri yaştaki hastaların ilk 30 günlük ölüm oranlarının daha yüksek olduğu ve mortalite öngörmedi NYHA classı hastane yatışında daha yüksek gruptaki hastalarda 2.9 ± 0.7 mortalitenin operasyon sonrası ilk 30 günde gerçekleştiği görülmektedir. Bu hastaların hastane yatış süresi 8.9 ± 10.1 olarak izlenmektedir. Toplam 16 hasta işlemi takip eden 30 gün içerisinde vefat etmiştir.

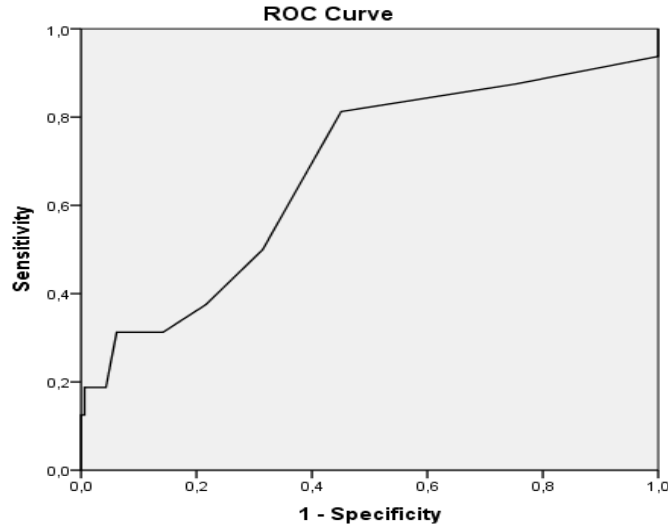
1 yıllık mortalite tüm nedenlere bağlı olarak, PARTNER çalışmasında %30.7 olarak Kaplan Mayer istatistik ölçeğinde analiz edilmiştir. Standart tedavi de ise bu oran %50.7 olarak kaydedilmiştir.

Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm TAVİ yapılan grupta , %20.5 iken , standart tedavi verilen hastalarda %44.6 olarak kaydedilmiştir. TAVİ , standart tedaviye göre daha az riskli bulunmuştur. (HR: 0.39; %95 CI,0.27-0.56; $P < 0.001$) Bizim klinik çalışmamızda İşleme alınan 178 hastanın 28 tanesi (%15.7) işlemi takip eden ilk 1 yıl içerisinde ölmüştür. Bu hastaların %14.3 ünde major damarsal komplikasyonlar, görülmüş olup işlem sonrası

damarsal komplikasyon görülmesi mortalite öngördürücüleri arasında anlamlı bulunmuştur. (p:0.05). ölen hastaların %10.7 sinde pacemaker ihtiyacı olduğu gözlenmiştir ancak mortalite öngördürücüsü olarak işlem sonrası pacemaker ihtiyacı olması anlamlı bulunmamıştır. (p:0.82). 1 yıllık mortalitede hastaların mevcut klinik hastalıklarının daha önemli olduğu görülmüştür.

Hastane yatış süresinin uzaması ve damarsal büyük komplikasyonların meydana gelmesi 30 günlük sonlanım noktalarından mortalite öngördürücüsü olarak yapılan regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

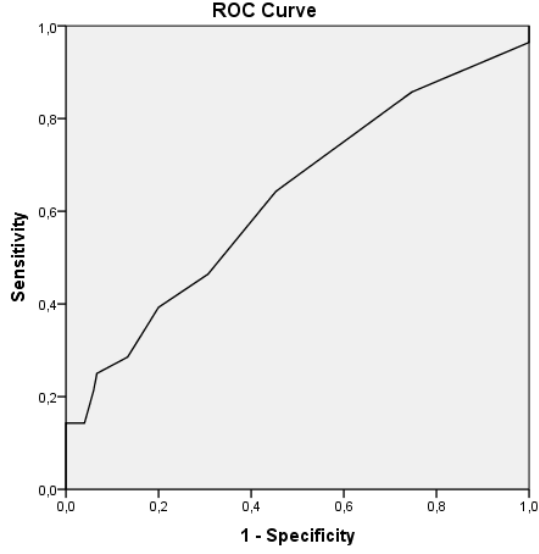
ROC analizine göre 3.5 günlük hastane yatış süresi cut-off değeri olup ; 30 günlük klinik sonlanım noktalarında ; %81.3 sensitivite, %54.9 spesifivite ile anlamlı bulunmuştur. (AUC:0.674;p=0.02).



