



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ MEHMET AKİF  
ERSOY GÖĞÜS KALP DAMAR CERRAHİSİ SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KARDİYOLOJİ EĞİTİM KLİNİĞİ**

**NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ TRANSKATETER AORT  
KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ) SONRASI 30 GÜNLÜK  
MORTALİTE ÜZERİNE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Emre YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANLARI:  
Uzm. Dr. Selahattin TÜREN  
Uzm. Dr. Begüm UYGUR**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/ 2017**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ MEHMET AKİF  
ERSOY GÖĞÜS KALP DAMAR CERRAHİSİ SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KARDİYOLOJİ EĞİTİM KLİNİĞİ**

**NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ TRANSKATETER AORT  
KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ) SONRASI 30 GÜNLÜK  
MORTALİTE ÜZERİNE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Emre YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANLARI:  
Uzm. Dr. Selahattin TÜREN  
Uzm. Dr. Begüm UYGUR**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/ 2017**

## İTHAF

Bu uzmanlık tezimi ; bugünlere gelmemde büyük katkısı olan aileme, bana her zaman destek olan sevgili eşime ve aramıza katıldıkları günlerden beri mutluluk kaynağım olan oğullarım Muhammet Enes ve Ömer Faruk Yılmaz' a ithaf ediyorum.



## TEŞEKKÜR

Bu çalıŐmamı gerçekleŐtirmemde bana olanak sağlayan Mehmet Akif Ersoy Gögüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi BaŐhekimisi Sayın Doç. Dr. Mehmet Ertürk' e, Eğitim sorumlumuz sayın Prof. Dr. Abdurrahman Eksik' e, hastanemizde Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) işleminin öncüsü ve vaka serisinin primer operatörü olan sayın Doç. Dr. Aydın Yıldırım' a, verilere ulaşmamda katkılarından dolayı sayın Uzm. Dr. Aydın Rodi Tosu' ya, tez danışmanlarım olarak çalışma boyunca değerli katkıları ve bilimsel eleŐtirileri ile çalışmanın en doğru şeklini almasında büyük katkıları olan sayın Uzm. Dr. Selahattin Türen ve sayın Uzm. Dr. Begüm Uygur' a en içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
AORT DARLIĞI HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	3
Aort Kapağın Anatomisi.....	3
Aort Darlığının Epidemiyolojik özellikleri.....	4
Aort Darlığının Etiyolojisi.....	4
Aort Darlığının Patofizyolojisi.....	5
Aort Darlığının Tanısı.....	7
Aort Darlığının Klinik Seyri.....	9
Aort Darlığının Tedavisi.....	11
Cerrahi aort kapak replasmanı.....	11
Transkateter aort kapak implantasyonu .....	13
TAVİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	13
TAVİ' de Hasta Seçimi.....	13
TAVİ' de Kullanılan Kapaklar ve Teknikler .....	15
TAVİ Uygulanan Hastalarda Görülen Komplikasyonlar.....	17
TAVİ Uygulanan Hastalarda Mortalite Öngördürücüleri.....	18
İNFLAMASYONUN TAVİ UYGULANAN HASTALARDA MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ.....	19

<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>22</b>
<b>ÇALIŞMA POPULASYONU.....</b>	<b>22</b>
Hasta Seçimi.....	22
Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	22
Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri.....	22
<b>TAVİ İŞLEM DETAYLARI.....</b>	<b>23</b>
<b>ÇALIŞMANIN PRİMER SONLANIM NOKTASI.....</b>	<b>24</b>
<b>İSTATİSTİK ANALİZ DETAYLARI.....</b>	<b>24</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>DEMOGRAFİK VERİLERİN ANALİZİ.....</b>	<b>26</b>
<b>TAVİ İŞLEMİNİN PEROPERATİF VERİLERİNİN ANALİZİ.....</b>	<b>26</b>
<b>ÇALIŞMA HASTALARININ POSTOPERATİF İZLEMLERİNİN ANALİZLERİ.....</b>	<b>29</b>
<b>ROC ANALİZİ.....</b>	<b>30</b>
<b>PRİMER SONLANIM NOKTASI: TAVİ SONRASI 30 GÜNLÜK MORTALİTE VE NLR ORANININ MORTALİTE ÜZERİNE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ.....</b>	<b>31</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>34</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>38</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>40</b>
<b>EKLER</b>	
EK- 1    ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	
EK-2    ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK-3    TEZİN PDF FORMATINDA OLUŞTURULMUŞ CD KAYDI	

## KISALTMALAR

<b>AD</b>	Aort Darlığı
<b>AF</b>	Atriyal Fibrilasyon
<b>AHA</b>	Amerikan Kalp Cemiyeti( <b>American Heart Association</b> )
<b>ASA</b>	Asetil Salisilik Asit
<b>AVR</b>	Aort Kapak replasmanı( <b>Aortic Valve Replacement</b> )
<b>AY</b>	Aort Yetmezliği
<b>CABG</b>	Koroner arter Bypass Geft( <b>Coronary Artery Bypass Graft</b> )
<b>ÇKBT</b>	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>EF</b>	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>ESC</b>	Avrupa Kalp Cemiyeti( <b>European Society of Cardiology</b> )
<b>EuroScore</b>	Kalp Cerrahisi Risk Değerlendirmesinde Avrupa Sistemi( <b>European System of Cardiac Operative Risk Evaluation</b> )
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KOAH</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>LVOT</b>	Sol Ventrikül Çıkış Yolu ( <b>Left Ventricle Output Track</b> )
<b>MY</b>	Mitral Yetmezliği
<b>NLR</b>	Nötrofil Lenfosit Oranı ( <b>Neutrophil Lymphocyte Ratio</b> )
<b>NYHA</b>	New York Kalp Cemiyeti( <b>New York Heart Association</b> )
<b>OAK</b>	Oral Antikoagülan
<b>PAH</b>	Periferik Arter Hastalığı
<b>PHT</b>	Pulmoner Hipertansiyon
<b>SoV</b>	Sol Ventrikül
<b>SoVH</b>	Sol Ventrikül Hipertrofisi
<b>STS</b>	<b>Society Thoracic Surgeons</b>
<b>TAVİ</b>	Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu
<b>TTE</b>	Trans Torasik Ekokardiyografi
<b>TÖE</b>	Trans Özefageal Ekokardiyografi

## TABLO LİSTESİ

- Tablo- 1:** Aort darlığının değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik kriterler
- Tablo- 2:** Amerikan Kardiyoloji Birliği (AHA) 2014 kapak hastalıkları klavuzunda yer alan AD evrelemesi
- Tablo- 3:** Avrupa kardiyoloji cemiyeti (European Society of Cardiology) (ESC) 2012 kapak hastalıkları klavuzu ileri AD aort kapak cerrahisi endikasyonları
- Tablo- 4:** ESC 2012 kapak hastalıkları kılavuzu TAVİ işlemi için önerileri
- Tablo- 5:** ESC 2012 kapak hastalıkları klavuzu TAVİ için hasta seçiminde kontrendikasyon yaratan durumlar.
- Tablo- 6:** TAVİ sonrası bağımsız mortalite öngördürücüleri
- Tablo- 7:** VARC 2 Konsensus kriterlerine göre akut böbrek hasarı tanı ve evrelemesi
- Tablo- 8:** New York Kalp Cemiyeti' nin (NYHA) konjestif kalp yetmezliği fonksiyonel sınıflaması
- Tablo- 9:** Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların demografik ve klinik verileri.
- Tablo- 10:** Çalışmaya dahil edilen hastaların TAVİ işlemine dair verileri.
- Tablo- 11:** Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif laboratuvar değerlerinin analiz sonuçları.
- Tablo- 12:** Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif ve postoperatif ekokardiyografik ölçümleri.
- Tablo-13:** Çalışmaya dahil edilen hastalarda tespit edilen postoperatif komplikasyonlar
- Tablo- 14:** Çalışma hastalarında tespit edilen mortalite nedenleri
- Tablo- 15:** ROC analizi ile hesaplanmış NLR sınır değerleri
- Tablo- 16:** ROC analizi ile belirlenen sınır değere göre oluşturulan iki grubun demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik verileri karşılaştırılmıştır.
- Tablo- 17:** Cox Regresyon analizi ile tüm çalışma verilerinin tek değişkenli analizi
- Tablo- 18:** TAVİ sonrası hastane içi ve 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil- 1:** Aort kapağın aort yüzünden bakıldığında elde edilmiş kapalı görüntüsü.
- Şekil- 2:** Aort darlığının en sık görülen tipleri
- Şekil- 3:** Kalsifik aort darlığında hastalığın ilerleyişinin neden olduğu histolojik değişiklikler
- Şekil- 4:** Aort dalığı ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna karşı kompensasyon amaçlı ortaya çıkan hemodinamik kardiyak değişimlerin resmedildiği şemada kalp yetmezliğine götüren algoritma özetlenmiştir.
- Şekil- 5:** Aort darlığının progresyonu ile kapak jet akımı velocity ilişkisi.
- Şekil- 6:** AD semptomları başlaması sonrası kapak replasman tedavisi uygulanmayan hastalarda ortalama yaşam beklentisi gösterilmiştir
- Şekil- 7:** AD semptomları başlaması üzerine kapak replasman tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda klinik prezantasyona göre sağkalım süreleri gösterilmiştir
- Şekil- 8:** Cerrahi aort kapak replasmanı tedavisinde kullanılan kapak çeşitleri.
- Şekil-9:** ESC 2012 kapak hastalıkları klavuzu ileri AD tedavi yaklaşımı algoritması.
- Şekil- 10:** TAVİ işleminde kullanılan Edwards Sapien kapaklar
- Şekil- 11:** TAVİ de kullanılan kapak türleri
- Şekil- 12:** NLR bazal, NLR1 ve NLR3 ROC eğrisi
- Şekil- 13:** NLR sınır değerine göre belirlenmiş grupların Kaplan Meier analizi ile 30 günlük mortalite karşılaştırması.

## ÖZET

### **Nötrofil lenfosit oranının (NLR) transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) sonrası 30 günlük mortalite üzerine öngördürücü değerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi**

**Amaç:** Nötrofil lenfosit oranının (NLR) koroner arter hastalığı ve kapak hastalıklarında prognoz ile ilişkili bağımsız bir öngördürücü olduğu bulunmuştur. NLR'nin Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) sonrası prognozla ilişkisi ile ilgili mevcut bilgiler yeterli değildir. Bu çalışmanın amacı; nötrofil lenfosit oranının (NLR) TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız bir öngördürücü olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Yöntem:** Ekim 2010, Aralık 2016 tarihleri arasında TAVİ uygulanan toplam 196 hasta tarandı ve 184 hasta uygun bulunarak çalışmaya dahil edildi. NLR için eşik değer ROC analizi ile saptandı. Postoperatif 3. gün NLR değeri (NLR3): 7.93 eşik değer olarak tanımlandı. Çalışma popülasyonu eşik değer üstü 'yüksek NLR' ve eşik değer altı 'düşük NLR' olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yüksek ve düşük NLR gruplarının bazal, peroperatif ve postoperatif klinik özellikleri, ekokardiyografik ve laboratuvar bulguları tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 113 (%61,4)' ü kadın ve ortalama yaş  $79,41 \pm 7,88$  olarak saptandı. TAVİ sonrası 30 günlük izlemde 16 hasta exitus oldu. Üç hasta 24-72 saat içerisinde exitus oldu. Mortalite yüksek NLR grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu [12 (% 22,2) ye karşılık 1(%0,8),  $p < 0,001$ ]. Kaplan Meier sağ kalım analizinde yüksek NLR grupta 30 günlük sağ kalımın daha az olduğu görüldü (Log-rank,  $p < 0,001$ ). Çok değişkenli Cox regresyon analizlerde NLR3 [Odds Ratio (OR): 30,98 , %95 Güven Aralığı (GA): 2,4-399,48  $p: 0,008$ ], akut böbrek hasarı [OR: 6,58, % 95 GA: 1,360- 31,875  $p=0,019$ ] ve preoperatif peak gradient [OR: 1,045, %95 GA: 1,008-1,084  $p=0,018$ ] TAVİ sonrası 30 günlük mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Bu çalışmada NLR3'ün TAVİ sonrası 30 günlük mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Aort darlığı, transkateter aort kapak implantasyonu, nötrofil lenfosit oranı, mortalite

## ABSTRACT

### **Retrospective evaluation of the predictive value of neutrophil lymphocyte ratio (NLR) on 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI)**

**Aim:** Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) has been found to be an independent predictor of prognosis in coronary artery disease and valvular diseases. Current knowledge about the relation of NLR with prognosis after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is not sufficient. The aim of this study is to investigate if neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is an independent predictor of 30-day mortality after TAVI.

**Method:** A total of 196 patients who underwent TAVI between October 2010 and December 2016 were screened and 184 patients were included in the study. The cut off value for NLR was determined by ROC analysis. The cut off value for postoperative 3rd day NLR (NLR3) was defined as 7.93. The study population was divided into two groups: those who have higher and lower than this cut off value as “high NLR” and “low NLR” respectively. Baseline, peroperative, and postoperative clinical features, echocardiographic and laboratory findings of high and low NLR groups were analyzed by univariable and multivariable analyses.

**Results:** One hundred thirteen (61.4%) of the patients were female and mean age was  $79,41 \pm 7,88$ . Sixteen patients died within 30 days follow up after the TAVI. Three patients died within 24-72 hours. Mortality was found to be significantly higher in the high NLR group [12 (22.2%) versus 1 (0.8%),  $p < 0.001$ ]. In Kaplan-Meier survival analysis, 30-day survival was lower in the high NLR group (Log-rank,  $p < 0.001$ ). In multivariable Cox regression analyses, NLR3 [Odds Ratio (OR): 30,98, 95% Confidence Interval (GA): 2,4-399,48  $p = 0,008$ ], acute renal damage [OR: 6.58, 95% GA: 1,360-31,875  $p = 0,019$ ] and preoperative peak gradient [OR: 1,045, 95% GA: 1,008-1,084  $p = 0,018$ ] were found to be as independent predictors of 30-day mortality after TAVI;

**Conclusion:** In this study, NLR3 was found to be an independent predictor of 30-day mortality after TAVI.

**Key Words:** Aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, neutrophil lymphocyte ratio, mortality

## GİRİŞ VE AMAÇ

Aort darlığı (AD) çeşitli mekanizmalarla sol ventrikül çıkış yolunun (LVOT) obstrüksiyonudur. Latent periyodu uzun, progresif ilerleyici mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Sempomların başlaması sonrası hızla ilerler. Bir çok mekanizmaya bağlı olabileceği gibi gelişmiş ülkelerde en sık kalsifik senil AD olarak görülür ve kazanılmış kapak hastalıklarının en sık karşılaşılan şeklidir. Cerrahi olarak tedavi edilmeyen hastaların % 50-60' ı 2 yıl içinde hayatını kaybeder. İleri aort darlığında semptomatik düzelme sağlayan, mortaliteyi azaltan en önemli tedavi yöntemi cerrahi aort kapak replasmanıdır (AVR). Ek komorbiditeleri, ileri yaşları veya sol ventrikül fonksiyon bozuklukları gereği cerrahi için yüksek riskli olan hasta grupları için ise transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) işlemi geliştirilmiş ve başarılı olarak uygulanmaktadır.

