

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**MİTRAL ANULER KALSİFİKASYONUN TRANSKATETER AORTİK  
VALV İMPLANTASYONU SONLANIMLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yusuf Ziya ŞENER**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2020**



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**MİTRAL ANULER KALSİFİKASYONUN TRANSKATETER AORTİK  
VALV İMPLANTASYONU SONLANIMLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yusuf Ziya ŞENER**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Sadberk Lale TOKGÖZOĞLU**

**ANKARA**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle yetişmemde ve bu günlere gelmemde büyük emekleri olan; hayatın akışında yoğunluk nedeni ile zaman zaman kendilerine yeteri kadar zaman ayıramadığım ve emeklerinin hiçbir şey ile ödenemeyeceği sevgili annem, babam ve ablama en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Hayatımın her anında yanımda olan ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Seher Şener'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin oluşmasında emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU, Prof. Dr. Kudret AYTEMİR ve Prof. Dr. Levent ŞAHİNER'e saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca hem hekimlik hem de hayat ile ilgili tecrübelerinden faydalandığım, mesleki alanda gelişimime katkıda bulunan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarım; Prof. Dr. Serdar AKSÖYEK, Prof. Dr. Kenan ÖVÜNÇ, Prof. Dr. Giray KABAKÇI, Prof. Dr. Necla ÖZER, Prof. Dr. Enver ATALAR, Prof. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. Hikmet YORGUN, Doç. Dr. Uğur CANPOLAT, Doç. Dr. Banu EVRANOS, Doç. Dr. Uğur KARAKULAK ve Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Hakan ATEŞ'e teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Çalışmanın tomografi görüntülerinin değerlendirilmesinde büyük emeği olan Radyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Selin ARDALI ve Prof. Dr. Tuncay HAZIROLAN'a; istatistiksel analizde desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Öğretim Üyesi Sevilay KARAHAN'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve acı tatlı anıları birlikte paylaştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı bünyesinde çalışan bütün hemşirelere, sağlık teknisyenlerine, posta ve sekreterlere teşekkür ederim.

Dr. Yusuf Ziya Şener

## ÖZET

**ŞENER YZ. Mitral Anuler Kalsifikasyonun Transkateter Aortik Valv İmplantasyonu Sonlanımları Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2020.** Ciddi aort stenozu olan orta ve yüksek cerrahi riskli hastalarda transkateter aortik valv implantasyonu (TAVİ) standart tedavi haline gelmiştir. Mitral anuler kalsifikasyon (MAK); ciddi aort darlığı olan hastalarda sık görülür ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Mitral anuler kalsifikasyonun TAVİ sonrası takipte tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı; ciddi aort darlığı olan hastalarda mitral anuler kalsifikasyonun TAVİ sonrası komplikasyonlarla ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi; TAVİ sonrası mortalite ve kalıcı kalp pili ihtiyacının prediktörlerinin belirlenmesidir. Çalışmaya 01.01.2010 - 01.06.2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ciddi aort darlığı nedeni ile TAVİ yapılan hastalar tarandıktan sonra dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların bazal demografik verileri, laboratuvar ve ekokardiyografik parametreleri, TAVİ işlemine ait verileri kaydedildi. Çalışmanın sonlanım noktaları olarak mitral anuler kalsifikasyonun TAVİ sonrası komplikasyonlarla ilişkisi, TAVİ sonrası kalıcı kalp pili ihtiyacı prediktörlerinin tespit edilmesi, hastane içi ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarının saptanması ve mortalite ilişkili faktörlerin tespit edilmesi olarak belirlendi. Araştırmaya 98 erkek (%40) ve 147 (% 60) kadın olmak üzere 245 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $76,3 \pm 8,3$  yıl idi. Hastaların ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)  $\% 54,8 \pm 11,4$ ; aortik kapak alanı  $0,74 \pm 0,14 \text{ cm}^2$ ; ve ortalama aortik transvalvuler gradyenti  $47,0 \pm 14,3 \text{ mmHg}$  olarak tespit edildi. 148 (% 60,4) hastada MAK tespit edildi. Hastane içi mortalite 14 (%5,7) hastada gelişti. Ortanca 23,1 (11,6-44,3) aylık takip süresinde hastaların %17,8'ine (n=42) kalıcı kalp pili implantasyonu yapıldı ve tüm nedenlere bağlı mortalite 89 (%36,3) hastada gelişti. MAK olan olgularda; perikardiyal efüzyon (%26,4'e karşı %12,4; p=0,013) ve kontrast nefropatisinin (%21,6'ya karşı %7,2; p=0,005) MAK olmayan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edildi. Kalp pili ihtiyacının prediktörü olarak sadece sol ventrikül çıkış yoluna uzanım gösteren MAK varlığı (HR:3,32; p=0,002) saptandı. RAAS blokörü kullanımı (HR: ; p=0,012), hemoglobin düzeyi (HR:0,79; p=0,006), TAVİ

sonrası atriyal fibrilasyon gelişimi (HR:2,39; p=0,002) ve mitral anuler kalsifikasyonun ciddi olması (HR:1,94; p=0,024) tüm nedenlere bağlı mortalitenin öngördürücüleri olarak tespit edildi. Aortik kapak alanı ile MAK volümü (r=0,03; p=0,689), MAK Hounsfield ünitesi (r= -0,007; p=0,934) ve MAK Agatston skoru (r= -0,08; p=0,290) arasında korelasyon saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** TAVİ, Mitral anuler kalsifikasyon, Aort stenozu

## ABSTRACT

**ŞENER YZ. Evaluating The Effects of Mitral Annular Calcification on The Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation, Hacettepe University Faculty of Medicine, Cardiology Thesis. Ankara, 2020.** Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become the standard of care treatment in patients with severe aortic stenosis who carry intermediate or high risk for surgical aortic valve replacement. Mitral annular calcification (MAC) is frequently seen in patients with aortic stenosis and it is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. It is reported that MAC is an independent predictor of all cause mortality after TAVI. The aim of this study is to both evaluate the relationship between mitral annular calcification and TAVI related complications and mortality; and to define the predictors of both all cause mortality and permanent pacemaker implantation after TAVI. All of the patients who underwent TAVI procedure due to severe aortic stenosis between 01.01.2020 and 01.06.2020 in Hacettepe University Hospital were screened and patients fulfilling including criterias were enrolled. Patients' baseline demographic datas, laboratory, echocardiography and TAVI procedure related parameters were recorded. Outcomes are identified as follows; association between mitral annular calcification and TAVI related complications, establishment of the predictors of all cause mortality and permanent pacemaker implantation, definition of the in-hospital and all cause mortality rates. A total of 245 patients including 98 males (40 %) and 147 females (60 %) were enrolled in the study. The mean age of the population was  $76,3 \pm 8,3$  years. The mean left ventricular ejection fraction was  $\% 54,8 \pm 11,4$ ; aortic valve area was  $0,74 \pm 0,14 \text{ cm}^2$  and mean aortic transvalvular gradient was  $47,0 \pm 14,3 \text{ mmHg}$ . MAC was detected in 148 (% 60,4) patients. In-hospital mortality was occurred in 14 (5,7 %) cases. Permanent pacemaker implantation was performed in %17,8 (n=42) patients and all cause mortality was developed in 89 (36,3 %) cases during the median 23,1 (11,6-44,3) months follow-up. Pericardial effusion (26,4% vs 12,4%; p=0,013) and contrast induced nephropathy (21,6% vs 7,2%; p=0,005) were developed more frequently in patients with MAC than without MAC. Only the presence of MAC extending to left ventricular outflow tract was detected to be independent predictor of permanent pacemaker implantation requirement (HR:3,32; p=0,002). All cause mortality predictors were established as;

use of renin-angiotensin-aldosterone system blockers (HR: ; p=0,012), level of hemoglobin (HR:0,79; p=0,006), severe mitral annular calcification (HR:1,94; p=0,024) and atrial fibrillation development after TAVI (HR:2,39; p=0,002). There was not any correlation between aortic valve area and MAC volume (r=0,03; p=0,689), MAC Hounsfield Unit (r= -0,007; p=0,934) and MAC Agatston score (r= -0,08; p=0,290).

**Keywords:** TAVI, Mitral annular calcification, Aortic stenosis



# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>viii</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>xiv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xv</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Aortik Kapak Anatomisi .....	3
2.2. Aort Stenozu .....	5
2.2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Patofizyoloji.....	8
2.2.3. Semptomlar .....	11
2.2.4. Fizik Muayene ve Bulgular.....	14
2.2.5. Aort Stenozu Tanısı .....	15
2.2.5.1. Elektrokardiyografi .....	15
2.2.5.2. Ekokardiyografi.....	15
2.2.5.3. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi .....	19
2.2.5.4. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	21
2.2.6. Aort Stenozunda Tedavi .....	21
2.2.6.1. Medikal Tedavi .....	21
2.2.6.1.1. Statin Tedavisi .....	22
2.2.6.1.2. Statin Dışı Lipid Düşürücü Tedavi.....	23
2.2.6.1.3. Antihipertansif Tedavi.....	23
2.2.6.1.4. Renin-Anjiyotensin- Aldosteron İnhibitörleri .....	23
2.2.6.1.5. Nitrat Tedavisi .....	24
2.2.6.1.6. Diğer Tedaviler.....	24
2.2.6.2. Aortik Kapak Replasmanı .....	25

2.3. Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ) .....	27
2.3.1. TAVİ Tarihçesi .....	27
2.3.2 TAVİ Giriş Yolları.....	28
2.3.3. TAVİ Biyoprotez Kapakları .....	29
2.3.4. TAVİ Komplikasyonları .....	30
2.3.4.1. Vasküler Komplikasyonlar .....	30
2.3.4.2. İleti Bozuklukları ve Kalıcı Kalp Pili İmplantasyonu.....	31
2.3.4.3. İnme .....	32
2.3.4.4. Koroner Arter Obstrüksiyonu .....	33
2.3.4.5. Suicide Ventrikül .....	35
2.3.4.6. Diğer Komplikasyonlar .....	36
2.3.5. TAVİ Sonrası Antikoagulasyon .....	36
2.4. Mitral Anuler Kalsifikasyon.....	37
2.4.1. Epidemiyoloji.....	37
2.4.2. Patofizyoloji.....	37
2.4.3. MAK Klinik Önemi .....	38
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>40</b>
3.1. Çalışma Populasyonu .....	40
3.2. Çalışma Sonlanımları .....	41
3.3. İşlem Öncesi Değerlendirme ve Hazırlık .....	42
3.4. İşlem Öncesi Ekokardiyografik Değerlendirme .....	42
3.5. TAVİ İşlemi .....	45
3.6. TAVİ Sonrası İzlem .....	48
3.7. TAVİ Protokollü BT Çekimi ve Değerlendirilmesi .....	48
3.8. İstatistiksel Analiz .....	50
3.9. Etik Kurul .....	51
3.10. Çalışma Finansmanı .....	51
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>52</b>
4.1. Araştırma Populasyonuna Ait Bulgular .....	52
4.2. Mitral Anuler Kalsifikasyon Olan ve Olmayan Vakaların Değerlendirilmesi	60
4.3. Sağkalım ve Mortalite Analizleri .....	66
4.4. TAVİ Sonrası Kalıcı Kalp Pili İmplantasyonu.....	74

4.5. Aortik Kapak Alanı ve MAK Parametreleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi .....	75
4.6. Mitral Anuler Kalsifikasyon Parametreleri İle Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi .....	75
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>77</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>86</b>
<b>7. KISITLILIKLAR.....</b>	<b>88</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>89</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ABH</b>	: Akut Böbrek Hasarı
<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>AF</b>	: Atriyal Fibrilasyon
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Cemiyeti
<b>AKÖ</b>	: Ani Kardiyak Ölüm
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>AMI</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>ARB</b>	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
<b>AS</b>	: Aort Stenozu
<b>AT II</b>	: Anjiyotensin II
<b>AU</b>	: Agatston Ünitesi
<b>AV Blok</b>	: Atrioventririkler Blok
<b>AVR</b>	: Aortik Kapak Replasmanı
<b>AY</b>	: Aort yetmezliği
<b>BE</b>	: Balloon Expandable (Balon İle Açılabilen )
<b>BMP-4</b>	: Kemik Morfogenetik Protein- 4
<b>BNP</b>	: Beyin Natriüretik Peptid
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CABG</b>	: Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisi
<b>CNP</b>	: C –Tip Natriüretik Peptid
<b>CWD</b>	: Continious Wave Doppler
<b>DSC</b>	: Diyastol Sonu Çap
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EFÇ</b>	: Elektrofizyolojik Çalışma
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>GA</b>	: Güven Aralığı
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GİA</b>	: Geçici İskemik Atak

<b>HR</b>	: Hazard Ratio
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>HU</b>	: Hounsfeld Ünitesi
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KBH</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KV</b>	: Kardiyovasküler
<b>LBBB</b>	: Sol Dal Bloğu
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LVOT</b>	: Sol Ventrikül Çıkış Yolu
<b>MCG/KG/DK</b>	: Mikrogram/Kilogram/Dakika
<b>M/S</b>	: Metre/saniye
<b>MAK</b>	: Mitral anuler kalsifikasyon
<b>MM</b>	: Milimetre
<b>MVR</b>	: Mitral Kapak Replasmanı
<b>MY</b>	: Mitral Yetmezlik
<b>NIHSS</b>	: National Institutes of Health Stroke Scale Scores
<b>NYHA</b>	: New York Heart Association
<b>PAF</b>	: Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon
<b>PKG</b>	: Perkütan Koroner Girişim
<b>PLAX</b>	: Parasternal Uzun Aks
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiyotenin Aldosteron Sistemi
<b>RAS</b>	: Renal Arter Stenozu
<b>RBBB</b>	: Sağ Dal Bloğu
<b>SE</b>	: Self Expandable (Kendiliğinden Açılabilen)
<b>SPAB</b>	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>SVO</b>	: Serebrovasküler Olay

<b>TAVİ</b>	: Transkateter aortik kapak implantasyonu
<b>TİA</b>	: Transient İskemik Atak
<b>TY</b>	: Triküspid Yetmezliği
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VTİ</b>	: Velosite zaman integrali
<b>VWF</b>	: Von Willebrand Faktör

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Aortik kapak anatomisi.....	3
Şekil 2.2. Aortik anulüs anatomisi .....	4
Şekil 2.3. Aort kökü çaplarının normal referans aralıkları .....	5
Şekil 2.4. Biküspid aortik kapak tipleri ve sıklıkları .....	10
Şekil 2.5. Aort stenozunun semptom başlangıcı ve semptomlara göre tedavisiz izlemede beklenen sağkalım süreleri.....	11
Şekil 2.6. Aortik valvuler ve subvalvuler stenoz akım jetleri.....	16
Şekil 3.1. Çalışma popülasyonu hasta akış şeması .....	41
Şekil 3.2. Aort stenozu ve TAVİ sonrası ekokardiyografi görüntüleri.....	44
Şekil 3.3. TAVİ İşlemi Basamakları.....	47
Şekil 3.4. Aortik kapak ve mitral anuler kalsifikasyonun BT görüntüsü.....	50
Şekil 3.5. Mitral anuler kalsifikasyon volüm ve Agatston skoru ölçümü.....	50
Şekil 4.1. Hastaların NYHA evresine göre dağılımı .....	52
Şekil 4.2. Sağkalım eğrisi (Tüm popülasyon).....	66
Şekil 4.3. Mitral anuler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrileri.....	67
Şekil 4.4. Mitral anuler kalsifikasyon derecesine göre sağkalım eğrileri .....	67

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Ekokardiyografik olarak aort stenozu derecelendirmesi.....	19
<b>Tablo 2.2.</b> TAVİ & Cerrahi kapak replasmanı kararı vermede değerlendirilen parametreler .....	27
<b>Tablo 3.1.</b> Çalışmaya hasta dahil etme ve dışlama kriterleri.....	40
<b>Tablo 4.1.</b> Bazal karakteristikler .....	53
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların kullandıkları ilaçlar .....	54
<b>Tablo 4.3.</b> Ekokardiyografik özellikler .....	55
<b>Tablo 4.4.</b> Laboratuvar bulguları.....	56
<b>Tablo 4.5.</b> Prosedürel karakteristikler .....	57
<b>Tablo 4.6.</b> Kardiyak ve alt ekstremitte BT anjiyografi bulguları .....	58
<b>Tablo 4.7.</b> Komplikasyonlar ve mortalite.....	60
<b>Tablo 4.8.</b> Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında bazal karakteristik özellikler .....	61
<b>Tablo 4.9.</b> Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında ilaç kullanımlarının değerlendirilmesi.....	62
<b>Tablo 4.10.</b> Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması .....	62
<b>Tablo 4.11.</b> Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması.....	63
<b>Tablo 4.12.</b> Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında prosedürel özelliklerin karşılaştırılması.....	64
<b>Tablo 4.13.</b> Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında komplikasyonların karşılaştırılması.....	65
<b>Tablo 4.14.</b> Hastane içi mortalite olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması .....	69
<b>Tablo 4.15.</b> Mortalite ile bazal karakteristik özellikler arasındaki ilişki.....	70
<b>Tablo 4.16.</b> Mortalite ile ekokardiyografi ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki .....	71
<b>Tablo 4.17.</b> Mortalite ile TAVİ komplikasyonları ve MAK parametreleri arasındaki ilişki .....	72
<b>Table 4.18.</b> Mortalite ilişkili faktörler (Çoklu regresyon analizi) .....	73



<b>Tablo 4.19.</b> TAVİ sonrası kalp pili ihtiyacı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	74
<b>Tablo 4.20.</b> TAVİ sonrası kalıcı kalp pili ilişkili faktörler.....	75
<b>Tablo 4.21.</b> Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda MAK parametrelerinin karşılaştırılması .....	76

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aort stenozu (aort darlığı) erişkinde en sık görülen kalp kapak hastalığı olup orta ve ciddi nativ kapak hastalıklarının yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır [1]. Sıklığı 50-59 yaş arası erişkinlerde % 0,2 iken 80 yaş ve üzeri bireylerde % 9,8'e ulaşır [2]. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 75 yaş üzerinde aort stenozu prevalansı 7,6 milyon olarak belirlenmiştir [3]. Aort stenozu; romatizmal kapak hastalığına bağlı olabileceği gibi yaşlanma ilişkili kalsifik dejeneratif süreç sonucu ya da biküspid aortik kapak varlığında aortik kapaktaki akım hemodinamiklerine bağlı olarak daha erken yaşlarda gelişebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık neden dejeneratif aort stenozu iken gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kapak hastalığı hala en sık nedendir. 70 yaş altında gelişen ciddi aort darlığı vakalarının büyük kısmından biküspid aortik kapak sorumludur [4]. Aort stenozu progresif bir hastalıktır ve yakın takip edilmelidir. Aortik valvuler skleroz; aortik kapakta kalınlaşma ve fokal kalsifikasyon ile birlikte aortik kapak velositesinin 2,5 m/s'nin altında olması olarak tanımlanır ve dejeneratif aort stenozunun başlangıcını temsil eder. Aortik valvuler skleroz gelişen vakaların 5 yıl içerisinde %10'unda ciddi aort stenozu gelişmektedir [5,6]. Aortik kapakta gelişen progresif darlık sonucu sol ventrikül ön yükü artar ve kardiyak atım hacmini devam ettirebilmek için miyokardiyal hipertrofi gelişmektedir. Hipertrofi sonrası diyastolik disfonksiyon ve ona bağlı olarak sol atriyum yeniden şekillenmesi ortaya çıkmaktadır. Sol ventrikül çıkış yolundaki gradyent nedeni ile efor sırasında kardiyak atım hacmi yeterli seviyeye ulaşamayabilir ve hastalarda senkop ve efor anginası görülebilir. İlerleyen süreçte kalp yetmezliği gelişmekte ve tedavi edilmezse hastaların beklenen sağkalımı 18 aya kadar düşmektedir [7]. Aort darlığı tanısı ve ciddiyet sınıflamasında ekokardiyografi temel rol oynamaktadır. Ciddi aort darlığı olan hastalarda hasta semptomatikse ve sol ventrikül fonksiyonlarda bozulma başlamış ise girişimsel tedavi uygulamak gerekir. Aort darlığının tedavisi; cerrahi aortik kapak replasmanı ya da transkateter aortik kapak implantasyonu (TAVİ) ile yapılmaktadır. TAVİ işleminin başarısını etkileyen farklı etkenler mevcuttur. İleri yaş, yüksek cerrahi risk, porselen aort ve kırılabilirlik varlığı gibi durumlarda TAVİ ön planda tercih edilmektedir [8]. TAVİ ile ilgili yapılmış olan pek çok çalışma sadece yüksek riskli hastalarda değil orta riskli hastalarda da TAVİ sonuçlarının cerrahi aortik kapak replasmanına benzer

sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur [9]. TAVİ işleminin komplikasyonları; vasküler giriş yeri ilişkili komplikasyonlar, inme, ileti bozuklukları ve sonucu olarak kalıcı kalp pili implantasyonu ihtiyacı, kapak dislokasyonu, paravalvüler kaçak gelişimi, renal fonksiyonlarda bozulma, koroner arter obstrüksiyonu ve mitral kapak disfonksiyonudur [10]. TAVİ sonrası takiplerde mortalite oranları cerrahi aortik kapak replasmanı sonrası mortalite oranlarına benzerdir ve 2 yıllık mortalite oranı %33,9 olarak bildirilmiştir [11].

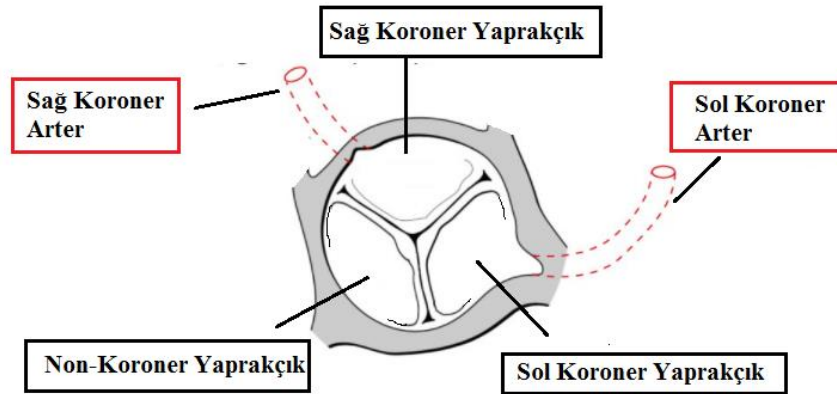
Mitral anuler kalsifikasyon (MAK), mitral kapağa fibröz destek sağlayan mitral anuluste dejeneratif süreç nedeni ile kalsifikasyon gelişmesiyle oluşur. Genel popülasyonda sıklığı %8-15 olarak bildirilmiş olup yaşla, kronik böbrek yetmezliği gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ve aortik stenoz ile birlikte daha sık görülür [12]. Mitral anuler kalsifikasyon; mitral kapak hastalığı ve kardiyak ileti bozuklukları gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Aort stenozu nedeni ile TAVİ planlanan hastaların %50'sinde mitral anuler kalsifikasyon saptanmıştır [13,14]. Ciddi aort darlığı olan hastalarda mitral anuler kalsifikasyon sık görülmektedir ve TAVİ sonrası tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir [15].

Bu alışma ile amacımız; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda ciddi aort darlığı nedeni ile TAVİ yapılmış hastalarda; mitral anuler kalsifikasyon ilişkili parametreler ile TAVİ sonrası kapak fonksiyonları, komplikasyonlar ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Literatürde benzer konu ile ilgili az sayıda çalışma olması ve mitral anuler kalsifikasyonun volümü, lokalizasyonu, ciddiyeti, Hounsfield nitesi gibi parametreler ile TAVİ sonlanımları arasındaki ilişki arasında kısıtlı veri olması nedeni ile bu çalışma planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

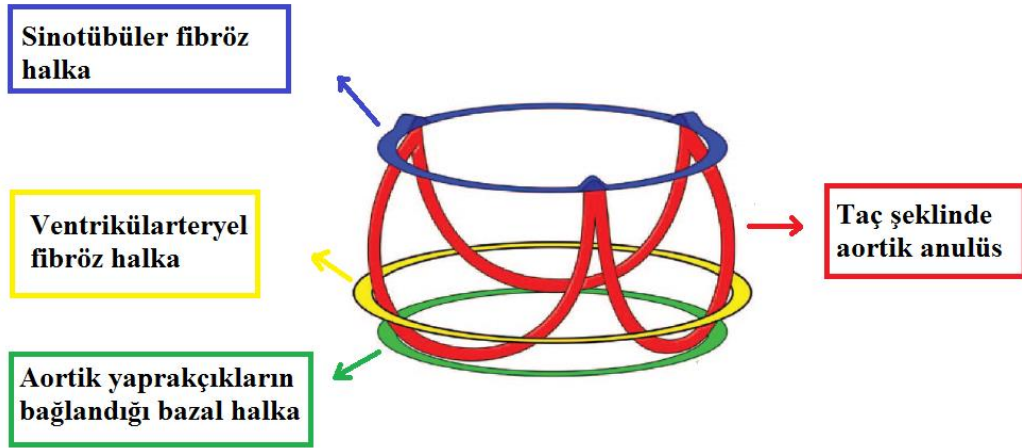
### 2.1. Aortik Kapak Anatomisi

Aortik kapak triküspid olup üç yaprakçıktan oluşur ve pulmoner kapağın posteriyorunda yerleşimlidir. Aortik kapak kapalı olduğunda her yaprakçığın olduğu bölgede yaprakçık ve aort duvarı ile sınırlı bir boşluk (sinüs) bulunur. Bu boşluklar “sinüs Valsalva” olarak adlandırılır ve koroner arterler bu sinüs bölgelerinden orijin alır. Yaprakçıklar, koroner arterlerin köken aldığı sinüs Valsalva boşluklarına göre adlandırılır: sol koroner yaprakçık, sağ koroner yaprakçık ve non-koroner yaprakçık [16]. Aortik kapak anatomisi Şekil-2.1.1’de gösterilmiştir. Genel popülasyonun % 1-2’sinde iki yaprakçık bulunur ve bu durum biküspid aortik kapak olarak adlandırılır. Biküspid aortik kapak, en sık görülen konjenital kardiyak anomalidir [17]. Aortik yaprakçıkların ventriküler yüzü düzgün olup aortik yüzleri daha pürüzlüdür. Yaprakçıkların uç bölgelerinde apozisyon bölgelerinin ventriküler yüzüne “lunula” adı verilir. Lunulanın ventriküler yüzünde orta bölgede yaprakçık kalınlığı daha fazladır ve bu bölgeye “Arantius nodülü” denir. Kapak kapalı olduğunda yaprakçıkların lunula bölgeleri uç uca gelir ve kanın ventriküle geri kaçıışı önlenmiş olur. Lunula bölgelerinde fenestralar bulunur ancak bunlar genellikle tam kat olmadığı için aort yetersizliğine neden olmazlar [18]. Yaşlanma ile birlikte yaprakçıkların kalınlığı ve sertliği artar. Özellikle 50 yaşından sonra yaprakçık kalınlığındaki artış belirginleşir ve Arantius nodülü kalınlığı lunula kalınlığının iki katına ulaşır [19].



Şekil 2.1. Aortik kapak anatomisi

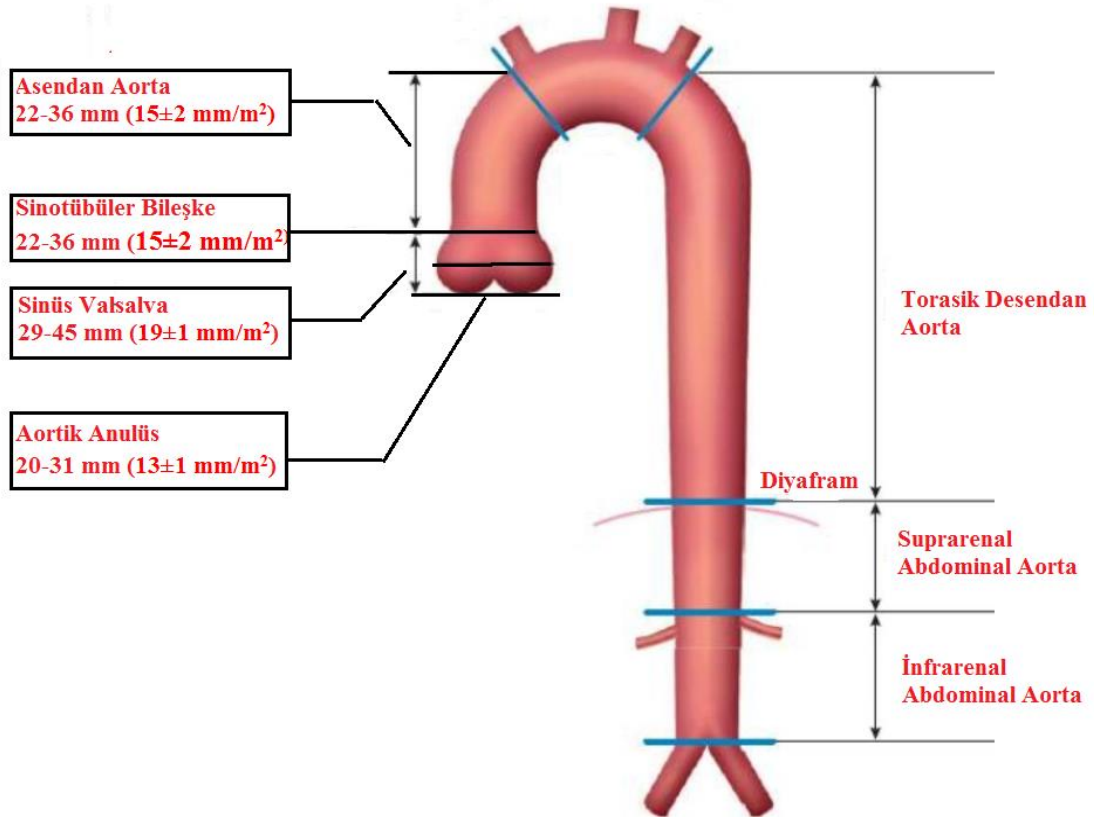
Aort kökü; sol ventrikül çıkış yolunun devamı olarak devam eder ve asendan aorta ile birleşim yerine sinotübüler bileşke denir. Subpulmoner infundibulum bölgesine göre sağda ve arkada yerleşimli olup arka sınırında mitral kapak anülüsü ve müsküler ventriküler septum ile komşudur. Aort kökü; aortik kapak yaprakçıkları, sinüs Valsalva boşlukları ve aortik kapak yaprakçıkları arasındaki fibröz bağ dokudan oluşur. Aortik anülüs; üç tane dairesel bir tane de taç şeklinde olmak üzere dört adet fibröz halkadan oluşmaktadır. Dairesel fibröz halkalardan bazalde olanı sol ventrikül ile bağlantı noktasını oluşturur ve aortik kapak yaprakçıklarının esas olarak bağlandığı halkadır. Ortadaki dairesel halka anatomik ventriküloarteryel fibröz halkadır. Distaldeki halka ise sinotübüler bölgedeki dairesel halkadır. Aortik yaprakçıklar açıldığında bu üç dairesel fibröz halka ile birlikte ventrikülü destekleyen taç şeklinde bir anülüs oluşturur (Şekil 2.2) [20].



**Şekil 2.2.** Aortik anülüs anatomisi

Aort kökü ve anülüsü ile ilgili ölçümler ekokardiyografi ile yapılmaktadır. Asendan aort çapı ölçümü diyastol sonunda ve aort duvarını da kapsayacak şekilde dış kenarlardan yapılmalıdır. Aort kökü ve anülüs kardiyak siklus ile hareketli olduğu için M mod ölçümleri normale göre 1-2 mm daha düşük çıkmaktadır. Bu nedenle ölçümler M mod ile değil 2D görüntü üzerinden yapılmalıdır. Aortik anülüs; parasternal uzun aks (PLAX) görüntüde aortik kapak yaprakçıklarının anülüs ile birleştiği noktalar arasından sistol sırasında ölçülmelidir. Standart ekokardiyografik değerlendirmede aortik anülüs, sinüs Valsalva ve sinotübüler bileşke çapları verilmelidir. Aortik anulus, aort kökü ve asendan aorta için normal değerleri Şekil-2.3' te özetlenmiştir [21].

Aortik anülüs ve aort kökü çapları, TAVİ planlanan hastalarda kapak boyutunun belirlenmesi için önemlidir. Ciddi aort darlığı olan hastaların sinotübüler bileşke çaplarının normal insanlara göre 2 standart sapma daha geniş olduğu ekokardiyografi çalışmaları ile gösterilmiştir. Ancak anülüs ve sinüs Valsalva çapları aort darlığı olan ve olmayan hastalarda benzer saptanmıştır. Çalışmalarda aort darlığı olan hastaların % 25'inde sinotübüler bileşke çapı normal referans değerlerin üzerinde iken anülüs ve sinüs Valsalva çapı normal referansın üzerinde saptanan hasta oranı % 10'dur [22]. Bu nedenle TAVİ planlanan hastalarda aort kökü ölçümlerinin doğru yapılması protez kapağın durabilitesi ve hasta- protez kapak uyumsuzluğu gelişmemesi için önemlidir [23].



**Şekil 2.3.** Aort kökü çaplarının normal referans aralıkları

## 2.2. Aort Stenozu

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Aortik valvuler skleroz; aort stenozunun öncü lezyonu olup aortik kapakta gradyent olmadan kalınlaşma ve kalsifikasyon gelişmesidir ve 65 yaş üstü bireylerde

sıklığı % 25'tir. Aort stenozu ise 65 yaş üstü popülasyonda %2-9 sıklıkta görülür. Aortik valvuler skleroz ve stenoz prevalansı yaşla birlikte artar ve 85 yaş üzeri popülasyonda aortik valvuler skleroz prevalansı % 48, aortik stenoz sıklığı %4 seviyesine ulaşır. Cerrahi aortik kapak replasmanı yapılan hastaların kapak spesimenlerinin değerlendirildiği bir çalışmada yıllar içerisinde romatizmal tutulmuş aortik kapak nedeni aort stenozu sıklığının %30'dan %18'e gerilediği; dejeneratif kalsifik aort stenozu sıklığının ise %30'dan %46'ya yükseldiği tespit edilmiştir [24].

Avrupa'da kalp yetmezliği hastaları üzerinde yapılan ve eşlik eden kapak hastalıklarının değerlendirildiği bir çalışmada aort stenozu en sık saptanan kapak hastalığı iken hastaların %81,9'unda neden kalsifik dejeneratif aort stenozu, %11,2'sinde romatizmal kapak hastalığı, %5,6'sında konjenital biküspid aortik kapak, %1,3'ünde ise geçirilmiş infektif endokardit olarak saptanmıştır. Cerrahi aortik kapak replasmanı yapılan hastaların %54,3'ü 70 yaş ve üzeri grupta yer alıp %85'inin fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf II-IV olmasına rağmen hastaların %80'inde ejeksiyon fraksiyonu korunmuş (>%60) olarak tespit edilmiştir [25]. Finlandiya'da yapılan bir başka çalışmada 75-86 yaş arası popülasyonda aortik kapak kalsifikasyonu sıklığı %53 olup, 75-76 yaş arasında orta ve ciddi aort stenozu sıklığı %2,5 iken 85-86 yaş aralığında aort stenozunun %8,1 oranında görüldüğü bildirilmiştir [26].

Hipertansif hastaların dahil edildiği INSIGHT çalışmasında aortik kapak kalsifikasyonu hastaların %53'ünde saptanmıştır [27]. 55-80 yaş arası hipertansif hastaların dahil edildiği ve ekokardiyografik değerlendirmenin yapıldığı LIFE çalışmasında; aortik valvuler skleroz %40,4 oranında, aort stenozu ise %1,6 oranında tespit edilmiştir. 4 yıllık takip sonrasında aortik valvuler skleroz sıklığının %63, aort stenozunun ise %4 sıklığına ulaştığı gözlenmiştir [28].

Aortik valvuler skleroz, önceden yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak düşünülmekte iken 80 yaş üzeri hastaların %50'sinde olmaması bu düşünceden uzaklaşılmasına neden olmuştur. Aortik valvuler sklerozun ateroskleroz süreci ile ilişkili olduğu ve artmış kardiyovasküler mortalite ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir [29]. Ateroskleroz için iyi bilinen risk faktörleri olan yaş, erkek cinsiyet, sigara, hipertansiyon ve yüksek Lipoprotein-a ve LDL kolesterol düzeylerinin aortik valvuler skleroz için de risk faktörleri oldukları gösterilmiştir [30].

Eş zamanlı farklı kardiyak yapılarda kalsifikasyonun eş zamanlı olarak saptanması yıllar önce “Senil kardiyak kalsifikasyon sendromu” olarak tanımlanmıştır ve aterosklerotik sürecin sonucu olarak gelişen epikardiyal koroner arterlerdeki kalsifikasyonun; mitral anuler kalsifikasyon ve aortik kapak kalsifikasyonu ile benzer patofizyolojik süreçler sonunda ortaya çıktığı öne sürülmüştür [31].

