

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İLERİ AORT DARLIĞI TANISIYLA TAVİ
(TRANSKATATER AORTİK KAPAK
İMLANTASYONU) İŞLEMİ UYGULANAN
HASTALARDA PERİOPERATİF VE HASTANE
İÇİ MORTALİTE TAHMİNİNDE SYNTAX II
SKORU, EUROSCORE VE STS
SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR.REMZİYE DOĞAN

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.HÜSEYİN ŞENOCAK

ERZURUM 2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : 17.07.2019 tarih ve 1900209130 sayılı yazınız.

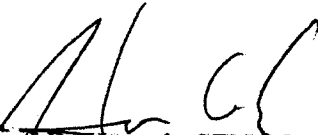
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Remziye DOĞAN**; “İleri Aort Darlığı Tanısıyla TAVI (Transkatater Aortik Kapak İmplantasyonu) İşlemi Uygulanan Hastalarda Perioperatif ve Hastane içi Mortalite Tahmininde Syntax II Skoru, EUROSCORE ve STS Skorlarının Karşılaştırılması” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **02 Ağustos 2019** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat GÜNDOĞDU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

JÜRI BAŞKANI
02.08.2019


Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğ.Üyesi

02.08.2019
Jüri Üyesi


Dr. Öğretim Üyesi Kamuran KALKAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğ.Üyesi

02.08.2019
Jüri Üyesi

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bana destek veren , etkileyici vizyon ve kararlılıklarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta tez hocam Prof. Dr. Hüseyin Şenocak olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı beraber geçirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma;

Desteklerini benden esirgemeyen koroner yoğun bakım, katater laboratuvarı, kardiyojji servis, poliklinik hemşireleri, teknisyenler , sekreterler ve yardımcı personeline;

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve varlıklarıyla bana güç veren annem, babam ve kardeşlerime özellikle ablam Aygöl Doğan ve abim Mevlüt Doğan'a en içten saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER TABLOSU

İÇİNDEKİLER TABLOSU.....	iii
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR	vii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Aort kapak	3
2.1.1. Aort Kapağın Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Aort Kapağın Anatomisi	3
2.2. AORT DARLIĞI	6
2.2.1. Epidemiyoloji	6
2.2.2. Aort darlığının etyopatogenezi	6
2.2.3. Semptom ve Bulgular.....	10
2.2.4. Tanı	11
2.2.5. Ekokardiyografi	12
2.2.6. Kardiyak Kateterizasyon	15
2.2.7. Stres Testi	15
2.2.8. Hastalık Seyri ve Tedavi	16
2.2.9. Ciddi Aort Darlıklı Asemptomatik Hastalar	21
2.3. Aort Darlığı Tedavi Yöntemleri	22
2.3.1. Cerrahi Aort Kapak Replasmanı	22
2.3.2. AVR İçin Hasta Seçiminde Risk Skorlamalarının Kullanımı	22
2.3.3. AVR'ye Alternatif Tedavi Yöntemleri	25
2.4. Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ /TAVR).....	26
2.4.1. Protez Kapak Dizayn ve Tipleri	26
2.4.2. Taşıma Sistemi Yaklaşımının Seçimi	28
2.4.3. Protez Çapı Seçimi	28
2.4.4. Kapağın Yerleşimi.....	29
2.4.5. Perkütan ya da Cutdown Erişim.....	29
2.4.6. İmplantasyon Tekniği.....	30
2.4.7. Balon Dilatasyon	30
2.4.8. Hızlı Ventriküler Pacing	31
2.4.9. Komplikasyonlar ve Yönetim	31
2.4.10. TAVİ de Hasta Riski	32
2.5. Koroner Arter Hastalığı	34
2.5.1. Risk Faktörleri	35
2.5.2. Belirti ve Bulgular.....	36
2.5.3. Tanı	37
2.5.4. SYNTAX Skoru	37
2.5.6. SYNTAX II SKORU	39

3. GEREÇ ve YÖNTEM	42
3.1. Çalışma Örneklemi.....	42
3.2. Hastaların Seçimi ve Çalışma Verilerinin Toplanması.....	42
3.2.1. Ekokardiyografi	43
3.2.2. TAVİ.....	45
3.2.3. Koroner Anjiyografi ve SYNTAX Skoru II.....	46
3.3. Etik Kurul Onayı	46
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	47
4. BULGULAR.....	47
4.1. Demografik özellikler.....	47
4.2. Ekokardiyografik özellikler.....	50
4.3. Antiagregan/antikoagulasyon tedavi protokolleri	51
4.5. Komplikasyonlar	51
4.6. Mortalite.....	52
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR.....	55

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLO 1: ŞİDDETLİ AD EKOKARDİYOĞRAFI KRİTERLERİ	12
TABLO 2: AD CİDDİYETİ İÇİN KRİTERLER	13
TABLO 3: TAVİ DE EKOKARDİYOĞRAFINİN KULLANIM AŞAMALARI	15
TABLO 4: AORT DARLIĞINDA AORT KAPAK REPLASMANI İÇİN ÖNERİLER	17
TABLO 5: AORT DARLIĞINDA GİRİŞİM ENDİKASYONLARI VE GİRİŞİM ŞEKLİ İÇİN ÖNERİLER	17
TABLO 6: TAVİ/AVR KARARI VERİLİRKEN DİKKATE ALINACAK KRİTERLER	20
TABLO 7: AVR İÇİN HESAPLANACAK STS SKORU DEĞİŞKENLERİ	23
TABLO 8: EUROSCORE DEĞİŞKENLERİ	25
TABLO 9: PROTEZ KAPAK SİSTEMLERİ İÇİN KAPAK BOYUTU İLE İLİŞKİLİ KÖK GEOMETRİŐİ ÖLÇÜMLERİ.....	29
TABLO 10: TAVİ KOMPLİKASYONLARI VE YÖNETİMİ	32
TABLO 11: SYNTAX SKORLAMA ALGORİTMASI	39
TABLO 12: SYNTAX II SKORU ALGORİTMASI	41
TABLO 13: AORT DARLIĞININ AĞIRLIK DERECESİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI	45
TABLO 14: DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	48
TABLO 15: EKOKARDİYOĞRAFİK ÖZELLİKLER.....	50
TABLO 16: TEDAVİ	51
TABLO 17: KOMPLİKASYONLAR	51
TABLO 18: MORTALİTE	52

ŞEKİLLER TABLOSU

ŞEKİL 1: AORT KAPAĞIN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ	3
ŞEKİL 2: AORT KAPAK ANATOMİSİ	4
ŞEKİL 3: AORT KAPAKÇIKLARINDAKİ DELİKLER	5
ŞEKİL 4: AORT KAPAĞIN KATMANLARI	6
ŞEKİL 5: AORT DARLIĞINDA MEYDANA GELEN PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	7
ŞEKİL 6: AORT KAPAK DARLIĞININ ANATOMİK TİPLERİ	8
ŞEKİL 7: KALSİFİK AORT KAPAĞIN MAKROSKOPİK GÖRÜNÜMÜ	9
ŞEKİL 8: AORT KAPAK DEJENERASYONU VE KALSİFİKASYONU	10
ŞEKİL 9: CİDDİ AD TANI ALGORİTMASI	14
ŞEKİL 10: AORT DARLIĞI DOĞAL SEYRİ	16
ŞEKİL 11: CİDDİ AORT DARLIĞI YÖNETİMİ	21
ŞEKİL 12: SAPIEN™ KAPAK	26
ŞEKİL 13: COREVALVE® KAPAK	27
ŞEKİL 14: APİKAL 5 BOŞLUK EKOKARDİYOGRAFİ GÖRÜNTÜSÜNDEN MAKSİMAL TRANSAORTİK GRADİENT HESAPLANMASI	44
ŞEKİL 15: APİKAL 5 BOŞLUK EKOKARDİYOGRAFİ GÖRÜNTÜSÜNDEN ORTALAMA TRANSAORTİK GRADİENT HESAPLANMASI	44
ŞEKİL 16: EUROSCORE - MORTALİTE İLİŞKİSİ	49
ŞEKİL 17: STS - MORTALİTE İLİŞKİSİ	49
ŞEKİL 18: SS II - MORTALİTE İLİŞKİSİ	50

KISALTMALAR

AD	Aort darlığı
ACC/AHA	Amerika Kardiyoloji Koleji / Amerika Kalp Cemiyeti
AF	Atriyal fibrilasyon
AKA/AVA	Aort kapak alanı (aortic valve area)
AKS	Akut koroner sendrom
AMI	Akut miyokard infarktüsü
ARTS I/II	Arteriyel revaskülarizasyon tedavisi çalışması
ARY	Akut böbrek yetersizliği
ASE	Amerikan ekokardiyografi derneği
AVR/CAVR/SAVR	Aort kapak replasmanı (cerrahi/surgical)
AY	Aort yetmezliği
BNP	Beyin natriüretik peptid
BT	Bilgisayarlı tomografi
CABG/KABG	Koroner arter by pass grefti
CPB	Kardiyopulmoner by pass
CRP	C - reaktif protein
CO	Kardiyak debi
CX	Sirkumfleks arter
CW	Sürekli doppler
DAPT	İkili antiplatelet tedavi
DES	İlaç kaplı stent
DM	Diyabetes mellitus
EF/SVEF/SoVEF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	Avrupa Kalp Cemiyeti (European Society of Cardiology)
EUROSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GFR	Glomeruler filtrasyon hızı
HDL	Yüksek daniteli lipoprotein
HDM	Hücre dışı matriks
HF	Kalp yetmezliği (heart failure)

HT	Hipertansiyon
HR	Kalp hızı
İABP	İntaaortik balon pompası
JR	Judkins kateter
KAH	Koroner arter hastalığı
KAKH	Kalsifik aort kapak hastalığı
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KRY	Kronik böbrek yetersizliği
LA	Sol atrium
LAD	Sol inen koroner arter
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA	Sol ana koroner arter
Lp(a)	Lipoprotein a
LVDç	Sol ventrikül diyastolik çap
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
LVOT/SVÇY	Sol ventrikül çıkış yolu
LVSç	Sol ventrikül sistolik çapı
MY	Mitral yetmezlik
NO	Nitrik oksit
NYHA	Newyork kalp cemiyeti
OAT	Oral antikoagulan tedavi
PAH	Periferik arter hastalığı
PARTNER	Placement of AoRtic TraNscathetER Valves Çalışması
PCI/PKG	Peruktan koroner girişim
PHT	Pulmoner hipertansiyon
PW	Pulse doppler
RAAS	Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
RCA	Sağ koroner arter
RT	Radyoterapi
SAPT	Tekli antiplatelet tedavi
SEP	Sistolik ejeksiyon zamanı
SPAP	Sistolik pulmoner artereyle basınç
STB	Sinotübüler bileşke
STS	Society of Thorasic Surgeon

SV	Sol ventrikül
SVİ	Stroke volüm indeksi
SVR	Sistemik vasküler direnç
SYNTAX I/II	SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
TA	Transapikal
TAVİ	Transkatater aortik kapak implantasyonu
TEE	Transözefajial ekokardiyografi
TF	Transfemoral
TTE	Trantorasik ekokardiyografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
VTI	Hız zaman integrali
2D	İki boyutlu
3VD	3 damar hastalığı

ÖZET

İLERİ AORT DARLIĞI TANISIYLA TAVİ (TRANSKATATER AORTİK KAPAK İMPLANTASYONU) İŞLEMİ UYGULANAN HASTALARDA PERİOPERATİF VE HASTANE İÇİ MORTALİTE TAHMİNİNDE SYNTAX SKORU II , EUROSCORE VE STS SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş: Aort darlığı (AD) yaygın bir kapak hastalığıdır ve transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ), geleneksel cerrahi için yüksek risk altında bulunan hastaları tedavi etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. İşlemin yaygınlaşması ve vaka sayısının artması ile işlem sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlara karşı öngördürücü bir skorlama ihtiyacını doğurmaktadır. Biz bu çalışmada koroner arter hastalığının tanı evreleme ve tedavisinde kullanılan Syntax Skor II (SS II) ile geleneksel risk skorlarından EUROSCORE ve STS nin hastane içi mortalite tahmininde ki öngördürücülüğünü karşılaştırdık.

Metod: Çalışmaya aort darlığı nedeni ile hastanemizde 2011-2018 yılları arasında TAVİ işlemi uygulanan 70 hasta dahil edildi. Hastalar hastane içi mortalite gelişimine göre iki gruba ayrılarak risk skorlarının mortaliteyle ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Hastaların %58,6 ı erkekti ve ortalama yaş $77,4 \pm 10,1$ idi. Hastalar hastane içinde ölen ve salıh ile taburcu edilen iki gruba ayrıldı. Tek değişkenli analizde, STS skoru EUROSCORE ve SS II, sol ventriküler sistolik çap ve mean aortik gradient ölüm grubunda yüksek olarak tespit edildi . postoperatif komplikasyon görülme sıklıkları 2 grupta da benzer oranda izlendi (stroke için p: 0.22, ary için p:0.50, pace implantasyonu için p: 0.49).

Regresyon analizinde hastane içi mortalite gelişiminde EUROSCORE TAVİ hastalarında bağımsız öngördürücü olarak tespit edildi (p:0.036). Diğer iki skor da istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

Sonuc: TAVİ uygulanacak hastalarda perioperatif ve hastane içi mortalite tahmininde yaygın kullanılan risk skorlamaları içinden EUROSCORE anlamlı şekilde daha iyi tahmin gücüne sahiptir. Ancak TAVİ ye özgü , daha iyi tahminlerde bulunabilecek yeni risk skorlamalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler : TAVİ, STS, EUROSCORE, SYNTAX II, periopertaif mortalite

ABSTRACT

COMPARISON OF SYNTAX II SCORE, EUROSCORE AND STS SCORES FOR PERIOPERATIVE AND IN-HOSPITAL MORTALITY PREDICTION IN PATIENTS WHO UNDERWENT TAVI (TRANSORTIC VALVE IMPLANTATION) PROCEDURE FOR SEVERE AORTIC STENOSIS.

INTRODUCTION: Aortic stenosis (As) is a common valvular disease and transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is increasingly used to treat patients at high risk for conventional surgery. As the procedure becomes widespread and the number of cases increases, it necessitates a predictive scoring against complications that may develop during and after the procedure. In this study, we compared Syntax Score II (SS II) which are used in the diagnosis, staging and treatment of coronary artery disease with conventional risk scores ; EUROSCORE and STS, in terms of predicting in-hospital mortality.

METHODS: Seventy patients who underwent TAVI between 2011 and 2018 in our hospital for aortic stenosis were included in the study. Patients were divided into two groups according to in - hospital mortality development and the relationship between risk scores and mortality was investigated.

FINDINGS: 58.6% of the patients were male and the mean age was 77.4 ± 10.1 years. The patients were divided into two groups who died in the hospital and were discharged safely. In univariate analysis, STS score, EUROSCORE and SS II, left ventricular systolic diameter and mean aortic gradient was high in the group at which patients were death. The incidence of postoperative complications was similar in both groups (p: 0.22 for stroke, p: 0.50 for aki, p: 0.49 for pacemaker implantation).

In the regression analysis, EUROSCORE was found to be an independent predictor of in-hospital mortality in TAVI patients (p:0.05). The other two scores were not statistically significant.

CONCLUSION: EUROSCORE has significantly better predictive power among the risk scores commonly used in predicting perioperative and in-hospital mortality in patients undergoing TAVI. However, we believe that there is a need for new risk scoring systems which can make better predictions specific to TAVI.

KEY WORDS:TAVI, STS, EUROSCORE, SYNTAX II, perioperative mortalite

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aort darlığı (AD) uzun bir latent dönemi olan ve semptomlar görülmeye başladıktan sonra hızlı ilerleyen bir hastalıktır (1). Tedavisiz hastalarda yüksek oranda ölümle sonuçlanmaktadır (semptomlar ortaya çıktıktan 2 yıl sonra yaklaşık %50) (2). Düşük riskli, ciddi komorbiditesi olmayan (KOA, diabetes mellitus, geçirilmiş serebrovasküler olay, pulmoner hipertansiyon, periferik arter hastalığı vb.) hastalarda yapılan cerrahi aortik kapak replasmanı semptomları azaltır ve sağkalımda iyileşme sağlar (3). Ancak ciddi aort darlığı olan hastaların ortalama %30'u çoklu nedenlerden dolayı cerrahi tedaviye uygun değildir (4,5). Yüksek risk altındaki bu hastalar için cerrahiye göre daha az invazif bir tedavi olan transkateter aortik kapak implantasyonu (TAVİ) faydalı bir alternatif tedavi yöntemidir (5).

Ciddi aort darlığının 65 yaş üstü popülasyonda görülme sıklığı %2-4 civarındadır (6,7). Transkateter aort kapak çalışmaları 1990'lı yılların başında hayvansal modeller üzerinde başlamış ve insan üzerindeki ilk uygulama 2002'de Cribier ve ark. tarafından başarıyla gerçekleştirilmiştir (8,9). Transkateter aortik kapak implantasyonu (TAVİ) daha az invazif, daha az riskli ve işlem sonrası rahatlığı bakımından önemli bir alternatif olarak uygulanmaktadır. Ülkemizde TAVİ uygulamaları 2009 yılında başlamıştır, başarılı olarak uygulanmaya ve geliştirilmeye çalışılmaktadır (4). Bu tedavi yöntemi sayesinde inoperabl kabul edilen yüksek cerrahi riske sahip hastalar tedavi edilmeye başlanmıştır ve günümüzde olumlu sonuçlar alınmaya devam etmektedir.

Koroner arter hastalığı (KAH) ve aort kapak darlığı (AD) sıklıkla birlikte görülür . Ortak klinik durum, en azından kısmen benzer patogenezi ile ilgilidir. Yaşa bağlı dejeneratif değişikliklerin ötesinde, her iki hastalık varlığı da okside düşük yoğunluklu lipoproteinlerin subendotelyal birikimine sahip aktif lezyonlar ve hastalığın ilerlemesinden sorumlu olan lenfosit ve makrofajlarla inflamasyon ile karakterizedir. KAH ve AD yaş, erkek cinsiyeti, arteriyel hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı gibi çeşitli risk faktörlerini paylaşır (11). Sonuç olarak, ciddi AD' li cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) veya transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) yapılanların %50'sinde eşzamanlı KAH vardır (12-19). KAH'nın varlığı periprocedürel komplikasyon riskini artırır ve SAVR sonrası uzun vadeli klinik sonuçları bozar (12-14). KAH ve şiddeti, TAVİ uygulanan ağır AD' li yaşlı hastalar arasında prognostik etkileri olup olmadığı hala tartışma konusudur (15-20).

Kardiyak cerrahide mortalite performansın en önemli göstergesi olarak kabul edilir ve aynı zamanda risk skorunu değerlendirmede en sık kullanılan parametredir. Mortaliteyi ölçerken değerlendirmenin öznelliğe çok az yer bırakması en önemli avantajıdır. Bundan dolayı risk stratifikasyon modeli bu alanda çalışan kişiler tarafından ortaya konularak

günümüze kadar Parsonnet, French ,Pons m, Ontario Province Risk (OPR), Cleveland Clinic, The Society of Thoracic Surgeons National Database (STS) ve EuroSCORE gibi öngörülen mortaliteyi belirlemek için skarlama modaliteleri oluşturulmuştur. Parsonnet scere (1989), EuroSCORE (1999) ve Pons score (1996) öngörülen mortalite için geliştirilirken Cleveland Clinic score (1992), Ontario Province Risk score (1995) ve French score (1995) hem mortalite hem de morbidite için geliştirilmiş skarlama sistemleridir. Ancak en sık kullanılan skarlama sistemleri EUROSCORE ve STS skorudur (159).

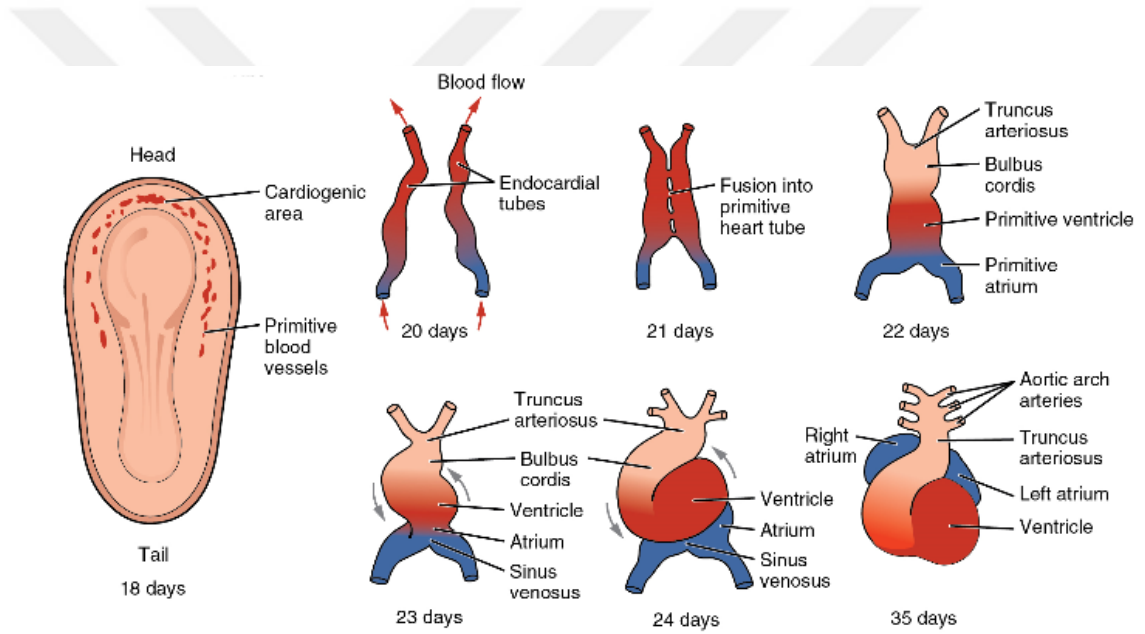
Bu tezin amacı TAVI yapılan hastalarda preoperatif risk değerlendirilmesinde hala kullanılmakta olan ancak oluşumu sırasında cerrahi yapılan (CABG ve kapak operasyonu) hasta popülasyonunun alındığı EUROSCORE ve STS skoru ile KAH olan hastalarda 4 yıllık mortalite tahmininde kullanılmaya başlanan SYNTAX II skorunun perioperatif mortalite tahmininde karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Aort kapak

2.1.1. Aort Kapağın Embriyolojisi

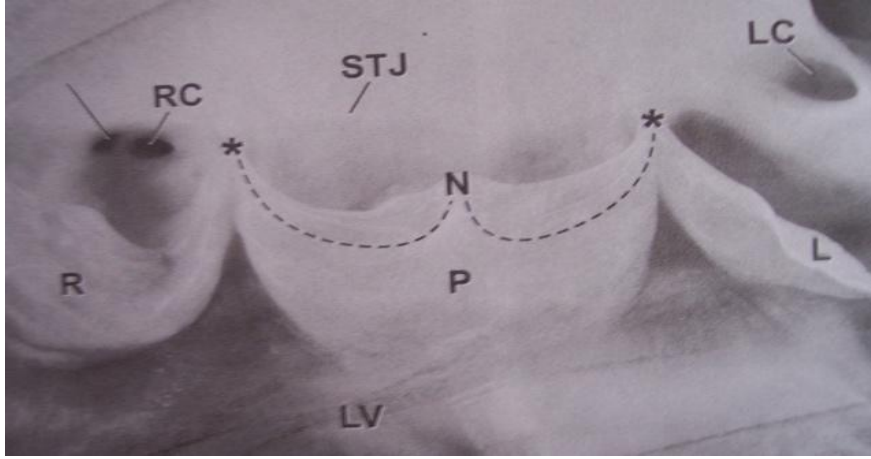
Embriyolojik gelişimin 3-4. haftasında kalp tüpünde; truncus arteriosus, bulbus cordis, ventrikül, atrium ve sinus venozus adı verilen bölmeler oluşur (Şekil 1). Embriyolojik gelişim sırasında aort, aort kökü ve SVÇY primitif bulbar yapılardan (bulbus cordis) kaynaklanır. Aortopulmoner septum, bulbus cordis ve trunkus arteriosusu ayırarak aort ve pulmoner damarları oluşturur (21, 22). Subendokardiyal dokuda beliren üç çıkıntıdan aort kapağı meydana gelir. Bu çıkıntıların kavitasyonu ile yaprakçıklar ve sinüs valsava oluşur. Kapak etrafında yaprakçıkların yapıştığı fibroz halka vardır (23).