İlk insan uygulaması 2002 yılında Cribier ve arkadaşları tarafından yapılmış olan TAVİ perkütan transkateter yöntemle kalbe biyoprotez kapak replasman işlemidir (1). Teknolojik gelişmeler TAVİ işlemi, tekniği ve kullanılan kapakların geliştirilmesine büyük katkı sağlamıştır. Randomize kontrollü çalışmalar olan PARTNER IA VE IB de cerrahi için yüksek riskli olup TAVİ uygulanan hastaların 1 yıllık sağ kalımlarının cerrahi AVR ye yakın olduğu, medikal tedavi sağ kalımlarından çok yüksek olduğu saptanmıştır (2, 3). Son yapılan randomize kontrollü çalışmalardan SURTAVİ ve PARTNER IIA da; cerrahi açıdan orta riskli hastalara TAVİ ve cerrahi AVR uygulamaları kıyaslanmıştır. Primer sonlanım noktası olarak 24 ayda tüm nedenlere bağlı ölüm ve sekel bırakan inme değerlendirilmiş, TAVİ nin cerrahi AVR ye non-inferior olduğu gözlenmiştir. Günümüzde 100 000 den fazla hastaya TAVİ uygulanmıştır (4, 5).Son klinik çalışma verileri ile uygulanabileceği populasyon ve endikasyon alanı giderek genişlemektedir.

Transkateter aort kapak implantasyonu yapılan hasta popülasyonu her ne kadar son klinik çalışmalar ile orta risk grubu içerebilse de işleme aday olan hastalar ek komorbiditeleri olan komplike hastalardır. İşlem başarılı dahi olsa olası komplikasyonlar ve bu komplikasyonlara bağlı ya da bağımsız mortaliteleri açısından yakın takip gerektiren komplike bir hasta popülasyonudur.

Transkateter aort kapak implantasyonu hastanemizde ilk Ekim 2010 tarihinde uygulanmıştır. Çalışmamız Ekim 2010-Aralık 2016 tarihleri arasında TAVİ uygulanan 184 hastanın retrospektif verilerini içermektedir. Kardiyovasküler hastalıkların mortalitesinde öngördürücü değeri saptanmış, kanıtlanmış olan nötrofil lenfosit oranının (NLR) TAVİ hastaları üzerinde mortalite öngördürücülüğüne dair yeterli literatür verisi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız: merkezimizde Ekim 2010- Aralık 2016 tarihleri arasında TAVİ uygulanan hastalarda NLR nin hastane içi ve 1 aylık mortalite üzerine öngördürücü değerinin retrospektif araştırılmasıdır.



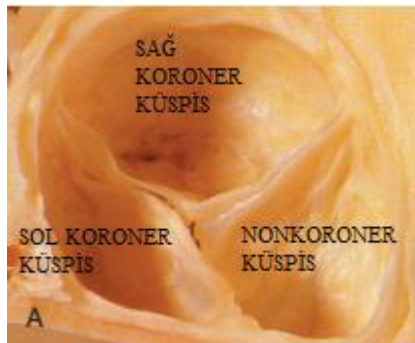
## GENEL BİLGİLER

### AORT DARLIĞI HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Aort darlığı (AD) çeşitli mekanizmalar ile oluşan, sol ventrikül çıkış yolunun (LVOT) obstrüksiyonudur. Darlığın seviyesine göre sınıflandırıldığında valvuler, supralvuler ve subvalvuler olmak üzere 3 sınıfa ayrılabilir. Yetişkinlerde LVOT obstrüksiyonunun en sık sebebi valvuler aort darlığıdır (6). Valvuler AD konjenital (biküspit aort kapak), postinflamatuar veya yaşla gelişen kapak dejenerasyonu/ kalsifikasyonuna bağlı aort kapak orifis alanının daralması ile karakterizedir (7).

### Aort Kapağın Anatomisi

Aort kapak; sol ventrikül ile aort arasında yer alan, görevi kanın sistolde aortaya herhangi bir obstrüksiyona maruz kalmadan akımını ve diyastolde tekrar sol ventriküle geri dönmesi engellemek olan avasküler, fibröz yapıdır. Aort ve pulmoner kapaklar semilunar kapaklar olarak adlandırılırlar. Semilunar kapaklar mitral ve triküspit kapakların aksine korda tendinea veya papiller kas gibi yapıları bulundurmazlar. Anulus, semilunar kapakçıklar ve kommissürlerden oluşurlar. Anulus kalbin iskeletinin bir parçası olup aortik orifisi çevreleyerek semilunar kapakçıkların tutanmasına zemin sağlayan fibröz yapıdır. Sinotubuler bileşkede yaprakçıkların birleşme yerine kommissür denir. Kommissürlerin aortik yüzünde sinüs valsalva denilen 3 adet cep oluşur ki buralarda koroner ostiumlar yer alır . Aort kapağın bu koroner ostiumlar ile komşuluklarına göre isimlendirilen 3 adet kapakçığı vardır: Sağ koroner küspis (RCC), sol koroner küspis (LCC) ve nonkoroner küspis (NCC) (Şekil- 1) (8, 9).



**Şekil- 1:** Aort kapağın aort yüzünden bakıldığında elde edilmiş kapalı görüntüsü.

Aort kapağın normal fonksiyonlarda görev yapabilmesi izah edilen yapı elemanlarının senkronize çalışmasına bağlıdır. Aort kapak anatomisi gerek koroner ostium komşuluğu gerekse özellikle NCC ve RCC kesişim bölgesinde atrioventriküler ileti sistemine komşuluğu nedeniyle aort kapak girişimleri ve kök cerrahisinde olası komplikasyonlar açısından önem arz etmektedir.

### **Aort Darlığının Epidemiyolojik özellikleri**

Aort darlığı gelişmiş ülkelerde görülen en sık kapak hastalığıdır. Çoğunlukla ileri yaşta ortaya çıkan AD'nin prevalansı yaş ile artmaktadır. Biküspit aort kapağı olan hastalarda AD triküspit hastalara göre daha erken başlar. AD 75 yaş üstü hastaların yaklaşık % 4 ünde ve 65 yaş üstü hastaların yaklaşık %2-6 sında bildirilmektedir (10, 11). Yapılan çalışmalarda yaş, sigara, hiperlipidemi, lipoprotein (a) artışı, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom kalsifik AD gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (12, 13).

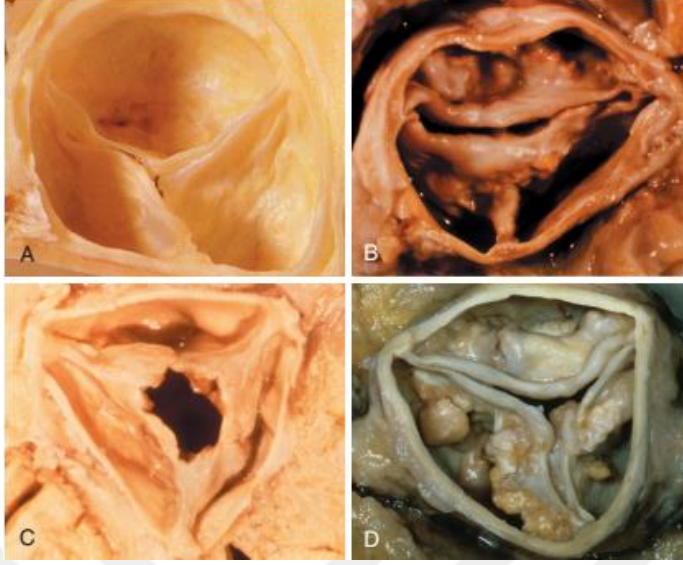
### **Aort Darlığının Etiyolojisi**

Aort darlığı etyolojik nedenleri sınıflandırılırken; biküspit ve diğer konjenital kapak hastalıkları ile birlikte olan AD, triküspit kapağın hastalıkları ile birlikte olan AD ve romatizmal kapak hastalığı ile birlikte olan AD şeklinde kapak yapısı ön planda tutularak katagorize edilebilir.

Konjenital uniküspit, biküspit ve hatta quadriküspit kapak hastalıkları ciddi obstrüksiyon oluşturabilirler. Yeni doğan ve 15 yaş altı popülasyonda uniküspit kapak AD'nin en sık sebebi iken, genç yetişkinlerde biküspit AD obstrüksiyonunun en sık sebebidir (Şekil- 2) (14, 15,16).

Romatizmal kapak hastalığı gelişmiş ülkelerde AD'nin nadir görülen bir nedeni olmasına karşın, gelişmekte olan ülkelerde AD etyolojisinde önemini korumaktadır. Komissürel füzyon ve kapakçıkların fibröz kalınlaşması kapakta ortaya çıkan en belirgin yapısal değişikliklerdir (Şekil- 2) (17).

Triküspit aort kapak darlığını ileri yaşla ortaya çıkan pasif bir dejenerasyon süreci gibi değerlendirmeyip koroner arter hastalığı gibi skleroz süreci ile başlayıp, inflamasyon ve kalsifikasyon süreçleri ile devam eden klinik bir tablo olarak değerlendirmek gerekir. Bir çok çalışma konuyu desteklemektedir. Sürecin sonucu itibarıyla kalsifik AD ileri yaş hasta grubunda LVOT obstrüksiyonunun en sık sebebidir (Şekil- 2) (18).

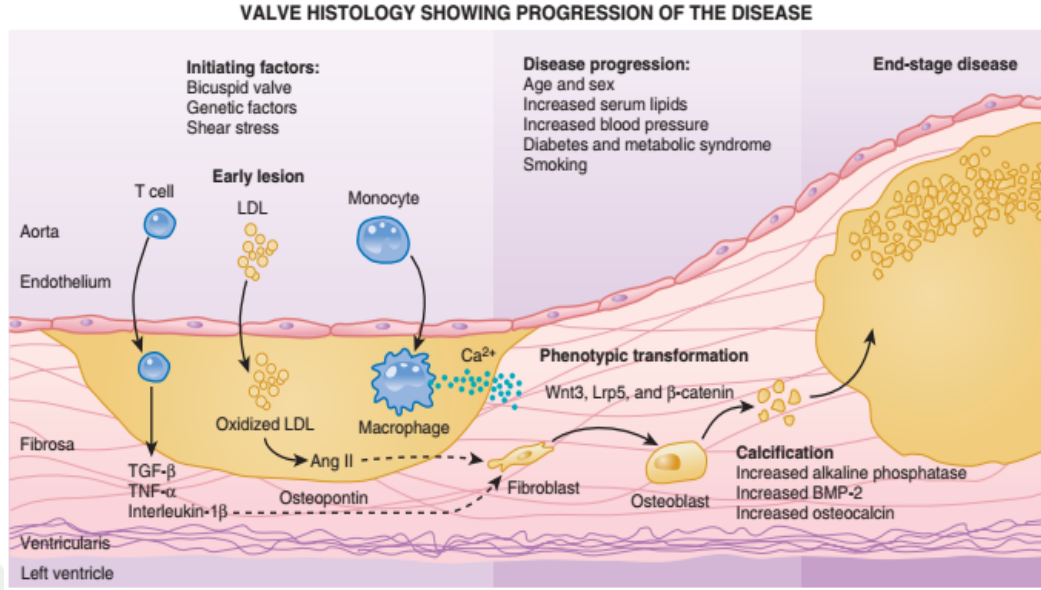


**Şekil- 2:** Aort darlığının en sık görülen tipleri. **A**, Normal aort kapak. **B**, Konjenital biküspit aort darlığı. **C**, Romatizmal aort darlığı. **D**, Kalsifik dejeneratif aort darlığı. ( **A**, Manable H, Yutani C( eds): Atlas of Valvular Heart Disease. Singapore, Churchill Livingstone, 1998, pp 6, 131. **B-D** , Courtesy, Dr. William C. Roberts, Baylor University Medical Center, Dallas. )

### **Aort Darlığının Patofizyolojisi**

Kalsifik AD, ileri yaş ile ortaya çıkan dejenerasyon, yıpranma gibi pasif süreçler ile oluşmayan aksine skleroz ile başlayan, inflamasyon ile devam edip kalsifikasyona varan aktif bir sürecin ürünüdür (Şekil- 3). Aort kapakta herhangi bir nedene bağlı ortaya çıkan endokard hasarı sürecin başlama noktasıdır.

Süreçte bu aşama sonrasında hasar gören endokarda lipit birikimi ve ardından gelen inflamasyon kaskadı görev alır. Sonuç olarak kapakta kalsiyum birikimi başlar, kapak hareketlerinin kısıtlanmasına neden olur. İleri yaşta son evrede semptomların ortaya çıkması, hastalığın geç tanı alabiliyor olması sürecin yavaş işlemeden kaynaklanmaktadır. Biküspit ve diğer konjenital kapak hastalıklarındaki anormal mekanik işleyiş endokard hasarının daha erken ortaya çıkmasına ve sürecin daha hızlı işleyerek erken yaşlarda semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (14, 19, 20).

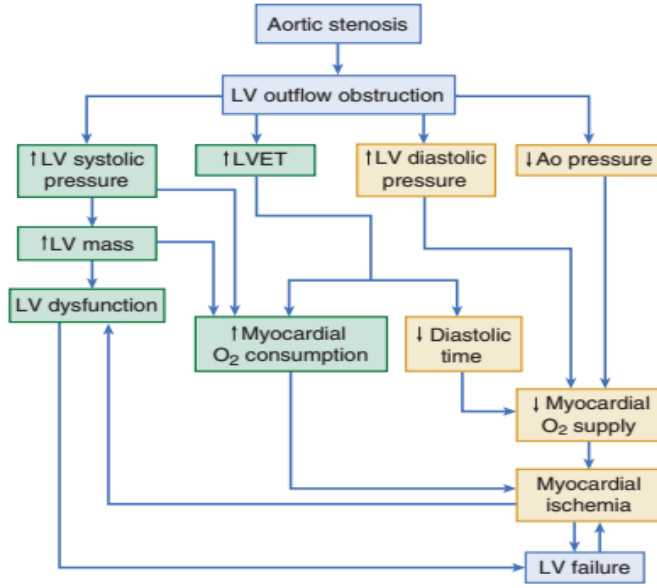


**Şekil- 3:** Kalsifik aort darlığında hastalığın ilerleyişinin neden olduğu histolojik değişikliklerin resmedildiği şekilde; erken evre okside ldl birikimi ile başlayan inflamasyon kaskadının devamı ile süregelen kalsifikasyon ile sonuçlanan süreç özetlenmiştir (Otto CM: Calcific aortic stenosis- time to look more closely at the valve. N Engl J Med. 359: 1395, 2008).

İleri AD aşamasına gelinen hastalarda hem hastalık nedeniyle ortaya çıkan sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna bağlı hem de hastalığa karşı kompensasyona bağlı hemodinamik değişimler görülür. LVOT obstrüksiyonu sonucu sol ventrikül (SoV) sistolik basıncı artar, artan basınca bağlı sol ventrikül duvar stresi artar ki sonucunda sol ventrikül konsantrik hipertrofisi (SoVH) gelişir.

Kalp debisi sistol süresi uzatılarak korunmaya çalışılır. Sistol süresinin uzaması diyastol süresini kısaltır ki bu diyastolde desteklenen koroner perfüzyonu bozar. Sol ventrikül diyastolik basıncı artar. Bu durum subendokardiyal koroner perfüzyonu bozar. Obstrüksiyona bağlı olarak sistolde aortaya atılan kan miktarı azalır buna bağlı olarak diyastolde koroner dolum azalır. Söz konusu hemodinamik mekanizmalar hem miyokard oksijen tüketimini artırır hem de koroner perfüzyonu bozarak AD semptom ve bulgularına neden olurlar (Şekil- 4).