Son dönem böbrek yetmezliği olan ve diyaliz tedavisi gören hastalarda kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklere bağlı vasküler kalsifikasyon sıklığı artmıştır. Diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların sadece %16’sında aortik kapak normal olarak değerlendirilmiş olup aortik valvuler skleroz hastaların %66,5’inde, aort stenozu ise %17,5’inde tespit edilmiştir. Diyaliz hastalarında aortik valvuler sklerozun aort stenozuna progresyonu daha hızlıdır [32]. Aortik valvuler skleroz ve aort stenozunda hızlı progresyonla ilişkili olan faktörler;

- İleri yaş
- Sigara
- Hipertansiyon
- Obezite
- Dislipidemi
- Kronik böbrek hastalığı
- Koroner arter hastalığı
- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu / düşük kardiyak atım hacmi
- Diyaliz tedavisi
- Biküspid aortik kapak
- Kapak kalsifikasyon ciddiyeti
- İlk prezentasyondaki kapak darlığının ciddiyeti olarak tanımlanmıştır [33].

Aort stenozu sıklığı, kadınlarda ve erkeklerde benzerdir ancak klinik prezentasyon açısından kadınlar ve erkekler arasında belirgin farklılıklar vardır. Kadınlar erkeklere göre hastalığın daha ileri evresinde başvurumaktadırlar ve erkeklere göre fonksiyonel kapasiteleri daha kötü olup, daha yaşlı ve kırılığandır. Kadınlarda erkeklere göre orta ve ciddi mitral yetmezlik daha sık eşlik etmektedir. Kadınlarda aortik anulüs çapı ve sol ventrikül kavitesi erkeklere kıyasla daha küçüktür. Yüksek gradyentin eşlik etmediği düşük akım düşük gradyentli ciddi aort stenozu kadınlarda



daha sıktır. Düşük akım düşük gradyentli aort darlığı; yüksek gradyentli aort stenozuna göre daha kötü prognozludur [34].

Bikuspid aortik kapak; en sık görülen kardiyak anomalidir ve toplumdaki sıklığı % 0,5 -0,8 olarak bildirilmiştir. Biküspid aortik kapak, normal triküspid kapağa göre daha hızlı dejenere olur ve biküspid aortik kapaklı hastalarda aort stenozu nedenli cerrahi tedavi gerekliliği daha erken yaşlarda (Genellikle < 50 yaş) ortaya çıkar [35]. Biküspid aortik kapak anatomisi de aort stenozu gelişimi açısından önemlidir. Yaprakçıklar asimetrikse ya da ön-arka pozisyonda yerleşmişse aort stenozu gelişme riski daha fazladır. Sigara içiciliği ve dislipidemi; biküspid aortik kapaklı hastalarda da aort stenozu gelişimi açısından değiştirilebilir risk faktörleridir [36].

### **2.2.2. Patofizyoloji**

Arteriyel duvar kalsifikasyonu temel olarak 3 mekanizma ile gelişir;

- \* İnflamatuvar süreç (Ateroskleroz)
- \* Metabolik nedenler (Diyabet, kronik böbrek hastalığı)
- \* Genetik nedenler (Psödoksantoma elastikum, CD 73 eksikliği vb.) [37].

Vasküler kalsifikasyon damar katmanlarındaki yerleşimine göre intimal ve medial olarak sınıflandırılır. İntimal kalsifikasyon ve medial kalsifikasyon farklı mekanizmalar ile oluşur. İntimal kalsifikasyon daha çok lipid depozisyonu ve inflamasyon ilişkili aterosklerotik süreç ile oluşurken; medial kalsifikasyon daha çok metabolik süreçler sonucunda media tabakasındaki düz kas hücrelerinin osteokondrojenik hücrelere transformasyonu ile gelişir. Ancak, hiperlipidemi, diyabet ve kronik böbrek hastalığı her iki tip kalsifikasyon gelişiminde de ortak rol oynar [38].

Aortik kapak histolojik olarak 3 tabakadan oluşur. Ventriküler yüzü fibroelastik dokudan oluşmakta iken aortik yüzü kollajen tabakasından oluşur. Orta tabakada ise proteoglikandan zengin doku yer alır. Aortik kapak translüsendir ve kalınlığı 1 mm'den küçüktür. Kapak kalınlığı 20 yaş altında  $0.67 \pm 0.21$  mm iken 60 yaş üzerinde  $1.42 \pm 0.51$  mm değerlerine ulaşır [39].

Kalsifik aort stenozu progresif bir süreç olup, aterosklerotik süreç ile ilişkili olarak aortik kapağın fibröz tabakasında (aorta bakan yüzünde) benekli mikrokalsifikasyon odakları şeklinde başlar [40]. Aortik kapak kalsifikasyonu, mekanik strese daha fazla maruz kalan aortik yaprakçıkların uç uca birleştikleri noktalarda daha erken gelişir. Kalsifikasyonun ventriküler yüzden ziyade aortik yüzde oluşmaya başlaması osteogenezis sürecinde de rol oynayan osteogenik belirteçlerin artmış mRNA ekspresyonu ile ilişkilidir [41]. Aortik kapağın ventriküler ve aortik yüzlerinin maruz kaldıkları hemodinamik stres farklıdır. Bu nedenle; aortik yüzdeki valvuler endotel hücreleri parakrin olarak BMP-4 (Kemik morfogenetik protein -4), pleiotrofin, hyaluronan ve proteoglikan bağlayıcı protein üretirlerken; ventriküler yüzdeki endotel hücreler osteoprotegerin, C-tip natriüretik peptid (CNP) üretirler. Osteoprotegerin ve CNP; vasküler kalsifikasyonu inhibe ederler ve aortik kapağın aortik yüzünde düzeyleri düşüktür [42,43].

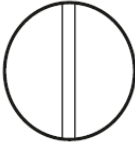


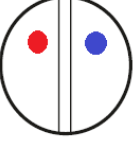
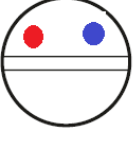
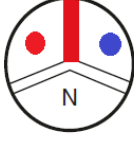

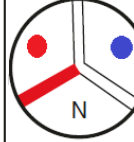
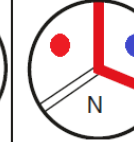
Mikrokalsifikasyonlar zamanla birleşerek aortik kapak yaprakçıklarının orta bölgesine ulaşır ve daha ileri dönemlerde aortik boşluğa protrude olur. Kalsifikasyon bölgeleri arasında ülserler de gelişebilir. Aort stenozu nedeni ile cerrahi olarak rezekt edilmiş aortik kapakların incelendiği bir çalışmada kapakların %70'inin triküspid, %27'sinin biküspid, %2,4'ünün unikuspid, %0,4'ünün ise kuadriküspid olduğu tespit edilmiştir. Kalsifik nodül ülserasyonu hastaların %42'sinde tespit edilmiştir [44].

Aortik kapak yaprakçıkları arasında non-koroner yaprakçıkta, sağ ve sol koroner yaprakçıklara göre daha fazla kalsifikasyon geliştiği saptanmıştır. Bu durum non-koroner yaprakçığın yüzey alanının daha fazla olması ile ve diyastol sırasında daha fazla strese maruz kalması ile ilişkilendirilmiştir [45].

MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) çalışmasında; yaş, erkek cinsiyet, vücut kitle indeksi, aktif sigara içiciliği, hipertansiyon ve dislipidemi aortik kapak kalsifikasyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır. Hastalarda yıllık aortik kapak kalsifikasyon progresyonu ortanca 2 Agatston ünitesi olarak tespit edilmiştir. Bazal Agatston skoru yüksek olan hastalarda aort stenozu progresyonunun daha hızlı olduğu gösterilmiştir [46].

Konjenital aortik kapak hastalıkları aortik kapak yaprakçık sayıları ile ilişkilidir. En sık görülen biküspid aortik kapak (%1-2) olmakla birlikte, üniküspid aortik kapak %0,02 sıklıkta kuadriküspid aortik kapak ise % 0,008 sıklıkta görülür [47,48]. Biküspid aortik kapağı olanlarda aortik kalsifikasyon 30 yaşlarında oluşmaya başlar [49]. Kapak kalsifikasyon derecesi, ossifikasyon, kartilaginöz metaplazi ve ülserasyon gibi bulgular biküspid ve üniküspid kapağı olanlarda; triküspid kapağı olanlara göre daha sıktır [50].

Biküspid aortik kapak sınıflamasına göre 3 tip biküspid aortik kapak tanımlanmıştır ve bunlar içerisinde en sık görüleni Tip 1 biküspid aortik kapaktır [51]. Biküspid aortik kapak sınıflaması ve görülme sıklığı Şekil-2.4'te sunulmuştur.

Ana Kategori; Rafe Sayıları	Tip 0: Rafe yok		Tip 1: 1 Rafe (+)		Tip 2: 2 Rafe (+)	
						
	7%		88%		5%	
Tip 0: Yaprakçık pozisyonları Tip 1 ve 2: Rafeler ve birleşen yaprakçıklar						
	Lateral 4%	Anteroposterior 2%	Sol-Sağ 71%	Sağ- Non koroner 15%	Sol- Non koroner 3%	Sol-Sağ /Sağ- Non koroner 5%

● Sol Koroner Arter Ostiyumu

● Sağ Koroner Arter Ostiyumu

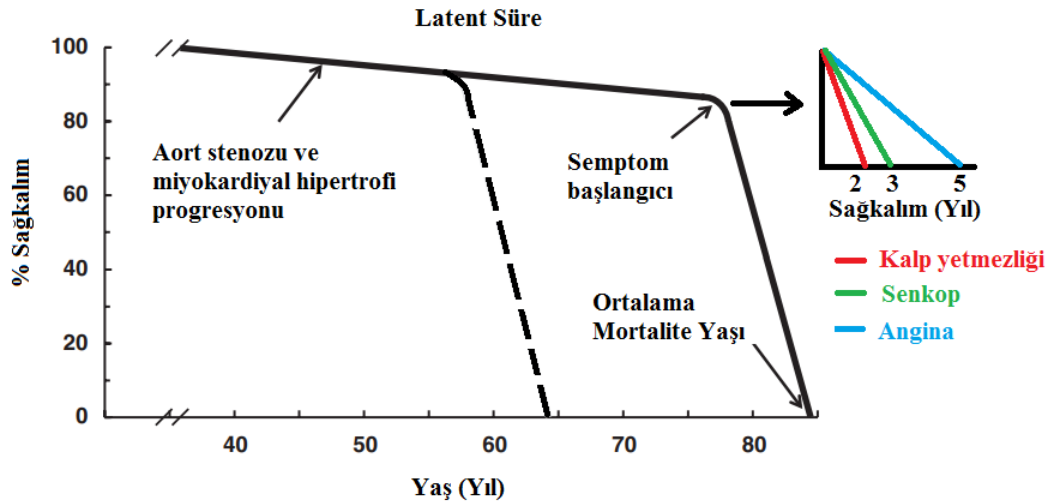
**Şekil 2.4.** Biküspid aortik kapak tipleri ve sıklıkları

Biküspid aortik kapakta kalsifikasyon spongiyöz tabakada diffüz bir şekilde ilerlerken romatik tutulmuş kapakta füzyon gelişen komissür bölgelerinden başlayarak kapak dokusunun iç kısımlarına doğru ilerler [52].

Üniküspid aortik kapak akomissüral kubbe şeklinde ve unikomissüral olmak üzere iki farklı şekilde olabilir. Unikomissüral üniküspid aortik kapak, 15 yaş altında ciddi aort stenozu gelişen vakaların %60'ından sorumludur. Ünüküspid kapakta valvuler displazi biküspid kapağa göre daha ileri seviyededir [50,53].

### 2.2.3. Semptomlar

Aort stenozu başlangıç evrelerinde asemptomatik olup uzun bir periyot sonrası semptomatik olur. Asemptomatik ciddi olmayan aort stenozunun sağkalım beklentisi normal bireylerden farklı değildir. Eski dönemlerde aort stenozunun en sık nedeni romatizmal kapak hastalığı olduğu için hastaların semptomatik olma yaşı yaklaşık olarak 60 iken günümüzde dejeneratif kalsifik aort stenozu daha sık görüldüğü için hastalar daha ileri yaşlarda semptomatik olmaktadır. Aort darlığının semptomları angina, senkop ve kalp yetmezliği semptomlarıdır. Tedavi edilmez ise angina sonrası beklenen sağkalım süresi 5 yıl, senkop sonrası 3 yıl, kalp yetmezliği geliştikten sonra ise 2 yıldır [54]. Aort stenozunda semptom geliştikten sonra eğer tedavi uygulanmaz ise beklenen sağkalım süresi Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



**Şekil 2.5.** Aort stenozunun semptom başlangıcı ve semptomlara göre tedavisiz izlemde beklenen sağkalım süreleri; Kesikli çizgi eski yıllarda romatizmal kapak hastalığı ilişkili vakaların çokluğu nedeni ile semptomların daha genç yaşlarda başladığını göstermektedir.

Aort stenozu olan hastaların %35'inde ilk başvuru nedeni anginadır [55]. Miyokardiyal hipertrofi ve artmış sol ventrikül ön yükü miyokardiyal iş yükünde ve oksijen ihtiyacında artışa neden olur. Artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı; miyokardiyal iskemiye yatkınlık oluşturur [56]. Aort stenozunda artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacına ek olarak miyokardiyal oksijen sunumunda da yetersizlik gelişebilmektedir. Benzer risk faktörleri taşıdığı için aterosklerotik koroner arter hastalığı, aort stenozu olgularında sıklıkla mevcuttur. Normal bireylerde koroner akım rezervi, otheregülasyon yolu ile artmış ihtiyaç durumunda istirahat miktarının 6 katına

kadar çıkarılabilirken; aort stenozu varlığında koroner akım rezervi 3 kata kadar artırılabilir [57]. Aort stenozunda azalmış koroner akım rezervinin sebebi artmış diyastol sonu basıncı nedeni ile endokardiyal kan akımında azalma ve intramiyokardiyal kapiller dolaşımın miyokardiyal hipertrofi ve yüksek basınç nedeni ile yeteri kadar gelişmemesidir [58,59]. Miyokardiyal hipertrofi miktarı ile angina varlığı arasında net bir korelasyon olmaması; aort stenozunda angina gelişiminde tek sebebin artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı ve azalmış koroner akım rezervi olmadığını ortaya koymaktadır. Aort stenozunda azalmış miyokardiyal oksijen sunumunun bir diğer nedeni aortik kapak stenozu nedeni ile kardiyak atım hacminin azalmasıdır. Ayrıca sistolik ejeksiyon zamanının, diyastolik dolum zamanına oranı aort stenozunda angina varlığı ile ilişkili bulunmuştur [60,61].

Senkop geri dönüşlü bilinç kaybı olup aort stenozunda görülen diğer bir semptomdur. Aort stenozunda senkop genellikle efor ile ilişkilidir. Normal fizyolojik şartlarda egzersiz ile periferik vasküler rezistans azalır ve refleks olarak kardiyak atım hacmi artırılarak kan basıncı ve doku perfüzyonu kompanse edilir. Ancak aort stenozunda; hem aortik kapak düzeyindeki rezistansın egzersiz sırasında da devam etmesi, hem de hipertrofik kalpte küçülmüş sol ventrikül kavitesi nedenli azalmış diyastolik fonksiyon, kardiyak atım hacminde kompensatuvar artışın gerçekleşmemesine neden olur [62].

Aort stenozunda senkop gelişmesinin bir diğer nedeni kardiyak vazodepresör reflektir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada aortik kapak düzeyinde mekanik olarak darlık oluşmasının periferik vasküler sistem üzerinde vazodepresör yanıt oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir [63]. Aortik kapak düzeyindeki basınç gradyenti, aortik kapaktan geçen akımın karesi ile korele olduğu için egzersiz ile artmış olan aortik kapaktan kan akımı, sol ventrikül içindeki basınç gradyentinde belirgin artışa ve vazodepresör yanıtı neden olur [64]. Aort stenozunda egzersiz ilişkili aritmi gelişmesi de senkop ataklarına neden olabilmektedir [65].

Dispne; aort stenozunda görülen bir diğer semptomdur ve pek çok patofizyolojik değişiklik nedeni ile ortaya çıkabilir. Aort stenozunda; miyokardiyal hipertrofi her zaman artmış sol ventrikül ön yükü kompanse edemeyebilir. Ayrıca küçülmüş sol ventrikül kavitesi nedeni ile kardiyak atım hacmi azalır. Hem

miyokardiyal hipertrofi ile ön yük arasındaki uyumsuzluk hem de azalmış sol ventrikül hacmi sistolik disfonksiyona neden olur [66,67]. Artmış sol ventrikül basınçları nedeni ile gelişen intermittan iskemi, hücre içi kalsiyum metabolizma bozuklukları, kardiyomiyositlerde mikrotübül yoğunluğunda artış ve apoptozis miyokardiyal hasara ve sistolik disfonksiyona neden olur [68,69,70].

Aort stenozunda rekürren mukozal ve submukozal kanamalar, epistaksis ve gastrointestinal sistem kanamaları bildirilmiştir. Ciddi aort stenozu olan hastalarda hemorajik komplikasyonların sıklığı %15-25 arasında tespit edilmiştir [71]. Ciddi aort stenozu durumunda trombositlerde fragilite artışı olduğu gösterilmiştir ve aortik kapak replasmanı sonrası bu durumun düzeldiği saptanmıştır [72].

Aort stenozuna anemi ve intestinal anjiyodisplazinin eşlik etmesi Heyde sendromu olarak adlandırılmıştır. Aort stenozu ilişkili kronik doku iskemisi, değişmiş kan akımı dalgası ve olası kolesterol embolisi intestinal anjiyodisplazi oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Kolonoskopik görüntüleme ile yapılan araştırmalarda aort stenozu olan hastaların % 3-80'inde anjiyodisplazi tespit edilmiş olup kolon ve çekum en sık anjiyodisplazi gelişen bölgeler olarak bildirilmiştir [73,74]. Gastrointestinal kanama riski aort stenozunda 4,5 kat artmıştır. Gastrointestinal kanama, aort stenozu olan vakaların %0,9'unda görülürken; gastrointestinal kanaması olan hastaların %1,5'inde aort stenozu tespit edilmiştir [75].

Von Willebrand faktör (vWf) eksikliği toplumda en sık görülen kalıtsal kanama diyatezidir. Kantitatif olarak vWf eksikliği ya da vWf fonksiyon bozukluğu sonucu gelişebilmektedir. Aort stenozunda özellikle aortik kapak gradyenti 50 mmHg ve üzerine çıktığında vWf multimerleri yıkıma uğrar. Aort stenozuna bağlı gelişen von Willebrand sendromu; kazanılmış Tip 2A von Willebrand sendromu olarak sınıflandırılmaktadır. von Willebrand sendromu ilişkili kanamalar faktör VIII replasmanı ve desmopresin tedavisine yanıt verir ancak aort stenozunda bu tedaviler pek etkili değildir. Bu durumda eritrosit replasmanı ve kanama nedeni anjiyodisplazi ise segmenter barsak rezeksiyonu yapmak gerekmektedir. Aortik kapak gradyenti ile vWf seviyeleri korelasyon gösterir ve aortik kapak replasmanı sonrası vWf seviyeleri 24 saat içerisinde normal seviyelere döner [76].

Aort stenozunda bir diğerk semptom ise anemi ilişkili halsizlik ve çabuk yorulmadır. Aort stenozunda hem azalmış vWf düzeyi, hem artmış gastrointestinal anjiyodisplazi prevalansı, hem de hastaların eşlik eden komorbid durumları nedeni ile anemi sıktır. Eritrositler yüksek shear stres varlığında ( $> 3000$  dynes/cm<sup>2</sup>) hemolize uğrarlar. Aortik kapak gradyenti 50 mmHg ve üzeri seviyelere ulaştığında eritrositlerin maruz kaldığı shear stres 4000 dynes/cm<sup>2</sup> seviyelerine ulaşır. Bu nedenle ciddi aort darlığı vakalarında hemolitik anemi gelişebilmektedir ve aortik kapak replasmanı sonrası anemi düzelmektedir [77,78]. Literatürde; hemolitik anemi ilişkili hemoglobinürisi olan hastaların hematüri nedeni ile Üroloji bölümünde araştırılırken aort stenozu tanısı alabildiği bildirilmiştir [79].

#### **2.2.4. Fizik Muayene ve Bulgular**

Normal bireylerde sistolün ilk 1/3'lük bölümünde kardiyak atım hacminin büyük çoğunluğu aorta pompalanır. Aort stenozunda kardiyak atım hacmi bütün sistol boyunca daha uzun bir sürede pompalanır. Bu nedenle kardiyak atım hacminin amplitüdünde azalma ve süresinde uzama gelişir. Periferik nabızlar geç ve yavaş hissedilir. Bu nabız türüne "Pulsus parvus et tardus" adı verilmektedir. Hem kardiyak atım süresinde uzama hem de kardiyak hipertrofi nedeni ile apikal vuru kuvvetli ve uzun süre hissedilir. Aort stenozunda bozulmuş diyastolik fonksiyonlar nedeni ile 4. kalp sesi (S4) ve kalp yetmezliği geliştiğinde 3. kalp sesi (S3) duyulur. Ayrıca, aort stenozunda nabız basıncı daralır. [80,81]. Pulsus parvus et tardus belirgin olduğunda; aynı kolda brakial arter nabızı ile radyal arter nabızı arasında gecikme "brakioradyal gecikme" hissedilebilir [82]. Supravalvuler aort stenozu varlığında sağ karotis arter ve brakial arter nabızları, sol karotis ve brakial artere göre Coanda efekti nedeni ile daha kuvvetli alınabilir [83].

İkinci kalp sesi aortik ve pulmoner kapaklar tarafından oluşturulur ve aortik kapak pulmoner kapaktan biraz daha önce kapanır. İkinci kapak sesi A2 (Aortik kapak komponenti) ve P2 (pulmoner kapak komponenti) komponentlerinden oluşur. A2 ve P2 sesleri arasındaki süre uzar ise S2 çift ses gibi duyulur ve bu durum S2 çiftleşmesi olarak adlandırılır. Ciddi aort stenozunda A2 süresi uzar ve P2'den sonra duyulur hale gelirse buna "ters (reversed) ya da paradoks S2 çiftleşmesi" adı verilir [84]. Aortik

stenozda sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur ve üfürüm karotise yayılım gösterir. Aortik kapak ileri derecede dar ise sistolik ejeksiyon sırasında klik duyulabilir [85].

Aortik stenoz üfürümü en iyi aortik odakta (sternumun sağ tarafında 2. interkostal aralık) duyulur. Özellikle yaşlı hastalarda belirgin olmak kaydıyla aort stenozu üfürümü apekse yayılabilir. Bu durum “Gallavardin fenomeni” olarak adlandırılmaktadır [86].

## **2.2.5. Aort Stenozu Tanısı**

### **2.2.5.1. Elektrokardiyografi**

Aort stenozunda en belirgin elektrokardiyografik (EKG) bulgu sol ventrikül hipertrofisidir. Sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte sol ventrikül yüklenme (strain) bulguları EKG’de saptanabilmektedir. Sol ventrikül yüklenme bulguları; V5, V6 derivasyonlarında QRS aksı ile ters olacak şekilde aşağı eğimli (konveks) ST segment depresyonu ve T dalga inversiyonu varlığı olarak tanımlanmaktadır [87]. Aort darlığında EKG’de sol ventrikül strain bulgusu varlığı miyokardiyal fibrozis ve artmış kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkilidir [88].

aVR derivasyonunda ST segment elevasyonuna eşlik eden diğer derivasyonlarda diffüz ST segment depresyonu varlığı; miyokardiyal iskeminin ciddi derecede olduğunu gösterir ve kötü prognostiktir [89]. Aort stenozu ciddiyetini ve prognozunu gösteren bir diğer bulgu da QRS süresi ve morfolojisidir. Uzamış QRS süresi kötü prognostiktir [90]. Taniguchi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada V1 ve V2 derivasyonlarında ST segment elevasyonu varlığının ciddi aort darlığı ve aortik kapak replasmanı gerekliliği ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [91]. Bir diğer çalışmada ise V1-V3 derivasyonlarında S dalgası varlığının aortik kapak gradyenti, aortik kapak alanı ve aortik kapak replasmanı endikasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [92].

### **2.2.5.2. Ekokardiyografi**

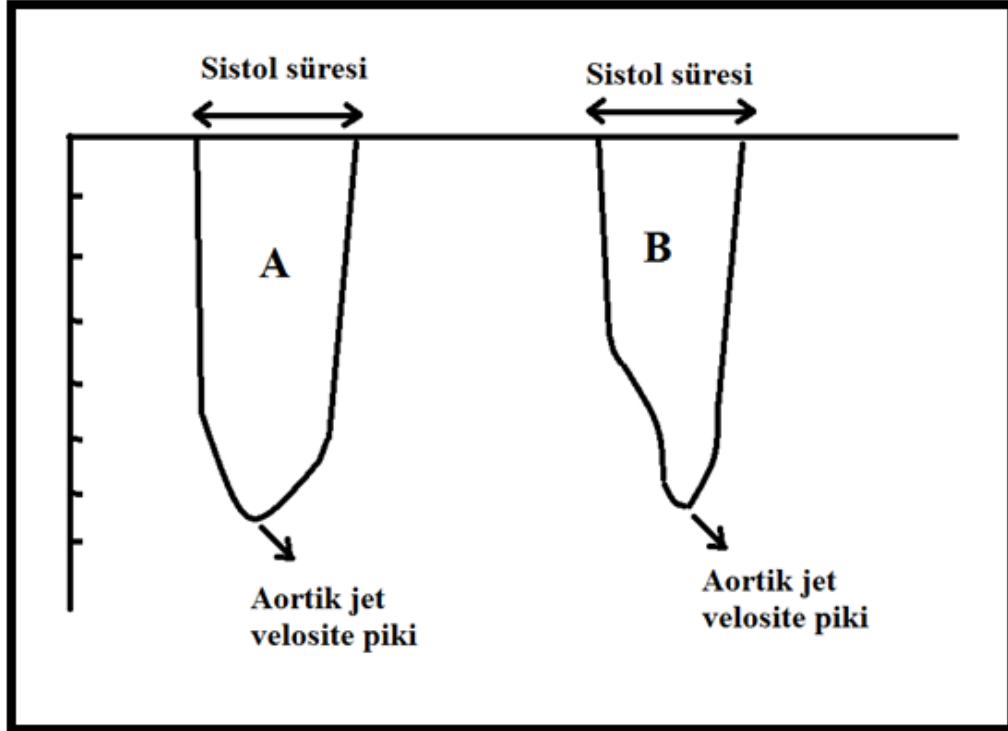
Aort stenozu tanısında ekokardiyografi en önemli tetkiktir. Aort stenozu tanısı ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde ekokardiyografi ile temel olarak “Continous



Wave Doppler (CWD)” ile aortik kapak jet velositesi, yine CWD ile aortik kapak pik ve ortalama gradyenti ve devamlılık denklemi ile aortik kapak alanı hesaplanmalıdır.

Aortik jet velosite; CWD ile farklı pozlardan ölçülmelidir. Genellikle apikal 5 boşluk, suprasternal ya da sağ parasternal aks görüntülerde en doğru ölçümler alınabilmekte olup en yüksek ölçülen değer doğru ölçüm olarak kabul edilmelidir ve hastanın takibindeki ölçümler en yüksek ölçümün yapılabildiği pozisyonda yapılmalıdır [93].

Aortik kapak darlığı arttıkça aortik jet velosite piki sistol fazının daha geç dönemlerinde oluşur. Valvuler aort stenozunda aortik jet velositesi piki üçgen şeklinde iken; hipertrofik kardiyomiyopati gibi subvalvuler stenoz yapan durumlarda aortik jet velositesi geç pik yapar ve velosite eğrisinin çıkan kolu konkavdır (Şekil – 2.6). Aortik jet velosite ölçümünde; hasta sinüs ritminde ise en az 3 farklı atım, sinüs ritminde değil ise en az 5 atımda ölçülmeli ve ölçümlerin ortalaması alınmalıdır [94].



**Şekil 2.6. Aortik valvuler ve subvalvuler stenoz akım jetleri:** A) Valvuler aort stenozunda gelen piki üçgen şeklinde olan aortik jet velositesi; B) Subvalvuler aort stenozunda görülen geç pik yapan ve çıkan kolu konkav olan aortik jet velositesi

Aortik kapaktaki transvalvuler gradyent, CWD ile aortik jet velositesi üzerinden ölçülür. Ekokardiyografide çıkan jet akımın taranması ile aortik kapaktaki pik ve ortalama gradyent değerleri hesaplanmaktadır. Pik aortik gradyent; m/s birimi ile ölçülmüş olan pik aortik kapak jet velositesi (v) üzerinden Bernoulli denklemi (Pik aortik gradyent=  $4 V_{max}^2$ ) ile hesaplanır [94].

Aortik kapak ölçümü; sol ventrikül çıkış yolundan (LVOT) geçen atım hacminin aortik kapaktan geçen atım hacmine eşit olması ilkesinden yola çıkılarak devamlılık denklemi ile hesaplanmaktadır. LVOT jet velositesinin velosite zaman integrali, LVOT çapı ve aortik kapak jet velositesinin velosite zaman integrali parametreleri ölçülerek aortik kapak alanı ölçülmektedir [95]. Hastanın CWD görüntü kalitesi iyi değil ise planimetrik olarak anatomik aortik kapak ölçümü de yapılabilir. Kalsifikasyonun yoğun olduğu hastalarda kalsifikasyonun ekokardiyografik gölge oluşturmasının planimetrik ölçümde yanılmaya neden olabileceği unutulmamalıdır [96]. Aortik kapak rezistansı, % sol ventrikül iş kaybı ve enerji kayıp katsayısı gibi matematiksel olarak ölçülebilen aortik kapak fonksiyonu parametreleri mevcut olmakla birlikte rutin klinik kullanımı önerilmemektedir [97].

Sistolik disfonksiyonu olan hastalarda; ciddi aort stenozu olmasına rağmen sistolik yetmezliğe bağlı olarak yeteri kadar gradyent oluşmayabilir. Bu durum düşük akım düşük gradyent aort stenozu olarak adlandırılır ve efektif aortik orifis alanının  $<1,0 \text{ cm}^2$ , sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $< \%40$  ve ortalama aortik transvalvular gradyentin  $<30-40 \text{ mmHg}$  olması ile tanımlanmaktadır. Aort stenozunda sistolik disfonksiyon başka bir patofizyolojik süreç nedeniyle eş zamanlı olabileceği gibi; aort stenozuna sekonder de gelişebilmektedir. Aort stenozuna sekonder gelişen sistolik disfonksiyon genellikle kapak replasmanı sonrası düzelmektedir. Bu durumlarda aort stenozunun ciddiyetini değerlendirmek için dobutamin stres testi önerilmektedir. Dobutamin infüzyonu doktor kontrolünde ve defibrilatör eşliğinde  $2,5 \text{ mcg/kg/dk}$  dozu ile başlanmalıdır ve kademeli şekilde artırılarak maksimum dozu olan  $10-20 \text{ mcg/kg/dk}$  dozuna çıkılmalıdır. Kalp hızı bazale göre  $20 /\text{dk}$  artış gösterdiğinde ya da  $100/\text{dk}'\text{y}$  geçtiğinde infüzyon sonlandırılmalıdır. İnfüzyon sırasında hipotansiyon ya da aritmi gelişirse infüzyon daha erken kesilmelidir. Dobutamin stres testi sonrasında aortik kapak alanı  $>1,0 \text{ cm}^2$  oluyorsa aort stenozunun ciddi olmadığı tespit edilir. Stres

testi sonrasında aortik kapak jet velositesi  $>4\text{m/s}$  ve ortalama transvalvuler gradyent  $>40\text{ mmHg}$  olmasına rağmen aortik kapak alanı  $<1,0\text{ cm}^2$  devam ediyorsa aort stenozu ciddi olarak değerlendirilir. Dobutamin stres testinde ejeksiyon fraksiyonu ya da kardiyak atım hacminde %20 ve üzerinde artış olmaması aort kapak replasmanı yapılsa dahi uzun dönemde kötü prognoz ile ilişkilidir [98-100].

Hipertansiyon aort stenozu hastalarının %35-45'inde bulunmaktadır ve kontrolsüz hipertansiyon; aortik kapak gradyenti ve kapak alanı ölçümünde hatalara sebebiyet verir. Bu nedenle ekokardiyografik değerlendirme sırasında hastaların kan basıncı kontrolü sağlanmış olmalıdır [101, 102].

Aort stenozu olan hastaların %80'inde aort yetmezliği de mevcuttur ancak çoğunlukla hafif ya da orta derecede yetmezlik vardır. Ciddi aort yetmezliği varlığında aortik kapak alanı ölçümü belirgin olarak etkilenmemekle birlikte artmış vülüm yükü nedeni ile aort kapak alanı ile uyumsuz yüksek aortik jet velosite ve ortalama gradyent değerleri saptanabilmektedir [103].

Anemi, kronik böbrek hastalığı, hipertiroidi, arteriyovenöz fistül ve Paget hastalığı gibi artmış kardiyak atım hacmi olan durumlarda hafif ya da orta derecede aort stenozu olmasına rağmen ortalama transvalvular gradyent yüksek tespit edilebilir. Bu durumlarda CWD ile ölçülen aortik kapak jet velosite zarfının şekli ve jetin pik yaptığı anın sistolik süreçteki zamansal konumu, kapak darlığı ciddiyeti hakkında bilgi verebilir. Aort stenozu değerlendirmesi yaparken eşlik edebilecek diğer patolojiler ve aortik kapak replasmanında kullanılacak kapak boyutunun tespiti için aort kökü ve asendan aorta ile ilgili ölçümlerin de yapılması gerekmektedir. Özellikle biküspid aortik kapak varlığında eşlik edebilecek aortopati ilişkili asendan aort dilatasyonu tespit edilebilir. Eş zamanlı asendan aort dilatasyonu varlığında tedavi kararı değişebilir ve farklı bir cerrahi prosedür uygulanması gerekebilir. TAVİ planı yapılacak ise biyoprotez kapak boyutunun belirlenmesi için aortik anulüs, sinüs Valsalva ve sinotübüler bileşke çapları değerlendirilmelidir. Olası koroner arter obstrüksiyonu riskini değerlendirmek için koroner arter ostiyumlarının aortik anulüse olan uzaklığı ölçülmelidir [94].

Aortik kapak alanı normalde 3,0-4,0 cm<sup>2</sup>'dir. Aortik kapak alanı < 1,0 cm<sup>2</sup> olduğunda ciddi aort stenozu söz konusudur. Aortik kapak jet velositesi > 4 m/s ve ortalama aortik kapak transvalvular gradyent >40 mmHg olduğunda da aort stenozu ciddi olarak kabul edilmektedir. Ekokardiyografik olarak aort stenozu derecelendirmesi, aortik jet velositesi, aortik kapak alanı, aortik kapak alanının vücut yüzey alanına oranlanması ile elde edilen aortik kapak alanı indeksi ve LVOT velositesinin aortik kapak velositesine oranına göre yapılmaktadır. Aort stenozu derecelendirmesi Tablo 2-1.'de özetlenmiştir [94].

**Tablo 2.1.** Ekokardiyografik olarak aort stenozu derecelendirmesi

	Aortik valvuler skleroz	Hafif AS	Orta AS	Ciddi AS
Aortik kapak jet velositesi (m/s )	<2,5 m/s	2,6–2,9	3,0–4,0	>4,0
Ortalama gradyent (mmHg)	--	<20 (<30 <sup>a</sup> )	20–40 <sup>b</sup> (30–50 <sup>a</sup> )	>40 <sup>b</sup> (>50 <sup>a</sup> )
Kapak alanı (cm <sup>2</sup> )	--	>1,5	1,0-1,5	<1,0
Kapak alanı indeksi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	--	>0,85	0,60-0,85	<0,60
Velosite oranı	--	>0,50	0,25-0,50	<0,25
Velosite oranı: LVOT velosite/ aortik kapak velositesi				
<sup>a</sup> Avrupa Kardiyoloji Derneği önerisi				
<sup>b</sup> Amerika Kardiyoloji Cemiyeti önerisi				

### 2.2.5.3. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi

Ekokardiyografi her ne kadar aort stenozu tanısında önemli yer tutsa da hastaların %25'inde kapak alanı ile gradyent ve jet velositesi arasında tutarsızlıklar olabilmektedir [104]. Aort stenozunda kalsifikasyon temel rol oynadığı için kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) ile koroner arter kalsiyum skoru ölçümüne benzer şekilde aortik kapak kalsifikasyonu da ölçülebilmektedir [105]. Pek çok çalışmada BT ile

ölçülen aortik kapak kalsifikasyonunun aortik kapak hemodinamik parametreleri ile korele olduğu ve kadınlarda erkeklere göre daha düşük kalsifikasyon skorlarının ciddi aort stenozuna yol açabileceği gösterilmiştir [106,107]. Aortik kapak kalsiyum skoru için kadınlarda 1274 Agatston ünitesi (AU), erkeklerde 2065 AU değerleri ciddi aort stenozu ile ilişkilendirilmiştir [108].