Şekil 1: Embriyolojik gelişimin 3-4. haftasında kalp tüpünden oluşan yapılar (truncus arteriosus, bulbus cordis, ventrikül, atrium ve sinus venozus) (24)

2.1.2. Aort Kapağın Anatomisi

Aort kapağı SVÇY'de pulmoner kapağın sağında ve posterioinferiorunda yerleşim gösterip, yarım ay şeklinde üç fibröz kapakçıktan oluşur. Bu kapakçıklar sol koroner kapakçık, sağ koroner kapakçık ve posterior (nonkoroner) kapakçık olarak adlandırılır (23) (Şekil 2).



Şekil 2: Açılmış bir aort kapağında sağ, sol ve arka kapakçıklar görülmektedir. Kapanma kenarı kesik çizgilerle gösterilmiştir. Her kapakçığın serbest kenarı ile kapanma kenarı arasında iki adet lunar bölge bulunur. Lunar bölgeler kapak kapanması sırasında kapakçıkların birbirleriyle temas ettiği bölgelerdir. Komissürler (*), sinotubular junction (STJ) ile aynı seviyede bulunurlar. Conus, koroner ostium konusu; LC: sol koroner ostium, LV: sol ventrikül, N: Arantius'un nodülü, RC: sağ koroner ostium

Assendan aortanın sinus ve tubuler yapılarını birbirinden ayıran çıkıntıya sinotubuler bileşke (STB) denir (Şekil 2). STB, sinüslerin sonu ve aortanın başlangıcını ayıran bir kavşak olup, kommissürlerle aynı seviyededir (25). Koroner arterler daima STB altından orijin alır (26). Normal bir kapağın anulus çapı, asendan aortanın STB'deki çapına denktir. Biküspid kapağı veya diğer konjenital aort kapak hastalığı olan erişkinlerde genellikle anulusun çapı artmıştır. Tam tersine santral aort kaçığı olan ancak kapakçıkları normal olan hastalarda sinotubular bileşkede genişleme görülmektedir (28). Bunlar aort kapak replasmanı olacak hastalar hakkında bilinmesi gereken önemli anatomik ayrıntılardır (27).

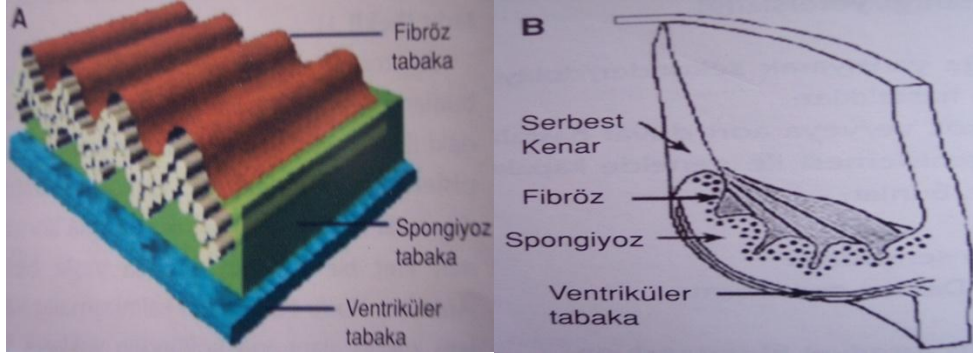
Kapakçıkların kapanma yerlerinde birbirine temas ettikleri yere lunula adı verilir. Yaş ilerledikçe lunulaların özellikle komissür yakınlarındaki bölgelerinde oluşan deliklerin (lunular fenestrasyon) sayısı ve büyüklüğü artar (25). Delikler kapanma kenarının distalinde yerleşim gösterdiği için, nadir olarak kaçığa sebep olurlar (29) (Şekil 3).



Şekil 3: Aort kapakçıklarındaki delikler (oklar), komissürlerin yakınında bulunan lunar bölgede görülmekte.

Kapağın sağ ve sol yaprakçıklarının büyük bir kısmı, ventrikül miyokardı ve interventriküler septum ile musküler bir devamlılık gösterir. Nonkoroner yaprakçığın tamamı ile diğer yaprakçıkların nonkoroner yaprakçığa komşu olan kısımları, membranöz septum ve mitral anterior yaprakçık ile fibröz bir devamlılık gösterirler (subaortik perde). Sağ trigon, sağ ve nonkoroner yaprakçıklar arasında kalan üçgenimsi alandır ve interventriküler membranöz septum ile devam eder. Cerrahi girişim sırasında sağ trigona atriyoventriküler ileti yollarına çok yakın olması sebebiyle dikkat etmek gerekir. Sol trigon, sol ve nonkoroner yaprakçıklar arasında kalan alandır ve fibröz bir dokuyla mitral anterior yaprakçığa bağlanır. Sağ ve sol yaprakçıklar arasında kalan alan, aortik sinüsleri (valsalva sinüsleri) subpulmoner infundibulumdan ayırır ve sağ ventrikül çıkış yoluyla komşuluk eder. Aortik sinüsler, aort kökünün yaprakçıklar ve aort duvarı arasında genişlemiş cepleridir ve koroner arterlerin çıkışına göre sağ, sol ve nonkoroner sinüs olarak isim alırlar. Aortik sinüslerin duvarları, aort duvarından belirgin olarak daha ince yapıdadır. Aort kapağı açıldığında valsalva sinüslerindeki türbülant akım yaprakçıkların aort duvarı ile temas etmesini engeller. Sinüslerin fonksiyonları şunlardır; kapağın kapanmasını kolaylaştırır, regürjitasyon oranını azaltır, tromboz oluşumunu önler ve yaprakçıklardaki stresin yayılmasını sağlarlar. Bu yayılım, yaprakçıkların gerilme ve yırtılma olasılığını azaltmaktadır (26).

Aort kapağı dört katmanlı yapıya sahiptir (Şekil 4). Aortik ve ventriküler yüzeyi endotelle örtülü olup kapakçıkların aort yüzeyinde kollajen liflerden ve fibroblastlardan oluşan fibröz bir tabaka vardır. Fibröz tabaka kapağın sertliğini sağlar. Kapağın tabanında bulunan spongiyöz tabaka, sıkıştırıcı kuvvetlere karşı gevşek bağ dokusu ihtiva eden mukopolisakkarit, mezenkimal hücreler ve fibroblastlardan oluşur. Kapakçıklara esneklik ve plastisite sağlar. Son olarak kapağın ventrikül yüzeyini, elastik liflerden oluşan ventrikularis tabaka oluşturur. Kapakçıkların sistolde geri çekilmesini, diastolde ise uzamasını sağlar (30,31).



Şekil 4: A: Kollajen fibrillerin ve tabakaların yapısı B: Aort kapak katmanlarının yan görünüşü.

2.2. Aort Darlığı

2.2.1. Epidemiyoloji

Aort darlığı, Avrupa ve Kuzey Amerika’da en sık görülen kalp kapak hastalığıdır. Erişkinlerde ileri yaşlarda (65 yaş üstü %2- 7’sinde) daha çok kalsifik AD görülür, ikinci sırada ve daha genç yaş grubunda ise baskın olan sebep doğumsal AD (konjenital biküspit aorta) olup, daha nadir olarak romatizmal AD görülmektedir. TAVİ işleminin kullanıma girmesi ile cerrahi olarak girişim riski yüksek olan hastaların tedavisi kökten değişmiştir. (32,33).

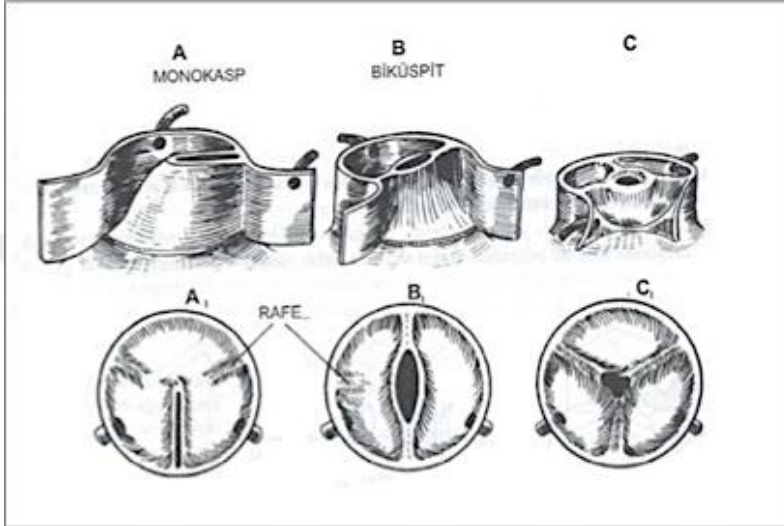
2.2.2. Aort darlığının etyopatogenezi

Sağlıklı bireylerde normal aort kapağı alanı (AKA) $3-4 \text{ cm}^2$ dir. Aort kapağı alanına göre yapılan sınıflamada; AKA: $1.5-2 \text{ cm}^2$ ise hafif AD, $1-1.5 \text{ cm}^2$ ise orta AD ve $<1 \text{ cm}^2$ ise ciddi AD olarak sınıflandırılır (34). İnsanlarda ölçülebilir bir gradient saptanabilmesi için AKA’nın normalin yaklaşık yüzde 50’si kadar azalması gerekir (35). Önceleri aort darlığının dejeneratif bir süreç sonucu ortaya çıktığı düşünülmekteydi ancak artık ateroskleroza benzer şekilde lipid birikiminin, inflamasyonun ve kapakçıklarda kalsifikasyonun rol aldığı dinamik bir hastalık olduğu belirtilmektedir (33).

Aort darlığı uzun süre semptom vermeden sinsi bir şekilde ilerleyebilir. Zamanla sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonunun artışı sol ventrikül konsantrik basınç hipertrofisine sebep olur (10,153). Sol ventrikül hipertrofisi duvar gerilimini normalize etmek için oluşturulan kompensatuvar bir mekanizmadır (36). Hastaların çoğunluğunda sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve ventrikül çapları normaldir. Uzun dönemde sol ventrikül basınç aşırı yükü kompensatuvar mekanizmalar ile dengelenemediğinde ventrikül dilatasyonu ve sistolik fonksiyonda ilerleyici azalma oluşur (153).

Aort darlığında art yükte artış, obstrüksiyondan dolayı sistemik ve koroner kan akımında bozulma, progresif hipertrofi şeklinde bir patofizyolojik süreç işler. Bu süreçte

en sık görülen malformasyonlardır. Konjenital biküspit kapaklar doğumda kommisüral birleşme sonucu dar olabilirler, ancak çocukluk sırasında aort orifisinin ağır darlaşmasından sıklıkla sorumlu değildir (40-42). Biküspit kapağı olan bir alt grup hastada genç erişkinlik döneminde kapak cerrahisi gereken ciddi aort yetersizliği gelişebilir. Ancak çoğu hasta eklenen kalsifik değişikliklerin kapak obstrüksiyonu ile sonuçlandığı hayatın ilerleyen evrelerine dek normal kapak fonksiyonuna sahiptir (43).



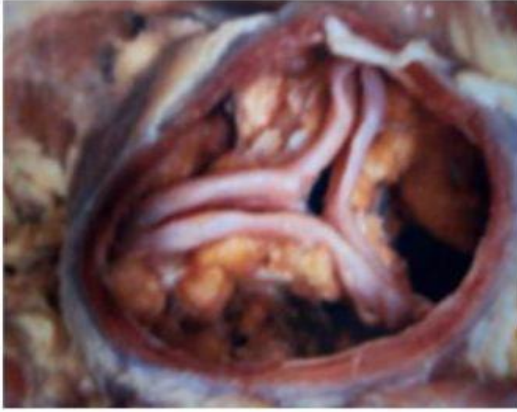
Şekil 6: Aort kapak darlığının anatomik tipleri. Üst sırada yandan görünüm ve alt sırada anatomi cerrahisi sırasındaki görünüm. A. Monokasp aort kapağı. B. Biküspit aort kapağı. C. Triküspit aort kapağının darlığı (44)

2.2.2.2. Romatizmal Aort Stenozu

Romatizmal aort darlığı komissürlerin ve küspislerin yapışması, füzyonu ile kapak halkasının vaskülarizasyonu sonucunda küspislerin serbest kenarlarının çekilmesi ve kalınlaşmasına yol açar. Kalsifik nodüller kapağın her iki yüzünde de gelişir ve orifis küçük oval ya da üçgensel bir hale dönüşür. Sonuç olarak romatizmal kapak sıklıkla stenotik olduğu kadar regürjitandır. Gelişmiş ülkelerde romatizmal ateşin azalması ile romatizmal AD sıklığı azalmaktadır; ancak dünya çapında halen önemli bir sorun oluşturmaktadır (43).

2.2.2.3. Kalsifik (Dejeneratif) Aort Kapak Hastalığı (KAKH) Patogenezi

Kalsifik aort kapak hastalığı ; aort kapağı sklerozundan, yaprakçık hareketlerinin belirgin olarak kısıtlandığı AD'ye kadar uzanan yaşla ilişkili dejeneratif bir süreçtir (Şekil 7) (45). Aort kapağı sklerozu, aort kapağı yaprakçıklarının sol ventrikül çıkış yolu darlığı yaratmadan ve komissürleri tutmadan değişen derecelerde bölgesel kalsifikasyonu ve kalınlaşmasıdır. Normal üç yaprakçıklı kapakta olabileceği gibi biküspid kapak varlığında daha hızlı olmaktadır (45,46).



A

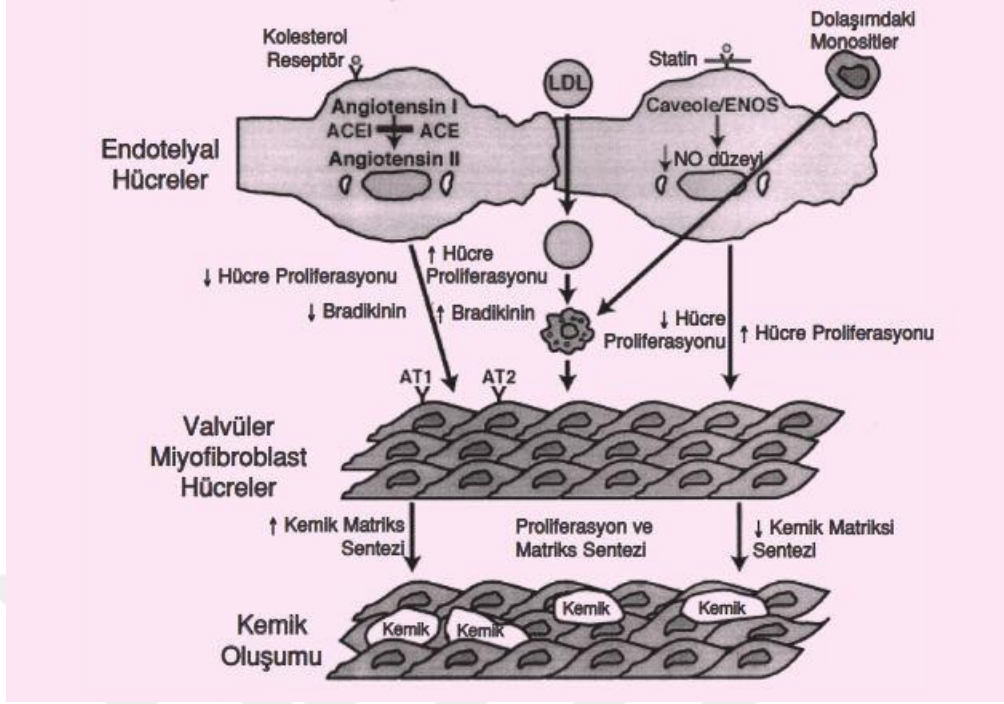


B

Şekil 7: Kalsifik aort kapağın makroskopik görünümü. A: Kalsifikasyonlar kapakları kalınlaştırmış ve açılmaz hale getirmiştir. B: İleri derecede kalsifik aort kapağı.

Daha önce yapılan çalışmalarda kalsifik aort kapak hastalığının, kapak üzerinde kalsiyumun pasif olarak toplanmasına bağlı olduğu düşünülse de, son veriler dejeneratif/kalsifik aort darlığının kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili, aktif inflamatuvar bir süreç olduğu yönündedir (47). Aort kapak darlığı diğer kapak hastalıklarına göre mortalitesi en yüksek olanıdır. Yaşa bağlı aort sklerozu, darlık oluşturmaya bile kardiyovasküler ölüm ve miyokard infarktüsü riskinde artış ile ilişkilidir ve aort darlığına ilerleme riski vardır (48). Aort kapak sklerozu; kalsifik aort kapak hastalığının başlangıç evresi olup, kapakta ekojenite artışı ve kalsifikasyon ile seyreden kapak kalınlaşması belirgin kısıtlanmaya sebep olmaz. Oskültasyonda sistolik üfürüm duyulabilmekle birlikte, aortik sklerozun spesifik bulgusu yoktur. Aort sklerozunda aort darlığı gelişmeden bile 5 yıl içinde tüm kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm ve miyokard infarktüsü riski %50 artmaktadır, ciddi aort darlığında ise 2 yıllık mortalite %58.2 bulunmuştur (49-51).

Kalsifik aort kapağı hastalığının normal bir kapakta yıllar süren kullan ve eskit (wear and tear) sürecinden kaynaklandığı düşünülse de yapılan çalışmalar KAKH'nin lipid birikimi, kronik inflamasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), kalsifikasyon, osteogenez, kondrogenez, reaktif oksijen radikalleri ve hücrel sinyal yolları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Şekil 8). Günümüzde KAKH patogenezinin hücrel ve moleküler süreçlerinin aydınlatılmasına dair yoğun araştırmalar devam etmektedir.(52,53)



Şekil 8: Aort kapak dejenerasyonu ve kalsifikasyonu

Otto ve arkadaşları aort kapak dejenerasyonuna neden olan sürecin, kapakta diffüz kalınlaşmaya, aktif inflamasyona, lipid birikimine ve kalsifikasyona bağlı olduğunu düşünmüştür (54). Vücutta meydana gelen aterosklerotik sürecin bir parçası olarak değerlendirmiştir. Erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içimi, LDL yüksekliği, Lipoprotein a (Lp(a)), serbest oksijen radikallerinde artış gibi aterosklerotik risk faktörlerinin KAKH için de önemli risk faktörleri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Diyabet, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom da aort kalsifikasyonu gelişiminde etkin rol oynamaktadır (55).

Dejeneratif aort kapak hastalığı ve aterosklerotik hastalıklar benzer özelliklere sahiptir. Her ikisinde de bazal membran hasarı, ilk olarak aktif süreci başlatır. Kalsifik aort kapak hastalığının erken evrelerinde hasar görmüş endotelin olduğu bölgeden plazma lipoproteinleri subendotelial alana geçer (53). Daha sonra reaktif oksijen radikallerinin etkisiyle LDL, okside LDL'ye dönüşür. Olsson ve ark. KAKH'li olguların operasyon ile çıkarılan aort kapağı yaprakçıklarında fazla miktarda okside LDL varlığını göstermiştir (62). Okside LDL artışı ile bu bölgeye makrofajlar yoğun bir şekilde göç eder ve burada köpük hücrelerine dönüşür. Okside LDL aynı zamanda fibroblastları uyatarak, kalsifikasyonun meydana gelmesi için maddelerin de salgılanmasına neden olur, vasküler kalsifikasyonda rol alır ve hücre dışı matriks (HDM) sentezini artırır.(53,58)

2.2.3. Semptom ve Bulgular

Aort darlığında genellikle uzun semptomsuz bir latent dönem vardır. Ana semptomları dispne, anjina, senkop ve kalp yetmezliği semptomlarıdır (59). Pek çok hastanın başvuru

nedeni ise egzersiz kapasitesinde düşüş şeklindedir. Günümüzde çok sayıda aort darlığı hastası fizik muayenede duyulan sistolik üfürüm ya da başka nedenlerle yapılan ekokardiyografi sonucu semptomlar gelişmeden tespit edilebilmektedir. Biküspit aort kapak stenozunda semptomlar tipik olarak 50-70 yaş arasında görülürken triküspit aort kapak stenozunda ise semptomların 70 yaşından sonra ortaya çıkması beklenmektedir(60). Semptomların ortaya çıkması takipteki hastalar için önemli bir dönüm noktasıdır. Hastalar semptomatik olduktan sonra, kapak cerrahisi uygulanamaz ise prognoz kötüdür (61). Semptomlar başladıktan sonra 2 yıllık mortalite %50 olarak bildirilmiştir (62).