Romatizmal kapak hastalığına bağlı oluşan inflamasyon kapakta fibrozis ve kalsifikasyona neden olarak AD oluşumunu sağlar.



**Şekil- 4:** Aort darlığı ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna karşı kompensasyon amaçlı ortaya çıkan hemodinamik kardiyak değişimlerin resmedildiği şemada kalp yetmezliğine götüren algoritma özetlenmiştir.

#### **Aort Darlığının Tanısı**

Aort darlığının tanısında, hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde ve hasta yönetiminde dikkatli bir anamnez önem arz etmektedir. AD nin en sık karşılaşılan semptomları göğüs ağrısı, anjina pectoris, senkop, baş dönmesi ve nefes darlığının ön planda olduğu kalp yetmezliği semptomlarıdır. Semptomların değerlendirilmesinde efor ile ilişkileri dikkatle değerlendirilmelidir. AD bulguları klinik prezantasyonuna bağlı olup kalp yetmezliği bulguları ile kendini gösterebilir. Klasik AD bulguları ise oskültasyonda aort odakta 2. interkostal aralıkta sternumun sağında karotise yayılım gösteren sistolik kreşendo dekresendo üfürümü duyulması ve pulsus parvus et tardusdur. Klinik muayene bulguları hastalığın ciddiyeti ile paralel olmayabilir. Tanının desteklenmesi için invaziv ve noninvaziv testler ile doğrulanması gerekir (21).

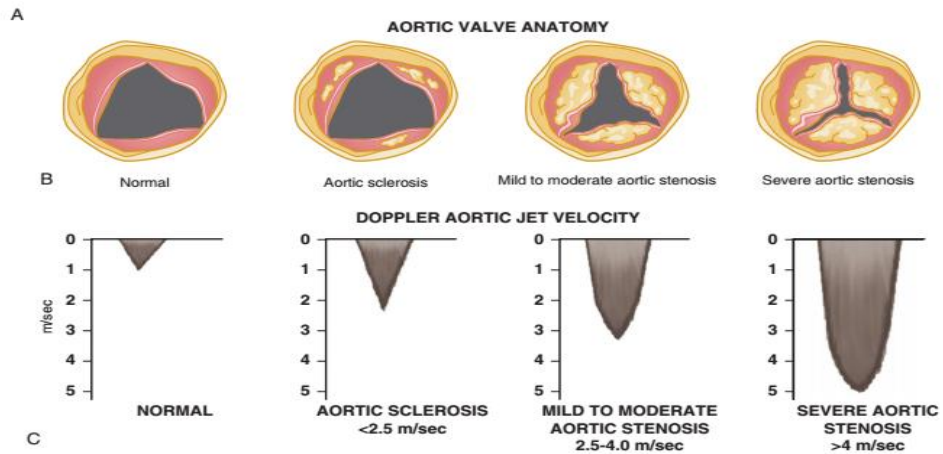
Elektrokardiyografide SoVH bağlı değişimler gözlenebilirken darlığın ciddiyetine bağlı olarak AV bloklar ve ciddi aritmiler de saptanabilir. Telekardiyografide kapak düzeyindeki kalsifikasyonlar, aort dilatasyonları ve kardiyotorasik index değerlendirilebilir. Aort darlığının değerlendirilmesinde tanı ve takibinde ilk önerilen noninvaziv test transtorasik ekokardiyografidir (TTE).

**Tablo- 1:** Aort darlığının değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik kriterler

	Aort jet akım hızı velocity, m/sn	Ortalama gradient, mmHg	Kapak alanı, cm <sup>2</sup>
<b>Normal</b>	≤ 2,0	< 5	3,0- 4,0 arası
<b>Hafif</b>	< 3,0	< 25	> 1,5
<b>Orta</b>	3,0- 4,0 arası	25- 40 arası	1,0- 1,5 arası
<b>İleri</b>	> 4,0	> 40	< 1,0 *
<b>Kritik</b>	> 5,0		< 0,75

\*Vücut yüzey alanına göre endekslenmiş aort kapak alanı < 0,6 cm<sup>2</sup>/ m<sup>2</sup> ise ciddi aort darlığı var demektir.

Transtorasik ekokardiyografi ile AD tanısı doğrulanabilir. Kapak yapısı etyoloji açısından fikir vermesi adına değerlendirilebilir, biküspit, kalsifik veya romatizmal kapak hastalığı ayırıcı tanısı yapılabilir. Tablo- 1 de verilen TTE kriterleri tetkik edilerek AD ciddiyeti saptanabilir. SoV sistolik ve diyastolik fonksiyonları, SoVH varlığı ciddiyeti, pulmoner arter tahmini basıncı ve eşlik eden ek kapak hastalıkları saptanabilir. Şekil- 5 de özetlendiği üzere TTE ile aort kapak jet akımı velocitiesi ölçümünün AD ciddiyetinin saptanması ve takiplerindeki önemini vurgulamaktadır (22).



**Şekil- 5:** Aort darlığının progresyonu ile kapak jet akımı velocity ilişkisi.

Transözefageal ekokardiyografi (TÖE) AD tanısında TTE kadar yaygın kullanılsa da aort kapak planimetri imkanı vermesi ,TTE dan daha net görüntü elde edilebilmesi ve ek kapak patolojilerinin daha iyi değerlendirilebilmesi gibi yararları nedeniyle önemini korumaktadır.

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi AD takip ve tedavisi sürecinde özellikle TAVİ işlemi öncesi kapak kalsifikasyonu ciddiyeti, aort kökünün ve periferik arterlerin değerlendirilmesi ve hatta kapak alanının ölçülmesi gibi olanakları sayesinde önemi giderek atmaktadır. Popülaritesini yitirmekle birlikte retrograd sol ventrikül kateterizasyonu da noninvaziv teslerden sonuç alınamaz ise uygulanabilecek bir tanı yöntemidir.

### **Aort Darlığının Klinik Seyri**

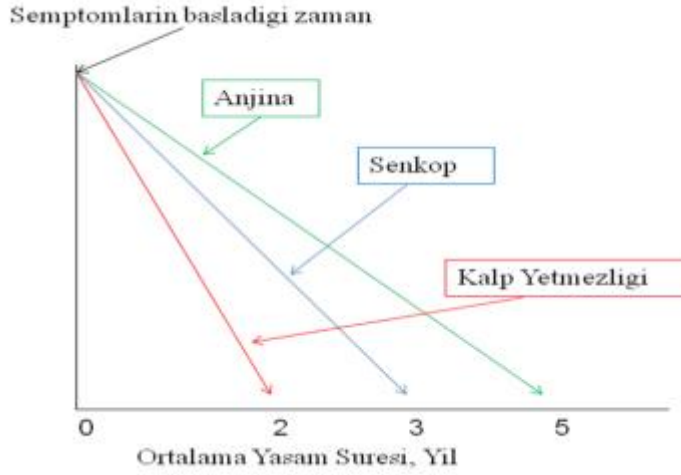
Aort darlığı kronik ilerleyici bir hastalık olmakla birlikte uzun asemptomatik latent bir döneme sahiptir. Asemptomatik dönem bireysel faktörlere ve ek komorbiditelere bağlı değişkenlik göstermekte ve süresi öngörülememektedir. Asemptomatik hastalarda semptomların ortaya çıkmasında tetkileyici faktörler: yaş, SoV EF düşüşü, aritmik komplikasyonlar, aterosklerotik kalp hastalığı, kapak kalsifikasyon yoğunluğu darlığın progresif artış hızı ve bunlara bağlı hemodinamik değişimler sayılabilir. AD nın takip ve tedavisinin belirlenmesinde evrelemesi önem arz etmektedir ve tablo-2 de özetlenmiştir.

**Tablo- 2:** Amerikan Kardiyoloji Birliği (AHA) 2014 kapak hastalıkları klavuzunda yer alan AD evrelemesi

<b>A evresi</b>	AD riski taşıyan hastalar. Aort kapak sklerozunun da dahil olduğu konjenital kapak hastalıkları ve edinsel kapak hastalıkları yer alır. Hemodinamik değişim başlamamıştır.	
<b>B evresi</b>	Hafif ve orta AD hastaları bu evrede değerlendirilir. SoV diyastolik fonkiyon bozukluğu dışında hemodinamik değişim gözlenmez.	
<b>C evresi</b>	<b>C1</b>	SoV ejeksiyon fraksiyonu ( EF) normal olan asemptomatik ileri AD hastaları
	<b>C2</b>	SoV EF <%50 olan asemptomatik ileri AD hastaları
<b>D evresi</b>	<b>D1</b>	SoV EF normal olan semptomatik ileri AD hastaları
	<b>D2</b>	Düşük akım düşük gradient olan semptomatik ileri AD hastaları*
	<b>D3</b>	Paradoksal düşük akım düşük gradient olan semptomatik ileri AD hastaları**

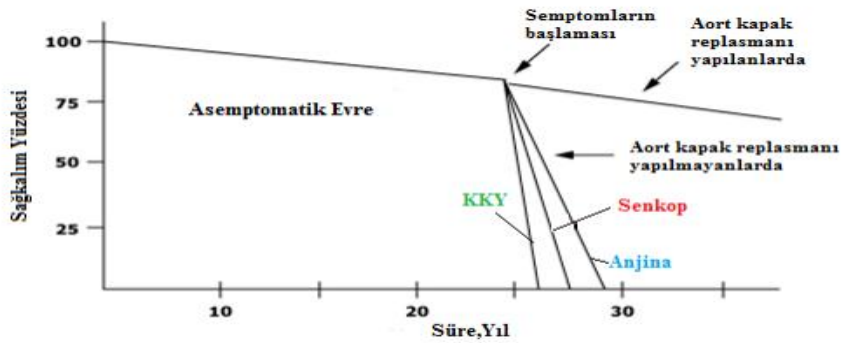
\*Aort kapak alanı < 1,0 cm<sup>2</sup>, ortalama gradient ≤ 40 mmHg, peak velosite ≤ 4,0 m/s ve SoV EF <% 50 \*\*Atım hacim indeksi < 35 ml/m<sup>2</sup>, SoV kavitesi küçük, miyokard kontraktilesi azalmış, SoV duvar kalınlığı artmış ve Sov EF korunmuştur.

Kalsifik ileri AD semptomları ortaya çıktıktan sonra hastanın klinik prezantasyonuna bağlı olarak kliniği ve sağ kalım oranı hızla kötüleşir (Şekil- 6). Semptomlar başladıktan sonra primer tedavi yöntemi cerrahi veya transkater aort kapak implantasyonudur. Semptom başlangıcı sonrası kapak implantasyonu tedavisi uygulanmayan hastaların %50-60' ı 2 yıl içinde kaybedilir (Şekil- 7) (23, 24, 25).



**Şekil- 6:** AD semptomları başlaması sonrası kapak replasman tedavisi uygulanmayan hastalarda ortalama yaşam beklentisi gösterilmiştir (23).

Semptomatik AD hastalarında kapak implantasyonu semptomları azalttığı gibi sağ kalımı da artırmaktadır.



**Şekil- 7:** AD semptomları başlaması üzerine kapak replasman tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda klinik prezantasyona göre sağkalım kalım süreleri gösterilmiştir (23).

## **Aort Darlığının Tedavisi**

Semptomatik ileri AD hastalarında tedavi modelitemizi belirlerken öncelikle hastanın peroperatif cerrahi riskinin belirlenmesi önemlidir. Kapak cerrahisi yapılacak hastalarda peroperatif cerrahi riski uluslar arası geçerliliği kabul gören European System of Cardiac Operative Risk Evaluation (Euro Score) ve Society Thoracic Surgeons (STS) risk skorumları sistemleri kullanılabilir. Söz konusu risk skorumları sistemlerine ek olarak bir takım halinde cerrahi ve kardiyoloji ekiplerinin ortak görüşleri ile hastaları risk durumlarına göre katagorize edebiliriz. Düşük-orta cerrahi risk taşıyan hasta grubu için cerrahi aort kapak replasmanı önerilirken, yüksek risk taşıyan hasta grubu için TAVİ çok daha uygun bir tedavi modeli olarak önerilmektedir. Ciddi demans, kısa yaşam beklentisi, ek ciddi komorbiditesi olan, preoperatif risk değerlendirmesi sonucu inoperable kabul edilen hastalar için medikal izlem daha uygun bir tedavi olarak önerilmektedir (26, 27).

Semptomatik ileri AD da cerrahi dışı tedavi seçenekleri balon valvuloplasti ve medikal izlemdir. Balon valvuloplasti 6. ay restenoz oranları oldukça yüksek saptanması nedeniyle mortalite üzerine ciddi bir yararı gösterilememiş, kalıcı tedaviye kadar zaman kazanmayı sağlayan transkater invaziv bir yöntemdir (28). Balon valvuloplasti kardiyojenik şok tablosunda olan hızlı hemodinamik yanıt almak gereken hastalarda ya da kapak replasman tedavisine köprü işlemi olması amaçlı kullanılabilir. Medikal tedavi semptomatik ileri AD hastalarında küratif olmayan bir tedavi olup, kalp yetmezliği semptomlarını gidermeye yönelik planlanır. Kapak replasman tedavi öncesi veya inoperabl kabul edilen hastalar için önerilen modalitedir (29).

**Cerrahi aort kapak replasmanı:** Semptomatik ileri AD nedeniyle tedavisi planlanan hastalarda Tablo-3 de özetlendiği üzere Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin önerdiği endikasyonlar ile uygulanabilir. Aort kapak replasmanı (AVR) izole prosedürlerde mortalitesi yaklaşık % 3 olan ,mortalite ve morbidite üzerine yararı kanıtlanmış başarılı standart bir tedavi modelitesidir (30).

Cerrahi aort kapak replasman tedavisinde 2 kapak türü kullanılmaktadır: biyoprotez ve mekanik kapaklar (Şekil- 8). Kapak seçiminde dikkat etmek gereken hususlar; uzun dönem oral antikoagülan (OAK) kullanımı ve yapısal kapak dejenerasyon riskidir.