Bilgisayarlı tomografi aort stenozu tanısına yardımcı olmasının yanında TAVİ planlanmış hastalarda TAVİ kapağı ile ilgili ölçümlerin yapılması ve giriş yeri seçimi açısından önemlidir. TAVİ en sık transfemoral yoldan yapılmaktadır ancak femoral arter, iliak arter ya da desendan aortada ciddi darlık ya da diseksiyon vb. durumlar mevcut ise subklaviyan arter, transkaval yaklaşım, direk aortik ya da transapikal yaklaşım gibi alternatif giriş yerleri tercih edilebilmektedir. Kontrastlı BT; işlem öncesinde bu olası giriş yerlerinin değerlendirilmesine olanak sağlar [109-111].

Aortik anulüs sirküler bir yapı olmayıp elipsoid bir yapıdır. Bu nedenle ekokardiyografik ölçümler genellikle aortik anulüsü olduğundan fazla ölçmektedir. BT ile değerlendirme yapılmadan sadece ekokardiyografik anulüs değerlendirmesi hem TAVİ sonrası paravalvuler kaçak sıklığında artışa hem de anulüs çapının olduğundan fazla ölçümüne bağlı büyük kapak seçimi dolayısıyla aortik rüptür sıklığında artışa neden olmuştur [112,113]. Anulüs kardiyak siklus sırasında dinamik bir yapı olduğu için ölçümler sistol fazında alınmalıdır. Anulüs alanı ölçümünde BT ile %10 oranında hata olabilmektedir [114].

TAVİ öncesi planlamada aortik kapak ve LVOT bölgesine uzanım gösteren kalsifikasyon varlığı paravalvuler kaçak, TAVİ sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu ve aort kökü hasarı ile ilişkilidir. İşlem öncesi BT; aortik kapak ve LVOT kalsifikasyonunu değerlendirmek için de önemlidir [115].

Suicide ventrikül; TAVİ sonrası bir anda ön yükün ortadan kalkması sonucu küçülmüş olan sol ventrikül kavitesinin sistol sırasında kollabe olması ve hastada kardiyojenik şok tablosu gelişmesidir. Sıvı puşesine ve beta blokör tedavi ile birlikte gerekirse vazopresör tedaviye yanıt verir. Kardiyak BT ile duvar kalınlıklarının ve sol ventrikül kavitesinin değerlendirilmesi; suicide ventrikül gelişimi açısından klinisyenlerin temkinli olmasını sağlar [116].

Aortik kapak yaprakçık sayısı ve yapısının değerlendirilmesinde de kardiyak BT önem arz eder. Her ne kadar biküspid aortik kapak varlığında TAVİ önerilmemekte ise de Çin’de yapılan bir araştırmada nispeten genç yaşlarda olan ve biküspid aortik kapağı olan hastalarda da TAVİ’nin olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir [117].

#### **2.2.5.4. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG); son zamanlarda sıkça kullanılmakta olup aort stenozu değerlendirmesinde de kullanılabilir. Aort stenozunda gelişen miyokardiyal hipertrofi; ilerleyen süreçte miyosit apoptozisine ve interstisyumda kollajen birikimine yol açarak miyokardiyal fibrozis gelişimine neden olur. Miyokardiyal fibrozisin altın standart tanı yöntemi endomiyokardiyal biyopsi olmakla birlikte invaziv bir tanı yöntemi olması nedeni ile pek başvurulmamaktadır. Kardiyak MRG; geç gadolinyum tutulumu ve T1 harita görüntüsü ile non-invaziv bir şekilde miyokardiyal fibrozisi tespit edebilmektedir [118].

Aortik anülüs ölçümünde ekokardiyografi suboptimal olup kardiyak BT kullanılması daha doğru sonuçlar vermektedir ancak kronik böbrek hastalığı ve kontrast alerjisi gibi durumlarda kontrastsız kardiyak MRG; aortik anülüs çapı ölçümlerinde güvenilir bir alternatiftir [119].

Aort stenozuna eşlik eden aort yetmezliği varlığında ekokardiyografik değerlendirmede aort yetmezliği net olarak değerlendirilememektedir. Kardiyak MRG, aort yetmezliği volümünü ve ciddiyetini değerlendirmede kolaylık sağlar [120].

Kardiyak MRG; aortik kapak yaprakçık sayısının değerlendirmesinde ve biküspid aortik kapaklı hastalarda olduğu gibi asendan aort dilatasyonu olan olgularda takip sürecinde radyasyon ve nefrotoksik kontrast madde kullanılmaması nedeniyle uygun görüntüleme yöntemidir [121].

#### **2.2.6. Aort Stenozunda Tedavi**

##### **2.2.6.1. Medikal Tedavi**

Semptomatik ciddi aort stenozunda esas tedavi cerrahi aortik kapak replasmanı ya da TAVİ işlemi olmakla birlikte, hafif orta aort stenozunda progresyonu önlemek,

ciddi aort stenozunda ise semptomları gidermek ve miyokardiyal yeniden şekillenmeyi önlemek için pek çok medikal tedavi denenmiştir. Ancak yeterli kanıt düzeyi elde edilemediği için hipertansif hastalarda antihipertansif tedavi dışında aort stenozunda medikal tedavi önerisi bulunmamaktadır.

#### **2.2.6.1.1. Statin Tedavisi**

Statinlerin osteoblast aktivitesini inhibe ettiği ve aortik kapakta kalsifikasyon progresyonunu azalttığı gösterilmiştir [122]. Pek çok çalışma; hem nativ aortik kapakta hem de protez aortik kapakta statin tedavisinin aort stenozu progresyonunu azalttığını göstermiştir [123,124]. Aortik kapak alanı 1,0-1,5 cm<sup>2</sup> arasında olan orta derece aort stenozlu vakaların dahil edildiği gözlemsel bir çalışmada; hiperlipidemik olup rosuvastatin kullanmakta olan hastalarda, statin kullanmayan ve lipid değerleri normal olan hastalara göre aort stenozu progresyonunun daha yavaş seyrettiği gösterilmiştir [125]. Ancak simvastatin ile yapılan SEAS çalışması dışında bütün randomize kontrollü çalışmalarda ve yakın dönemde yayınlanan bir meta-analizde statin kullanımının aortik stenoz hemodinamik parametreleri ve kardiyovasküler mortalite üzerine belirgin bir faydası olmadığı gösterilmiştir [126, 127].

Gözlemsel çalışmalar ile randomize klinik çalışmalar arasında farklı sonuçlar çıkması; gözlemsel çalışmalardaki hastaların aort stenozu daha hafif evrelerdeyken statin tedavisine başlamış olması, randomize çalışmalardaki hastaların ise ciddi aort stenozu geliştikten sonra statin tedavisine başlamış olmalarına bağlanmıştır ancak pek çok çalışmanın değerlendirildiği bir post-hoc analizde 80 mg/gün atorvastatin kullanımının aort stenozu gelişimini önlemediği gösterilmiştir [128].

Statinlerin deneysel çalışmalarda etkin bulunmasının diğer bir nedeni de bu çalışmalarda esas olarak hiperlipidemik olan ve aort stenozu patogenezinde hiperlipideminin ön planda olduğu hastaların dahil edilmiş olmasıdır. Yüksek doz statin tedavisinin koroner arter plaklarında kalsifikasyonu artırarak plak stabilitesini artırdığı bilinmektedir. Randomize çalışmalarda daha çok dejeneratif kalsifik aort stenozu vakaları olduğu için statin tedavisi bu hastalarda belirgin fayda sağlamamıştır. Avrupa ve Amerika Kalp Cemiyetleri aort stenozunda statin tedavisini önermemektedir [129,130].

### **2.2.6.1.2. Statin Dışı Lipid Düşürücü Tedavi**

Lipoprotein a (Lp [a]) düzeylerinin aort stenozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Lipoprotein a genindeki rs10455872 tek gen polimorfizmi varlığının aort kapak kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [131]. ASTRONOMER çalışmasının post-hoc analizinde lipoprotein a düzeyinin aort stenozu progresyonu ve aort stenozu hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [132]. Statinlerin; Lp (a) düzeyini artırmasının da aort stenozunda olumlu sonuçlar elde edilememesinde rol oynadığı düşünülmektedir [133]. APOB ve IL-10 gen polimorfizmlerinin de aort stenozu gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [134]. Statin dışı lipid düşürücü ilaçların aort stenozu üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır ve klinik araştırmalar devam etmektedir.

### **2.2.6.1.3. Antihipertansif Tedavi**

Önceki zamanlarda aort stenozunda antihipertansif tedavi; periferik vasküler rezisansı azaltacağı, aortik kapakta transvalvuler gradyentte artışa neden olacağı düşünüldüğü için önerilmemekteydi. Ancak hipertansiyonun aort stenozu progresyonunu artırdığı ve aort stenozunda kötü prognoz ile ilişkili olan miyokardiyal hipertrofiyi artırdığı için antihipertansif tedavi önerilmektedir [135,136]. Aort stenozunda antihipertansif ilaç dozu ayarlanırken dikkatli olunması gereklidir. Antihipertansif tedavi, Avrupa ve Amerika Kalp Cemiyetleri'nce aort stenozunda önerilen tek medikal tedavidir.

### **2.2.6.1.4. Renin-Anjiyotensin- Aldosteron İnhibitörleri**

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri; remodelling inhibisyonu yaparak sol ventrikül hipertrofisini azaltırlar ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde semptomatik düzelmeye ve sağkalımda artışa neden olurlar [137,138]. Aortik kapakta tip 2 anjiyotensin II (AT II) reseptörleri bulunur [139]. AT II inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır ve RAAS inhibitörleri monosit kemotaksisini inhibe ederek AT II ilişkili inflamatuvar yanıtı inhibe ederler [140,141]. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, aldosteron reseptör blokörleri (ARB) ve aldosteron antagonistleri ile yapılan çalışmalarda ARB'ler ACE



inhibitörlerine göre aortik kapak kalsifikasyonu ve sol ventrikül yeniden şekillenmesini önlemede daha etkili bulunmuş olmakla birlikte, hipotansiyona neden olabilmeleri nedeni ile güvenlik açısından risklidirler ve aort stenozunda rutin olarak kullanılmaları önerilmemektedir [142-144].

#### **2.2.6.1.5. Nitrat Tedavisi**

Aort stenozu olan hastalarda özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu da düşük ise; nitrat tedavisi ön yükü azaltır, diyastolik fonksiyonlarda ve endokardiyal perfüzyonda düzelmeye neden olur. Prospektif küçük klinik çalışmalarda nitratların kan basıncını kardiyak atım hacmi ve end organ perfüzyonunu bozmadan düşürebildiği ve güvenli olduğunu göstermiştir [145-147]. Güncel kılavuzlar; yeterli veri olmadığı için aort stenozunda nitrat tedavisini önermemektedir ancak dekompanse kalp yetmezliği olan ve hemodinamisi stabil olan hastalarda dikkatle kullanılabilceği bildirilmektedir.

#### **2.2.6.1.6. Diğer Tedaviler**

Düşük kemik mineral dansitometrisi vasküler kalsifikasyon ile ilişkilidir [149]. Osteoporoz tedavisinde kullanılan denosumabın deneysel modellerde vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir [150]. Retrospektif gözlemsel çalışmalarda osteoporoz nedeni ile bisfosfonat kullanımının aort stenozu progresyonunu azalttığı gösterilmiştir [151]. 801 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada bisfosfonat kullanımının aort stenozu progresyonu ve gradyent üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır [152].

Warfarin; vitamin K inhibisyonu yaparak vasküler kalsifikasyon inhibitörü olan osteokalsin ve matris Gla protein sentezini inhibe eder [153]. Warfarin deneysel modellerde aortik stenoz oluşturmak için de kullanılmaktadır [154]. Retrospektif çalışmalarda da warfarin kullanımının mitral ve aortik kapak kalsifikasyonunu artırdığı tespit edilmiştir [155]. Bu nedenlerden ötürü; aort stenozu tanılı hastalarda antikoagulan olarak yeni nesil oral antikoagulanları tercih etmek akılcı olacaktır.

### 2.2.6.2. Aortik Kapak Replasmanı

Semptomatik ciddi aort stenozunda hastanın genel durumu uygun ise ve 1 yıl üzerinde sağkalım beklentisi var ise kapak replasmanı düşünülmelidir. Aortik kapak replasmanı cerrahi aortik kapak replasmanı ile ya da TAVİ işlemi ile yapılmaktadır. Aortik kapak ortalama transvalvuler gradyenti  $>40$  mmHg ise hastaya ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak kapak replasmanı önerilmektedir. Düşük akım düşük gradyenti olan hastalarda; ejeksiyon fraksiyonu düşüğü aort stenozu ve artmış ön yük ilişkili ise kapak replasmanı sonrası düzelir. Ancak; eşlik eden başka bir durum nedeni ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük ise kapak replasmanı sonrası sistolik fonksiyon bozukluğu devam eder. Bu iki durumu ayırt etmek için dobutamin stres testi yapılmalıdır ve gerçek aortik kapak stenozu olan hastalara kapak replasmanı planlanmalıdır [156, 157].

Aortik kapak alanı  $<1,0$  cm<sup>2</sup> olup aortik kapak transvalvuler gradyenti  $<40$  mmHg olan ve sol ventrikül EF  $> \% 40$  olan hastalar düşük akım düşük gradyentli korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu aort stenozu olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda genellikle hipertansiyon eşlik eder, sol ventrikül hipertrofisi belirgindir ve sol ventrikül kaviteleri küçüktür. Bu durumda aortik stenozun ciddi olduğunu düşündüren bulgular, hastanın 70 yaşından büyük olması, aort stenozu ilişkili semptom tarif etmesi, ortalama gradyentin 30-40 mmHg arasında olması, aortik kapak alanının  $<0,8$  cm<sup>2</sup> olması ve BT ile ölçülen aortik kapak kalsifikasyon skorunun erkeklerde  $>3000$  HU, kadınlarda  $>1600$  HU olmasıdır. Bu hasta grubuna özellikle semptomları belirgin ise girişimsel tedavi önerilmelidir [158 -160].

Ciddi aort stenozunda girişimsel tedavi endikasyonu ve seçimi ile ilgili Avrupa Kalp Cemiyeti'nin sınıf 1 önerileri şunlardır;

- Semptomatik ciddi aort stenozu olan yüksek gradyentli (ortalama gradyent  $> 40$  mmHg, jet velosite  $>4$  m/s ) hastalar
- Dobutamin stres testi ile psödo-ciddi aort stenozu dışlanmış, düşük akım düşük gradyentli (ortalama gradyent  $<40$  mmHg) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $< \%40$  olan hastalar

- Aortik kapak replasmanı tedavileri Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi bölümleri olan tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır.
- Cerrahi aortik kapak replasmanı ya da TAVİ seçiminde merkezin lokal tecrübesi, Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinden oluşan “Kalp Takımı” değerlendirmesi, hastanın cerrahi riski ve komorbid durumları göz önünde bulundurulmalıdır.
- Cerrahi aortik kapak replasmanı; cerrahi risk skorları düşük, frailite, porselen aorta ve göğüse radyoterapi öyküsü gibi risk faktörleri yok ise tercih edilmelidir.
- Cerrahi aortik kapak replasmanına uygun olmayan hastalara TAVİ önerilmelidir [160-162].

Hastaya kapak replasmanı planlandığında cerrahi aortik kapak replasmanı ya da TAVİ kararı verilirken hastanın eşlik eden komorbid durumları, aortik kapak yapısı ve kırılabilirliği değerlendirilmelidir. Aortik kapak replasmanı için cerrahi risk farklı skorlar ile hesaplanmaktadır. Bunlarda sıkça kullanılan skorlar STS ve lojistik EURO skorlarıdır. STS skorunda hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalıkları, prezentasyon şekli ve laboratuvar parametreleri yer almaktadır. Lojistik EURO skoru da yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, hastanın mobilitesi, cerrahinin aciliyeti ve cerrahi tipini içermektedir. Skorlara göre cerrahi riski yüksek kabul edilen değerler; STS skoru :  $\geq$  %4, Lojistik EURO I:  $>$  %10, Lojistik EURO II:  $\geq$  %4 olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin üzerinde puan alan hastaların cerrahi riski orta ve yüksek risk kabul edilmektedir [160]. STS ve lojistik EURO skorları internet üzerinden kolaylıkla hesaplanabilmektedir.

Aseptomatik ciddi aort stenozunda kapak replasmanı tartışmalı olmakla birlikte yapılacaksa da cerrahi olarak aortik kapak replasmanı yapılması önerilmektedir. Aseptomatik hastalarda aşağıdaki durumlar mevcut ise kapak replasmanı önerilmektedir [163-166] ;

- Egzersiz ile ortalama transvalvuler gradyent artışı  $>$  20 mmHg
- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişmesi
- Aşırı sol ventrikül hipertrofisi varlığı

- ➔ Aortik stenoz progresyonunun hızlı olması (jet velosite artışı  $\geq 0,3$  m/s)
- ➔ Başka bir nedenle açıklanamayan pulmoner hipertansiyon gelişmesi
- ➔ BNP düzeyinin yaş ve cinsiyete göre referans değerinin 3 katından yüksek olması ve bu durumu açıklayacak başka bir neden olmaması

Aortik kapağa girişim planlanmış hastada cerrahi kapak replasmanı ya da TAVİ kararı verilmesi önerilen durumlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 2.2.** TAVİ & Cerrahi kapak replasmanı kararı vermede değerlendirilen parametreler

	Cerrahi Aortik Kapak Replasmanı	TAVİ
STS/EuroSCORE II < %4 EuroSCORE < 10%	+	
İleri yaş ( $\geq 75$ )		+
Endokardit öyküsü/şüphesi	+	
Kardiyak cerrahi öyküsü		+
Frailite		+
Uygun giriş yeri olmaması (TAVİ için)	+	
Porselen aort, radyoterapi öyküsü		+
Ek kardiyak cerrahi gereksinimi	+	
Biküspid aortik kapak	+	

### 2.3. Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ)

#### 2.3.1. TAVİ Tarihçesi

Alain Cribier, ilk kez 1985 yılında aort darlığı olan 77 yaşındaki bir hastaya balon valvuloplasti uygulamış ancak 1 yıl sonra restenoz geliştiğini tespit etmiştir. 1992 yılında Henning Ruud Andersen, balon ile açılabilen koroner arter stentine benzer bir stent geliştirmiş ve bunu domuz üzerinde başarı ile denemiştir. Ancak kapağı üretecek firma bulamadığı için çalışmalarını tamamlayamamıştır. Takip eden süreçte biyoprotez kapak geliştirilmiş olup Cribier tarafından ilk kez Fransa'da 2002

yılında, 57 yaşında cerrahiye uygun olmayan ciddi aort stenozu olan ve kardiyojenik şokta olan bir hastaya implante edilmiştir [167].

### 2.3.2 TAVİ Giriş Yolları

TAVİ işleminde genellikle transfemoral yol tercih edilmekle birlikte hastaların %25-30'unda alternatif giriş yolu gerekebilmektedir. Obstrüktif periferik arter hastalığı, aortada ileri derecede tortuoze, aortik ve femoral arter seviyesinde greft olması gibi durumlar transfemoral yaklaşım dışı bir yol gereksinimi doğurmaktadır. Uygun TAVİ giriş yeri seçimi sadece işlemin kolay ve komplikasyonsuz geçmesini sağlamakla kalmaz ve TAVİ kapak prognozu ile de ilişkilidir [168].

Transfemoral yol en sık tercih edilen yoldur ve common femoral arter ve iliyak arterler girişi noktasıdır. İşlem öncesi BT ile bu vasküler yapıların aterosklerotik plak yoğunluğu ve lümen çapı değerlendirilmelidir. 18 F kateter girişi gerekeceği için lümen çapının minimum 5,5 mm tercihen 6,5 mm ve üzerinde olması gerekmektedir. Lümen çapı istenen düzeyde olsa dahi konsantrik kalsifikasyon mevcut ise alternatif giriş yolları tercih edilmelidir. Transfemoral yol tercih edildiğinde desendan aorta anevrizma ve tortuoze açısından değerlendirilmelidir. Femoral arter giriş yerine genellikle vasküler kapama sistemi (Proglide) yerleştirilmektedir. Bu vasküler kapama sistemleri saat 2 ve 11 yönünde yerleştirilmelidir [169].

Subklaviyan arter ve proksimal 1/3 aksiller arter; transfemoral yol uygun olmadığında en sık tercih edilen ikinci yoldur ve hastaların % 5-10'unda tercih edilmektedir [170]. Subklaviyan/aksiller arter yolu seçiminde de transfemoral yola benzer şekilde BT ile değerlendirme yapılmalı ve lümen çapının 6,5 mm ve üzerinde olması gerekmektedir. Subklaviyan arterin aortadan çıkış noktası aterosklerotik sürecin sık olduğu bir bölge olmasından ötürü dikkatle değerlendirilmelidir. Subklaviyan arter; femoral artere göre daha az müküler tabaka içerir ve elastik liften daha zengindir. Bu nedenle diseksiyon ve rüptür gibi komplikasyonlar transfemoral yola göre daha siktir. Sol ya da sağ internal mammarian arter grefti olan hastalarda bu yol mümkün olduğunca tercih edilmemelidir [171]. Subklaviyan arter ve transfemoral yolların başarı oranları benzer olarak bildirilmiştir.

Direk aortik yol ile TAVİ işlemi; minör bir cerrahi ile toraks duvarı açılarak direk asendan aort kanulasyonu ile TAVİ yapılmasıdır. Direk aortik yol yapılabilmesi için asendan aortada ciddi kalsifikasyon olmaması ve sütür yapılabilecek 1cm<sup>2</sup> kalsifikasyon olmayan bir giriş yeri olmalıdır. Asendan aort horizontal (Açısı > 70<sup>0</sup>) olmamalıdır. İşlem başarı oranı %90 olup 30 günlük mortalite % 6,1-13 arasında bildirilmiştir [172]. Transapikal yaklaşıma göre inme, apikal anevrizma, miyokardiyal skar ve geç aritmi oluşumu belirgin olarak daha düşüktür [173].

Transapikal yaklaşım, mini torakotomi ile apekse ulaşılarak sol ventrikül apeksinden kateterizasyon ile TAVİ yapılmasıdır. Apikal anevrizma, trombus varlığında ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ileri derecede düşük hastalarda tercih edilmemelidir. İşlem başarı oranı %90 olup 30 günlük mortalite %4-14 arasında bildirilmiştir ancak 1 yıl sonunda transapikal yaklaşımın artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [168, 174].

Transkarotid ve transkaval yollar, diğer yollar kullanılmadığında tercih edilebilecek yollardır. Transkaval yolda femoral venden girildikten sonra vena kava inferior ile desendan aorta arasından geçilerek TAVİ yapılmakta ve daha sonra vena kava inferior ile aort arasına kapama cihazı yerleştirilmektedir. Transkaval yolda işlem başarıları %98 olmakla birlikte hastaların %12'sine retroperitoneal hematoma gelişmiş ve %8'inde greft kaplı aortik stent implantasyonu gerekmiştir [175].

### **2.3.3. TAVİ Biyoprotez Kapakları**

TAVİ biyoprotez kapakları; balon ile açılabilen (Balloon expandable [BE]) ve kendiliğinden açılabilen (Self expandable [SE]) olmak üzere iki tipte üretilmektedir [176]. SE kapak implante edilen hastalarda BE implante edilenlere göre; daha fazla kalıcı kalp pili implantasyonu, orta ciddi aort yetmezliği ve takip sürecinde kapak içi kapak implantasyonu gerektiği tespit edilmiştir ancak inme, vasküler komplikasyonlar ve kanama oranlarının SE kapak implante edilen grupta daha az olduğu saptanmıştır [177]. BE ve SE kapakların karşılaştırıldığı randomize kontrollü CHOICE çalışmasında da benzer şekilde BE kapak implante edilen hastalarda orta - ciddi aort yetmezliği ve tekrar kapak implantasyon ihtiyacı SE kapak implante edilen hastalara göre daha düşük oranda tespit edilmiştir [178].

### **2.3.4. TAVİ Komplikasyonları**

#### **2.3.4.1. Vasküler Komplikasyonlar**

TAVİ sırasında gelişebilen vasküler komplikasyonlar; anulus rüptürü, arteriyel diseksiyon, arteriyovenöz fistül, psödoanevrizma ve kanamalardır. TAVİ sonrası bu vasküler komplikasyonların oranı %16,7 olarak bildirilmiştir [179]. PARTNER çalışmasında majör vasküler komplikasyonlar %15,3 ve minör vasküler komplikasyonlar %11,9 oranında saptanmış olup; vasküler komplikasyonların artmış 30 günlük ve 1 yıllık mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [180]. Daha güncel çalışmalardan birinde ise (STS/ACC TVT serisi) vasküler komplikasyon sıklığı %4,2 olarak gözlenmiştir [181].

Vasküler komplikasyon gelişmesi için bildirilmiş risk faktörleri; kadın cinsiyet, kronik böbrek hastalığı, periferik arter hastalığı, giriş yolu ve devamında konsantrik kalsifikasyon varlığı, sheath çapının femoral arter çapına oranının >1,05 olmasıdır [182].

Transfemoral TAVİ sonrası giriş yeri enfeksiyonu sıklığı % 1,6-12,1 arasında saptanmış olup hastaların %90'ında kasık yeri cerrahi olarak açılmıştır. Giriş yeri enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalite oranı %10 olarak bildirilmiştir [183].

Giriş yeri hematomu, işlem sırasında gelişebileceği gibi işlemden sonra da gelişebilmektedir ve uzamış yatış süresi ve mortalite ile ilişkilidir [184]. Hemoglobinin düşüşüne neden olan hemtomlarda karşı taraf femoral arterden girilerek balon tamponad uygulaması ya da greft kaplı stent implantasyonu uygulanmaktadır [185].

TAVİ sonrası psödoanevrizma prevalansı %2-6 arasındadır ve <3 cm çapındaki psödoanevrizmaların %90'ı 3 hafta içinde spontan tromboze olmaktadır [186]. Büyük (>2 cm) psödoanevrizması olan ve antikoagulan alan hastalarda, spontan tromboz genellikle gerçekleşmez ve psödoanevrizma rüptürü olabilir ya da enfekte olarak septik embolilere yol açabilir [187]. Psödoanevrizma tanısı Doppler ultrasonografi ile konulmaktadır. Doppler ultrasonografinin psödoanevrizma tanısında sensitivitesi % 94, spesifitesi %97'dir [188]. Tedavide kompresyon uygulanmalıdır ve prob eşliğinde yapılan kompresyonla ortalama 33 dk kompresyon sonucu vakaların

%30-70'inde psödoanevrizma tromboze olmaktadır [189]. Kompresyonun başarısız olduğu durumlarda, ultrason eşliğinde trombin enjeksiyonu alternatif bir yöntemdir ve başarı oranı %97 olarak bildirilmiştir [190].

İliyofemoral rüptür TAVİ sonrası %4 oranında bildirilimiş olup genellikle kılıf çekildiği esnada olur. Bu durumda kılıf tekrar yerine geri konulmalıdır ve karşı taraftan girilerek greft kaplı stent implantasyonu denenmelidir. Başarısız olduğunda cerrahi müdahale etmek gerekir. Kapama sistemi ilişkili ya da TAVİ sırasında travmatik etkiye bağlı olarak iliyofemoral arter stenozu gelişirse balon anjiyoplasti uygulanmalıdır [191].

Aortik rüptür TAVİ sırasında %1'den daha az sıklıkta gelişmektedir ve hemodinamide ani bozulma ile prezente olur. Ekokardiyografik değerlendirme yapılmalı, perikardiyal sıvı gelişirse perikardiyosentez yapılmalı ve kanama kendini sınırlamaz ise cerrahi müdahale yapılmalıdır [192].

#### **2.3.4.2. İleti Bozuklukları ve Kalıcı Kalp Pili İmplantasyonu**

Hem cerrahi aort kapak replasmanı hem de TAVİ sonrası hastalarda ileti bozuklukları ve kalıcı kalp pili takılma ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir. Cerrahi aort kapak replasmanı sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu gereksinimi %5 olarak rapor edilmiştir. TAVİ sonrasında ise hastaların %10-50'sinde ileti bozukluğu geliştiği ve hastaların yaklaşık üçte birinin kalıcı kalp pili takılmasına ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir [193]. SE Medtronic CoreValve kapağı ile yapılan bir çalışmada kalıcı kalp pili gereksinimi prediktörleri; septum kalınlığının >17 mm olması, bazalde sol dal bloğu (LBBB) olması ve non-koroner yaprakçık kalınlığının >8 mm olması olarak tespit edilmiştir [194]. Bir başka çalışmada; küçük LVOT çapı, sol aks deviasyonu, ciddi mitral anuler kalsifikasyon varlığı ve TAVİ sonrası küçük protez kapak alanı TAVİ sonrası kalıcı kalp pili ihtiyacını öngördüren parametreler olarak saptanmıştır [195]. Bazal sağ dal bloğu (RBBB) varlığı pek çok çalışmada TAVİ sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu ile ilişkili tespit edilmiştir [196].



Balon ile açılabilen (BE) kapaklarda kalıcı kalp pil implantasyonu oranı %13,3 iken kendiliğinden açılabilen (SE) kapaklarda % 24-33 arasında bildirilmiştir [197,198].

SE kapaklarda, kapağın aortik anulüsten sol ventrikül kavitesi içine uzanımı kapak implantasyon derinliği olarak tanımlanmıştır ve bu derinlik >6 mm olduğunda sol dal bloğu gelişme riski ve kalıcı kalp pili implantasyon ihtiyacı artmaktadır. Bu nedenle SE kapaklarda implantasyon derinliğinin <6 mm olması önerilmektedir [199].

TAVİ sonrası yeni gelişen LBBB ve kalıcı kalp pili ihtiyacının uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar olup tüm nedenlere bağlı mortalite ve sağkalım süresinin benzer ve farklı bulunduğu sonuçlar mevcuttur [200,201].

### **2.3.4.3. İnme**

Cerrahi riski yüksek olan ciddi aort stenozlu hastaların standart medikal tedavi ve balon ile açılabilen TAVİ kapak implantasyonu kollarına ayrılarak sağkalım değerlendirmesinin yapıldığı PARTNER 1B çalışmasında; medikal olarak tedavi edilen aort stenozu hastalarında 30 günlük geçici iskemik atak (GİA) / inme sıklığı %1,7 iken TAVİ yapılan hastalarda bu oran % 6,7 olarak tespit edilmiştir. 1 yıllık GİA/inme oranları ise medikal tedavi kolunda %4,5 iken TAVİ kolunda % 10,6 olarak tespit edilmiştir [202]. PARTNER 1A çalışmasında ise cerrahi aortik kapak replasmanı yapılan hastalarda 30 gün sonunda %2,4 , 1 yıl sonunda ise %4,3 sıklıkta nörolojik olay gerçekleşmişken; TAVİ yapılan hastalarda 30 gün sonunda nörolojik olay sıklığı % 5,5; 1 yıl sonunda ise %8,3 olarak saptanmıştır [203]. Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada TAVİ sonrası 1 yıllık inme oranı %8,4 olarak bildirilmiş ve inme epizodlarının çoğunun ilk 1 ay içinde gerçekleştiği gözlenmiştir [204]. Pek çok TAVİ serisinde yüksek riskli aort stenozu vakalarında TAVİ sonrası inme sıklığı %1,7-4,8 arasında bildirilmiştir [205]. TAVİ sonrası inme; geliştiği zamana göre erken ve geç inme olarak sınıflandırılmaktadır. TAVİ sonrası ilk 10 günde gelişen inme erken; 11-365 günler arasında gelişen inme geç inme olarak tanımlanmıştır. TAVİ sonrası erken inme sıklığı %4,1 olarak saptanmış iken geç inme sıklığı %4,3 olarak bildirilmiştir [204].

Erken inme ilişkili risk faktörleri; kadın cinsiyet, kronik böbrek hastalığı, inme öyküsü, periferik arter hastalığı, düşük beden kitle indeksi, angina ve düşme öyküsü, aortik anulüs çapı, TAVİ sırasında pre ve post dilatasyon yapılması ve işlem sırasında geçici kalp pili ile hızlı pacing yapılmasıdır. Geç inme ile ilişkili risk faktörleri ise; düşme öyküsü, küçük beden kitle indeksi, aortik kapak kalsifikasyon derecesi, inme öyküsü, kronik atriyal fibrilasyon ve periferik vasküler hastalık varlığıdır [206].

#### **2.3.4.4. Koroner Arter Obstrüksiyonu**

Akut koroner arter obstrüksiyonu; TAVİ sırasında koroner arter ostiyumunun kısmi ya da total olarak tıkanmasıdır ve işlem esnasında hemodinamide akut bozulma, kardiyojenik şok ve ventriküler aritmiler ile prezente olur [207]. Nativ aortik kapağa yapılan TAVİ işleminde akut koroner arter obstrüksiyonu prevalansı %1 iken daha önce biyoprotez kapağı olan hastalarda yapılan kapak içi kapak (Valve in Valve) işlemlerinde 3-4 kat daha sık gelişir [208]. Akut koroner arter obstrüksiyonu genellikle kapak implante edilince; nativ kapak dokusunun yer değiştirilerek koroner arter ostiyumunu tıkanması ile oluşur. Ancak sığ sinüs Valsalva'sı olan vakalarda implante edilen kapağın kendisinin de mekanik olarak koroner arter ostiyumunu tıkayabileceği gibi, aort diseksiyonu ve koroner emboli gelişebileceği de unutulmamalıdır [209]. Akut koroner arter obstrüksiyonu gelişen nativ kapağa TAVİ uygulanan hastalarda 30 günlük mortalite %8-41 arasında değişmekte olup kapak içi kapak uygulamasında akut koroner obstrüksiyonu gelişen vakalarda 30 günlük mortalite %53'tür [210]. Akut koroner arter obstrüksiyonu sonrası prognozu belirleyen önemli bir faktör hızlı müdahale, tedavi şekli ve başarısıdır. Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda 30 günlük mortalite %22, koroner arter by-pass greft cerrahisi uygulanan hastalarda %50 olarak tespit edilmiştir. Başarısız perkütan koroner arter girişimi olan hastalarda 30 günlük mortalite %100 olarak rapor edilmiştir [208].

TAVİ işlemi yapıp hasta kateter laboratuvarından çıktıktan sonra gelişen koroner arter obstrüksiyonu gecikmiş koroner arter obstrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. TAVİ sonrası ilk 7 günde gelişen koroner arter obstrüksiyonu, erken gecikmiş koroner arter obstrüksiyonu; 7 günden sonra gelişen vakalar ise geç gecikmiş koroner arter obstrüksiyonu olarak tanımlanmıştır. Erken gecikmiş koroner

arter obstrüksiyonu, akut koroner arter obstrüksiyonu ile benzer nedenlerle gelişirken; geç gecikmiş koroner arter obstrüksiyonu endotelizasyon ve fibrozis sonucu gelişir [211].

Akut koroner arter obstrüksiyonu için tespit edilmiş risk faktörleri; kadın cinsiyet, koroner arter ostiyumu ile aortik anulus arası uzaklığın  $< 10$  mm olması ve sinüs Valsalva çapının  $< 28$  mm olması, aortik kapak kalınlığının ve kalsifikasyon volümünün fazla olmasıdır. Balon ile açılan TAVİ kapaklarında, kendiliğinden açılabilen TAVİ kapaklarına göre daha sık koroner arter obstrüksiyonu geliştiği gözlemlenmiştir. Koroner arter by-pass greft cerrahisi öyküsü olan hastalarda greftler kan koroner dolaşımı idame ettirdiği için koroner arter obstrüksiyonu gelişse dahi klinik olarak bulgu vermeyebilir. Bu nedenle by-pass öyküsü olan hastalarda sıklığı olduğundan daha az olarak tespit edilmektedir [210].

Kapak içi kapak implantasyonu yapılan hastalarda akut koroner arter obstrüksiyonu gelişiminde risk faktörleri; hastadaki eski biyoprotez kapağın stentsiz biyoprotez kapak olması, kapak yaprakçıklarının dıştan monte edilmiş olması, koroner arter ostiyumuna ya da sinotübüler bileşkeye uzaklığının  $< 4$  mm olmasıdır [212].