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 (68,69). Dispne ise çıkış yolu obstruksiyonunu kompanse edemeyen Sol ventrikül yetmezliği nedeni ile gelişen ve daha geç ortaya çıkan semptomdur.

Aort darlığında fizik bulgular darlığın şiddetine, kapak kalsifikasyonuna, Sol ventrikül fonksiyonlarına göre değişiklik gösterebilir. Oskültasyonda S1 normal veya hafiflemiş olarak duyulur. Sıklıkla S4 eşlik eder (65). S3, Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu halinde duyulur. Aort darlığında duyulan üfürüm sistolik ejeksiyon üfürümü olarak tanımlanır. En iyi kalbin bazalinde, sternumun sağında, 2. interkostal aralıkta duyulur. Karotis arter trasesi ve kalbin apeksine yayılabilir. Üfürümün A2'den önce kesilmesi mitral yetersizliğin pansistolik üfürümünden ayrılmasına yardımcı olur. Üfürümün süresi darlığın şiddeti ile orantılıdır. Hafif ve orta şiddetteki darlıkta üfürüm pikini erken veya orta sistolde yaparken, ciddi darlıkta üfürüm süresi uzar ve üfürüm pik nokası sistolun sonuna doğru kayar. Nabız muayenesinde karakteristik olarak nabız dalgası zirve basıncına geç ulaşır ve doruk nokası azalır (pulsus parvus et tardus). Karotis arterlerde sistolik tril hissedilebilir (66).

2.2.4. Tanı

Semptomların varlığını araştırmak ve hasta yönetimini iyi yapmak için dikkatli bir sorgulama gerekir. Hastaları sorgularken farketmeden aktivitelerini azaltmış olabilecekleri ve semptom varlığını reddedebilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır (67). EKG ve tele spesifik bulgular vermeyebilir. EKG de normal sinüs ritmi ile LVH bulguları sık görülür. Göğüs radyografisinde assendan aort dilatasyonu, aortik kalsifikasyon, sol ventrikül hakimiyeti izlenebilir. Temel tanı aracı ise ekokardiyografi olup aort darlığının varlığı doğrulanır. Kapak kalsifikasyonu ve derecesi, sol ventrikül işlevleri ve duvar kalınlığı, diğer

kapak patolojileri değerlendirilir. (67). Doppler ekokardiyografi aort darlığının şiddetini belirlemek için tercih edilen yöntemdir (68).

2.2.5. Ekokardiyografi

Aort darlığının tanısında ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemleri iki boyutlu ve doppler ekokardiyografidir. 2 boyutlu ekokardiyografi ile darlığın nedeni (biküspit, romatizmal veya senil dejeneratif) ve obstrüksiyonun yeri (supravalvüler, valvüler ve subvalvüler) değerlendirilebilir (69). Ayrıca ekokardiyografi asendan aort dilatasyonu ve aort koarktasyonu açısından kullanılmalıdır. Aort darlığını saptamak için 2D ekokardiyografi yeterliken darlığın ciddiyetini tek başına belirlemekte yetersiz kalmaktadır.

Aort darlığının ciddiyetini değerlendirmede kullanılan doppler ekokardiyografi ideal yöntemdir (78). Modifiye Bernoulli denklemi ($\Delta P=4V^2$, ΔP kapaktaki kan akım hızıdır) kullanılarak ,kapaktaki continuous wave doppler (CW) hızından maksimal anlık ve ortalama kapak gradyenti elde edilir. Lakin kapak gradyentinin doğru ölçülmesi ayrıntılı bir işlemdir. Ortalama gradyentin 40 mmHg'den büyük olduğu ciddi anemi veya ilişkili subvalvüler darlık yokluğunda her durumda ciddi aort darlığı tanısı konulur (69). Ciddi aort darlığı bulguları ile gelen ve doppler ekokardiyografide ortalama aortik gradyenti 40 mmhg üzerinde olan hastalarda darlığın ciddiyetini değerlendirmek için ek bir hemodinamik bulguya ihtiyaç olmaz.

Tablo 1: Şiddetli AD ekokardiyografi kriterleri (ESC 2017 kapak hastalıkları klavuzu)

Aort Darlığı	
Kapak alanı (cm²)	<1,0
Endekslenmiş kapak alanı (cm²/m²)	<0,6
Ortalama basınç farkı (mmHg)	>40 ^a
Doruk jet hızı (m/sn)	>4 ^a

a: Kalp debisi / transvalvüler akımı normal olan hastalar

Aort kapak gradyentleri darlığın ciddiyetine bağlı olduğu gibi akıma da bağlıdır. Düşük debili hastalarda kapaktaki darlık ciddi olmasına rağmen ortalama gradyentler 40 mmhg dan düşük ölçülebilir. Böyle bir problem ile karşılaşıldığında AVA hesaplamak gerekir. Gorlin formülü kullanılarak kardiyak debiden bağımsız olarak kardiyak kataterizasyon laboratuvarlarında AVA hesaplanabilir.

$$AVA = \frac{1,000 \times CO}{44 \times SEP \times HR \times \sqrt{\Delta P}}$$

CO= Kardiyak debi, HR=kalp hızı, ΔP=Kapağın iki yönündeki basınç farkı, SEP=sistolik ejeksiyon zamanı

Süreklilik denklemi ile aort kapak alanı hakkında güvenli tahminlerde bulunulabilir.

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

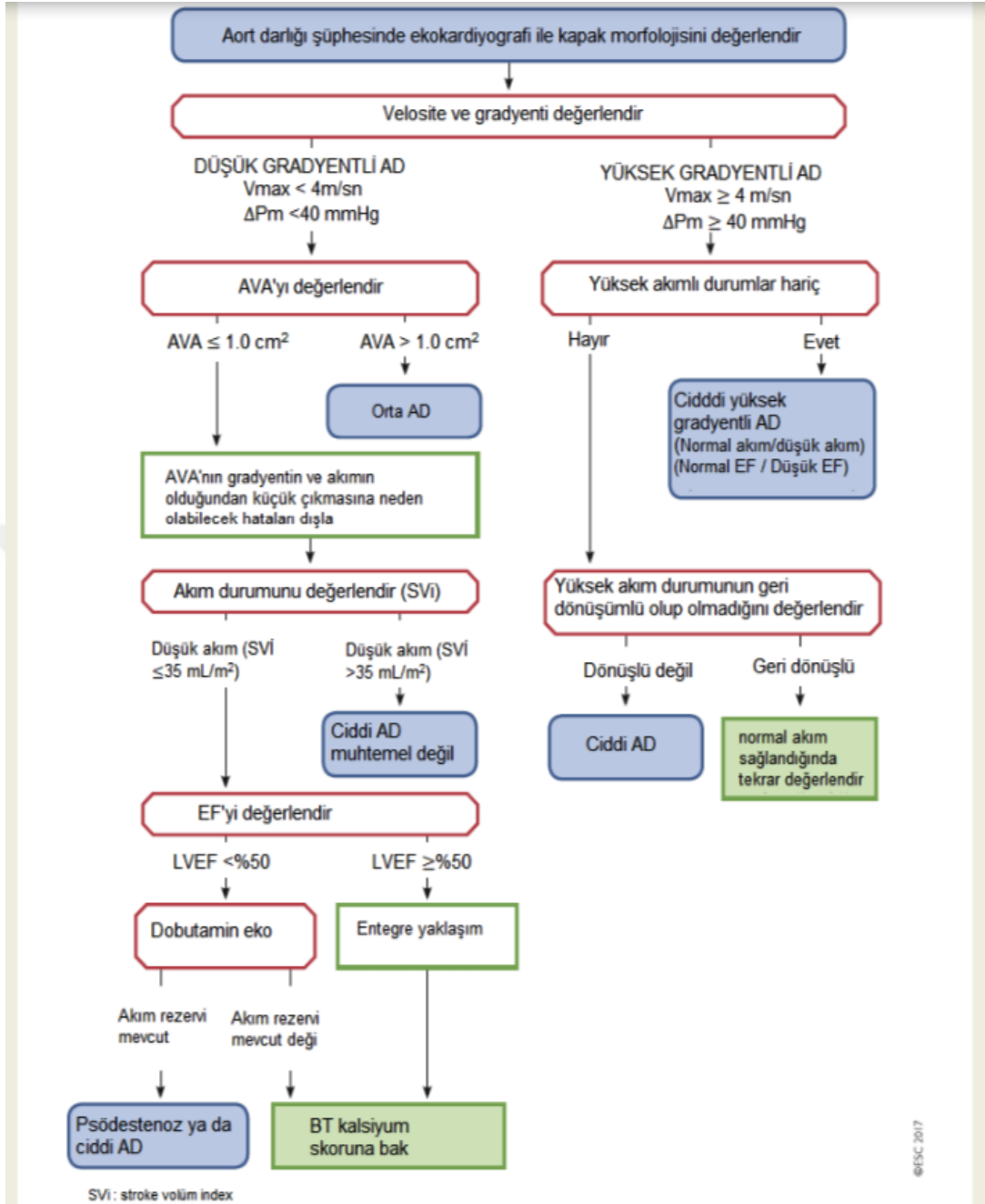
AV= Aort kapağı akım hızı, LVOT= sol ventriküler çıkış yolu, VTI= hız-zaman integrali

Ciddi aort darlığı ile uyumlu bulgulara sahip hastalarda aort darlığının ekokardiyografik ve AVA'ya göre sınıflandırması aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: AD ciddiyeti için kriterler (Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook, 2015)

Ciddiyet	Ortalama gradyent, mmHG	AVA, cm²
Hafif	<25	>1,5
Orta	25-40	1,0-1,5
Ciddi	>40-≤80	≥0,7-<1,0
Kritik	>80	<0,7

Aort darlığı tanısını koyarken basamaklı bir yaklaşım uygulanmalıdır. Bu konudaki önerileri özetleyen şekil diğer sayfada verilmiştir.



Şekil 9: Ciddi AD tanı algoritması (ESC 2017 kapak hastalıkları klavuzu)

Tablo 3: TAVİ de ekokardiyografinin kullanım aşamaları (70)

TAVİ öncesi değerlendirme	• Aort kapak yapısı (biküspit/triküspit, kalsifikasyon derecesi, yerleşimi) • Aort kapaktaki darlık derecesi (AKA, basınç farkı ölçümü) • Aort halkası çapı (Kapak boyutunun seçimi) • Aort yetersizliğinin derecesi • SVEF, çapları ve hacimleri • Eşlik eden diğer kapak patolojileri • Hipertrofi derecesi
TAVİ sırasında değerlendirme	• Ameliyat odasında, işlemin hemen öncesinde aort halkası çapının tekrar değerlendirilmesi ve uygun kapağın seçimi • Apikal girişimler için SV apeksinin yerinin belirlenmesi • Balon valvüloplastiden hemen sonra aort kapaktaki darlık ve yetersizliğin derecesinin belirlenmesi (Ciddi AY'de vazopresör ve sıvı desteğinin planlanmasında SV boyutlarının takibi önemlidir) • Kapağın implantasyonundan hemen önce kapağın halkadaki konumunun belirlenmesi • Kapağın implantasyonundan hemen sonra aort yetersizliğinin belirlenmesi (valvüler/ paravalvüler) • Kapağın implantasyonundan hemen sonra kapağın konumunun ve hareketinin değerlendirilmesi • Komplikasyonların değerlendirilmesi (perikart tamponadı, aort diseksiyonu, yeni gelişen mitral yetersizliği)
TAVİ sonrası değerlendirme	• İşlem sonrası biyoprotez kapak ve SV fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve takibi

TAVİ: Transkateter aort kapak implantasyonu; AKA: Aort kapak alanı; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SV: Sol ventrikül; AY: Aort yetersizliği.

2.2.6. Kardiyak Kateterizasyon

Doppler ekokardiyografi sonuçları ile klinik bulgular uyumlu olmadığında ek hemodinamik değerlendirme amacıyla kardiyak kateterizasyon tavsiye edilir. Kateterizasyon işleminde sol ventrikül ve aortadan iki basınç aynı sırada ölçülmeli ve bu iki basınçtan ortalama gradiyent hesaplanmalıdır. Sinüs ritmi olan hastalarda sol ventrikülden aortaya pull back (geriye çekim) yöntemi kullanılabilir; ancak bu yöntem aritmisi olan ve düşük debili hastalarda tam olarak doğru bir sonuç vermez. Kardiyak kateterizasyon sırasında AVA'nın hesaplanması için öncelikli olarak Fick yöntemi kullanılarak kardiyak debi değerlendirilmelidir (71). Termodilüsyon veya boya grafikleri gibi yöntemler olmakla beraber bu yöntemlerin çeşitli hasta popülasyonlarında farklı kısıtlılıkları vardır. Hastada eş zamanlı AY ve MY olması kapak alanı hesaplamasında hatalara neden olabilir.

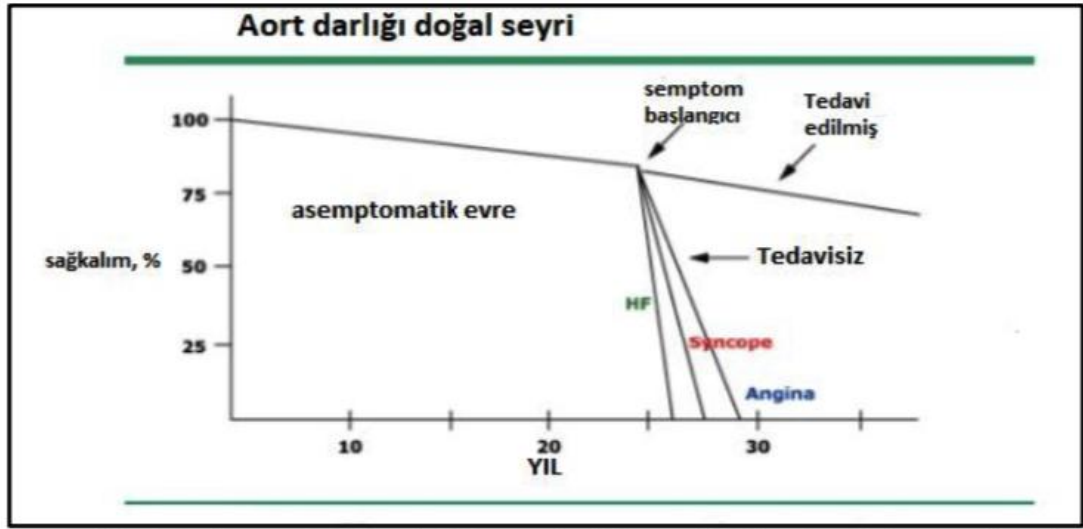
2.2.7. Stres Testi

Aort darlığı yönetiminde semptom varlığı oldukça önem arz etmektedir ancak komorbid durumları olan hastalarda semptom ile hastalık ilişkisini bağdaştırmak kimi zaman zor olabilir (72). Semptomları belirsiz olan hastalarda stres testi fayda sağlayabilecekken semptomatik hastalarda oluşabilecek komplikasyonlar nedeni ile kontrendike kabul edilir (72,73). Semptom tariflemeyen veya fonksiyonel kapasitesinin azaldığının farkında olmayan hastalarda yapılan stres testi ile hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve kısıtlılıkları belirlenebilir. Test sırasında anlamlı kan basıncı değişikliği veya semptom varlığı aort darlığı

açısından pozitif indikatör iken bunlar dışında yalnız izole ekg değişiklikleri indikatör olarak alınmamalıdır (74). Egzersiz ekoda sol ventrikül disfonksiyonunun gelişmesi, sol atriyal veya sağ ventrikül basınç artışının gelişmesi de diğer belirteçlerdir (75).

2.2.8. Hastalık Seyri ve Tedavi

Aort darlığı seyri iyi bilinen bir hastalıktır. Bir hastada ciddi aort darlığına bağlı semptomlar gelişirse 2-3 yıllık mortalite %50 dir. Yani aort darlığı semptomlar geliştikten sonra hızlı ve progresif olarak kötü seyreder. Kapak replasmanının perioperatif mortalite oranı düşük olup sağkalımı anlamlı derecede arttırır. Ciddi semptomatik AD olan tüm hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarına bakılmaksızın aort kapak replasmanı endikedir.



Şekil 10: AD doğal seyri (Mayo Clinic Cardiology: Concise Tektbook, 2015).

HF: heart failure (kalp yetmezliği)

Tablo 4: Aort darlığında aort kapak replasmanı için öneriler (mayo clinic cardiology: concise textbook, 2015)

Endikasyon	Sınıf
Ciddi AD ile birlikte semptomatik olan hastalar	I
Koroner arter bypass cerrahisine gidecek ciddi AD'si olan hastalar	I
Aort veya diğer kalp kapağı operasyonu yapılacak ciddi AD'si olan hastalar	I
Koroner arter hastalığı veya aort veya diğer kalp kapak cerrahisi geçirecek orta AD'si olan hastalar	IIa
Ciddi AD'si olan ve aşağıdakilerden birisi olan asemptomatik hastalar:	
a) LV sistolik disfonksiyonu	IIa
b) Egzersize anormal yanıt	IIa
c) Ventriküler taşikardi	IIb
d) Belirgin veya aşırı LV hipertrofisi (≥ 15 mm)	IIb
e) Kapak alanı $< 0,6$ cm ²	IIb
Yukarda listelenen bulgulara sahip olmayan asemptomatik hastada ani ölümün engellenmesi	III

Ciddi AD görülen hasta sayısı yaşlı popülasyonun her geçen gün artışı sebebiyle artmaktadır. İleri yaş ve komorbid durumlar aort kapak replasmanında riski yükseltir. 80 yaş üstü hastalarda perioperatif mortalite %30'ları bulmaktadır. 1980'lerden itibaren yüksek riskli hastalarda kapak replasmanına alternatif olarak aortik balon vlvüloplasti kullanılmış ancak tekrarlayan darlıklar, mortalitede azalma olmaması sebebiyle primer tedavi olarak değil kapak replasmanına köprü olarak kullanılması önerilmiştir (76,77).

Aşağıdaki tablolarda aort darlığı girişim endikasyonları, hangi girişimin öncelikli olacağı ve AVR-TAVİ seçiminde gözönüne alınması gereken kriterler belirtilmiştir. Ciddi AD hastasına yaklaşım ise Şekil 11'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Aort Darlığında Girişim Endikasyonları ve Girişim Şekli İçin Öneriler (ESC 2017 Kalp Kapak Hastalıkları Klavuzu)

A.Semptomatik aort darlığı	SINIF
Semptomatik şiddetli aort darlığında (ortalama basınç farkı ≥ 40 mm Hg, tepe hız $\geq 4,0$ m/s) girişim gereklidir.	I
Şiddetli düşük akım, düşük basınç farklı ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu aort darlığında ve yanlış şiddetli aort darlığını ekarte eden akım (kontraktıl) rezervi kanıtlandığında girişim gereklidir.	I

Dikkatli bir şekilde şiddetli aort darlığı doğrulandıktan sonra, düşük akım, düşük basınç farkı (<40 mm Hg) ve normal ejeksiyon fraksiyonlu şiddetli aort darlığında girişim düşünülmelidir	IIa
Özellikle BT kalsiyum skoru ile şiddetli aort darlığını doğrulandığında, düşük akım, düşük basınç farkı ve azalmış ejeksiyon fraksiyonlu, akım (kontraktıl) rezervi olmadan, semptomatik hastalarda girişim düşünülmelidir.	IIa
Ciddi komorbiditeleri olan hastalarda, yaşam kalitesini iyileştirme veya hayatta kalma olasılığı düşük olduğunda girişim yapılmamalıdır.	III
B. Semptomatik aort darlığında girişim türünün seçimi	
Aort kapak girişimleri sadece kardiyoloji ve kalp cerrahisi departmanlarının bulunduğu bölgede ve Kalp Ekibi (kalp kapak merkezleri) de dahil olmak üzere ikisi arasındaki yapılandırılmış işbirliği ile gerçekleştirilmelidir.	I
Girişim seçimi, teknik uygunluğun dikkatle bireysel olarak değerlendirilmesi ve her bir yöntemin riskleri ve faydalarının tartımına dayanmalıdır. Buna ek olarak, verilen müdahale için yerel uzmanlık ve sonuç verileri de dikkate alınmalıdır.	I
CAKR düşük cerrahi riski olan hastalarda önerilmektedir (STS ya da EuroSCORE II <%4 ya da logistic EuroSCORE I <%10 ve kırılabilirlik, porselen aorta, göğüs radyasyonunu sekeli gibi diğer risk faktörleri bu skorlara dahil edilmemiştir).	I
Kalp Ekibi tarafından değerlendirilen ve cerrahi aort kapak replasmanı uygun görülmeyen hastalarda TAVİ önerilmektedir.	I
Cerrahi girişim riski yüksek olan hastalarda (STS ya da EuroSCORE II ≥%4 ya da logistic EuroSCORE I ≥%10 ve kırılabilirlik, porselen aorta, göğüs radyasyonunu sekeli gibi diğer risk faktörleri bu skorlara dahil edilmemiştir) cerrahi ve TAVİ arasındaki karar bireysel hasta özelliklerine göre Kalp Ekibi tarafından verilmelidir. Transfemoral giriş yeri uygun yaşlı hastalarda TAVİ tercih edilmektedir.	I
Balon aort valvotomi, hemodinamik olarak kararsız hastalarda veya acil büyük kardiyak olmayan cerrahi gerektiren semp- tomatik şiddetli aort stenozu bulunan hastalarda cerrahi aort kapak replasmanı veya TAVİ'ye köprü olarak düşünülebilir.	III
Şiddetli aort darlığı ve belirtilere yol açması muhtemel başka nedeni (örn. akciğer hastalığı) olan hastalarda ve balon aort valvo- tomi ile geri donebilen diğer organ fonksiyon bozukluğu, pre-renal yetersizlik veya şiddetli miyokart fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha sonra TAVİ'ye gecilebilecek merkezlerde uygulandığında tanısal amaçlı olarak balon aort valvotomi düşünülebilir.	III

C. Şiddetli aort darlığı olan asemptomatik hastalar (yalnızca cerrahi kapak replasmanı için uygun hastaları belirtir)

Başka bir nedene bağlı olmayan sistolik SoV işlev bozukluğu (SoVEF <%50) olan hastalarda cerrahi aort kapak replasmanı gereklidir.