**Tablo- 3:** Avrupa kardiyoloji cemiyeti (European Society of Cardiology) (ESC) 2012 kapak hastalıkları klavuzu ileri AD aort kapak cerrahisi endikasyonları

	<b>Endikasyon Sınıfı</b>	<b>Kanıt Düzeyi</b>
Cerrahi aort kapak replasmanı(AVR) semptomatik ileri AD da endikedir.	I	B
AVR bypass, asendan aort cerrahisi veya başka kapak cerrahisi planlanan ileri AD hastalarında endikedir.	I	C
AVR başka bi sebebe bağlı olmaksızın SoV EF< %50 olan asemptomatik hastalarda endikedir.	I	C
AVR egzersiz testinde açıkca AD ile ilişkili semptomların ortaya çıktığı asemptomatik ileri AD hastalarında endikedir.	I	C
AVR ciddi semptomatik AD olan TAVİ ye uygun fakat bireysel risk profili ve anatomik uygunluğa dayalı kalp ekibince cerrahinin önerildiği yüksek riskli hastalarda uygulanabilir.	IIa	C
AVR bazal değerine göre kan basıncı düşüşünün görüldüğü anormal egzersiz testi olan aseptomatik ileri AD hastalarında uygulanabilir.	IIa	C
AVR bypass, asendan aort cerahisi veya başka kapak operasyonu planlanan orta AD olan hastalara uygulanabilir	IIa	C
AVR ileri AD nın dikkatli bir şekilde doğrulandığı semptomatik korunmuş SoV EF li düşük akım düşük gradient hastalara uygulanabilir.	IIa	C
AVR semptomatik ileri AD olan düşük akım düşük gradientli SoV EF nin ve akım rezervinin düştüğü hastalarda uygulanabilir.	IIa	C
AVR asemptomatik ileri AD olan SoV EF normal egzersiz testinde herhangi bir anormallik saptanmayan hastalarda cerrahi riski düşükse ve şu parametrelerden bir veya daha fazlası karşılanabiliyor ise uygulanabilir: - Çok ciddi AD, peak aort kapak jet velositesi > 5,5 m/sn - Ciddi kapak kalsifikasyonu ve yıllık aort kapak peak velosite artışı > 0,3 m/sn	IIa	C

Mekanik kapaklar, ömür boyu OAK kullanımı gerektirmesine karşın daha uzun ömürlüdür (>20 yıl). Biyoprotez kapaklarda ise ek bir durum söz konusu değil ise uzun dönem OAK kullanımı gerekli değildir ancak kapak dejenerasyonu çok daha erken başlar (8-10 yıl). Bu sebepten >65 yaş veya OAK tedavisi alamayacak hastalara biyoprotez kapak replasmanı < 65 yaş OAK kullanımına engel durumu olmayan hasta gruplarına ise mekanik aort kapak replasmanı tercih etmek gerekir.



**Şekil- 8:** Cerrahi aort kapak replasmanı tedavisinde kullanılan kapak çeşitleri.

**Transkateter aort kapak implantasyonu:** TAVİ yüksek cerrahi riski olan ileri AD hastaları için geliştirilmiş invaziv, kateter aracılı biyoprotez aort kapak implantasyon yöntemidir.

### **TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ) HAKKINDA GENEL BİLGİLER**

TAVİ cerrahi riski yüksek kabul edilen ileri AD hastalarında açık cerrahi yapılmaksızın kateter yöntemi ile perkütan olarak biyoprotez yapıda aort kapak implantasyonu yöntemidir. İlk kez 2002 yılında uygulanan TAVİ günümüzde popüleritesi artan bir çok merkezde başarıyla uygulanabilen bir prosedür haline gelmiştir. TAVİ de en çok kullanılan protez kapak türleri: balon sistemiyle genişletilen Edwards Sapien ve vücut sıcaklığında kendiliğinden genişleyebilen CoreValve (Medtronic) kapaklarıdır (Şekil- 10 ve 11).

TAVİ işleminde başarının en önemli ayağı doğru hasta seçimidir. Bu sebeple peroperatif cerrahi riskinin Euro Score II veya STS gibi risk ölçüm kriterleri ile ve multidisipliner kalp takımınca değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Tablo- 4 de ESC 2012 kapak hastalıkları kılavuzunun TAVİ işleminde başarının artırılmasına katkı sunacağını bildirdiği önerileri özelenmiştir.

#### **TAVİ' de Hasta Seçimi**

Tavi işleminin güvenliği ve başarısında ilk adım doğru hasta seçimi ve uygun prosedürün belirlenmesidir. Bu süreçte multidisipliner bir kalp ekibinin oluşturulması ve koordineli çalışması önem arz etmektedir. Hasta seçiminde Euro Score II, Log Euro Score veya STS score gibi cerrahi prosedürlerin mortalite ve morbiditeleri hakkında sayısal verilerin elde edilebildiği sistemlerin kullanımı ve kalp takımınca hastanın bireysel risk faktörlerinin ayrıca değerlendirilmesi önemlidir (22).

**Tablo- 4:** ESC 2012 kapak hastalıkları kılavuzu TAVİ işlemi için önerileri

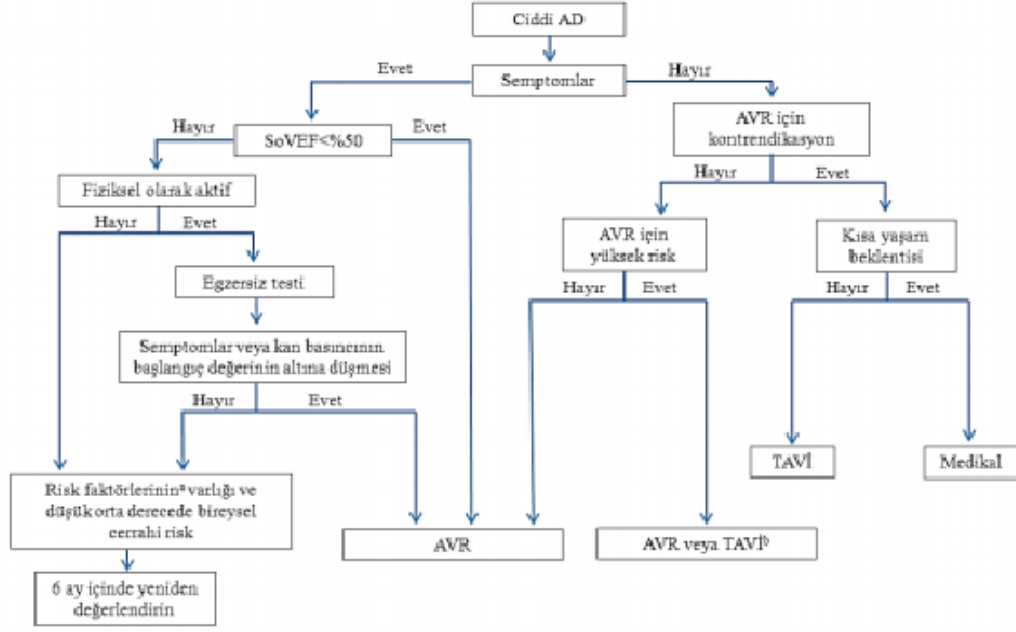
Öneriler	Endikasyon Sınıfı	Kanıt Düzeyi
TAVİ kardiyolog, kalp damar cerrahı ve gerekli ise başka uzmanlık dallarından hekimleri içeren multidisipliner kalp takımı tarafından yapılmalıdır.	I	C
TAVİ yalnızca kalp cerrahisi desteği olan merkezlerde uygulanmalıdır.	I	C
TAVİ kalp takımı tarafından değerlendirildiğinde AVR ye uygun bulunmayan yüksek riskli ciddi semptomatik AD hastalarında yaşam kalitesinde düzelme şansı yüksek olan, ek komorbiditeleri de göze alındığında 1 yıldan uzun süre yaşam beklentisi olan hastalarda endikedir.	I	B
TAVİ cerrahi aort kapak replasmanına uygun olan ancak bireysel risk profili ve anatomik uygunluğu göz önüne alınarak kalp takımı tarafından önerildiği takdirde semptomatik ileri AD da uygulanabilir.	IIa	B

ESC 2012 kapak hastalıkları kılavuzu TAVİ işlemi için önerileri Tablo- 2.1.1 de özetlenmiş, bu tabloda hasta seçimi açısından kalp takımının önemi vurgulanmıştır. Yine aynı kılavuzda yer alan ileri AD tedavi yaklaşım algoritması şekil- 9 de özetlenmiştir.

Lojistik Euro Skoru > %20, STS Score > %10 olarak raporlanan hastalar cerrahi için yüksek riskli olarak değerlendirilirler. Ancak söz konusu skorlama sistemlerinin riski tam yansıtamadığı durumların varlığı göz önünde bulundurularak nihai kararda kalp takımının görüşünün alınması önemlidir (22).

TAVİ kararı verilen hastalar için ek tetkikler ile teknik, kapak boyut ve yapısı belirlenmelidir. Bu kapsamda hasta TTE, TÖE ve çok kesitli kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile tetkik edilmelidir.

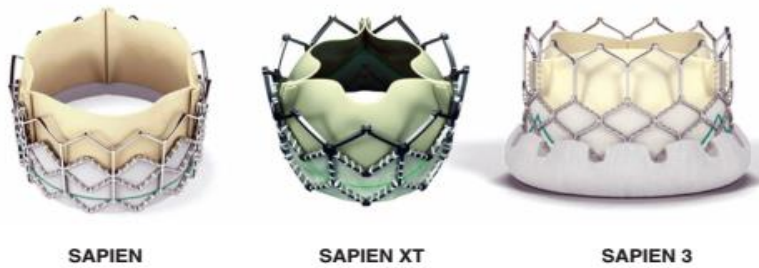
ESC 2012 kapak hastalıkları kılavuzu TAVİ işlemi için hasta seçiminde kontrendikasyon yaratan durumlar tablo- 5 de özetlenmiştir.



**Şekil- 9:** ESC 2012 kapak hastalıkları klavuzu İleri AD tedavi yaklaşımı algoritması.

### TAVİ' de Kullanılan Kapaklar ve Teknikler

TAVİ uygulamalarında kullanılan teknikler: antegrat transapikal yaklaşım, retrograt transfemoral- transsubklavien- transkarotik- transaxiller ve transaortik yaklaşımlar sayılabilir. Günümüzde en sık transapikal ve transfemoral yaklaşımlar kullanılmaktadır. Tavi uygulamalarında kullanılan kapaklar şekil-10 ve şekil- 11 de resmedilmiştir.

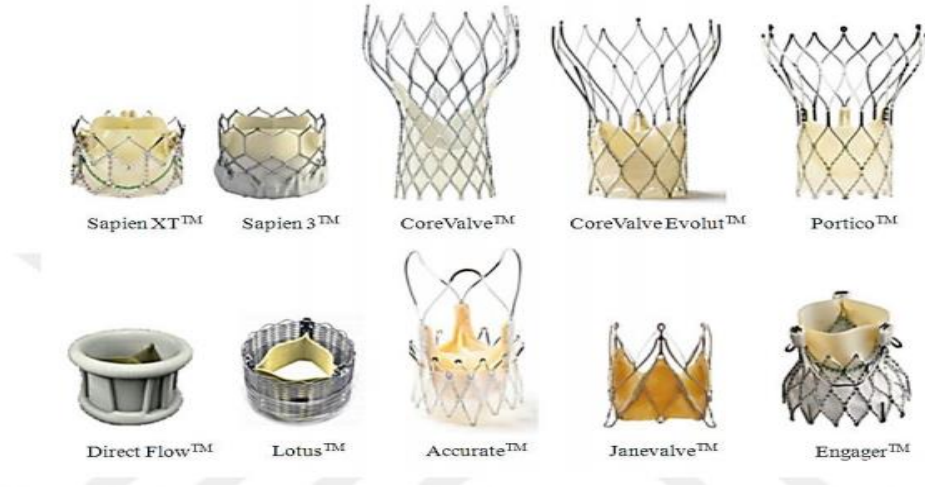


**Şekil- 10:** TAVİ işleminde kullanılan Edwards Sapien kapaklar

**Tablo- 5:** ESC 2012 kapak hastalıkları klavuzu TAVİ için hasta seçiminde kontrendikasyon yaratan durumlar.

<b>Mutlak Kontrendikasyonlar</b>	Merkezde kalp takımı veya cerrahi desteğinin bulunmaması		
	Kalp takımı tarafından onaylanmayan AVR' ye alternatif önerilmiş TAVİ		
	<b>Klinik</b>	-Yaşam beklentisi 1 yıldan az olan hastalar -Sahip oldukları ek hastalıkları nedeniyle TAVİ sonucu yaşam kalitesi artırlamayacak hastalar - Sadece cerrahi ile tedavi olabilecek aşamaya gelmiş hastanın semptomlarından öncelikle sorumlu ek başka kapak hastalıkları varlığında	
	<b>Anatomik</b>	Anulus boyutu < 18 mm, > 29 mm	
		SoV de trombüs saptanması halinde	
		Aktif endokardit	
		Koroner ostium obstrüksiyonu riskinin yüksek oluşu	
Asendan aort veya arcusta hareketli trombüs içeren plak varlığında			
Transfemoral veya subklavien yaklaşımlarda damarlara yetersiz erişim durumlarında			
<b>Göreceli Kontrendikasyonlar</b>	Biküspid veya non-kalsifik kapak		
	Revaskülerizasyon gerektiren tedavi edilmemiş koroner arter hastalığı		
	Hemodinamik instabilite		
	SoV EF < % 20		
	Transapikal yaklaşımda ciddi pulmoner hastalık varlığı nedeniyle apexe ulaşamaması		

Transfemoral yaklaşım en sık kullanılan tekniktir. Femoral arter-iliak arter-aorta- arcus yoluyla retrograt olarak kalsifik kapağa ulaşılır. Cerrahi sterilizasyon tekniklerine uygun planlanan operasyonda TÖE eşliğinde işlem yapılacaksa genel anestezi uygulanır. TÖE uygulanmayacak ise sedasyon, lokal anestezi ve analjezi işlem için yeterlidir. İşlemden önce kapak taşıma sistemi için cerrahi cut down ile veya perkütan femoral arter ponksiyonu yapılır. Karşı kasıktan femoral ven aracılığı ile sağ ventrikül apeksine pace maker leadi yerleştirilir. Söz konusu teknik için Edwards Sapien ve Medtronic Core Valve kapakların uygun dizaynları mevcuttur. Preop değerlendirmelere göre hastanın anatomisine uygun olan vücut sıcaklığında kendiliğinden genişleyebilen veya balon sistemiyle genişletilen kapak tipi seçilip yaklaşık 200 atım/ dk hız ile kalp hareketleri minimuma indirilerek kapak implantasyonu yapılır. İşlem sonrası kasık perkütan veya cerrahi olarak kapatılır (31).



**Şekil- 11:** TAVİ de kullanılan kapak türleri

Edwards Sapien kapaklar ve Core Valve kapakların yapıları farklı olduğu gibi implantasyon teknikleri de farklıdır. Core Valve kapak sistemi kendiliğinden genişleyebilir özelliktedir. Kapak taşıma sistemi aracılığı ile aort köküne getirilen kapak sistemi floroskopi eşliğinde yavaşça serbestleştirilir ve nitinol yapı vücut sıcaklığında genişleyerek yerine yerleşir. Yeni geliştirilen Sapien XT kapak ise kapak taşıma sisitemi ile aort köküne getirilir, balon sistemi ile şişirilerek yerine yerleştirilir (32, 33).

Transapikal yaklaşım ile TAVİ işlemi ciddi periferik arter problemleri olan hastalarda tercih edilir. Sol anteolateral torakotomi, apikal ponksiyon ile kapak taşıma sistemi antegrat uygulanır.

#### **TAVİ Uygulanan Hastalarda Görülen Komplikasyonlar**

TAVİ uygulanan hastalarda işlemde ve işlem sonrasında bir çok komplikasyon ile karşılaşılabilir. Kısaca değinmek gerekirse bunlar: ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, kanama, kapak yerleştirme sırasında düşük kardiyak debi ve şok, anüler rüptür, kalp bloğu, vasküler komplikasyonlar, paravalvuler yetmezlik ve akut böbrek hasarıdır. Bu çalışmamızda TAVİ sonrası görülen komplikasyonlar detaylı olarak değerlendirilmeyecek olup 30 günlük mortalite üzerinde durulacaktır.