Akut koroner arter obstrüksiyonu riski yüksek olan hastalarda cerrahi aortik kapak replasmanı tercih edilmelidir. Ancak cerrahi riski yüksek olan ya da cerrahi kabul etmeyen hastalarda TAVİ kapak ölçümleri dikkatli yapılmalı ve büyük biyoprotez kapak boyutlarından kaçınmak gerekmektedir. İşlem sırasında akut koroner arter obstrüksiyonunu önlemek için “baca stentleme (Chimney stenting)” ya da BASILICA (Bioprosthetic or Native Aortic Scallop Intentional Laceration to Prevent Iatrogenic Coronary Artery Obstruction) tekniği kullanılabilir. BASILICA tekniğinde elektrokoter yardımı ile nativ aortik kapak yaprakçıklarında ya da implante edilen biyoprotez kapakta koroner arter ostiyumlarına denk gelen bölgelerde boşluk hattı oluşturulur [213]. BASILICA tekniğinin uygulandığı 30 hasta ile yapılan prospektif çalışmada; hastaların %93’ünde işlem başarılı olmuş ve hiçbir hastada akut koroner obstrüksiyon gelişmemiştir. Hastaların %43’ünde işlem sırasında serebral koruma cihazı kullanılmasına rağmen 3 hastada inme gelişmiştir. 30 günlük takipte hiçbir hastada koroner arter obstrüksiyonu ve koroner arter girişim gerekliliği olmamıştır [214].

Koroner arter obstrüksiyonu yüksek riskli hastalarda TAVİ sırasında uygulanabilecek bir diğer koruma yöntemi ise baca stentleme tekniğidir. Bu yöntemde TAVİ işlemi sırasında riskli olan koroner artere 0,014” tel ve bu tel üzerinden ilerletilmiş bir balon park edilir. Bu hasta grubunda biyoprotez kapak implantasyonu öncesinde balon valvuloplasti yapılması; eğer geliyecekse kapak implante edilmeden akut koroner arter obstrüksiyonuna daha kolay müdahale şansı tanır. Daha sonra aortik biyoprotez kapak yerleştirilir ve koroner obstrüksiyon gelişirse balon geri çekilerek koroner arter ostiyumunda maksimum atmosfer basınçla şişirilir ve stent implante edilir. Aortik biyoprotez kapak disfonksiyonu gelişirse kissing balon ile biyoprotez aortik kapağa ve koroner arter ostial stente eş zamanlı balon anjiyoplasti uygulanır [215]. Baca stentleme ile ilgili elimizde uzun dönem takip verisi olmamakla birlikte; stentin aort içine taşması nedeni ile koroner arter duvarına tam opozisyon sağlanamaması, daha sonra koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişim ihtiyacı olduğunda kateter ile koroner arter ostiyumuna erişimin kısıtlı olması ve antiplatelet tedavi süresinin net olmaması baca stentleme tekniğinin dezavantajlarıdır [216]. Akut koroner arter obstrüksiyonu riski yüksek 236 hastanın dahil edildiği COPROTA VR serisinde 3 yıllık takip sonrasında baca stentleme uygulanan hastaların % 9,8’inde miyokard infarktüsü, %5,4’ünde inme ve %7,8’inde kardiyovasküler nedenli mortalite gelişmiştir [217].

#### **2.3.4.5. Suicide Ventrikül**

Aort stenozunda kapak replasmanı ile sol ventrikül ön yükü bir anda azalınca LVOT’ta dinamik obstrüksiyon gelişir ve hastada hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps gelişebilir. Bu durum “suicide ventrikül” olarak tanımlanır [218]. Suicide ventrikül gelişimi için risk faktörleri; küçük sol ventrikül diyastol sonu çapı, yüksek ejeksiyon fraksiyonu değerleri, yüksek transvalvuler ortalama gradyent ve interventriküler septumun posteriyor duvara göre rölatif olarak daha kalın olmasıdır. TAVİ sonrası gelişen LVOT obstrüksiyonu vakalarında 3 ay içerisinde hastaların %94’ünde gradyentin düzeldiği görülmüştür. [219]. Hipovolemi ve katekolamin tedavisi altında suicide ventrikül tablosu belirginleşebilir. Tedavide kontraksiyonu azaltmak için beta blokörler ve sıvı tedavisi verilmelidir [220]. Medikal tedavi altında semptomatik olan vakalarda septal ablasyon düşünülmelidir [221].

#### **2.3.4.6. Diğer Komplikasyonlar**

TAVİ sonrası akut böbrek hasarı (ABH); bazal kreatinin değerinin 1,5 katına çıkması ya da glomerüler filtrasyon hızında %25 azalma olması olarak tanımlanmıştır. TAVİ sonrasında akut böbrek hasarı %8,3-58 arasında bildirilmiştir. ABH sıklığının değişken olması, farklı çalışmalarda farklı ABH tanımlarının kullanılmış olmasındandır. Periferik arter hastalığı varlığı; TAVİ sonrası ABH gelişiminin güçlü bir öngördürücüsüdür. Ek olarak TAVİ hastalarının genellikle ileri yaş ve çoklu komorbiditesi olması TAVİ sonrası ABH gelişmesine zemin hazırlamaktadır. TAVİ perioperatif sürecinde eritrosit transfüzyonu, bazal renal fonksiyon bozukluğu varlığı ve aşırı kontrast madde miktarı TAVİ sonrası ABH gelişiminin prediktörleridir [222].

Perikardiyal efüzyon; TAVİ sonrası %13 oranında görülmekte olup, tamponad vakaların %2,4'ünde gelişmektedir. Non-transfemoral TAVİ işlemlerinde transfemoral TAVİ işlemine göre daha sık görülmektedir. Masif efüzyon nadir olmakla birlikte hafif- orta miktarda sıvı daha sıktır ve 1 ay sonra yapılan kontrolde hafif-orta sıvısı olan hastaların sıvılarında artış tespit edilmemiştir [223].

#### **2.3.5. TAVİ Sonrası Antikoagulasyon**

TAVİ işlemi sırasında ve sonrasında takip sürecinde işlem ile ve biyoprotez kapak ile ilişkili trombotik komplikasyonlar görülebilmektedir. TAVİ yapılan hastaların atriyal fibrilasyon, hareket kısıtlılığı, çoklu ilaç kullanımı vb. gibi hem tromboza hem de kanamaya yatkınlıkları fazladır. Bu nedenle TAVİ sonrası antiplatelet ve antikoagulan tedavi düzenlenirken dikkatli olunmalıdır. Avrupa ve Amerika Kalp Cemiyetleri'nin farklı önerileri olmakla birlikte başka bir nedenle antikoagulan tedavi alması gerekmeyen hastalara 3-6 ay ikili antiplatelet tedavi verilmesi ve sonrasında tekli antiplatelet tedavi ile ömür boyu tedavi önerilmektedir. Kanama riski düşük olan hastalarda INR 2,5 düzeyinde tutulacak şekilde 3 ay antikoagulan tedavi eklenebileceği önerilmektedir. Başka bir endikasyonla antikoagulan tedavi alması gereken hastalarda ise kanama riski yüksek ise sadece antikoagulan tedavi ile devam edilmesi; kanama riski düşük ise ek olarak tek

antiplatelet tedavinin eklenebileceği ve üçlü tedavinin elzem bir endikasyon yoksa kullanılmaması önerilmektedir [224].

## **2.4. Mitral Anuler Kalsifikasyon**

### **2.4.1. Epidemiyoloji**

Otopsi çalışmalarında 50 yaş üzerinde mitral anuler kalsifikasyon (MAK) sıklığı %10 civarında bildirilmiş olup yaşla birlikte prevalansı artmaktadır. 80-89 yaş arasında sıklığı %37 iken, 90-99 yaş arasında %45 düzeyine ulaşmaktadır [225,226]. Toplum bazlı bir ekokardiyografi çalışmasında 65 yaş üzeri bireylerde MAK sıklığı %45 olarak tespit edilmiştir. MAK ile aort stenozu birlikteliği sıktır ve 65 yaş üzeri popülasyonun %27'sinde ikisi birlikte bulunur [227].

### **2.4.2. Patofizyoloji**

Mitral kapak anterior ve posterior yerleşimli olmak üzere iki yaprakçıktan oluşmaktadır. Doğumda translüsen olan mitral kapak 20 yaş civarında lipid birikimi ve fibroze bağlı olarak opaklaşır. Mitral anuler kalsifikasyon ise genellikle 70 yaşından sonra belirginleşir. Mitral anuler kalsifikasyon risk faktörleri ateroskleroz risk faktörleri ile benzerdir. Hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı, dislipidemi ve sigara içiciliği mitral anuler kalsifikasyon için risk faktörleridir [228].

Mitral kapak üzerinde artmış mekanik stres oluşturan durumlar olan hipertansiyon, hipertrofik kardiyomyopati, mitral kapak prolapsusu ve aort stenozu MAK gelişimini hızlandırır. Ciddi MAK varlığında mitral kapak transvalvuler gradyenti yılda  $0.8 \pm 2.4$  mmHg artmaktadır [229]. MAK olan 100 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %6'sında mitral stenoz, % 58'inde is mitral stenoz ya da mitral yetmezlik tespit edilmiştir [230].

Mitral anuler kalsifikasyon fokal küçük kalsifik depozitler şeklinde olabileceği gibi büyük kalsifik nodül ve anülüsü çevreleyecek şekilde ciddi boyutta da olabilir. Cerrahi olarak eksize edilmiş mitral kapakların değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların %88'inde posterior anulüsün en az üçte biri tutulmuş olup tamamının

etkilendiği hasta oranı %10,5 olarak bildirilmiştir. Çevresel şekilde bütün anulüsün etkilendiği hasta oranı ise %1,5 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %77 'sinde kalsifikasyon anulüs ile sınırlı iken; %6'sında mitral kapağa, %12 sinde miyokarda ve %4,5'inde ise papiller kasa uzanım gösterir [231].

### 2.4.3. MAK Klinik Önemi

Mitral anuler kalsifikasyonun kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 1197 hastanın ekokardiyografi ile 16 yıl takip edildiği Framingham çalışmasında; hastaların %14'ünde mitral anuler kalsifikasyon saptanmıştır ve mitral anuler kalsifikasyon miktarındaki her 1 mm artışın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalitede %10 artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [12]. Mitral anuler kalsifikasyon ileti yollarına direk etki ile uzanım göstererek atriyoventriküler blok, intraventriküler ileti defektleri ve dal bloklarına neden olabilmektedir [232].

Mitral anuler kalsifikasyon genellikle asemptomatiktir ve insidental olarak görüntüleme yöntemleri ile tespit edilir [233]. Ciddi MAK mitral stenoz ve yetmezliğe neden olabilir. MAK olan > 62 yaş 100 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ortalama mitral kapak gradyenti 5 mmHg saptanmış olup mitral kapak alanı <1,8 cm<sup>2</sup> olan hasta oranı % 6 olarak tespit edilmiştir [230]. 24380 hastanın incelendiği bir ekokardiyografi çalışmasında MAK olan hastaların %11,7'sinde orta ciddi mitral yetmezlik saptanmıştır [234]. Mitral anuler kalsifikasyon varlığının atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi ile güçlü bir ilişkisi vardır. Ancak sol atriyum çapı da analize eklendiğinde bu ilişki zayıflamaktadır. MAK sol atriyum dilatasyonuna neden olarak AF gelişimini tetiklemektedir [12].

Mitral anuler kalsifikasyonun, infektif endokardit için odak oluşturduğu düşünölmektedir. MAK bölgesinde vejetasyon olan hastalarda diğer endokardit vakalarına göre diyabet ve kanser gibi komorbid durumların daha fazla olduğu ve MAK bölgesi tutulumunun kötü prognoz ve yüksek hastane içi mortalite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [235]. 56 nativ mitral kapak endokarditi vakasının değerlendirildiği tek merkezli retrospektif bir çalışmada; 28 hastada Staphylococcus aureus, 17 hastada streptokok türleri üremiştir. Streptokok ilişkili vakalarda vejetasyon

genellikle mitral yaprakçık yerleşimli iken stafilokok ilişkili vakalarda vejetasyon sıklıkla MAK bölgelerinde yerleşimli saptanmıştır. Bu bulgular; mitral anuler kalsifikasyonun endokardit için nidus oluşturabileceğini göstermektedir. Ek olarak MAK varlığında ekokardiyografik olarak abse görünümü zorlaşabilir. Bu nedenle ekokardiyografi dışında görüntüleme yöntemlerine de başvurmak gereklidir [236].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Populasyonu

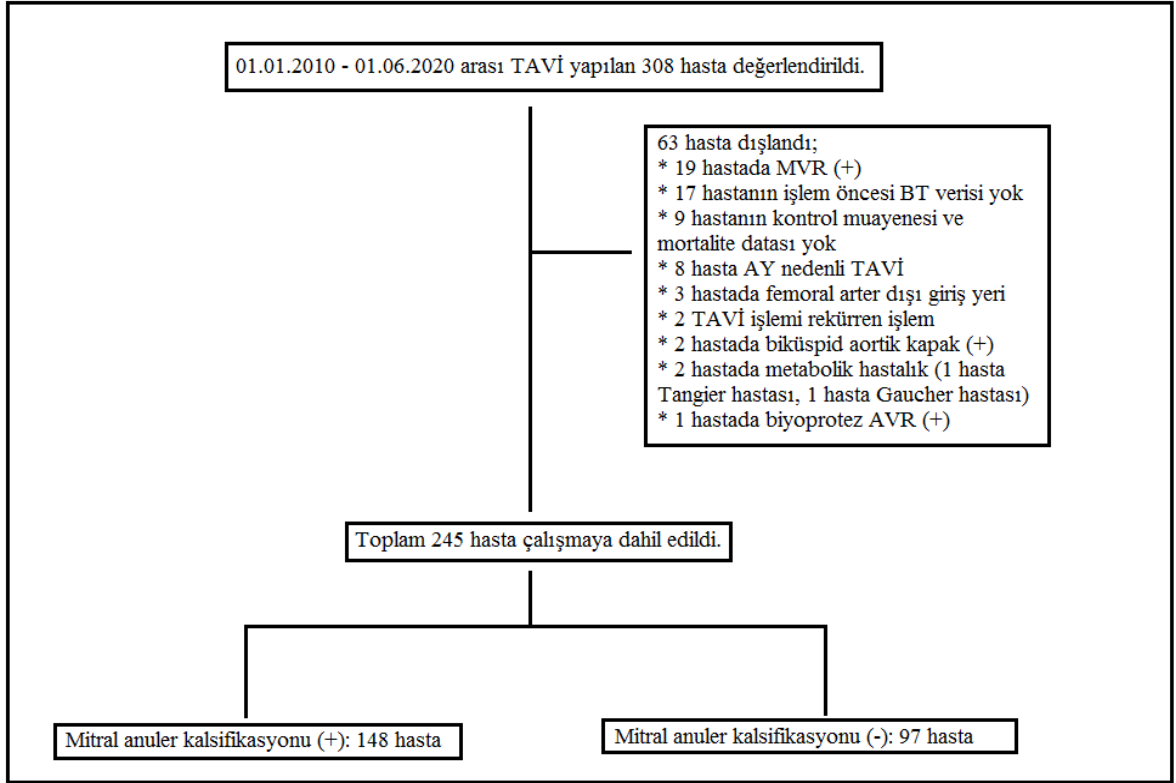
Çalışmaya 01.01.2010 - 01.06.2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ciddi aort darlığı olan ve cerrahi riski yüksek olduğu için transkateter aortik kapak implantasyonu (TAVİ) yapılan hastalar dahil edildi. Bu tarihler arasında yapılmış olan bütün TAVİ hastaları retrospektif olarak incelendi ve dışlama kriterlerine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo-1'de sunulmuştur.

**Tablo 3.1.** Çalışmaya hasta dahil etme ve dışlama kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ciddi aort stenozu nedeni ile TAVİ yapılmış olması</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• TAVİ sonrası hastanın kontrole gelmemiş olması</li><li>• Hastanın TAVİ öncesi TAVİ protokollü BT görüntüsü olmaması</li><li>• Aort yetmezliği nedeni ile TAVİ yapılmış olması</li><li>• Hastanın mortalite verisine ulaşamamış olması</li><li>• Mitral anuler kalsifikasyonu değerlendirmesine engel teşkil edebilecek kapak replasmanı öyküsü olması (MVR, AVR vb.)</li><li>• Biküspid aortik kapak ve metabolik hastalık nedenli aort stenozu varlığı</li><li>• Daha önce TAVİ öyküsü olup tekrar TAVİ yapılan hastalar</li></ul>

Belirtilen tarihler arasında toplam 308 TAVİ işlemi yapılmış olup dışlama kriterlerine göre 63 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta seçimi ve akış şeması Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve ekokardiyografik ölçümleri, TAVİ işlemine ait verileri hastane elektronik veritabanı ve hasta dosyalarından temin edildi. Hastaların takip sürecindeki verilerine hastanemizde kontrolüne devam eden hastalar için hastane elektronik veritabanından, dış merkezde takibe devam eden hastalar için E-nabız programından ulaşıldı. Mortalite verilerine “Ölüm Bildirim Sistemi”nden ulaşıldı. Mortalite ve takip verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan dışlandı.



Şekil 3.1. Çalışma popülasyonu hasta akış şeması

### 3.2. Çalışma Sonuçları

Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak mitral anuler kalsifikasyon varlığının TAVİ sonrası komplikasyonlar (Giriş yeri komplikasyonları, perikardiyal efüzyon, kalp pili gereksinimi, inme vb), TAVİ kapak fonksiyonları ve mortalite üzerine etkilerinin değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

İkincil sonlanım noktaları ise aşağıdaki gibi belirtilmiştir;

- Mitral anuler kalsifikasyonu ciddiyeti, volümü, Agatston skoru ve Hounsfield ünitesi (HU) ile aortik kapak alanı arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi
- Hastane içi mortalite oranının ve prediktörlerinin değerlendirilmesi
- TAVİ sonrası kalıcı kalp pili gereksinimini belirleyen faktörlerin değerlendirilmesi
- Mitral anuler kalsifikasyonun koroner arter hatalığı ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

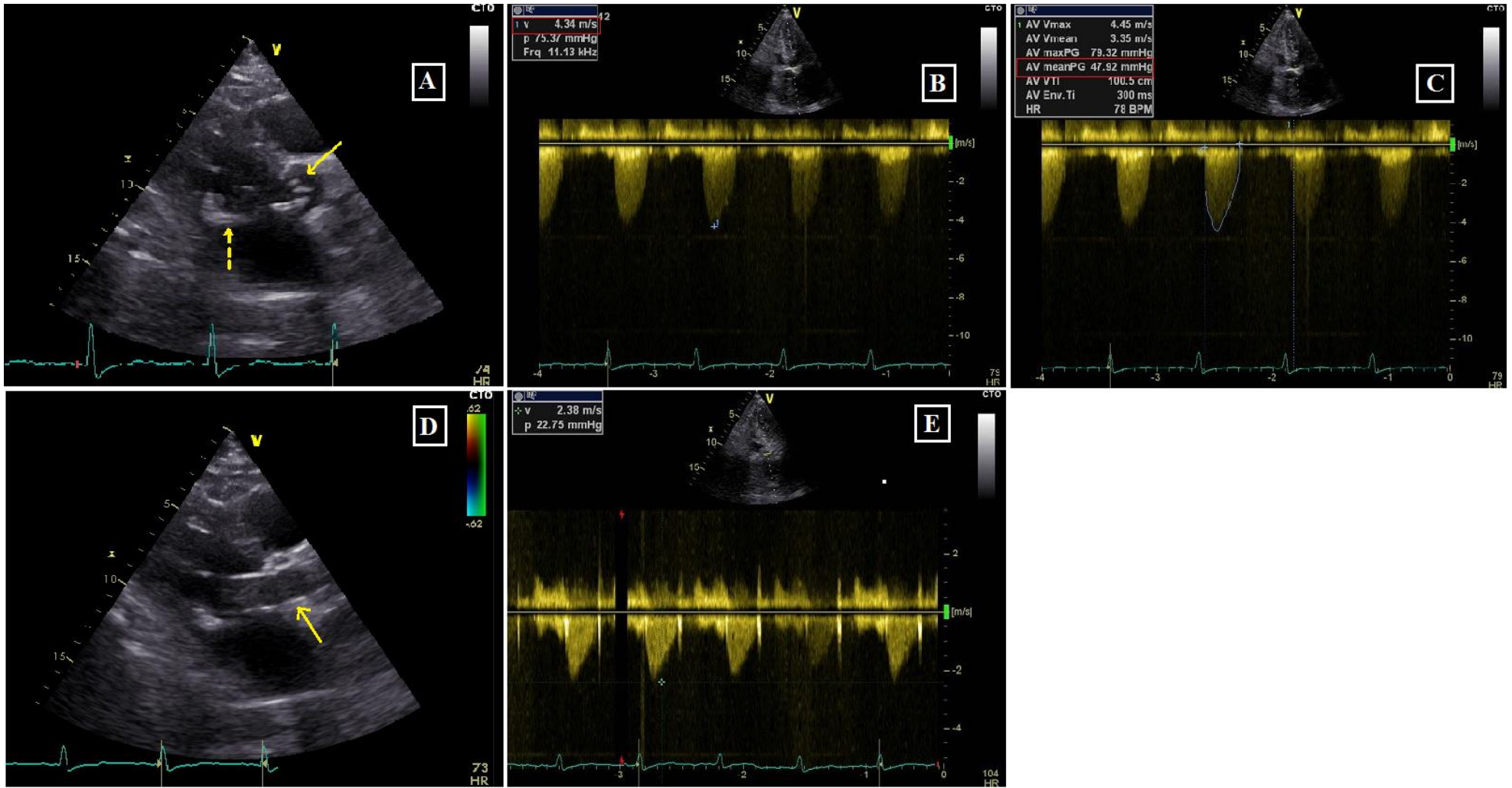
### **3.3. İşlem Öncesi Değerlendirme ve Hazırlık**

İşlem öncesi bütün hastaların bazal elektrokardiyografisi (EKG) çekilmiştir ve bazal ritim ve dal bloğu varlığı değerlendirilmiştir. Bütün hastalardan rutin olarak tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, Beyin natriüretik peptid (BNP) ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi gönderilmiştir. Hastalara vasküler giriş yerini belirlemek, koroner anatomiye belirlemek, aortik kapak ve asendan aort yapısının değerlendirmesi ve TAVİ kapağı ile ilgili ölçümleri yapabilmek için TAVİ protokollü BT çekilmiştir. Hastalar işlem öncesi Anestezi bölümüne konsulte edilmiştir. İşlem öncesi hastaların kan grupları çalışılmış ve hastalara olası komplikasyon durumunda kullanmak üzere 2 ünite eritrosit süspansiyonu hazırlanmıştır. Bütün hastalardan işlem ile ilgili aydınlatılmış onam alınmıştır. TAVİ protokollü BT sonucuna göre koroner arter lezyonu şüphesi mevcut ise genellikle TAVİ işleminden önceki gün koroner anjiyografi yapılmıştır. TAVİ işlem sabahı hastalara sonda takılmıştır ve işlemden yarım saat önce sefazolin 2 gr intravenöz olarak verilmiştir. İşlemden önce kontrendikasyon yoksa hastalara aspirin 300 mg ve klopidogrel 300 mg yükleme yapılmıştır. Diyabetik hastalarda kan şekere bakılarak nötralize mayi başlanmıştır.

### **3.4. İşlem Öncesi Ekokardiyografik Değerlendirme**

Bütün hastalara işlem öncesi ve işlemden sonra taburculuk öncesi transtorasik ekokardiyografi yapılmıştır. Merkezimizde takibine devam eden hastalara da kontrol muayenelerinde ekokardiyografi yapılmıştır ve ekokardiyografi parametrelerine

hastane elektronik veritabanından ulaşılmıştır. Ekokardiyografik değerlendirme; Vivid S5 ekokardiyografi cihazı ile 2.5 Mhz tansdüser kullanılarak hasta sol lateral dekübit pozisyonunda yatarken yapılmıştır. Hastalardan parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk ve apikal beş boşluk görüntüler alınmıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson metodu ile ölçülmüştür. Aort darlığı değerlendirmesi için aortik kapaktaki jet velositesi, aortik kapakta pik ve ortalama gradyent değerleri ve devamlılık denklemi üzerinden aortik kapak alanı hesaplaması yapılmıştır. Ölçümler Amerika Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine göre değerlendirilmiş olup aortik kapak jet velositesi > 4 m/sn ya da ortalama gradyentinin 40 mmHg ve üzerinde olması ciddi aort darlığı olarak tanımlanmıştır. Aortik kapak alanı, devamlılık denklemi [Aortik kapak alanı= (LVOT çapı x LVOT VTI) /Aortik kapak VTI] ile ölçülmüştür [94]. Bir hastanın TAVİ öncesi ve sonrası ekokardiyografik ölçümleri Şekil 3.2.'de gösterilmiştir



**Şekil 3.2. Aort stenozu ve TAVİ sonrası ekokardiyografi görüntüleri** A: Kalsifik aortik kapak (Ok) ve mitral anuler kalsifikasyon (Kesikli ok) izlenmektedir. B: İşlem öncesi aortik kapak jet velositesi, C: İşlem öncesi transvalvuler gradyent, D: TAVİ kapağın görüntüsü, E: TAVİ sonrası aortik kapak jet velositesi

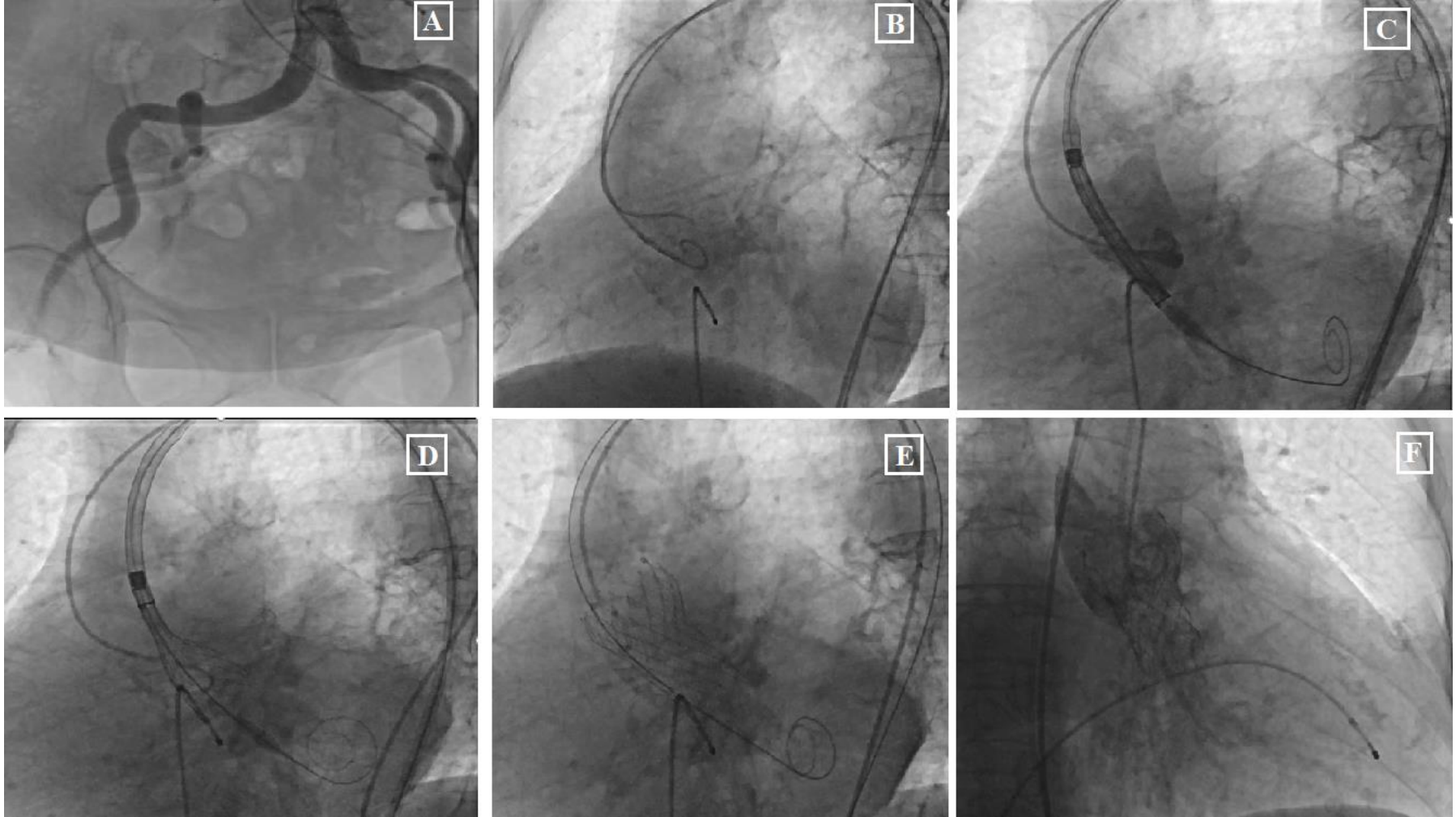
### 3.5. TAVİ İşlemi

Semptomatik ciddi aort darlığı olan ve asemptomatik olup sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %50 olan, egzersiz testinde semptomatik olan, sistolik pulmoner arter basıncı >60 mmHg olan, BNP düzeyi yüksek olan ya da aortik kapak velositesi >5,5 m/sn olan hastalara aortik kapak açısından girişimsel tedavi planlanmıştır. Hastaların cerrahi riski STS, Logistic EuroSCORE I ile değerlendirilmiştir. STS skoru > %4, Logistic EURO skoru > %10 olan, kırılğan olan, komorbidite yükü fazla olan, yaşı 75 ve üzeri olan, porselen aort ve göğüs deformitesi olan hastalar Kardiyoloji- Kalp Damar Cerrahisi Konsey'inde değerlendirilerek uygun görülen hastalara TAVİ önerilmiştir.

Anestezi bölümü değerlendirmesine göre hastalar genel anestezi ya da derin sedasyon altında işleme alınmıştır. Hastanın işlem öncesi çekilen TAVİ protokollü BT değerlendirmesine göre TAVİ kapak sistemini ilerletmek için uygun olan femoral arter tarafı seçilmiştir. TAVİ kapak sistemi için kullanılmayacak olan taraf femoral arter ve vene 6F sheath (kılıf) yerleştirilmiştir. Femoral vendeki sheath içinde geçici transvenöz kalp pili elektrodu sağ ventrikül apeksine yerleştirilerek uyluk derisine sabitlenmiştir. Femoral arter sheath içinden pigtail kateter ile iliyağ arter ve dallarını görüntülemek için periferik anjiyografi yapıldıktan sonra pigtail kateter non-koroner aortik sinüse yerleştirilmiştir. TAVİ öncesi koroner anjiyografi yapılmadıysa ve koroner arter hastalığı şüphesi varsa TAVİ işleminden önce koroner anjiyografi yapılmıştır. TAVİ kapak sistemi için kullanılacak taraftaki femoral artere ulaşmak için ilk dönemlerde yapılan vakalarda Kalp Damar Cerrahisi bölümü tarafından femoral arter girişim yeri cerrahi olarak açılmıştır ve işlem sonunda hemovak sistemi kurularak cerrahi olarak kapatılmıştır. Diğer vakalarda ise femoral arter giriş bölgelerine Proglide vasküler kapama sistemi yerleştirilerek açık cerrahi gereksinimi olmadan işlem sonrasında dikiş ile giriş yeri kapatılmıştır. TAVİ kapağın ilerletileceği taraf femoral artere 8F Sheath konulduktan sonra sol Amplatz kateter yardımı ile düz uçlu tel vasıtasıyla kalsifik aortik kapak geçilmiştir. Sonrasında tel üzerinden Amplatz kateter, pigtail kateter ile değiştirilerek pigtail kateter sol ventrikül kavitesi içerisine bırakılmıştır. Bu süreçte sol ventrikül içindeki ve non-koroner aortik sinüsteki pigtail kateterler vasıtasıyla aortik kapaktaki gradyent kaydedilmiştir. J uçlu ultra sert

(Superstiff) tel pigtail kateter içerisinden sol ventriküle bırakılmıştır. Ardından femoral arterdeki 8F sheath TAVİ kapak sistemini taşıyabilmesi için 16F sheath ile değiştirilmiştir.

Balon predilatasyon seçili hastalarda uygulanmıştır. Ciddi ya da asimetric kapak kalsifikasyonu olan, asendan aortu horizontal olan, aortik kapak alanı  $<0,5 \text{ cm}^2$  olan, biküspid aortik kapağı olan, işlem öncesi ölçümlerde kapak boyutu net olarak belirlenememiş olan ve koroner arter ostiumları aortik anuluse yakın olması nedeni ile koroner arter obstrüksiyonu riski olan hastalarda balon predilatasyon uygulanmıştır. Balon dilatasyon sonrası self-expandable (kendiliğinden açılabilen) biyoprotez aortik kapak aortik anuluse yerleştirilmiştir. Kapak yerleştirme esnasında dislokasyonu önlemek için geçici kalp pili elektrodu ile 180 /dk hızında pacing yapılarak kan basıncı düşüşü sağlanmıştır. Biyoprotez kapak yerleştirildikten sonra aortografi yapılarak hem koroner arter obstrüksiyonu ekarte edilmiştir hem de aort yetersizliği değerlendirilmiştir. Orta ve ciddi aort yetersizliği olan vakalarda balon postdilatasyon yapılmıştır. Kontrol aortografi ve femoral arter giriş yerlerini kontrol amaçlı periferik anjiyografi sonrasında işlem tamamlanmıştır. İşlem sonrası ekokardiyografi yapılarak perikardiyal sıvı kontrolü yapılmıştır.



**Şekil 3.3.** TAVİ İşlemi Basamakları: A: İşleme başlarken femoral giriş yeri kontrolü için periferik anjiyografi yapılmaktadır. B: Non-koroner yaprakçığa pigtail kateter park edilmiştir ve düz uçlu tel ile kalsifik aortik kapak geçilmektedir. C: TAVİ kapak sistemi sert tel üzerinden aortik anulüse getirilmiştir. D: Kapak açılmaya başlamıştır E: İmplant edildikten sonra TAVİ kapağın görüntüsü F: Aortografi ile aort yetmezliği kontrolü yapılmaktadır.



### **3.6. TAVİ Sonrası İzlem**

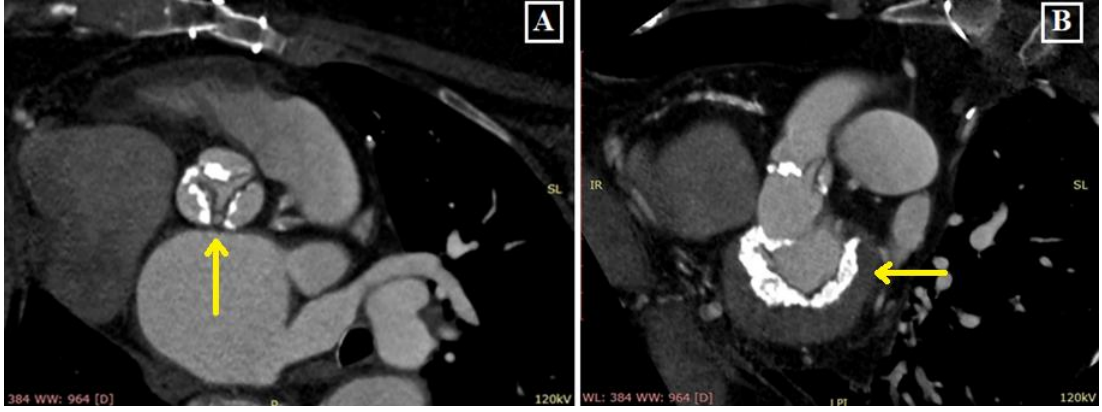
TAVİ sonrası hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde takibe alınmıştır. Hastalara işlem sonrası kontrol ekokardiyografi yapılarak kapak fonksiyonları ve perikardiyal sıvı varlığı değerlendirilmiştir. Hastalara işlemden hemen sonra ve 4 saat sonra tam kan sayımı takibi yapılarak hemogloblin düşüşü takip edilmiştir. Hastaların orali ikinci hemogloblin kontrolünde anlamlı düşüş olmadığı görüldükten sonra ve vital bulgularının stabil olduğu görüldükten sonra açılmıştır. Hastaların geçici transvenöz kalp pili işlemden sonra hastanın blok varlığına göre aynı gün içerisinde ya da ertesi gün çekilmiştir. İşlem sonrası gün hastaların kasık giriş yerleri steteskop ile dinlenmiş olup üfürüm tespit edilen hastalara Radyoloji Bölümü tarafından Doppler ultrason yapılmıştır. Hastalar; geçici transvenöz pil ihtiyacı yoksa ve inguinal giriş bölgelerinde üfürüm yoksa işlemden sonraki gün mobilize edilmiştir. Hastaların üriner kateterleri erkeklerde işlemden hemen sonra, kadınlarda ise mobilizasyon ile birlikte çekilmiştir. TAVİ sonrası 48 saat izlem sürecinde dal bloğu ve bradikardi gelişmeyen, hemogloblin düşüşü olmayan ve vital bulguları stabil olan hastalar kontrol ekokardiyografik değerlendirme sonrası taburcu edilmiştir. İşlem sırasında tam blok gelişen ve persiste eden; işlem sonrası izlemde yeni gelişen ileri derece AV blok varlığında hastalara taburculuk öncesi kalıcı kalp pili implantasyonu uygulanmıştır. Hastalara taburculukta antikoagulan tedavi endikasyonu yoksa ve kanama riski düşükse ikili antiplatelet tedavi; antikoagulan endikasyonu varsa kanama riskine, perkütan koroner girişim yapılmış olmasına göre sadece antikoagulan tedavi ya da antikoagulan tedaviye ek olarak tekli ya da ikili antiplatelet tedavi verilmiştir.