I

Şiddetli aort darlığı olan asemptomatik hastalarda ve aort darlığına açıkça bağlı egzersiz semptomlarını gösteren anormal bir egzersiz testi varlığında cerrahi aort kapak replasmanı gereklidir.

I

Şiddetli aort darlığı olan asemptomatik hastalarda ve bazal değer altındaki kan basıncında azalma olduğunu gösteren anormal egzersiz testinde cerrahi aort kapak replasmanı gereklidir.

IIa

Ejeksiyon fraksiyonu normal olan ve yukarıda bahsedilen anormal egzersiz test bulguları olmayan asemptomatik hastalarda cerrahi risk düşük ve aşağıdaki bulgulardan biri mevcut ise CAKR düşünülmelidir:

- $V_{maks} > 5.5$ m/s ile tanımlandığı üzere çok şiddetli aort darlığı
- Şiddetli kapak kalsifikasyonu ve ≥ 0.3 m/s/yıl V_{maks} ilerleme hızı
- Başka bir şekilde açıklanamayan ve tekrarlanan ölçümlerle doğrulanan belirgin olarak yükselmiş BNP düzeyleri (yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal aralığı >3 katı)
- Başka bir şekilde açıklanamayan şiddetli pulmoner hipertansiyon (invaziv ölçüm ile doğrulandığı üzere istirahat sistolik pulmoner arter basıncının >60 mm Hg olması)

IIa

D. Diğer kardiyak/kapak cerrahisi ile birlikte aort kapak cerrahisi

CABG ya da çıkan aorta ya da diğer kapak cerrahisi yapılacak şiddetli aort darlığı olan hastalarda CAKR gereklidir.

I

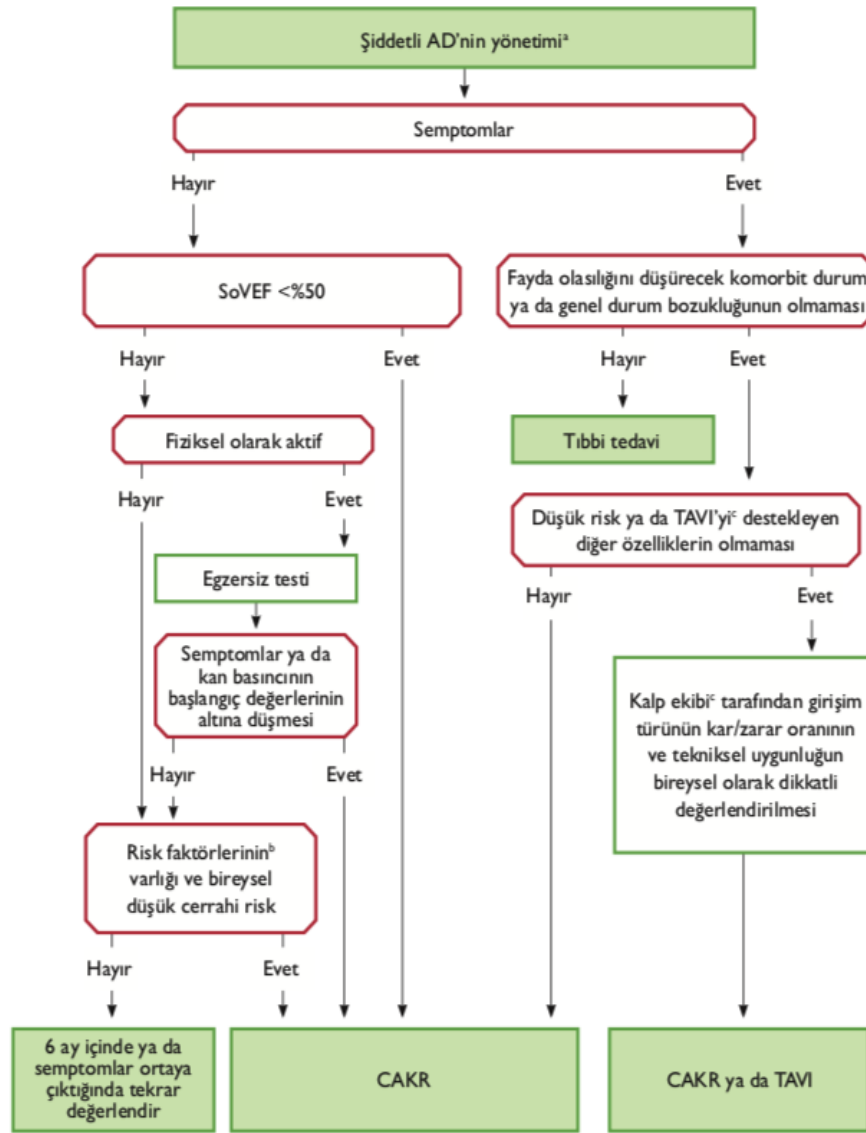
CABG ya da çıkan aorta ya da diğer kapak cerrahisi yapılacak orta şiddette aort darlığı olan hastalarda CAKR düşünülmelidir.

I

Tablo 6: Yüksek riskli hastalarda TAVI veya AVR kararı verilirken gözönünde bulundurulması gereken kriterler (2017 ESC Kalp Kapak Hastalıkları Klavuzu)

	TAVI lehine	Cerrahi lehine
Klinik karakteristikler		
STS/EuroSCORE II <%4 (Logistic EuroSCORE I <%10 ^a)		+
STS/EuroSCORE II ≥%4 (Logistic EuroSCORE I ≥%10 ^a)	+	
Ciddi komorbid durumların varlığı (Skorlar tarafından yeteri kadar yansıtılmayan)	+	
Yaş <75		+
Yaş ≥75	+	
Kardiyak cerrahi öyküsü	+	
Kırılabilirlik ^b	+	
Hareket kısıtlılığı ve işlem sonrası rehabilitasyonu etkileyebilecek durumlar	+	
Endokardit şüphesi		+
Anatomik ve teknik yönler		
Transfemoral TAVI için uygun giriş	+	
TAVI için uygunsuz giriş yeri (herhangi biri)		+
Göğüs radyasyonu sekeli	+	
Porselen aorta	+	
Sternotomi uygulandığında risk altında olan sağlam koroner by-pass greft varlığı	+	
Protez-hasta uyumsuzluğu beklentisi	+	
Ciddi göğüs deformasyonu ya da skolyoz	+	
Koroner ostiyum ve aort kapak anulusu arasında kısa mesafe		+
Aort kapak anulusunun TAVI için uygun olmayan çapta olması		+
TAVI'ye uygun olmayan aort kökü morfolojisi		+
TAVI'ye uygun olmayan aort kökü morfolojisi (biküspit, kalsifikasyon derecesi, kalsifikasyon paterni)		+
Aort ya da sol ventrikülde trombüs varlığı		+
Eş zamanlı müdahale gerektirecek aort darlığına ek kardiyak durum		
KABG ile revaskülarizasyon gerektiren ciddi KAH varlığı		+
Cerrahi olarak tedavi edilebilecek birincil ciddi mitral kapak hastalığı		+
Ciddi triküspit kapak hastalığı		+
Çıkan aort anevrizması		+
Miyektomi gerektiren septal hipertrofi		+

©ESC 2017



©ESC 2017

Şekil 11: Ciddi Aort Darlığı yönetimi (ESC 2017 Kalp Kapak Hastalıkları Klavuzu)

2.2.9. Ciddi Aort Darlıklı Asemptomatik Hastalar

Ciddi aort darlığı bulunup semptomsuz seyreden hastalarda tedavi tartışmalı olup ani kardiyak ölüm riski nedeni ile profilaktik kapak replasmanı önerenler bulunmaktadır. Fakat bazı yayınlar asemptomatik AD'de ani ölüm insidansının düşük olduğunu göstermektedir. Bu sebeple egzersiz toleransı iyi olan ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayan asemptomatik hastaları yakından izlemek uygun görünmektedir. Hastalar yakın takip edilerek egzersiz toleransını ve hemodinamik yanıtını değerlendirmek amacıyla egzersiz testi yapılabilir (78). Egzersiz testi sırasında anormal kan basıncı yanıtı oluşan veya semptomatik olan ,egzersiz toleransı azalan hastalarda cerrahi girişim düşünülür (75,78).

Asemtomatik olup ciddi aort darlığı olanların (gradyent> 80 mmHg ve kapak alanı<0.7 cm²) kardiyak olay riski yüksektir. Ayrıca darlığın hızlı ilerleme gösterdiği asemtomatik hastaların %60 ile %70'i 3 yıl içinde semptomatik olmakta veya ölmektedir. Tartışmalar devam etmesine rağmen ciddi asemtomatik AD olan bu hastalar arasında seçilmiş alt gruplara eğer operasyon riski düşükse ve hasta erken dönemde ameliyat olmak istiyorsa cerrahi tedavi önerilebilir.

2.3. Aort Darlığı Tedavi Yöntemleri

2.3.1. Cerrahi Aort Kapak Replasmanı

Güncel kalp kapak hastalıkları klavuzlarına göre semptomatik ciddi aort darlıklı hastalarda cerrahi AVR, klas 1 öneriyle etkin tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (75). Cerrahi replasman, hastalarda mortaliteyi azaltır ve semptomatik rahatlama sağlar. AVR 1960'lı yıllardan itibaren kullanılmakta olup cerrahi teknikteki gelişmeler, kapak teknolojisinin gelişmesi, kapakların trombojenitesinin ve durabilitesinin giderek daha iyi hale gelmesi, post-op bakımın iyileşmesi ve geliştirilmesi gibi ilerlemelerden ötürü bugün cerrahi AVR sonuçları oldukça tatminkardır.

Operasyon öncesi en önemli mortalite risk faktörleri; acil cerrahi ihtiyacı, endokardit varlığı ve geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü olup , yüksek riskli hasta gruplarında bu model bazı risk faktörlerini içermez ki bunlar mortalite riskini ciddi oranda artırabilir (Frajilite, PHT, porselen aorta, karaciğer fonksiyon bozukluğu) (103).Risk modelleri hasta seçiminde öngördürücü değeriyle hekime yardımcı olur fakat nihai karar hekimin klinik tecrübeleri, bilgisi ve risk-yarar hakkındaki öngörüsü ile verilir.

2.3.2. AVR İçin Hasta Seçiminde Risk Skorlamalarının Kullanımı

Kardiyak cerrahi için en sık STS ve EuroSCORE kullanılır. Logistic EuroSCORE 1995 yılında kardiyak operasyon geçiren 14,799 hastada ,STS ise 2002-2006 yılları arasında AVR yapılan 67,297 hastadan elde edilen sonuçlara göre oluşturulmuştur. İki skarlama da farklı ortak değişkenlere sahiptir.

STS: STS modelinin geliştirilmesinde birincil amaç, ulusal kalite geliştirme programlarının desteklenmesiydi. Şimdi de hasta bakımı ve sonuçlarının iyileştirilmesine odaklanan araştırmalar için kullanılmaktadır. STS algoritmalarının öngörücü performansı genel olarak diğer sistemlerle karşılaştırılabilir ve ABD'de en yaygın kullanılan model olmaya devam etmektedir. STS , olası morbiditeyi öngörmez ve herhangi bir intraoperatif değişkenle ilişki içermez.

En erken STS risk modelleri, yaklaşık 2 dekad önce izole koroner bypass ameliyatı için geliştirilmiştir. Daha sonra, izole kapak değişimi ve kombine CABG artı kapak değişimi için

benzer modeller geliştirilmiştir. Cerrahi uygulama ve sonuçlar hızla değiştiğinden, bu modeller çağdaş tecrübeyi yansıtacak şekilde periyodik olarak güncellenir (89).

Tablo 7: AVR için hesaplanacak STS skoru değişkenleri (90)

Hasta karakteristiği	Yaş
	Cinsiyet
	İrk
	Vücut kitle indeksi
Kardiyak hikaye	Unstabil angina
	Geçirilmiş kardiyak olay (CABG, PCI, kapak hastalığı)
	Cerrahi zamanlama
	LVEF
	NYHA sınıfı
	Yakın zamanlı MI
Komorbiditeler	PAH,ekstrakardiyak vaskülopati
	Diabetes mellitus
	Hipertansiyon
	Böbrek yetmezliği (diyaliz bağımlı)
	Kronik akciğer hastalığı
	Serum kreatin düzeyi
	Serebrovasküler hastalık
	Nörolojik disfonksiyon
	İnfektif endokardit
	İmmüsupresif durum
Hemodinamik durum	Ejeksiyon fraksiyonu
	Kardiyojenik şok
	Resüsitasyon
	İnotropik ajan kullanımı
	İntraaortik balon pompası

EUROSCORE: En önemli ameliyat öncesi risk faktörlerini birleştiren EuroSCORE yönteminin, yetişkin kalp ameliyatı sonrası hemen ölümün tahmin edilmesi için değerli bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Yaygın olarak çalışılmıştır ve birçok kişi tarafından altın standart olduğuna inanılmaktadır (91).

EuroSCORE'un ilk şekli belirlenen risk faktörlerine lojistik regresyon metodu ile verilen katsayıların toplamına dayanmakta olan standart (additif) modeldi. İlk çalışmalarda sonuç mükemmele yakinken, ilerleyen yıllarda bu skorlamanın yüksek riskli hastalarda yetersiz kaldığı ve bu durumun çok sayıda risk faktörü olan hastalarda sistemin bu risk faktörlerinin etkileşimini gözardı etmesi nedeniyle oluşabileceği düşünüldü. Bu nedenle sistem 2003 yılında aynı risk etmenleri farklı matematiksel formülasyonla katsayılandırılıp lojistik EuroSCORE olarak kullanılmaya başlandı (92-96). Additif modelin kullanımı daha kolay olmasına rağmen, lojistik EuroSCORE'un, özellikle yüksek riskli hasta gruplarında daha iyi bir risk tahmin kabiliyetine sahip olduğu rapor edilmiştir (97,98).

EuroSCORE tarafından beklenen mortaliteyi saptamak için oluşturulan objektif risk faktörlerinde; 60 yaş için (1), ilave her 5 yıl için (+1) puan, kadın cinsiyet (1 puan), kronik pulmoner hastalık (uzun süreli bronkodilatatör veya steroid kullanımı) (1 puan), periferik arter hastalığı (klaudikasyo , %50 karotid tıkanıklık veya tam tıkanık olması, daha önce abdominal aorta, ekstremiteler arterleri veya karotis arterine cerrahi girişim) (2 puan), nörolojik disfonksiyon (2 puan), daha önce kardiyak operasyon geçirmesi (3 puan), serum kreatinin düzeyinin >200 µmol/LL olması (2 puan), aktif endokardit (3 puan), kritik preoperatif durum (ventriküler taşikardi veya fibrilasyon, preoperatif kardiyak masaj, preoperatif ameliyat masasına gelmeden entübasyon, preoperatif inotrop kullanımı, preoperatif intraaortik balon kullanımı, preoperatif akut böbrek yetmezliğinden birinin veya birkaçının beraber bulunması.) (3 puan) , intravenöz nitrat kullanımı ile beraber olan kararsız angina pectoris (2 puan) , azalmış ejeksiyon fraksiyonu (%30-50:1, <%30:3), son 90 gün içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü için (2 puan), 60 mmHg üzerindeki pulmoner arter sistolik basınç değerleri için , (2 puan) koroner cerrahiye ilave prosedürler veya majör kardiyak prosedür (2 puan) , torasik aortik cerrahi (3 puan), acil cerrahi (2 puan), postinfarkt ventriküler septal defekt (4 puan) için puan verilir (99-101).

Tablo 8: EUROSCORE Değişkenleri

Hastaya İlişkin Faktörler			Kardiyak Faktörler		
Yaş (yıl)	0		Anstabil anjina ⁶	Hayır	0
Cins	Seçin		LV function	Seçin	0
Kronik Pulmoner Hastalık ¹	Hayır		Yeni MI ⁷	Hayır	0
Kalp Dışı Arteriyopati ²	Hayır		Pulmoner Hipertansiyon ⁸	Hayır	0
Nörolojik Disfonksiyon ³	Hayır		Operasyon ile ilişkili faktörler		
Geçirilmiş Kardiyak Cerrahi	Hayır		Acil Operasyon ⁹	Hayır	0
Kreatinin > 200 µmol/L	Hayır		İzole CABG'den başka	Hayır	0
Aktif Endokardit ⁴	Hayır		Toraksik aort Cerrahisi	Hayır	0
Kritik Preoperatif Durum ⁵	Hayır		Postinfarkt Septal Ruptür	Hayır	0
Lojistik EuroSCORE			0		
Hesapla			Temizle		

2.3.3. AVR'ye Alternatif Tedavi Yöntemleri

2.3.3.1. Medikal Tedavi

Ciddi aort darlığı hastalarında girişimsel tedaviye alternatif olabilecek, mortaliteyi veya doğal seyri değiştirecek medikal tedavi yöntemi yoktur. Aort darlığı fizyopatolojisinde subendotelyal lipit birikimi olması nedeni ile aort darlığının ilerlemesini önlemek amacıyla statin tedavisi uygulanan hastalarda yapılan randomize çalışmalarda bu tedavinin ilerlemeye etkisiz olduğu belirlenmiştir (104). Cerrahi veya perkütan girişim yapılamayan hastalarda kalp yetmezliği semptomları mevcutsa hastalara uygun tedaviler verilmelidir (kalp yetmezliği klavuzuna göre) (105) AD olup hipertansiyonu olan hastalar hipotansiyondan kaçınılarak uygun medikal tedavi ile dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir. Normal sinüs ritminin korunması önemlidir (33).

Ciddi aort darlığında verilebilecek maksimal tedavi dahi hastalığın kötü seyrini, artmış mortaliteyi ve hastaneye yatışları değiştirmez. Operasyona uygun olmayan hastalara palyatif bakım ve hastalığın seyri, mortalitesi anlatılmalıdır.

2.3.3.2. Aort Kapak Balon Valvüloplasti

İlk 1986'da (10,76) yapılan balon aortik valvüloplasti, yüksek riskli hastalarda AVR'ye alternatif olarak uygulanmıştır. Hastalarda semptomatik ve hemodinamik düzelmenin sonuçlarının hemen görüldüğü daha az invaziv ve daha güvenli bir yöntemdir. Ancak kapak alanındaki artışın süreklilik göstermeyip stenozun kısa sürede tekrarlaması nedeni ile semptomlar yeniden ortaya çıkacaktır. Sadece balon aortik valvüloplasti yapılan hasta grubunda sağkalım oranları ilk yılda %50, 2 yılda %35, 3 yılda %20 civarındadır (106,107). İşlemden ciddi komplikasyon oranı %15 ile %25 arasındadır (4,106,108). Bu sebeple rutinde AVR'ye alternatif olabilecek bir işlem değildir. Hastalarda palyatif olarak bile valvüloplasti yapılması ile ilgili bir kesinlik yokken, valvüloplasti yapılan hastalar ile sadece medikal tedavi verilen hastalar karşılaştırıldığında uzun süreli sağkalım açısından

anlamalı bir fark bulunamamıştır (107,109). Bundan dolayı aort dalığı tedavisinde balon aortik valvüloplasti tek başına önerilmez (108,110). Pratikte AVR'ye köprü olarak kullanılabilir (106,108). Günümüzde TAVİ yapılan hastalarda işlem esnasında bazı seçilmiş hastalarda balon aortik valvüloplasti yapılabilir.

2.4. Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ /TAVR)

Perkütan yolla tedavi şekli, cerrahi olarak yüksek riskli olan hastalarda sağkalımı arttırmak amacıyla bulunmuştur ve yoğun ilgi görmektedir (111). İlk çalışmalar 1992 yılında hayvan modellerinde başlamıştır ve aortta stent bazlı domuz biyoprotezleri kullanılmıştır (8). Bu çalışmayı 2000 yılında pulmoner atrezi ve VSD (ventriküler septal defekt) nedeniyle sağ ventrikül ve pulmoner arter arasına conduit yerleştirilmiş bir hastaya perkütan yoldan kapak implantasyonu yapılması izledi. Bu ilk tecrübeden sonra, ilk defa insan üzerinde 2002 yılında TAVİ deneyimlendi. Bu girişimde kullanılan kapak at perikardından elde edilen balon expandable bir kapaktı (112).

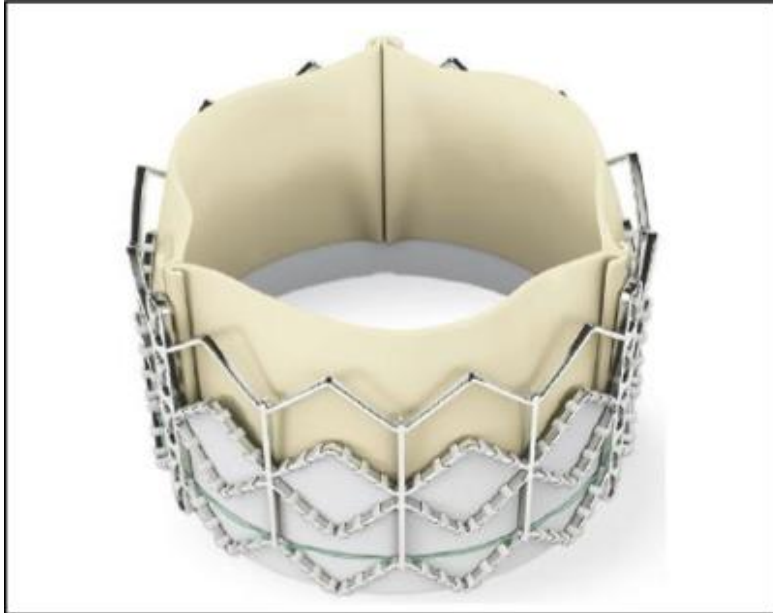
2.4.1. Protez Kapak Dizayn ve Tipleri

Şuanda en çok verisi olan 2 farklı kapak modeli mevcuttur;

1) SAPIEN™ kapak [Edwards Life Sciences, Inc., Irvine, CA, (Şekil 12)].

2) CoreValve® [Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, (Şekil 13)].

Birincisi sığır perikardından yapılmış üç yaprakçıklı kapağın, tübüller şekilli kobalt krom alaşımı bir stent üzerine yerleştirilmesiyle oluşan balon expandable bir kapaktır.