#### **TAVİ Uygulanan Hastalarda Mortalite Öngördürücüleri**

Core Valve biyoprotez kapak ile TAVİ uygulanan 663 hastanın dahil edildiği bir çalışmada erken ve geç dönem risk faktörleri incelenmiştir (Tablo- 6).

**Tablo- 6:** TAVİ sonrası bağımsız mortalite öngördürücüleri

Genel Mortalite	Erken Mortalite	Geç Mortalite
İşlem sırasında inme, İşlem öncesi $\geq 3-4$ + mitral yetmezliği, Pulmoner arter basıncı $>60$ mmHg, İşlem öncesinde pulmoner ödem öyküsü, Diyabetes Mellitus, Sigara içmek, EuroScore $> 21$ , STS Score, İşlem sonrası akut böbrek hasarı, Anemi.	Açık cerrahi gereksinimi, Kardiyak tamponad, Majör vasküler komplikasyon, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $< 40$ , Öncesinde balon valvüloplasti yapılmış olması, Diyabetes Mellitus, Yetersiz TAVİ tecrübesi $< 40$ hasta.	Geçirilmiş inme, İşlem sonrası $\geq 2$ + paravalvuler kaçak, KOAİ, Kronik böbrek hastalığı, Kronik karaciğer hastalığı, Konjestif kalp yetmezliği.

Mortalite oranları işlem sırasında % 0,9 30. günde % 5,4 ve 1. yılda % 15 bulunmuştur. Otuz günlük mortalitenin bağımsız öngördürücüleri; işleme bağlı bazı komplikasyonlar (AVR ihtiyacı, kardiyak tamonad, major vasküler veya giriş bölgesi komplikasyonları) ve hastaya ait işlem öncesi bazı özellikler (SoV EF  $< 40$ , daha önce balon valvuloplasti öyküsü ve DM)' dir. Otuz gün ile 1 yıl arası mortalitenin öngördürücüleri; geçirilmiş inme, işlem sonrası  $\geq 2+$  paravalvuler kaçak, öyküde işlem öncesi akut pulmoner ödem ve kronik böbrek hastalığı bulunmasıdır.

Literatürde TAVİ işlemi sonrasında gelişen Akut böbrek yetmezliğinin mortalite riskini artırdığına dair veriler göz önünde bulunarak Valve Academic Research Consortium (VARC) 2 konsensus kriterleri hastaların peroperatif ve postoperatif akut böbrek yetmezliği tanı ve evrelemesinde kullanılmıştır (Tablo- 7).

**Tablo- 7:** VARC 2 Konsensus kriterlerine göre akut böbrek hasarı tanı ve evrelemesi

Tanım	- 48saat içinde kreatininde bazal değerden $\geq 0,3$ mg/dl ( $\geq 26,4$ $\mu$ mol/L) artış veya - Kreatininde bazal değerden $\geq 1,5$ kat artış veya - İdrar çıkışı (İÇ) $< 0,5$ ml/kg/saat $> 6$ saat olmalı	
Evre	<b>1:</b> Kreatinin bazal değerden $\geq 0,3$ m/dl ( $\geq 26,4$ $\mu$ mol/L) ya da $\geq 1,5-$ $< 2,0$ kat artış	İÇ: $< 0,5$ ml/kg/saat $> 6$ saat
	<b>2:</b> Kreatininde bazal değerden $\geq 2,0-$ $< 3,0$ kat artış	İÇ: $< 0,5$ ml/kg/saat $> 12$ saat
	<b>3:</b> Kreatininde bazal değerden $\geq 3,0$ kat artış veya bazal kreatinin değeri $\geq 4$ mg/dl ( $354$ $\mu$ mol/L) olan hastalarda $\geq 0,5$ mg/dl ( $44$ $\mu$ mol/L) artış.	İÇ: $< 0,3$ ml/kg/saat x 24 saat veya anüri X 12 saat

## **İNFLAMASYONUN TAVİ UYGULANAN HASTALARDA MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

İnflamasyon organizmada enfeksiyon, fiziksel, kimyasal veya diğer etmenlerin neden olduğu bir doku hasarına karşı selüler ve humoral düzeyde oluşan güçlü bir fizyolojik cevaptır. Böyle bir cevabın amacı: hasarlayıcı etkeni ve ürünlerini ortadan kaldırmak, zararlıyı oluşturduğu yerde sınırlı tutmak, kontrol sağlandıktan sonra, hasarlanmış dokuların tamirini ve yenilenmesini sağlamaktır. İnflamasyon, ateroskleroz ve kapak kalsifikasyonu dahil kardiyovasküler hastalıklarda patofizyolojik bir bileşendir.

İnflamasyon aort kapak hastalığı ilişkisini daha iyi anlamak için kısaca kapak sklerozu ve kalsifikasyonu histolojisinden bahsetmekte fayda vardır. Histolojik olarak süreç kapak entotel hasarı ile başlar, bunu subendotelyal okside düşük yoğunluklu lipoprotein birikimi izler. Bu aşamalardan sonra anjiotensin 2 üretimi ve T lenfosit- makrofaj aracılı inflamasyon erken lezyon histolojisinde önem arz etmektedir. Hastalığın ilerleyişi bir çok mekanizmaya bağlıdır:

-osteopontin, osteokalsin ve doku kalsifikasyonuna aracılık eden kemik morfojenik protein-2 gibi lokal protein ürünlerinin salınımı,

- inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu,

-tümör nekroz faktör, tümör büyüme faktörü b, komplaman sistemi ve interlökin 1b artışı,

-Tenasin c birikimi, matriks metalloproteinaz 2 upregülasyonu ve alkalın fosfataz aktivitesi ile doku matriksinin değişimidir. Bunlara ek olarak kapak fibroblastları Wnt3- Lrp5-b katenin sinyal yolağı tarafından regüle edilerek osteolastlara fenotipik dönüşüm geçirirler. Bu aşamadan sonra mikroskopik kalsifikasyon ile başlayan süreç hastalık progresyonu ile korele olarak ciddi kapak kalsifikasyonuna doğru ilerler.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) kardiyovasküler hastalık mortalite ve morbiditelerini öngörmede son yıllarda yaygın bir şekilde incelenen inflamatuvar bir belirteçtir (34, 35). NLR kronik stabil anjina, akut koroner sendrom ve koroner arter bypass greft amaliyatı sonuçları ile değerlendirildiğinde mortalite öngördürücülüğü açısından faydalı bir belirteç olduğu gözlenmiştir.

Zuin M. ve ark. nin yaptığı bir araştırmada NLR hem ST segment elevasyonu olan miyokard enfarktüsü hem de Non ST miyokard enfarktüsünde 1 yıllık kardiyovasküler mortalite üzerine öngördürücü olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (36). Han Li ve ark nin 268 hemodiyaliz hastasında yapmış oldukları bir araştırmada yüksek NLR oranının hem tüm nedenlere bağlı mortlitye hem de kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Çalışmada ayrıca yüksek NLR nin hemodiyaliz hastalarında nabız basıncını, sol ventrikül kitle indeksini ve intima media kalınlığını artırdığını saptamışlardır (37). NLR kalsifik kapak hastalıkları, ciddi mitral ve aort stenozu ile ilişkilendirilmiştir. Varol E. ve ark. nin yapmış oldukları bir klinik araştırmada mitral anüler kalsifikasyon (MAC) ile NLR pozitif ilişkisi saptanmıştır. NLR oranı MAC'lı hastalarda kontrol grubu bireylerden anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla,  $3.3 \pm 1.8$ 'e karşı  $1.6 \pm 0.4$ ,  $P < 0.001$ ) saptanmıştır (38). NLR bir çok kalp hastalığında prognostik bir belirteç olmasının yanında koroner kalsiyum skoru ile de bağımsız ilişkili bulunmuştur (39, 40).

Oz K. ve ark. nin 53 akut aort diseksiyonu hastasında yaptıkları bir araştırmada NLR' nin % 91 spesifite ve % 86 sensitivite ( $p < 0.001$ ) ile erken dönem mortaliteyi öngördürebileceğini saptamışlardır (41). Kalkan ME ve ark. yaptıkları bi araştırmada ise akut aort diseksiyonu olan hastalarda NLR oranı yüksek olan grupta majör kanama, hastane enfeksiyonları, çoklu organ yetmezliği ve mortalite sıklığının NLR düşük olan gruba göre arttığını göstermiştir (42).

Sinan Güvenç ve ark. nin 932 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında NLR nin kapak replasman cerrahisi sonrası hastane içi mortalitede öngördürücü değeri araştırılmıştır (43). Yüksek NLR nin kapak cerrahisi sonrası hastane içi mortaliteyi artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ , OR 4.67, 95% CI 2.37-9.20). Çalışmada ayrıca NLR yüksek grupta olan hastaların daha yaşlı ( $p = 0.049$ , % 95 GA 0.09-5.98), kronik böbrek yetmezliği eğilimleri daha fazla ( $p = 0.028$ , OR: 2.6, % 95 GA 1.08-6.35) ve preoperatif koroner anjiyografide ciddi koroner arter hastalığı çıkma eğilimi daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.001$ , OR 2.1, % 95 GA 1.38-3.21). Yüksek NLR literatürde sadece mortalite ile ilişkili bulunmamış, mortal seyirli komplikasyonlar ve advers olaylar ile de ilişkili bulunmuştur (44). Örneğin yüksek NLR nin, 450 ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastasının incelendiği bir araştırmada artırmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada stent

trombozu nedeniyle miyokard enfarktüsü geçiren 102 hastada NLR nin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ve NLR yüksek hasta grubunda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Literatür verileri ışığında NLR'nin mortalite ve morbidite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerinin olduğu saptandı. Nötrofil lenfosit oranının kolay ulaşılabilir, rutin tam kan sayımı testlerinden çıkarım yapıp hesaplanabilir, kullanışlı bir yöntem olması; TAVİ gibi komorbiditesi ve mortalitesi yüksek hasta gruplarına uygulanan bir prosedürde hasta yönetimi açısından bize çok kıymetli bilgiler vermesi açısından önemlidir (45, 46, 47).



## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### ÇALIŞMA POPULASYONU

Ekim 2010 – Aralık 2016 tarihleri arasında İstanbul S.B.Ü. Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde semptomatik ileri aort darlığı nedeniyle takipli, cerrahi için yüksek riskli olduğu için başarılı TAVİ uygulanan 18 yaş ve üzeri 196 yetişkin hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Verilere hasta dosyaları, epikrizleri, hastane arşivi, poliklinik muayene kayıtlar ve hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı. Çalışma S.B.Ü. İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 21/03/2017 tarih ve 2017-05 protokol numarası ile onaylandı, hastane yönetiminden gerekli izinleri alındı (Bkz. EK 2).

### Hasta Seçimi

Semptomatik ileri AD nedeniyle takipli, cerrahi risk sınıflama sistemleri olan EuroSCORE ve STS Score’ a göre mortalite riskleri yüksek saptanan hastalar en az bir kardiyolog ve kalp damar cerrahinin hazır bulunduğu ortak toplantıda (kalp takımı) kişisel risk faktörleri ve anatomik uygunlukları da göze alınarak değerlendirilmiştir. TAVİ kararı bu değerlendirme sonucuna göre verilmiştir. Çalışmamız için peroperatif süreç 0- 24 saat aralığı, erken postoperatif süreç ise 0-72 saat aralığı olarak belirlendi.

### Çalışmaya Alınma Kriterleri

Semptomatik ileri AD (NYHA sınıf III veya IV)(Tablo- 8) olup transtorasik ekokardiyografi(TTE) ile sıralanan kriterlerle uyan hastalar:

- Ortalama gradient  $> 40$  mmHg veya jet akım hızı  $> 4,0$  m/s
- Aort kapak alanı  $< 1$  cm<sup>2</sup>
- Sol ventrikül fonksiyonları bozuk olan hastalarda; dobutamin stres test ile ortalama gradient  $> 40$  mmHg veya jet akım hızı  $> 4,0$  m/s veya aort kapak alanı  $< 1$  cm<sup>2</sup> veya endekslenmiş aort kapak alanı  $< 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>

Cerrahi AVR operasyonu için ek komorbiditeleri nedeniyle Euro SCORE  $> 20$  veya STS score  $> 10$  olarak hesaplanan, cerrahi için yüksek riskli hastalar.

### Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

- TAVİ işlemi sırasında veya ilk 24 saatte (peroperatif) exitus olan hastalar

- İşlem başarısızlığı nedeniyle acil açık aort kapak cerrahisi uygulanan hastalar.

**Tablo- 8:** New York Kalp Cemiyeti’ nin (NYHA) konjestif kalp yetmezliği fonksiyonel sınıflaması

Sınıf	Semptom
<b>Sınıf I</b>	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Günlük olağan fiziksel aktiviteler sırasında yorgunluk, çarpıntı ve nefes darlığı olmaz.
<b>Sınıf II</b>	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma var. İstirahatte rahattır. Fakat olağan fiziksel aktiviteler sırasında yorgunluk, çarpıntı ve nefes darlığı olur.
<b>Sınıf III</b>	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma vardır. İstirahatte rahattır. Fakat olağandan daha az fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı ve nefes darlığına neden olur.
<b>Sınıf IV</b>	En ufak fiziksel aktivitede dahi semptom olur. Kalp yetersizliği belirtileri istirahatte bile olur.

### TAVİ İŞLEM DETAYLARI

Kalp takımı tarafından TAVİ kararı verilen hasta prosedür, kullanılacak kapak yapısı ve boyutu belirlenmesi için bir seri incelemeye tabi tutulur. TTE ve Trans özefageal ekokardiyografi (TÖE) ile kapak yapısı, aort kökü, kalsifikasyon derecesi ve asendan aort değerlendirilir. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile femoral arterler, iliak aterler, abdominal ve torasik aort kalsifikasyonu, tortiyozitesi, işleme engel periferik arteriyel hastalığı olup olmadığı açısından değerlendirilir. ÇKBT ile kapak ölçümü yapılabilir, kullanılacak kapak cinsi belirlenebilir. Vücut sıcaklığında kendiliğinden genişleyebilen veya balon sistemiyle genişletilen kapak kullanımı söz konusu ölçümler nihayetinde karşılaştırılır.

TAVİ cerrahi işlem protokollerine uygun olarak steril şartlar sağlanmakla birlikte kateter laboratuvarında uygulanır. Lokal anestezi, sedasyon, analjezi veya genel anestezi altında işlem gerçekleştirilir. Hasta serimizde çoğunlukla transfemoral (TF) girişim uygulanmış olup TF girişime uygun olmayan hastalarda transapikal (TA) veya transsubklavien(TS) girişimler de uygulanmıştır. TF girişimde kapak taşıma sisteminin ilerletileceği femoral arter ponksiyonu yapılmadan karşı kasıktan arteriyel ve venöz ponksiyonlar yapılarak; venöz yol ile sağ ventrikül apeksine geçici pacemaker implante edilir, arteriyel yol ile pigtail asendan aorttan sinüse yerleştirilir. Hasta serimizin büyük kısmında kapak implantasyonu öncesi overdrive pacing (200/dk) eşliğinde predilatasyon uygulanmıştır. İşlem öncesi karşılaştırılan

biyoprotez kapak nativ kapak seviyesinde vücut sıcaklığında kendiliğinden genişleyebilen veya balon sistemiyle genişletilen tekniklerden kapak tipine uygun olan şekilde implante edilir. Balon sistemiyle genişletilen teknikte implantasyonda tekrar overdrive pacing uygulanır. İşlem sonrası aortografi ile protez kapak fonksiyonu paravalvuler veya valvuler kaçak varlığı değerlendirilir, periferik arterler değerlendirilir. Ponsiyon yeri cerrahi olarak veya perkütan kasık kapama (Proglide veya Prostar) tekniği ile kapatılır.