Şekil:8.1 ROC analizi, 30 günlük sonlanım noktalarında.

Hastane yatış süresi 1 yıllık klinik sonlanım noktalarının bağımsız öngördürücüsüdür.

ROC analizine göre hastanede yatış uzunluğunun cut-off değeri olan 3.5 günden fazla olması 1 yıllık mortalite ön gördürücülerindendir. %64.3 sensitivite; % 54.7 spesifite. (AUC: 0.629; P=0.03).



Şekil 8.2. ROC analizi 1 yıllık sonlanım noktalarında.

Çalışmamız ülkemizde yapılan tek merkezli, retrospektif semptomatik aort darlıklı hastalarda TAVI sonrası sağkalım ve sonlanım noktalarını değerlendirmek amaçlı yapılmıştır. İşlem sonrası hastalarımız 30 günlük ve maximum 54 ay olacak şekilde takip edilmiştir. 2 yıllık median takip süremiz ortalama %91 dir. Hastalarda kullanılan balon ekspandible ve self ekspandible kapak kullanımı açısından mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

10.SONUÇLAR

TAVİ endikasyonları gün geçtikçe artmakta, düşük ve orta riskli hastalarda da SAVR'ye alternatif tedavi yöntemi olarak tercih edilmektedir. Tüm nedenlere bağlı ölüm dikkate alındığında TAVİ %20 cerrahi tedaviye göre daha az riskli bulunmaktadır.TAVİ, cerrahi yapılamayan tüm hastalar için yeni standart tedavi olarak öngörülmektedir. Ancak tüm sonuçlar , yeterli hasta sayısında çalışma yapılmadığı için yandaş hastalığı olmayan EUROSCORE, STS skorları dikkate alındığında düşük riskli hastalar için TAVİ yi standart tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkarmamaktadır. Ek olarak randomize kontrollü çalışmalar TAVİ ve c AVR yi yüksek riskli hastalar ve düşük riskli hastalar arasında kıyaslamalıdır. Hastaların takip süresi , işlem başarısı , kapağın operasyon sonrası dönemde dejenerasyonu dikkate alınarak TAVİ ileri dönemde c AVR ye alternatif bir tedavi haline gelebilir. Türkiye de Sosyal Güvenlik Kurumunca geri ödeme, orta riskli hastaları kapsadığı takdirde, TAVİ, semptomatik orta ve ağır aort darlığı hastalarında operasyon seçenekleri arasında yerini alacaktır.

11 . KAYNAKLAR

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231- 43.
2. Vahanian A, Iung BJAocd. The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. 2012;105(10):465-7.
3. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon Jr A, Faxon DP, Freed MD, et al. Writing Committee Members; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. 2008;118(15):e523-661.
4. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein AJHfc. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. 2006;2(4):379-93.
5. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right ventricle to pulmonary artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet* 2000; 356: 1403-05.
6. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valveprosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006-8
7. Edwards WD. *Anatomy of the Cardiovascular System: Clinical Medicine*, Vol 6. Philadelphia: Harper & Raw ; 1984:1-24
8. Schünke M SE, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus Anatomi Atlası*. Stuttgart; 2009;80.
9. Braunwald E, Goldblatt A, Aygen MM, Rockoff SD, Morrow AG, MORROW AG, et al. Congenital Aortic Stenosis: I. Clinical and Hemodynamic Findings in 100 Patients; II. Surgical Treatment and the Results of Operation. 1963;27(3):426-62.
10. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83.

11. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005;150:513-515.
12. Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;93:661-663.
13. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94:1634-1638.
14. Roos-Hesselink JW, Scholzel BE, Heijdra RJ, Spitaels SE, Meijboom FJ, Boersma E, et al. Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart* 2003;89:1074-1077.
15. Otto CM, Knusisto J, Reichenbach D, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: Historical and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844-853
16. Griffin BP. *Manual of Cardiovascular Medicine* 238-40.
17. Baumgartner H, Walther T. Aortic stenosis. *ESC CardioMed: Oxford University Press*.
18. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, et al. Sex- associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86: 1099- 1107.
19. Oakley CM. Management of valvular stenosis. *Curr Opin Cardiol* 1995;10: 117- 123
20. Bonow RO, Carabello B, deLeon AC Jr: ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 1998;98: 1949-84
21. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: *Am Heart J* 1996;132:408-417.
22. Roberts WC, Ko JM: Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without aortic regurgitation. *Circulation* 111:920, 2005
23. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. 2009;22(1):1-23.
24. Fowler NO. Aortic stenosis. In Fowler NO: *Diagnosis of heart disease*. New York, Springer-Verlag 1991, pp131-145
25. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. 1985;71(6):1162-1169.
26. Amato M, Moffa P, Werner K, Ramires JJH. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. 2001;86(4):381-386.

27. Lange RA, Hillis LD. Dobutamine stress echocardiography in patients with low- gradient aortic stenosis. *Circulation* 2006;113:1718-1720.
28. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low- gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-324.
29. Disease SECWGftEEGftMoVH, Evangelista A, San Roman JA, Calvo F, Gonzalez A, Gomez Doblas JJ, et al. Comments on the 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:67-
30. Pibarot P, Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: when the gradient does not fit with the valve area. *Heart* 2010;96:1431-1433.
31. Hansson NH, Sorensen J, Harms HJ, Kim WY, Nielsen R, Tolbod LP, et al. Myocardial Oxygen Consumption and Efficiency in Aortic Valve Stenosis Patients With and Without Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
32. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.
33. Culliford AT, Galloway AC, Colvin SB, Grossi EA, Baumann FG, Esposito R, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis in persons aged 80 years and over. *1991;67(15):1256-60*.
34. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *2005;26(24):2714-*
35. Holmes, Jr. et al. *JACC* Vol. 59, No:13, 2012 Mart 27, 2012:1200-54).,
36. Van Mieghem NM, Tchetché D, Chieffo A, Dumonteil N, Messika-Zeitoun D, van der Boon RM, et al. Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(9):1361-7.
37. Seiffert M, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Blankenberg S, Reichenspurner H, et al. Severe intraprocedural complications after transcatheter aortic valve implantation: calling for a heart team approach. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013;44(3):478-84; discussion 84.

38. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. 2012;366(18):1686-95.
39. Houthuizen P, Van der Boon R, Urena M, Van Mieghem N, Brueren GB, Poels TT, et al. Occurrence, fate and consequences of ventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. 2014;9(10):1142-50.
40. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. 2011:CIRCULATIONAHA.110.946533.
41. Willson AB, Webb JG, LaBounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, et al. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. 2012;59(14):1287-94.
42. Ronald K Binder, John G Webb European Heart Journal, Volume 40, Issue 38, 7 October 2019, Pages 3166–3168,
43. Prospective Multicenter Investigation of Intentional Leaflet Laceration to Prevent TAVR Coronary Obstruction Jaffar M. Khan, Adam B. Greenbaum, Vasilis C. Babaliaros, Toby Rogers, Marvin H. Eng, Gaetano Paone, Bradley G. Leshnower, Mark Reisman, Lowell Satler, Ron Waksman, Marcus Y. Chen, Annette M. Stine, Xin Tian, Danny Dvir and Robert J. Lederman
44. Barbanti M, Yang T-H, Rodès Cabau J et al. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. Circulation. 2013;128:244–53. doi: 10.1161/CirculationAHA.113.002947.
45. Girdauskas E, Owais T, Fey B et al. Subannular perforation of left ventricular outflow tract associated with transcatheter valve implantation: pathophysiological background and clinical implications. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51((1):):91–6. doi: 10.1093/ejcts/ezw252.
46. Koifman E, Segev A, Fefer P, Barbash I, Sabbag A, Medvedovsky D, et al. Comparison of acute kidney injury classifications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Predictors and long-term outcomes. 2016;87(3):523-31
47. Tchetché D, Dumonteil N, Sauguet A, Descoutures F, Luz A, Garcia O, et al. Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using both Edwards Sapien and Medtronic CoreValve bioprostheses in a mixed population. 2010;5(6):659-65.

48. G  n  reux P, Cohen DJ, Williams MR, Mack M, Kodali SK, Svensson LG, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). 2014;63(11):1100-9.
49. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447–454
50. Muralidharan A, Thiagarajan K, Van Ham R, et al. Meta-analysis of perioperative stroke and mortality in transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2016;118:1031–1045.
51. Kapadia S, Agarwal S, Miller DC, et al. Insights into timing, risk factors, and outcomes of stroke and transient ischemic attack after transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves) *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e002981.
52. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtlander T, et al. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012;8:129–138
53. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;66:1105-1110
54. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis: reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990;82:124-139
55. Bouma BJ, van den Brink RBA, van der Meulen JHP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 1999;82:143-148
56. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714-2720
57. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2111-2115
58. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD Jr, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:533-539
59. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:180-187

60. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, et al. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010 July 2 (Epub ahead of print).