Şekil 12: SAPIEN™ kapak (Edwards Life Sciences, Inc., Irvine, CA)

SAPIEN™ kapağın 23 mm, 26 mm ve 29 mm'lik boyutları mevcuttur. Bu cihazın birinci ve ikinci jenerasyonları hem transfemoral hem de transapikal yoldan implantasyon için randomize kontrollü çalışmalar ile test edilmiştir.

İkinci cihaz olan CoreValve® (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) kendiliğinden genişleyebilen (self expandable) nitinol bir çerçeveye yerleştirilmiş, sıgır perikardından elde edilmiş 3 adet yaprakçıktan oluşur. 26 mm, 29 mm, 31 mm ve 34 mm olmak üzere 4 farklı boyu vardır. Bu kapak transfemoral, subklavyen veya direkt aortik yol olmak üzere retrograd yaklaşımla kullanılmıştır.



Şekil 13: CoreValve® (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN)

Bu cihazlar birçok testten sonra küçük boyutlara indirgenmiştir. Bu cihazlar aortik anülüs ve doğal kapağa uygun tasarlanmışlardır. Cihazları tasarlarken belirli anatomik özellikler hakkında bilgi sahibi olunmalıdır. Aortik anülüsün yapısı ve rijit kalsifikasyon cihazın konumlandırılmasını ve açılmasını engelleyerek paravalvüler kaçağa sebebiyet verebilir. Koroner ostiyumlara yakınlık, sinüs valsalvanın yüksekliği ve genişliği, membranöz ventriküler septum, mitral kapak anterior yaprak dikkat edilmesi gereken önemli anatomik yapılarıdır. Ayrıca katater boyutunun seçiminde periferik arterlerin durumu göz önüne alınmalıdır. Tasarımdaki diğer ehemmiyetli hususlar; santral protez kaçağı, yaprakçıkların dayanıklılığı, trombojenitesinin en az olacak şekilde dizayn edilmesi, hemodinamik performans, cihazları en uygun şekilde konumlandırma, gerektiğinde geri alma ve yeniden

konumlandırabilmedir (113). Perkütan kapakların performansının cerrahi kapaklarla benzer veya üstün olması beklenmelidir. Çünkü hastalarda transprostatik kapak gradyentlerinin yüksek olması semptomatik iyileşmenin ve LV kitlesinin gerilemesinin daha az olacağını gösterir (114). Bu transprostatik gradyentler, protez boyutunun yanı sıra spesifik protez tipiyle de ilişkilidir ve hasta-protez uyumsuzluğu ile sonuçlanabilir. AVR'den hemen sonra postprosedürel gradyent 8-12 mmHg arası iken, AVA 1,4-1,9 cm² arasındır. PARTNER çalışmasında TAVİ'nin erken dönemdeki hemodinamiği bu çalışmadaki AVR grubuna göre %10 daha iyi bulunmuştur (115).

2.4.2. Taşıma Sistemi Yaklaşımının Seçimi

Aort kapak protezinin taşınması için kullanılan 2 yöntem vardır : anterograd ve retrograd yöntem. Anterograd yöntem transapikal ve transvenöz/transseptal yaklaşımı içerir. Retrograd teknik transfemoral, subklavyen ve direk transaortik yaklaşımları içerir. Her yöntemin faydaları ve kısıtlılıkları vardır. İlk vakalarda aortik protez boyutu 24 F olduğundan anterograd yöntem tercih edilmiştir ancak bu yöntemde sol atrium ve sol ventrikül apeksini çaprazlayıp aortik pozisyona kapak yerleştirilmesi zorluk yaratmıştır. Femoral arterden retrograd yaklaşımda ise femoral arter çapları (7-8 mm), aortalyak tortiyözite ve periferik varter hastalığı kısıtlanmanın sebepleri olabilir. Bu sebepler nedeni ile perkütan kapak replasmanına uygun olmayan hastalarda transapikal ve transaortik yaklaşımlar avantajlı olabilir. Hastalarda distal aorta, iliak ve femoral arterlerin çapı, kalsifikasyonu ve tortiyözitenin belirlenmesi için rutin BT çekilmelidir.

2.4.3. Protez Çapı Seçimi

İşlem öncesi aortik anülüs ölçümü ve aort kökünün TTE, TEE ve BT ile değerlendirilmesi kritik önem taşımaktadır (116). Tercih edilen yöntem TEE olmasına rağmen son zamanlardaki veriler BT anjiografinin daha iyi olduğunu vurgulamaktadır. Aortik anülüs oval şekle sahip olduğundan yapılan ölçümler birbirine dik iki çaptan elde edilmelidir. Kapak boyutunu seçerken görüntülemeyle ölçülen çaptan %10-20 daha geniş olan çapa sahip kapak seçilmelidir.

Tablo 9: " CoreValve " ve " Edwards-Sapien " protez kapak sistemleri için kapak boyutu ile ilişkili kök geometrisi ölçümleri

"CoreValve" 26 mm • Aort halkası çapı 20–23 mm • Sinüs valsalva çapı ≥ 27 mm • Sinüs valsalva yüksekliği ≥ 15 mm • Sinotübüler bileşke çapı < 40 mm • Çıkan aorta çapı < 40 mm • Kapak halkası-koroner ağzı mesafesi ≥ 14 mm
"CoreValve" 29 mm. • Aort halkası çapı 24–27 mm • Sinüs Valsalva çapı ≥ 28 mm • Sinüs Valsalva yüksekliği ≥ 15 mm • Sinotübüler bileşke çapı < 43 mm • Çıkan aorta çapı < 43 mm • Aort halkası-koroner ağzı mesafesi ≥ 14 mm
"CoreValve" 31 mm. • Aort halkası çapı 26–29 mm • Sinüs Valsalva çapı ≥ 29 mm • Sinüs Valsalva yüksekliği ≥ 15 mm
"Edwards Sapien" 23 mm. • Aort halkası çapı 18–21 mm • Aort halkası-koroner ağzı mesafesi ≥ 10 mm
"Edwards Sapien" 26 mm • Aort halkası çapı 22–24.5 mm • Aort halkası-koroner ağzı mesafesi ≥ 11 mm
"Edwards Sapien" 29 mm. • Aort halkası çapı 25–27.5 mm

2.4.4. Kapağın Yerleşimi

Valvüloplasti yapıldıktan ve balonu geri alındıktan sonra klavuz tel üzerinden kapak taşıma sistemi ilerletilir ve anülüse boydan boya konumlandırılır. Aortik kapağı uygun konumlandırmak büyük önem taşımaktadır çünkü pozisyonun alçak ya da yüksek olması kapak embolizasyonu, koroner arter osteal obstrüksiyonu veya paravalvüler kaçağa sebep olabilir ki bunlar ciddi komplikasyonlardır. En uygun görüntü, aortik kapak anülüsü bir uçtayken, koronerler ve nonkoroner küspisi aynı hatta hizalayan görüntüdür.

2.4.5. Perkütan ya da Cutdown Erişim

Giriş yolu hastanın anatomisine, cihazın tipine, aterosklerozun derecesine ve ekibin tecrübesine göre belirlenir. Perkütan ya da cut down erişimin her ikisinin de avantajları ve kısıtlılıkları vardır ancak yaşlı hastalarda girişim yeri ile ilgili komplikasyonlar sık görüldüğünden değerlendirmenin iyi yapılması gerekir (117,118). Uygun periferik arter çapı olan ve aterosklerozu az olan hastalarda perkütan yaklaşım uygunken bu kriterlerin dışındaki

hastalarda cut down erişim uygulanır. Hastalarda perkütan girişim sonrası cerrahi veya kapama cihazları ile girişim yeri onarılır (119).

2.4.6. İmplantasyon Tekniği

Başarılı bir implantasyon diyebilmek için, yerleştirme esnasında koroner oklüzyonun oluşmaması, mitral kapak fonksiyonunun bozulmaması, taşıyıcı sisteme bağlı komplikasyonların olmaması, aort kökü komplikasyonlarının olmaması (diseksiyon, rüptür), nativ kapakların geçilebilmesi ve kapağın uygun pozisyonunda yerleştirilmesi gereklidir.

Retrograd yaklaşım, daha çok femoral arter üzerinden olmak üzere aksiller ve doğrudan assendan aort ponksiyonunu içeren bir yöntemdir. Direkt femoral arter kesisi ile yolun açıklığı sağlanabileceği gibi dilatatörler ile giriş yeri genişletilip taşıyıcı sistem için uygun hale getirilebilir. Artere konulan sheat torakaabdominal aortanın gövdesine kadar ilerletilir. Aort kapağı geçilirken standart teknikler kullanılır. Kapak geçildikten sonra taşıyıcı sisteme destek olması amacıyla sert bir tel (stiff tel) sol ventriküle ilerletilir ancak taşıyıcı sistem ilerletilirken bu telin konumu korunmalıdır yoksa LV perforasyonu oluşabilir.

Anterograd yaklaşımda SAPIENT™ kapak kullanılır ve uygun girişim transapikal yoldur. Giriş yolu, apeksin floroskopi ve/veya TTE ile lokalizasyonundan sonra yapılan sol anterior torakotomi ile elde edilir. Sol ventrikül apeksini göstermede TEE uygun bir tetkidir. Ponksiyon yapıldıktan sonra 0.035 inch guidewire ile nativ kapak geçilir. Bu sıradateli yönlendirmek için bir balon katater kullanılabilir. Assendan aortaya yerleştirilen klavuz telin descendan aortaya ilerletilmesini kolaylaştırmak için bir JR-4 kateter kullanılır. Ardından klavuz tel, süper stiff wire ile değiştirilir. Taşıyıcı sheat 3-4 cm içeri yerleştirildikten sonra kapak implantasyonundan önce balon aortik valvüloplasti yapılır.

Her iki kapak için de daha fazla kabul gören yaklaşım transaortik ya da direkt aortik yaklaşımdır. Giriş yeri üst sternotomi veya sağ 2. 3. interkostal aralıklardan minimal torakotomi yapılarak sağlanır. Süturlar kapağın en az 5 cm yukarısına asendan aortaya yerleştirilir. Sonrasında benzer tekniklerle nativ kapak wire ile geçilerek valvuloplasti yapılır ve protez kapak yerleştirilir. Bu yaklaşımın diğer yaklaşımlara göre avantajı kısa mesafe içermesi ve işlemi yapan kişiye optimal kontrol için izin vermesidir. Başka bir avantajı ise sol anterior torakotomiye göre daha az analjezi gerektirir. Asendan aorta manipülasyonu yapıldığı için yaygın aterosklerozlu hastalarda embolizasyon riskini arttırması dezavantajdır. Yeni jenerasyon taşıyıcı sistemlerle bu risk minimale indirilmiştir. Cerrah için de transapikal yaklaşıma göre daha konforludur (120).

2.4.7. Balon Dilatasyon

İmplantasyon öncesi aortik kapak valvüloplasti teknikleri kullanılarak kapağın dilatasyonu sağlanabilir. Balonun şişirildiği sırada hızlı ventriküler pacing yapılır. Maksimal

şişme anında aort köküne kontrast verilmesi; koroner ostiyum lokalizasyonu, kapakla olan ilişkisi, kapak kalsifikasyon paterni ve bu kalsifikasyonun koroner ostiyum ile olan ilişkisi, aort kökü patolojisi vb. konularda bilgi sağlayabilir. Balon çapı genellikle anülüsün boyutuna bağlı olarak 20-23 mm arasındadır (121,122).

2.4.8. Hızlı Ventriküler Pacing

Hızlı ventriküler pacingte amaç yüksek hızlı uyarı ile kardiyak debinin geçici olarak düşürülmesi ve sistolik basıncın < 70 mmhg olacak şekilde ayarlanmasıdır . Böylece kapağın yerleştirilmesi sırasında yerdeğiştirmeyi minimumda tutmak amaçlanır. 160-220 atım/dk ile pace edilir ancak pace süresi kısa tutulmalıdır çünkü bu hastaların dekompanse olma ihtimali yüksektir (154,123).

2.4.9. Komplikasyonlar ve Yönetim

TAVİ işleminin kompleks olması ve hastaların yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları gözönüne alındığında komplikasyonlar sıkça görülebilir. Ancak artan deneyimler ve teknolojik gelişmeler ile komplikasyon oranı düşmektedir. Aşağıdaki tabloda gelişebilecek komplikasyonlar ve yönetimleri ile ilgili tavsiyeler yer almaktadır (124).

Tablo 10: TAVİ komplikasyonları ve yönetimi (Holmes, Jr. et al. JACC Vol. 59, No:13, 2012 Mart 27, 2012:1200-54).

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

2.4.10. TAVİ de Hasta Riski

En sık kullandığımız EUROSCORE ve STS skoru, konvansiyonel cerrahi için perioperatif mortalite tahmini için tasarlandı ve doğrulandı ve ancak TAVİ hastalarında uzun süreli prognozun öngörülmesi için açıkça tasarlanmamıştır (102).

Itzik Ben-Dor ve ark 708 hastalık preoperatif yüksek riski olan TAVİ li hastada Euroscore ve sts skorunun 30 günlük mortalite tahmininde karşılaştırıldığı bir çalışmada : EuroSCORE tüm kalp ameliyatlarındaki mortaliteyi öngördürmek üzere tasarlanmıştır; ancak, tasarımında kullanılan verilerin büyük çoğunluğunu koroner baypas ameliyatı geçiren hastalar oluşturmuştur. Bununla birlikte, kapak cerrahisi sonrası uzun vadeli mortaliteyi tahmin ettiği

gösterilmiştir. İzole aort kapak replasmanı uygulanan (AVR) yüksek riskli hastalarda mortalitenin belirlenmesi için STS skorunun EuroSCORE'dan daha üstün olması yerindedir.

Düşük riskli hastalarda, tahmin edilen ölüm oranı iki skarlama modeli için benzerdir, ancak yüksek riskli hastalarda, tahmin edilen ölüm oranı, kullanılan risk modeline bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Bu popülasyonda, lojistik EuroSCORE tüm gruptaki ölüm oranını SAVR de fazla tahmin etmiştir; tıpkı Grossi ve ark. Yayınladığı gibi. Osswald ve ark çalışmasındaki gibi ayrıca, lojistik EuroSCORE'un hastaları düşük, orta veya yüksek risklere ayırmasına rağmen, 30 günlük ölüm oranını fazla tahmin ettiğini göstermiştir. Bu aşırı tahmin, yüksek riskli hastalarda en fazladır. Diğerleri de benzer sonuçlar göstermiştir; sonuç olarak EuroSCORE ne kadar yüksek olursa, gözlemlenen mortalite ile karşılaştırıldığında tahmin gücü o kadar kötüdür.

Bu çalışmada STS skoru, tıbbi tedavi/ aortik balon valvüloplastili ve TAVI gruplarında gözlenenlere oranla oldukça karşılaştırılabilir bir mortalite tahmininde bulunmuşken cerrahi gruptaki oranı fazla tahmin etmiştir. Bu bulguya karşın, STS skorunun kardiyak cerrahi sonrası gerçek mortalite oranını hafife aldığı gösterilmiştir

Her iki risk puanının da belli sınırlamaları vardır; bu nedenle hastalar çok yüksek operatif mortalite riski altında olsalar bile puanları düşük olabilir. STS ve EUROSCORE da yakalanmayan birçok komorbidite vardır; porselen aorta, göğüs duvarı radyasyonu, göğüs duvarı deformasyonu, yüksek düzeyde deprese solunum işlevi, kırılabilirlik, siroz ve diğerleri gibi. Bir kırılabilirlik endeksi geliştirmek için sayısız girişimlerde bulunuldu, ancak doğası gereği, kırılabilirlik derecesini ölçenin özellikle zor olduğu dikkate alınmalıdır. Bu skorlamaların sınırlamalarının bir sonucu olarak, doğrulanmış risk skoru sistemleri “inoperabl” bir hastayı belirlemede başarılı olamamıştır. TAVI denemelerinde bir hastaya “inoperabl” demek için birkaç cerrahın fikir birliği gerekir.

TAVI için sevk edilen yüksek riskli hastalar için yeni bir risk skoru, şu anda STS'ye veya lojistik EuroSCORE'a dahil olmayan yukarıda belirtilen koşulları içermelidir. Standart risk skorlarının yanılabilirliği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca şurası unutulmamalıdır ki risk skorlarından elde edilen puanlar hastadan hastaya değişkenlik gösterir ve eşit puanlı iki hastanın cerrahi riskleri aynı olmayabilir. Sorumlu klinisyen veya araştırmacı her risk faktörünü ve tedavi seçimini hasta bazlı değerlendirmelidir.

Bir risk puanına yeni değişkenler eklemek, mutlaka daha iyi bir ayrıma neden olmaz. Tamamen istatistiksel bir bakış açısına göre, çok değişkenli lojistik modele yeni bağımsız değişkenler eklemek modelin çoklu bağlantı problemi ve insan hatası riskini artırır.

Bu risk puanlarının klinik karar vermenin yerine geçemeyeceğini vurgulamak önemlidir. Bu yüksek riskli hastalarda deneyimli kalp cerrahları ve kardiyologların klinik

değerlendirmesi, cerrahi mortalitenin değerlendirilmesinde anahtar rol oynamaktadır. Yüksek riskli popülasyonlar için cerrahi AVR veya TAVI, komorbiditeleri aort kapak implantasyonundan sonra normal iyileşmeye müdahale etmeyecek hastalara yöneliktir (125).

2.5. Koroner Arter Hastalığı

Kardiyovasküler hastalıklar ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Kardiyovasküler olayların dünyada yaygınlaşması sebebiyle bu hastalıkların tanı ve tedavisine ilgi ile yaklaşılmış ve oldukça önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar tüm teknolojik ve bilimsel gelişmelere rağmen ölüm nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. DSÖ'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde; 2020 yılında KAH birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (126). Günümüzde halen ABD'de kardiyak ölümlerin % 50-75'i KAH'dan ileri gelmektedir. Bu olguların % 99'unda etiyolojik neden aterosklerozdur (127). Ateroskleroz zemininde gelişen KAH klinikte karşımıza sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız angina pectoris, akut miyokard infarktüsü (AMİ), kalp yetersizliği ve ani ölüm şeklinde çıkabilir. Ateroskleroz nedeniyle oluşan KAH ciddiyetini belirlemede altın standart yöntem koroner anjiyografidir. Bu nedenle anjiyografi görüntülerine dayalı bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. SYNTAX skoru (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) KAH anatomik ciddiyetini derecelendirmede kullanılan skorlama sistemlerinden biridir (128).

KAH koroner ateroskleroza bağlı olarak miyokard dokusuna gelen kan akımının azalması sonucunda gelişir. Koroner ateroskleroz, yaşamın oldukça erken dönemlerinde koroner damarlar ve diğer arteriyel yataklarda yağlı çizgilenmelerin ortaya çıkmasıyla kendisini gösterir. Ateroskleroz gelişimi karmaşık bir yol takip etmektedir (129);

a) Endotel disfonksiyonu; sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi bir dizi risk faktörü nedeniyle ortaya çıkar. Endotel disfonksiyonu sonucunda arteriyel intima tabakası kan ile temas eder ve arter hasarı oluşur.

b) Lökosit, lipid ve makrofajların arteriyel intima tabakasında birikmesiyle hücre infiltrasyonu gerçekleşir.

c) İnflamasyon gelişir ve makrofajların LDL (low density lipoprotein) cisimciklerini sindirmesi sonucu lipidden zengin köpüksü hücreler oluşur. Bu köpüksü hücrelerin birikmesiyle arter lümenine doğru çıkıntı oluşturan yağlı çizgilenmeler meydana gelir (130). Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve medial tabakadan göçü yağlı lezyonun üzerinde fibröz bir şapka oluşturur. Bu, geri dönüşümü olmayan kompleks bir lezyondur (131).

e) Plak ilerlemesi; lipid çekirdeğin büyümesi ve sonunda nekrozu, plak içerisinde kalsifikasyon, kanama ve tıkaçıcı olmayan pıhtı gelişimi ile birlikte olan, yüzey erozyonu ile karakterizedir. Plak büyümesi sonucunda arteriyel lümen fiziksel veya psikolojik stres

periyodları sırasında iskemi gelişmesine neden olacak kadar daralır. Bu iskemi sessiz olabilir veya anginaya neden olabilir.

f) Makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazların etkisiyle incelen ve zayıflayan fibröz şapkaya, plağın yüzeyinden geçen kan akımının yarattığı gerilim eklendiğinde akut plak rüptürü görülebilir. Lümen genişliğinde % 70' den daha az darlığa neden olan plakların rüptüre olması da muhtemeldir, bunun nedeni bu plakların daha yüksek lipid içermesine, daha ince fibröz şapkaya sahip olmasına ve yüzeyinin daha düzensiz olmasına bağlı olabilir. Plak rüptürü sonucunda arterin daralması veya tamamen tıkanması ile ortaya çıkan klinik durum akut koroner sendrom (AKS) olarak adlandırılmaktadır ve akut miyokard infarktüsünü (AMİ), kararsız anginayı ve ventrikül fibrilasyonu ile gelişen ani kardiyak ölümü içermektedir. Koroner kalp hastalığının diğer bir şekli ise kararlı angina pectoris olarak adlandırılmaktadır. Kararlı angina pectoris, plak büyümesinin arter lümenini daraltarak, özellikle fiziksel aktiviteyle, miyokarda yeterli kan akımının sağlanamamasıyla ortaya çıkar.

2.5.1. Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı açısından erkeklerde yaş >45 , kadınlarda >55 olması risk oluşturur. Premenopozal dönemde kadınlarda risk aynı yaş grubu erkeklerle göre 7 kat azken ileri yaşlarda bu risk artar ve 70 yaş sınırında eşitlenir.

Günde 1 paketten fazla sigara içenlerde KAH riski 4 kat , AMI geçirme riski ise 3-6 kat artmıştır (132). Sigarayı bırakmak; hem AMI geçirenlerde hem sağlıklı kişilerde sağkalımı arttırmakta, morbiditeyi azaltmakta ve riski %50-80 düşürmektedir (133). Çeşitli çalışmalarda sigara içmenin; plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu, kan viskozitesini arttırarak ve nitrit oksit (NO) düzeyini azaltarak aterosklerotik riski yükselttiği gösterilmiştir.

Aile öyküsü olması koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olup birinci derece akrabalarda erkek <55 yaş, kadın <65 yaş için AMI veya ani ölüm öyküsü önemlidir. (134, 135). Metabolik sendrom, obezite, azalmış fiziksel aktivite kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörleridir (10,136).