İşlem sonrası koroner yoğun bakım ünitesine alınan hastalar erken postoperatif dönemde (ilk 6 saat) extübe edilir. Hastaların yoğun bakım süreçlerinde herhangi bir komplikasyon gelişmedi ise rutin günlük laboratuvar testleri ve elektrokardiyografileri (EKG) takip edilir. Erken postoperatif dönemde TTE ile tetkik edilip işleme bağlı mekanik komplikasyonların varlığı ve biyoprotez aort kapak fonksiyonları değerlendirilir.

Hastalara, kontrendikasyon yaratacak bir durum tespit edilmediği takdirde, asetilsalisilik asit (ASA) 100mg/gün ve klopidogrel 75 mg/ gün başlanır ve bu tedavinin 6 ay devam edilmesi sağlanır. Altı aydan sonra sadece ASA ile ömür boyu tedavi önerilir. Oral antikoagülan (OAK) tedavi gerekliliği olan hastalarda; OAK ile ASA kombinasyonu kullanılır.

### **ÇALIŞMANIN PRİMER SONLANIM NOKTASI**

Çalışmanın primer sonlanım noktası TAVİ sonrası 30 günlük mortalitede NLR nin öngördürücü değerinin araştırılmasıdır.

### **İSTATİSTİK ANALİZ DETAYLARI**

İstatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  SD (standart sapma) ve kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edilecektir. TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkisi olabilecek; demografik ve klinik özellikler ve laboratuvar bulguları (bazal değerleri, peroperatif değerleri, postoperatif erken dönem, 1. Gün, 3. Gün, 1. Hafta ve 30. gün değerleri) öncelikle tek değişkenli analizlerle (kategorik değişkenler için ki-kare ve sürekli değişkenler için t-testi veya Mann-Whitney U testi) incelenecektir. Nötrofil lenfosit oranı için seçilecek eşik değer ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi ile belirlenecektir. Tekdeğişkenli analizlerde p değeri  $< 0.1$  olan değişkenler çokdeğişkenli (multivariate) analiz için modele yerleştirilecektir.

Nötrofil lenfosit oranına göre mortalite Kaplan-Meier analizi ile yapılacak, istatistiksel anlam Log Rank testi ile karşılaştırılacaktır. Daha sonra çok değişkenli (Cox regresyon analizi) analizle modelde yer alan değişkenlerden nötrofil lenfosit oranının TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine öngördürücü olup olmadıkları saptanacaktır.



## **BULGULAR**

### **DEMOGRAFİK VERİLERİN ANALİZİ**

Çalışmada Ekim 2010, Aralık 2016 tarihleri arasında yüksek cerrahi mortalite riski nedeniyle semptomatik ileri aort stenozu tedavisi için TAVİ uygulanan toplam 196 hasta incelendi. Çalışma için belirlenen dışlama kriterleri gereği 12 hasta çalışma dışı bırakılarak 184 hastanın verileri analiz edildi. Çalışma dışı bırakılan hastalardan 3 tanesine başarısız TAVİ işlemi sonrası ilk 24 saatte cerrahi AVR uygulandığı, 2 hasta işlem sırasında, 7 hasta ilk 24 saatte exitus olduğu için çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 113 (%61,4)'ü kadın, 71 (%38,6)'i ise erkekti. İşlem uygulanan hastalar 44 ve 99 yaş aralığında olup ortalama yaş  $79,41 \pm 7,88$  olarak saptandı.

Hastaların TAVİ işlemi sonrası 30 gün içinde gerçekleşebilecek mortaliteleri üzerine etkisi olabileceği düşünülen: KOAH, koroner arter hastalığı, DM, HT ve akut böbrek hasarı, Euro ve STS skorları incelendi, analiz edildi (Tablo- 9).

### **TAVİ İŞLEMİNİN PEROPERATİF TAKİP VERİLERİNİN ANALİZİ**

İşleme dair yapılan analizlerde başarılı TAVİ uygulanan 172 (%93,5) hastanın transfemoral, 9 (%4,9) hastanın transapikal, 2 (%1,1) hastanın transaortik ve 1 (%0,5) hastanın transsubklavien prosedür ile opere edildiği, 147 (%79,9) hastaya Edwards Sapien kapak implante edildiği saptandı. İşleme dair analiz detayları tablo- 10 da yer almaktadır.

Hastaların TAVİ işlemine dair mortalite ve morbiditeleri üzerine etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiş olan preoperatif, peroperatif ve postoperatif laboratuvar bulgularının analiz verileri tablo 11 de belirtildi.

**Tablo 9:** Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların demografik ve klinik verileri.

Özellikler	Ortalama	Sayı, n	Yüzde, %
Yaş	79,41± 7,882		
Kadın		113	% 61,4
Erkek		71	% 38,6
EuroScore	32,6873± 15,38		
STS Score	12,0443± 5,038		
NYHA Sınıf III		108	% 58,7
NYHA Sınıf IV		65	% 35,3
Koroner Arter Hastalığı		114	% 62,0
KOAH		112	% 60,9
Diyabetes Mellitus		74	% 40,2
Kronik Böbrek Hastalığı		54	% 29,3
Hipertansiyon		151	% 82,1
CABG		44	% 23,9
Pulmoner Hipertansiyon		124	% 67,4
Periferik Arter Hastalığı		68	% 37,0
Serebro Vasküler Hastalık		8	% 4,3
Atriyal Fibrilasyon		30	% 16,3
Kalıcı Pacemaker		7	% 3,8

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, CABG: Koroner Arter Bypass Grefleme

**Tablo- 10:** Çalışmaya dahil edilen hastaların TAVİ işlemine dair verileri.

Özellikler	Ortalama	Sayı, n	Yüzde, %
Transfemoral		172	% 93,5
Transapikal		9	% 4,9
Transaortik		2	% 1,1
Transsubklavien		1	% 0,5
Core Valv		7	% 3,8
Lotus		26	% 14,1
Edwards Sapien		147	% 79,9
Portico		4	% 2,2
23		60	% 32,6
25		15	% 8,2
26		69	% 37,5
27		6	% 3,3
29		34	% 18,5
Prostar		118	% 64,1
Cutdown		50	% 27,2
Proglide		6	% 3,3
İşlemden kullanılan opak miktarı ( ml)	178,8587± 26,86338		

**Tablo- 11:** Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif laboratuvar değerlerinin analiz sonuçları.

Özellikler	Ortalama	Özellikler	Ortalama
<b>Bazal hemoglobin</b>	11,5228± 1,70887	<b>Lökosit değerleri:</b> Bazal Peroperatif Postoperatif 1. Gün Postoperatif 3. Gün	7,1030± 1,88867 9,5484± 4,04742 12,1802± 4,60988 9,8703± 4,35103
<b>Kreatinin değerleri:</b> Bazal Peroperatif Postoperatif 1. Gün Postoperatif 3. Gün	1,0674± 0,60620 1,0682± 0,62596 1,1871± 0,85525 1,1553± 0,89319	<b>Nötrofil değerleri:</b> Bazal Peroperatif Postoperatif 1. Gün Postoperatif 3. Gün	4,4799± 1,73343 7,3302± 3,87620 10,2187± 4,42872 7,5735± 4,20584
<b>Glomerüler filtrasyon hızı( GFR) değerleri:</b> Bazal Peroperatif Postoperatif 1. Gün Postoperatif 3. Gün	68,9839± 24,67910 70,4375± 26,39589 66,7931± 27,69571 72,6949± 30,7081	<b>Lenfosit değerleri:</b> Bazal Peroperatif Postoperatif 1. Gün Postoperatif 3. Gün	1,7427± 0,58247 1,5134± 0,97973 0,9847± 0,54012 1,3176± 0,87432
<b>Trombosit sayıları:</b> Bazal Peroperatif Postoperatif 1. Gün Postoperatif 3. Gün	215,24± 83,520 194,63± 76,606 170,24± 87,090 128,51± 63,962		

Çalışmaya dahil edilen hastaların işleme bağlı mortalite ve morbiditesinde etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiş preoperatif orta veya ileri seviyede mitral yetmezliği, postoperatif hafif-orta ve üzerinde paravalvuler aort yetmezliği, preoperatif ve postoperatif aort kapak alanı, ejeksiyon fraksiyonu ve aort kapak jet akım gradientleri analiz sonuçları tablo 12 de yer almaktadır.

**Tablo- 12:** Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif ve postoperatif ekokardiyografik ölçümleri.

Özellikler	Ortalama	Sayı, n	Yüzde, %	Ortalama	Sayı, n	Yüzde, %
	Preoperatif ekokardiyografi ölçümleri			Postoperatif ekokardiyografi ölçümleri		
Aort kapak alanı	0,730± 0,163			1,945± 0,334		
Peak gradient	82,24± 20,51			18,97± 7,827		
Mean graient	50,97± 13,13			10,01± 4,435		
Sol ventrikül EF	53,68± 12,20			54,17± 10,64		
Preoperatif orta veya ileri MY olan hastalar:		52	% 28,3			
≥ 2 + paravalvuler AY olan hastalar:					27	% 14,7

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, MY: Mitral Yetmezliği, AY: Aort Yetmezliği

## ÇALIŞMA HASTALARININ POSTOPERATİF İZLEMLERİNİN ANALİZLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastalar 30 günlük mortaliteleri ve morbiditeleri açısından takip edildiler. Peroperatif ve postoperatif kan transfüzyonu gerekliliği, kalıcı pace maker ihtiyacı, akut böbrek hasarı, evresi ve diyaliz gerekliliğine dair yapılan inceleme sonuçları tablo 13 de belirtildi.

Takipleri sürecinde 184 hastanın 16 tanesi 30 gün içinde exitus oldu (Tablo- 14).

**Tablo- 13:** Çalışmaya dahil edilen hastalarda tespit edilen postoperatif komplikasyonlar.

Özellikler	Sayı, n	Yüzde, %
Akut böbrek hasarı olan hastalar:	41	% 22,3
Olmayan hastalar:	143	% 77,7
Akut böbrek hasarı (ABH) evreleri:		ABH olan hastalar içinde
Evre 1	22	% 53,7
Evre 2	11	% 26,8
Evre3	8	% 19,5
Hemodiyaliz; Uygulanan hastalar	6	% 3,3
Uygulanmayan hastalar	178	% 96,7
Kalıcı kalp pili ihtiyacı olan hastalar:	29	% 15,8
Olmayan hastalar:	155	% 84,2
Kan transfüzyonu ; Yapılan hastalar	42	% 22,8
Yapılmayan hastalar	142	% 72,2

**Tablo- 14:** Çalışma hastalarında tespit edilen mortalite nedenleri

Özellikler	Sayı, n	Tüm popülasyona göre oranları	Exitus olan hasta grubu içindeki oranları
Kardiyojenik şok	6	% 3,3	% 30
Septik şok	4	% 2,2	% 20
Ventriküler taşiaritmi	2	% 1,1	% 10
Av blok	1	% 0,5	% 5
Akciğer ödemi/ solunum yetmezliği	4	% 2,2	% 20
Akut böbrek yetmezliği	1	% 0,5	% 5
Serebrovasküler olay	1	% 0,5	% 5
Tamponad	1	% 0,5	% 5

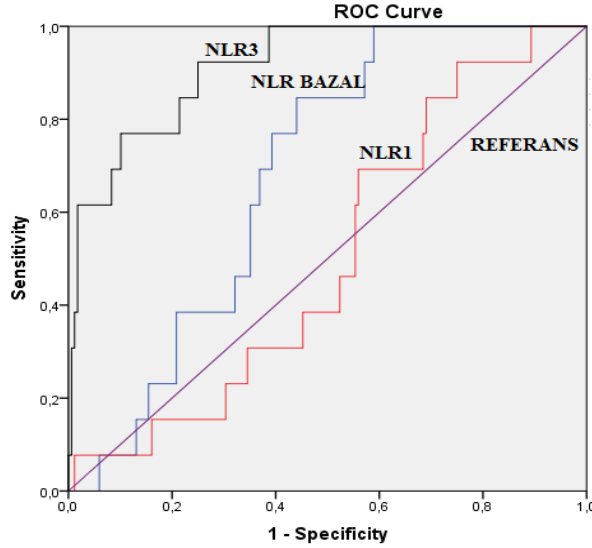
## ROC ANALİZİ

ROC analizi kullanılarak NLR için sınır değerler belirlendi. NLR bazal, NLR postoperatif 1. gün (NLR1) ve NLR postoperatif 3.gün (NLR3) verileri ROC analizi ile değerlendirildi ve sonuçları tablo 15 de belirtildi (Şekil- 12).

**Tablo- 15:** ROC analizi ile hesaplanmış NLR sınır değerleri.

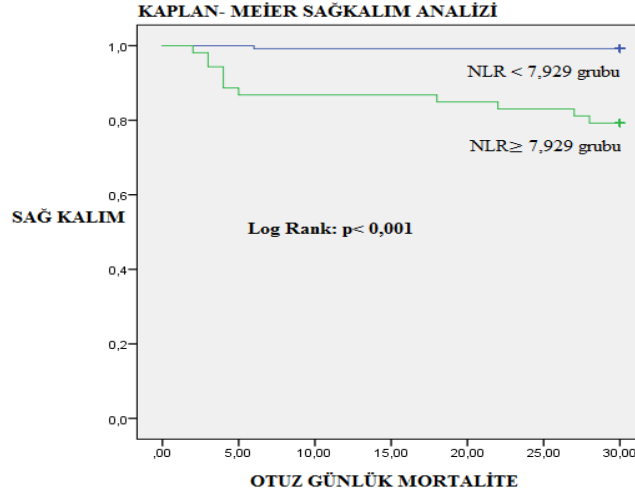
	Sınır Değer	Eğri Altında Kalan Alan(AUC)	%95 CI	Sensitivite , %	Spesifite , %	p
NLR Bazal	2,46	0,704± 0,047	0,612- 0,797	87,5	56	0,007
NLR1	9,74	0,524± 0,062	0,403 - 0,645	75	44	0,753
NLR3	7,93	0,914± 0,035	0,846 - 0,982	92,3	75	0,000

**Şekil- 12:** NLR bazal, NLR1 ve NLR3 ROC eğrisi (AUC)



Analiz sonuçlarına göre AUC en yüksek değerde olan NLR3 için eşik değer 7,93 olarak belirlendi (Sensitivite %92,3, spesifite %75,  $p < 0,001$ ). Çalışma popülasyonu belirlenen sınır değere göre yüksek NLR ( $NLR \geq 7,93$ ) ve düşük NLR ( $NLR < 7,93$ ) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik verileri açısından karşılaştırıldı (Tablo- 17). Takipleri sürecinde 24-72 saat aralığında exitus olan 3 hasta bu analizlere dahil edilmedi.