### **3.7. TAVİ Protokollü BT Çekimi ve Değerlendirilmesi**

İşlem öncesi tüm hastalarda kalp- koroner arterler, aortik kök ölçümleri ve aortanın değerlendirilmesi amacıyla kardiyak BTA ve femoral arterlerin proksimal kesimi dahil olacak şekilde aorta BTA elde olunmuştur. BTA tetkikleri retrospektif ya da prospektif EKG tetiklemeli olarak çift tüplü BT cihazlarında (Somatom Definition, Somatom Force, Siemens Healthineers, Germany) elde olunmuştur. Optimal tüp akım ve potansiyeli otomatik olarak belirlenmiştir (CareDose4D, Siemens Healthineers). Referans değerler; tüp potansiyeli için 120 kVp, tüp akımı için 320 mAs'dir.

Kolimasyon 2×64×0.6 mm (Somatom Definiton), 2×192×0.6 mm (Somatom Force)'dir. Kardiyak BT serileri 0.6-0.75 mm kesit kalınlığı ile, torasik- abominal aorta ve periferik arterlere yönelik seriler 1 mm kesit kalınlığı ile, yumuşak doku algoritması (Bv36) kullanılarak rekonstrükte edilmiştir. Kalsiyum skorlaması için kontrastsız çekim de yapılan hastalarda, 3 mm kesit kalınlığı kullanılmıştır. Görüntüler çekim sonrası iş istasyonuna aktarılmıştır. Mitral kapak ve aortik kapaklarda kalsifikasyon varlığı, mitral kalsifikasyonun aortik anülüse uzanımı, mitral anuler kalsifikasyon volümü açasından değerlendirme yapılmıştır. MAK ciddiyeti mitral anulus çevresinin tutulumuna göre derecelendirilmiştir. Mitral anulusün 1/3'ünden daha azı tutulmuş ise hafif; 1/3- /1/2'si arasında tutulum mevcut ise orta, yarısından fazlası tutulmuşsa ciddi olarak derecelendirilmiştir. Mitral anuler kalsifikasyonun LVOT'a uzanımı Aortik kapak anulusünün 5 mm inferioruna kadar uzanan bölgeye MAK kalsifikasyonu uzanıyor ise LVOT'a uzanım gösteren MAK olarak tanımlanmıştır [237].

Mitral anuler kalsifikasyon ve aortik kapakta kalsifikasyon olan hastaların örnek BT görüntüleri Şekil 3.4.'te gösterilmiştir. Ölçümler iş istasyonundaki koroner arter programı ile analiz edilmiştir (Syngovia, VB30, CT Coronary, Siemens Healthineers, Germany). Kalsiyum skorlama tetkiki olan hastalarda iş istasyonundaki kardiyak BT görüntüleme programıyla mitral ve aortik kapak kalsifikasyonları ayrı ayrı işaretlenmiş, kalsifikasyonların hacmi, dansitesi ve Agatston skoru ölçülmüştür. Şekil 3.5.'te bir hastaya ait mitral anuler kalsifikasyonun volüm ve Agatston skoru ölçümü gösterilmiştir. Kalsiyum skorlama tetkiki olmayan, örneğin bypass öyküsü olan hastalarda ise, kalsifikasyon hacimleri ardışık kesitlerde kalsifikasyonun etrafı çizilerek birleştirilmiş (volume-of-interest) ve hacmi elde edilmiştir. Aorta ve dallarına yönelik BT anjiyografi serileri görsel olarak renal arter darlığı, pelvik arterler ve kesitlere dahil olan hastalarda alt ekstremitte periferik arter darlığı açasından değerlendirilmiştir. Renal arterlerde > %50 darlık varlığı renal arter stenozu olarak tanımlanmıştır [238].



Şekil 3.4. Aortik kapak ve mitral anuler kalsifikasyonun BT görüntüsü; A: Aortik kapak kalsifikasyonu, B: Mitral anuler kalsifikasyon



Şekil 3.5. Mitral anuler kalsifikasyon volüm ve Agatston skoru ölçümü

### 3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve R İstatistik Programı (Versiyon 3.6.3) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı histogram ve Kolmogorov-

Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak; normal dağılım göstermeyenler ise ortanca (minimum ve maksimum değer ya da 25-75. persentil) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için Student-t testi ve normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizi ve grafiğinde Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Mitral anuler kalsifikasyon, TAVİ sonrası kalp pili ihtiyacı ile ilişkili faktörlerin tespitinde lojistik regresyon analizi tercih edildi. Tüm nedenlere bağlı mortalite ilişkili faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı ve p değeri  $<0,200$  olan parametreler çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilerek tüm nedenlere bağlı mortalite prediktörleri tespit edildi. Mitral anuler kalsifikasyon volümü, ciddiyeti ve Agatston skoru gibi parametrelerin aortik kapak alanı ve mortalite ile korelasyonunun değerlendirilmesinde verilerin normal dağılımına göre Pearson ya da Spearman korelasyon analizi tercih edildi. İstatistiksel analizlerde  $p<0,005$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### **3.9. Etik Kurul**

Hacettepe Üniversitesi "Girişimsel Olmayan Lokal Etik Kurulu"ndan onay alınmıştır. Çalışma 23.06.2020 tarihli etik kurul toplantısında değerlendirilmiş ve GO 20/603 kayıt numarası ile kodlanmıştır. Etik kurul onayı karar numarası "2020/12-34" tür.

### **3.10. Çalışma Finansmanı**

Çalışma için hiçbir kurumdan maddi destek alınmamış olup, çalışma dizaynı retrospektif olduğu için sadece kırtasiye masrafı olmuştur ve masraf araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

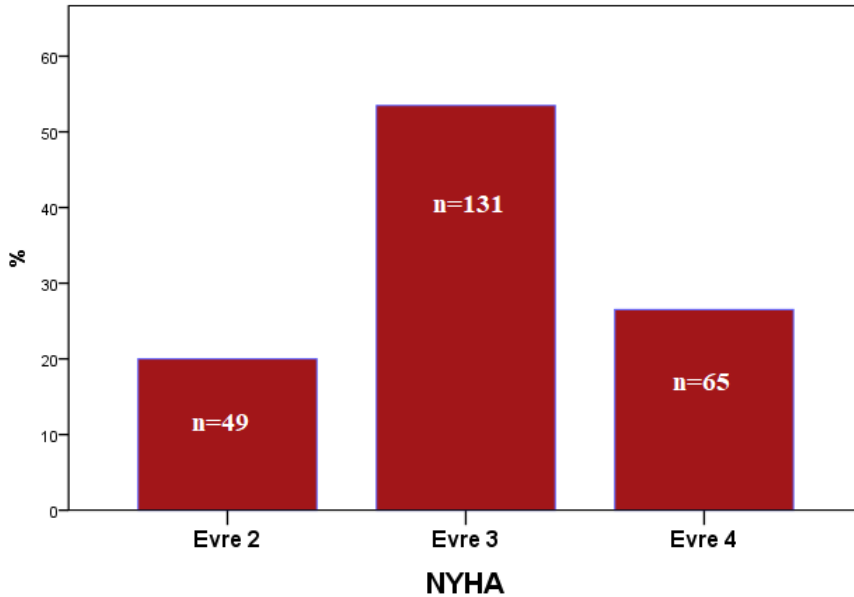
## 4. BULGULAR

### 4.1. Araştırma Populasyonuna Ait Bulgular

Çalışmaya 98 erkek (% 40) ve 147 kadın (%60) olmak üzere 245 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $76,3 \pm 8,3$  yıl ve vücut kitle indeksi  $27,7 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> idi. Hastaların % 29,8'inin (n=73) sigara içme öyküsü mevcuttu. Hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 186 (% 75,9) hastada hipertansiyon, 77 (% 31,4) hastada diyabet, 55 (%22,4) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 107 (%43,7) hastada koroner arter hastalığı saptandı. Koroner arter by-pass greft cerrahisi öyküsü 45 (% 18,4) hastada mevcuttu. Kronik böbrek hastalığı 22 (% 9), serebrovasküler hastalık da 22 (% 9) hastada tespit edildi. Hastaların % 17,6'sında (n=43) atriysal fibrilasyon mevcuttu. 18 (%7,3) hastada paroksizmal, 25 (% 10,2) hastada persistan atriyal fibrilasyon saptandı.

Kalp yetmezliği 54 (%22) hastada mevcuttu. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği 25 (%10,2), korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ise 29 (%11,8) hastada tespit edildi. Başvuru anında hastaların fonksiyonel sınıfları değerlendirildiğinde hastaların çoğunluğu NYHA evre 3 (n=151) olarak tespit edildi. Hastaların NYHA evrelerine göre dağılımları Şekil-4.1.'de gösterilmiştir.

NYHA Evresine Göre Hasta Oranları



Şekil 4.1. Hastaların NYHA evresine göre dağılımı

Hastaların cerrahi riski STS ve lojistik Euro skorları ile belirlendi. Hastaların ortalama STS skoru  $9,0 \pm 3,4$  iken lojistik Euro skoru  $32,9 \pm 12,8$  olarak tespit edildi. STS skoruna göre 113 (% 46,1) hastanın orta risk, 132 (% 53,9) hastanın ise yüksek risk grubunda olduğu belirlendi. Hastaların ortanca takip süresi 23,1 (11,6-44,3) ay olarak tespit edildi. Hastaların bazal karakteristik özellikleri, komorbiditeleri ve cerrahi riski Tablo-4.1.'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1.** Bazal karakteristikler

<b>Cinsiyet, erkek, n, %</b>	98 (% 40)
<b>Yaş, yıl, ortalama <math>\pm</math>ss</b>	76,3 $\pm$ 8,3
<b>VKİ, kg/m<sup>2</sup></b>	27,7 $\pm$ 4,9
<b>Sigara, n, %</b>	73 (% 29,8)
<b>NYHA evre</b>	3 (3-4)
<b>Komorbiditeler, n (%);</b>	
- Hipertansiyon	186 (% 75,9)
- Diyabet	77 (% 31,4)
- KOAH	55 (% 22,4)
- KAH	107 (% 43,7)
* KABG	45 (% 18,4)
- KBH	22 (% 9,0)
- AF	43 (% 17,6)
* Paroksizmal	18 (% 7,3)
* Persistan	25 (% 10,2)
- İnme	22 (% 9,0)
- Kalp yetmezliği	54 (% 22)
* Düşük EF'li Kalp Yetmezliği	25 (% 10,2)
* Korunmuş EF'li Kalp Yetmezliği	29 (% 11,8)
<b>STS skoru, ortalama <math>\pm</math> ss</b>	9,0 $\pm$ 3,4
<b>Logistic Euro skoru, ortalama <math>\pm</math>ss</b>	32,9 $\pm$ 12,8
<b>Risk Grubu, n (%);</b>	
- Orta Risk	113 (% 46,1)
- Yüksek Risk	132 (% 53,9)
<b>Takip süresi, ay</b>	23,1 (11,6-44,3)
<b>Kısaltmalar:</b> VKİ: Vücut kitle indeksi; NYHA: New York Heart Association; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KAH:Koroner arter hastalığı; KABG:Koroner arter by-pass grefti; KBH:Kronik böbrek hastalığı; AF: Atrial fibrilasyon; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; STS: Society for Thoracic Surgeons *Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.	

Hastaların % 65,7'si (n=161) beta blokör, %41,6'sı (n= 102) statin, %9,4'ü(n=23) mineralokortikoid reseptör antagonisti tedavisi almaktaydı. 83 (%33,9) hasta ACE inhibitörü, 23 (%9,4) hasta anjiyotensin reseptör blokörü olmak üzere toplam 126 (%51,4) hasta renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörü

kullanılmaktaydı. Diüretik kullanan hasta sayısı 48 (%19,6), kalsiyum kanal blokörü kullanan hasta sayısı 64 (%26,1) idi. Hastaların %62,4'ü (n=153) antiplatelet tedavi almakta olup; 131 (% 53,5) hasta aspirin, 44 (%18) hasta ise klopidogrel kullanılmaktaydı. Diyabet tedavisi incelendiğinde 65 (%26,5) hasta oral antidiyabetik tedavi almakta iken insülin kullanan hasta sayısı 28 (%11,4) olarak tespit edildi. Hastaların %18,3'ünün (n=45) antikoagulan tedavi aldığı; bu hastalardan 30 (%12,2) hastanın yeni nesil oral antikoagulan (YOAK), 15 (%6,1) hastanın ise vitamin K antagonisti kullandığı saptandı. Hastaların kullandıkları ilaçlar Tablo-4.2.'de sunulmuştur.

**Tablo 4.2.** Hastaların kullandıkları ilaçlar

<b>Beta blokör, n (%)</b>	161 (% 65,7)
<b>Statin</b>	102 (% 41,6)
<b>RAAS Blokörü</b>	126 (% 51,4)
-ACE inhibitörü	43 (% 17,5)
-ARB	83 (% 33,9)
<b>Mineralokortikoid reseptör antagonisti</b>	23 (% 9,4)
<b>Diüretik</b>	48 (% 19,6)
<b>Kalsiyum Kanal Blokörü</b>	64 (% 26,1)
<b>Oral Antidiyabetik</b>	65 (% 26,5)
<b>İnsülin</b>	28 (% 11,4)
<b>Antiplatelet</b>	153 (% 62,4)
* Aspirin	131 (% 53,5)
* Klopidogrel	44 (% 18,0)
<b>Antikoagulan</b>	45 (% 18,3)
* Warfarin	15 (% 6,1)
* YOAK	30 (% 12,2)
<b>Kısaltmalar:</b> RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; YOAK: Yeni nesil oral antikoagulan *Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.	

Hastaların ekokardiyografik özellikleri incelendiğinde; diyastol sonu çapı ortalama  $48,7 \pm 6,25$  mm; sistol sonu çapı ortalama  $33,4 \pm 7,4$  mm; interventriküler septum kalınlığı ortalama  $12,5 \pm 1,9$  mm ve arka duvar kalınlığı ortalama  $12,0 \pm 1,6$  mm olarak tespit edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $\% 54,8 \pm 11,4$ ; sol atriyum çapı  $42,9 \pm 6,0$  mm olarak değerlendirildi. Aortik kapak anülüsü  $21,9 \pm 2,3$  mm; asendan aort çapı  $37,2 \pm 3,9$  mm olarak tespit edildi. Aortik kapak ölçümlerinde pik gradyent  $77,7 \pm 21,7$  mmHg, ortalama gradyent  $47,0 \pm 14,3$  mmHg ve aortik kapak

alanı  $0,74 \pm 0,14$  cm<sup>2</sup> olarak saptandı. Sistolik pulmoner arter basıncı  $47,7 \pm 16,4$  mmHg, sağ ventrikül diyastol sonu çapı ise  $27,7 \pm 3,5$  mm olarak değerlendirildi. Hastaların %12,7'sinde (n=31) işlem öncesi perikardiyal efüzyon tespit edildi. Hastaların ekokardiyografik parametreleri Tablo-4.3.'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.3.** Ekokardiyografik özellikler

<b>Diyastol sonu çap, mm</b>	$48,7 \pm 6,25$
<b>Sistol sonu çap, mm</b>	$33,4 \pm 7,4$
<b>Ejeksiyon fraksiyonu, %</b>	$54,8 \pm 11,4$
<b>Fraksiyonel kısalma, %</b>	$29,0 \pm 6,5$
<b>Septum, mm</b>	$12,5 \pm 1,9$
<b>Arka duvar, mm</b>	$12,0 \pm 1,6$
<b>Sol atriyum, mm</b>	$42,9 \pm 6,0$
<b>Asendan aort, mm</b>	$37,2 \pm 3,9$
<b>Anülüs, mm</b>	$21,9 \pm 2,3$
<b>Aortik kapak gradyent (pik), mmHg</b>	$77,7 \pm 21,7$
<b>Aortik kapak gradyent (ortalama), mmHg</b>	$47,0 \pm 14,3$
<b>Aortik kapak alanı, cm<sup>2</sup></b>	$0,74 \pm 0,14$
<b>MY, n, %</b>	
- Hafif	98 (% 40)
- Orta	88 (% 35,9)
- Ciddi	59 (% 24,1)
<b>TY, n, %</b>	
- Hafif	109 (% 44,5)
- Orta	86 (% 35,1)
- Ciddi	50 (% 20,4)
<b>AY, n, %</b>	
- Hafif	126 (% 51,4)
- Orta	70 (% 28,6)
- Ciddi	25 (% 10,2)
<b>PY, n, %</b>	
- Hafif	26 (% 10,6)
- Orta	6 (% 2,4)
- Ciddi	0 (% 0)
<b>sPAB, mmHg</b>	$47,7 \pm 16,4$
<b>Mitral stenoz, n (%)</b>	
Hafif	14 (% 5,7)
Orta	5 (% 2)
<b>RV DŞÇ, mm</b>	$27,7 \pm 3,5$
<b>Perikardiyal efüzyon, n, %</b>	31 (% 12,7)
<b>Kısaltmalar:</b> MY: Mitral yetmezlik, TY: Triküspid yetmezlik, AY: Aort yetmezliği, PY: Pulmoner yetmezlik, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, RV DŞÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı	
*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.	

Hastaların hiç birinde ciddi mitral stenoz saptanmamış olup hafif mitral stenoz 14 (%5,7) olguda, orta derece mitral stenoz ise 5 (%2) olguda tespit edilmiştir.



Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; hemoglobin düzeyi  $11,9 \pm 1,7$  gr/dL, kreatinin değeri 0,93 (0,73-1,14), glomerüler filtrasyon hızı 69,9 (53,4-83,4) mL/dk/  $1,73 \text{ m}^2$ , ürik asit düzeyi  $6,0 \pm 2,1$  mg/dL, albümin ise  $3,5 \pm 0,4$  g/dL olarak saptanmıştır. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyi 1,3 (0,75-2,5) uIU/mL , HbA1c düzeyi %  $6,4 \pm 1,2$  olarak tespit edilmiştir. Total kolesterol seviyesi 176 (143-215) mg/dL, LDL kolesterol düzeyi 117 (92-145) mg/dL, HDL kolesterol 41 (35-50) mg/dL ve trigliserid seviyesi 126 (89-175) mg/dL olarak saptanmıştır (Tablo-4.4.).

**Tablo 4.4.** Laboratuvar bulguları

<b>Hemoglobin, gr/dL</b>	11,9 ± 1,7
<b>Kreatinin, mg/dL</b>	0,93 (0,73-1,14)
<b>GFR, mL/dk/1,73 m<sup>2</sup></b>	69,9 (53,4-83,4)
<b>Ürik asit, mg/dL</b>	6,0 ± 2,1
<b>Albümin, g/dL</b>	3,5 ± 0,4
<b>TSH, uIU/mL</b>	1,3 (0,75-2,5)
<b>BNP , pg/m</b>	372 (148-1050)
<b>HbA1c, %</b>	6,4 ± 1,2
<b>Total kolesterol, mg/dL</b>	176 (143-215)
<b>LDL, mg/dL</b>	117 (92-145)
<b>HDL, mg/dL</b>	41 (35-50)
<b>Trigliserid, mg/dL</b>	126 (89-175)
<b>Kısaltmalar:</b> GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, BNP: B tipi natriüretik peptid, HbA1c: Hemoglobin A1c, LDL: Düşük ansiteli kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli kolesterol	
*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.	

TAVİ işlemi ile ilgili özelliklere bakıldığında; ortanca işlem süresi 60 (50-75) dakika olup anestezi süresi 70 (55-87) dakika, floroskopi süresi ise  $11,2 \pm 1,1$  dakika olarak tespit edilmiştir. Hastaların hepsinde transfemoral yol ile işlem yapılmıştır. İşlem esnasında kullanılan kontrast madde miktarı 110 (110-150) mL olarak saptanmıştır. 120 (%49) hastaya TAVİ ile eş zamanlı, 23 (%9,4) hastaya ise TAVİ öncesinde başka bir seansta koroner anjiyografi yapılmıştır. Bu hastalardan 49 (%20) hastaya TAVİ ile eş zamanlı; 11 hastaya ise TAVİ öncesinde perkütan koroner girişim yapılmıştır. Hastaların %54,3'üne (n=133) balon predilatasyon, %25,7'sine (n=63) ise balon postdilatasyon uygulanmıştır. Predilatasyon için kullanılan balonların çapı ortalama  $19,6 \pm 1,7$  mm iken postdilatasyon için kullanılan balonların ortalama çapı  $23,7 \pm 1,6$  mm olarak değerlendirilmiştir. Kullanılan kapakların numarası ortalama

28,4 ± 2,38 iken 200 (%81,6) hastada Medtronic Corevalve Evolute-R SE kapak; 45 hastada ise St. Jude marka Portico SE kapak implante edilmiştir.

Proglide vasküler kapama sistemi hastaların %73,5'inde (n=180) uygulanmış olup, 65 (%26,5) hasta cerrahi olarak vasküler kapama işlemi yapılmıştır. Kapak içi kapak implantasyonu 13 (%5,3) hastada gerekli olmuştur. TAVİ işlemi ile ilgili analizlet Tablo-4.5.'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.5.** Prosedürel karakteristikler

<b>Balon predilatasyon n (%)</b>	133 (% 54,3)
<b>Predilatasyon balon no, mm</b>	19,6 ± 1,7
<b>Balon postdilatasyon, n (%)</b>	63 (%25,7)
<b>Postdilatasyon balon no, mm</b>	23,7 ± 1,6
<b>Kapak markası, n (%);</b> - St. Jude - Medtronic	45 (%18,4) 200 (% 81,6)
<b>Kapak No</b>	28,4 ± 2,38
<b>Koroner anjiyografi, n (%);</b> - TAVİ öncesi - TAVİ eş zamanlı	120 (% 49) 23 (% 9,4)
<b>Perkütan koroner girişim, n (%);</b> - TAVİ öncesi - TAVİ eş zamanlı	49 (% 20) 11 (% 4,5)
<b>Eş zamanlı kapak içi kapak implantasyonu, n (%)</b>	13 (% 5,3)
<b>TAVİ sonrası aortik kapak gradyenti (pik), mmHg</b>	17,9 ± 6,6
<b>Vasküler giriş yeri kapama şekli, n (%)</b> - Cerrahi - Proglide	65 (% 26,5) 180 (%73,5)
<b>Anestezi tipi, n (%);</b> - Genel anestezi - Sedasyon	53 (%21,6) 192 (% 78,4)
<b>Anestezi süresi,dk</b>	70 (55-87)
<b>İşlem süresi, dk</b>	60 (50-75)
<b>Floroskopi süresi, dk</b>	11,2 ± 1,1
<b>Kontrast volümü, ml</b>	110 (110-150)
<b>Kısaltmalar:</b> TAVİ: Transkateter aortik kapak implantasyonu *Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.	

İşlem öncesi bütün hastalara kardiyak BT çekilmiş olup hastaların %60,4'ünde (n=148) mitral anuler kalsifikasyon (MAK) saptanmıştır. Ortanca MAK volümü 0,15 (0,0-1,12) cm<sup>3</sup> olarak değerlendirilmiştir. MAK lokalizasyonuna bakıldığında; MAK 16 (%6,5) hastada anterior anulüste, 70 (%28,6) hastada posteriorda, 62 (% 25,3) hastada ise hem anterior hem posteriorda saptanmıştır. MAK Agatston ünitesi değeri

0 (0-6766), Haunsfield ünitesi değeri ise 516 (0-672) olarak tespit edilmiştir. 85 (%34,7) hastanın MAK derecesi hafif-orta; 63 (%25,7) hastanın ise ciddi olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %19,6'sında (n=48) mitral anuler kalsifikasyonun aortik anulüse ve LVOT'a uzanım gösterdiği saptanmıştır. Aortik kapak alanı ortalama  $0,54 \pm 0,23$  cm<sup>2</sup>, aortik kapak kalsifikasyon volümü 1,38 (0,85-2,09) cm<sup>3</sup> olarak tespit edilmiştir. 62 (%25,3) hastada renal arter stenozu, 71 (%28,9) hastada ise alt ekstremitte periferik arter hastalığı saptanmıştır (Tablo-4.6.).

**Tablo 4.6.** Kardiyak ve alt ekstremitte BT anjiyografi bulguları

<b>MAK n (%)</b>	148 (% 60,4)
<b>MAK volüm, cm<sup>3</sup></b>	0,15 (0,0-1,12)
<b>MAK skoru (HU)</b>	516 (0-672)
<b>MAK skoru (AU)**</b>	0 (0-6766)
<b>MAK ciddiyeti, n (%);</b>	
-Hafif- Orta	85 (% 34,7)
-Ciddi	63 (% 25,7)
<b>MAK lokalizasyon, n(%)</b>	
-Anterior	16 (% 6,5)
-Posterior	70 (% 28,6)
-Anterior ve posterior	62 (% 25,3)
<b>LVOT'a uzanım, n (%)</b>	48 (% 19,6)
<b>Aortik kapak alanı, cm<sup>2</sup></b>	$0,54 \pm 0,23$
<b>Aortik kapak kalsifikasyon volümü, cm<sup>3</sup></b>	1,38 (0,85-2,09)
<b>Aortik kapak kalsifikasyon skoru, HU</b>	702,5 (611,5-792,5)
<b>Aortik kapak kalsifikasyon skoru, AU **</b>	0 (0-1789)
<b>Renal arter stenozu, n (%)</b>	62 (% 25,3)
<b>Periferik arter hastalığı (Alt ekstremitte), n, %</b>	71 (% 28,9)
<b>Kısaltmalar:</b> MAK: Mitral anuler kalsifikasyon, HU: Hunsfield ünitesi, AU: Agatston ünitesi,	
*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.	
** Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.	

TAVİ sonrası aortik kapakta pik transvalvüler gradyent  $17,9 \pm 6,6$  mmHg olarak saptanmış olup 173 (%70,6) hastada aortografide aort yetmezliği tespit edilmiştir. Bu hastalardan 156 (% 63,7) hastada hafif, 17 (% 6,9) hastada ise orta derecede aort yetmezliği tespit edilmiştir. Kapak içi kapak implantasyonu toplamda 15 (%6,1) hasta gerekli olmuş olup 13 (%5,3) hastada indeks işlemde yapılmıştır. 2 (%0,8) hastada ise takip sürecinde kapak disfonksiyonu nedeni ile kapak içi kapak implantasyonu yapılmıştır.

Hastaların %15,9'unda (n=39) giriş yeri komplikasyonu gelişmiştir. 19 (%7,8) hastada hematoma, 15 (%6,1) hastada psödoanevrizma, 2 (%0,8) hastada arteriyovenöz fistül ve 3 hastada (%1,2) giriş yerinde yara yeri enfeksiyonu tespit edildi. Diğer vasküler komplikasyonlara bakıldığında; 1 (%0,4) hastada aortik rüptür, 2 (%0,8) hastada retroperitoneal hematoma geliştiği saptandı.

TAVİ sonrası izlemde bazalde kalp pili olan 9 hasta dışlandığında 42 (%17,6) hastada kalıcı kalp pili implantasyonu gerektiği tespit edildi. Takip süresince hastaların %5,3'ünde (n=13) iskemik inme geliştiği ve bu hastaların 3'ünde (%2,4) inmenin ilk 10 günde geliştiği saptandı.

Hastaların %20,8'inde (n=51) perikardiyal efüzyon gelişti. 40 (%16,3) hastada medikal tedavi ile sıvının kaybolduğu; 6 (%2,4) hastada perkütan, 5 (%2) hastada ise cerrahi perikardiyosentez gerektiği tespit edildi. Kontrast nefropatisi 39 (%15,9) hastada gelişmiş olup 4 (%1,6) hastada geçici olarak hemodiyaliz ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Hastane içi mortalite gelişmeyen hastaların hiç birinde kalıcı renal replasman tedavisine ihtiyaç kalmamıştır.

TAVİ kapak endokarditi takip sürecinde 2 (%0,8) hastada gelişmiştir ve bir hastaya cerrahi aortik kapak replasmanı yapılmıştır. Hastaların %0,8'inde (n=2) mitral kapak disfonksiyonu gelişmiştir.

TAVİ sonrası 31 (%16,2) hastada aritmik komplikasyon tespit edilmiş olup; 28 (%13,8) hastada atriyal fibrilasyon, 3 (%2,4) hastada non-sustained ventriküler taşikardi saptanmıştır.

Hastaların %10,2'sinde (n=25) işlem esnasında komplikasyon gelişmiştir. İntraoperatif komplikasyonlar incelendiğinde; 8 (%3,2) hastada tamponad, 3 (%1,2) hastada asistol, 8 (%3,2) hastada giriş yerinde diseksiyon, 3 (%1,2) hastada vasküler giriş yerinde stenoz, 1 (%0,4) hastada işlem esnasında paroksizmal supraventriküler taşikardi, 1 (%0,4) hastada koroner arter obstrüksiyonu, 1 (%0,4) hastada da sağ koroner arterde akım yavaşlamasına sekonder hipotansiyon geliştiği tespit edildi.

Takip süresince 89 (%36,3) hasta ex olurken hastane içi mortalite 14 (%5,7) hastada saptandı (Tablo-4.7).

**Tablo 4.7.** Komplikasyonlar ve mortalite

<b>Kapak içi kapak implantasyonu, n (%);</b>	15 (% 6,1)
-TAVİ eş zamanlı	13 (% 5,3)
-TAVİ sonrası takipte	2 (% 0,8)
<b>TAVİ sonrası transvalvuler gradyent, mmHg</b>	17,9 ± 6,6
<b>Aort yetmezliği, n (%);</b>	173 (%70,6)
- Hafif	156 (% 63,7)
- Orta	17 (% 6,9)
<b>Giriş yeri komplikasyonları, n (%);</b>	39 (% 15,9)
- Hematom	19 (% 7,8)
- Psödoanevrizma	15 (% 6,1)
- Arteriyovenöz Fistül	2 (% 0,8)
- Enfeksiyon	3 (% 1,2)
<b>Aortik rüptür, n (%)</b>	1 (% 0,4)
<b>Retroperitoneal hematoma, n (%)</b>	2 (% 0,8)
<b>TAVİ kapak endokarditi, n (%)</b>	2 (%0,8)
<b>TAVİ sonrası kalp pili implantasyonu, n (%)</b>	42 (% 17,8)
<b>İnme, n (%)</b>	13 (% 5,3)
-Erken inme (İlk 10 gün)	3 (% 2,4)
<b>Perikardiyal efüzyon, n (%)</b>	51 (% 20,8)
- Medikal tedavi	40 (% 16,3)
- Perkütan perikardiyosentez	6 (% 2,4)
- Cerrahi perikardiyosentez	5 (% 2)
<b>Kontrast nefropatisi, n, (%)</b>	39 (% 15,9)
<b>Mitral kapak disfonksiyonu, n (%)</b>	2 (% 0,8)
<b>Aritmi</b>	
-Atriyal fibrilasyon	28 (% 13,8)
-Ventriküler taşikardi (Non-sustained)	3 (% 2,4)
<b>İntraoperatif komplikasyon, n (%)</b>	25 (%10,2)
<b>Mortalite, n (%)</b>	
- Hastane içi mortalite	14 (% 5,7)
- Tüm nedenlere bağlı mortalite	89 (% 36,3)
*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.	

#### 4.2. Mitral Anuler Kalsifikasyon Olan ve Olmayan Vakaların Değerlendirilmesi

MAK olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; hastaların yaş ( $77,2 \pm 7,70$ 'e karşı  $75,15 \pm 9,12$ ,  $p=0,060$ ), vücut kitle indeksi ( $27,9 \pm 5,1$ 'e karşı  $27,5 \pm 4,7$ ,  $p=0,540$ ), sigara öyküsü (% 26,4'e karşı % 35,1,  $p=0,145$ ) ve NYHA evresi (ortanca 3'e karşı 3,  $p=0,415$ ) benzer saptandı. MAK olan hastalarda erkek cinsiyet oranı MAK olmayanlara göre belirgin şekilde düşük tespit edildi (% 34,5'e karşı % 48,5,  $p=0,045$ ). İki grup arasında komorbid hastalıklar açısından renal arter stenozu dışında farklılık görülmedi. Renal arter stenozu MAK olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek

oranda tespit edildi (% 30,4'e karşı % 17,5,p=0,034). STS skoru, lojistik EURO skoru ve takip süreleri iki grup arasında benzer izlendi (Tablo-4.8.).

**Tablo 4.8.** Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında bazal karakteristik özellikler

	MAK (+) (n=148)	MAK (-) (n=97)	p değeri
<b>Cinsiyet, erkek,n, %</b>	51 (% 34,5)	47 (% 48,5)	<b>0,029*</b>
<b>Yaş, yıl, ortalama ±ss</b>	77,2 ± 7,70	75,15 ± 9,12	0,060
<b>VKİ</b>	27,9 ± 5,1	27,5 ± 4,7	0,540
<b>Sigara, n, %</b>	39 (% 26,4)	34 (% 35,1)	0,145
<b>NYHA evre</b>	3 (3-4)	3 (2,5-4)	0,415
<b>Komorbiditeler, n (%);</b>			
- Hipertansiyon	115 (% 77,7)	71 (% 73,2)	0,420
- Diyabet	52 (% 35,1)	25 (% 25,8)	0,123
- KOAH	35 (% 23,6)	20 (% 20,6)	0,578
- KAH	60 (% 40,5)	47 (% 48,5)	0,222
* KABG	26 (% 17,6)	19 (% 19,6)	0,690
- KBH	16 (% 10,8)	6 (% 6,2)	0,313
- AF	25 (% 16,9)	18 (% 18,6)	0,738
* Paroksizmal	10 (% 6,8)	8 (% 8,2)	--
* Persistan	15 (% 10,1)	10 (% 10,3)	--
- İnme	16 (% 10,8)	6 (% 6,2)	0,313
- Kalp yetmezliği	30 (% 20,3)	24 (% 24,8)	0,409
* Düşük EF'li Kalp Yetmezliği	10 (% 6,8)	15 (% 15,5)	--
* Korunmuş EF'li Kalp Yetmezliği	20 (% 13,5)	9 (% 9,3)	--
-Renal arter stenozu	45 (% 30,4 )	17 (% 17,5)	<b>0,034*</b>
<b>STS skoru</b>	9,3 ± 3,6	8,6 ± 2,8	0,102
<b>Logistic Euro skoru,</b>	30,8 (24,0-42,7)	28,8 (21,5-41,6)	0,270
<b>Risk Grubu, n (%);</b>			
- Orta Risk	67 (%45,3)	46 (% 47,4)	0,741
- Yüksek Risk	81 (% 54,7)	51 (% 52,6)	
<b>Takip süresi, ay</b>	20,7 (10,1-45,1)	26,1 (12,6-42,8)	0,105
<b>Kısaltmalar:</b> VKİ: Vücut kitle indeksi; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KAH:Koroner arter hastalığı; KABG:Koroner arter by-pass grefti; KBH:Kronik böbrek hastalığı; AF: Atriyal fibrilasyon; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; STS: Society for Thoracic Surgeons			
*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.			