Diyabetes mellitus mikro ve makroangiopati oluşturması sebebiyle önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür (137). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, böylece KAH için zemin hazırlar (138, 139). Artan plazma insülin düzeyi, KAH riskinde artış meydana getirir (140). Metabolik regülasyonu kötü olan tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda, 'insulin growth factor-1' gibi büyüme faktörlerinin düzeyi artar. Bu büyüme faktörleri, hiperglisemi varlığında gelişmekte olan aterosklerotik lezyonların, fibromusküler bileşenlerinin proliferasyonunu hızlandırır.

Sistemik kan basıncı artışı, endotel fonksiyonlarını bozarak aterosklerotik kalp hastalığı ve inme için risk oluşturur. Yükselmiş kan basıncı endotelin geçirgenliğini artırır, aterojenik bir madde olan endotelin üretimini artır, lökosit adezyonu uyarılır ve sonuç olarak kardiyovasküler hastalıklar için uygun zemini hazırlar (135).

Total kolesterolün ve LDL kolesterolün yüksekliği, düşük serum HDL (high density lipoprotein)'si, bağımsız risk faktörleridir (141). LDL, çapı küçük olduğundan intima'ya kolay girer ve birikip modifiye olur. Bu nedenle ateroskleroz sürecinde önemli rol alır. Karaciğerden dokulara kolesterolü LDL taşımaktadır. LDL'nin yüksek oluşu vasküler duvarda kolesterolce yoğun aterosklerotik plak oluşumu ve gelişiminde sorumludur. Öteki lipoproteinlerden VLDL ve şilomikron grubu yapıca büyük olmaları sebebi ile LDL gibi vasküler duvardan geçemezler. Bu sebeple aterosklerozda önemli rol almazlar (142). Ayrıca lipoprotein (a)'nın seviyesinde artışlar plazminojen trombolitik aktivitesinde inhibisyona yol açar.

Yeni risk faktörlerinden olan plazma homosistein düzeyinin 15-50 µmol/L olmasıyla karakterize ılımlı hiperhomosisteinemini; artmış periferik damar hastalıkları, venöz tromboz, kardiyovasküler hastalıklar ve inme ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (143). Buna ek olarak Lp(a), Apo B-100'e disülfid bağıyla bağlanmış bir Apo(a) molekülü içeren lipoprotein olup; hem plazminojene, hem de LDL'ye benzerlik gösterir. LDL gibi köpük hücre oluşumuna katkısına ilave olarak, plazminojen aktivitesini engelleyerek fibrinolizi inhibe etmesi de aterojenik aktivitesini arttırmaktadır (144). Plazma Lp(a) düzeyi >30 mg/dL ise, özellikle genç yaşta ortaya çıkan KAH ve inme için önemli bir risk faktörüdür. Lp(a), LDL metabolizmasından bağımsız olarak karaciğerden salınır. LDL ile beraber artması durumunda, risk daha da artar (145). Son olarak CRP, sistemik ve lokal enflamasyonun belirteci olan bir akut faz reaktanıdır. Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde enflamasyonun önemi bir çok çalışmada vurgulanmıştır. CRP'nin monositler üzerine kemotaktik etki yaptığı, nötrofillere hızla bağlandığı, makrofajlar tarafından modifiye LDL'nin tutulumunu arttırdığı bildirilmiştir (146). Yükselmiş plazma CRP düzeyleri ve endotelial disfonksiyon arasında güçlü ilişki ortaya konulmuştur (147). 10 mg/L'nin üzerindeki değerlerin aktif koroner arter hastalığıyla ilişkisi bilinmekle birlikte, 0,01-10 mg/L CRP konsantrasyonları da koroner arter hastalığı riskini değerlendirme açısından anlamlı bulunmuştur (148).

2.5.2. Belirti ve Bulgular

Dikkatli anamnez göğüs ağrısı tanısının miyokard enfarktüsü taşıdır. Çoğu olguda, iyi bir anamnezle tatmin edici tanıyı elde edebiliriz, tanının doğrulanması, diğer tanıların dışlanması, alttaki hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi için genellikle fizik muayene ve nesnel tetkiklerin yapılması gereklidir (149). Anjina pectoris; ağrının yerleşim yeriyle, karakter ve süresiyle, efor ile ya da diğer presipite edici veya rahatlatıcı faktörlerle ilişkilidir. Bu ağrı genel olarak,

sternum yanına yerleşmiştir, fakat epigastrik bölgeden çene altına ya da dişlere, kürek kemikleri arasından kollara, el bileğiyle parmaklara dek hissedilebilmektedir. Baskı, daralma ya da ağırlık hissi sıkıntı hissini tarif eder. Ayrıca boğaz sıkıcı, daraltıcı ya da yanma tarzındadır. Dispne, yorgunluk, bayılma, bulantı, huzursuz olma ve kötü bir olay olacaktıymış hissi gibi daha az spesifik belirtiler de olabilir. Dispne hastalığının tek bulgusu olabilir ve bu bulguyu akciğer hastalığına bağlı dispneden ayırmak zor olabilir. Klinikte bu semptomlar karşımıza sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız angina pectoris, akut miyokard infarktüsü şeklinde geniş bir yelpazede çıkabilir. Anjina pektoris şüphelenilen hastalarda HT, kalp kapak hastalığı, aritmi, anemi, hiperkolesterolemi, periferik arter hastalığı açısından fizik muayene çok önemlidir. Ek olarak vücut kitle indeksi, gerekli durumlarda ayak bileği-kol indeksi, tiroit, böbrek hastalığı veya diyabet gibi eşlik eden klinik durumlara ait belirtilerin incelenmesi gerekir.

2.5.3. Tanı

Kararlı KAH'nın tanısında ve değerlendirmesinde; diyabetes mellitus ve hiperlipidemisinin yanında diğer biyokimyasal risk faktörleri araştırılır ve stres test ya da koroner görüntüleme gibi spesifik kardiyak araştırmalara başvurulur (134). Akut koroner sendromlu hastalarda ise ivedi bir şekilde anamnez, risk faktörlerinin sorgulanması, ekokardiyografi ile değerlendirilme ve eğer uygun ise koroner anjiyografi yapılmalıdır. Kararlı KAH'nın ve akut koroner sendromların altın standart tanı ve tedavi yöntemi koroner anjiyografidir. Hem tanı hem de tedavi yöntemi olan koroner anjiyografi işleminin tedavi kısmında ise SYNTAX skorunun hesaplanması bize sonraki basamak olan revaskülarizasyon kısmında nasıl yol izlememiz gerektiğine dair fikir vermektedir (128).

2.5.4. SYNTAX Skoru

SYNTAX skoru bir bilgisayar programı aracılığı ile ardışık, interaktif bir dizi soru ile hesaplanır. 12 temel soruyu içerir. İki gruba bölünebilir. İlk üç soru dominansi, lezyonların toplam sayısı ve lezyonların bulunduğu damar segmentini kapsamaktadır. Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede Anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler kullanılarak hazırlanan SYNTAX skorum sistemi, önemli veriler sunmaktadır (150). SYNTAX skorunun koroner arter baypas greftleme (CABG) ile değil perkütan koroner girişim (PKG) ile tedavi edilen hastalarda başlıca istenmeyen kardiyak ve serebrovasküler olayların bağımsız bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (151). Bu skorum sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arterde (LMCA) anlamlı lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan 'SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery' (SYNTAX) isimli çalışma için hazırlanmıştır (152). SYNTAX skorunun önemli bir özelliği lezyon temelli olmasıdır. Her lezyon için ayrı skor

hesaplanır. Her lezyondan ayrı ayrı edinilmiş toplam puan SYNTAX skoru olarak hesaplanır. Algoritma tamamlandıktan sonra her lezyonun karakteristiği, puanı rapor edilir.

SYNTAX skoru aşağıdaki değerlendirme ölçütleri temel alınarak geliştirilmiştir;

1. ‘Arterial Revascularization Therapies Study’ (ARTS) çalışması için düzenlenen AHA koroner damar segment sınıflama sistemi
2. Leaman skoru
3. ACC / AHA lezyon sınıflama sistemi
4. Tam tıkanıklık sınıflama sistemi
5. Bifurkasyon lezyonları için Duke ve ICPS sınıflama sistemi
6. Uzman görüşleri

Tüm bu sınıflama sistemleri lezyonların kendisine özgü fonksiyonel ve anatomik özelliklerini belirlemek için kullanılmaktadır. SYNTAX skorlama sisteminde ise gerekli tüm bu değişkenler sınıflamaya katılarak kullanım alanı genişletilmiş ve daha doğru bilgiler elde edilmesi sağlanmıştır.

Koroner damar segmentlerinin tanımlanması: AHA (American Heart Association) tarafından belirlenen (153) ve ARTS I ile ARTS II çalışmaları için yeniden düzenlenen şekliyle koroner damar segmentleri tanımlanmıştır (154).

Leaman skoru: Lümen çapındaki daralmanın ciddiyeti ve bu darlığın olduğu damar segmentinin sol ventriküle olan kan akımına katkısı gözönüne alınarak belirlenir (155). Sağ baskın bir sistemde, sol ventrikülün (LV) %16’sı sağ koroner arter (RCA), %84’ünü sol koroner sistem tarafından beslenmektedir. Bu %84’ ün ise %66’sı sol ön inen koroner arter (LAD) ve %33’ü sirkümfleks arter (Cx) tarafından oluşturulmaktadır. Sol baskın bir sistemde ise RCA sol ventriküle kan akımı sağlamaz, bu nedenle sol ventrikülün %58’ini LAD, %42’sini ise Cx besler. Bu oranlara dayanarak her bir segment için ağırlık faktörleri belirlenmiştir (Tablo 12) (155) .

Tablo 11: Syntax skortlama algoritması

1) Baskın damar sistemi
2) Lezyon sayısı
3) Lezyon başına düşen segment sayısı
4) Tam tıkanma - Etkilenen segment sayısı - Süre (>3 ay veya bilinmiyor) - Kör sonlanma - Köprüleşme - Tam tıkanma sonrası görünen ilk segment (antegrad veya retrograd) - Yan dal tutulumunun varlığı
5) Trifurkasyon - Hasta segment sayısı
6) Bifurkasyon - Tipi - Ana damar ve yan dal arasındaki açılanma <70
7) Aorta osteal darlık
8) Ciddi kıvrımlı damar yapısı
9) Lezyon uzunluğu >20mm
10) Ciddi kalsifikasyon
11) Trombüs varlığı
12) Yaygın hastalık/küçük damarlar - Etkilenen segment sayısı

Prospektif bir çalışmada TAVİ uygulanan ağır AD'li toplam 445 hasta, 2007-2012 yılları arasında kaydedilmiş. Hastaların SYNTAX skoru ile tavi uygulaması sonrası klinik sonuçları incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda koroner arter hastalığı, rutin klinik pratikte TAVİ uygulanan ciddi AD'li yaşlı hastaların üçte ikisinde mevcuttur;

KAH'ın şiddeti, başlangıçta daha yüksek risk profilleriyle ve TAVİ uygulanan şiddetli AD'li yaşlı hastalarda 1 yılda bozulmuş iskemik klinik sonuçlar ile ilişkilidir, TAVİ uygulanan KAH ve SS > 22 olan hastaları, KAH olmayan hastalara kıyasla iki kat artmış kardiyovasküler mortalite riski nedeniyle, 1 yılda daha yüksek kardiyovasküler ölüm, inme veya MI riski ile ilişkilidir, olarak tespit edilmiştir. (156)

2.5.6. SYNTAX II SKORU

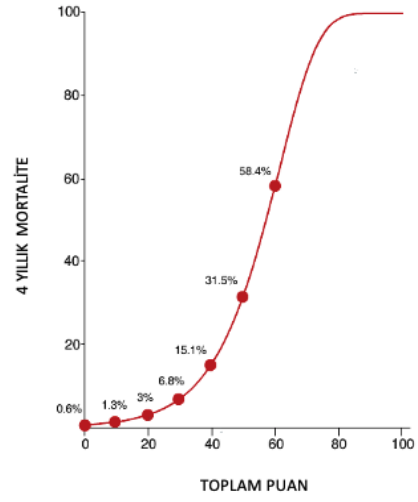
Anatomik bazlı SYNTAX Skorunun kategori bazında risk yaklaşımının - yani, "düşük", "orta" veya "yüksek" - CABG veya PCI arasında karar vermeyi yönlendirmek için, SYNTAX çalışmasının post-hoc analizinde potansiyel olarak yanıltıcı olduğu gösterilmiştir. Bu post hoc analizde düşük ve yüksek riskli hastaların en uygun revaskülarizasyon yöntemi (CABG ve PCI) için daha yüksek ve daha düşük SYNTAX Skoru grubunda olduğu sonuçları ortaya çıkmıştır.

Üç damar hastalığı olan hastalarda (3VD) 3 yıllık mortalite düşük syntax skoru (<23) ve EUROSCORE katkı modeli puanı yüksek olan (≥ 6) hastalarda CABG' ye kıyasla PCI yapılanlarda 2 katına çıkmıştır.

SYNTAX II Skoru, karmaşık koroner arter hastalığı olan hastaların uzun süreli ve bireysel risk değerlendirmesine olanak sağlayarak CABG ve PCI arasında karar vermeyi iyileştirmek için tasarlanmıştır. SYNTAX II skoru anatomik bazlı syntax skoru ile klinik değişkenleri birleştirerek syntax skorunun eşik değerini değiştirdi ve böylece CABG ile PCI arasındaki seçimde uzun dönem mortalitenin dengeleyicisi oldu. Bu değişkenler korunmasız sol ana koroner arter hastalığı, kadın cinsiyet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, yaş ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun varlığını içermiştir. SYNTAX II Skoru , SYNTAX çalışmasının randomize edilmesinden geliştirildi (denek sayısı 1800) ve çok merkezli DELTA kaydında kabul edildi (denek sayısı 2891) Daha da önemlisi, DELTA kayıtları Avrupa, ABD ve Güney Kore'de 14 merkezde yürütülen, tümü kayıtlı, çok uluslu, randomize olmayan kayıtlardır. Çalışma popülasyonu heterojendi ve DELTA Kayıt Defteri'nde karmaşık koroner arter hastalığı - anatomik SYNTAX Skoru % 30 unda ≥ 33 iken, % 26'sında 3 damar hastalığı mevcuttu. SYNTAX II Skorunun geliştirilmesi ve geçerliliği sırasında, diyabetin CABG ile PCI arasında karar vermeyi iyileştirmediği gösterilmiştir. Bunlar DES ile tedavi edilen 6000'den fazla hasta ile yapılan önceki bir çalışma ile uyumlu bulgulardır. burada diyabet varlığının minimal olarak DES ile PCI sonrası uzun vadeli mortalite tahminlerini etkilediği, yaş, böbrek fonksiyonu ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun hesaba katıldığı gösterilmiştir. Daha sonraki epidemiyoloji / popülasyon bazlı çalışmalar bu bulguları daha da desteklemiştir. SYNTAX II Skorunun bireyselleştirilmiş yaklaşımını kullanarak anatomik bazlı SYNTAX Skorunun aksine düşük, orta veya yüksek SYNTAX Skorları olan, CABG veya PCI için daha düşük, benzer veya daha yüksek 4 yıllık mortalite tahminleri olacak bir hasta grubu tanımlandı. Spesifik olarak 3VD için, ilgili hastaların yaklaşık % 80'i, % 60'ı ve % 30'u olarak randomize edilen SYNTAX popülasyonunun düşük, orta ve yüksek SYNTAX Skoru'nun 3 grubunda, CABG ve PCI arasında benzer uzun vadeli mortalite olacaktır.(157,158)

Tablo 12: SS II (Farooq et al., The Lancet. 2013 Feb 23;381(9867):639-50)

SYNTAX II SKORU - 4 YILLIK MORTALİTE



SYNTAX II SKORU SORULAR

SYNTAX SKOR I

YAŞ (YIL)

GFR ml/dk

LVEF (%)

SOL ANA KORONER LEZYONU ☐ VAR ☐ YOK

CİNSİYET ☐ KADIN ☐ ERKEK

KOAH ☐ VAR ☐ YOK

PAH ☐ VAR ☐ YOK

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Örnekleme

Çalışma gerekli endikasyonlar konularak 2011–2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında TAVİ yapılmış olan 70 hastanın demografik özellikleri, klinik seyirleri ve işlem sonrası taburculuğa kadar hastane kayıtları geriye dönük olarak hasta dosyaları incelenerek yapıldı. TAVİ yapılan hastalar; salahlık ile taburcu edilenler (grup-1) ve hastane içi mortalite gelişenler (grup-2) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve risk skorlarının bu hasta grubunda mortalite ile olan ilişkileri incelendi. Arşiv kaydına ulaşamayan hastalar, Preoperatif ekokardiyografi görüntüleri olmayan hastalar, Preoperatif koroner arter görüntülemesi olmayan veya kaydına ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Dosyalarda aşağıdaki veriler incelendi.

1. Hastaların yaşı
2. Cinsiyeti
3. Eşlik eden kardiyovasküler ve diğer sistem hastalıkları
4. Tanı anındaki EKO bulguları ,aortik doppler gradienti
5. Biyokimyasal veriler
6. Uygulanan girişimsel işlemler (kateter anjiyografi, balon valvuloplasti, cerrahi kapak replasmanı, perkütan kapak replasmanı)
7. İşlem sonrası kullanılan tedaviler
8. Uygulanan girişimsel işlemler sırasında gelişen komplikasyonlar
9. Hastanede yatış süresi

Çalışmaya alınan hastaların tümünde ciddi AD tanısı mevcut olup, kardiyoloji - kalp damar cerrahisi konseyinde hastanın klinik geçmişi, anatomik uygunluk ve kırılabilirlik değerlendirilmesine dayanarak TAVİ kararı alınmıştır. Hastalara, transfemoral yolla Edwards Sapien transkateter kalp kapakçığı (Edwards Life- Sciences, Irvine, California, Amerika Birleşik Devletleri) veya Medtronic CoreValve biyoprotezini (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, Amerika Birleşik Devletleri) implante edilmiştir.

TAVİ sonrası antitrombotik tedavi kontrendike olmadıkça aspirin (süresiz) artı klopidoğrelden (3-6 ay) oluşuyordu Eğer antikoagülasyon başka bir sebepten dolayı belirtilmişse, oral antikoagulan tedavi uygulandı (tek antiplatelet tedavisi olsun veya olmasın).

3.2. Hastaların Seçimi ve Çalışma Verilerinin Toplanması

Her hastanın arşiv dosyası değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, KAH öyküsü, diyabet, hipertansiyon, diğer eşlik eden hastalıklar ve kullandığı ilaçlar araştırıldı ve bu bilgiler

kaydedildi. Aort darlığı olan ve TAVİ planlanan hastaların yatışındaki mevcut laboratuvar bulguları hastanenin mevcut otomasyon sisteminden elde edilerek kaydedildi.

Her hastaya, TAVİ öncesi bölümümüzde mevcut olan ekokardiyografi (Vivid™ 6 with XDclear™, General Electric Medical Systems, Horten, Norveç) cihazı ile sol lateral dekübit pozisyonunda güncel ASE önerilerine uygun olarak işlem öncesi bazal ekokardiyografi yapıldı (178).

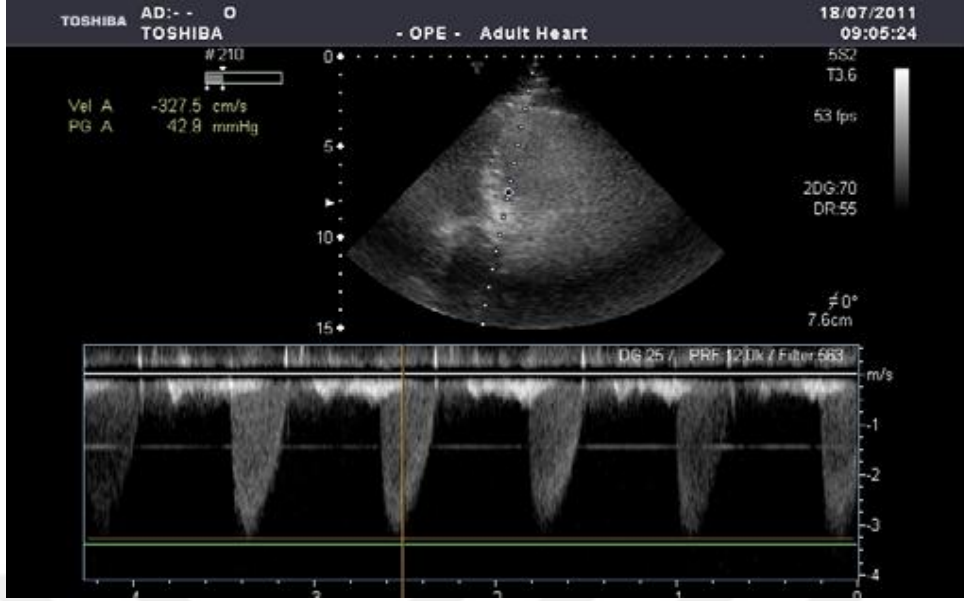
3.2.1. Ekokardiyografi

Ciddi semptomatik aort darlığı olan, kardioloji ve kalp damar cerrahisi konseyinde TAVİ kararı alınmış ve bunun için servisimize yatan hastalara işlemden önce ekokardiyografi yapıldı.

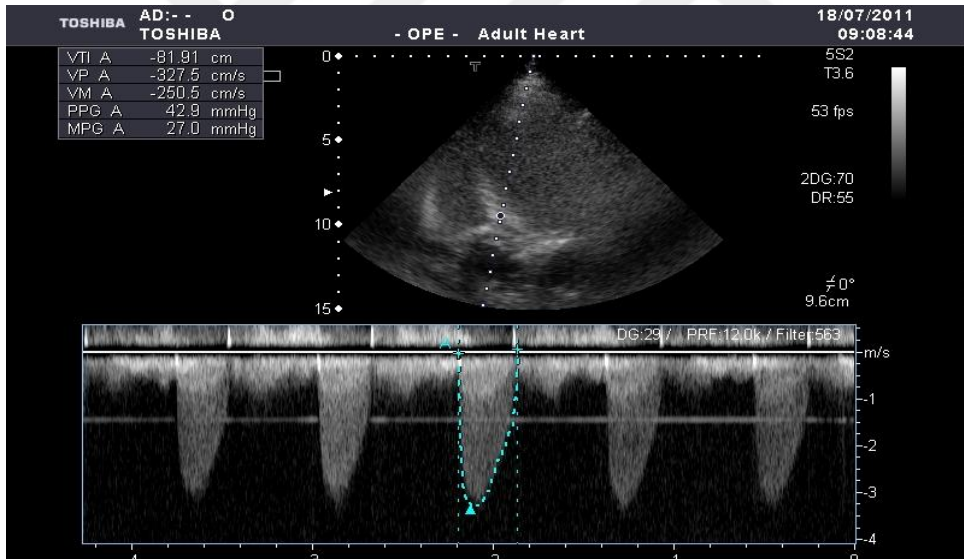
Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda, “Vivid™ 6 with XDclear™, General Electric Medical Systems, Horten, Norveç” ekokardiyografi cihazının 2D probu kullanılarak parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal uzun eksen, apikal iki boşluk, apikal dört boşluk, apikal beş boşluk görüntülerden yapıldı. Hastalara sırasıyla M-Mode ekokardiyografik, 2D ekokardiyografik, PW Doppler, CW Doppler, renkli Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı.

3.2.1.1. İki boyutlu Ekokardiyografik Ölçümler , Aort Kapak Yapısı

Ekokardiyografi laboratuvarlarımızda kapak darlıklarının değerlendirilmesi American Society of Echocardiography kılavuzu esas alınarak yapılmaktadır (163). Kapakların kalsifikasyonu, kalınlığı ve hareketleri birçok pencereden, özellikle de parasternal kısa ve uzun eksenlerden değerlendirildi. Aort kapaklarından geçen akıma paralel düşülüp sürekli akım Doppler ile alınan kayıtlarda maksimum hız, maksimum kapak gradienti ve Doppler akım trasesinin çerçevelenmesi ile ortalama kapak gradienti hesaplanmaktadır (Şekil 14, 15). İki boyutlu veya süreklilik denklemi ile hesaplanan kapak alanına ait verilerde çok sayıda eksik veri olması nedeniyle kapak alanı değişkeni analizlerde kullanılmadı.



Şekil 14: Apikal 5 boşluk ekokardiyografi görüntüsünden maksimal transaortik gradient hesaplanması



Şekil 15: Apikal 5 boşluk ekokardiyografi görüntüsünden ortalama transaortik gradient hesaplanması

Aort kapak küspislerinin sayısı, kapakçıkların kalınlığı, mobilitesi ve diğer kapak tutulum ve kalsifikasyonuna göre ekokardiyografik olarak aort darlığı etyolojisi belirlenebilmektedir. Parasternal uzun eksen görüntülerde santral kapanma gösteren kapakçıklar kalın ve kalsifik olup, sistolik eğilme (sistolik bowing) göstermeyen, aorta ya da mitral annulüsde eş zamanlı kalsifikasyonu olup diğer kapaklarda romatizmal tutulum bulguları olmayan hastalar dejeneratif aort darlığı olarak kabul edildi.

3.2.1.2. Konvansiyonel Doppler Ekokardiyagrafik Ölçümleri: Aortik Kapak Sistolik ve Ortalama Gradyentlerin Ölçülmesi

Normal istirahat sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) akım hızı yetişkinlerde 0.7-1.1 m/sn ve aort kapak seviyesindeki akım hızı 1.0-1.7 m/sn'dir. Artmış akım hızı, obstrüksiyonun hemen proksimalinde başlar (akım akselerasyonu) ve maksimum seviyesine obstrüksiyonun distalindeki akımın en dar yerinde (vena kontrakta) ulaşır. Akım hızındaki bu lokal artış AD'nin Doppler ekokardiyografi ile tanısının temelini oluşturur. Doppler, darlığın proksimalindeki bir nokta ile vena kontrakta arasındaki akım hızı değişimini ölçer. Aort kapak basınç gradiyenti, aort darlığı ciddiyetinin belirlenmesinde ve ilerlemesinin takibinde önemli bir parametredir. Aort darlığının ciddiyetini gösteren Doppler ekokardiyografi bulguları tablo 14 de özetlenmiştir. Çalışmamızda ortalama transaortik gradiendi 25 mmHg'nın üzerinde olan orta ve ciddi derecede aort darlığı olan hastalar dahil edildi.

Aortik gradyent, apikal 5 boşlukta kalsifiye aort kapağının sol ventriküle bakan bölümüne CW Doppler ekokardiyografi örnek volümü konularak ölçüldü. Aortik darlığın ciddiyeti "Modifiye Bernoulli Denklemi" ($\Delta P=4v^2$) kullanılarak elde edilen sistolik ve ortalama gradyentlere göre belirlendi.

Tablo 13: Aort darlığının ağırlık derecesine göre sınıflandırılması

AD Ciddiyeti	Aort Kapak Alanı	Ortalama Gradient	Aortik jet hız
Hafif AD	> 1,5 cm ²	< 25 mmHg	< 3 m/sn
Orta AD	1 - 1,5 cm ²	25-40 mmHg	3-4 m/sn
Ciddi AD	< 1 cm ²	> 40 mmHg	> 4 m/sn

3.2.2. TAVİ

TAVİ girişimi yapılacak hastalar ameliyathane koşullarında steril şekilde hazırlanıp, hastanın genel durumu, fizik muayene bulguları, komorbiditeleri dikkate alınarak anestezi kliniği eşliğinde gerekli sedasyon-anestezi sağlandı. Hastanın kasığına kalp damar cerrahisi ekibince 3 cm'lik kesi yapıldı ve femoral artere ulaşıldı. Femoral arter klavuz tel ile kateterize edildi ve sonrasında antikoagülasyon amacıyla intravenöz unfraksiyone heparin verildi.

Hastanın aktive pıhtılaşma zamanının >250 sn olması sağlandı. Karşı taraf femoral artere pigtail katater konuldu ve aort köküne kadar ilerletildi, femoral venden ise pacemaker teli sağ ventrikül apeksine yerleştirildi. Transkateter aortik kapak yerleştirilmesi işlemi uygulanacak femoral arterden sol Amplatz-1 kateter ve sert düz uçlu kılavuz tel kullanılarak sol ventrikül apeksine kılavuz tel ucu iyice kıvrılarak yerleştirildi. Daha sonra femoral arterden yerleştirilen kılıf içerisinden girilen 20-23 mm çapında balon ile aortik kapak geçildi ve 200 atım/dk hızında ventiküler pacing ile hastanın sistolik kan basıncı düşürülerek balon ile dilatasyon yapıldı. Sonrasında balon geri alındı ve hazırlanan kapak kateter üzerinden ilerletilerek aortik kök pozisyonuna getirildi, kapağın %50'si aortta, %50'si sol ventrikülde olacak şekilde aortik anülüse pozisyonlandı. Bu işlemten sonra yine hızlı ventriküler pacing ile sistolik kan basıncı 40 mmhg'ın altına düşürüldü. Kapak içerisindeki balon maksimum derecede şişirildi, beş saniye beklendikten sonra hızla söndürüldü ve pace uyarısı sonlandırıldı. Aort kökü görüntülenmesi ile kapağın yeri, fonksiyonları ve varsa aort yetersizliği derecesi değerlendirildi. Kateterler uygun hareketlerle geriye alındı ve desendan aortaya çekildi. Kapak kateterini taşıyan kılıf iliofemoral sistemden geri çekilirken karşı taraf femoral arterden yerleştirilen kateter ile görüntülemeler yapılarak vasküler sistem komplikasyonları kontrol edildi. Katater çekilirken dikkatli bir şekilde kanamasına izin verildi ve böylece akım değerlendirilmiş oldu. Femoral arterdeki insizyon alanı uygun şekilde cerrahi olarak kapatıldı ve hasta yoğun bakım ünitesine alındı.

3.2.3. Koroner Anjiyografi ve SYNTAX Skoru II

Tüm hastalara TAVI öncesi judkins yöntemi ile femoral yoldan koroner anjiyografi yapıldı. İki ortagonal anjiyografik poz seçilerek koroner arterler değerlendirildi. Koroner revaskülarizasyon kararı, KAH'nin yeri ve kapsamı ve PCI'ın karmaşıklığına bağlı olarak Kalp Takımı tarafından verildi. SS II hesaplamasında; damar çapı > 1.5 mm ve > % 50 darlıklar ile yaş, cinsiyet, kreatinin klirensi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ana koroner damar hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, periferik vasküler hastalık gibi temel klinik değişkenleri dikkate alındı ve Online Calculator vasıtasıyla SS II hesaplandı.

3.3. Etik Kurul Onayı

Atatürk üniversitesi tıp fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 13.02.2019 tarihinde 01 numaralı toplantı ve 46 sayılı kararı ile “ **İleri Aort Darlığı Tanısıyla TAVİ (Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu) İşlemi Uygulanan Hastalarda Perioperatif ve Hastane İçi Mortalite Tahmininde Syntax Skoru II, EUROSCORE ve STS Skorlarının Karşılaştırılması** ” konulu araştırma, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve teknik açıdan sakınca olmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

3.4.Verilerin İstatistiksel Analizi

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ifade edildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında student T testi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında X^2 testi uygulandı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan parametreler cox regresyon analizine alındı ve mortalitenin bağımsız prediktörleri araştırıldı. Analizlerde SPSS 22.0 kullanıldı. p değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunduğu şeklinde yorumlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya ileri aort darlığı tanısıyla TAVİ yapılan 70 hasta alınmıştır hastaların %58.6 sı erkekti ve ortalama yaşı 77.4 ± 10.1 yıldır. Tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde ortalama 3 gün takip edilmiştir.

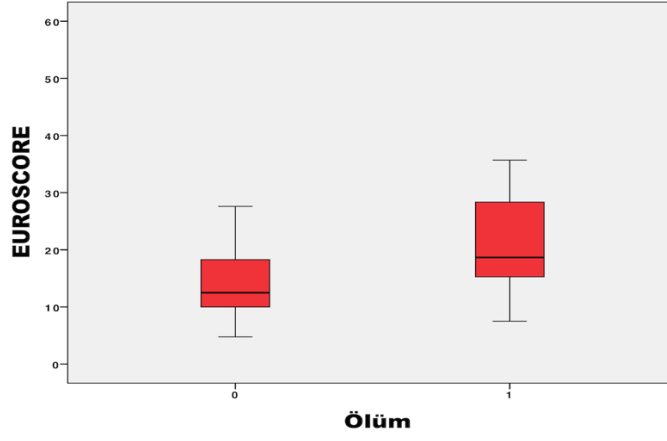
4.1. Demografik özellikler

Grupların demografik özellikleri incelendiğinde HT, DM, PAH ve KOAH her iki grupta benzerdi. SS I ve SS II ölüm grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık mevcut değildi (p:0.7, p:0.75). Grupların SS II değerleri Şekil 18’de gösterilmiştir. STS skoru yine ölüm grubunda daha yüksek tespit edildi (Şekil 17) ancak istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (p:0.46), bununla birlikte EUROSCORE ölüm grubunda belirgin yüksekti (Şekil 16) ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.036). Grupların demografik özellikleri tablo-14 te gösterilmiştir

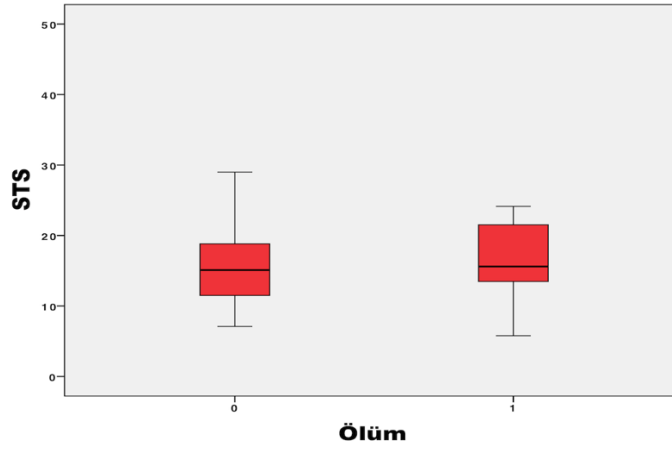
Tablo 14: Demografik özellikler

Değişkenler		Grup-1	Grup-2 (ÖLÜM)	P değeri
Yaş (yıl)		77.3±10.1	77.9±10.4	0.87
Cinsiyet (erkek,%)		59.6	53.8	0.70
EUROSCORE		15.1±7.6	22.5±12.6	0.036
STS SKORU		15.9±6.5	16.5±5.7	0.46
SYNTAX SKORU II		40.9±11.6	41.9±8.9	0.75
KRY		28.1	38.5	0.46
HT		52.6	53.8	0.93
DM		14	15.4	0.90
GEÇ İSKEMİK OLAY		1.8	7.7	0.25
GEÇ STROKE		8.8	7.7	0.90
PAH		28.1	25.4	0.34
KOAİ		38.6	38.6	0.99
GEÇ CABG		7.1	7.7	0.94
KREATİN		1.1±0.7	1.3±1.2	0.76
GFR		73±29.4	69.7±25.2	0.93
NYHA	1	5.4	0	0.32
	2	64.3	53.8	
	3	17.9	38.5	
	4	12.5	7.7	
PERMANENT AF		19.3	18.5	0.14
GEÇ Mİ		1.8	0	0.63
PCI	LAD	10.7	7.7	0.74
	CX	3.6	7.7	0.51
	RCA	0	0	0.95

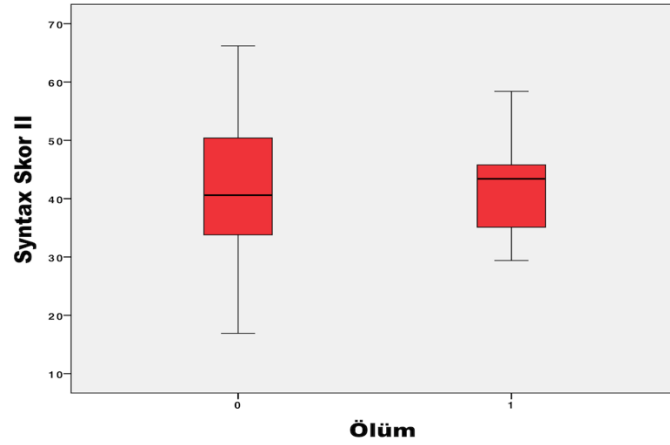
GEÇ KAPAK CERRAHİSİ	3.5	7.7	0.50
--------------------------------	-----	-----	------



Şekil 16: EUROSCORE - Mortalite ilişkisi



Şekil 17: STS - Mortalite ilişkisi



Şekil 18: SS II - Mortalite ilişkisi

4.2. Ekokardiyografik özellikler

Grupların ekokardiyografik özellikleri incelendiğinde yaşayan grupta aortik maksimal ve ortalama gradient daha fazla ölçüldü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydi ($p:0.03$, $p:0.002$). Ölüm grubunda sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu daha düşük tespit edildi ve bu fark anlamlı değildi bununla birlikte sol ventriküler sistolik ve diyastolik çaplarda ölüm grubunda artış tespit edildi. Grupların ekokardiyografik özellikleri Tablo 15 'de gösterilmiştir.

Tablo 15: Ekokardiyografik özellikler

Değişkenler	Grup-1	Grup-2 (ÖLÜM)	P değeri
MAXIMAL aortik gradient	82.1±21.7	65.8±15.1	0.03
MEAN aortik gradient	51.1±14.8	37.9±8.7	0.002
LVEF	48.3±10.1	44.5±10.3	0.19
LVDç	49.5±7.8	53.2±8.7	0.23
LVSç	33.9±9.9	41±9.9	0.05
LA	43.2±6.3	45.9±5.7	0.17
Spap	46.7±17.1	51±19.2	0.16

4.3. Antiagregan/antikoagulasyon tedavi protokolleri

Grupların antiagregan/ antikoagulan tedavi protokolleri incelendiğinde Hastaların büyük bir kısmı DAPT tedavisi almıştı ve istatistiksel fark yoktu. Az bir kısmı ise tekli antiagregan tedavi ile birlikte oral anitkoagulan tedavi almıştı grupların antiagregan/ antikoagulan tedavi protokolleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 16: Tedavi

Değişkenler	Grup-1	Grup-2(ÖLÜM)	P değeri
SAPT	55.4	69.2	0.70
ASA	91.2	92.3	0.28
KLOPİDOGREL	93	100	0.96
DAPT	87.3	92.3	0.46
SAPT+OAT	49.6	61.5	0.15
DAPT+OAT	0	0	0.93

4.5. Komplikasyonlar

Hastaların işlem sonrası komplikasyonları incelendiğinde ise stroke, geçici pil uygulanması ve paravalvüler kaçak her iki grupta benzer olarak görülmüştür. Grupların işlem sonrası komplikasyonları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Komplikasyonlar

Değişkenler	Grup-1	Grup-2(ÖLÜM)	P değeri
İŞLEM SONRASI STROKE	3.2	0	0.22
ARY	3.5	7.7	0.50
PACE İMPLANTASYONU	3.5	0	0.49
PARAVALVÜLER KAÇAK_hafif	17.6	18.2	0.96
PARAVALVÜLER KAÇAK_orta	7.8	12.3	0.067
PARAVALVÜLER KAÇAK_ileri	0	0	0.94

YATIŞ GÜNÜ	28.5±18	32.7±17	0.26
4 YILLIK MORTALİTE %	21.7±17.6	20.8±13.8	0.74

4.6. Mortalite

Hastane içi mortalite tahmini için tek değişkenli değişkende anlamlı çıkan parametreler regresyon analizinde değerlendirildi ve EUROSCORE, TAVİ yapılan hastalarda hastane içi mortalitenin bağımsız prediktörü olarak saptandı.

Tablo 18: Mortalite

Değişkenler	Tek değişkenli p değeri	Çok değişkenli p değeri
EURO SKORE	0.036	0.05
MEAN aortik gradient	0.002	0.23
LVSç	0.05	0.12

5. TARTIŞMA

Çalışmamız hastanemizde ileri aort darlığı tanısı ile TAVİ işlemi uygulanan 70 hasta ile yapıldı. Çalışmada aort kapak replasmanı yapılacak hastalarda öngörülen mortaliteyi belirlemek için kullanılan EUROSCORE ve STS skoru, koroner arter hastalığında girişim şekline göre 4 yıllık mortalite tahmininde kullanılan SYNTAX II skoru ile karşılaştırıldı. Perioperatif ve hastane içi mortalite tahmininde EUROSCORE hastane içi mortalite gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olarak bulundu.

Bu çalışma sonucuna göre TAVİ uygulanacak hastalarda EUROSCORE ile hastane içi mortalite tahmininde, tedavi stratejisi seçiminde, prognoz tahmininde erken, basit, hızlı kullanımı ile önemli faydalar sağlanacağını düşünmekteyiz.

Çalışma bulgularımızı incelendiğinde hastalarımızda uyguladığımız risk skorlamalarından EUROSCORE un mortalite tahmininde en anlamlı sonuçları verdiği anlaşılmıştır. EuroSCORE STS'den sonraki en geniş hasta grubunda prospektif olarak çalışılmış (19030 hasta) ve çok merkezli bir risk skarlama sistemidir. EuroSCORE risk faktörlerinin çoğu hastanın klinik durumundan elde edilir. Sadece 4 risk faktörü operasyona ilişkindir. Bu nedenle EuroSCORE ameliyata ilişkin değişkenlerden zor etkilenir. EuroSCORE tüm kalp ameliyatlarındaki mortaliteyi öngörmek üzere tasarlanmıştır; ancak, tasarımında kullanılan verilerin büyük çoğunluğunu koroner baypas ameliyatı geçiren hastalar oluşturmuştur (159). İzole aort kapak replasmanı uygulanan (AVR) yüksek riskli hastalarda mortalitenin belirlenmesi için STS skorunun EuroSCORE'dan daha üstün olması yerindedir.

Hans J. Geissler ve ark yaptığı 504 kişilik bir prospektif, 6 farklı cerrahi skorlama sisteminin karşılaştırıldığı bir çalışmada (İnitial Parsonnet score, Cleveland Clinic Score, French score, EuroSCORE, Pons score, Ontario Province Risk score) beklenen mortalite ile gerçekleşen mortalite arasındaki en iyi uyum EuroSCORE sistemiyle gerçekleşmiştir. Morbidite için tahmin edilen değer (özellikle morbiditeyi tahmin etmek için düzenlenmiş skorlamalarda bile) tüm skorlama sistemlerinde düşük olarak bulunmuştur (160). Bizim çalışmamızda da mortalite tahmininde EUROSCORE regresyon analizinde mortalitenin bağımsız prediktörü olarak tespit edildi ve bu bulgu yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumludur. Cerrahi hastalarında olduğu gibi TAVİ hastalarında da işlem sırasındaki parametrelerden etkilenmediğini göstermesi açısından EUROSCORE değerlidir.

STS koroner bypass ameliyatı (KABG), kapak cerrahisi veya her ikisinden sonra ameliyat sonrası erken seyri değerlendirmek için tasarlanmıştır. Hastaların Klinik ve demografik özelliklerine dayanan modeldir. Bu modelde hem mortalite hem de inme böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar için prediksyon yapabileceği gösterilmiştir (161). Katrin Hemman ve ark yaptığı 426 hastalık bir çalışmada TAVİ sonrası mortalite prediksyonunda en iyi kestirim değerine sahip olabileceği gösterilmiştir (102). Bununla birlikte çalışmamız verileri incelendiğinde EUROSCORE hastane içi mortalite tahmininde anlamlılık sınırına ulaşmış olmasına rağmen STS de bu anlamlılık tespit edilmedi. Bu duruma hasta sayımızın az olması neden olmuş olabilir. Ancak daha fazla sayıda hasta kullanılarak yapılacak çalışmalar ile bu ilişkinin net ortaya konması gerekir.

SS II koroner lezyon karakteristikleri ve demografik özelliklerinin gözönünde bulundurulduğu ve yapılan geniş çaplı çalışmalarda koroner arter hastalığında mortalite tahmininde iyi prediktör olabileceği gösterilen risk skorlama sistemidir. Nicola Ryan ve arkadaşlarının yaptığı 402 kişilik bir TAVİ yapılan bir hasta grubunda 1 yıllık izlemde SYNTAX II skorunun tüm nedenlere bağlı ölüm ve majör advers kardiyak olayları öngörmede etkisi araştırılmıştır. Uzun dönem mortaliteyi öngörmede SYNTAX II skorunun bağımsız bir öngördürücü olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, SS II skoru yüksek olan hastalar daha yaşlı, çoğunluğu kadın, TAVİ öncesi periferik vasküler hastalığı, azalmış böbrek fonksiyonları ve azalmış sol ventrikül fonksiyonları olan ve daha az tam revaskülarizasyona sahip hastalardı. (tüm karşılaştırmalar için $P < 0.001$). Başka bir çalışma da ise SS-II'nin artması, TAVİ popülasyonunda, KAH varlığından bağımsız olarak artmış majör kardiyovasküler olaylar, tüm ölümler ve kardiyak ölümlerle ilişkili bulunmuştur (162). Bununla birlikte çalışma grubumuzda STS skoru gibi SS II de anlamlılık sınırına ulaşamamıştır. Çalışma popülasyonumuzda ki hastaların büyük bir kısmında koroner arter hastalığı eşlik etmemesi ve eşlik ettiği hastalarda da SS II nin düşük olması bu duruma neden olmuş olabilir yine SS II de

ki parametrelerin STS ve EUROSCORE gibi operatif parametreleri kapsamaması bu duruma neden olmuş olabilir.

Literatürde TAVI yapılan hastalarda EUROSCORE, STS VE SYNTAX II yi karşılaştıran çalışma olmayıp bizim çalışmamızda SS II nin koroner anatomi ile birlikte klinik değişkenleri içermesi yönüyle ve bu değişkenlerin STS VE EUROSCORE ile benzerlik göstermesi mortalite öngördürücüsü olarak kullanılmasını akla getirmektedir. Ancak hastaların yaşlı popülasyonda olması, cerrahi açısından orta-yüksek riskli olup, çoğunlukla komorbiditelerin eşlik etmesi ve koroner arter hastalığının yaygın olmaması nedeniyle çalışma popülasyonumuzda SS II, EUROSCORE gibi anlamlılık sınırın ulaşamamıştır.

Çalışmamız 2011-2018 yılları arasında tedavi edilen hastaların retrospektif verileri incelenerek oluşturulmuş olup verilerin bazılarında ulaşılabilmesi, hasta popülasyonunun sınırlı olması ,tek merkezli bir çalışma olması, takip süresinin kısa olması çalışmanın sınırlılıklarıdır. Daha önce SS II ile diğer risk skorlarını karşılaştıran bir çalışma olmaması bundan sonra yapılacak çalışmalar için örnek teşkil edebileceğini gösterir.

Yüksek riskli hastalarda cerrahiye alternatif bir yöntem olan TAVI nin uygulamaya girmesi ile anlamlı derecede prognozda iyileşme görülmüş ve mortalite azalmıştır. Ancak TAVI de en sık kullandığımız skorlamalar konvansiyonel cerrahi yöntemler için tasarlanmıştır. Bu yöntemler içinde çalışmamızda gösterildiği gibi EUROSCORE un mortalite tahmininde kullanılması önerilir. Ancak Daha fazla sayıda hasta kullanılarak yapılacak çalışmalar ve bu çalışmalar sonucunda kullanılacak risk faktörleri ve değişkenlere göre hazırlanacak TAVI ye özgü yeni skorlamalar perioperatif ve uzun dönem mortalite tahminini hızlı ve doğru bir şekilde tahmin etmede bize önemli faydalar sağlayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma sonucuna göre TAVI uygulanacak hastalarda EUROSCORE ile risk hesaplanması yapılması hastane içi mortalite tahmininde diğer iki skora göre daha faydalı ve doğru bilgiler verebilir. Sonuç olarak, TAVI işlemi artan yaşlı nüfusa bağlı olarak sıklığının giderek artması beklenmektedir. Bu hastalarda cerrahi risk skorları koroner risk skorlarına göre daha iyi kestirim değerine sahiptir ve bu hastalarda ki perioperatif ve postoperatif dönemdeki advers olay tahmini için preopratif dönemde EUROSCORE ile risk hesaplaması yapılmasını önermekteyiz. Bununla birlikte; daha fazla sayıda hasta kullanılarak yapılacak çalışmalar ve bu çalışmalar sonucunda kullanılacak risk faktörleri ve değişkenlere göre hazırlanacak yeni skorlamalar TAVI de perioperatif ve uzun dönem mortalite tahminini hızlı ve doğru bir şekilde tahmin etmek için gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. 2010;363(17):1597-1607.
2. Kapadia S, Stewart WJ, Anderson WN, et al. Outcomes of inoperable symptomatic aortic stenosis patients not undergoing aortic valve replacement: insight into the impact of balloon aortic valvuloplasty from the PARTNER trial (Placement of AoRtic TraNscathetER Valve trial). 2015;8(2):324-333.
3. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. 1982;66(5):1105-1110.
4. Yücel G, Paker T, Akçevin A, et al. Transcatheter aortic valve implantation: the first applications and early results in Turkey. 2010;38:258-263.
5. Bach DS, Siao D, Girard SE, et al. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. 2009;2(6):533-539.
6. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis RJJotACoC. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. 1993;21(5):1220-1225.
7. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med 1999;341:142 – 147.
8. Andersen H, Knudsen L, Hasenkam JJEhj. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. 1992;13(5):704-708.
9. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. 2003;12(2):95-95.
10. Peterson KL, Tsuji J, Johnson A et al. Diastolic left ventricular pressure-volume and stress-strain relations in patients with valvular aortic stenosis and left ventricular hypertrophy. 1978;58(1):77-89.
11. CarabelloBA, PaulusWJ. Aortic stenosis. Lancet 2009;373:956–966.
12. Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG et al. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2013;61: 837 – 848.
13. Tjang YS, van Hees Y, Korfer R et al. Predictors of mor- tality after aortic valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:469 – 474.
14. Likosky DS, Sorensen MJ, Dacey LJ et al. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. Circulation 2009;120(11 Suppl):S127 – S133.

15. Dewey TM, Brown DL, Herbert MA et al. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2010;89:758 – 767; discussion 767.
16. Wenaweser P, Pilgrim T, Guerios E et al. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Euro- Intervention* 2011;7:541–548.
17. Masson JB, Lee M, Boone RH et al. Impact of coronary artery disease on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:165–173.
18. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with and without concomitant coronary artery disease: comparison of characteristics and early outcome in the German multicenter TAVI registry. *Clin Res Cardiol* 2012;101:973 – 981.
19. D'Ascenzo F, Conrotto F, Giordano F et al. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of adjusted observational results. *Int J Cardiol* 2013;168:2528–2532.
20. Stefanini GG, Stortecky S, Meier B et al. Severe aortic stenosis and coronary artery disease. *EuroIntervention* 2013;9(Suppl):S63 – S68.
21. Moore KL, Persaud TVN. Kardiyovasküler Sistem. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. In: Yıldırım M, Okan İ, Dalçı H, eds. İnsan Embriyolojisi. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 349-405.
22. Sadler TW. Kardiyovasküler Sistem Embriyolojisi: Langman Medikal Embriyoloji. Çeviri editörü: Başaklar AC. 9. Baskı. Ankara Palme Yayıncılık, 2004:425-36.
23. Schneider DJ, Moore JW. Aortic stenosis. In: Allen H, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults. 7 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 968-87.
24. OpenStax College. Development of the Heart. Retrieved from the OpenStax_CNX. (Accessed June 19, 2013, at <http://cnx.org/content/m46673/1.3>)
25. Edwards WD. Anatomy of the Cardiovascular System. In: Spittell JA Jr ed. Clinical Medicine. Philadelphia: Harper & Raw, 1984; 6: 1-24.
26. Oral K. Aort stenozlu hastalarda farklı protez kapaklarla gerçekleştirilen aort kapak replasmanlarından sonra sol ventrikül kütle gerilmesi oranlarının karşılaştırılması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul: 2007.

27. Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC et al. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 830-6.
28. Seward J. Transesophageal echocardiographic anatomy. In: Freeman W, Seward J, Khandheria B, Tajik AJ, eds. *Transesophageal Echocardiography*. Boston: Little, Brown; 1994:55-101.
29. Edwards WD. Applied Anatomy of the Heart. In: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al, eds. *Cardiology Fundamentals and Practice*, 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991; 2: 47-112.
30. Marc RD, Nicholas AB, David EN, DSc. Calcific Aortic Stenosis A Disease of the Valve and the Myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 1854- 63.
31. Otto CM. Aortic Stenosis. Clinical Evaluation and optimal timing of surgery. *Cardiol Clin* 1998; 16 : 353-73
32. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. 2003;24(13):1231-1243.
33. Members ATF, Vahanian A, Alfieri O, 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):S1-S44.
34. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1-25.
35. Tobin JR , Rahimtoola SH, Blundell PE et al. Percentage of left ventricular stroke work loss: A simple hemodynamics concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. *Circulation* 1967; 35: 868-879.
36. Wittich CM. Mayo Clinic Internal Medicine Board Review: Oxford University Press; 2016.
37. Murphy JG. Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook: CRC Press; 2006.
38. Richards AM, Ikram H, Nicholls MG et al. Syncope in aortic valvular stenosis. 1984;324(8412):1113-1116.
39. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, et al. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate and later after aortic valve replacement. *Circulation* 1989; 79:744-755
40. Braverman AC , Guven H, Breadslee MA, et al: The bicuspid aortic valve . *Curr probl cardiol* 30:470 , 2005

41. Lewin MB ,Otto CM: The bicuspid aortic valve adverse outcomes from infancy to old age . *Circulation* 111:832, 2005
42. Braverman AC: The bicuspid aortic valve. In Otto CM,Bonow RO(eds): *Valvular Heart disease : A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia , Saunders/Elsevier , 2009, pp169-186
43. Braunwald's Heart Disease Philadelphia , Saunders/Elsevier , 2009, PP 1468-1469
44. Park MK. Obstrüktif Lezyonlar. içinde: *Pediyatrik Kardiyoloji*. Çeviri Editörü: Nazan Özbarlas 5. Baskı. Nobel Kitabevi 2010: 196-205.
45. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005–1011.
46. Hess OM, Ritter M, Schneider J et al. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. *Circulation*. 1984;69(5):855-865.
47. Olsson N, Dalsgaard C-J, Haegerstrand A, et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in rheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1162-1170
48. Bonow RO, Carabello B, De leon AC Jr, et al. Guidelines for management of patients with valvular heart disease; A report of ACC/AHA Task force on practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 1496
49. Poggianti, E, Venneri, L, Chubuchny V, et al. E Disease of the Aortic Valve or Aorta Aortic Valve Sclerosis Is Associated With Systemic Endothelial Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2003, 41(1).
50. Taylor J, Clark BL, Garrison RJ, et al. Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans. *Am J Cardiol* 2005; 95:401–4.
51. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol* 2005;95:132–6.
52. Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: methods,models, and mechanisms. *Circ Res* 2011;108:1392-412.
53. Rajamannan NM. Cellular, Molecular, and Genetic Mechanisms of Valvular Heart Disease. In: Otto CM, Bonow RO, eds. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3 ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009:41-47.
54. Freeman, R. V, Crittenden G, Otto Acquired aortic stenosis. *Expert review of cardiovascular therapy* 2004, 2(1), 107–16.
55. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with “benign” aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;162:2345-7.

56. Rosario V, Freeman and Catherine M. Otto Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation* 2005; 111:3316-3326
57. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1218-22.
58. Demer LL. Cholesterol in vascular and valvular calcification. *Circulation* 2001;104:1881-3.
59. Otto CM: Valvular aortic stenosis: Disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Card* 47:2141,2006
60. 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
61. Tobin JR Jr, Rahimtoola SH, Blundell PE, Swan HJ. Percentage of left ventricular stroke work loss. A simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1967;35(5): 868-879.
62. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD,; PARTNER Trial Investigators. Two year outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686-95
63. Gould KL. Why angina pectoris in aortic stenosis?.*Circulation* 1997;95:892- 898
64. Carabello BA. Aortic stenosis. *Cardiol. Rev* 1993;1: 59-78
65. Oh JK, Deward JB, Tajik AJ: *The Echo manual* (ed 2). Philadelphia, PA, Lippincott, 2006
66. Fowler NO. Aortic stenosis. In Fowler NO: *Diagnosis of heart disease*. New York, Springer-Verlag 1991, pp131-145
67. Members: ATF, Falk V, Baumgartner H, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. 2017;52(4):616-664.
68. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. 2009;22(1):1-23.
69. 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.
70. Dr. Saide Aytekin, Dr. Selen Yurdakul Echocardiography in transcatheter aortic valve implantation *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44(3):260-271
71. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes Jr DRJC. 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):809-813.
72. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, et al. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. 2005;112(9 suppl):I-377-I-382.
 73. Holmes DR, Jr., Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: developed in collaboration with the American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America, Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. Sep 2012;144(3):e29-84.
 74. Rafique AM, Biner S, Ray I, et al. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. 2009;104(7):972-977.
 75. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee 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;52(13):e1-e142.
 76. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac BJTL. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? 1986;327(8472):63-67.
 77. Lababidi Z, Wu J-R, Walls JTJAJoC. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: results in 23 patients. 1984;53(1):194-197.
 78. Amato M, Moffa P, Werner K, Ramires JJH. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. 2001;86(4):381-386.
 79. Karol Zbroński, Zenon Huczek, Dominika Puchta et al. Outcome prediction following transcatheter aortic valve implantation: Multiple risk scores comparison Cardiology Journal 2016, Vol. 23, No. 2, 169–177
 80. F. Roques, S.A.M. Nashef, P. Michel et al Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients European Journal of Cardio-thoracic Surgery 15 (1999) 816-823

81. Kurki TS, Jarvinen O, Kataja MJ, Laurikka J, Tarkka M. Performance of three preoperative risk indices; CABDEAL, EuroSCORE and Cleveland models in a prospective coronary bypass database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 406-10.
82. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 101-5.
83. Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, et al. Evaluation of the quality of cardiovascular surgery care using risk stratification analysis according to the EuroSCORE additive model. *Circ J* 2002; 66: 145-8.
84. Sergeant P, de Worm E, Meyns B. Single- center, single- domain validation of the EuroSCORE on a consecutive sample of primary and repeat CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 1176-82.
85. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003; 24: 881-2.
86. Michel P, Roques F, Nashef SAM, The EuroSCORE Project group. Logistic or additive EuroSCORE for high risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 684–687.
87. Zingone B, Pappalardo A, Dreas L. Logistic versus additive EuroSCORE. A comparative assessment of the two models in an independent population sample. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1134–1140.
88. Hattler BG, Madia C, Johnson C, et al: Risk stratification using the Society of Thoracic Surgeons program. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1348-52
89. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salomon R: European system for cardiac operative risk evaluation: (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 16(1):9-13
90. Geissler HJ, Hölzl P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, et al: Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 17:400-
91. Katrin Hemmann, Margarita Sirotina, Salvatore De Rosa et al. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 17 (2013) 359–364
92. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. 2011; 141(6):1424-1430
93. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. 2008; 359(13):1343-1356.

94. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016;37(27):2129-2200.
95. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, et al. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. 2010;3(11):1150-1156.
96. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. 1994;89(2):642-650.
97. Ben-Dor I, Maluenda G, Looser PM, et al. Outcomes of concomitant percutaneous coronary intervention and balloon aortic valvuloplasty. 2013;82(7):E835-E841.
98. Hara H, Pedersen WR, Ladich E, et al. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty revisited: time for a renaissance? 2007;115(12):e334- e338.
99. Valvuloplasty NBJC. Percutaneous Balloon Aortic Valvuloplasty. 1991;84(6).
100. Chiam PT, Ruiz CEJCI. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: assessing results, judging outcomes, and planning trials: the interventionalist perspective. 2008;1(4):341-350.
101. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. 2002;106(24):3006-3008
102. Chiam PT, Ruiz CEJAj. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: evolution of the technology. 2009;157(2):229-242.
103. Dalmau MJ, González-Santos JM, Blázquez JA, et al. Hemodynamic performance of the Medtronic Mosaic and Perimount Magna aortic bioprostheses: five-year results of a prospectively randomized study. 2011;39(6):844-852.
104. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, 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):832-843. e813.
105. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, et al. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. 2008;1(1):74-81.
106. Wenaweser P, Pilgrim T, Roth N, et al. Clinical outcome and predictors for adverse events after transcatheter aortic valve implantation with the use of different devices and access routes. 2011;161(6):1114-1124.

107. Kurra V, Schoenhagen P, Roselli EE, et al. Prevalence of significant peripheral artery disease in patients evaluated for percutaneous aortic valve insertion: preprocedural assessment with multidetector computed tomography. 2009;137(5):1258-1264.
108. Sharp AS, Michev I, Maisano F, et al. A new technique for vascular access management in transcatheter aortic valve implantation. 2010;75(5):784-793.
109. Etienne P-Y, Papadatos S, El Khoury E, Pieters D, Price J, Glineur DJTAots. Transaortic transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN valve: feasibility, technical considerations, and clinical advantages. 2011;92(2):746-748.
110. Schultz CJ, Moelker A, Piazza N, et al. Three dimensional evaluation of the aortic annulus using multislice computer tomography: are manufacturer's guidelines for sizing for percutaneous aortic valve replacement helpful? 2009;31(7):849-856.
111. Babaliaros VC, Liff D, Chen EP, et al. Can balloon aortic valvuloplasty help determine appropriate transcatheter aortic valve size? 2008;1(5):580-586.
112. Witzke C, Don CW, Cubeddu RJ, et al. Impact of rapid ventricular pacing during percutaneous balloon aortic valvuloplasty in patients with critical aortic stenosis: should we be using it? 2010;75(3):444-452.
113. Himbert D, Roy D, Brecker S, et al. Tools & techniques: transcatheter aortic valve implantation: transfemoral approach. 2011;6(6):784-785.
114. Itsik Ben-Dor, Michael A. Gaglia, Jr., Israel M. Barbash et al. Comparison between Society of Thoracic Surgeons Score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 12 (2011) 345–349
115. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The lancet*. 1997;349(9063):1436-42.
116. Sokolow MML, M. Cheitlin, MD. Coronary Heart Disease. In: *Clinical Cardiology*, A Lange Medical Book. 15th ed 1990. 145-224 p.
117. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
118. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *The Lancet*. 1999;354(9186):1234-41.
119. Tamminen M, Mottino G, Qiao J, Breslow J, Frank J. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(4):847-53.

120. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Current opinion in lipidology*. 1998;9(5):471-4.
121. Parish S, Collins R, Peto R, et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *Bmj*. 1995;311(7003):471-7.
122. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(4):213-7.
123. Members TF, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.
124. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486.
125. Lee I-M, Rexrode KM, Cook NR, Met al. Physical activity and coronary heart disease in women: Is no pain, no gain passé? *Jama*. 2001;285(11):1447-54.
126. Yenigün M, Türker T, Ataoğlu HE, Temiz L, Ahbab S. From obesity to diabetes. *Haseki Tıp Bülteni*. 2005;43:1-12.
127. Hergenç G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A. Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. *Atherosclerosis*. 1999;145(1):147-56.
128. Gürbilek M, Gederet YT, Sökmen G. Diyabetik Olmayan Akut Koroner Sendromlarda Erken Dönem Yeni Bir Risk Önbilirleyicisi Olarak” Geliş insülin Rezistansı indeksi (GİRİ)’nin” Değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2002;3:194-201.
129. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, et al. Yüksek Riskli bir Örneklemimizde Lipoprotein (a): Dağılımı ve Bağlıları Zemininde Türk Erkeklerinde İnsülinemi ile Ters İlişkisi Gözlemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2004;32(2):82-90.
130. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple- risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(4):1348-59.
131. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention1, 2. *Atherosclerosis*. 1998;140(2):199-270.

132. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. Türk Kardiyol Dern Arş. 2001;29(3):181-90.
133. Onat A, Yazıcı M, Hergenç G, Doğan Y, ve ark. Popülasyona dayalı bir çalışmada lipoprotein (a): Klinik önemi kadınlarımızda daha mı fazla. Anadolu Kardiyol Derg. 2005;5:271-77.
134. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, et al. Apolipoprotein (a) size and lipoprotein (a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: the Physicians' Health Study. Clinical chemistry. 2004;50(8):1364-71.
135. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. Circulation. 2004;109(16):1955-9.
136. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. New England journal of medicine. 2002;347(20):1557-65.
137. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. Jama. 2001;285(19):2481-5.
138. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;122(17):1756-76.
139. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2005;1(2):219-27.
140. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). European heart journal. 2014;35(37):2541-619.
141. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery

- Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
142. Serruys PW, Unger F, van Hout BA, et al. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Seminars in interventional cardiology : SIIC*. 1999;4(4):209-19.
 143. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1988;78(2):486-502.
 144. Ijsselmuiden AJ, Ezechiels J, Westendorp IC, et al. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison. *American heart journal*. 2004;148(3):467-74.
 145. Giulio G. Stefanini ,Stefan Stortecky ,Davide Cao et al. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation .*European Heart Journal* (2014) 35, 2530–2540.
 146. Sorin J. Brener, MD; Venkatesh Alapati, MD; Doris Chan, DO The SYNTAX II Score Predicts Mortality at 4 Years in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention .*J Invasive cardiol* 2018;290-294. Epub 2018 June 15.
 147. Vasim Farooq, David van Klaveren, Ewout W Steyerberg Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II *Lancet* 2013; 381: 639–50
 148. Uz. Dr. Hasan Karabulut, Uz. Dr. Fevzi Toraman, Uz. Dr. Sinan Dagdelen EUROSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) Risk Skorlama Sistemi Gerçekçi mi? 1 Aralık 2000, revizyon 28 Mart 2001, 16. Ulusal Kardioloji Kongresinde sözlü bildiri
 149. Geissler HJ, Hölzl P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, et al: Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 17:400-6
 150. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 2. Isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 2009; 88: S23–S42. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.056.
 151. Nicola Ryan, Luis Nombela-Franco,Pilar Jiménez-Quevedo et al. The Value of the SYNTAX Score II in Predicting Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation *Rev Esp Cardiol*. 2017 REC-3518; No. of Pages 10

152. Ase: Swart MJ, Bekker AM, Malan JJ, et al. The simplified modification of diet in renal disease equation as a predictor of renal function after coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc J Afr*. 2010; 21(1): 9-12
153. Spann JF, Bove AA, Natarajan G, Kreulen TJC. Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. 1980;62(3):576-582.
154. Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. 2010;32(2):198-204