Kaplan Meier sağ kalım analizi ile düşük NLR grubunda 30 günlük sağ kalımın daha yüksek olduğu bulundu [Log Rank:  $p < 0,001$ ] (Şekil- 12). Exitus olan hastalardan 1 tanesinin düşük NLR grubunda olduğu, diğer 12 hastanın yüksek NLR grubunda olduğu saptandı.



**Şekil- 13:** NLR sınır değerine göre belirlenmiş grupların Kaplan Meier analizi ile 30 günlük mortalite karşılaştırması.

### **PRIMER SONLANIM NOKTASI: TAVİ SONRASI 30 GÜNLÜK MORTALİTE VE NLR ORANININ MORTALİTE ÜZERİNE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ**

Transkateter aort kapak replasmanı sonrası yapılan izlemler ve analizler sonucu 16 hastanın exitus olduğu tespit edildi.

Cox regresyon analizleriyle 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücülerin belirlenmesi için veriler öncelikle tek değişkenli analiz ile değerlendirildi (Tablo 16). Elde edilen sonuçlardan istatistiksel olarak anlamlı olan ve klinik olarak uygun veriler tekrar cox regresyon analizi ile multivariate model ile backward olarak basamaklı şekilde incelendi. NLR3 çok değişkenli analiz sonucu mortalite üzerine etkili olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu [Odds Ratio (OR): 30,98 , %95 Güven Aralığı (GA): 2,4-399,48 p: 0,008].

Çok değişkenli analizlerde elde edilen diğer verilerde; akut böbrek hasarının [OR: 6,583 %95 GA:1,360- 31,875 ; p değeri: 0,019] ve preoperatif aort kapak jet akımı peak gradientinin (Odds Ratio:1,045 %95 GA:1,008-1,084 p değeri:0,018) mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğu saptandı.

**Tablo- 16:** ROC analizi ile belirlenen sınır değere göre oluşturulan iki grubun demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik verileri karşılaştırılmıştır.

Özellik		Düşük NLR (n= 127)	Yüksek NLR (n = 54)	P
Yaş		79,42± 7,753	79,02± 8,266	0,643
Cinsiyet, n (%)	Kadın	76(59,8)	34(63)	0,694
	Erkek	51(40,2)	20(37)	
İşlemede Kullanılan Opak Miktarı		177,48 ± 23,936	181,11 ± 32,947	0,199
Euro Score		31,447 ± 15,148	36,282 ± 15,683	0,607
STS Score		11,232 ± 4,516	13,909 ± 5,763	0,123
New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıflama, n(%)	Sınıf III	68(53,5)	39(72,2)	0,056
	Sınıf IV	51(40,2)	12(22,2)	
Koronar Arter Hastalığı, n(%)	Var	80(64,5)	32(59,3)	0,504
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,n(%)	Var	78(61,4)	34(63)	0,845
Diyabetes Mellitus, n(%)	Var	49(38,6)	23(42,6)	0,614
Kronik Böbrek Hastalığı, n(%)	Var	37(29,1)	15(27,8)	0,854
Hipertansiyon, n(%)	Var	107(84,3)	42(77,8)	0,296
Koronar Arter Bypass Greft, n(%)	Var	33(26,6)	11(20,4)	0,375
Pulmoner Hipertansiyon, n(%)	Var	81(63,8)	40(74,1)	0,178
Periferik Arter Hastalığı, n(%)	Var	50(39,4)	17(31,5)	0,315
Serebrovasküler Hastalık, n(%)	Var	6(4,7)	2(3,7)	0,76
Atriyal Fibrilasyon, n(%)	Var	17(13,4)	13(24,1)	0,077
Preop Kalıcı Kalp Pili Varlığı, n(%)	Var	5(3,9)	2(3,7)	0,941
Bazal Hemoglobün		11,67± 1,749	11,142 ± 1,579	0,293
Bazal Trombosit		209,76 ± 61, 487	227,28 ± 120,606	0,014
Bazal Lökosit		7,096 ± 1,728	7,105 ± 2,193	0,02
Bazal Nötrofil		4,349 ± 1,553	4,74 ± 2,042	0,031
Bazal Lenfosit		1,881 ± 0,565	1,436 ± 0,502	0,166
Postop 3. Gün Kreatinin		0,955 ± 0,547	1,644 ± 1,303	0,000
Postop 3. Gün GFR		78,622 ± 26,904	58,217 ± 34,664	0,009
Postop 3. Gün Trombosit		124,5 ± 51,897	137,96 ± 85,802	0,009
Postop 3. Gün Lökosit		8,46 ± 2,359	13,185 ± 5,924	0,000
Postop 3. Gün Nötrofil		5,993 ± 2,032	11,289 ± 5,496	0,000
Preop Aort Kapak Alanı		0,736 ± 0,159	0,717 ± 0,178	0,539
Preop Peak Gradient		82,41 ± 21,816	81,58 ± 17,659	0,564
Preop Mean Gradient		50,9 ± 13,997	51,06 ± 11,291	0,163
Preop Sol Ventrikül EF		53,92 ± 12,348	52,7 ± 12,14	0,782
Postop Aort Kapak Alanı		1,9453± 0,33492	1,9753± 0,23492	0,684
Postop Peak Gradient		18,91 ± 8	19,37 ± 7,435	0,591
Postop Mean Gradient		10,22 ± 4,497	9,56 ± 4,257	0,907
Postop Sol Ventrikül EF		53,99 ± 10,605	54,54 ± 11	0,704
NLR Postop 3. Gün		4,3 ± 1,575	14,3 ± 6,19	0,000
Kan transfüzyonu, n(%)	Evet	28(22)	12(22,2)	0,979
Preop Orta İleri Mitral Yetmezliği, n(%)	Var	40(33,1)	11(20,4)	0,088
Postop Hafif-Orta ve Üzeri Paravalvuler Aort Yetmezliği, n(%)	Var	19(17,6)	8(21,6)	0,587
30 Gün İçinde Mortalite Oldu Mu? n(%)	Evet	1(0,8)	12(22,2)	0,000
Akut Böbrek Hasarı, n(%)	Evet	18(14,2)	22(40,7)	0,000
Hemodiyaliz Gerekli Mi? n(%)	Evet	1(0,8)	5(9,3)	0,004
Kalıcı Kalp Pili Gerelti Mi? n(%)	Evet	23(18,1)	6(11,1)	0,24

**Tablo- 17:** Cox Regresyon analizi ile tüm çalışma verilerinin tek değişkenli analizi

Özellik	P Değeri	Tek değişkenli Hazard Ratio	95% CI ( Güven Aralığı)	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	0,794	0,992	0,932	1,056
Cinsiyet	0,32	1,786	0,589	5,61
Euro Score	0,393	0,984	0,949	1,021
STS Score	0,417	1,036	0,951	1,128
Diyabetes Mellitus	0,042	3,049	1,042	8,921
Bazal Trombosit	0,006	1,004	1,001	1,007
Postop 3. Gün Trombosit	0,021	1,007	1,001	1,012
Preop Peak Gradient	0,054	1,020	1,000	1,041
Akut Böbrek Hasarı	0,000	10,297	3,276	32,367
NLR3	0,001	0,034	0,004	0,267

Diyabetes Mellitusun çok değişkenli analizleri sonucu mortaliteyi 2,564 kat artırdığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (%95 GA: 0,604-10,881; p değeri: 0,202)(Tablo- 18).

**Tablo- 18:** TAVİ sonrası hastane içi ve 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Bağımsız Değişken	Odds Ratio( %95 Güven Aralığı)	p
Diyabetes Mellitus	2,564(0,604-10,881)	0,202
Preoperatif Peak Gradient	1,045(1,008-1,084)	0,018
Akut Böbrek Hasarı	6,583(1,360- 31,875)	0,019
NLR3	30,98 (2,4-399,48)	0,008

Postoperatif 3. gün bakılan nötrofil lenfosit oranının 7,93'ün üzerinde olması 30 günlük mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu saptandı. Ayrıca preoperatif peak gradientinin ve akut böbrek hasarının TAVİ işlemi sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğunu saptandı.

## TARTIŞMA

Kapak hastalıklarının tedavisinde perkütan girişimlerin kullanımı 1960' ların ortalarında başlamış olup, hayvan deneyleri ile devam etmiş ve 2002 de ilk insan uygulaması ile tıp tarihindeki yerini almıştır. O günden günümüze başarılı bir şekilde dünyanın bir çok merkezinde uygulanan bu teknik hızla gelişmiş ve kullanımı yaygınlaşmıştır. İleri yaş, kırılğan, cerrahi mortalite ve morbidite riski yüksek ve ek ciddi komorbiditeleri olan hastalar TAVİ işleminin hedef kitlesi olup bu hasta grubunun sağ kalımı işlemin başarısını belirlemektedir. Komplike bir hasta grubunda, hayat kurtarıcı bu tekniğin postoperatif izlemi de işlemin kendisi kadar önem arz etmektedir. Bu sebeple TAVİ tekniğinin gelişmesine paralel olarak preoperatif risk değerlendirmeleri ve postoperatif izlem veri ve skalaları geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada amacımız postoperatif erken dönemde ucuz, kolay ve rutin takiplerden elde edilebilen bir mortalite öngördürücüsü saptamaktır. Nötrofil lenfosit oranının 30 günlük mortalite üzerine öngörücü değeri araştırılmıştır.

Tamburino ve arkadaşlarının Core Valv kapak kullanılarak TAVİ uygulanan 663 hasta ile yaptıkları 30 günlük ve 1 yıllık mortalite üzerine etkili öngördürücülerin araştırıldığı çalışmalarından elde edilen veriler ışığında: işleme bağlı bazı komplikasyonlar (AVR ye dönen, kardiyak tamonad, major vaskuler veya giriş bölgesi komplikasyonları) ve hastaya ait işlem öncesi bazı özelliklerin (SoV EF < % 40, daha önce balon valvuloplasti öyküsü ve DM) otuz günlük mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olduğu saptanmış ve çalışmamızda incelenmiştir. Çalışmada uzun dönem mortalite öngördürücüsü olmalarına rağmen geçirilmiş inme, işlem sonrası  $\geq 2+$  paravalvuler kaçak, öyküde işlem öncesi akut pulmoner ödem ve kronik böbrek hastalığı da daha kapsamlı değerlendirme yapmak amaçlı çalışmamızda incelenmiştir(48). Tamburino ve arkadaşlarının bu çalışması kendi içinde homojen ve hatta çok merkezli olmasına karşın %79,9 Edwards Sapien kapak kullanımının söz konusu olduğu çalışmamızda verileri tam anlamıyla karşılayamacağı düşüncesi ile klinik önemi olan ve merkezimizin klinik tecrübeleri ile de belirlediğimiz kriter ve parametreler de çalışmamızda analiz edilmiştir.

Toplamda 196 hastanın tarandığı çalışmamızda 12 hasta dışlama kriterleri gereği çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler: intraoperatif

mortalitenin %2,55 , işleme bağlı mortalitenin %6,12 ve işlem başarısının %93,87 olduğunu gösterdi. Başarılı TAVİ uygulanan 184 hastanın 16 tanesinin 30 gün içinde exitus olduğu saptandı. Otuz günlük mortalite %8,69 olarak belirlendi. Literatür verilerine göre mortalitemizin yüksek olduğunu saptadık.

Crawford ve arkadaşlarının cerrahi AVR ve TAVİ işlemlerinin karşılaştırmalı mortalite analizlerini yaptıkları çalışmalarında 240 TAVİ hastası değerlendirilmiştir. Mortalite verilerimizi söz konusu çalışmaya uygun olarak kategorize ettiğimizde exitus olan hastaların dağılımı şöyledir: preoperatif mortalite 2 (%7,14), intraoperatif mortalite 3 (%0,7), postoperatif ilk 24 saat yoğun bakım mortalitesi 7 (%25) ve postoperatif 30 günlük mortalite 16 (%57) olarak belirlenmiştir (49). İntraoperatif mortalite dağılımı literatür verilerine göre iyi iken postoperatif mortalite dağılımımız literatür verilerinin üzerinde saptandı.

NLR postop 3. gün verilerinden ROC analizi ile elde edilen sınır değere göre oluşturulan gruplarda akut böbrek hasarı ve hemodiyaliz sıklığı yüksek NLR kolunda istatistik olarak anlamlı seviyede bulundu. Mortalite öngördürücüsü olan diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Cox regresyon tek değişkenli analizi ile mortalite öngördürücüleri ve mortaliteyi etkileyebilecek veriler incelendi. Daha önceki çalışmalarda da incelenmiş olan: kalıcı kalp pili implantasyonu, akut böbrek hasarı sonrası uygulanan hemodiyaliz ve kan transfüzyonu 30 günlük mortalite üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diyabetes mellitus [Odds Ratio: 2,56 %95 GA:0,604-10,881; p değeri: 0,202], preoperatif peak gradient [Odds Ratio: 1,045 %95, GA: 1,008-1,084 ve p değeri:0,018], akut böbrek hasarı [OR:6,583 , %95 GA: 1,360- 31,875 ; p değeri: 0,019] ve NLR3 [Odds Ratio (OR): 30,98 , %95 Güven Aralığı (GA): 2,4-399,48 p: 0,008] verileri sınır değerine göre yapılan gruplandırma 30 günlük mortalite üzerine etkili oldukları istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tamburino ve arkadaşlarının çalışmalarından esinlenerek mortalite üzerine etkili olduğunu düşündüğümüz parametrelerden ; orta-ileri mitral yetmezliğinin, pulmoner hipertansiyonun, Euro Skor , STS, serebrovasküler olay, kronik böbrek yetmezliği, KOAH ve hafif orta ve üzeri paravalvuler aort yetmezliğinin yüksek ve düşük NLR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir farklılıklarının olmadığı

saptandı. Yine aynı parametrelerin tek değişkenli analizlerde de mortaliteye etkili olmadığı saptandı.

Postoperatif 3. gün nötrofil lenfosit oranının (NLR3) çok değişkenli analiz sonucu mortalite üzerine etkili olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu [Odds Ratio (OR): 30,98 , %95 Güven Aralığı (GA): 2,4-399,48 p: 0,008]. Çok değişkenli analizlerde elde edilen diğer verilerde akut böbrek hasarının [OR:6,583 , %95 GA: 1,360- 31,875 ; p değeri: 0,019] ve preoperatif peak gradientin [Odds Ratio: 1,045 %95, GA: 1,008-1,084 ve p değeri:0,018] mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğu saptandı. Diyabetes Mellitusun çok değişkenli analizleri sonucu mortaliteyi 2,564 kat artırdığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (%95 GA:0,604-10,881; p değeri: 0,202).

Condado ve arkadaşlarının 520 TAVİ hastası ile yaptıkları NLR ve platelet lenfosit oranının (PLR) 30 günlük erken olay ve 1 yıllık sağkalımı analiz ettiği çalışmalarında yüksek NLR' nin 1 yıllık sağ kalımı olumsuz etkilediği saptanmıştır [HR 1.22, 95% CI 1.04–1.44] (51). Bazal NLR ve postoperatif işlem biter bitmez bakılan NLR nin değişiminin kıyaslandığı çalışmada elde edilen veriler erken postoperatif takiplerde mortalite öngördürücülüğü açısından yeterli değildi. Çalışmamızda postoperatif 3. gün bakılan nötrofil lenfosit oranının TAVİ işlemi sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğu saptanmıştır [Odds Ratio (OR): 30,98 , %95 Güven Aralığı (GA): 2,4-399,48 p: 0,008].