MAK olan ve olmayan gruplar arasında ilaç kullanımlarının değerlendirildiği sonuçlar Tablo-4.9.'de sunulmuştur. MAK olan hastalarda beta blokör (60,8'e karşı %73,2, p=0,046) ve mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanımı (%5,4'e karşı %15,5, p=0,008) MAK olmayanlara göre anlamlı derecede düşük oranda tespit edildi. Diğer ilaçlar açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.9.** Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında ilaç kullanımlarının değerlendirilmesi

	MAK (+) (n=148)	MAK (-) (n=97)	p değeri
<b>Beta blokör, n (%)</b>	90 (% 60,8)	71 (% 73,2)	<b>0,046*</b>
<b>Statin</b>	58 (% 39,2)	44 (% 45,4)	0,338
<b>RAAS Blokörü</b>	74 (% 50)	52 (% 53,6)	0,581
-ACE inhibitörü	24 (% 15,8)	20 (% 20,6)	0,380
-ARB	51 (% 34,5)	32 (% 33)	0,812
<b>MRA</b>	8 (% 5,4)	15 (% 15,5)	<b>0,008*</b>
<b>Diüretik</b>	69 (% 46,6)	50 (% 51,5)	0,451
<b>Kalsiyum Kanal Blokörü</b>	44 (% 29,7)	21 (% 21,6)	0,161
<b>Oral Antidiyabetik</b>	45 (% 30,4)	20 (% 20,6)	0,090
<b>İnsülin</b>	21 (% 14,2)	7 (% 7,2)	0,141
<b>Antiplatelet</b>	93 (% 62,8)	60 (% 61,9)	0,877
* Aspirin	80 (% 54,1)	51 (% 52,6)	0,821
* Klopidoğrel	25 (% 16,9)	19 (% 19,6)	0,591
<b>Antikoagulan</b>	25 (% 16,9)	20 (% 20,6)	0,461
* Warfarin	9 (% 6,1)	6 (% 6,2)	--
* YOAK	16 (% 10,8)	14 (% 14,4)	--

**Kısaltmalar:** RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; YOAK: Yeni nesil oral antikoagulan; MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti  
\*Veriler hasta sayısı ve yüzde olarak belirtilmiştir.

MAK olan ve olmayan hastalar arasında laboratuvar parametreleri arasında hemoglobin dışında farklılık saptanmadı. Hemoglobin düzeyi ( $11,6 \pm 1,6$ 'e karşı  $12,3 \pm 1,8$ ,  $p=0,002$ ) MAK olan grupta daha düşük tespit edildi (Tablo-4.10.).

**Tablo 4.10.** Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	MAK (+) (n=148)	MAK (-) (n=97)	p değeri
Hemoglobin, gr/dL	$11,6 \pm 1,6$	$12,3 \pm 1,8$	<b>0,002*</b>
Kreatinin, mg/dL	0,93 (0,72-1,18)	0,93 (0,75-1,11)	0,959
GFR, mL/dk/1,73 m <sup>2</sup>	69,2 (50,1-82,3)	72,9 (57,2-85,2)	0,273
Ürik asit, mg/dL	$6,0 \pm 2,1$	$6,2 \pm 2,0$	0,433
Albümin, g/dL	$3,5 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,4$	0,699
TSH, uIU/mL	1,3 (0,7-2,5)	1,5 (0,7-2,5)	0,614
BNP, pg/m	372 (144,5-1044)	372 (155-1076)	0,915
HbA1c, %	$6,2 \pm 1,3$	$6,1 \pm 0,9$	0,063
Total kolesterol, mg/dL	177 (139-210)	175 (152-217,5)	0,861
LDL, mg/dL	114 (91-142)	120 (93,5-153)	0,252
HDL, mg/dL	42 (35-51)	41 (36-46)	0,932
Trigliserid, mg/dL	121 (88-177)	130 (90-173)	0,308

**Kısaltmalar:** GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, BNP: B tipi natriüretik peptid, HbA1c: Hemoglobin A1c, LDL: Düşük ansiteli kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli kolesterol  
\*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama  $\pm$  standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.

Ekokardiyografik parametreler açısından MAK olan ve olmayan gruplar arasında diyastol sonu çap, sistol sonu çap ve aortik anulüs dışında farklılık saptanmadı. MAK olan hastalarda diyastol sonu çapı ( $47,7 \pm 5,6$ 'e karşı  $50,3 \pm 6,7$ ,  $p=0,001$ ), sistol sonu çapı ( $32,3 \pm 6,0$ 'e karşı  $35,1 \pm 8,8$ ,  $p=0,008$ ) ve anulüs çapı ( $21,6 \pm 2,1$ 'e karşı  $22,3 \pm 2,5$ ) daha düşük tespit edilmiştir. Pik ve ortalama aortik kapak transvalvuler gradyentleri, aortik kapak alanı, duvar kalınlıkları, pulmoner arter basıncı ve kapak yetmezlikleri iki grup arasında benzer saptanmıştır (Tablo-4.11.).

**Tablo 4.11.** Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

	MAK (+) (n=148)	MAK (-) (n=97)	p değeri
Diyastol sonu çap, mm	$47,7 \pm 5,6$	$50,3 \pm 6,7$	<b>0,001*</b>
Sistol sonu çap, mm	$32,3 \pm 6,0$	$35,1 \pm 8,8$	<b>0,008*</b>
Ejeksiyon fraksiyonu, %	$55,7 \pm 10,4$	$53,4 \pm 12,7$	0,139
Fraksiyonel kısalma, %	$29,5 \pm 5,9$	$28,2 \pm 7,2$	0,166
Septum, mm	$12,6 \pm 1,9$	$12,4 \pm 1,8$	0,512
Arka duvar, mm	$12,1 \pm 1,7$	$12,0 \pm 1,6$	0,762
Sol atriyum, mm	$43,0 \pm 5,8$	$42,7 \pm 6,3$	0,704
Asendan aort, mm	$36,8 \pm 4,1$	$37,6 \pm 3,7$	0,123
Anulüs, mm	$21,6 \pm 2,1$	$22,3 \pm 2,5$	<b>0,020*</b>
Aortik gradyent (pik), mmHg	$76,5 \pm 21,6$	$79,6 \pm 21,7$	0,270
Aortik gradyent (ortalama),	$46,3 \pm 14,3$	$48,1 \pm 14,3$	0,315
Aortik kapak alanı, cm <sup>2</sup>	$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	0,538
MY, n, %			
- Hafif	56 (% 37,8)	42 (%43,3)	0,661
- Orta	56 (%37,8)	32 (% 33)	
- Ciddi	36 (%24,3)	23 (% 23,7)	
TY, n, %			
- Hafif	66 (%44,6)	43 (% 44,3)	0,211
- Orta	47 (% 31,8)	39 (% 40,2)	
- Ciddi	35 (% 23,6)	15 (% 15,5)	
AY, n, %			
- Hafif	76 (% 51,4)	50 (% 51,5)	0,244
- Orta	37 (% 25)	33 (% 34)	
- Ciddi	18 (% 12,2)	7 (% 7,2)	
PY, n, %			
- Hafif	16 (% 10,8)	10 (% 10,1)	0,459
- Orta	5 (% 3,4)	1 (% 1)	
- Ciddi	0 (%)	0 (%)	
Mitral stenoz, n (%)			
-Hafif	10 (%6,6)	4 (%4,1)	0,084
-Orta	5 (%3,3)	0 (%0)	
sPAB, mmHg	$49,02 \pm 17,92$	$45,87 \pm 13,90$	0,125
RV DSC, mm	$27,87 \pm 3,11$	$27,51 \pm 4,02$	0,429
Perikardiyal efüzyon, n, %	21 (% 14,1)	10 (% 10,3)	0,486
<b>Kısaltmalar:</b> MY: Mitral yetmezlik, TY: Triküspid yetmezlik, AY: Aort yetmezliği, PY: Pulmoner yetmezlik, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, RV DSC: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı			
*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.			



TAVİ ile ilgili prosedürsel parametrelere bakıldığında işlem süresi, anestezi süresi, kontrast madde miktarı, balon predilatasyon ve postdilatasyon yapılan hastaların oranları MAK olan ve olmayan hastalar arasında benzer tespit edildi. İki grup arasında kullanılan kapak tipleri, kapak numaraları, işlem sırasında koroner anjiyografi ya da perkütan koroner girişim yapılması, vasküler kapama sistemi kullanılması, kapak içi kapak implantasyonu ve TAVİ sonrası transvalvuler kapak gradyenti parametreleri açısından MAK olan ve olmayan hastalar arasında farklılık tespit edilemedi. Prosedürsel karakteristikler Tablo-4.12.'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.12.** Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında prosedürel özelliklerin karşılaştırılması

	<b>MAK (+)</b> <b>(n=148)</b>	<b>MAK (-)</b> <b>(n=97)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Balon predilatasyon n (%)</b>	73 (% 49,3)	60 (% 61,9)	0,054
<b>Predilatasyon balon no, mm</b>	19,43 ± 1,50	19,98 ± 1,93	0,070
<b>Balon postdilatasyon, n (%)</b>	39 (% 26,5)	24 (% 25)	0,790
<b>Postdilatasyon balon no, mm</b>	23,76 ± 1,72	23,75 ± 1,59	0,965
<b>Kapak markası, n (%);</b>			
- St. Jude	33 (% 22,3 )	12 (% 12,4)	0,073
- Medtronic	115 (% 77,7)	85 (% 87,6)	
<b>Kapak No</b>	28,20 ± 2,42	28,78 ± 2,29	0,064
<b>Koroner anjiyografi, n (%);</b>			
- TAVİ öncesi	72(% 48,6)	48 (% 49,5)	0,992
- TAVİ eş zamanlı	14 (% 9,5)	9 (9,3)	
<b>Perkütan koroner girişim, n (%);</b>			
- TAVİ öncesi	30 (% 20,3)	19 (% 19,6)	0,963
- TAVİ eş zamanlı	7 (% 4,7)	4 (% 4,1)	
<b>Eş zamanlı kapak içi kapak implantasyonu, n (%)</b>	7 (% 4,7)	6 (% 6,1)	0,837
<b>TAVİ sonrası aortik kapak gradyenti (pik), mmHg</b>	17,9 ± 6,79	18,06 ± 6,3	0,851
<b>Vasküler giriş yeri kapama şekli, n(%);</b>			
- Cerrahi	28 (% 28,9)	37 (% 25)	0,503
- Proglide	69 (% 71,1)	111 (% 75 %)	
<b>Anestezi tipi, n (%);</b>			
- Genel anestezi	33 (22,3)	20 (20,6)	0,878
- Sedasyon	115 (77,7)	77 (79,4)	
<b>Anestezi süresi</b>	65 (55-88,75)	70 (60-85)	0,539
<b>İşlem süresi, dk</b>	57,50 (45-75)	60 (50-75)	0,932
<b>Floroskopi süresi, dk</b>	11,2 ± 1,19	11,2 ± 1,16	0,601
<b>Kontrast volümü, ml</b>	110 (110-150)	110 (110-150)	0,445
<b>Kısaltmalar:</b> TAVİ: Transkateter aortik kapak implantasyonu			
*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.			

TAVİ komplikasyonları ve sonlanımlarının değerlendirildiğinde; MAK olan olgularda perikardiyal efüzyon (%26,4'e karşı %12,4; p=0,013) ve kontrast nefropatisinin (%21,6'ya karşı %7,2; p=0,005) MAK olmayan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Kapak içi kapak implantasyonu, giriş yeri komplikasyonları, TAVİ sonrası aort yetmezliği, aortik rüptür ve retroperitoneal kanama gibi vasküler komplikasyonlar, TAVİ kapak endokarditi, inme ve TAVİ sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu iki grup arasında benzer oranlarda tespit edildi. Hastane içi mortalite MAK olan hastalarda olmayanlardan daha fazla görülse de bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (%7,4'e karşı %3,1, p=0,173 ). Takipte tüm nedenlere bağlı mortalite MAK olanlarda olmayanlara göre (%43,2'ye karşı %25,8; p=0,008) anlamlı şekilde daha yüksek oranda tespit edilmiştir (Tablo-4.13.).

**Tablo 4.13.** Mitral anuler kalsifikasyon olan ve olmayan gruplar arasında komplikasyonların karşılaştırılması

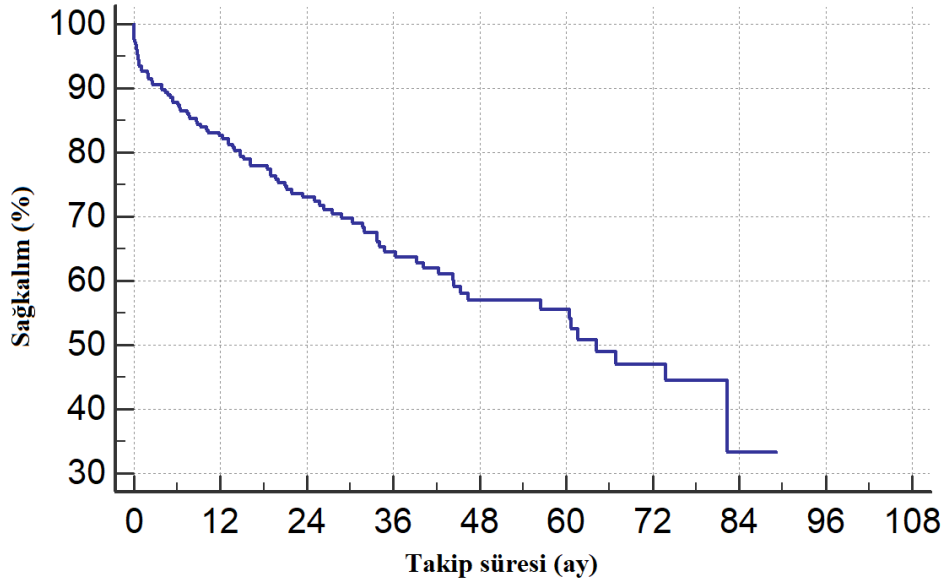
	<b>MAK (+)</b> <b>(n=148)</b>	<b>MAK (-)</b> <b>(n=97)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kapak içi kapak implantasyonu, n (%);</b>	9 (% 6,1)	6 (% 6,2)	1,000
-TAVİ eş zamanlı	7 (% 4,7)	6 (% 6,2)	0,837
-TAVİ sonrası takipte	2 (% 1,4)	0 (% 0)	0,520
<b>Aort yetmezliği, n (%);</b>			
- Hafif	102 (% 68,9)	54 (% 55,7)	0,107
- Orta	9 (% 6,1)	8 (% 8,2)	
<b>Aortik kapak gradyenti (pik), mmHg</b>	17,9 ± 6,8	18,1 ± 6,4	0,858
<b>Giriş yeri komplikasyonları, n (%);</b>	21 (% 14,2)	18 (% 18,6)	0,462
- Hematom	10 (% 6,8)	9 (% 9,3)	
- Psödoanevrizma	8 (% 5,4)	7 (% 7,2)	
- Arteriyovenöz Fistül	2 (% 1,4)	0 (% 0)	
- Enfeksiyon	1 (% 0,7)	2 (% 2,1)	
<b>Aortik rüptür, n (%)</b>	1 (% 0,7)	0 (% 0)	1,000
<b>Retroperitoneal hematoma, n (%)</b>	0 (% 0)	2 (% 2,1)	0,156
<b>TAVİ kapak endokarditi, n (%)</b>	0 (% 0)	2 (% 2,1)	0,156
<b>+Kalp pili implantasyonu, n (%)</b>	26 (% 17,8)	16 (% 17,8)	1,000
<b>İnme, n (%)</b>	7 (% 4,7)	6 (% 6,2)	0,837
<b>Perikardiyal efüzyon, n (%)</b>	39 (% 26,4)	12 (% 12,4)	<b>0,013*</b>
<b>Kontrast nefropatisi, n, (%)</b>	32 (% 21,6)	7 (% 7,2)	<b>0,005*</b>
<b>Mitral kapak disfonksiyonu, n (%)</b>	0 (% 0)	2 (% 2,1)	0,156
<b>+Post-TAVİ atriyal fibrilasyon, n (%)</b>	17 (% 13,8)	11 (% 13,9)	1,000
<b>İntraoperatif komplikasyon, n (%)</b>	17 (% 11,5)	8 (% 8,2)	0,546
<b>Mortalite, n (%)</b>			
- Hastane içi mortalite	11 (% 7,4)	3 (% 3,1)	0,173
- Tüm nedenlere bağlı mortalite	64 (% 43,2)	25 (% 25,8)	<b>0,008*</b>
*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.			
+ TAVİ sonrası kalp pili implantasyonu analizi; bazalde kalp pili olan hastalar dışlandıktan sonra yapılmıştır.			

### 4.3. Sağkalım ve Mortalite Analizleri

TAVİ sonrası izlemde hastaların %36,3'ünde (n=89) mortalite gelişirken; hastane içi mortalite 14 (%5,7) hastada meydana geldi. Yıllara göre sağkalım oranları;

- ➔ 1 yıllık sağkalım: %82
- ➔ 2 yıllık sağkalım: %73
- ➔ 3 yıllık sağkalım: %64
- ➔ 4 yıllık sağkalım: %56
- ➔ 5 yıllık sağkalım: %55 olarak tespit edilmiştir.

Genel popülasyondaki mortalite oranları ve sağkalımı gösteren sağkalım eğrisi Şekil-4.2.'de gösterilmiştir.

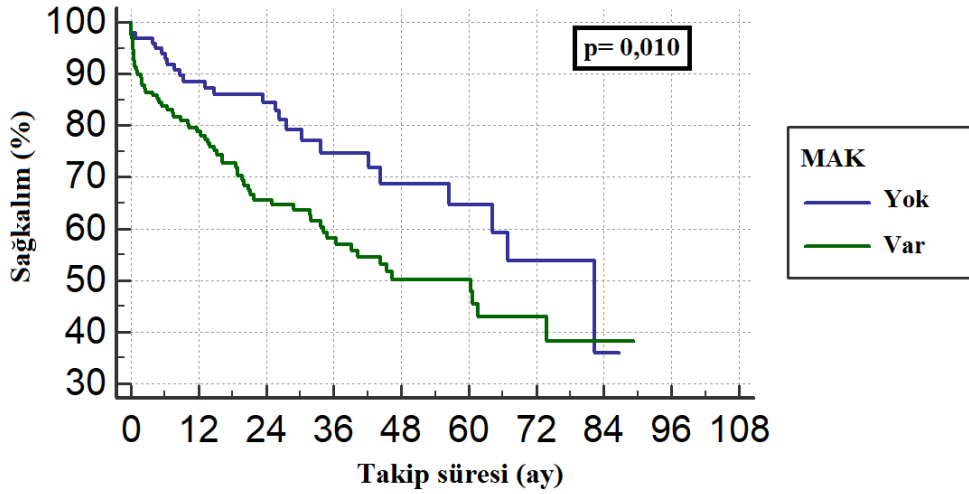


Risk altındaki kişi sayısı;

241 182 121 83 52 36 19 3 0

Şekil 4.2. Sağkalım eğrisi (Tüm popülasyon)

Mitral anuler kalsifikasyon varlığına göre ve mitral anuler kalsifikasyonun ciddiyet derecesine göre sağkalım analizleri yapıldığında; takip süresince mitral anuler kalsifikasyon olanlarda olmayanlara göre ( $p=0,0100$ ) ve mitral anuler kalsifikasyonu ciddi olanlarda; hafif-orta derecede olanlara göre ( $p<0,01$ ) mortalitenin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Mitral anuler kalsifikasyona göre mortalite oranlarını gösteren sağkalım eğrileri Şekil-4.3 ve Şekil-4.4'te gösterilmiştir.



Risk altındaki kişi sayısı;

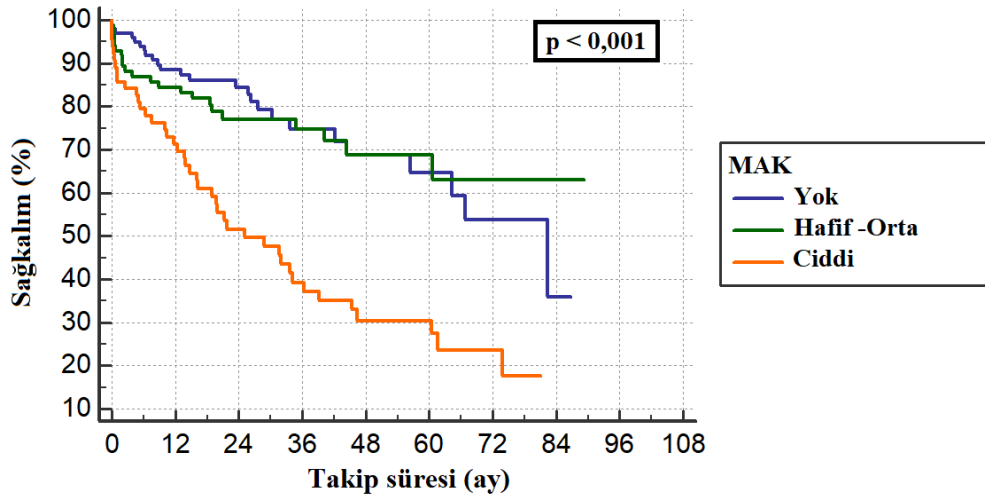
Grup: MAK (-)

95 74 54 30 20 14 9 2 0

Grup: MAK (+)

146 108 67 53 32 22 10 1 0

Şekil 4.3. Mitral anuler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrileri



Risk altındaki kişi sayısı;

Grup: MAK (-)

95 74 54 30 20 14 9 2 0

Grup: Hafif - Orta MAK

84 65 41 34 20 12 5 1 0

Grup: Ciddi MAK

62 43 26 19 12 10 5 0 0

Şekil 4.4. Mitral anuler kalsifikasyon derecesine göre sağkalım eğrileri

Hastane içi mortalite 14 (% 5,7) hastada gelişti. Hastane içi mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri Tablo-4.13.'te sunulmuştur. Hastane içi mortalite gelişen olguların yaşı gelişmeyenlere göre belirgin bir şekilde daha yüksek ( $80,9 \pm 8,2$ 'ye karşı  $76,1 \pm 8,2$ ;  $p = 0,036$ ) tespit edildi. Hastane içi mortalite gelişmeyen vakalarda statin kullanım oranı (%43,3'e karşı %3,3;  $p=0,048$ ), diyastol sonu çapı ( $48,9 \pm 6,2$ 'e karşı  $45,5 \pm 5,4$ ;  $p=0,048$ ) ve hemoglobin düzeyleri ( $12,0 \pm 1,7$ 'e karşı  $10,8 \pm 1,0$ ;  $p=0,001$ ); hastane içi ex olan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı.

Kontrast nefropatisinin (%42,9'e karşı %14,3,  $p=0,013$ ), lojistik EURO skorunun ( $42,5 \pm 13,3$ 'e karşı  $32,3 \pm 12,5$ ;  $p=0,003$ ), ve BNP düzeyinin [ $1076,5$  ( $412,75-1489,75$ )'e karşı  $347,5$  ( $144-993$ );  $p=0,038$ ] hastane içi mortalite gelişen grupta belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu; albümin düzeylerinin ( $3,2 \pm 0,4$ 'e karşı  $3,5 \pm 0,4$ ;  $p=0,007$ ) ise mortalite gelişmeyen gruba göre daha düşük olduğu tespit edildi. Hastane içi mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri Tablo-4.14'te sunulmuştur. Hastane içi mortalite gelişen hasta sayısı yeterli olmadığı için regresyon analizi ile hastane içi mortalite ilişkili faktörler değerlendirilememiştir.

**Tablo 4.14.** Hastane içi mortalite olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	<b>Hastane içi mortalite yok (n=231)</b>	<b>Hastane içi mortalite var (n=14)</b>	p değeri
<b>Cinsiyet, erkek,n, %</b>	95 (% 41)	3 (% 21,4)	0,238
<b>Yaş, yıl, ortalama ±ss</b>	76,1 ± 8,2	80,9 ± 8,2	0,036*
<b>Diyabet, n (%)</b>	76 (32,9)	1 (% 7,1)	0,071
<b>Hipertansiyon, n (%)</b>	174 (75,3)	12 (% 85,7)	0,528
<b>KAH, n (%)</b>	103 (% 44,6)	4 (% 28,6)	0,370
<b>NYHA, n (%);</b>			
<b>Evre 2</b>	47 (% 20,3)	2(% 14,3)	0,694
<b>Evre 3</b>	124 (% 53,7)	7 (% 50)	
<b>Evre 4</b>	60 (% 25,9)	5 (35,7)	
<b>İlaçlar, n (%);</b>			
<b>Beta blokör</b>	152 (% 65,8)	9 (% 64,3)	1,000
<b>Statin</b>	100 (% 43,3)	2 (% 14,3)	0,048*
<b>RAAS inhibitörü</b>	119 (51,5)	7 (50)	1,000
<b>Ekokardiyografik parametreler;</b>			
<b>-Diyastol sonu çapı, mm</b>	48,9 ± 6,2	45,5 ± 5,4	0,048*
<b>-Ejeksiyon fraksiyonu</b>	54,8 ± 11,5	58,5 ± 11,4	0,781
<b>-İnterventriküler septum, mm</b>	12,5 ± 1,8	12,71 ± 2,5	0,731
<b>-Sol atriyum çapı, mm</b>	42,9 ± 6,11	43,3 ± 5,0	0,789
<b>-Aort gradyenti (ortalama), mmHg</b>	47,1 ± 14,0	46,2 ± 19,2	0,823
<b>-Aortik kapak alanı, cm<sup>2</sup></b>	0,74 ± 0,14	0,74 ± 0,15	0,979
<b>-sPAB, mmHg</b>	47,7 ±16,5	48,1 ± 15,4	0,932
<b>- Mitral yetmezlik</b>	2 (1-2)	2 (1-3)	0,171
<b>Hemoglobin</b>	12,0 ± 1,7	10,8 ± 1,0	0,001*
<b>GFR, mL/dk/1,73 m<sup>2</sup></b>	70,2 (54,8-83,8)	56,4 (41,4-75,1)	0,418
<b>Albümin, gr/dL</b>	3,5 ± 0,4	3,2 ± 0,4	0,007*
<b>BNP, pg/mL</b>	347,5 (144-993)	1076,5 (412,75-1489,75)	0,038*
<b>STS skoru</b>	8,9 ± 3,3	10,5 ± 3,5	0,085
<b>Logistic Euro skoru</b>	32,3 ± 12,5	42,5 ± 13,3	0,003*
<b>Post-TAVİ perikardiyal efüzyon</b>	46 (% 19,9)	5 (% 35,7)	0,176
<b>Kontrast nefropatisi</b>	33 (% 14,3)	6 (% 42,9)	0,013*
<b>TAVİ sırasında kapak içi kapak,n (%)</b>	11 (% 4,8)	2 (% 14,3)	1,000
<b>MAK, n (%)</b>	137 (% 59,3)	11 (% 78,6)	0,173
<b>MAK ciddiyeti, n (%)</b>			
<b>-Hafif-orta</b>	81 (% 35,1)	4 (% 28,6)	0,173
<b>-Ciddi</b>	56 (% 24,2)	7 (% 50)	
<b>MAK volümü, cm<sup>3</sup></b>	0,14 (0-1,1)	0,84 (0,03-1,61)	0,366
<b>MAK lokalizasyon,n (%)</b>			
<b>- Anterior, n (%)</b>	71 (% 30,7)	7 (% 50)	0,227
<b>MAK LVOT'a uzanım, n(%)</b>	42 (% 18,2)	6 (% 42,9)	0,056
<b>Kısaltmalar:</b> KAH:Koroner arter hastalığı; RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi; BNP: B-tipi natriüretik peptid; STS: Society for Thoracic Surgeons			
*İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler			
Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.			

Takip sürecinde tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili faktörler değerlendirilmiştir. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde bazal karakteristik özelliklerden; yaş (HR:1,04; p=0,003), cinsiyet (HR:0,61;p=0,036), kronik böbrek hastalığı (HR:2,64; p=0,001), atriyal fibrilasyon (HR:1,77 ; p=0,024), RAAS blokörü kullanımı (HR:0,57; p=0,012), dual antiplatelet tedavi (HR:0,60; p=0,044), antikoagulan kullanımı (HR:1,46; p=0,001), STS skoru (HR:1,16; p<0,001), lojistik EURO skoru (HR:1,04; p<0,001) ve NYHA evresi (HR:1,06; p=0,006) parametreleri tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Tablo-4.15.).

**Tablo 4.15.** Mortalite ile bazal karakteristik özellikler arasındaki ilişki

	Mortalite		Tek Değişkenli Analiz (95% GA)		p değeri
	Yok n=156	Var n= 89	HR	Alt sınır- Üst sınır	
Yaş	75,3 ± 7,9	78,2 ± 8,8	1,04	(1,01 - 1,06)	0,003**
Cinsiyet (Erkek)	70 (% 44,9)	28 (% 31,5)	0,61	(0,39 - 0,96)	0,036**
Hipertansiyon	117 (% 75)	69 (% 77,5)	1,11	(0,67 - 1,82)	0,681
Diyabet	48 (% 30,8)	29 (% 32,6)	1,11	(0,71 - 1,73)	0,642
KOAH	35 (% 22,4)	20 (% 22,5)	0,92	(0,56 - 1,52)	0,759
KAH	67 (% 42,9)	40 (% 44,9)	0,94	(0,61 - 1,43)	0,778
KBH	7 (% 4,5)	15 (% 16,9)	2,64	(1,51 - 4,63)	0,001**
AF	23 (% 14,7)	20 (% 22,5)	1,77	(1,07 - 2,93)	0,024**
Kalp yetmezliği	33 (% 21,2)	21 (% 23,6)	1,17	(0,71 - 1,91)	0,529
SVO öyküsü	14 (% 9,0)	8 (% 9,0)	1,14	(0,55 - 2,38)	0,713
RAS	36 (23,1)	26 (%29,2)	1,25	(0,79 - 1,98)	0,329
Beta blokör	102 (% 65,4)	59 (% 66,3)	0,94	(0,60 - 1,46)	0,785
Statin	67 (% 42,9)	35 (% 39,3)	0,73	(0,48 - 1,13)	0,166*
RAAS blokörü	90 (% 57,7)	36 (% 40,4)	0,57	(0,37 - 0,88)	0,012**
MRA	15 (% 9,6)	8 (% 9)	0,81	(0,39 - 1,68)	0,581
DAPT	126 (% 80,8)	67 (% 75,3)	0,60	(0,37 - 0,98)	0,044**
Antikoagulan	35 (% 22,4)	34 (% 38,2)	1,46	(1,16 - 1,84)	0,001**
STS	8,1 ± 2,6	10,5 ± 4,0	1,16	(1,10 - 1,21)	<0,001**
Log EURO skoru	29,7 ± 11,1	38,3 ± 13,7	1,04	(1,02 - 1,05)	<0,001**
NYHA evre	3 (3-3)	3 ( 3-4)	1,06	(1,01 - 1,11)	0,006**

**Kısaltmalar:** KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KAH:Koroner arter hastalığı; KBH: Kronik böbrek hastalığı; AF: ATriyal fibrilasyon; SVO: Serebrovasküler olay; RAS: Renal arter stenozu; RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron; MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti; DAPT: Dual antiplatelet tedavi; STS:Society for Thoracic Surgeons; Log EURO: Lojistik EURO; NYHA: New York Heart Association

\*İstatistiksel olarak anlamlı olmayıp; p<0,200 olması nedeni ile çoklu regresyon analizine dahil edilen parametreler

\*\* p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı değişkenler

Ekokardiyografi ve laboratuvar bulgularına bakıldığında; mitral yetmezlik (HR:1,49; p=0,003), pulmoner arter basıncı (HR:1,01; p=0,042), hemoglobin (HR:0,70; p<0,001), albümin (HR:0,34; p<0,001) ve glomerüler filtrasyon hızı (HR:0,98; p<0,001) mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Tablo-4.16).

**Tablo 4.16.** Mortalite ile ekokardiyografi ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki

	Mortalite		Tek Değişkenli Analiz (95% GA) HR Alt sınır- Üst sınır	p değeri
	Yok n=156	Var n= 89		
DŞÇ, mm	48,9 ± 6,2	48,4 ± 6,3	0,99 (0,96 - 1,02)	0,693
EF, %	55,1 ± 11,7	54,2 ± 11,1	0,99 (0,97 - 1,01)	0,438
Septum kalınlığı, mm	12,4 ± 1,8	12,7 ± 1,9	1,03 (0,92 - 1,14)	0,561
Aort gradyent (ortalama)	47,8 ± 14,5	45,6 ± 14,0	0,98 (0,97 - 1,00)	0,138*
Aortik kapak alanı	0,74 ± 0,15	0,74 ± 0,13	1,40 (0,33 - 5,93)	0,646
MY	2 (1-2)	2 (1-3)	1,49 (1,14 - 1,94)	0,003**
PAB, mmHg	45,8 ± 15,6	51,1 ± 17,4	1,01 (1,00 - 1,02)	0,042**
Hemoglobin, g/dL	12,4 ± 1,6	10,9 ± 1,5	0,70 (0,62 - 0,80)	<0,001**
Albümin, g/dL	3,6 ± 0,3	3,3 ± 0,4	0,34 (0,22 - 0,51)	<0,001**
GFR, mL/dk/m <sup>2</sup>	73,8 (58,0-85,5)	58 (41,0-78,6)	0,98 (0,97 - 0,99)	<0,001**
BNP, pg/mL	300 (120,5-927,5)	670 (192-1482)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,461
<b>Kısaltmalar:</b> DŞÇ: Diyastol sonu çap; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; MY:Mitral yetmezlik; PAB:Pulmoner arter basıncı; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; BNP:B-tipi natriüretik peptid;				
*İstatistiksel olarak anlamlı olmayıp; p<0,200 olması nedeni ile çoklu regresyon analizine dahil edilen parametreler				
** p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı değişkenler				

TAVİ sonrası komplikasyonlar ve kardiyak BT ile elde edilen MAK ilişkili parametrelerin mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. İnme (HR:3,32; p=0,001),TAVİ sonrası yeni gelişen atriyal fibrilasyon varlığı (HR:2,22; p=0,004), kontrast nefropatisi (HR:4,18; p<0,001), STS skoru (HR:1,16; p<0,001), MAK varlığı (HR:1,81; p=0,012), MAK volümü (HR:1,12; p=0,046), MAK HU skoru (HR:1,01; p= 0,04), MAK ciddiyeti (HR:2,98; p<0,001 ) ve MAK LVOT'a uzanımı (HR:1,62 ;p=0,039) mortalite ile ilişkili tespit edildi (Tablo-4.17).



**Tablo 4.17.** Mortalite ile TAVİ komplikasyonları ve MAK parametreleri arasındaki ilişki

	Mortalite		Tek Değişkenli Analiz (95% GA)		p değeri
	Yok n=156	Var n= 89	HR sınır	Alt sınır- Üst	
Perikardiyal efüzyon	31 (% 19,9)	20 (% 22,5)	1,18	(0,72 - 1,95)	0,502
İnme	4 (% 2,6)	9 (% 10,1)	3,32	(1,65 - 6,68)	0,001**
Post-TAVİ AF	12 (% 7,7)	16 (% 18,0)	2,22	(1,28 - 3,85)	0,004**
Kalıcı kalp pili ihtiyacı	25 (% 16,0)	17 (% 19,1)	1,37	(0,80 - 2,34)	0,240
Kontrast nefropatisi	9 (% 5,8)	30 (% 33,7)	4,18	(2,67 - 6,53)	<0,001**
MAK	84 (% 53,8)	64 (% 71,9)	1,81	(1,14 - 2,89)	0,012**
MAK volümü	0,05 (0-0,72)	0,51 (0-1,88)	1,12	(1,00 - 1,26)	0,046**
MAK AU	0 (0-0)	0 (0-362,5)	1,00	(1,00 - 1,00)	0,490
MAK HU skoru	456 (0-635,25)	575 (0-712)	1,01	(1,00 - 1,002)	0,004**
MAK ciddiyeti					
Yok (referans)	72 (% 46,2)	25 (% 28,1)			<0,001**
Hafif-Orta	63 (% 40,2)	22 (% 24,7)	1,04	(0,59 - 1,86)	
Ciddi	21 (% 13,5)	42 (% 47,2)	2,98	(1,81 - 4,92)	
MAK anterior lokalizasyon	44 (% 28,2)	34 (% 38,2)	1,36	(0,88 - 2,09)	0,156*
LVOT'a uzanım	23 (% 14,7)	25 (% 28,1)	1,62	(1,02 - 2,59)	0,039**

Kısaltmalar: TAVİ: Transkateter aortik kapak implantasyonu; MAK: Mitral anuler kalsifikasyon; AU: Agatston ünitesi; HU: Hounsfield ünitesi; LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu  
 \*İstatistiksel olarak anlamlı olmayıp; p<0,200 olması nedeni ile çoklu regresyon analizine dahil edilen parametreler  
 \*\* p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı değişkenler

MAK anterior lokalizasyonu (HR:1,36; p=0,156), ortalama aortik kapak gradyenti (HR:0,98, p=0,138) ve statin kullanımı (HR:0,73; p=0,166) istatistiksel anlamlı olmasa da p değeri < 0,200 olduğu için çoklu Cox regresyon analizine dahil edilmiştir.

Tekli Cox regresyon analizinde p değeri <0,200 olan parametreler çoklu Cox regresyon analizinde değerlendirildi. STS ve lojistik EURO skoru içerisinde pek çok ortak parametre barındırdığı ve aort stenozunda cerrahi mortaliteyi öngördüren skorlar oldukları için çoklu analize katılmamışlardır. Çoklu regresyon analizinde RAAS blokörü kullanımı (HR:0,54; p=0,012), hemoglobin düzeyi (HR:0,79; p=0,006), TAVİ

sonrası atriyal fibrilasyon gelişimi (HR:2,39; p=0,002) ve mitral anuler kalsifikasyonun ciddi olması (HR:1,94; p=0,024) tüm nedenlere bağlı mortalitenin öngördürücüleri olarak tespit edilmiştir (Tablo-4.18).

**Table 4.18.** Mortalite ilişkili faktörler (Çoklu regresyon analizi)

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (95% GA)	p değeri	HR (95% GA)	p değeri
Yaş	1,04 (1,01-1,06)	0,003**	1,01 (0,99-1,04)	0,220
Cinsiyet (Erkek)	0,61 (0,39-0,96)	0,036**	0,96 (0,58-1,58)	0,873
KBH	2,64 (1,51-4,63)	0,001**	1,90 (0,78-4,60)	0,153
Atriyal Fibrilasyon	1,77 (1,07-2,93)	0,024**	2,07 (0,92-4,68)	0,077
Statin	0,73 (0,48-1,13)	0,166*	0,64 (0,39-1,04)	0,646
RAAS blokörü	0,57 (0,37-0,88)	0,012**	0,54 (0,34-0,87)	0,012*
DAPT	0,60 (0,37-0,98)	0,044**	1,93 (0,96-3,90)	0,064
Antikoagulan	1,46 (1,16-1,84)	0,001**	1,07 (0,66-1,74)	0,763
Aort gradyent (ortalama)	0,98 (0,97-1,00)	0,138*	0,98 (0,97-1,00)	0,107
Mitral yetmezlik	1,49 (1,14-1,94)	0,003**	1,33 (0,95-1,86)	0,089
Pulmoner arter basıncı	1,01 (1,00-1,02)	0,042**	0,99 (0,98 -1,01)	0,996
Hemoglobin	0,70 (0,62-0,80)	<0,001**	0,79 (0,67-0,93)	0,006*
Albümin	0,34 (0,22-0,51)	<0,001**	0,60 (0,34-1,08)	0,090
GFR	0,98 (0,97-0,99)	<0,001**	1,00 (0,99-1,01)	0,414
NYHA	1,06 (1,01-1,11)	0,006**	1,02 (0,96-1,07)	0,452
İnme	3,32 (1,65-6,68)	0,001**	1,33 (0,57-3,14)	0,504
Post-TAVİ AF	2,22 (1,28-3,85)	0,004**	2,19 (0,75-6,36)	0,148
Kontrast nefropatisi	4,18 (2,67-6,53)	<0,001**	2,39 (1,37-4,19)	0,002*
^MAK (Var &Yok)	1,81 (1,14-2,89)	0,012**	1,42 (0,85-2,38)	0,173
^MAK volümü	1,12 (1,00-1,26)	0,046**	0,98 (0,85-1,12)	0,796
^MAK HU skoru	1,01 (1,00-1,002)	0,004**	1,00 (1,000-1,001)	0,111
^MAK ciddiyeti				
Yok (referans)		<0,001**		0,036*
Hafif-Orta	1,04 (0,59-1,86)		1,03 (0,56-1,90)	0,916
Ciddi	2,98 (1,81-4,92)		1,94 (1,09-3,47)	0,024*
^MAK anterior lokalizasyon	1,36 (0,88-2,09)	0,156*	1,15 (0,71-1,87)	0,558
^LVOT'a uzanım	1,62 (1,02-2,59)	0,039**	1,19 (0,68-2,10)	0,528

**Kısaltmalar:** KBH:Kronik böbrek hastalığı; RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi; DAPT: Dual antiplatelet tedavi GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; NYHA: New York Heart Association; AF: Atriyal fibrilasyon; MAK: Mitral anuler kalsifikasyon; LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu

\*İstatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak p<0,200 olduğu için çoklu analize dahil edilen parametreler

\*\* İstatistiksel olarak anlamlı değer

^ Benzer patofizyolojik süreçte yer aldıkları için çoklu analizde her biri diğer parametreler ile ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

#### 4.4. TAVİ Sonrası Kalıcı Kalp Pili İmplantasyonu

Bazalde kalp pili olan 9 hasta çıkarıldıktan sonra kalan hastalar kalp pili ihtiyacı açısından değerlendirildi. Takip sürecinde hastaların %17,8'inde (n=42) kalıcı kalp pili implantasyonu yapıldı. Kalıcı kalp pili implantasyonu yapılan ve yapılmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar ve beta blokör kullanımı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Mitral anuler kalsifikasyon ile ilgili parametrelerden; LVOT'a uzanım gösteren MAK varlığı (%38,1'e karşı %16; p=0,001) pil takılan hastalarda anlamlı bir şekilde daha fazla tespit edildi (Tablo-4.19).

**Tablo 4.19.** TAVİ sonrası kalp pili ihtiyacı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	<b>Kalp pili (+) (n=42)</b>	<b>Kalp pili (-) (n=194)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş	76,7 ± 7,6	76,2 ± 8,4	0,719
Cinsiyet, erkek, n (%)	14 (% 33,3)	80 (% 41,2)	0,438
Hipertansiyon, n (%)	32 (% 76,2)	146 (% 75,3)	1,000
Diyabet, n (%)	13 (% 31)	59 (% 30,4)	1,000
Koroner arter hastalığı, n (%)	14 (% 33,3)	89 (% 45,9)	0,189*
Kronik böbrek hastalığı, n (%)	2 (% 4,8)	18 (% 9,3)	0,541
Sol ventrikül EF, %	53,1 ± 13,8	55,5 ± 10,4	0,302
Septum kalınlığı, mm	12,2 ± 1,8	12,6 ± 1,9	0,264
Sol atriyum çapı, mm	44,1 ± 6,2	42,7 ± 6,0	0,174*
Aortik kapak alanı, cm <sup>2</sup>	0,77 ± 0,17	0,73 ± 0,14	0,099*
Beta blokör, n (%)	28 (% 70)	132 (% 69,8)	1,000
Glomerüler filtrasyon hızı, mL/dk/m <sup>2</sup>	62,2 (54,3-79,9)	71,3 (51,9-84,9)	0,126*
Balon predilatasyon, n (%)	22 (% 52,4)	107 (% 55,2)	0,743
Balon postdilatasyon, n (%)	12 (% 28,6)	50 (% 26)	0,886
Kapak içi kapak implantasyonu, n(%)	3 (% 7,1)	9 (% 4,6)	0,452
MAK, n (%)	26 (% 61,9)	120 (% 61,9)	1,000
MAK ciddiyeti; -Yok -Hafif-orta -Ciddi	16 (% 38,1) 16 (% 38,1) 10 (% 23,8)	74 (% 38,1) 68 (% 35,1) 52 (% 26,8)	0,910
MAK lokalizasyon (anterior), n (%)	14 (33,3)	62 (32)	1,000
MAK LVOT'a uzanım, n (%)	16 (38,1)	31 (16)	0,001**
MAK Agatston skoru	0 (0-295,75)	0 (0-0)	0,311
MAK Hounsfield ünitesi	517 (0-658,25)	518,5 (0-678,25)	0,913
MAK Volümü	0,17 (0-0,92)	0,15 (0-1,27)	0,865
*Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.			

TAVİ sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu ihtiyacını predikte eden faktörleri tespit etmek için p değeri <0,200 olan değişkenler ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizi sonucunda sadece LVOT'a uzanım gösteren MAK varlığının (HR:3,32; p=0,002) kalıcı kalp pili takılması ile ilişkili olduğu tespit edildi (Tablo-4.20).

**Tablo 4.20.** TAVİ sonrası kalıcı kalp pili ilişkili faktörler

	<b>Çok değişkenli analiz HR (95% GA)</b>	<b>p değeri</b>
Koroner arter hastalığı	0,60 (0,29-1,24)	0,169
Glomerüler filtrasyon hızı	1,00 (0,98-1,2)	0,547
Aortik kapak alanı	6,88 (0,53-89,17)	0,140
Sol atriyum çapı	1,04 (0,98-1,10)	0,170
MAK LVOT'a uzanım	3,32 (1,56-7,05)	0,002*
<b>Kısaltmalar:</b> MAK: Mitral anuler kalsifikasyon; LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu *p<0,005; istatistiksel anlamlı değer		

#### **4.5. Aortik Kapak Alanı ve MAK Parametreleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi**

Aortik kapak alanı ile MAK volümü (r=0,03; p=0,689), MAK HU skoru (r= -0,007; p=0,934) ve MAK Agastston ünitesi (r= -0,08; p=0,290) arasında korelasyon saptanmadı.

#### **4.6. Mitral Anuler Kalsifikasyon Parametreleri İle Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Koroner arter hastalığı 107 (43,6 %) hastada tespit edildi. Koroner arter hastalığı olanlarda erkek cinsiyet oranının (%52,3'e karşı %30,4; p=0,001), sigara öyküsünün (%48,6'ya karşı %15,2; p<0,001) ve diyabetin (%41,1'e karşı %23,9; p=0,004) belirgin olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Mitral anuler kalsifikasyon sıklığı, volümü, Agastston skoru, Hounsfield Ünitesi ve ciddiyeti açısından koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında farklılık saptanmadı (Tablo-4-21).

**Tablo 4.21.** Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda MAK parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>KAH (+) (n=107)</b>	<b>KAH (-) (n=138)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	75,5 8,4	77,0 8,1	0,161
<b>Cinsiyet, erkek, n (%)</b>	56 (% 52,3)	42 (% 30,4)	0,001*
<b>Sigara, n (%)</b>	52 (% 48,6)	21 (% 15,2)	<0,001*
<b>Hipertansiyon, n (%)</b>	86 (% 80,4)	100 (% 72,5)	0,151
<b>Diyabet, n (%)</b>	44 (% 41,1)	33 (% 23,9)	0,004*
<b>Total kolesterol, mg/dL</b>	175 (143-204)	178 (143-218)	0,652
<b>LDL kolesterol, mg/dL</b>	117 (91,25-142)	115,5 (92,75-151,25)	0,963
<b>Trigliserid, mg/dL</b>	135 (95,5-177)	117 (86-173)	0,155
<b>HDL ,mg/dL</b>	40 (35,25-46)	42 (35-53)	0,712
<b>MAK</b>	60 (56,1)	88 (63,8)	0,222
<b>MAK volümü</b>	0,07 (0-0,76)	0,29 (0-1,79)	0,128
<b>MAK Agatston skoru</b>	0 (0-0)	0 (0-42,75)	0,301
<b>MAK HU skoru</b>	491 (0-630)	508 (0-723)	0,218
<b>MAK ciddiyeti</b>			
-Yok	47 (% 43,9)	50 (% 36,2)	0,467
-Hafif –Orta	35 (% 32,7)	50 (% 36,2)	
-Ciddi	25 (% 23,4)	38 (% 27,5)	
<b>Kısaltmalar:</b> LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; MAK: Mitral anuler kalsifikasyon; HU: Hounsfield ünitesi *Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.			

## 5. TARTIŞMA

Cerrahi riski orta ya da yüksek olan ciddi aort stenozu vakalarında transkateter aortik valv implantasyonu (TAVİ) standart tedavi haline gelmiştir. Aort stenozu ve mitral anuler kalsifikasyon; ateroskleroz ile benzer risk faktörlerine ve patofizyolojik sürece bağlı geliştikleri için birliktelikleri sıktır. Mitral anüler kalsifikasyon ekokardiyografik olarak tespit edilebilmekle birlikte bilgisayarlı tomografinin MAK tanısında ve kantitatif değerlendirilmesinde sensitivite ve spesifitesi ekokardiyografiden daha iyidir. TAVİ öncesinde vasküler giriş yerini belirlemek için periferik BT anjiyografi ve aortik kapak, anulüs ve asendan aortanın değerlendirilmesi için kardiyak BT çekilmektedir. Bu nedenle TAVİ yapılan hastalarda; kardiyovasküler sonlanımlarla ilişkili olan mitral anuler kalsifikasyon vb. vasküler kalsifikasyon parametreleri kolaylıkla değerlendirilebilmektedir [237].

Ekokardiyografi ile yapılan bir çalışmada aort stenozu olan hastalarda MAK sıklığı % 14,8 olarak bildirilmiştir [239]. Ciddi aort stenozu nedeni ile cerrahi aortik kapak replasmanı yapılan 106 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %53'ünde kardiyak BT'de mitral anuler kalsifikasyon tespit edilmiştir [240]. Ancona ve ark. ciddi aort stenozu nedeni ile TAVİ planlanan 424 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada MAK sıklığını % 49,1 olarak bildirmişlerdir [241]. Ciddi aort stenozunda MAK sıklığı, MAK ciddiyetine göre değerlendirildiğinde; hafif MAK sıklığı %30,4; orta derece MAK sıklığı %9,5 ve ciddi MAK sıklığı %9,5 olarak rapor edilmiştir [237]. Bizim çalışmamızda hastaların %60,4'ünde MAK tespit edilmiş olup literatürdeki oranların biraz üstündedir. Hafif-orta derece MAK oranı %34,7 iken ciddi MAK hastaların %25,7'sinde saptanmıştır. Bu farklılığın nedeni ekokardiyografinin MAK tanısında ve tespitinde bilgisayarlı tomografiye göre sensitivitesinin düşük olması ile ve çalışmamızdaki hasta popülasyonunun cerrahi riski yüksek olduğu için TAVİ planlanmış, daha yaşlı ve komorbid durumu fazla olan bir hasta grubu olması ile açıklanabilmektedir.

Mitral anuler kalsifikasyon; mitral kapak disfonksiyonuna neden olabilmektedir. MAK olan 62 yaş üzerindeki 100 hastanın değerlendirildiği bir

çalışmada hastaların %6'sında orta-ciddi (mitral kapak ortalama gradyenti  $> 5$  mmHg ve mitral kapak alanı  $<1,8\text{cm}^2$ ) tespit edilmiştir [230]. Bir başka çalışmada ise MAK olan hastaların %8'inde mitral kapak alanı  $<2,0\text{ cm}^2$  olarak saptanmıştır [242]. Çalışmamızda ciddi mitral stenoz hiçbir hastada saptanmamıştır. Tüm hastaların %5,7'sinde orta derece; %2'sinde ise hafif mitral stenoz tespit edilmiştir. MAK olan popülasyonda hafif- orta mitral stenoz sıklığı %9,8 olup olmayanlara göre daha sık saptanmıştır ancak istatistiksel olarak farklılık tespit edilememiştir. Çalışmada mitral kapak replasmanı öyküsü olan ve transfemoral dışı vasküler giriş yeri olan hastaların dışlanmış olması mitral stenoz sıklığının olduğundan daha az tespit edilmesine neden olmuş olabilir. Mitral kapak replasmanı olan hastalarda muhtemel ciddi mitral stenoz olabileceği ve transfemoral dışı girişimi tercih edilen hastalarda periferik vasküler hastalık ve aterosklerotik sürecin ciddi olabileceği ve bununla ilişkili olarak mitral stenozun da bu hasta grubunda daha fazla olabileceği için ciddi aort stenozu vakalarında mitral stenozu sıklığı daha fazla olabilir.

MAK, mitral anulüsün posteriorunda; anterior bölgesine göre daha sık ve erken gelişir [243]. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde sadece posterior yerleşimli MAK hastaların 28,6'sında mevcut iken sadece anterior yerleşimli MAK ise %6,5'inde tespit edilmiştir. Hastaların %25,3'ünde ise hem anterior hem de posterior anulüs bölgesinde tutulum olmuştur.

Aterosklerotik renal arter stenozu (RAS) yaşlılarda sık olmakla birlikte dirençli hipertansiyon, iskemik nefropati ve kalp yetmezliği ile ilişkilidir. RAS aterosklerotik sürecin bir sonucu olması nedeni ile vasküler kalsifikasyon ile pek çok ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. RAS olgularında en sık mortalite nedeni kardiyovasküler nedenlerdir [244]. Aort stenozunun erken evresi olarak kabul edilen aortik valvuler sklerozu olan 167 hastanın dahil edildiği bir çalışmada MR anjiyografi ile hastaların %23,9'unda renal arter stenozu saptanmış ve renal arter stenozu olan olgularda olmayanlara göre aortik kapak jet velositesinin daha fazla ( $1.62 \pm 0.45\text{ cm/s}$ 'ye karşı  $1.44 \pm 0.34\text{cm/s}$ ;  $p=0,008$ ), glomerüler filtrasyon hızının ise daha düşük ( $52.9 \pm 12.5\text{ mL/dk/m}^2$ 'ye karşı  $61.5 \pm 13.7\text{ mL/dk/m}^2$  ;  $p=0,005$ ) olduğu gösterilmiştir [245]. Renal arter kalsifikasyonu ile en sık abdominal aort kalsifikasyonu olmak üzere mitral anuler kalsifikasyon ve torakal desendan aorta kalsifikasyonu ile güçlü bir

korelasyon olduğu gösterilmiştir [246]. Şahiner ve ark. TAVİ planı ile BT çekilen 153 ciddi aort stenozu hastasının %27'sinde insidental olarak renal arter stenozu saptandığını rapor etmişlerdir [247]. Çalışmamızda renal arter stenozu, hastaların %25,3'ünde tespit edilmiştir. MAK olanlarda olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır (%30,4'e karşı %17,5; p=0,034). MAK olanlarda renal arter stenozunun daha fazla olması; hem iki sürecin de ortak risk faktörleri taşıması hem de renal arter stenozunun dirençli hipertansiyona neden olarak vasküler kalsifikasyonun daha hızlı ilerlemesine zemin hazırlaması ile ilişkilendirilmiştir.

TAVİ sonrası pek çok komplikasyon görülebilmektedir. Giriş yeri komplikasyonları, arter diseksiyonu, aort ya da miyokard rüptürü, perikardiyal efüzyon, akut böbrek hasarı, ileti bozuklukları, inme, kanama ve suicide ventrikül; TAVİ prosedürünün iyi bilinen komplikasyonlarıdır. Giriş yeri komplikasyonları; kanama, psödoanevrizma, arteriyovenöz fistül, yara yeri enfeksiyonu ve diseksiyonu içermektedir. İşlem için yerleştirilen kılıf çapının arter çapına oranı, damarda sirküler kalsifikasyon varlığı, aşırı tortuoze varlığı ve vasküler kapama sisteminin başarısızlığı gibi faktörlerin giriş yeri komplikasyonu gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Periferik arter hastalığı varlığı, kadın cinsiyet, 19F'den büyük kılıf kullanılması ve operatörün öğrenme eğrisinin erken dönemlerinde olması TAVİ sonrası kanama komplikasyonunun bağımsız prediktörleridir [248]. Cerrahi riski orta olan 1078 TAVİ hastasının değerlendirildiği bir gözlemsel çalışma olan SAPIEN-3 çalışmasında; vasküler komplikasyon oranlarının zamanla öğrenim eğrisi arttıkça azaldığı gösterilmiş olup majör vasküler komplikasyon oranı %6,1 oranında, hayatı tehdit edici kanama ise %4,6 oranında belirtilmiştir [249]. Vasküler kapama sistemlerinden Perclose ProGlide ile Prostar-XL sistemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Prostar-XL sistemi ile kapama yapılan hastalarda Perclose ProGlide sistemi ile yapılanlara göre daha fazla majör vasküler komplikasyon (%7.4'e karşı %1.9) geliştiği ve kanamanın daha sık (%16.7'ye karşı %3.2) olduğu gösterilmiştir [250]. Çalışmamızda giriş yeri komplikasyonları, hastaların %15,9'unda tespit edilmiştir. En sık hematoma (%7,8) gelişmiş olup, %6,1 hastada psödoanevrizma gelişmiştir. Retroperitoneal kanama ise 2 (%0,8) hastada gelişmiştir. Çalışmamızda giriş yeri komplikasyonlarının literatüre göre fazla saptanmasının nedeni; diğer çalışmalarda genellikle majör komplikasyon oranı verilmesi ve majör komplikasyon tanımı



içerisine replasman gerektiren hematom ve kanamaların dahil edilmesi ve bizim replasman gerektirmeyen minör hematomları da analize dahil etmiş olmamızdır. Ayrıca her hastanın TAVİ sonrası izleminde; giriş yerinin üfürüm varlığı açısından değerlendirilmiş olması, klinik olarak asemptomatik seyredebilecek psödoanevrizma ve arteriyovenöz fistül gibi komplikasyonların da tanı almış olmasına ve komplikasyon oranlarının yüksek çıkmasına neden olmuştur. MAK olan ve olmayan hastalar arasında giriş yeri komplikasyonları açısından farklılık saptanmamıştır.

TAVİ sonrası inme gelişebilmektedir ve ilk 10 günde gelişen inmeler erken inme olarak tanımlanmaktadır. TAVİ sonrası erken inme sıklığı %4,1 olarak saptanmış iken geç inme sıklığı %4,3 olarak bildirilmiştir [204]. 25 çok merkezli hasta serisi ve 33 tek merkez datasının değerlendirildiği bir meta analizde TAVİ sonrası 30 günlük inme oranları transfemoral ve transaortik yaklaşımda benzer oranda saptanmış ve sıklığı %2,8 olarak rapor edilmiştir. CoreValve ve Edwards kapaklar arasında da inme sıklığı açısından farklılık saptanmamıştır. Operatör tecrübesi ile inme sıklığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [251]. Balon ile açılabilen (BE) TAVİ kapağı ile yapılan PARTNER çalışmasında; TAVİ sonrası 30 günlük inme sıklığının cerrahi aortik kapak replasmanı sonrası inme sıklığından belirgin olarak daha fazla olduğu (%5,5'e karşı %2,4) ve 2 yıllık takip sonunda da TAVİ kolunda inmenin daha sık görüldüğü belirtilmiştir [252]. Erken inme için tanımlanmış risk faktörleri; total NIHSS sorunun >0 olması, inme öyküsü olması, periferik arter hastalığı varlığı, angina varlığı, son 6 ay içinde düşme öyküsü, düşük beden kitle indeksi, hastanın kateter laboratuvarında geçirdiği süre, TAVİ kapak sisteminin hastada bulunduğu süre, kapak implantasyonu sırasında hızlı ventriküler pacing uygulaması ve snare ile kapak lokalizasyonudur. TAVİ sonrası ilk 10 günden sonraki süreçte ilk 1 yılda gelişen inme, geç inme olarak tanımlanmıştır. Geç inme prediktörleri küçük vücut yüzey alanı, son 6 ay içerisinde düşme öyküsü ve ciddi aortik kapak kalsifikasyonu varlığıdır [204]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde TAVİ sonrası erken inme sıklığı %2,4 olup ortanca 23 aylık takipte hastaların %5,3'ünde inme saptanmıştır. MAK olan hastalarda ve olmayanlarda inme sıklığı açısından farklılık tespit edilmemiştir.

Perikardiyal efüzyon gelişimi TAVİ sonrası görülebilen bir diğer komplikasyondur. TAVİ sonrası perikardiyal efüzyon sıklığı % 13 olarak bildirilmiş

olup tamponad sıklığı ise %2,4 olarak tespit edilmiştir [170,273]. Katsanos ve ark. TAVİ sonrasında hafif-orta miktar perikardiyal efüzyon gelişimini % 78 oranında; 20 mm ve üzeri sıvı gelişimi olarak tanımladıkları ciddi sıvı gelişimini ise % 2,7 oranında rapor etmişlerdir [223]. Bizim çalışmamızda hastaların %16,3'ünde medikal tedavi ile izlenen, %2,4'ünde perkütan perikardiyosentez ile tedavi edilen %2'sinde ise cerrahi perikardiyal tüp gereksinimi olan perikardiyal efüzyon gelişmiştir. MAK olan grupta, perikardiyal efüzyon sıklığı olmayanlara göre belirgin olarak daha fazla saptanmıştır (%26,4'e karşı %12,4; p=0,013).

TAVİ sonrası yeni gelişen atriyal fibrilasyon sıklığı TVT serisinde %6,3 oranında, SOURCE-XT serisinde ise %7,2 oranında bildirilmiştir [249,254]. BE TAVİ kapak ile cerrahi aortik kapak replasmanının karşılaştırıldığı PARTNER IIA çalışmasında TAVİ işlemi sonrasında cerrahi aortik kapak replasmanına göre belirgin olarak daha az AF geliştiği rapor edilmiştir [255]. Artmış sol atriyum çapı ve transapikal yaklaşım TAVİ sonrası AF gelişimi prediktörleri olarak tespit edilmiştir [256]. 30 günlük takip sonunda yeni gelişen atriyal fibrilasyonun artmış inme sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup mortalite oranları AF gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında benzer olarak saptanmıştır [254]. Genel popülasyonda MAK olanlarda atriyal fibrilasyon sıklığı %5,4-47,1 arasında bildirilmiş olup MAK olanlarda atriyal fibrilasyon ve AF ilişkili komplikasyonların MAK olmayanlardan belirgin bir şekilde farklı olduğu tespit edilmiştir [257]. Çalışmamızda TAVİ sonrasında hastaların %13,8'inde atriyal fibrilasyon gelişmiş olup MAK olanlar ve olmayanlar arasında sıklık açısından farklılık saptanmamıştır.

TAVİ sonrası ileti bozuklukları ve kalıcı kalp pili implantasyonu önemli bir komplikasyondur ve TAVİ yapılan hastaların %25-50'sinde hastane yatışında uzamaya ya da kalıcı kalp pili implantasyonuna neden olan ileti bozuklukları gelişir [196]. TVT serisinde TAVİ sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu sıklığı %8,8 olarak rapor edilmiştir [181]. SAPIEN kapak ile yapılan TAVİ sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu ihtiyacı, balon valvuloplasti ve cerrahi aortik kapak replasmanı sonrasında kalıcı kalp pili takılma ihtiyacı ile benzer oranlarda saptanmıştır [258]. PARTNER çalışmasının B kohortunda BE TAVİ kapak implantasyonu sonrası 1 ay içerisinde kalıcı kalp pili implantasyonu oranı balon valvuloplasti ile benzer saptanmış

olup A kohortunda ise BE TAVİ kapak implantasyonu sonrası cerrahi aortik kapak replasmanı ile benzer oranda kalp pili implantasyonu tespit edilmiştir [202,203]. İlk jenerasyon kapaklar olan CoreValve ve LOTUS ile kalp pili implantasyon oranları %42,3 oranında bildirilmiştir [259]. Geliştirilen yeni jenerasyon kapaklar ile birlikte bu oran %8,8 seviyesine kadar inmiş olmakla birlikte yeni jenerasyon SAPIEN 3 kapağın paravalvuler kaçağı önleme amaçlı ek parçası olması nedeni ile bu kapak sonrası kalp pili implantasyonu biraz daha sık (%10,2) olmaktadır [260].

TAVİ sonrası yeni gelişen sol dal bloğu varlığı, bazalde sağ dal bloğu varlığı, küçük LVOT çapı, septum kalınlığının >17 mm olması, ciddi mitral anuler kalsifikasyon olması, dilatasyon için kullanılan balonun boyutu gibi faktörler farklı çalışmalarda TAVİ sonrası kalp pili ihtiyacının prediktörleri olarak tespit edilmişlerdir. TAVİ kapak implantasyon derinliği, TAVİ kapağın anulüsten LVOT içerisine uzanım miktarını tanımlaktadır ve >6 mm implantasyon derinliğinin artmış TAVİ sonrası kalp pili ihtiyacı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İşlem öncesi 1. derece AV blok, sol anterior hemiblok varlığı ya da intraprosedürel AV blok gelişmesi ise hastaların TAVİ sonrası kalp pili takılması ve pil bağımlı olması ile ilişkili saptanmıştır [261]. Elektrofizyolojik çalışma ile HV intervalinin değerlendirilmesi AV blok gelişimin güçlü bir öngördürücüsüdür. HV intervali >70 ms olan hastalarda AV tam blok gelişme riski 4 kat artmış olup HV >100 ms olan hastaların %70'inde takip eden 2 sene içerisinde ikinci derece blok ya da AV tam blok geliştiği bildirilmiştir. TAVİ sonrası elektrofizyolojik çalışma (EFC) yapılması rutin olarak önerilmemekle birlikte bazı merkezler kalp pili ihtiyacını EFC yaparak belirlemektedir. Yapılan çalışmalarda TAVİ sonrası HV intervalinin > 52 ms olmasının kalıcı kalp pili ihtiyacı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. EFC değerlendirmesine göre; çalışmalarda genellikle yeni gelişen sol dal bloğu varlığı ile birlikte HV intervalinin >70 ms olduğu hastalara kalıcı kalp pili takılmış olup, bu hasta grubunda takipte pil bağımlılığının TAVİ sonrası AV tam blok nedeni ile kalp pili takılan hastalara göre daha az olduğu tespit edilmiştir [262]. Mitral anuler ksalsifikasyonunun TAVİ sonlanımları üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ciddi MAK varlığı, bazalde sağ dal bloğu varlığı, LVOT kalsifikasyonu ve SE kapak tipinin TAVİ sonrası artmış kalp pili implantasyon ihtiyacı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [237].

Özellikle mitral anulüsün anterior bölgesi LVOT'a yakın olduğu için bu bölgedeki kalsifikasyonlarda kalp pili implantasyonu daha sık gerekmektedir. Ayrıca benzer nedenlerden ötürü sol koroner yaprakçıkta kalsifikasyon varlığı da artmış ileti bozukluğu insidansı ile ilişkilidir. Brodow Y. ve ark. artmış mitral anuler kalsiyum skorunun TAVİ sonrası ileti bozukluğu gelişmesi ve kalp pili implantasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [263]. Çalışmamızda TAVİ sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu hastaların %17,8'sinde gerekmiş olup MAK olanlarda ve olmayanlarda benzer oranlarda saptanmıştır. MAK ilişkili faktörlerden sadece LVOT'a uzanım gösteren MAK varlığı kalıcı kalp pili implantasyonunun prediktörü olarak saptanmış olup (HR:3,32; p=0,002); MAK ciddiyeti, MAK lokalizasyonu, MAK volümü, MAK Agatston skoru ve Hounsfield ünitesi ile kalp pili implantasyonu arasında her hangi bir ilişki gösterilememiştir.

TAVİ hastalarında; intraoperatif hipotansiyon, bozulmuş sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ve çoklu ilaç kullanımı nedeni ile kontrast nefropatisi ve akut böbrek hasarı (ABH) riski artmıştır. TAVİ sonrası evre 3 ABH sıklığı %2,5 olarak bildirilmiş olup hastaların %1,8'inde hemodiyaliz gereksinimi olmuştur [264]. Kısıtlılıkları olmakla birlikte PRTOTECT-TAVİ çalışmasında perioperatif TAVİ periyodunda furosemid ile diürez kolunda, salin infüzyon koluna göre daha az ABH geliştiği tespit edilmiştir [265]. TAVİ işleminde izo-ozmolar ya da düşük ozmolar kontrast madde kullanımı arasında kontrast nefropatisi sıklığı açısından farklılık gözlenmemiştir [266]. Venturi ve ark. hastaların komorbiditeleri daha fazla olmasına rağmen TAVİ işleminden sonra koroner anjiyografi ve perkütan koroner işlemine göre daha az kontrast nefropatisi geliştiğini ve aortik kapak replasmanı sonrası artmış renal perfüzyonun bunda etkili olabileceğini tespit etmişlerdir [267]. Anemi varlığı ve derecesi kontrast nefropatisi gelişimi ile ilişkili olup ciddi aort stenozu olan hasta grubunda pek çok nedene bağlı anemi sıklığı artmıştır [77,268]. Çalışmamızda TAVİ sonrası kontrast nefropatisi %15,9 sıklıkta saptanmıştır. MAK olanlarda olmayanlara göre kontrast nefropatisi belirgin olarak daha fazladır (%21,6'ya karşı %7,2). MAK olanlarda kontrast nefropatisinin daha sık olmasının nedeni renal arter stenozunun MAK olan hastalarda daha sık olması ve MAK olan hastalarda hemoglobinin düzeylerinin olmayanlara göre daha düşük olması ile açıklanabilmektedir.

TAVİ sonrası mortalite oranları çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmektedir. İsviçre’de 3491 TAVİ hastası ile yapılan bir çalışmada TAVİ sonrası hastane içi mortalite sıklığı %2,9 iken 30 günlük mortalite oranı %3,8 olarak bildirilmiştir. Yaş, glomerüler filtrasyon hızı, NYHA evresi, diyaliz tedavisi varlığı, ileri evre KOAH (FEV1<%50) varlığı ve TAVİ endikasyonunun aciliyeti parametrelerinden oluşan TVT risk modelinin 30 günlük mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir [269]. Akinseye ve ark. 1360 TAVİ hastası ile yaptıkları bir çalışmada hastane içi mortalitenin %5 oranında olduğunu ve elektrolit bozukluklarının hastane içi mortalite ile ilişkili olduklarını tespit etmişlerdir [269]. Çalışmamızda hastane içi mortalite hastaların %5,7’sinde gelişmiştir. Hastane içi mortalite gelişmeyen vakalarda statin kullanım oranı (%43,3’e karşı %3,3;p=0,048), diyastol sonu çapı (48,9 ± 6,2’e karşı 45,5 ± 5,4; p=0,048) ve hemoglobin düzeyleri (12,0 ± 1,7’e karşı 10,8 ± 1,0;p=0,001 ); hastane içi ex olan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı.

Kontrast nefropatisinin (%42,9’e karşı %14,3, p=0,013), lojistik EURO skorunun (42,5 ± 13,3’e karşı 32,3 ± 12,5; p=0,003), ve BNP düzeyinin [1076,5 (412,75-1489,75)’e karşı 347,5 (144-993); p=0,038] hastane içi mortalite gelişen grupta belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu; albümin düzeylerinin (3,2 ± 0,4’e karşı 3,5 ± 0,4; p=0,007) ise mortalite gelişmeyen gruba göre daha düşük olduğu tespit edildi. Hastane içi mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda MAK varlığının sıklığı ve ciddiyeti benzer saptandı. Hastane içi mortalite gelişen hasta sayısı az olduğu için regresyon analizi yapılamadı.

MAK varlığı ile TAVİ sonrası mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği eski çalışmalarda ekokardiyografik olarak tespit edilen mitral anuler kalsifikasyonun TAVİ sonrası artmış mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada ise MAK varlığı ile mortalite arasında bir ilişki saptanmamasına rağmen ciddi MAK varlığının TAVİ sonrası tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngördürücü olduğu tespit edilmiştir [12,237]. Çalışmamızda tüm nedenlere bağlı mortalite ortanca 2 yıllık takipte 89 (%36,3) hastada tespit edilmiştir. Çoklu regresyon analizinde RAAS blokörü kullanımı (HR: ; p=0,012), hemoglobin düzeyi (HR:0,79; p=0,006), TAVİ sonrası atriyal fibrilasyon gelişimi (HR:2,39; p=0,002) ve mitral anuler

kalsifikasyonun ciddi olması (HR:1,94; p=0,024) tüm nedenlere bağı mortalitenin prediktörleri olarak tespit edilmiştir.

Mitral anuler kalsifikasyonun aortik kapak kalsifikasyonu ve koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [271]. Çalışmamızda mitral anuler kapak kalsifikasyon volümü ve Agatston skoru ile aortik kapak kalsifikasyonu Agatston skoru arasında korelasyon saptanamamıştır.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve mitral anuler kalsifikasyon benzer patofizyolojik süreç sonucu gelişmektedirler. MAK varlığı hem koroner arter hastalığı gelişmesi ile hem de kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir [12]. MAK varlığının diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir [272]. Çalışmamızda koroner arter hastalığı olanlarda MAK sıklığı ve volümü olmayanlara göre daha düşük saptanmış olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır. Bunun nedeni; BT ile eş zamanlı koroner kalsiyum değerlendirmesi yapılmamış olması ve sadece işlem öncesinde KAH tanısı almış olan hastaların incelenmiş olmasıdır. KAH tanısı olan grupta erkek cinsiyet oranının ve statin kullanımının daha yüksek olması MAK sıklığı ve volümünün daha az saptanmış olması ile ilişkili olabilir.

## 6. SONUÇLAR

- \* Cerrahi riski orta-yüksek olan ciddi aort stenozlu hastaların %60,4'ünde mitral anuler kalsifikasyon eşlik etmektedir ve ciddi MAK bulunan hasta oranı % 25,7'dir.
- \* Mitral anuler kalsifikasyonun en sık lokalize olduğu bölge mitral anulüsün posteriyor bölgesidir.
- \* Ciddi aort stenozu olan hastaların %25,3'üne renal arter stenozu eşlik eder ve MAK olan hastalarda olmayanlara göre RAS oranı daha fazladır.
- \* TAVİ sonrası giriş yeri komplikasyonları sıklığı % 15,9 olup MAK olan ve olmayan hastalarda benzer sıklıktadır.
- \* TAVİ sonrası erken inme sıklığı %2,4 olup ortanca 23 aylık takipte hastaların %5,3'ünde inme saptanmıştır. MAK olan ve olmayanlar arasında inme sıklığında bir farklılık yoktur.
- \* Hastaların %20'sinde TAVİ sonrası perikardiyal efüzyon gelişmiştir ve bu hastaların çoğu medikal tedavi ile izlenmiştir. Cerrahi perikardiyal tüp gereksinimi hastaların %2'sinde tespit edilmiştir. MAK olanlarda perikardiyal sıvı olmayanlara göre daha sık görülmüştür.
- \* TAVİ sonrasında hastaların %13,8'inde atriyal fibrilasyon gelişmiş olup MAK olanlar ve olmayanlar arasında sıklık açısından farklılık saptanmamıştır.
- \* TAVİ sonrası kalıcı kalp pili implantasyonu hastaların %17,8'nde gerekli olmuştur. LVOT'a uzanım gösteren MAK varlığı, kalıcı kalp pilinin bağımsız bir prediktörüdür.
- \* TAVİ sonrası kontrast nefropatisi %15,9 sıklıkta gelişmektedir. MAK olanlarda kontrast nefropatisi olmayanlara göre daha sıktır.
- \* TAVİ sonrası hastane içi mortalite oranı %5,7'dir. Hastane içi mortalite olan grupta; kontrast nefropatisi sıklığı, lojistik EURO skoru ve BNP düzeylerinin daha

yüksek; statin kullanım oranı, albümin ve hemoglobin düzeylerinin ise daha düşük olduğu tespit edildi.

- \* Tüm nedenlere bağlı mortalite ortanca 2 yıllık takipte 89 (%36,3) hastada tespit edilmiştir RAAS blokörü kullanımı (HR: ; p=0,012), hemoglobin düzeyi (HR:0,79; p=0,006), TAVİ sonrası atriyal fibrilasyon gelişimi (HR:2,39; p=0,002) ve mitral anuler kalsifikasyonun ciddi olması (HR:1,94; p=0,024) tüm nedenlere bağlı mortalitenin prediktörleridir.



## 7. KISITLILIKLAR

1. TAVİ sonrası kalıcı kalp pili ihtiyacı değerlendirmesinde standardize bir yaklaşım olmamakla birlikte genellikle uygulanan ve merkezimizin de benimsediği yaklaşım; işlem sonrası 48 saatlik izlemde ritim monitörizasyonu yapmak ve ileri derece AV blok (AV Tam blok, Mobitz Tip 2 AV blok ve trifasiküler blok) gelişmediği durumlarda hastayı taburcu etmektir. Ancak bazı hastalarda taburculuk sonrası ileri derece AV blok ve senkop atağı gelişebilmektedir. Çalışmamızda TAVİ sonrası EFÇ yapılmadığı için TAVİ sonrası kalıcı kalp pili ihtiyacı olduğundan daha az saptanmış olabilir.
2. Hasta dosyalarının bir kısmına ulaşamadığı için hastaların işlem sonrası EKG kayıtlarına erişilemedi. TAVİ sonrası ileti bozuklukları ve bu bozuklukların kalp pili ihtiyacı ile ilişkisi değerlendirilemedi.
3. Bazalde atriyal fibrilasyon tanısı olmayan hastalara TAVİ öncesi holter monitörizasyonu yapılmadığı için TAVİ sonrası yeni gelişen atriyal fibrilasyon sıklığı olduğundan fazla değerlendirilmiş olabilir. Hasta popülasyonu ileri yaş ve çoklu komorbid hastalığı olan bir grup olması nedeni ile paroksizmal atriyal fibrilasyon ataklarının işlem öncesinde de bir grup hastada olması muhtemeldir.
4. Hastaların ölüm nedenlerine ulaşamadığı için spesifik olarak kardiyovasküler mortalite değerlendirmesi yapılamamıştır.
5. Koroner arter kalsiyum skoru değerlendirmesi yapılmamış olması MAK ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkin tam olarak saptanamamış olmasına neden olmuştur.

## 8. KAYNAKLAR

1. Boersma E, Manini M, Wood DA, et al. Cardiovascular Diseases in Europe. Euro Heart Survey and National Registries of Cardiovascular Diseases and Patient Management. European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, France, 2002.
2. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1002–1012.
3. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014 Aug 21;371(8):744-56.
4. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with “benign” aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;162:2345–7.
5. Owens DS, Katz R, Takasu J, et al. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* 2010;105:701–8.
6. Jane Brown, MBBS FANZCA, Nicholas J Morgan-Hughes, MBChB MRCP FRCA. Aortic stenosis and non-cardiac surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, Volume 5, Issue 1, February 2005, Pages 1-4.
7. Everett RJ, Clavel MA, Pibarot P, Dweck MR. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. *Heart.* 2018 Dec;104(24):2067-2076.
8. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, et al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(5):432-443.
9. Neragi-Miandoab S, Michler RE. A review of most relevant complications of transcatheter aortic valve implantation. *ISRN Cardiol.* 2013;2013:956252. Published 2013 May 12.
10. Díez JG. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): the hype and the hope. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(3):298-301.

11. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral annulus calcification. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1934–1941.
12. Fox CS, Vasan RS, Parise H, et al. Framingham Heart Study Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1492–1496.
13. Nair CK, Runco V, Everson GT, et al. Conduction defects and mitral annulus calcification. *Br Heart J* 1980;44:162–167
14. Mejean S, Bouvier E, Bataille V, et al. Mitral annular calcium and mitral stenosis determined by multidetector computed tomography in patients referred for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2016;118:1251–1257.
15. McAlpine WA. *Heart and Coronary Arteries*. Berlin: Springer-Verlag; 1975. p9–26.
16. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83(1):81–85.
17. Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jan;10(1):i3-10.
18. Sahasakul Y, Edwards WD, Naessens JM, Tajik AJ. Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: implications for two-dimensional echocardiography based on autopsy study of 200 normal human hearts. *Am J Cardiol* 1988;62:424–30.
19. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart*. 2000;84: 670–673.
20. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Sep;11(8):645-58.
21. Crawford MH, Roldan CA. Prevalence of aortic root dilatation and small aortic roots in valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2001;87:1311–1313.
22. Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Councils of the American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:732–738.

23. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:119.
24. 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;24:1231.
25. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1220.
26. Brown M, Palmer C, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet.* 2000 Jul 29;356(9227):366-72.
27. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al. Effect of losartan versus atenolol on aortic valve sclerosis (a LIFE substudy) *The Am J Cardiol.* 2004;94:1076.
28. Branch KR, O'Brien KD, Otto CM. Aortic valve sclerosis as a marker of active atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep.* 2002;4:111.
29. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol.* 1997;29:630.
30. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol.* 1986;58:572.
31. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006;4:27. Published 2006 Jul 1.
32. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J.* 1996;132:408.
33. Kong WK, Regeer MV, Ng AC, et al. Sex Differences in Phenotypes of Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy: Insights From a Large Multicenter, International Registry. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e005155.

34. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016;102:75-85.
35. Chan KL, Ghani M, Woodend K, et al. Case-controlled study to assess risk factors for aortic stenosis in congenitally bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 690–693.
36. Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):715–23.
37. Qiao JH, Mertens RB, Fishbein MC, et al. Cartilaginous metaplasia in calcified diabetic peripheral vascular disease: morphologic evidence of enchondral ossification. *Hum Pathol*. 2003;34(4):402–7.
38. Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T, et al. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20: 2472–2478.
39. Gomez-Stallons MV, Tretter JT, Hassel K, et al. Calcification and extracellular matrix dysregulation in human postmortem and surgical aortic valves. *Heart*. 2019;105(21):1616–21.
40. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation*. 2003;107(17):2181–4.
41. Yip CY, Simmons CA. The aortic valve microenvironment and its role in calcific aortic valve disease. *Cardiovasc Pathol*. 2011;20(3):177–82.
42. Simmons CA, Grant GR, Manduchi E, et al. Spatial heterogeneity of endothelial phenotypes correlates with side-specific vulnerability to calcification in normal porcine aortic valves. *Circ Res*. 2005;96(7):792–9.
43. Butany J, Collins MJ, Demellawy DE, et al. Morphological and clinical findings in 247 surgically excised native aortic valves. *Can J Cardiol*. 2005;21(9):747–55.
44. Roberts WC, Ko JM. Weights of individual cusps in operatively-excised stenotic three-cuspid aortic valves. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):681–4.
45. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation*. 2005;111:3316-3326.

46. Novaro GM, Mishra M, Griffin BP. Incidence and echocardiographic features of congenital unicuspid aortic valve in an adult population. *J Heart Valve Dis.* 2003;12(6):674–8.
47. Yotsumoto G, Iguro Y, Kinjo T, et al. Congenital quadricuspid aortic valve: report of nine surgical cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9(2):134–7.
48. Yener N, Oktar GL, Erer D, et al. Bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;8(5):264–7.
49. Collins MJ, Butany J, Borger MA, et al. Implications of a congenitally abnormal valve: a study of 1025 consecutively excised aortic valves. *J Clin Pathol.* 2008;61(4):530–6.
50. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(5):1226–33.
51. Isner JM, Chokshi SK, DeFranco A, et al. Contrasting histoarchitecture of calcified leaflets from stenotic bicuspid versus stenotic tricuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(5):1104–8.
52. Roberts WC. Morphologic aspects of cardiac valve dysfunction. *Am Heart J.* 1992;123(6):1610–32.
53. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38:61–67.
54. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med.* 1987;317:91–98.
55. Strauer BE. Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: Role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. *Am J Cardiol.* 1979;44:730–740.
56. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med.* 1982;307:1362–1366.
57. Ishihara K, Zile MR, Nagatsu M, et al. Coronary blood flow after regression of pressure-overload left ventricular hypertrophy. *Circ Res.* 1992;71:1472–1481.
58. Breisch EA, White FC, Bloor CM. Myocardial characteristics of pressure overload hypertrophy. A structural and functional study. *Lab Invest.* 1984;51:333–342.

59. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107:3170–3175.
60. Gould KL, Carabello BA. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation*. 2003;107:3121–3123.
61. Park SJ, Enriquez-Sarano M, Chang SA, et al. Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6:137–146.
62. Mark AL, Abboud FM, Schmid PG, Heistad DD. Reflex vascular responses to left ventricular outflow obstruction and activation of ventricular baroreceptors in dogs. *J Clin Invest*. 1973;52:1147–1153.
63. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *Am Heart J*. 1951;41:1–29.
64. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res*. 2013 Jul 5;113(2):179-85.
65. Huber D, Grimm J, Koch R, Krayenbuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation*. 1981;64:126–134.
66. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1976;18:255–264.
67. Nakano K, Corin WJ, Spann JF Jr, Biederman RW, Denslow S, Carabello BA. Abnormal subendocardial blood flow in pressure overload hypertrophy is associated with pacing-induced subendocardial dysfunction. *Circ Res*. 1989;65:1555–1564.
68. Ito K, Yan X, Feng X, Manning WJ, Dillmann WH, Lorell BH. Transgenic expression of sarcoplasmic reticulum Ca(2+) ATPase modifies the transition from hypertrophy to early heart failure. *Circ Res*. 2001;89:422–429.
69. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*. 1997;336:1131–1141.
70. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(4):343-349.

71. Ho"chter W, Weingart J, Ku"hner W, Frimberger E, Ottenjann R. Angiodysplasia in the colon and rectum. Endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy*. 1985;17(5):182-185.
72. Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, Webb JG. Heyde's syndrome: a review. *J Heart Valve Dis*. 2004;13(5):701-712.
73. Batur P, Stewart WJ, Isaacson JH. Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. *Arch Intern Med*. 2003; 163(15):1821-1824.
74. Pate GE, Mulligan A. An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J Heart Valve Dis*. 2004;13(5):713-716.
75. Tsuji A, Tanabe M, Onishi K, et al. Intravascular hemolysis in aortic stenosis. *Intern Med*. 2004;43(10):935-938.
76. Nevaril CG, Lynch EC, Alfrey CP, Hellums JD. Erythrocyte damage and destruction induced by shearing stress. *J Lab Clin Med*. 1968;71(5):784-790.
77. Maccallum RN, Lynch CE, Hellums JD, Alfrey CP Jr. Fragility of abnormal erythrocytes evaluated by response to shear stress. *J Lab Clin Med*. 1975;85(1):67-74.
78. Kawase I, Matsuo T, Sasayama K, Suzuki H, Nishikawa H. Hemolytic anemia with aortic stenosis resolved by urgent aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(2):645-646.
79. Y"uce M, Alıcı H, Cakıcı M, Davutoğlu V, Sarı İ. Acquired Hematological Abnormalities in Aortic Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Feb;17(1):114-5.
80. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486-588.
81. Leach RM, McBrien DJ. Brachioradial delay: a new clinical indicator of the severity of aortic stenosis. *Lancet* 1990;335:1199-1201.



82. Perloff JK. The physiologic mechanisms of cardiac and vascular physical signs. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:184–198.
83. Shaver JA, O’Toole JD. The second heart sound: newer concepts. Part II: Paradoxical splitting and narrow physiological splitting. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1977;46:13–16.
84. Hancock EW. The ejection sound in aortic stenosis. *Am J Med* 1966; 40:569.
85. Gallavardin L, Pauper-Ravault. Le souffle’ duretrecissement aortique puet changer de timbre et devenir dans sa propagation apexienne. *Lyon Med* 1925:523.
86. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:992–1002.
87. Shah AS, Chin CW, Vassiliou V, et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation*. 2014;130:1607–1616.
88. Huang TC, Lee MK, Lin SJ, Lu YH, Lee KT. Diffuse ST-segment depression with ST-segment elevation in lead aVR in 12-lead electrocardiography may indicate ischemic change of severe aortic stenosis. *Acta Cardiologica Sinica*, 2015 Sep;31(5):449–452.
89. Açıkgöz E, Yaman B, Açıkgöz SK, Topal S, Tavit Y, Boyacı NB. Fragmented QRS can predict severity of aortic stenosis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2015, 20(1), 37–42.
90. Taniguchi T, Shiomi H, Kosuge M, et al. (2016). Prognostic significance of ST-segment elevation in leads V1-2 in patients with severe aortic stenosis. *Circulation Journal*, 80(2), 526–534.
91. Vranic II. Electrocardiographic appearance of aortic stenosis before and after aortic valve replacement. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(5):e12457.

92. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Dopplercatheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985;71: 1162–9.
93. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Jan;10(1):1-25.
94. Evangelista A, Garcia-Dorado D, Garcia del Castillo H, Gonzalez-Alujas T, Soler-Soler J. Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:710–6
95. Okura H, Yoshida K, Hozumi T, Akasaka T, Yoshikawa J. Planimetry and transthoracic two-dimensional echocardiography in noninvasive assessment of aortic valve area in patients with valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:753–9.
96. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P, Garcia-Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:142–51.
97. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higo ST, Holmes DR Jr. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002;106:809–13.
98. Takeda S, Rimington H, Chambers J. The relation between transaortic pressure difference and flow during dobutamine stress echocardiography in patients with aortic stenosis. *Heart* 1999;82:11–4.
99. Monin JL, Quere JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319–24.
100. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart* 2005; 91:354–61.

101. Mascherbauer J, Fuchs C, Stoiber M, et al. Systemic pressure does not directly affect pressure gradient and valve area estimates in aortic stenosis in vitro. *Eur Heart J* 2008;29:2049–57.
102. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777–802.
103. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2329–2338.
104. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2004;110:356–362.
105. Cowell SJ, Newby DE, Burton J, et al. Aortic valve calcification on computed tomography predicts the severity of aortic stenosis. *Clin Radiol*. 2003;58:712–716.
106. Cuffe C, Serfaty JM, Cimadevilla C, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011;97:721–726.
107. Koos R, Mahnken AH, Sinha AM, Wildberger JE, Hoffmann R, Kühl HP. Aortic valve calcification as a marker for aortic stenosis severity: assessment on 16-MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1813–1818.
108. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1202–1213.
109. Okuyama K, Jilaihawi H, Mirocha J, et al. Alternative access for balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement: comparison of the transaortic approach using right anterior thoracotomy to partial J-sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:789-797.

110. Greenbaum AB, Babaliaros VC, Chen MY, et al. Transcaval access and closure for transcatheter aortic valve replacement: a prospective investigation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:511-521.
111. Petronio AS, De Carlo M, Bedogni F, et al. Safety and efficacy of the subclavian approach for transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve revalving system. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:359-366.
112. Jilaihawi H. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: striving to perfect its prognostic evaluation with hemodynamic data. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:712-714.
113. Barbanti M, Yang TH, Rodès Cabau J, et al. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2013;128:244-253.
114. Hamdan A, Guetta V, Konen E, et al. Deformation dynamics and mechanical properties of the aortic annulus by 4-dimensional computed tomography: insights into the functional anatomy of the aortic valve complex and implications for transcatheter aortic valve therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:119-127.
115. John D, Buellesfeld L, Yucel S, et al. Correlation of device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:233-243.
116. Patel NR, Mehta N, Parva N, Hodara R, Gada H, Nookala V. (2017) Suicide Left Ventricle during Balloon Aortic Valvuloplasty. *Interv Cardiol J.* Vol.3 No.3:23.
117. Jilaihawi H, Wu Y, Yang Y, et al. Morphological characteristics of severe aortic stenosis in China: imaging corelab observations from the first Chinese transcatheter aortic valve trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(suppl 1):752-761.
118. Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:18–29.
119. Quail MA, Nordmeyer J, Schievano S, Reinthaler M, Mullen MJ, Taylor AM. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging for TAVR assessment in

- patients with bioprosthetic aortic valves: comparison with computed tomography. *Eur J Radiol.* 2012;81:3912–3917.
120. Kammerlander AA, Wiesinger M, Duca F, et al. Diagnostic and prognostic utility of cardiac magnetic resonance imaging in aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(8 pt 1):1474–1483.
  121. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/ SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* 2010;121:e266–e369.
  122. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation.* 2002;105:2660–2665.
  123. Antonini-Canterin F, Popescu BA, Huang G, et al. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis: what is the role of statin treatment? *Ital Heart J.* 2005;6:119–124.
  124. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, et al. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol.* 2003;92:1479–1482.
  125. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:554–561.

126. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (the SEAS trial). *N Engl J Med*. 2008;359:1343–1356.
127. Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, Dumesnil JG, Chan KL. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol*. 2011;27:800–808.
128. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, et al. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol*. 2014;113:1378–1382.
129. Monzack EL, Masters KS. A time course investigation of the statin paradox among valvular interstitial cell phenotypes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:H903–H909.
130. Miller JD, Weiss RM, Serrano KM, et al. Lowering plasma cholesterol levels halts progression of aortic valve disease in mice. *Circulation*. 2009;119:2693–2701.
131. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. CHARGE Extracoronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368:503–512.
132. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1236–1246.
133. Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, et al. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:26–33.
134. Gaudreault N, Ducharme V, Lamontagne M, et al. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol*. 2011;108:1305–1310.
135. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic

- stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:291–298.
136. Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N, Peteiro J, Mosquera VX, Castro-Beiras A. Association of left ventricular mass with all-cause mortality, myocardial infarction and stroke. *PLoS One.* 2012;7:e45570.
  137. SOLVD Investigators; Salim Yusuf, Bertram Pitt, Clarence E Davis, William B Hood, Jay N Cohn. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302.
  138. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709–717.
  139. Gkizas S, Koumoundourou D, Sirinian X, et al. Aldosterone receptor blockade inhibits degenerative processes in the early stage of calcific aortic stenosis. *Eur J Pharmacol.* 2010;642:107–112.
  140. Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM. Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1998;83:952–959.
  141. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1623–1629.
  142. Bang CN, Greve AM, Køber L, et al. Renin-angiotensin system inhibition is not associated with increased sudden cardiac death, cardiovascular mortality or all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2014;175:492–498.
  143. Nadir MA, Wei L, Elder DH, et al. Impact of reninangiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:570–576.
  144. Côté N, Couture C, Pibarot P, Després JP, Mathieu P. Angiotensin receptor blockers are associated with a lower remodelling score of stenotic aortic valves. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:1172–1179.
  145. Ikram H, Low CJ, Crozier IG, Shirlaw T. Hemodynamic effects of nitroprusside on valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1992;69:361–366.

146. Awan N, DeMaria AN, Miller RR, Amsterdam EA, Mason DT. Beneficial effects of nitroprusside administration on left ventricular dysfunction and myocardial ischemia in severe aortic stenosis. *Am Heart J.* 1981;101:386–394.
147. Khot UN, Novaro GM, Popović ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;348:1756–1763.
148. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:2440–2492.
149. Hyder JA, Allison MA, Wong N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:186–194.
150. Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol.* 2009;175:473–478.
151. Skolnick AH, Osranek M, Formica P, Kronzon I. Osteoporosis treatment and progression of aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2009;104:122–124.
152. Aksoy O, Cam A, Goel SS, et al. Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis? *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1452–1459.
153. Koos R, Krueger T, Westenfeld R, et al. Relation of circulating matrix Gla-protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification. *Thromb Haemost.* 2009;101:706–713.
154. Côté N, El Hussein D, Pépin A, et al. Inhibition of ectonucleotidase with ARL67156 prevents the development of calcific aortic valve disease in warfarin-treated rats. *Eur J Pharmacol.* 2012;689:139–146.
155. Lerner RG, Aronow WS, Sekhri A, et al. Warfarin use and the risk of valvular calcification. *J Thromb Haemost.* 2009;7:2023–2027.
156. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1865–1873. 105.



157. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J* 2012;33:2426–2433.
158. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1259–1267.
159. Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient “severe” aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887–895
160. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791.
161. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611–617.
162. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99:55–61.
163. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010;31:1390–1397.
164. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302–2308.
165. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2011;97:301–307.
166. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013;112:1635–1640.
167. Cribier A. The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Glob Cardiol Sci Pract*. 2016;2016(4):e201632.

168. Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, et al. GARY Executive Board. The German aortic valve registry: 1- year results from 13, 680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* (2014) 46:808–16.
169. Biasco L, Ferrari E, Pedrazzini G, et al. Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:88.
170. Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, et al. Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry (TCVT) Investigators of the EURObservational Research Programme (EORP) of the European Society of Cardiology. The 2011-12 pilot European sentinel registry of transcatheter aortic valve implantation: in-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention* (2013) 8:1362–71.
171. Schäfer U, Ho Y, Frerker C, et al. Direct percutaneous access technique for transaxillary transcatheter aortic valve implantation: “the Hamburg Sankt Georg approach.” *JACC Cardiovasc Interv.* (2012) 5:477–86.
172. Dunne B, Tan D, Chu D, et al. Transapical versus transaortic transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* (2015) 100:354–61.
173. Ribeiro HB, Dahou A, Urena M, et al. Myocardial injury after transaortic versus transapical transcatheter aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* (2015) 99:2001–9.
174. Van der Boon RM, Marcheix B, Tchetché D, et al. . Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a multicenter collaborative study. *Ann Thorac Surg.* (2014) 97:22–8.
175. Greenbaum AB, O'Neill WW, Paone G, et al. Caval-aortic access to allow transcatheter aortic valve replacement in otherwise ineligible patients: initial human experience. *J Am Coll Cardiol.* (2014) 63:2795–804.
176. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1(3):167-175.
177. Wijeyesundera HC, Qiu F, Koh M, et al. Comparison of Outcomes of Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Transcatheter Heart Valves for Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 2017 Apr 1;119(7):1094-1099.

178. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, et al. Comparison of Balloon-Expandable vs Self-expandable Valves in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: The CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(15):1503–1514.
179. Ducrocq G, Francis F, Serfaty JM, et al. Vascular complications of transfemoral aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN prosthesis: incidence and impact on outcome *EuroIntervention* 2010; 5: 666-672.
180. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2184-2194.
181. Holmes DR, Nishimura RA, Grover FL, et al. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2813-2823.
182. Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B et al. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 851-858.
183. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 690-697.
184. Osten MD, Feindel C, Greutmann M, et al. Transcatheter aortic valve implantation for high risk patients with severe aortic stenosis using the Edwards Sapien balloon-expandable bioprosthesis: a single centre study with immediate and mediumterm outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 475-485.
185. De Backer O, Arnous S, Sandholt B, et al. Safety and efficacy of using the Viabahn endoprosthesis for percutaneous treatment of vascular access complications after transfemoral aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1123-1129.

186. Toursarkissian B, Allen BT, Petrincec D, et al. Spontaneous closure of selected iatrogenic pseudoaneurysms and arteriovenous fistulae. *J Vasc Surg* 1997; 25: 803-8; discussion 808-9.
187. Oweida SW, Roubin GS, Smith RB, Salam AA. Postcatheterization vascular complications associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty *J Vasc Surg* 1990; 12: 310-315.
188. Dean SM, Olin JW, Piedmonte M, Grubb M, Young JR. Ultrasoundguided compression closure of postcatheterization pseudoaneurysms during concurrent anticoagulation: a review of seventy-seven patients. *J Vasc Surg* 1996; 23: 28-34, discussion 34-35.
189. Cox GS, Young JR, Gray BR, Grubb MW, Hertzner NR. Ultrasoundguided compression repair of postcatheterization pseudoaneurysms: results of treatment in one hundred cases. *J Vasc Surg* 1994; 19: 683-686.
190. La Perna L, Olin JW, Goines D, Childs MB, Ouriel K. Ultrasoundguided thrombin injection for the treatment of postcatheterization pseudoaneurysms. *Circulation* 2000; 102: 2391-2395.
191. Mussardo M, Latib A, Chieffo A, et al. Periprocedural and short-term outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation with the Sapien XT as compared with the Edwards Sapien valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 743-750.
192. Chaudhry MA, Sardar MR. Vascular complications of transcatheter aortic valve replacement: A concise literature review. *World J Cardiol.* 2017 Jul 26;9(7):574-582.
193. Erkapic D, De Rosa S, Kelava A, et al. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(4):391–397.
194. Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M, et al. Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. *Am Heart J.* 2009;157(5):860–866.
195. Baan J Jr, Yong ZY, Koch KT, et al. Factors associated with cardiac conduction disorders and permanent pacemaker implantation after

- percutaneous aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *Am Heart J*. 2010;159(3):497–503.
196. Calvi V, Conti S, Pruiti GP, et al. Incidence rate and predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2012;34(2):189–195.
  197. Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, et al. Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation*. 2011 Mar 8;123(9):951–960.
  198. Hayashida K, Morice MC, Chevalier B, et al. Sex-related differences in clinical presentation and outcome of transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(6):566–571.
  199. Guetta V, Goldenberg G, Segev A, et al. Predictors and course of high-degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve Revalving System. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1600–1605.
  200. Houthuizen P, Van Garsse LA, Poels TT, et al. Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death. *Circulation*. 2012;126(6):720–728.
  201. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, et al. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):493–501.
  202. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *New Eng J Med*. 2010;363:1597–1607.
  203. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New Engl J Med*. 2011;364:2187–2198.
  204. Kleiman NS, Maini BJ, Reardon MJ, et al. Neurological events following transcatheter aortic valve replacement and their predictors: a report from the CoreValve trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003551.

205. Grabert S, Lange R, Bleiziffer S. Incidence and causes of silent and symptomatic stroke following surgical and transcatheter aortic valve replacement: a comprehensive review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23:469–476.
206. Davlourous PA, Mplani VC, Koniari I, Tsigkas G, Hahalis G. Transcatheter aortic valve replacement and stroke: a comprehensive review. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(1):95-104.
207. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:545–60.
208. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1552–62.
209. Rosseel L, Rosseel M, Hynes B, Bel XA, Crilly E, Mylotte D. Chimney Stenting During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Interv Cardiol*. 2020 Jul 13;15:e09.
210. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Urena M, et al. Coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:452–61.
211. Jabbour RJ, Tanaka A, Finkelstein A, et al. Delayed coronary obstruction after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;17:1513–24.
212. Ribeiro HB, Rodés-Cabau J, Blanke P, et al. Incidence, predictors, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: insights from the VIVID Registry. *Eur Heart J* 2018;39:687–95.
213. Khan JM, Dvir D, Greenbaum AB, et al. Transcatheter laceration of aortic leaflets to prevent coronary obstruction during transcatheter aortic valve replacement: concept to first-in-human. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:677–89.

214. Khan JM, Greenbaum AB, Babaliaros VC, et al. The BASILICA trial: prospective multicenter investigation of intentional leaflet laceration to prevent TAVR coronary obstruction. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1240–52.
215. Yamamoto M, Shimura T, Kano S, et al. Impact of preparatory coronary protection in patients at high anatomical risk of acute coronary obstruction during transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2016;217:58–63.
216. Mercanti F, Rosseel L, Neylon A, et al. Chimney stenting for coronary occlusion during transcatheter aortic valve replacement: insights from the Chimney Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:751–61.
217. Palmerini T, Chakravarty T, Saia F, et al. Coronary protection to prevent coronary obstruction during aortic valve replacement: a multicenter international registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:739–47.
218. Baber U, Kini A, Moreno P, Sharma S. Aortic stenosis: Role of balloon aortic valvuloplasty. *Cardiol Clin.* 2013 Aug;31(3):327-36.
219. Lopez Ayerbe J, Evangelista Masip A, Armada Romero E, et al. Predictive factors of abnormal dynamic intraventricular gradient after valve replacement in severe aortic stenosis. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 127– 134.
220. Suh W, Witzke C, Palacios. Suicide left ventricle following transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Oct 1;76(4):616-20.
221. Gerckens U, Pizzulli L, Raisakis K. Alcohol septal ablation as a bail-out procedure for suicide left ventricle after transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol.* 2013 May;25(5):E114-7.
222. Scherner M, Wahlers T. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis.* 2015;7(9):1527-1535.
223. Katsanos S, van Rosendael P, Kamperidis V, et al. Pericardial effusion following transcatheter aortic valve implantation: echocardiography and multi-detector row computed tomography evaluation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan;31(1):37-43.
224. Greco A, Capodanno D. Anticoagulation after Transcatheter Aortic Valve Implantation: Current Status. *Interv Cardiol.* 2020;15:e02.

225. Roberts WC, Shirani J. Comparison of cardiac findings at necropsy in octogenarians, nonagenarians, and centenarians. *Am J Cardiol.* 1998;82(5):627–31.
226. Masseraa D, KizerbMarc JR, Dweckc MR. Mechanisms of mitral annular calcification. *Trends in Cardiovascular Medicine* 30 (2020) 289–295.
227. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, et al. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J.* 2006;151(1):39–47.
228. Adler Y, Fink N, Spector D, et al. Mitral annulus calcification – a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis.* 2001;155(1):1–8.
229. Tyagi G, Dang P, Pasca I, et al. Progression of degenerative mitral stenosis: insights from a cohort of 254 patients. *J Heart Valve Dis.* 2014;23(6):707–12.
230. Aronow WS, Kronzon I. Correlation of prevalence and severity of mitral regurgitation and mitral stenosis determined by Doppler echocardiography with physical signs of mitral regurgitation and mitral stenosis in 100 patients aged 62 to 100 years with mitral annular calcium. *Am J Cardiol.* 1987;60(14):1189–90.
231. Carpentier AF, Pellerin M, Fuzellier JF, et al. Extensive calcification of the mitral valve anulus: pathology and surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(4):718–29; discussion 729–30.
232. Takamoto T, Popp RL. Conduction disturbances related to the site and severity of mitral annular calcification: a 2-dimensional echocardiographic and electrocardiographic correlative study. *Am J Cardiol.* 1983;51(10):1644–9.
233. Di Bella G, Carerj S, Andò G, et al. Cardiac imaging in the evaluation of mitral annulus caseous calcification. *Int J Cardiol* 2006;113(1):E30-1.
234. Movahed MR, Saito Y, Ahmadi-Kashani M, Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007; 5:14.



235. Eicher JC, De Nadai L, Soto FX, et al. Bacterial endocarditis complicating mitral annular calcification: a clinical and echocardiographic study. *J Heart Valve Dis.* 2004 Mar;13(2):217-27.
236. Pressman GS, Rodriguez-Ziccardi M, Gartman CH, et al. Mitral Annular Calcification as a Possible Nidus for Endocarditis: A Descriptive Series with Bacteriological Differences Noted. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30(6):572-578.
237. Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, et al. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017;38:1194–1203.
238. Eriksson P, Mohammed AA, De Geer J, et al. Non-invasive investigations of potential renal artery stenosis in renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Nov;25(11):3607-14.
239. Movahed MR, Saito Y, Ahmadi-Kashani M, Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5:14. Published 2007 Mar 14. doi:10.1186/1476-7120-5-14
240. Takami Y, Tajima K. Mitral annular calcification in patients undergoing aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *Heart Vessels.* 2016 Feb;31(2):183-8.
241. Ancona MB, Giannini F, Mangieri A, et al. Impact of Mitral Annular Calcium on Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2017 Dec 15;120(12):2233-2240.
242. Labovitz AJ, Nelson JG, Windhorst DM, et al. Frequency of mitral valve dysfunction from mitral annular calcium as detected by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1985; 55:133.
243. Korn D, Desanctis RW, Sell S. Massive calcification of the mitral annulus. A clinicopathological study of fourteen cases. *N Engl J Med* 1962;267:900–9.
244. Chonchol M, Linas S. Diagnosis and management of ischemic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:172–181.

245. Iida M, Maeda H, Yamamoto M, et al. Association of renal artery stenosis with aortic jet velocity in hypertensive patients with aortic valve sclerosis. *Am J Hypertens*. 2010 Feb;23(2):197-201.
246. Allison MA, DiTomasso D, Criqui MH, Langer RD, Wright CM. Renal artery calcium: relationship to systemic calcified atherosclerosis. *Vasc Med*. 2006 Nov;11(4):232-8.
247. Sahiner L, Coteli C, Kivrak A, et al. Incidental Findings Diagnosed during Preprocedural Evaluation of TAVR. *Cardiol Res Pract*. 2019 Apr 2;2019:7478608.
248. Van Mieghem NM, Tchetché D, Chieffo A, et al. Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2012; 110:1361.
249. Holmes DR Jr, Brennan JM, Rumsfeld JS, et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2015; 313:1019.
250. Barbash IM, Barbanti M, Webb J, et al. Comparison of vascular closure devices for access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2015; 36:3370.
251. Athappan G, Gajulapalli RD, Sengodan P, et al. Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2101.
252. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366:1686.
253. Lange R, Bleiziffer S, Piazza N et al (2011) Incidence and treatment of procedural cardiovascular complications associated with trans-arterial and trans-apical interventional aortic valve implantation in 412 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 40:1105–1113
254. Tarantini G, Mojoli M, Windecker S, et al. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis From the SOURCE XT Prospective Multicenter Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9:937.

255. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370:1790.
256. Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J, Urena M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:178.
257. Li Y, Lu Z, Li X, Huang J, Wu Q. Mitral annular calcification is associated with atrial fibrillation and major cardiac adverse events in atrial fibrillation patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17548.
258. Binder RK, Webb JG, Toggweiler S, et al. Impact of post-implant SAPIEN XT geometry and position on conduction disturbances, hemodynamic performance, and paravalvular regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6:462.
259. Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1200.
260. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016; 387:2218.
261. Weber M, Sinning JM, Hammerstingl C, Werner N, Grube E, Nickenig G. Permanent Pacemaker Implantation after TAVR - Predictors and Impact on Outcomes. *Interv Cardiol*. 2015;10(2):98-102.
262. Tovia-Brodie O, Michowitz Y, Belhassen B. Use of Electrophysiological Studies in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020 Jun 3;9(1):20-27.
263. Brodov Y, Konen E, Di Segni M, et al. Mitral Annulus Calcium Score. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019 Dec;12(1):e007508.
264. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010; 31:865.

265. Barbanti M, Gulino S, Capranzano P, et al. Acute Kidney Injury With the RenalGuard System in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PROTECT-TAVI Trial (PROphylactic effect of furosemide-induced diuresis with matched isotonic intravenous hydration in Transcatheter Aortic Valve Implantation). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:1595.
266. Chatani K, Abdel-Wahab M, Wübken-Kleinfeld N, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Impact of contrast agents, predictive factors, and prognostic importance in 203 patients with long-term follow-up. *J Cardiol* 2015; 66:514.
267. Venturi G, Pighi M, Pesarini G, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing TAVI Compared With Coronary Interventions. *J Am Heart Assoc*. 2020 Aug 18;9(16):e017194.
268. Li WH, Li DY, Han F, Xu TD, Zhang YB, Zhu H. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(4):1065-1070.
269. Pilgrim T, Franzone A, Stortecky S, et al. Predicting Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement: External Validation of the Transcatheter Valve Therapy Registry Model. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Nov;10(11):e005481.
270. Akinseye OA, Shahreyar M, Nwagbara CC, et al. Modifiable Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Med Sci*. 2018 Aug;356(2):135-140.
271. Sgorbini L, Scuteri A, Leggio M, Leggio F. Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness. *Cardiovasc Ultrasound*. 2004;2:19. Published 2004 Oct 8.
272. Rossi A, Targher G, Zoppini G, et al. Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Aug;35(8):1781-6.