Bagur (52), Sinning (53), Wessely (54) ve Nuis (55) ve arkadaşlarının çalışmalarında, TAVİ sonrası ABH gelişmesinin 30 günlük mortalite üzerine etkisi çok değişkenli analizlerle değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda ABH gelişmesi 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. TAVİ sonrası ABH gelişmesine bağlı olarak Bagur 4,14 kat (% 95 GA: 1,42-12,13), Sinning 4,9 kat (% 95 GA: 1,2-20,4), Wessely 16,4 kat (%95 GA: 1,3–197,8) ve Nuis 5,47 kat (% 95 GA: 1,23-24,21) artmış 30 günlük mortalite riski bildirmişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumlu olup şöyledir; çok değişkenli analizlerde elde edilen verilerde akut böbrek hasarının mortaliteyi 6,583 kat artırdığı saptandı (%95 GA:1,360- 31,875 ; p değeri: 0,019).

Sonuç olarak postoperatif 3. gün bakılan nötrofil lenfosit oranının, preoperatif peak gradientinin ve akut böbrek hasarının TAVİ işlemi sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğu saptanmıştır.



## SONUÇLAR

Çalışmada Ekim 2010, Aralık 2016 tarihleri arasında yüksek cerrahi mortalite riski nedeniyle semptomatik ileri aort stenozu tedavisi için TAVİ uygulanan toplam 196 hasta incelendi. Çalışma için belirlenen dışlama kriterleri gereği 12 hasta çalışma dışı bırakılarak 184 hasta verileri analiz edildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası NLR nin 30 günlük mortalite üzerine öngördürücü değerinin saptanmasıydı.

### **Çalışma kısıtlılıkları**

Bu çalışma tek merkezli TAVİ serilerinin retrospektif tarandığı bir çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmamızda Edwards Sapien kapak grubunun %79,9 oranında tecih edildiği tespit edildi. Bu durum verilerin başka merkezlerde başka kapaklar ile elde edilen sonuçlara uyarlanmasına kısıtlılık getirebilir. 30 günlük mortaliteyi ve mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörlerini araştırırken literatürden elde ettiğimiz, klinik ve fizyolojik olarak uyumlu olduğunu düşündüğümüz verileri kullandık. Bu durum bilmediğimiz başka bağımsız risk faktörlerinin gözden kaçmasına neden olmuş olabilir.

### **Elde edilen sonuçlar**

Çalışma dışı bırakılan hastalardan 3 tanesi başarısız TAVİ işlemi sonrası ilk 24 saatte cerrahi AVR uygulanarak tedavi edildi. İki hasta işlem sırasında, 7 hasta ilk 24 saatte yoğun bakım takipleri sırasında exitus oldu. İşlem başarısı %93,88 olarak belirlendi.

Takipleri sürecinde 184 hastanın 16 tanesi postoperatif 24 saat- 30 gün içinde exitus oldu. TAVİ işlemine bağlı olarak 30 günlük mortalite %8,69 olarak saptandı.

Tek değişkenli analizlerde 30 günlük mortalite NLR3 sınır değerine göre belirlenen gruplarda; düşük NLR grupta 1 (%0,8) , yüksek NLR grupta 12 (%22,2) olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ).

NLR3' ün çok değişkenli analiz sonucu mortalite üzerine etkili olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu [Odds Ratio (OR): 30,98 , %95 Güven Aralığı (GA): 2,4-399,48  $p: 0,008$ ]

Çok değişkenli analizlerde elde edilen diğer verilerde akut böbrek hasarının [OR:6,583 , %95 GA: 1,360- 31,875 ;  $p$  değeri: 0,019] ve preoperatif peak gradientin [Odds Ratio: 1,045 %95, GA: 1,008-1,084 ve  $p$  değeri:0,018] mortalite üzerine etkili

bağımsız öngördürücüler olduğu saptandı. Diyabetes Mellitusun çok değişkenli analizleri sonucu mortaliteyi 2,564 kat artırdığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (%95 GA:0,604-10,881; p değeri: 0,202).

Sonuç olarak postoperatif 3. gün bakılan nötrofil lenfosit oranının, preoperatif peak gradientin ve akut böbrek hasarının TAVİ işlemi sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğu saptanmıştır. Bu sebeple postoperatif erken dönem hasta izlemlerinde nötrofil lenfosit oranının sıkı takibi, NLR3 eşik değerine göre hastaları mortalite riski yüksek olarak öngörüp komplikasyonları ile daha yakından ilgilenmek, gerekirse yoğun bakım takiplerini uzatmak önerilir. Preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemde akut böbrek yetmezliği için risk yaratan faktörlerin başarılı bir şekilde giderilmesi ve sürecin doğru yönetilmesi mortalite riskini azaltmak açısından faydalı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002; 106( 24): 3006-8.
2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic- Valve Replacement in High Risk Patients. *N. Engl J. Med*. 2011; 364: 2187-98.
3. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for aortic Stenosis in Patients who Cannot Undergo Surgery. *N. Eng. J. Med*. 2010; 363: 1597- 607.
4. Wendler O, Dworakowski R. TAVI in patients unsuitable for surgery: a prognostic benefit for all. *Journal of American College of Cardiology*. 2014; 63(9): 912-3.
5. Yücel g, akçevin A, Sezer A, Eryılmaz A, Özyiğit T, Sezer T, et al. Transkateter aort kapak yerleştirme: Türkiye’ dek ilk uygulamalar ve erken sonuçlar *Archives of the Turk Society of Cardiology* 2010; 38: 258- 263.
6. Czarny MJ, Resar JR, Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clinical Medicine Insights Cardiology*. 2014; 8( Suppl 1): 15- 24.
7. Otto CM, MD. *Textbook of Clinical Echocardiography*, Fifth Edition: Elsevier; 2013.
8. Edwards WD. *Anatomy of the Cardiovascular System: Clinical Medicine*, Vol 6, Philadelphia: Harper & Raw; 1984. 1-24.
9. Edwards WD. Applied anatomy of the heart. IN: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al (eds). *Cardiology fundamentals and practice*. 2<sup>nd</sup> edition. Vol 1. St.Louis: Mosby- Year Book; 1991. 47- 112.
10. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230- 68.
11. 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. *Eur Heart J* 2003; 24: 123- 243.
12. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 29 (3): 630-4.
13. Stritzke J, Linsel- Nitschke P, Markus MR, Mayer B, Lieb W, Luchner A, et al. Association between degenerative aortic valve disease and long- term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population- based KORA/ MONICA survey. *European Heart Journal*. 2009; 30 (16): 2044- 53.
14. Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation*. 2005; 111: 832- 34.
15. Bonow RO, Carebello BA, Chatterjee K, et al. ACC/ AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvlar heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: e1- e148.

16. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008; 300(11): 1317- 25.
17. Alpert JS. Aortic stenosis in the 21<sup>st</sup> century. *The American Journal of Medicine*. 2010; 123(10): 875- 6
18. Hughes BR, Chahoud G, Mehta JL. Aortic stenosis: is it simply a degenerative process or an active atherosclerotic process? *Clin Cardiol*. 2005; 28(3): 111-
19. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316-26.
20. O' Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92: 2163-68.
21. Yavuzgil O, Yaşlılarda aort kapak hastalıkları ve tedavisi, *Turkish Journal of Geriatrics Supplement 2*; 2010.
22. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antuner MJ, Baron- Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012; 33(19): 2451- 96.
23. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61-7.
24. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, et al. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *Am Heart J* 1979; 98: 689- 700.
25. Peter M, Hoffman A, Parker C, et al. Progression of aortic stenosis: role of age And concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993;103: 1715- 9.
26. Stassano p, Di taasso L, Monaco M, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized avluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years, *J Am Coll Cardiol*.2009; 54: 1862- 8.
27. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, et al. ESC working group on valvular heart disease position paper: assessing the risk ok interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012;33: 822-28.
28. Letac B, Cribier A, Elthchaninoff H, et all. Evaluation of restenosis after balloon dilatation in adult aortic stenosis by repeat catheterization. *Am Heart J*. 1991; 122: 55- 60.
29. Rosenhek R. Rader F. Loho N, et al. Statins but not angiotensin- converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004; 110: 1291- 95.
30. Rahimtoola SH, Choise of prostetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41: 892- 904
31. Enar R. Pratik İnvaziv Kardiyoloji Klinik e Teknik ipuçları: Nobet Tıp Kitabevi; 2055.
32. Thomas Walther MA, Won- Keun Kim, Helge Möllmann, Jörg Kempfert, Review: Transcatheter Aortic Valve İmplantation. *EMJ Int Cardiol*. 2014;1 : 117- 23.
33. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcathater aortic valve implantation: the procedure. *Heart*. 2012; 98 suppl 4: iv 44- 51.

34. T. Bhat, S. Teli, J. Rijal, et al., Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review, *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 11 (1)(2013 Jan) 55–59 PubMed PMID: 23259445. Epub 2012/12/25. eng.
35. M.E. Afari, T. Bhat, Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update, *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 14 (5) (2016 May) 573–577 (PubMed PMID: 26878164).
36. Zuin M, Rigatelli G, Picariello C, dell'Avvocata F, Marcantoni L, Pastore G . Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: A six-year experience.*Cardiovasc Revasc Med.* 2017 May 12. pii: S1553-8389(17)30170-7. doi: 10.1016/j.carrev.2017.05.007
37. Han Li,Xiangxue Lu,Ruifang Xiong and Shixiang Wang. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Cardiovascular Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation* Volume 2017, Article ID 9327136, 8 pages.
38. Varol E, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Sep;25(6):557-60. doi: 10.1097/MBC
39. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al: Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary inter-vention. *Am J Cardiol* 2006;97:993 –996
40. Park BJ, Shim JY, Lee HR, et al: Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. *Clin Chim Acta* 2011;412(11– 12):925 – 929.
41. Oz K, Iyigun T, Karaman Z, Çelik Ö, Akbay E, Akıncı O, Akıncı O, Erkanlı K. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Risk Factors for Mortality in Patients with Stanford Type A Aortic Dissection.*Heart Surg Forum.* 2017 Jun 30;20(3):E119-E123. doi: 10.1532/hsf.1736.
42. Kalkan ME, Kalkan AK, Gündeş A, Yanartaş M, Oztörk S, Gurbuz AS. Neutrophil to lymphocyte ratio: a novel marker for predicting hospital mortality of patients with acute type A aortic dissection.*Perfusion.* 2017 May;32(4):321-327. doi: 10.1177/0267659115590625. Epub 2015 Oct 14
43. Sinan Guvenc T, Ekmekci A, Uluganyan M, Ertas G, Betul Erer H, Ozpamuk Karadeniz F.Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Patients Undergoing Heart Valve Replacement.*J Heart Valve Dis.* 2016 May;25(3):389-396.
44. Burak Ayca, MD, Fatih Akın, Omer Celik, Irfan Sahin,S. Sezai Yildiz, I. Ilker Avci. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Related to Stent Thrombosis and High Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction
45. E. Varol, F. Aksoy, M. Ozaydin, D. Erdogan, A. Dogan, Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification, *Blood Coagul. Fibrinolysis* 25 (6) (2014 Sep) 557–560 PubMed PMID: 24561537. Epub 2014/02/25. eng

46. A. Avci, A. Elnur, A. Goksel, et al., The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and calcific aortic stenosis, *Echocardiography*. 31 (9) (2014 Oct) 1031–1035 PubMed PMID: 24528173. Epub 2014/02/18. eng.
47. I. Tasoglu, O. Turak, Y. Nazli, et al., Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and saphenous vein graft patency after coronary artery bypass grafting, *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 20 (8) (2014 Nov) 819–824 PubMed PMID: 23580624. Epub
48. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 123: 299-308.
49. Crawford TC, Magruder JT, Grimm JC, Mandal K, Price J, Resar J, Phase of Care Mortality Analysis: A Unique Method for Comparing Mortality Differences Among Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement Patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Summer;28(2):245-252.
50. David Capodanno, Marco Barbanti, Corrado Tamburino, et al. A Simple Risk Tool (the OBSERVANT Score) for Prediction 30-day Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* 2014;113:1851-1858
51. Jose F. Condado MD, MS, Parichart Junpaparp MD, Jose N. Binongo PhD, Yi Lasanajak MSPH, Christian F. Witzke-Sanz MD, Chandan Devireddy D. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) can risk stratify patients in transcatheter aortic-valve replacement (TAVR). *International Journal of Cardiology* 223 (2016) 41-449
52. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 86574
53. Sinning J-M, Ghanem A, Steinhäuser H, et al. Renal Function as Predictor of Mortality in Patients After Percutaneous Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2010; 3: 1141-49.
54. Wessely M, Rau S, Lange P, et al. Chronic kidney disease is not associated with a higher risk for mortality or acute kidney injury in transcatheter aortic valve 73 implantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(9): 3502-8.
55. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Tzikas A, et al. Frequency, determinants, and prognostic effects of acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011; 77(6): 881-9.

## **EK- 1**

### **ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ**

#### **I- BİREYSEL BİLGİLER**

Adı Soyadı : Emre Yılmaz  
Doğum Yeri Ve Tarihi: Çorum- 12/10/1986  
Uyruğu : Tc  
Medeni Durumu : Evli  
Yabancı Dil Bilgisi : İngilizce  
Görev Yeri : İstanbul S.B.Ü. Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Ve  
Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
E-Posta Adresi : dremreyilmaz@hotmail.com  
Telefon : 0-531-492-3536

#### **II- EĞİTİM BİLGİLERİ**

Mezun Olduğu Üniversite/Fakülte : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
2010

Akademik Ünvanları : Asistan Doktor

#### **III- İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER**

Pratisyen Hekim : Arnavutköy Toplum Sağlığı Merkezi, Arnavutköy,  
İstanbul 12/2010-05/2011

Aile Hekimliği : Piri Reis Aile Sağlığı Merkezi, Sultangazi, İstanbul  
05/2011-06/2012, Habibler Fatma Bedri Akman Aile Sağlığı Merkezi, Habipler,  
Sultangazi, İstanbul 06/2012-01/2013

Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi : Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Ve Damar  
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul - Türkiye 07/2013- Halen Devam  
Ediyor.

#### **IV- ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR**

Türk Kardiyoloji Derneği

## V- KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

1-Pusuroglu H, Akgul O, Erturk M, Bolat I, Tasbulak O, Orner V, Gül M, Ozyılmaz So, Yildirim Ha, Kokturk U, **Yilmaz E**. Assessment Of Relationship Between Galectin-3 And Ambulatory Ecg-Based Microvolt T-Wave Alternans In Sustained Systolic-Diastolic Hypertension Patients.

2Akgul O, Baycan Of, Bulut U, Somuncu Mu, Pusuroglu H, Ozyilmaz S, Gul M, Demir Ar, **Yilmaz E**, Yazan S, Kokturk U. Long-Term Prognostic Value Of Elevated Pentraxin 3 In Patients Undergoing Primary Angioplasty For St-Elevation Myocardial Infarction.

3-Yamac Ah, Kucukbuzcu S, Ozansoy M, Gok O, Oz K, Erturk M, **Yilmaz E**, Ersoy B, Zeybek R. Altered Expression Of Micro-Rna 199A And Increased Levels Of Cardiac Sirt1 Protein Are Associated With The Occurrence Of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery.