



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

KARDİYOLOJİ EĞİTİM KLİNİĞİ

ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU SONRASI 30 GÜNLÜK MORTALİTE ÜZERİNE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nermina ALAGİÇ

TEZ DANIŞMANLARI:

Uzm. Dr. Selahattin TÜREN

Uzm. Dr. Begüm UYGUR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2018





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

KARDİYOLOJİ EĞİTİM KLİNİĞİ

ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU SONRASI 30 GÜNLÜK MORTALİTE ÜZERİNE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nermina ALAGİÇ

TEZ DANIŞMANLARI:

Uzm. Dr. Selahattin TÜREN

Uzm. Dr. Begüm UYGUR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2018

İTHAF

Bu uzmanlık tezimi ; her daim desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen aileme annem Emina'ya, babam Sead'a ve ablam Merima ALAGİÇ'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamı gerçekleştirmemde bana fırsat veren İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi Sayın Doç. Dr. Mehmet Ertürk'e, eğitim sorumlumuz sayın Prof. Dr. Abdurrahman Eksik'e, veri analizinde yardımlarından dolayı Uzm.Dr.Emre Yılmaz'a; tez danışmanlarım olarak çalışma boyunca destekleri ve bilimsel eleştirileri ile çalışmamda büyük katkıları olan sayın Uzm. Dr. Selahattin Türen ve sayın Uzm. Dr. Begüm Uygur'a içten müteşikkirim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF..... 1

TEŞEKKÜR..... 2

İÇİNDEKİLER..... 3-4

KISALTMALAR..... 5-6

ŞEKİL LİSTESİ..... 7

TABLO LİSTESİ..... 8

ÖZET..... 9

ABSTRACT..... 10

GİRİŞ VE AMAÇ..... 11-12

GENEL BİLGİLER..... 12

AORT DARLIĞI HAKKINDA GENEL BİLGİLER..... 12

Kapak Yapısı ve Aort Kapağın Anatomisi..... 13-15

Aort Darlığının Epidemiyolojik Özellikleri ve Etiyolojisi... 15-16

Aort Darlığının Patofizyolojisi..... 17-19

Aort Darlığının Tanısı..... 19-23

Aort Darlığının Klinik Seyri..... 23-26

Aort Darlığının Tedavisi..... 26

Cerrahi Aort Kapak Replasmanı..... 30-31

Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu..... 32-35

TAVİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER..... 35

TAVİ'de Kullanılan Kapaklar ve Teknikler..... 36-39

TAVİ Uygulanan Hastalarda Görülen Komplikasyonlar..... 39

TAVİ Uygulanan Hastalarda Mortalite Öngördürücüleri..... 39-40

TROMBOSİT İLE AORT DARLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ..... 40-41

ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV)..... 41-43

GEREÇ VE YÖNTEMLER..... 43

ÇALIŞMA POPULASYONU…… 43
Hasta Gurubu…… 43
Hasta Seçimi…… 44
Çalışmaya Alınma Kriterleri…… 44-45
Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri…… 45
TAVİ PROSEDÜR DETAYLARI…… 45-46
ÇALIŞMANIN PRİMER SONLANIM NOKTASI…… 46
İSTATİSTİK ANALİZ DETAYLARI…… 46
BULGULAR…… 47
DEMOGRAFİK VERİLERİN ANALİZİ…… 47
TAVİ İŞLEMİNİN PEROPERATİF TAKİP VERİLERİNİN ANALİZİ…… 47-50
ÇALIŞMA HASTALARININ POSTOPERATİF İZLEMLERİNİN ANALİZLERİ…… 51-52
ROC ANALİZİ…… 52-58
PRIMER SONLANIM NOKTASI: TAVİ SONRASI 30 GÜNLÜK MORTALİTE VE MPV ORANININ MORTALİTE ÜZERİNE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ…… 58-62
TARTIŞMA…… 63-65
SONUÇLAR…… 65-67
Çalışma kısıtlılıkları…… 65-66
Elde Edilen Sonuçlar…… 66-67
KAYNAKLAR…… 68-77
EKLER
EK-1 ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ
EK-2 ETİK KURUL ONAY FORMU
EK-3 TEZİN PDF FORMATINDA OLUŞTURULMUŞ CD KAYDI

KISALTMALAR

AD	Aort Darlığı
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti(**A**merican **H**eart **A**ssociation)
AMI	Acute Myocardial Infarction
ASA	Asetil Salisilik Asit
AY	Aort Yetmezliği
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
CABG	Koroner arter Bypss Geft (**C**oronary **A**rtery **B**ypass **G**raft)
ÇKBT	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ESC	Avupa Kalp Cemiyeti (**E**uropean **S**ociety of **C**ardiology)
EuroScore	Kalp Cerahisi Risk Değerlendirmesinde Avrupa Sistemi (**E**uropean **S**ystem of **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation)
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LVOT	Sol Ventrikül Çıkış Yolu (**L**eft **V**entricle **O**utput **T**rack)
MPV	Mean Platelet Volume
MY	Mitral Yetmezliği
NYHA	New York Kalp Cemiyeti (**N**ew **Y**ork **H**eart **A**ssociation)
OAK	Oral Antikuagülan
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PARTNER	Placement of Aortic Transcatheter Valves
SAVR	Aort Kapak replasmanı(**A**ortic **V**alve **R**eplacement)
SoV	Sol Ventrikül
SoVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
STS	Göğüs Cerrahi Derneği (**S**ociety **T**horacic **S**urgeons)

TAVİ	Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu
TF	Transfemoral
TEE	Trans Özefageal Ekokardiyogtafi
TTE	Trans Torasik Ekokardiyografi
vWF	von Willebrand Faktör

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Aort darlığın klinik seyri
Şekil-2: AD'nın başlayan semptomlarına göre kapak replasman tedavisi uygulanmayan hastalarda ortalama yaşam beklentisi
Şekil-3: Küspis tabakalarının görseli
Şekil-4: A) Aort kapağın anatomik yeri ve komşulukları B) Aort darlığı çeşitleri ve görülme yaşı
Şekil-5: Aort darlığının oluşumunda görev alan patolojik süreç
Şekil-6: AD şiddetin in değerlendirilmesine yönelik kademeli bütüncül yaklaşım
Şekil-7: Şiddetli aort darlığının tedavisi
Şekil-8: TAVİ de kullanılan kapak türleri
Şekil-9: Ortalama trombosit hacminin kardiyovasküler trombozu üzerindeki olası etki mekanizması
Şekil-10: Prosedür öncesi ve sonrası ölçülen MPV değerlerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortaliteyi saptamaktaki güçleri, spesifite ve sensitiviteleri ROC analizi
Şekil-11: Preoperatif MPV (MPV Bazal) değeri 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' guruplarının Kaplan Meier analizi ile elde edilmiş 30 günlük sağ kalımlarının grafiksel gösterimi
Şekil-12: Preoperatif MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük sağkalım ile ilişkisi
Şekil-13: Postoperatif 3. gün MPV değeri verilerinin dağılımının grafiksel gösterimi
Şekil-14: Postoperatif 3. gün MPV değeri 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' guruplarının Kaplan Meier analizi ile elde edilmiş 30 günlük sağ kalımlarının grafiksel gösterimi
Şekil-15: Postoperatif 3. MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük sağkalım ile ilişkisi

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Aort darlığının değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik kriterler
Tablo-2: Aort darlığı evrelendirilmesi
Tablo-3: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu varlığında AVA <1,0cm2 ve ortalama basınç gradiyenti <40 mmHg olduğu hastalarda şiddetli aort darlığı olasılığını artıran kriterler
Tablo-4: Aort darlığında girişim endikasyonları ve girişim seçimine ilişkin öneriler
Tablo-5: AD'ye ek başka kapak ve çıkan aort hastalıklarında girişim endikasyonu ve seçimi
Tablo-6: Şiddetli aort darlığına sahip asemptomatik hastalarda girişim endikasyonu.
Tablo-7: Aort darlığında girişim endikasyonları ve girişim seçimine ilişkin öneriler
Tablo-8: Cerrahi riski artmış olan hastalarda SAVR ve TAVİ arasındaki karar belirlemede kalp ekibinin göz önünde bulundurması gereken konular
Tablo-9: TAVİ için hasta seçiminde kontrendikasyon yaratan durumlar
Tablo-10: TAVİ sonrası bağımsız mortalite öngördürücüleri
Tablo-11: New York Kalp Cemiyeti' nin (NYHA) konjestif kalp yetmezliği fonksiyonel sınıflaması
Tablo-12: Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların demografik ve klinik verileri.
Tablo-13: Çalışmaya dahil edilen hastaların TAVİ işlemine dair verileri.
Tablo-14: Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif laboratuar değerlerinin analiz sonuçları.
Tablo-15: Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif ve postoperatif ekokardiyografik ölçümleri
Tablo-16: Çalışmaya dahil edilen hastalarda tespit edilen postoperatif komplikasyonlar
Tablo-17: Çalışma hastalarında tespit edilen mortalite nedenleri
Tablo-18: Prosedür öncesi ve sonrası ölçülen MPV değerlerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortaliteyi saptamaktaki güçleri, spesifite ve sensitivitelerin, eğri altında kalan alan karşılaştırılması
Tablo-19: Preoperatif MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük sağkalım ile ilişkisi
Tablo-20: Postoperatif 3. gün MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük sağkalım ile ilişkisi
Tablo-21: Postoperatif 3. gün MPV değeri ile hesaplanan cut off değerine göre (9,35) oluşturulan 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' guruplarının demografik, klinik, laboratuar ve ekokardiyografik verileri karşılaştırılmıştır
Tablo-22: Cox Regresyon analizi ile tüm çalışma verilerinin tek değişkenli analizi
Tablo-23: Bazal 0-6 saat işem sonrası 1. gün ve işlem sonrası 3. gün MPV değerleri ile yapılan multivarite analizi
Tablo-24: TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerinde etkili bağımsız öngördürücülerin analizi

ÖZET

Ortalama Trombosit Hacminin Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Sonrası 30 Günlük Mortalite Üzerine Öngördürücü Değerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Yüksek ortalama trombosit hacminin (MPV) tromboembolik hastalıklarda, koroner ve periferik arter lezyonları gibi kardiyovasküler hastalık ve işlemlerinde prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Fakat MPV değerinin transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) sonrası prognozla ilişkisi ile ilgili çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; MPV'nin TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine öngördürücü olup olmadığının araştırılmasıdır.

Yöntem: Tek merkezde,Ekim 2010 ile Aralık 2016 tarihleri arasında TAVİ uygulanan toplam 196 hasta tarandı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre 184 hasta uygun bulundu ve periferik venöz plasma MPV değerleri incelendi. MPV için eşik değer ROC analizi ile saptanarak işlem öncesi MPV (Bazal MPV) eşik değeri 8,35 olarak tanımlandı. Hastalar eşik değer üstü 'yüksek MPV' ve eşik değer altı 'düşük MPV' olmak üzere iki grup halinde incelendi. Yüksek ve düşük bazal MPV gruplarının TAVİ öncesi ile postoperatif laboratuvar bulguları, ekokardiyografik ve klinik özellikleri tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 184 hastadan (ortalama yaş 79,41± 7,88, %61.4 kadın) 16 hasta 30 günlük izlemde exitus oldu. Multivariate analizleri sonucu MPV Bazal değerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (p=0.014). MPV Postop 3'ün 30 günlük mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı oranda ilişkili olduğu Kaplan Meier sağ kalım analizi ile saptandı (p=0,037). Mortalite oranları 'Yüksek MPV' gurubu lehine yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p= 0,035). Multivariate analizleri sonucu Bazal MPV değerinin yanı sıra preoperatif peak gradientinin (p= 0,018), bazal trombosit değerinin (p= 0,048) ve kronik böbrek yetmezliğinin (p=0,034) TAVİ işlemi sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğunu saptandı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda Bazal MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Aort darlığı, transkateter aort kapak implantasyonu, ortalama trombosit hacmi, mortalite

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of the Predictive Value of Mean Platelet Volume on 30-day Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation

Aim: It was showed that high mean platelet volume (MPV) values are related to poor prognosis and mortality in cardiovascular diseases such as tromboembolic events, coronary and peripheral arterial disease and also to applied interventions. Currently there is no study that evaluates MPV's prognostic value after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) procedure . The aim of this study is to evaluate predictive value of mean platelet volume (MPV) on 30-day mortality after TAVI.

Method: 196 patient to whom TAVI has been performed have been evaluated between October 2010 to December 2016 in a single centre. According to exclusion criteria 184 patients have been included. MPV values have been measured from peripheral venous plasma of the patients. Threshold basal MPV value has been defined according to ROC analysis which was found to be 8,35. MPV values of patients were divided into under-treshold 'low MPV' and over-treshold 'high MPV' groups. Peroperative and postoperative clinical features, laboratory and echocardiographic findings were analyzed by univariate and multivariate analyzes within high and low MPV groups, before and after procedure.

Results: 16 of 184 included patients (mean age 79,41± 7,88, %61.4 female) died within 30 days after TAVI. It was found that baseline MPV value is as independent predictors of 30-day mortality after TAVI (p=0.014) According to Kaplan Meier survival analysis MPV Day 3 value was found to be significally associated with 30-day mortality. Also mortality was found to be statistically more significant in the high MPV Day 3 group compared to low MPV Day 3 group (p=0,035). Additionally in multivariable Cox regression analyzes other independent predictors of 30-day mortality after TAVI were baseline peak gradient (p= 0,018), baseline platelet value (p= 0,048) and chronic renal failure (p=0,034).

Conclusion: As a result of our study, basal MPV value was found to be an independent predictor of 30-day mortality after TAVI.

Key Words: Aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, mean platelet volume, mortality

GİRİŞ VE AMAÇ

Aort Darlığı (AD), aort kapağın konjenital veya kazanılmış morfolojik anormaliklerinden kaynaklanarak sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) obstrüksiyonu ile sonuçlanan kapak fonksiyon bozukluğudur. LVOT obstüksiyonu nedeniyle gelişen yetersiz kalp debisi sebebiyle efor kapasitesinde azalma, senkop, anjina, kalp yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilmektedir. Uzun asemptomatik dönemi takiben semptomların gelişmesi ile sürvinin belirgin derecede azaldığı progresif bir hastalıktır. Ortalama yaş beklentisinin artmasıyla doğru orantılı olarak AD prevelansı artmakta olup gelişmiş batı ülkelerinde en sık görülen kazanılmış kapak hastalığıdır. Girişim yapılmayan hastaların %50-60'sı 2 yıl içinde hayatını kaybetmektedir.

Semptomatik ileri AD aşamasında semptomları ve mortaliteyi azaltan etkin tedavi yöntemleri cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) ve cerrahiye alternatif yöntem olan transkateter aort kapak implatasyonu (TAVİ)'dir.

TAVİ, ileri AD hastalarında perkütan transkatater aracılığıyla aort biyoprotez implante etme işlemidir. Güvenilir, efektif ve daha az invaziv olan TAVİ işlemi ileri yaş, komorbid hastalıkları veya ileri LV sistolik fonksion bozukluğu bulunan ve SAVR için yüksek risk veya inoperable olan hasta gurubunda tercih edilmektedir. 2002 yılında gerçekleştirilen ilk TAVİ işleminden günümüze kadar kullanlan kapakların gelişimi ile TAVİ işlemi ve tekniğinde çok ilerleme sağlanmıştır.

Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) IA ve IB randomize kontrollü çalışmalarda yüksek cerrahi risk belirlenen veya inoperable olan ileri AD hastalarında TAVİ , cerrahi ve medikal tedavi karşılaştırılmıştır. TAVİ uygulanan hastaların 1 yıllık sağ kalımlarının medikal tedavi uygulananların sağ kalımlarından belirgin yüksek olduğu; cerrahiye ise yakın olduğu saptanmıştır (1,2).

PARTNER II2 ve SURTAVİ randomize kontrollü çalışmalar ise orta cerrahi riskli ileri AD hastalarını ele almıştır. Bu çalışmalarda TAVİ cerrahi ile kıyaslanmış olup primer sonlanım noktası olarak 24 ayda tüm nedenlere bağlı ölüm ve sekel bırakan inme değerlendirilmiştir. Çalışmalar sonucunda TAVİ'nin AVR'ye non-inferior olduğu gözlenlenmiştir.

TAVİ işlemi kararı verilen hastalar orta cerrahi risk gurubunda kategorize edilmiş olsalar dahi işleme aday olan hastalar komorbiditeleri yüksek ve kompleks hastalardır.

Bu çalışmanın amacı hastanemizde TAVİ uygulanan hastalarda ortalama trombosit hacminin

(MPV) TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine öngördürücü değerinin retrospektif olarak araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

AORT DARLIĞI HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Aort Darlığı ,aort kapağın morfolojik anormalliklerinden LVOT obstrüksiyonuna neden olan kapak fonksiyon bozukluğudur.

LVOT obstrüksiyonu nedeniyle yetersiz kalp debisi gelişip ardından eforda kapasitesinde azalma, anjina, kalp yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilmektedir. Gelişmiş batı ülkelerde en sık görülen kazanılmış kapak hastalığıdır. Leaflet kalınlaşması ve fibrozu ile kararkterize olup obstrüksiyona yol açmayan aort sklerosis AD'nin preklinik fazıdır.

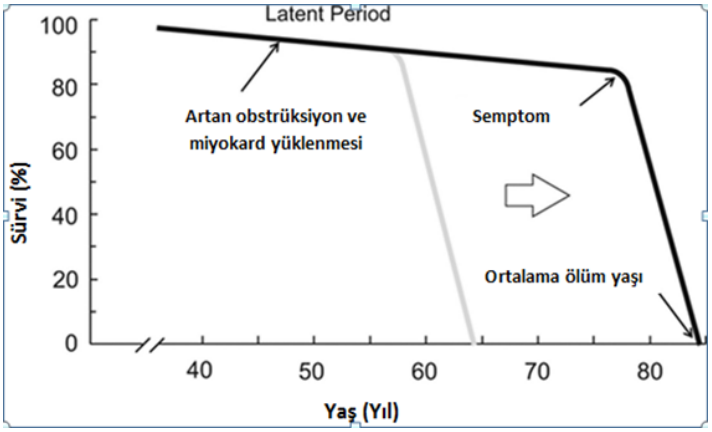
AD'nin preklinik fazı olmanın yanı sıra aort sklerozunun kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı ölümlerde önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (3-5).

Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü popülasyonda aort sklerozun gelişme sıklığı %25 iken 85 yaş kesiminde bu oran %50 olarak saptanmıştır (6-8).

Aort sklerozu hastalarının 1.9%'ü bir yılda klinik açıdan anlamlı aort darlığına progrese olmaktadır (9).

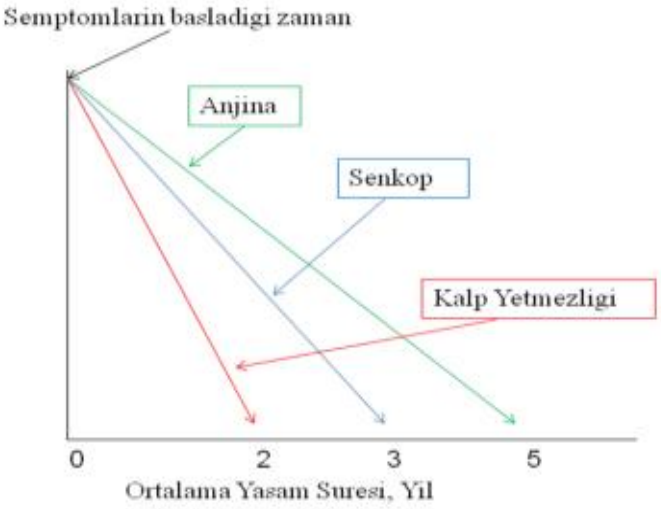
AD'a progresyonu engelleyebilmek adına 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitörü gibi farklı medikal tedavi yöntemleri için çalışmalar yapılmıştır. Fakat hiç bir medikal tedavi progresyonu engellemede anlamlı bulunamadı (10-12).

Uzun asemptomatik dönemden sonra anjina pektoris, senkop, dispne gibi ileri AD semptomları başladığı vakit ise sürvi hızlı şekilde kısalmaktadır (13).



Şekil-1:Aort darlığın klinik seyri. Aort darlığı, zamanla artan kapak darlığı ve miyokard yüklenmesi ile karakterize uzun asemptomatik latent döneminden sonra semptomların gelişmesi ile kapak replasmanı yapılmadığı taktirde hızla mortal seyretmektedir (14, 36).

Çoğu hasta, diğer komorbid hastalıklar da eşlik ettiğinden AD semptomlarının başlama zamanını net ayıramazlar. Fakat semptom başlangıcından sonra mortalite ve morbidite hızla artmaktadır. Anjina pektoris şikayeti olan hastalarda 5 yıl; senkop şikayeti olanlarda 3yıl ve kalp yetmezliği semptomları olan hastalarda yaşam süresi ortalama 2 yıldır (1).

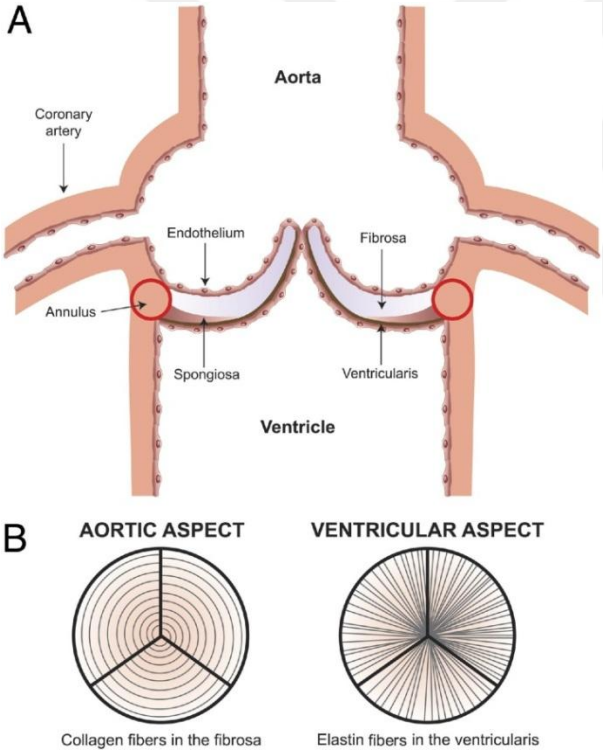


Şekil-2: AD'nın başlayan semptomlarına göre kapak replasman tedavisi uygulanmayan hastalarda ortalama yaşam beklentisi (36).

Kapak Yapısı ve Aort Kapağın Anatomisi

Kapaklar, endotel hücreleri katmanıyla çevrilmiş olup intersisyal hücrelerden ve organize ekstraselüler matriksten oluşmaktadır. Kapakta bulunan kollajen, proteoglikan ve elastin kapağın fonksiyonunu yerine getirebilmek adına maruz kaldığı dinamik kuvvetlere uygun olarak dağılmışlardır. Buna uygun olarak her leaflet endotelle çevrilmiş olup altta üç katmanlı yapıdan

oluşmaktadır. Aort yüzeyine bakan dış katmanı fibrosa; ventikül yüzeyine bakan diğer dış katmanı ventikülaris ve aralarında olan spongiosa katmanlarından oluşmaktadır. Aort yüzeyine bakan fibrosada dairesel oluşan kollajen I ve kollajen III yoğunluktadır. Böylece leafletin maruz kaldığı mekanik stres leaflet yüzeyinde eşit dağıtılır. Ventrikül yüzeyine bakan ventrikülaris, fibrosadan daha ince olup ışınsal olarak dağılan elastin fibrillerinden oluşmuşut. Elastin yapısı ile kapağın hareketini, basınç altında kompliyans oluşunu ve leafletlerin serbest uçların bir araya gelerek diyastolde geri kaçışı engellemektedirler. Fibrosa ve ventrikülarisin arasında bulunan spongiosa tabakası ise proteoglikan ve glikosaminoglikandan oluşmaktadır ve yastık görevi görerek iki tabaka arasındaki sürtünmeyi engelleyerek kapak bütünlüğünü korur (15-18).



Şekil-3: Küspis tabakalarının görseli. Aort endotelinin ve ventrikül endokardiyumun devamı olan endotel tabakası ve altındaki fibrosa, spongiosa ve ventrikülaris tabakaları. B) Fibrosa tabakasındaki kollajenlerin ve ventrikülaris tabakasındaki elastin liflerinin dizilimi. Bu görsel *Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. J Am Coll Cardiol. 2012 Nov6;60(19):1854-63'den alınmıştır*(19).

Kapağın eğilme, shear ve gerilme olmak üzere üç çeşit biyomekanik etkeni bulunmaktadır (20). Kapağın açılıp kapanmasında bükülme özelliği, kapaktan kan geçerken shear ve geçen kanın geri kaçmaması için gerilme etkenleri görev almaktadır (21,15). Kapağın biyomekanik özellikleri ile kapağın çevresindeki hemodinamik etkenlerin arasındaki bağlantı ve uyum, kapağın yapısını oluşturan ana etkenlerdir.

Aort kapağı tüm bu dinamik değişikliklerle muntazam anatomik yapısı sayesinde hayat boyu

fonkiyonunu yerine getirmektedir. Aort kapağı anulus, semilunar kapakçıklar ve komissürden oluşur. Aort ve pulmoner kapaklar semilunar kapaklar olarak adlandırılmaktadır ve mitral ile triküspid kapaklardan papiller kas ve korda tendinealarının olmaması ile ayrılırlar. Semilunar kapakçıkların uçları birbirlerine kalın kollajen yapı olan kommisürlerde birleşir. Kommisürler aortik duvara penetre olarak kapakçıkların sistol ve diyastolde maruz kaldığı stresi absorbe eder. Anulus ise aort orfisini çevreleyen, kapakçıkların tutunduğu sert fibroz bir yapıdır. Kapakçıkları anulus aracılığı ile aort köküne tutunur ve maruz kaldıkları mekanik kuvveti dağıtır. Her kapakçığın arkasında aort duvarı dışa doğru bombeleşerek valsalva sinüsleri oluşturmaktadır. İki sinüsten koroner arter orijini bulunmaktadır ve sinüsler bu koroner ostium komşuluklarına göre sağ koroner küspis (RCC), sol koroner küspis (LCC) ve nonkoroner küspis (NCC) olarak adlandırılırlar. Dışa doru bombeleşme sayesinde sistol sırasında ostiumların kapakçıklar tarafından kapanması engellenmekte ve diastolde koronerleri beslemek için kan depolanmaktadır.

Aort kapağın anatomisini, koroner ostiumların lokasyonunu , atriyoventikül ileti sitemine komşuluğunu bilmek TAVİ uygulaması ve komplikasyon olasılığını en aza indirmek açısından çok önemlidir.

Aort Darlığının Epidemiyolojik Özellikleri ve Etiyolojisi

Senil kalsifik AD gelişmiş batı ülkelerinde görülen en sık kapak hastalığıdır. Ortalama yaş beklentisinin artması ile paralel olarak AD görülme prevelansı artmaktadır. 65 yaş üstü popülasyonda AD görülme sıklığı 2-9% iken 85 yaş gurubunda bu oran %4 olarak gözlenmiştir (22).

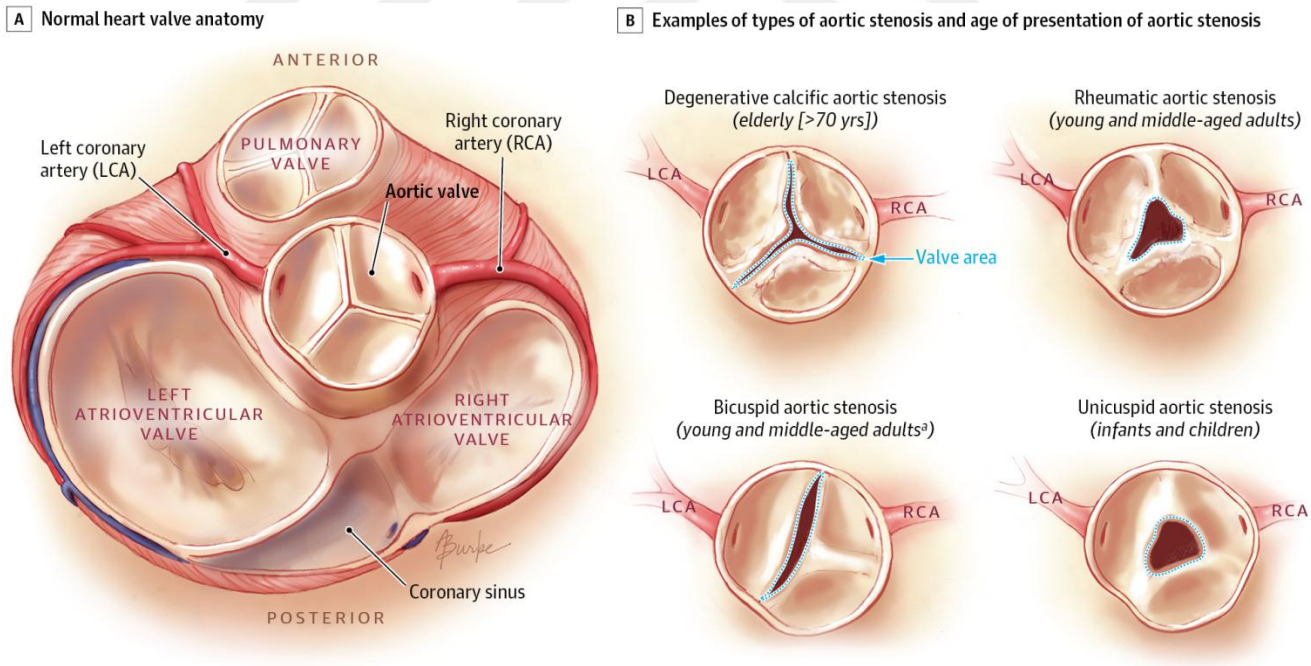
Konjenital aort kapak yapısı ciddi obstrüksiyon oluşturabilirler (uniküspit,biküspit,quadriküspit) <15 yaş popülasyonda uniküspit kapak AD'nın en sık sebebi iken, genç erişkin hasta gurubunda biküspit AD obstrüksiyonun en sık sebebidir.

Dejeneratif , romatizmal ve konjenital kapak hastalığından dolayı oluşan farklı AD etiyoloji örneklerin görseli Şekil 4'de gösterilmiştir.

Romatizmal aort kapak batı ülkelerinde sıklığı belirgin derecede azalan gelişmekte olan ülkelerde hala gördüğümüz AD etiyolojilerinden birisidir.

Passik ve arkadaşları 1981 ile 1985 yılı arasında Mayo Klinik'te AD tanısıyla SAVR olan hastaları incelemişlerdir. 5 yıl süren çalışmada görülen inflamasyon sonrası gelişen (romatizmal) AD sıklığının %30'dan %18'e düşerken dejeneratif AD sıklığının %30'dan %46'ya yükseldiği saptanmıştır(23). Ülkemizde 1300 hasta ile yapılan çalışmada tüm kapak hastalarının %46'sının romatizma kaynaklı iken AD hasalarının %86'nin dejeneratif kaynaklı olduğu saptanmıştır (24).

Kalsifik senil AD'da progresif olarak kalınlaşan fibrotik ve kalsifik kalın kapaklardan dolayı kapak alanı daralırken romatizmal AD'da darlığın sebebi küspis füzyonudur. Romatizmal aort kapakta küspis kalsifikasyonundandan ötürü komissüreler birleşir ve kapakçıkalar retrakte olur. Bunun sonucunda romatizmal aort kapak hastalığında AD'nin yanısıra aort yetersizliği de görülebilir.



Şekil-4: A) Aort kapağın anatomik yeri ve komşulukları B) Aort darlığı çeşitleri ve görülme yaşı . Bu görsel *Manning WJ. Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: a clinical review. JAMA. 2013 Oct 9;310(14):1490-7.*'den alınmıştır (101).

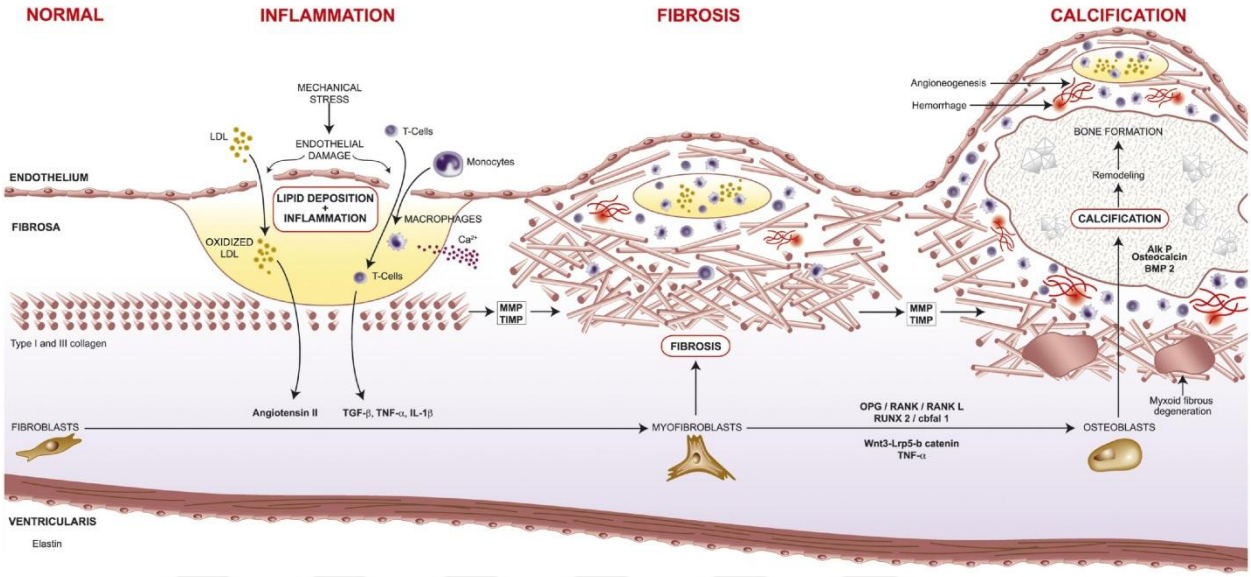
Aort Darlığının Patofizyolojisi

Uzun yıllar boyunca AD'nin yaşla oluşan yıpranma gibi pasif dejeneratif bir süreçten dolayı oluştuğu düşünülmüştü. Fakat yapılan çalışmalar sonrası AD'ın hücresel ve moleküler seviyede aktif bir süreçle geliştiği saptandı. AD'nın risk faktörlerinin ve altında yatan mekanizmanın aterosklerotik damar hastalığına benzediği görülmüştür. AD saptanan kapakların histopatolojik incemelerinde lipid infiltrasyonu, inflamasyon ve kalsifikasyon gibi aterosklerotik damar hastalığına benzer mekanizmaların olduğu görülmüştür(25).

Her hangi bir sebepten dolayı kan akımındaki anormalik kapaktaki endotel hasarına neden olabilir. Bazı bilim adamlarına göre artan mekanik stres ve azalmış shear stresin sebep olduğu endotel hasarın, aort kapağın kalınlaşma sürecinin başlangıcı olduğu düşünülmektedir. Koroner arter kan akımından dolayı koroner ostium komşuluğundaki küspislerde shear stres en fazlayken AD'de en sık etkilenen non-coronary küspisde ise shear stres en azdır. Senil kalsifik Aort darlığında lezyon lokasyonların mekanik ve shear stresin dağılımına göre olduğu düşünülmektedir (19, 26).

Mekanik stresin kapak sklerozu gelişimindeki önemi biküspid aort kapağında görülebilir. İki küspisten oluşan biküspid kapağında mekanik stres verimli ve optimal şekilde dağılamadığından bu hastalar triküspid aort kapağı olanlara nazaran on ile yirmi yıl daha erken kalsifik aort stenozu ile karşı karşıya kalırlar (27).

Oluşan endotel hasarı sonucu endotel altına lipid birikimi olur. Low-density lipoprotein (LDL) ile lipoprotein(a) birikimi ve oksidasyonu başlar. Okside lipoproteinler çok sitotoksik olmakla beraber inflamasyonu ve mineralizasyonu tetikler. Endotel hasarı ile açığa çıkan adezyon molekülleri ile makrofaj ve T hücreleri birikerek proinflamatör ve profibrotik sitokinler kaskadına neden olur. Salınan sitokinlerle fibroblastlar miyofibrobalstlara dönüşerek kollajen yapımı artışı ile kapağı kalınlaştırark sert kapak yapısı oluşturur. Bazı miyofibroblastlar da osteoblastlara dönüşerek kalsifikasyon gelişmesine neden olur. Oluşan kaskad sonucu kapak fibrotik, sert ve kalsifik yapısıyla kapak hareketi kısıtlar ve kapak alanı daralır (19, 25, 28, 29).



Şekil-5: Aort darlığının oluşumunda görev alan patolojik süreç. Kapağın uğradığı mekanik stresin sebep olduğu endotel hasarı ile lipid birikimi ve inflamasyon oluşmaktadır. Ardından lipid okisdayonu ile proinflamatuar ve profibrotik sitakinler ile inflmasyon daha da tetiklenmektedir. Fibroblastlar miyoblastlara dönüşerek matriks metalloproteinaz ve metalloproteinaz doku inhibitörünün de etkisi ile kapakta fibrotik doku oluşmaktadır. Oluşan miyofibrblastlar osteoblastlara dönüşerek biriken maktofajların salgıları ile oluşan mikrokalsifikasyonlara ek kalsifikasyona sebep olmaktadır. Özellikle kalsifik odakların etrafındaki inflamasyon alanlarında oluşan anjiyogenez ile patolojik süreç ilerlemekte ve ileri derecede kalın, sert ve kalsifik kapak meydana gelmektedir. Bu göresel *Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. J Am Coll Cardiol. 2012 Nov 6;60(19):1854-63*'den alınmıştır (19).

Kapağın optimal fonksiyonu obstrüksiyon olmaksızın tek yönlü kan akımını sağlamaktır. Çeşitli sebeplerden dolayı obstrüksiyon olması durumunda kalpte kompanse edici mekanizmalar ve yeniden şekillenme ile kalbin miyokardını ve fonksiyonunu olumsuz etkilyebilmektedir. Aort darlığında LVOT'de oluşan obstrüksiyonu aşabilmek adına sol ventrikül (SoV) içi basınç artar ve zamanla sol ventikül miyokard konsantrik hipertrofiye uğrar (SoVH) . Uzun süren obstrüksiyon ve gelişen SoVH ardından zamanla sol ventrikül kompliyansı azalarak sol ventikül end diyastolik basınç artar (30,31). Sol ventikül dolum basıncı artarak pulmoner basınç artar.

Diğer bir mekanizma da azalan kalp debisinin korunması için sistol süresi uzamasıdır . Sistolik

süresinin uzaması diyastol süresinin kısalmasına neden olarak koroner perfüzyonü yetersiz gelmesi ile sonuçlanır.

Zaman içerisinde obstrüksiyonun devam etmesi ile kompanse edici mekanizmalar yetersiz kalır ve sol ventikül dilatasyonu gelişip ejeksiyon fraksiyonu (EF) bozulmaya başlar (32).

Obstrüksiyonu aşabilmek için zamanla miyokard hipertrofiye uğradığından miyokardın oksijen ihtiyacı artar. Azalan LVOT geçisi nedeni ile miyokardın ihtiyacı kadar perfüzyon sağlanamadığından ve kısalan diyastol süresi ile azalan koroner perfüzyonu sonucu miyokard iskemiye uğrar.

Aort kapağındaki darlık, mekanizmalar kaskadı ile hem koroner perfüzyonu yetersiz kılarak hem de miyokardın oksijen ihtiyacını ve tüketimini arttırarak AD semptomlarının gelişmesine neden olur.

Egzersiz sırasında artan kardiyak debi SoVH nediyle azalan kopliyans ve artan diyasyol sonu basıncı daha da arttırarak efor dispnesine neden olurken SoVH nedeniyle artan kan akımı ihtiyacı nedeniyle rölatif iskemiye neden olarak göğüs ağrısına sebep olabilir.

AD gelişme insidansı yaş ile paralel olarak arttğından çoğu hastada komorbid hastalıklar da eşlik eder. Bu ek hastalıklar, hastanın aort darlığına bağlı olan şikayetlerini maskeleyebilir ve hastalar AD semptomlarının başlangıcını net farkedemeyebilirler.

Aort Darlığının Tanısı

AD tanısının konmasında en önemli adım dikkatli alınan anamnez ve fizik muayenedir. Anamnez sırasında şikayetleri ve egzersiz ile ilişkisini sorgulamak önemlidir. AD'da en sık görülen şikayetler anjina pektoris, dispne, baş dönmesi, senkop ve kalp yetmezliği semptomlarıdır. Fizik muayene bulguları spesifiktir fakat AD ciddiyeti konusunda net bilgi veremez. İleri AD'da oskültasyon sırsında sağ ikinci kostal aralıkta $\geq$3/6 şiddetinde , karotise yayılım gösteren sistolik kreşendo dekreşento üfürüm duyulur. Tek veya paradoksal ikinci kalp sesi ve pulsus parvus et tardus saptanır. İleri AD ekarte etmede tek en güvenilir fizik muayene bulgusu normal çiftlenmiş ikinci kalp sesinin olmasıdır. Elektrokardiyogramda SoVH bulguları gözlenebilir. AD tanısında ve ciddiyetinin belirlenmesinde ilk önerilen noninvaziv test transtorasik ekokardiyografidir (TTE). AD ciddiyetini belirlemek için önceden kullanılan standart yöntem kardiyak kateterizasyonken şimdi yerini noninvaziv olan transekokardiyografi almıştır (33). TTE, AD ve

seviyesini belirlemede bulunması kolay, ucuz, radyasyon içermeyen en kullanışlı noninvaziv yöntemdir. TTE sayesinde leaflet sayısı, hareket kısıtlılığı ve kalsifikasyon gibi morfolojik değerlendirmenin yanısıra LVEF, duvar kalınlığı ve diğer kapakların da değerlendirilmesi yapılabilir. AD ciddiyetini belirleyebilmek için aort kökü, asendan aorta gibi gerekli ölçüler alınarak Doppler ekokardiyografi ile transvalvuler velosite, ortalama gradient ve devamlılık denklemi ile aort kapak alanı (AVA) ölçülebilir. Bunlara ek olarak da SoV diyastolik disfonksiyon ve pulmoner sistolik basıncı değerlendirilebilir. Böylece TTE sayesinde morfolojik ile hemodinamik bilgiler edinmiş olup AD'nın tanı ve ciddiyetini kuantatif değerlendirerek müdahale için ideal zaman belirlenebilir.

Kapağın kalınlaşması, sertleşmesi ile karakterize olan fakat hemodinamik açıdan anlamlı obstrüksiyon oluşturmayan aort sklerozu AD'nın preklinik fazıdır (Aort jet akım hızı < 2m/s). Kapak alanı daraldıkça değişen ekokardiyografi parametreleri ile AD ciddiyeti belirlenir.

Kılavuzlardaki ileri AD tanımı aort jet akım hızı >4.0m/s (64mmHg peak gradiente denk gelir), ortalama gradient >40mmHg ve LVEF normal iken kapak alanının < $1.0cm^2$ olarak belirtilmiştir(35).

Farklı vücüt yüzey alanına sahip hastalar olduğundan kapak alanı hastanın vücüt yüzey alanına endekslenmelidir ve kapak alanının <$0.6cm^2/m^2$ olması ileri AD için eşik değer olarak belirtilmiştir

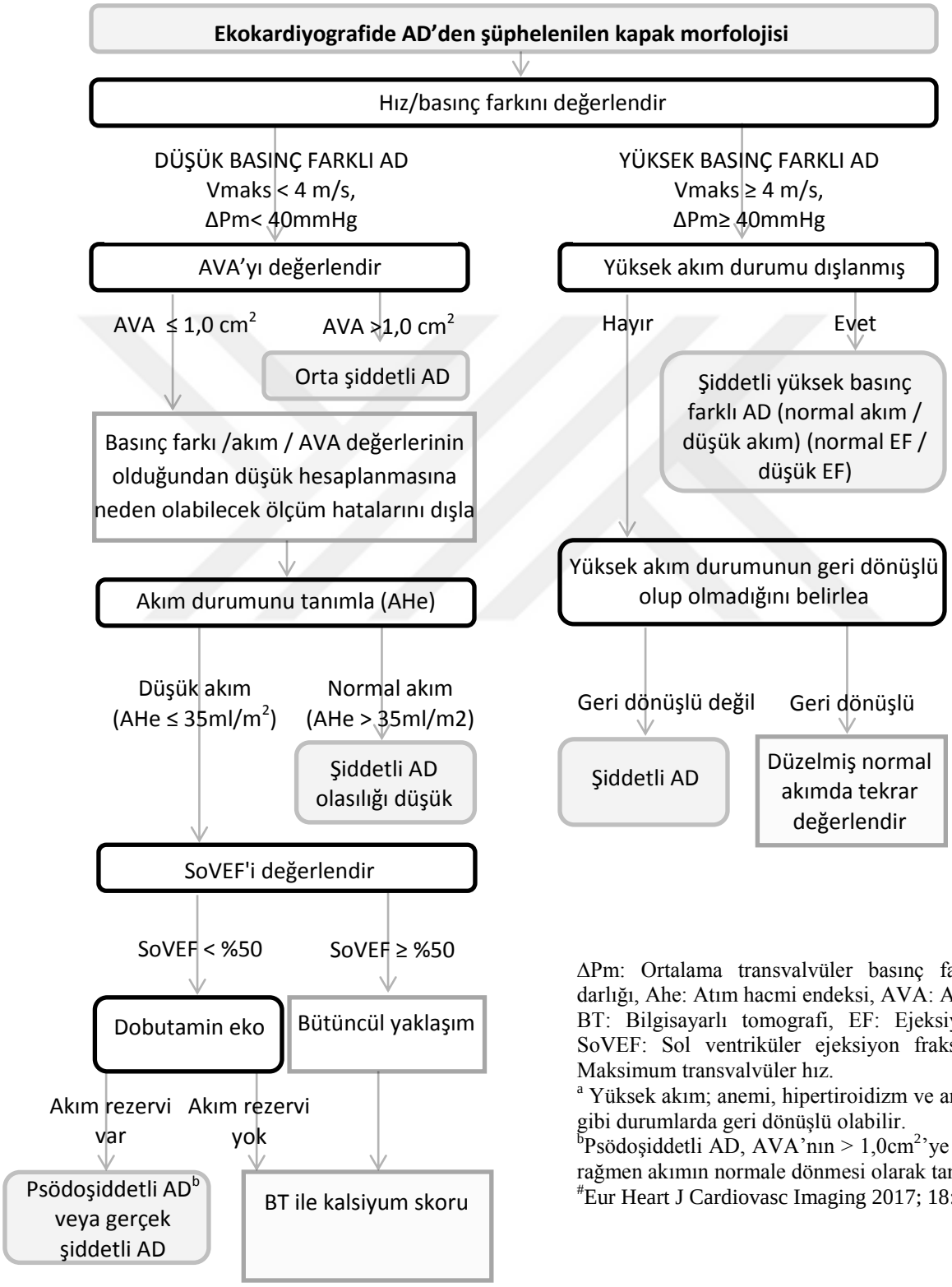
	Kapak alanı (AVA) cm^2	**Aort jet akım hızı velocity, m/sn**	**Ortalama gradient, mmHg**
Normal	3,0- 4,0	≤ 2,0	< 5
Hafif	> 1,5	< 3,0	< 25
Orta	1,0- 1,5	3,0- 4,0	25- 40
İleri	< 1,0 < 0,6 cm^2/ m^2 (BMI ile endekslenmiş)	> 4,0	> 40
Kritik	< 0,75	> 5,0	

BMI: Vücut yüzey alanı

Tablo-1: Aort darlığının değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik kriterler

İleri AD değerlendirilirken alınan gradient, kapak alanından daha düşük AD ciddiyetini işaret ediyorsa bu durum genellikle düşük atım hacminin olmasından kaynaklanmaktadır. Düşük atım hacmi, düşük LVEF'li dilate ventrikülde veya normal LVEF'li küçük ventrikülde görülebilir. Bu durumda dobutamin stress testi yapılması uygundur. AD tanısı ve ciddiyeti değerlendirilmesinde egzersiz test asemptomatik olan hastalarda semptom değerlendirilmesi için gerekli olabilmektedir.

Şekil-6.AD şiddetin in değerlendirilmesine yönelik kademeli bütüncül yaklaşım



ΔPm: Ortalama transvalvüler basınç farkı, AD: Aort darlığı, Ahe: Atım hacmi endeksi, AVA: Aort kapak alanı, BT: Bilgisayarlı tomografi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SoVEF: Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, Vmaks: Maksimum transvalvüler hız.

[a] Yüksek akım; anemi, hipertiroidizm ve arteriyovenözşant gibi durumlarda geri dönüşlü olabilir.

[b]Psödoşiddetli AD, AVA'nın > 1,0cm^2'ye artmış olmasına rağmen akımın normale dönmesi olarak tanımlanır.

[#]Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18: 254-275

Bu şekil *Helmut Baumgartner Volkmar Falk Jeroen J Bax Michele De Bonis. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017'*den alınmıştır.

Aort Darlığının Klinik Seyri

AD hastalarının yönetimi ve optimal girişim zamanını belirlemek doğru tanıyı, etiyolojiyi ve darlık ciddiyetini tespit etmekle başlar. AD uzun latent asemptomatik fazdan sonra semptomatik olmaya başladığı dönemden sonra hızlı bir şekilde mortal seyretmektedir. Hastanın kapak anatomisi, obstüksiyon hemodinamisi gibi ekokardiyografi parametrelerine ve semptom durumuna göre Tablo 2'deki gibi AD evreleri belirlenmiştir.

AD gelişme riski olan (Evre A); hafif veya orta AD ile progresif obstrüksiyon hemodinamisi gösteren (Evre B); ileri AD parametreleri mevcut olup asemptomatik (Evre C) ve semptomatik (Evre D) olan hastalar olarak dört ana evreye ayırılır (34). C evresi normal EF (C1) ve düşük EF (C2)' ye göre subguruplara ayrılır.

Fakat bazı semptomatik ileri AD (Evre D) hastalar düşük transaortik akım hızına sahiptir. Bu durum ,SoV sistolik disfonkisyonu kaynaklı düşük EF'den veya SoVH'den dolayı küçülmüş SoV'nin azalmış atım hacminden ortaya çıkabilir. Bu sebepten ötürü semptomatik ileri AD evresi normal EF (D1); düşük EF (D2) ve normal EF, restriktif diyastolik dolumu ve düşük atım hacmi (D3) olmak üzere üç ayrı guruba ayrılır.

Evre	Klinik ve Ekokardiyografik Özellikler	
A Evre	AD gelişme riski altındaki hastalar (Aort sklerozu, konjenital ve edinsel kapak hastalıkları). Anlamlı hemodinamik değişim yoktur.	
B Evre	Hafif ve orta AD hastaları. Belirgin hemodinamik değişim gözlenmez. (SoV diyastolik disfonksiyonu+)	
C Evre	**C1**	Asemptomatik ileri AD hastaları, SoV ejeksiyon fraksiyonu (EF) normal.
	C2	Asemptomatik ileri AD hastaları, SoV EF <%50.
Semptomatik Evre		
D Evre	**D1**	Semptomatik ileri AD hastaları, SoV EF normal.
	D2	Düşük akım düşük gradient olan semptomatik ileri AD hastaları., ortalama gradient ≤ 40 mmHg, peak velosite ≤ 4,0 m/s, AVA < 1,0 cm2 , SoV EF <%50
	D3	SVI < 35 ml/m2, LVH, küçük SoV kavitesi, miyokard kontraktilitesi azalmış ve Sov EF korunmuş olan semptomatik ileri AD hastaları

AVA: Aort kapak alanı ; SVI: Atım hacim indeksi

Tablo-2: Aort darlığı evrelendirilmesi. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:e57–185*'den uyarlanmıştır (34).

İleri AD'ye ek olarak SoV sistolik disfonksiyonu olan düşük EF'li hastalarda, düşük AVA saptanmasına rağmen transvalvüler akım hızı ve ortalama gradiyenti düşük saptanabilir (sırasıyla < 4m/s; < 40mmHg). Transaortik velosite akıma bağlıdır. Buyüzden ileri AD'nin sebep olduğu SoV EF düşüklüğünde AD ciddiyeti ileri olmasığına rağmen hastada daha düşük akım hızı veya gradiyent saptanabilir. Miyokard enfarktüsü (MI) veya kardiyomiyopati gibi sebeplerden dolayı LV sistolik disfonkisyonunda düşük EF aort kapağını tamamen açacak kapasitede olamamaktadır. Böylece orta AD olsa dahi efektif aort kapak alanı daha düşük ölçülmektedir.

LV sistolik disfonkiyonunda AD ciddiyetini doğru saptayabilmek için dobutamin stres ekokardiyografisi yapılmalıdır. Düşük doz dobutamin ile başlanarak (2.5 veya 5mg/kg/dk) en fazla 10-20mg/kg/dk olacak şekilde kademeli artan infüzyon şeklinde verilmelidir (37).

Her aşamada aort kapak velositesi , ortalama gradiyent, kapak alanı ve EF ölçülmelidir. Dobutamin stres ekokardiyografide alınan ölçüler neticesinde

AVA>1.0cm2 saptanırsa AD ciddiyeti ileri değildir anlamına geliyor.

Aort jet akım hızı >4.0m/s veya ortalama gradiyenti >40mmHg olup AVA'nın < 1.0cm2 kalması AD derecesinin ileri olduğu anlamına gelir.

Dobutamin stres ekokardiyografi sırasında ek olarak kontraktil rezerv ölçülmektedir. Kontraktil rezervin olmaması (atım hacminin (SV) >%20 artmaması) yüksek ameliyat mortalitesinin ve kötü uzun dönem öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (38).

Korunmuş SoV EF varlığında AVA>1.0cm2 ve ortalama basınç gradiyentin <40mmHg olduğu durumlarda şiddetli AD olasılığını arttıran belirli faktörler Tablo 3'te belirtilmektedir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu varlığında AVA <1,0cm^2 ve ortalama basınç gradiyenti <40 mmHg olduğu hastalarda şiddetli aort darlığı olasılığını artıran	
Kriterler	
Klinik kriterler	• Başka bir şekilde açıklanmayan tipik belirtiler • Yaşlı hasta (>70 yaş)
Nitel görüntüleme verileri	• SoV hipertrofisi (ilave hipertansiyon öyküsü göz önünde bulundurulmalıdır • Başka bir şekilde açıklanmayan azalmış SoV longitudinal işlev
Nicel görüntüleme verileri	• Ortalama basınç farkı 30-40 mmHg[a]
	• AVA ≤0.8**c**m^2
	• Standart Doppler tekniği dışındaki tekniklerlerle (3D TEE veya ÇKBT ile SoVÇY ölçümü, KMR, invaziv veriler) doğrulanmış düşük akım (Ahe < 35ml/m^2)
	• ÇKBT ile kalsiyum sko**ru**[b] Şiddetli aort darlığı olasılığı yüksek: Erkek ≥3000, kadın ≥1600 Şiddetli aort darlığı olası: Erkek ≥2000, kadın ≥1200 Şiddetli aort darlığı olasılığı düşük: Erkek <1600, kadın <800

Tablo-3: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu varlığında AVA <1,0cm^2 ve ortalama basınç gradiyenti <40 mmHg olduğu hastalarda şiddetli aort darlığı olasılığını artıran kriterler. Baumgartner ve ark.'tan değiştirilerek uyarlanmış, *Helmut Baumgartner Volkmar Falk Jeroen J Bax Michele De Bonis. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017* 'den alınmıştır.

Aort Darlığının Tedavisi

İleri AD, girişim ile tedavi edilmediği taktirde ortalama 5 yıllık sürvi sadece %15 ile %50 arasındadır (39)

Gardin ve arkadaşları semptomatik orta-ileri AD olan ve medikal tedavi gören hastalarda semptom başlangıcından itibaren mortalite hızının ilk yılda %25; 2.yılda %50 olduğunu saptamışlardır. Gerçekleşen ölümlerin %50'sinin ani ölüm sonucu olduğu belirtilmiştir (40).

Semptomatik ileri AS'da etkin olan bir medikal tedavi yöntemi yoktur. Bir çok çalışma yapılmış olsa da aort skleroz aşamasından ileri AD'a kadar olan süreci engelleyen etkin medikal tedavi yöntemi bulunamadı.

Semptomatik ileri AD aşamasında semptomları ve mortaliteyi azaltan etkin tedavi yöntemleri cerrahi aort kapak replasmanı ve cerrahiye alternatif yöntem olan transkateter aort kapak implantasyonudur.

Aort darlığında girişim endikasyonları ve girişim seçimine ilişkin öneriler		
Öneriler	**Sınıf**	**Düzey**
Semptomatik aort darlığı		
Şiddetli, yüksek basınç farklı aort darlığı olan (ortalama basınç farkı≥40mmHg veya doruk hız ≥ 4.0 m/s) semptomatik hastalarda girişim endikedir.	I	B
Psödoşiddetli aort darlığı dışında, ejeksiyon fraksiyonu düşmüş ve akım (kontraktil) rezerv bulgusu olan düşük akım, düşük basınç farklı (<40 mmHg) şiddetli aortdarlığına sahip semptomatik hastalarda girişim endikedir	I	C
Normal ejeksiyon fraksiyonlu, düşük akım, düşük basınç farklı (<40 mmHg) aort darlığına sahip semptomatik hastalarda şiddetli aort darlığı dikkatli bir şekilde doğrulandıktan sonra girişim düşünülmelidir**.**	IIa	C
Özellikle BT kalsiyum skorlaması şiddetli aort darlığını doğruladığında, ejeksiyon fraksiyonu düşmüş ve akım (kontraktil) rezervi olmayan düşük akım, düşük basınç farklı (<40 mmHg) aort darlığına sahip semptomatik hastalarda girişim düşünülmelidir.	IIb	C
Girişimin yaşam kaltesini veya sağkalımı artırma ihtimalinin çok düşük olduğu ağır komorbiditeye sahip hastalara cerrahi girişim yapılmamalıdır.	III	C

Tablo-4: Aort darlığında girişim endikasyonları ve girişim seçimine ilişkin öneriler

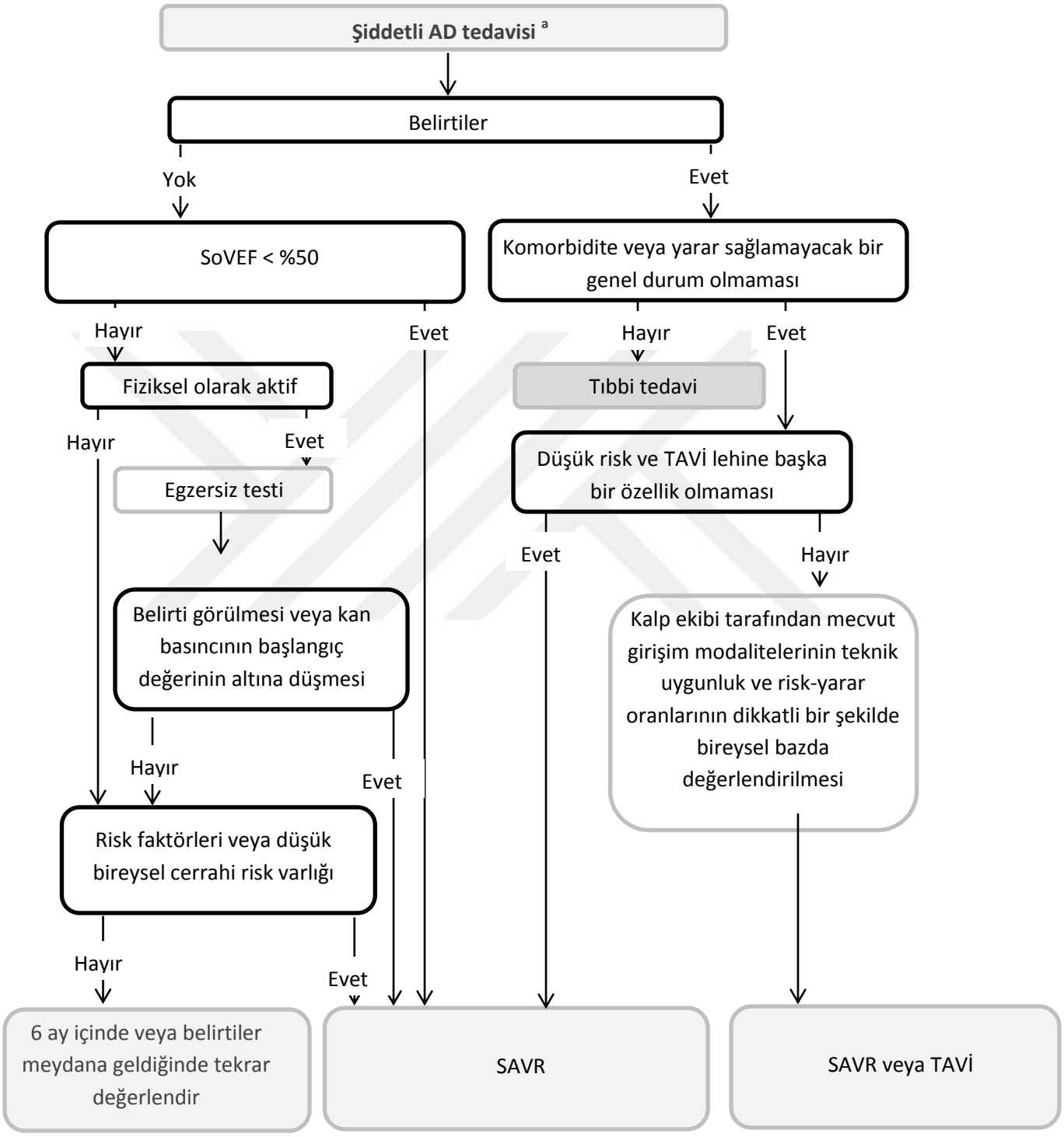
2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017 'den alınmıştır.

AD hastalarında tedavi yöntemini belirlemede semptom varlığı, SoV fonksiyonları, AD'nın ciddiyeti, cerrahi tedaviye uygunluk ve cerrahi riski değerlendirilmelidir. Çünkü hastanın kliniği, anatomik uygunluğu, ek morbiditeleri gibi bir çok etken tedavi kararını ve seçilecek olan tedavi yöntemini önemli ölçüde etkilemektedir.

Semptomatik ileri AD hastalarında tedavi tercihimizi belirlerken hastaların cerrahi riskleri tespit edilmelidir. Cerrahi risk beliryebilmek için European System of Cardiac Operative Risk Evaluation (Euro Score) ve Society Thoracic Surgeons (STS) risk skorlama sistemi kullanılabilir.

Kardiyoloji ve kalp damar ekiplerinin takım halinde hastanın tedavi yöntemini etkileyecek bütün faktörleri (porsalen aorta, damar tortiyözitesi, hastanın güçsüzlüğü, kırgınlığı, göğüse alınmış radyoterapi öyküsü vs.) ve cerrahi risk skorlarını göz önünde bulundurarak ortak görüşleri ile Şekil 7'de gösterildiği gibi tedavi yöntemi belirlenir.

Şekil-7:Şiddetli aort darlığının tedavisi



AD: Aort darlığı, CAVR: Cerrahi aort kapak replasmanı, SoVEF: Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, TAVİ: Transkateter aort kapak implamantasyonu
[b]Şu durumlardan birinin varlığında cerrahi girişim değerlendirilmelidir (IIaC): doruk hız >5.5m/s; şiddetli kapak kalsifikasyonu + yılda ≥0.3 m/s doruk hız progresyonu; başka şekilde açıklanmayan belirgin olarak artmış nörohormon düzeyleri (yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal aralığın >3 katı), ağır pulmoner hipertansiyon (sistolik pulmoner arter basıncı >60 mmHg).

Cerrahi Aort Kapak Replasmanı semptomaik ileri AD tanısı olan hastalarda Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin önerdiği endikasyonlar ile uygulanabilen tedavi yöntemidir. Cerrahi aort kapak replasmanı semptomatik ileri AD'da günümüzde standart tedavi yöntemi olup izole prosedürlerde mortalitesi %3 olarak belirtilmiştir. (41). Seçili hastalarda asemptomatik ileri AD evresinde girişim kararı verilebilmekte olup Tablo 6'da belirtilmiştir.

SAVR'da, mekanik ve biyoprotez olmak üzere iki tür protez kapak kullanılmaktadır. Kapak seçimi sırasında hastanın yaşı, uzun dönem oral antikoagulan (OAK) kullanımı ve yapısal protez kapakların yapısal dejenerasyon riski göz önünde bulundurulur.

Mekanik kapaklar daha uzun ömürlü olup ömür boyu OAK kullanımı gerekmektedir.

Biyoprotez kapakların yapısal kalsifikasyon ve dejenerasyonu nedeniyle semptom tekrarlaması ve yeniden operasyon durumu genç hastalarda 10 ile 12 yılda gözükürken; daha yaşlı hastalarda bu oran 15 ile 18yıl arasında seyretmektedir (35).

AD'ye ek başka kapak ve çıkan aort hastalıklarında girişim endikasyonu ve seçimi Tablo 5 'da gösterilmiştir.

Aort darlığında girişim endikasyonları ve girişim seçimine ilişkin öneriler		
Öneriler	**Sınıf**	**Düzey**
Diğer kalp/çıkan aort cerrahisi sırasında eş zamanlı aort kpak cerrahisi		
KABG, çıkan aort veya başka bir kapak cerrahisi yapılan ve şiddetli aort darlığına sahip hastalarda SAVR endikedir.	I	C
KABG, çıkan aort veya başka bir kapak cerrahisi yapılan ve orta düzey aort darlığına sahip hastalarda kalp ekibi kararına göre SAVR düşünülmelidir.	IIa	C

Tablo-5:AD'ye ek başka kapak ve çıkan aort hastalıklarında girişim endikasyonu ve seçimi. *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017* 'den alınmıştır.

Aort darlığında girişim endikasyonları ve girişim seçimine ilişkin öneriler		
Öneriler	**Sınıf**	**Düzey**
Şiddetli aort darlığına sahip asemptomatik hastalar (yalnızca cerrahi kapak replasmanına uygun olan hastalar için geçerlidir)		
Başka bir nedene bağlı olmayan sistolik SoV fonksiyon bozukluğu (SoVEF<%50) ve şiddetli aort darlığı olan asemptomatik hastalarda SAVR endikedir.	I	C
Şiddetli aort darlığı olan ve egzersiz testi sırasında açıkça aort darlığına bağlı belirtiler gösteren asemptomatik hastalarda SAVR endikedir.	I	C
Şiddetli aort darlığı olan ve egzersiz testi sırasında kan basıncı değerinin başlangıç değerinin altına düştüğü asemptomatik hastalarda SAVR düşünülmelidir.	IIa	C
Ejeksiyon fraksiyonu normal olan ve yukarda bahsedilen anormal egzersiz test bulguları olmayan asemptomatik hastalarda cerrahi risk düşük ve aşağıdaki bulgulardan biri mevcut ise SAVR düşünülmelidir: -Vmaks> 5,5 m/s ile tanımlandığı üzere çok şiddetli aort darlığı -Şİddetli kapak kalsifikasyonu ve ≥ 0,3 m/s/yıl Vmaks ilerleme hızı - Başka bir şekilde açıklanmayan ve tekrarlanan ölçümlerle doğrulanan belirgin olarak yükselmiş BNP düzeyleri (yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal aralığı >3 katı) -Başka bir şekilde açıklanmayan şiddetli pulmoner hipertansiyon (invaziv ölçüm ile doğrulandığı üzere istirahat sistolik pulmoner arter basıncının >60 mmHg olması)	IIa	C

Tablo-6: Şiddetli aort darlığına sahip asemptomatik hastalarda girişim endikasyonu.

2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017 'den alınmıştır.

Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu SAVR ile kıyasla daha az invaziv olan, yüksek cerrahi riski olan hastalarda tercih edilen perkütan transkateter biyoprotez aort kapak implantasyonudur.

Güvenilir, efektif ve daha az invaziv olan TAVİ işlemi ileri yaş, komorbid hastalıkları veya ileri SoV sistolik fonksion bozukluğu gibi nedenlerden SAVR için yüksek risk veya inoperable olan hasta gurubunda tercih edilmektedir.

Yapılan meta-analizde ileri AD olan ileri yaş hasta populasyonun %75.6'sı semptomatik olup %40.5'i cerrahi olarak tedavi edilememiştir. Bu hasta gurubunun %40.3'üne TAVİ yapılmıştır. İleri AD tanısıyla SAVR olan hastaların %5.2'si yüksek riskli olup %80'i potansiyel TAVİ adayı olduğu belirtilmiştir (36).

Tablo 8'de görüldüğü üzere ileri AD olan hastalarda invaziv tedavi yöntemlerin hangisinin tercih edileceğini belirlerken bir çok etken ele alınır.

Aort darlığında girişim endikasyonları ve girişim seçimine ilişkin öneriler		
Öneriler	**Sınıf**	**Düzey**
Semptomatik aort darlığında girişim seçimi		
Aort kapak girişimleri yalnızca kardiyoloji ve kalp cerrahisi departmanlarının hazır ve aralarında kalp ekibini içeren yapılandırılmış bir işbirliğinin bulunduğu merkezlerde (kalp kapak merkezleri) gerçekleştirilmelidir.	I	C
Girişim seçimi her bir modalitenin risk ve yararlarını tartarak ve teknik uygunluğu her bir hasta için dikkatli bir şekilde değerlendirerek yapılmalıdır. Ayrıce ilgili girişime dair uzmanlık ve sonuç verileri de hesaba katılmalıdır.	I	C
Cerrahi riski düşük (STS veya EuroSCORE II<%4 veya lojistik EuroSCORE I<%10[d] ve bu skorlarda yer alşmayan (kırılganlık, porselen aort ve göğüs ışınlaması sekeli gibi diğer risk faktörlerinin bulunmaması) olan hastalarda SAVR önerilir	I	B
Kalp ekibi tarafından SAVR için uygun bulunmayan hastalarda TAVİ önerilir.	I	B

Cerrahi riski yüksek (STS veya EuroSCORE II ≥%4 veya lojistik EuroSCORE II ≥%10[d] ve bu skorlarda yer almayan kırılganlık, porselen aort ve göğüs ışınlaması sekeli gibi diğer risk faktörleri) olan hastalarda, transfemoral erişimi uygun olan yaşlı hastalarda TAVİ lehine olmak üzere, SAVR veyaTAVİ arasındaki seçim bireysel hasta özelliklerine göre kalp ekibi tarafından belirlenmelidir.	I	B
Hemodinamik kararsızlığı veya hemen majör kalp dışı cerrahi gereken semptomatik şiddetli aort darlığı olan hastalarda SAVR veya TAVİ'ye köprü olarak balon aort valvotomi düşünülebilir.	IIb	C
Şiddetli aort darlığı ve belirtilere yol açması muhtemel başka nedeni (örn. Akciğer hastalığı) olan hastalarda ve balon aort valvotomi ile geri dönebilen diğer organ fonksiyon bozukluğu, pre-renal yetersizlik vceya şiddetli miyokart fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha sonra TAVİ'ye geçilebilecek merkezlerde uygulandığında tanısal amaçlı olarak balon aort valvotomi düşünülebilir.	IIb	C

Tablo-7: Aort darlığında girişim endikasyonları ve girişim seçimine ilişkin öneriler.

2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017 'den alınmıştır.

Girişim kararı verilen hastaların klinik, anatomic özellikleri , işlem öncesi cerrahi riskleri göz önünde bulundurularak SAVR veya TAVİ kararı verilmektedir. Tablo 8 ‘de girişim seçiminde etkili faktörler yer almaktadır.

Cerrahi riski artmış olan hastalarda SAVR ve TAVİ arasındaki karar belirlemede kalp ekibinin göz önünde bulundurması gereken konular		
	TAVİ lehine	**SAVR lehine**
Klinik özellikler		
STS/EuroSCORE II <%4 (lojistik EuroSCORE I < %10**)**		+
STS/EuroSCORE II ≥%4 (lojistik EuroSCORE I ≥ %10)	+	
Şiddetli komorbidite varlığı (skorlarla yeterince yansıtılamayan)	+	
< 75 yaş		+
≥ 75 yaş	+	
Kalp cerrahisi öyküsü	+	
Kırılganlık	+	
Kısıtlı hareketlilik veya girişim sonrası rehabilitasyon sürecini etkileyebilecek durumlar	+	
Endokardit şüphesi		+
Anatomik ve teknik konular		
Transfemoral TAVİ için uygun erişim varlığı	+	
TAVİ için (herhangi bir) uygun erişim olmaması		+
Göğüs ışınlama sekeli	+	
Porselen aort	+	
Sternotomi uygulandığında sağlam koroner baypas greftlerinin risk altında olması	+	
Hasta-protez uyumsuzluğu beklentisi	+	
Şiddetli göğüs deformitesi veya skolyoz	+	
Koroner ostiumlar ve aortik kapak anülüsü arasındaki mesafenin kısa olması		+
Aortik kapak anülüsü boyutunun TAVİ için gerekli aralığın dışında olması		+
Aort kökü morfolojisin TAVİ için uygun olmaması		+
Kapak morfolojisin (biküspit, kalsifikasyon derecesi, kalsifikasyon paterni) TAVİ için uygun olmaması		+
Aort veya SoV'da trombüs varlığı		+

Aort darlığına ilave olarak eş zamanlı girişim için değerlendirme gerektiren kalp hastalıkları		
KABG ile revaskülarizasyon gerektiren şiddetli KAH		+
Cerrahi olarak tedavi edilebilen şiddetli primer mitral kapak hastalığı		+
Şiddetli triküspit kapak hastalığı		+
Çıkan aort anevrizması		+
Miyektomi gerektiren septum hipertrofisi		+

Tablo-8 : Cerrahi riski artmış olan hastalarda SAVR ve TAVİ arasındaki karar belirlemede kalp ekibinin göz önünde bulundurması gereken konular. *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017* 'den alınmıştır.

Semptomatik ileri AD'da cerrahi veya TAVİ dışı tedavi seçenekleri balon valvuloplasti ve medikal takiptir.

Balon valvuloplasti SAVR'dan daha az invaziv olan, transaortik gradiyenti belirgin derecede düşürüp kapak alanını arttırarak hemodinamiyi düzelten bir tedavi yöntemi olarak düşünülüyordu. Fakat yapılan çalışmalarda tedavi edici etkisinin kalıcı olmadığı, komplikasyon oranının yüksek olduğu 6.ayda restenoz oranı yüksek olduğu ve mortalite üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır (42).

Tedavi yöntemi olarak balon valvuloplasti seçilen hastalarda 1yıllık sürvinin %50; 2 yıllık %35 ve 3 yıllık sürvinin % 20 olduğu belirtilmiştir (43, 44). Fakat kardiyojenik şok ve akut semptomatik hastalarda olduğu gibi SAVR ve TAVİ'ye kadar zaman kazandırılması gereken durumlarda köprü tedavi olarak kullanılabilir (45).

Medikal tedavi ise küratif olmayan, kalp yetmezliği semptomlarını gidermeye yönelik daha çok palyatif olan tedavi yöntemidir. Fakat inoperable olan, TAVİ için uygun olmayan veya SAVR ve TAVİ öncesi hastalarda tercih edilen tedavi yöntemidir. Medikal tedavinin yanında hastalar kilo takibi, sodyum tüketimi gibi konularda bilgilendirilmelidirler.

TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ) HAKKINDA GENEL BİLGİLER

TAVİ konsepti sağ ventrikül yetersizliği gelişen 12 yaşındaki hastaya perkütan yolla kapak implantasyonu edilmesiyle 2000 yılına dayanır. Pulmoner arter atrezisi ve ventikül septal defekti

nedeniyle 8 yıl önce yapay pulmoner arter yolak takılan ve sağ kalp yetmezliği tablosu gelişen hastada kapak implantasyonu ile ilk defa TAVİ konsepti uygulandı (35).

Ardından 2002 yılında Dr.Cribier ve arkadaşları kardiyojenik şok tablosunda olan ileri AD hastasına balon sistemiyle genişleyen kapak ile ilk defa TAVİ işlemi uygulamışlardır (46). İlk TAVİ uygulamasından günümüze kadar teknolojik ve kullanlan kapakların geliştirilmesi ile TAVİ işlemi ve tekniğinde çok ilerleme sağlanmıştır.

TAVİ'nin Food and Drug Administartion (FDA) tarafından onaylandığı 2011 yılından beri Amerikan Birleşik Devletlerinde 50.000 hastaya TAVİ uygulanmıştır (47).
TAVİ tekniğinde ve kullanılan kapaklarda her nekadar gelişmeler olmuş olsa da TAVİ işleminde başarının hala en önemli faktörü doğru hasta seçimidir. Bundan dolayı hastalar girişmsel kardiyologların ve kalp damar cerrahlarının içinde oldugu kalp takımının ortak görüşüyle belirlenir. Hasta seçimi yaparken peroperatif cerrahi riskinin Euro Score II ve STS gibi risk kriterlerini göz önünde bulundurulur.

TAVİ'de Kullanılan Kapaklar ve Teknikler

Balon sistemiyle genişleyen Edwards Sapien kapakları (Edwards Lifescience, İrvine, California) ve kendiliğinden genişleyebilen CoreValve (Medtronic,Minneapolis,Minnesota) olmak üzere günümüzde TAVİ'de kullanılan iki çeşit kapak türü bulunmaktadır. Kapak seçimi yapılırken anulus çapı ve geometrisi, kalsifikasyon miktarı ve dağılımı, koronere uzaklık, nativ kapakla aort kökün ve LV çıkış yolu anatomisi gibi anatomik etkenler de göz önünde bulundurulur.

Rüptür riski taşıyan ciddi anulus ve LVOT kalsifikasyonu bulunan veya anulusu belirign oval olan hastalarda kendiliğinden genişleyebilen kapaklar tercih edilirken balon sistemiyle genişleyen kapaklar dilate (>43mm) veya aort ile venrikül arasında >70derece belirgin açılsı bulunan asendan aort hastalarında tercih edilir (47). Belirgin perifer arter hastalığı veya ciddi aort kalsifikasyondan dolayı transapikal yaklaşım seçilen hastalarda tek seçenek balon sistemiyle genişleyebilen Edward Sapien kapaklardır.

(A)

	Delivery system	Valve sizes, mm	Indicated vessel size, mm	Sheath size, Fr	Sheath model	Expanded length, mm
Edwards Sapien Valve 	Retroflex 3	23/26	≥7mm	22/24	Retroflex	16.1
Sapien XT Valve 	Novaflex	20/23/26/29	6/6/6.5/7	16/16/18/20	eSheath	17.2
Sapien 3 Valve 	Commander	23/26/29	5.5/5.5/6	14/14/16	eSheath	20

(B)



Şekil- 8: TAVİ de kullanılan kapak türleri. A) Balon sistemiyle genişleyen Edwards SAPIEN, SAPIEN XT and SAIEN 3 valves. B) CoreValve and Evolut kapakları. *John Jose, Gert Richardt, and Mohamed Abdel-Wahab. Balloon- or Self-Expandable TAVI: Clinical Equipoise? Interv Cardiol. 2015 May; 10(2): 103–108*' den alınmıştır (100).

TAVİ sırasında antegrat transapikal yakalaşım veya retrograt (transfemoral, transsubklaviyen, transkarotik ve transaortik) yaklaşım kullanılabilir. Bunlar içerisinde transfermoral yaklaşım en çok kullanılandır. Bu yaklaşım ile femoral arterden iliak arter ve aorta, arkustan aort kapağa regrograt ulaşılır.

TAVİ yapılacak olan hastada girişim biçimini belirlerken aterosklerotik plak yoğunlu ve yeri, mural trombüsün varlığı, arterlerin çapı ve toriyözitesi gibi anatomik faktörler mutlaka değerlendirilir. Dikkatli değerlendirmeler sonrası hastaların klinik ve anatomik özelliklerinden dolayı TAVİ'nin kontrendike olduğu durumlar da bulunmaktadır. (Tablo 9)

Mutlak Kontrendikasyonlar	Merkezde kalp takımı veya cerrahi takviyesi bulunmaması	
	Kalp takımı tarafından AVR'ye alternatif olarak uygun bulunmayan TAVİ	
	Klinik	-Yaşam beklentisi <1 yıl olan hastalar -Komorbiditeleri nedeni ile TAVİ sonucu yaşam kalitesi artırılamayacak hastalar - Hastanın semptomlarına katkıda bulunan ve sadece cerrahi ile tedavi edilebilen başka birincil kapak hastalığın bulunması
	Anatomik	Anulus boyutu < 18 mm, > 29 mm
		Sol ventrikülde trombüs bulunması
		Aktif endokardit
		Koroner ostium obstrüksiyonu riskinin yüksek oluşu
		Asendan aort veya arcusta hareketli trombüs içeren plak varlığında
		Transfemoral veya subklavien yaklaşımlarda damarlara kalsifikasyon,tortüyozite ve damar çapı gibi özelliklereden dolayı yetersiz erişim durumlarında
Göreceli Kontrendikasyonlar	Biküspid veya non-kalsifik kapak	
	Revaskülerizasyon gerektiren tedavi edilmemiş koroner arter hastalığı	
	Hemodinamik instabilite	
	SoV EF < % 20	
	Ciddi pulmoner hastalık varlığı nedeniyle transapikal	

	yaklaşım için apexe ulaşılamaması

Tablo-9: TAVİ için hasta seçiminde kontrendikasyon yaratan durumlar.*Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:S1–44'*dan uyarlanmıştır.

TAVİ Uygulanan Hastalarda Görülen Komplikasyonlar

Her invaziv işlemde olduğu gibi TAVİ sırasında veya sonrasında bir çok komplikasyon görülebilmektedir. Bunlar ,girişim veya yaklaşım kaynaklı vasküler komplikasyonlar, kalp bloğu, hemorajik veya iskemik inme, akut böbrek yetmezliği, santral veya paravalvüler AY, anüler rüptür, koroner oklüzyonu-miyokard enfarktüsü, ventrikül perforasyonu, kardiyojenik şok ve ölümdür.

Çoğu çalışmada giriş yeri komplikasyonlarının mortalite üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır. Günümüze kadar yaşanan gelişmeler ile kullanılan sheath ölçüleri azaltılmıştır. Hastanın perifer arter özelliklerine ve kullanılacak kapağın ölçülerine bağlı olarak artık 14F'ten (balon sistemiyle genişleyen) 18F aralığında sheathler kullanılabilmektedir (47).

Bu çalışmamızda TAVİ sonrası görülen komplikasyonlara detaylı olarak değinilmeyip 30 günlük mortalite üzerinde durulacaktır.

TAVİ Uygulanan Hastalarda Mortalite Öngördürücüleri

Bir çok çalışmada TAVİ mortalitesi ve risk faktörleri değerlendirilmiştir. Çalışmalar kullanılan kapak türü, yaklaşım yolu gibi çeşitli faktörleri karşılaştırılarak yapılmıştır.

TAVİ uygulanmasında Core Valve biyoprotez kapak kullanılan yapılan çalışmada erken ve geç dönem risk föktörleri değerlendirilmiştir. (48)

Mortalite oranları TAVİ sırasında %50,9 ; 30 günde %5.4 ; 1 yılda %15 saptanmıştır. 30 günlük mortalitenin bağımsız öngördürücüleri; işlem öncesinde hastanın düşük EF ve klinik hikayesi, giriş bölgesi ve major vasküler komplikasyonları, işlem sırasında SAVR ihtiyacı, kardiyak tamonad gibi işlem öncesi ve işlem sırasında oluşan komplikasyonlar olarak saptanmıştır. 30 gün ile 1 yıl arasındaki dönemin mortalite öngördürücüleri inme hikayesi, işlem sonrası gelişen≥ 2+

paravalvuler kaçak, kronik böbrek yetmezliği olduğu gözlenmiştir. Tablo 10'da saptanan TAVİ sonrası bağımsız mortalite öngördürücüleri belirtilmiştir.

TAVİ sonrası bağımsız mortalite öngördürücüleri
Genel Mortalite
Pulmoner arter basıncı >60 mmHg
İşlem öncesinde pulmoner ödem öyküsü
İşlem öncesi ≥ 3-4 + mitral yetmezliği
İşlem sırasında inme
İşlem sonrası akut böbrek hasarı
Diyabetes Mellitus
Anemi
EuroScore> 21
STS Score
Sigara kullanımı
Erken Mortalite
Majör vasküler komplikasyon
Kardiyak tamponad
SoV ejeksiyon fraksiyonu < % 40
Balon valvüloplasti öyküsü
Açık cerrahi gereksinimi
Yetersiz TAVİ tecrübesi (40 hastadan az)
Diyabetes Mellitus
Geç Mortalite
Geçirilmiş inme
İşlem sonrası ≥ 2+ paravalvuler yetersizlik
Konjestif kalp yetmezliği
KOAH
Kronik karaciğer hastalığı
Kronik böbrek hastalığı

Tablo-10: TAVİ sonrası bağımsız mortalite öngördürücüleri

TROMBOSİT İLE AORT DARLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Trombositler, kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerden (50-100µm) oluşan çekirdeksiz , 2-4 µm boyutunda küçük hücrelerdir. Trombositler pıhtılaşmada görev alan TxA2 , trombosit faktör-4 ,alfa tromboglobulin gibi bir çok modülatörleri içermekte ve hemostaz, inflamasyon, aterosklerozda önemli görev almaktadır (49-52).

Ateroskleroz damar hastalığının oluşma mekanizması ile AD patofizyolojisindeki benzerlik dikkat çekmektedir. Endotel disfonkiyonu ile başlayarak lipid birikimi, inflamasyon, proliferasyon ve profibrotik sitokin kaskadı ile karakterize lezyonların koagülasyon mekanizmasını tetikledikleri gösterilmiştir. AD'da daralmış aort kapağından geçiş sırasında yüksek shear stresin neden olduğu trombosit akitvasyonu ve trombosit granül salınımı izlenmiştir (53). Rouzaud-Laborde ve ark. P-selektin yüzey ekspresyonu ve aktive integrin Gp IIb/IIIa , seratonin (5-HT) ölçerek ileri AD hastalarında trombosit aktivasyonun arttığını göstermişlerdir (53). Aynı zamanda artan koagülasyon ile birlikte hipofibrinoliz gözlenlenmiştir (54).

Dimitrov ve ark. tarafından LVOT obtrüksiyonuna neden olan hipertrofk kardiyomiyopati ve AD hastalarında artmış trombosit akitvasyonu ve trombin oluşumu ile transvalvüler gradient arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmişlerdir (55-56).

Daralmış aort kapak alanında artan shear stresin trombosit aktivasyonu tetiklediği gibi yüksek moleküler ağırlıklı von Willebrand faktör (vWF) kaybına neden olduğu izlenerek yapısal ve fonksiyonel vWF anormaliği nedeniyle ileri AD hastalarında artmış kanama meyilimi gözlenlenmiştir (53,54,57,58).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda AD hastalarında oluşan yüksek molekül ağırlıklı vWF kaybı, hipofibrinoliz, artmış trombosit aktivasyonu ve granül salınımı ile hafif kanama eğilimi ve belirgin trombojenik risk olmak üzere iki yönlü klinik izlenmektedir.

Tromboemboli TAVİ'nin önemli komplikasyonlarından biri olup TAVİ olan hastaların %3-5'inde görülmektedir. Kanama komplikasyonu ise daha sık görülüp Valve Academic Research Consortium (VARC) 2'ye göre hastaların %30'una kadar görülebilmektedir (59,60).

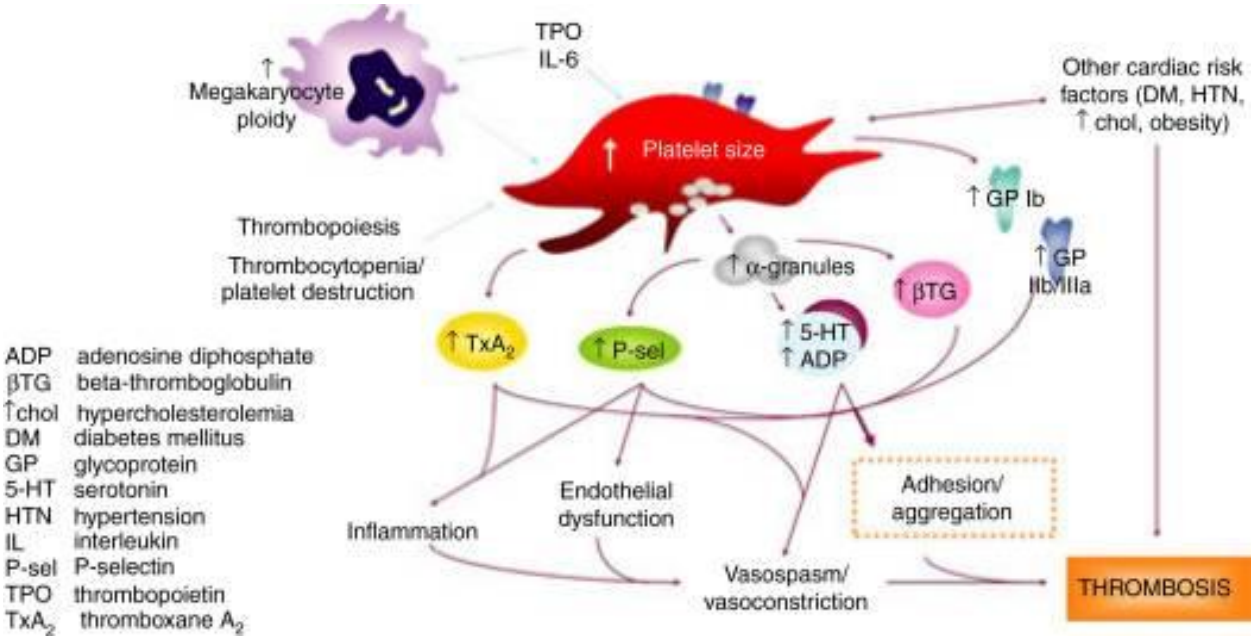
Yapılan çalışmalarda TAVİ sonrası hastaların üçte birinde trombosit değerlerinin düştüğü saptanmıştır. Mitrosz ve ark. bu gözlenen trombosit düşüşün sebebini araştırmışlardır ve en belirgin düşüşün operasyondan sonra 2.gün olduğunu; düşüşün işlemde kullanılan contrast madde miktarıyla doğru ve bazal ortalama trombosit hacmi (MPV) ile ters orantılı olduğu saptamışlardır (61)

ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV)

MPV hemogram panelinde rutin ölçülebilen ve trombositlerin protrombin potansiyelini yansıtan basit bir tetkiktir. Trombositin boyutunun artması ile fiziksel ve kimyasal olarak daha aktif

olmasından yola çıkarak günümüze kadar bir çok çalışmada MPV ölçülerek trombotik risk araştırılmıştır.

Büyük trombositler metabolik olarak daha aktif olup artan trombosit hacmine paralel olarak protrombin potansiyeli de artmaktadır. Trombosit hacmi arttıkça trombosit faktör-4, P-selektin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü salınımı ,TxA2-B2 sentezi yanısıra GPIIb/GPIIIa reseptörü eksprese etme kapasitesi de artar. Kollajen ile daha hızlı aktive olup trombositlerin hem subendoteliyal dokuya hem de kendi aralarında bağlanma potansiyeli artar (51,62).



Şekil-9: Ortalama trombosit hacminin kardiyovasküler trombozu üzerindeki olası etki mekanizması. Büyük trombositler daha çok α granül içererek daha çok P-selektin, TXA2, seratonin salınımının olması yanısıra artmış adezyon reseptörü, GPIIb/GPIIIa reseptörü eksprese etme kapasitesi ile karakterizedir. *S. G. Chu, R. C. Becker, P. B. Berger, D. L. Bhatt . Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010 Jan; 8(1): 148–156.* 'den uyarlanmıştır (68).

MPV, akut iskemik inme, sepsis, maligniteler, pulmoner emboli, koroner ve periferik arter hastalığı gibi geniş hastalıklar spektrumunda çok sayıda çalışmada ele alınmıştır. Yapılan çalışmalarda kontrol gurubuyla kıyasla hasta gurubunda trombositlerin daha büyük olduğu saptandığı gibi MPV'nin morbitide ve mortalite ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.

Büyük olan trombositlerin daha aktif olmalarından yola çıkarak günümüze kadar bir çok retrospektif ve prospektif çalışmada ulaşılması kolay ve ucuz tetkik olan MPV'nin kardiyovasküler hastalıklarda trombosit aktivite belirteci olarak kullanılması incellenmiştir.

MPV'nin diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve sigara içme öyküsü gibi iyi bilinen kariyovasküler risk faktörlerini olan hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir (63-67). Chu ve ark. kardiyovasküler hastalıklarda MPV'nin prediktif olma gücünü meta-analizde değerlendirmişlerdir (68).

2809 hastanın incelendiği kesitsel çalışmalarda akut miyokard enfarküsü (AMI) geçiren hastalarda AMI geçirmeyen hasta gurubuna kıyasla daha yüksek MPV değerleri saptanmıştır (69- 81).

Aynı şekilde 3184 AMI hastasının incelendiği kohort çalışmalarında yükesk MPV değerine sahip hastalarda normal MPV değeri olan hastalara nazaran daha yüksek ölüm riski olduğu izlenmiştir (82-84).

430 hastadan oluşan 5 kohort çalışmasında PCI sonrası restenoz gelişen hastaların bazal MPV değerleri restenoz gelişmeyen hastalarla kıyasla belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (85-89).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA POPULASYONU

Hasta Gurubu

İstanbul S.B.Ü Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ekim 2010 ile Aralık 2016 tarihleri arasında semptomatik ileri aort darlığı olup cerrahi için yüksek risk saptandığından TAVİ işlemi uygulanan 18 yaş ve üzeri 196 yetişkin hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta verilerine hastane arşivi, hasta dosyaları, poliklinik muayene bilgileri ,takip kayıtları, epikrizleri ve hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı. Çalışma, S.B.Ü. İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 21/03/2017 tarih ve 2017-12 protokol numarası ile onaylandı, hastane yönetiminden gerekli izinleri alındı (Bkz. EK 2).

Hasta Seçimi

Semptomatik ileri aort darlığı tanısıyla takip edilen, cerrahi risk skoru (STS Score, EuroSCORE II) ile mortalite riskleri yüksek saptanan hastaları kardiyologlar ve kalp damar cerrahlarından oluşan kalp takımı tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların kliniğine, risk faktörlerine, komorbid hastalıklarına ve anatomik uygunluklarına göre değerlendirilme neticesine göre TAVİ kararı verilmiştir. Çalışmamızda preoperatif periyod 0-24saat aralığı, erken postoperatif periyod işlem sonrası 0- 6 saat dilimi, postoperatif periyod ise 0-72 saat aralığı olarak kabul edilmiştir.

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

Tablo-11: New York Kalp Cemiyeti' nin (NYHA) konjestif kalp yetmezliği fonksiyonel sınıflaması

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Semptomatik ileri AD (NYHA sınıf III veya IV) olup transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile aşağıda belirtilen kriterlerle uyan hastalar:

- Aort kapak alanı < 1.00 cm2
- Ortalama gradient > 40 mmHg veya jet akım hızı > 4,0 m/s
- Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozuk olan hastalarda; dobutamin stres test ile ortalama gradient > 40 mmHg veya jet akım hızı > 4,0 m/s veya aort kapak alanı < 1 cm2 veya endekslenmiş aort kapak alanı < 0,6 cm2/m2

Hastaların klinik özellikleri ve ek komorbiditeleri nedeniyle AVR operasyonu için STS score >%

10 Euro veya SCORE > % 20 olarak hesaplanan, cerrahi için yüksek riskli hastalar.

Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

- TAVİ işlemi sırasında veya ilk 24 saatte (peroperatif) exitus olan hastalar
- İşlem başarısızlığı nedeniyle acil açık aort kapak cerrahisi (SAVR) uygulanan hastalar.

Dışlanma kriterlerine göre 184 hasta uygun bulundu ve periferik venöz plasma MPV değerleri incelendi.

TAVİ PROSEDÜR DETAYLARI

TAVİ kararı verilen hastaya işlemi planlamak, kullanılacak girişim yerini, kapağın türünü ve boyutunu belirleyebilmek için çeşitli tetkikler yapılır. Kapak yapısı, kalsifikasyon derecesi gibi morfolojik özelliklerini, aort kökü ve asendan aort değerlendirilmesi için TTE ve transözefageal ekokardiyografi (TEE) yapıldı. İşleme engel periferik arter hastalığın olup olmadığını, girişim yerini belirlemek için iliak, femoral arterler ve torasik ile abdominalaort kalsifikasyonu, çapı, tortiyozitesi çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile değerlendirilir. Bütün bu değerlendirmeler neticesinde kullanılacak kapağın boyutu ve türü (kendiliğinden genişleyebilen veya balon sistemiyle genişleyen kapak) belirlenir.

TAVİ işlemi steril şartlarda kateter laboratuvarında floroskopi kılavuzluğunda yapılmıştır. İşlem lokal anestezi, bilinçli sedasyon veya genel anestezi altında uygulanmıştır. Perifer arterlerin uygunluğuna, kullanılacak olan kapağın türüne göre girişim yeri belirlenip çoğunlukla transfemoral (TF) girişim uygulanmıştır. TF girişime uygun olmayan hastalara tranapikal veya transubklaviyen girişimler tercih edilmiştir. Kapak yerleştirme için kullanılacak olan femoral artere ponkisyon yapılmadan önce kontralateral femoral arter ve vene sheathler yerleştirilp arter aracılığı ile aortaya pigtail kateter; ven aracılığı ile sağ ventriküle pacemaker leadi yerleştirilir. Kapak yerleştirme öncesinde yapılan balon predilatasyon sırasında ventrikül uyarılmasıyla (rapid ventricular pacing) 200/dak olacak şekilde ventrikül taşikardisi oluşturulmuştur. Tercih edilen kapak türü (CoreValve veya Edwards SAPIEN biyoprotez kapaklar) nativ kapak seviyesinde uygun biçimde implante edilir. Edwards SAPIEN biyoprotez kapak yerleştirilen hastalara postdilatasyon yapılır. Postdilatasyon sırasında tekrar hızlı ventrikül uyarılması yapılmıştır.

Kapak implantasyonu tamamlandıktan sonra aortografi ve perifer arter değerlendirilmesi yapılır. Aortografi ile aort yetersiziğin varlığı ve derecesi; perifer anjiyografi ile perifer arterler değerlendirilir. İşlem tamamlandıktan sonra TF girişim uygulanan hastaların ponksiyon yeri uygunluğa göre cerrahi veya perkütan kasık kapama (Proglide veya Prostar) tekniği ile kapatılır.
İşlem sonrası hastalar koroner yoğun bakım ünitesine alınıp hemodinamik ve arter kan gazı kontrolleri ile ilk 6 saat içinde extübe edilir. Erken dönemde TTE ile komplikasyon ve kapağın hemodinamik durumu, paravalvüler kaçak değerlendirilir. Kontrendikasyon olmadığı takdirde, asetilsalisilik asit (ASA) 100mg/gün ve klopidogrel 75 mg/gün başlanır ve bu tedavinin 3-6 ay devam edilmesi sağlanır. Altı aydan sonra ömür boyu sadece ASA tedavi önerilir. Başka ek hastalıklardan dolayı oral antikuagülan (OAK) tedavi gerekliliği olan hastalarda; OAK ile ASA kombinasyonu kullanılır.

ÇALIŞMANIN PRİMER SONLANIM NOKTASI

Çalışmanın primer sonlanım noktasi TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerinde MVP'nin öngördürücü değerinin araştırımasıdır.

İSTATİSTİK ANALİZ DETAYLARI

Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ± SD (standart sapma) ve kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edilecektir. TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkisi olabilecek laboratuar bulguları (bazal değerleri, postoperatif 0-6saat erken dönem,1. Gün, 3. Gün , 1. Hafta ve 30. gün değerleri), klinik ve demografik özellikler öncelikle tek değişkenli analizlerle (kategorik değişkenler için ki-kare ve sürekli değişkenler için t-testi veya Mann-Whitney U testi) incelenecektir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) için seçilecek eşik değer ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi ile belirlenecektir. Tekdeğişkenli analizlerde p değeri < 0.1 olan değişkenler çokdeğişkenli (multivariate) analiz için modele yerleştirilecektir.
MPV değerine göre mortalite Kaplan-Meier analizi ile yapılacak, istatistiksel anlam Log Rank testi ile karşılaştırılacaktır. Daha sonra çok değişkenli (Cox regresyon analizi) analizle modelde yer alan değişkenlerden MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine öngördürücü değerleri saptanacaktır.

BULGULAR

DEMOGRAFİK VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmada Ekim 2010 ile Aralık 2016 tarihleri arasında semptomatik ciddi ileri AD tanıları olan ve cerrahi müdahale için yüksek risk saptandığından TAVİ uygulanan toplam 196 hasta incelendi. Belirlenen dışlama kriterleri gereği 12 hasta çalışma dışı bırakılarak 184 hastanın verileri değerlendirildi. Çalışma dışı bırakılan hastalardan 3 hasta başarısız TAVİ işlemi ardından ilk 24 saatte SAVR uygulandığı; 2 hasta işlem sırasında; 7 hasta ise ilk 24 saatte exitus olduğu için çalışmaya dahil edilmedi.

TAVİ uygulanan hastalar 44 ve 99 yaş aralığında olup ortalama yaş 79,41± 7,88 olarak saptanarak hastaların 113 (%61,4)'ü kadın, 71 (%38,6)'i ise erkek idi.

Yapılan literatür taraması ardından hastaların TAVİ sonrası 30 gün içinde gerçekleşebilecek mortaliteleri üzerine etkisi olabileceği düşünülen: Euro ve STS skorları, DM, HT, koroner arter hastalığı, KOAH ve akut böbrek hasarı incelenerek analiz edildi (Tablo 12).

TAVİ İŞLEMİNİN PEROPERATİF TAKİP VERİLERİNİN ANALİZİ

Başarılı TAVİ uygulanan hastaların 147 (%79,9)'sine hastaya Edwards Sapien kapak implante edildiği saptandı. 172 (%93,5) hastanın transfemoral; 9 (%4,9) hastanın transapikal; 2 (%1,1) hastanın transaortik ve 1 (%0,5) hastanın transsubklavien yaklaşım kullanıldığı izlendi. TAVİ işlemine dair analiz detayları tablo- 13'te belirtilmiştir.

Yapılan literatür taraması sonucu TAVİ işlemine dair mortalite ve morbiditeleri üzerine etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiş olan hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif laboratuar bulgularının analiz detayları Tablo 14'de yer almaktadır.

Özellikler	Ortalama	Sayı, n	Yüzde, %
Yaş	79,41± 7,88		
Kadın		113	% 61,4
Erkek		71	% 38,6
NYHA Sınıf III		108	% 58,7
NYHA Sınıf IV		65	% 35,3

STS Score	12,04 ± 5,04		
EuroScore	32,69 ± 15,38		
Diyabetes Mellitus		74	% 40,2
Hipertansiyon		151	% 82,1
Koroner Arter Hastalığı		114	% 62,0
CABG		44	% 23,9
Periferik Arter Hastalığı		68	% 37,0
Serebro Vasküler Hastalık		8	% 4,3
Atriyal Fibrilasyon		30	% 16,3
Kalıcı Pacemaker		7	% 3,8
Kronik Böbrek Hastalığı		54	% 29,3
KOAH		112	% 60,9
Pulmoner Hipertansiyon		124	% 67,4

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

Tablo 12: Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların demografik ve klinik verileri

Özellikler	**Ortalama**	**Sayı, n**	**Yüzde, %**
Transfemoral		172	% 93,5
Transapikal		9	% 4,9
Transaortik		2	% 1,1
Transsubklavien		1	% 0,5
Edwards Sapien		147	% 79,9
Core Valv		7	% 3,8
Lotus		26	% 14,1
Portico		4	% 2,2
23		60	% 32,6

25		15	% 8,2
26		69	% 37,5
27		6	% 3,3
29		34	% 18,5
İşlemde kullanılan opak miktarı (ml)	178,86 ± 26,86		
Prostar		118	% 64,1
Cutdown		50	% 27,2
Proglide		6	% 3,3

Tablo-13: Çalışmaya dahil edilen hastaların TAVİ işlemine dair verileri.

İşlem yapılan hastaların labaratuar bilgileri (preoperatif, peroperatif ve postoperatif) ve TAVİ'ye bağlı mortalite ve morbiditesinde etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiş ejeksiyon fraksiyonu, preoperatif ve postoperatif aort kapak alanı, aort kapak jet akım gradientleri, preoperatif orta veya ileri seviyede mitral yetmezliği, postoperatif hafif-orta ve üzerinde paravalvuler aort yetmezliği ve analiz sonuçları tablo 15'te bildirilmiştir.

Özellikler	Ortalama	Özellikler	Ortalama
Trombosit sayıları		**MPV değerleri**	
Bazal	215,24 ± 83,52	Bazal	9,12 ± 6,12
Peroperatİf	194,63 ± 76,61	Peroperatif	8,74 ± 1,60
Postoperatİf 1. Gün	170,24 ± 87,09	Postoperatif 1. Gün	9,99 ± 8,92
Postoperatİf 3. Gün	128,51 ± 63,96	Postoperatif 3. Gün	9,22 ± 1,69
Kreatinin değerleri		**Glomerüler filtrasyon hızı(GFR) değerleri**	
Bazal	1,07 ± 0,61	Bazal	68,98 ± 24,68
Peroperatİf	1,07 ± 0,63	Peroperatİf	70,44 ± 26,39
Postoperatİf 1. Gün	1,19 ± 0,86	Postoperatİf 1. Gün	66,79 ± 27,69
Postoperatİf 3. Gün	1,16 ± 0,89	Postoperatİf 3. Gün	72,69 ± 30,71
Bazal hemoglobin	11,52 ± 1,71	**Lökosit değerleri**	

		Bazal	7,10 ± 1,89
		Peroperatİf	9,55 ± 4,05
		Postoperatİf 1. Gün	12,18 ± 4,61
		Postoperatİf 3. Gün	9,87 ± 4,35

Tablo-14: Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif laboratuar değerlerinin analiz sonuçları.

Özellikler	**Ortalama**	**Sayı, n**	**Yüzde, %**
Preoperatif ekokardiyografi ölçümleri			
Peak gradient	82,24 ± 20,51		
Mean gradient	50,97 ± 13,13		
Aort kapak alanı	0,73 ± 0,16		
Sol ventrikül EF	53,68 ± 12,20		
Preoperatif orta veya ileri MY olan hastalar:		52	% 28,3
Postoperatif ekokardiyografi ölçümleri			
Peak gradient	18,97 ± 7,83		
Mean gradient	10,01 ± 4,44		
Aort kapak alanı	1,95 ± 0,33		
Sol ventrikül EF	54,17 ± 10,64		
≥ 2 + paravalvuler AY olan hastalar:		27	%14,7

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

Tablo-15: Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif ve postoperatif ekokardiyografik ölçümleri

ÇALIŞMA HASTALARININ POSTOPERATİF İZLEMLERİNİN ANALİZLERİ

İşlem yapılan hastalar 30 günlük mortaliteleri ve morbiditeleri açısından takip edildiler. 184 hastadan 16 hasta takiplerinde 30 gün içinde exitus oldu .

Akut böbrek hasarı, evresi ve diyaliz ihtiyacı; peroperatif ve postoperatif kan transfüzyonu gerekliliği, kalıcı pace maker ihtiyacına dair elde edilen sonuçlar Tablo 16 'da yer almaktadır.

Özellikler	**Sayı, n**	**Yüzde, %**
Kalıcı kalp pili ihtiyacı olan hastalar	29	% 15,8
Kalıcı kalp pili ihtiyacı olmayan hastalar	155	% 84,2
Akut böbrek hasarı olan hastalar	41	% 22,3
Akut böbrek hasarı olmayan hastalar	143	% 77,7
Akut böbrek hasarı (ABH) evreleri		ABH olan hastalar içinde
Evre 1	22	% 53,7
Evre 2	11	% 26,8
Evre3	8	%19,5
Hemodiyaliz uygulanan hastalar	6	% 3,3
Hemodiyaliz uygulanmayan hastalar	178	% 96,7
Kan transfüzyonu yapılan hastalar	42	% 22,8
Kan transfüzyonu yapılmayan hastalar	142	% 72,2

Tablo-16: Çalışmaya dahil edilen hastalarda tespit edilen postoperatif komplikasyonlar

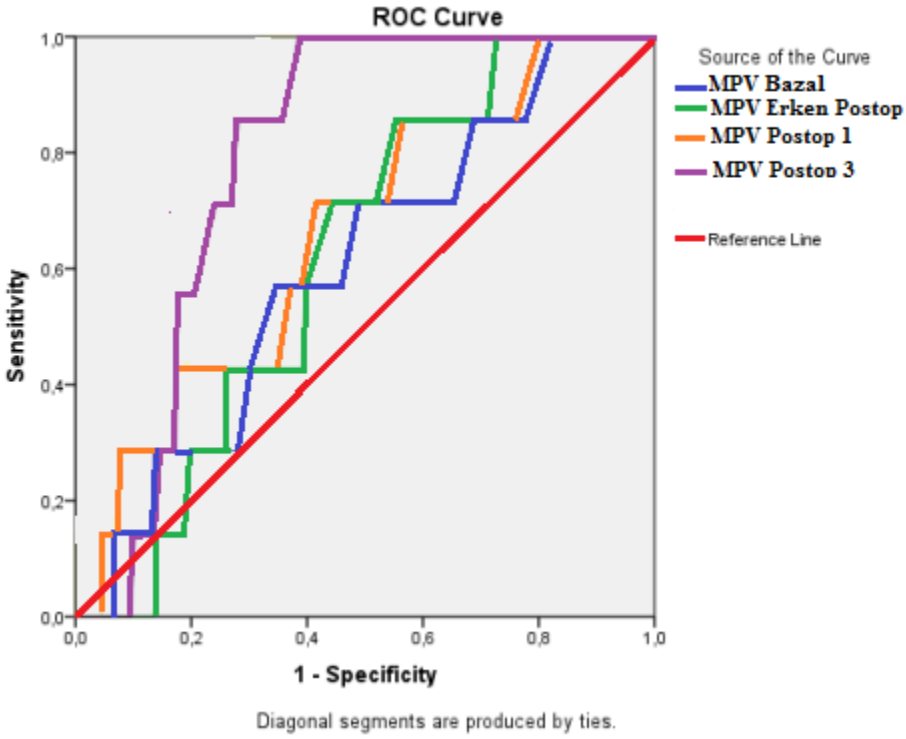
Özellikler	**Sayı, n**	**Tüm populasyona göre oranları**	**Exitus olan hasta grubu içindeki oranları**
Kardiyojenik şok	6	% 3,3	% 30,0
Akciğer ödemi/ solunum yetmezliği	4	% 2,2	% 20,0
Septik şok	4	% 2,2	% 20,0
Ventriküler taşiaritmi	2	% 1,1	% 10,0

Av blok	1	% 0,5	% 5,0
Tamponad	1	% 0,5	% 5,0
Serebrovasküler olay	1	% 0,5	% 5,0
Akut böbrek yetmezliği	1	% 0,5	% 5,0

Tablo-17: Çalışma hastalarında tespit edilen mortalite nedenleri

ROC ANALİZİ

Prosedür öncesi ve sonrası ölçülen MPV değerlerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortaliteyi saptamaktaki güçleri, spesifite ve sensitiviteleri ROC analizi ile değerlendirildi.



Şekil-10: Prosedür öncesi ve sonrası ölçülen MPV değerlerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortaliteyi saptamaktaki güçleri, spesifite ve sensitiviteleri ROC analizi

MPV Bazal: Preoperatif MPV değeri, MPV Erken Postop: Postopertif 0-6 saat MPV değeri, MPV Postop 1: Postoperatif 1. gün MPV değeri, MPV Postop 3: Postoperatif 3. gün MPV değeri.

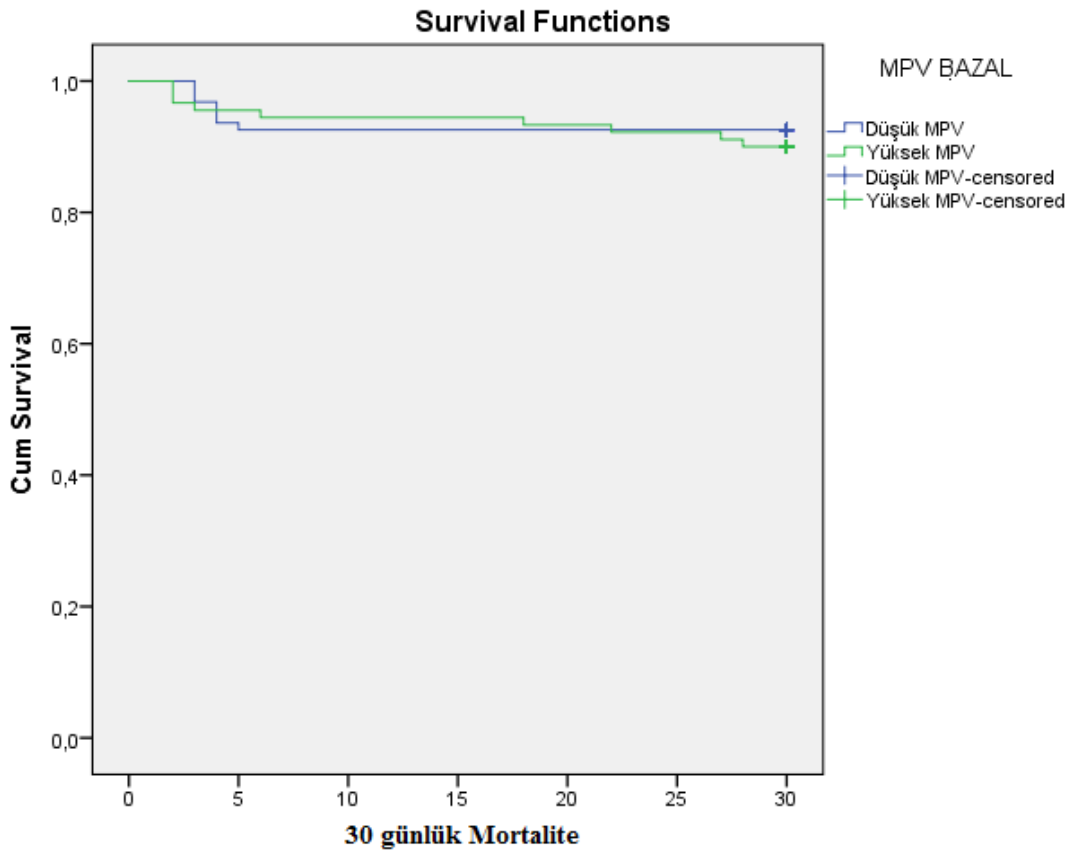
Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve [AUC])							
	AUC	**p değeri**	**%95 Güven Aralığı (CI)** *Alt-Üst Sınır*	**Cut off değeri**	**Sensitivite, %**	**Spesifite, %**	**+LHR**
MPV Bazal	0,615	0,302	0,415-0,816	8,35	71	51	1,44
MPV Erken Postop	0,620	0,282	0,469-0,772	8,25	85	44	1,51
MPV Postop 1	0,659	0,156	0,469-0,849	8,85	71	58	1,69
MPV Postop 3	0,790	0,009	0,707-0,874	9,35	100	61	2,56

Tablo-18: Prosedür öncesi ve sonrası ölçülen MPV değerlerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortaliteyi saptamaktaki güçleri, spesifite ve sensitivitelerin, eğri altında kalan alan karşılaştırılması

MPV Bazal: Preoperatif MPV değeri, MPV Erken Postop: Postopertif 0-6 saat MPV değeri, MPV Postop 1: Postoperatif 1. gün MPV değeri, MPV Postop 3: Postoperatif 3. gün MPV değeri. Güven Aralığı[Confidence Interval] (CI), +LHR: Pozitif Likelihood Ratio

ROC analizi sonucu MPV nin preoperatif ve erken postoperatif dönemlerdeki (MPV Bazal, MPV Erken Postop ve MPV Postop 1) sonuçlarının TAVİ sonrası 30 günlük mortaliteyi saptamakta postoperatif 3. gündeki ölçüm kadar güçlü olmadığı gözlendi. MPV Postop 3 +LHR oranı 2,56 olarak hesaplanarak TAVİ sonrası 30 günlük mortalitenin saptanmasında tanısal gücünün iyi olduğu gösterildi.

Preoperatif MPV (MPV Bazal) değeri 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' guruplarının Kaplan Meier analizi ile elde edilmiş 30 günlük sağ kalımlarının grafiksel gösterimi.



Şekil-11:

Preoperatif MPV (MPV Bazal) değeri 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' guruplarının Kaplan Meier analizi ile elde edilmiş 30 günlük sağ kalımlarının grafiksel gösterimi

Log Rank ki kare değeri: 0,365 (p= 0,546)

Düşük MPV: MPV< 8,35

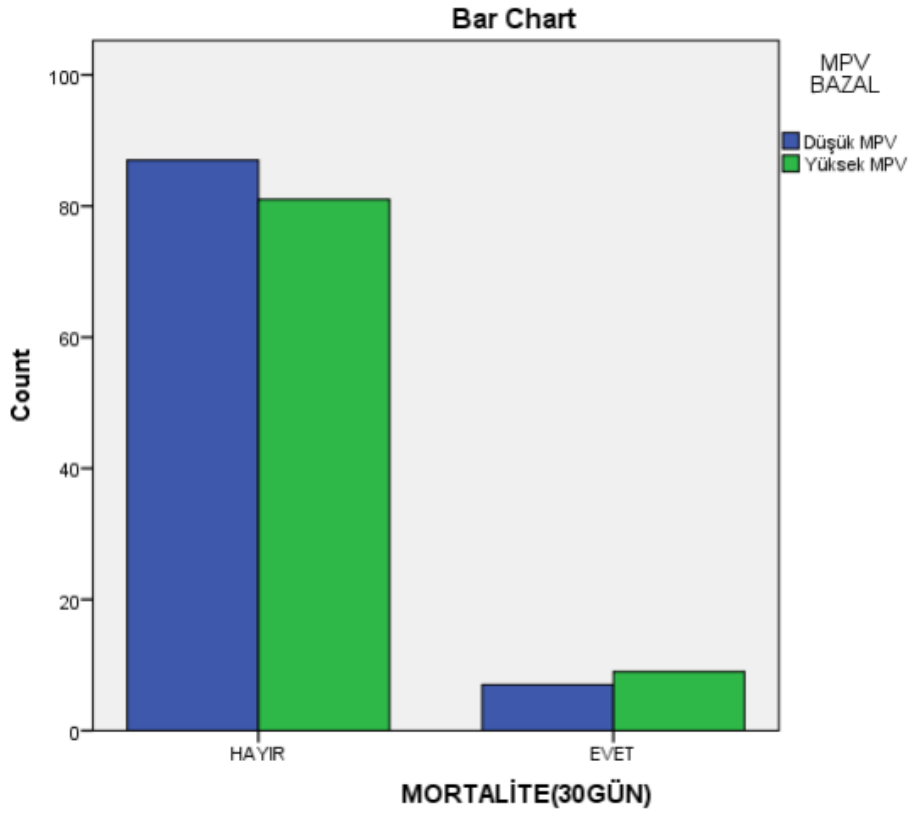
Yüksek MPV: MPV> 8,5

	Sağ Kalan Hastalar	Ex Olan Hastalar	
Düşük MPV	87	7	
Yüksek MPV	81	9	
Toplam	168	16	184

Tablo-19:Preoperatif MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük sağkalım ile ilişkisi

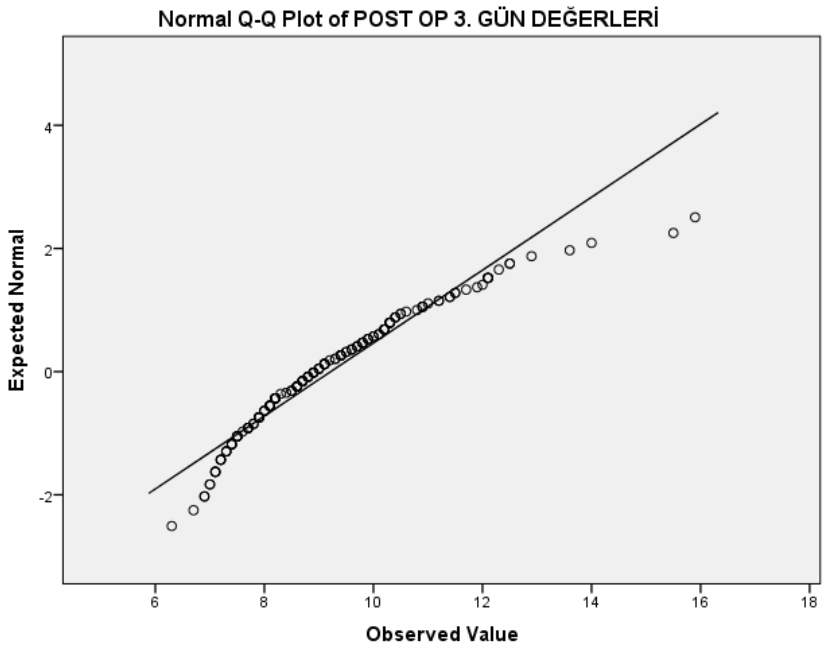
Düşük MPV: MPV<8,35

Yüksek MPV: MPV> 8,35

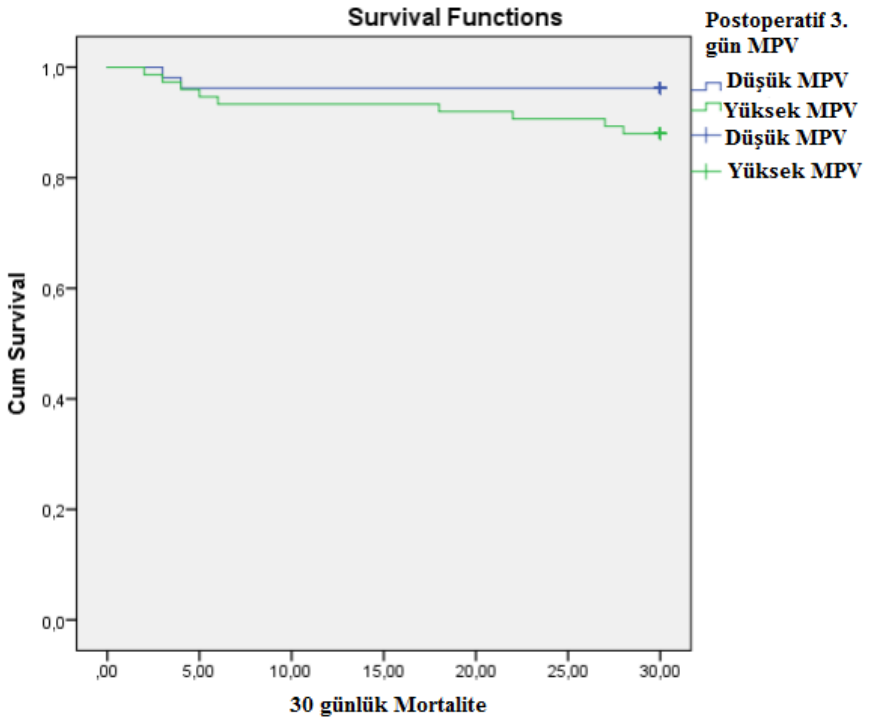


Şekil-12: Preoperatif MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük sağkalım ile ilişkisi

Postoperatif 3. gün MPV verilerinin dağılımının grafiksel gösterimi. Dağılımın normale yakın olduğu gözlendi.



Şekil -13: Postoperatif 3. gün MPV değeri verilerinin dağılımının grafiksel gösterimi



Şekil -14: Postoperatif 3. gün MPV değeri 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' guruplarının Kaplan Meier analizi ile elde edilmiş 30 günlük sağ kalımlarının grafiksel gösterimi.

Log Rank ki kare değeri: 4,342 (p=0,037)

Düşük MPV: MPV<9,35

Yüksek MPV: MPV> 9,35

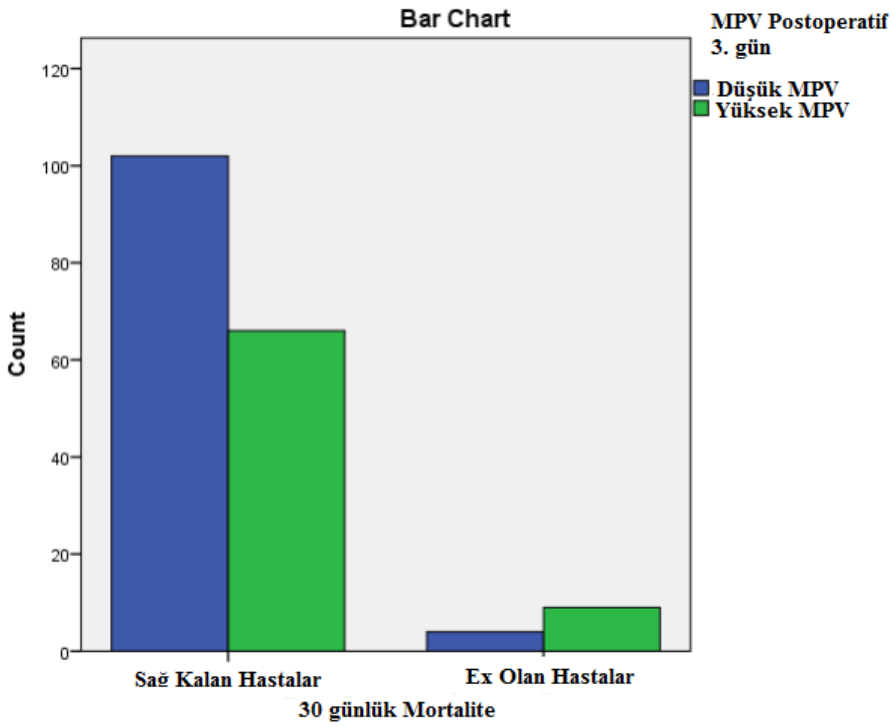
	Sağ Kalan Hastalar	**Ex Olan Hastalar**	
Düşük MPV	102	4	
Yüksek MPV	66	9	
Toplam	168	13	181

Tablo-20: Postoperatif 3. gün MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük sağkalım ile ilişkisi

Düşük MPV: MPV<9,35

Yüksek MPV: MPV> 9,35

MPV Postop 3'ün TAVİ sonrası 30 günlük mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı oranda ilişkili olduğu Kaplan Meier sağ kalım analizi ile saptandı [Log Rank ki kare değeri: 4,342 (p=0,037)]. Kayıp veri sayısı 3 olan bu ilişkide postoperatif 2. günde ex olan 3 hastanın MPV sonuçları analize dahil edilemedi. Ex olan 3 hastanın en son ölçülen MPV değerleri sırasıyla 7,6- 9,2 ve 9,4 olduğu gözlendi. Bu değerlerin MPV Postop 3 için hesaplanan cutoff değerine yakın olmaları MPV Postop 3'ün TAVİ sonrası 30 günlük motaliteyi saptamakta tanısal gücünü artırmaktadır. Örneklem MPV Postop 3 için hesaplanan cutoff değerine göre 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' olarak guruplandı. Düşük ve Yüksek MPV guupları arasındaki 30 günlük mortalite oranları 'Yüksek MPV' gurubu lehine yüksek ve istatstiksel olarak anlamlı saptandı [ki kare: 4,459 (p değeri: 0,035)].



Şekil-15: Postoperatif 3. MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük sağkalım ile ilişkisi

PRIMER SONLANIM NOKTASI: TAVİ SONRASI 30 GÜNLÜK MORTALİTE VE MPV ORANININ MORTALİTE ÜZERİNE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ

TAVİ işlemi sonrası 30 gün 16 hastanın exitus olduğu tespit edildi.

- 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücülerin belirlenmesi için Cox regresyon analizleriyle veriler öncelikle tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlardan istatistiksel olarak anlamlı olan veriler tekrar cox regresyon analizi ile mutivariate model ile backward olarak basamaklı şekilde incelendi. MPV Postop 3'ün TAVİ sonrası 30 günlük mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı oranda ilişkili olduğu Kaplan Meier sağ kalım analizi ile saptandı [Log Rank ki kare değeri: 4,342 (p=0,037)]. Postop 3.gün için hesaplanan cutoff değerine göre 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' olarak guruplandı. Düşük ve Yüksek MPV gurupları arasındaki 30 günlük mortalite oranları 'Yüksek MPV' gurubu lehine yüksek ve istatstiksel olarak anlamlı saptandı [ki kare: 4,459 (p değeri: 0,035)].Çalışmamızın amacı olan işlem öncesi MPV değerinin 30 günlük mortalite üzerinde bağımsız risk faktörü oldugu saptandı (p=0.014)

- Ayrıca preoperatif peak gradientinin [Odds Ratio (OR): 1,045, %95 Güven Aralığı (GA): 1,008-1,084, p: 0,018] bazal trombosit değerinin [Odds Ratio (OR): 1,003 , %95 Güven Aralığı (GA): 1,0- 1,007, p: 0,048] ve kronik böbrek yetmezliğinin [Odds Ratio (OR): 3,664, %95 Güven Aralığı (GA): 1,104- 12,161, p: 0,034] TAVİ işlemi sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğunu saptandı.

Özellik		**Düşük MPV n=106**	**Yüksek MPV n=75**	**P**
Yaş		79,62± 7,69	78,84± 8,18	0,512
Cinsiyet, n (%)	Kadın	63	47	0,661
	Erkek	43	28	
STS Score		11,78± 4,70	12,37± 5,52	0,442
Euro Score		31,67± 14,71	34,60± 16,32	0,21
New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıflama, n(%)	Sınıf III	63(59,4)	44(58,7)	0,563
	Sınıf IV	35(33)	28(37,3)	
Diyabetes Mellitus, n(%)	Var	43(40,6)	29(38,7)	0,797
Hipertansiyon, n(%)	Var	88(83)	61(81,3)	0,770
Koroner Arter Hastalığı, n(%)	Var	62(59)	50(68,5)	0,199
Koroner Arter Bypass Greft, n(%)	Var	28(26,7)	16(21,9)	0,470
Periferik Arter Hastalığı, n(%)	Var	45(42,5)	22(29,4)	0,072
Serebrovasküler Hastalık, n(%)	Var	3(2,8)	5(6,7)	0,216
Atriyal Fibrilasyon, n(%)	Var	16(15,1)	14(18,7)	0,524
Preop kalıcı kalp pili varlığı, n(%)	Var	5(4,7)	2(2,7)	0,481
Kronik Böbrek Hastalığı, n(%)	Var	30(28,3)	22(29,3)	0,880
KOAH, n(%)	Var	60(56,6)	52(69,3)	0,082
Pulmoner Hipertansiyon, n(%)	Var	77(72,6)	44(58,7)	0,049
İşlemde kullanılan opak miktarı		179,52± 29,22	179,52± 29,22	0,568
Bazal Hemoglobin		11,39± 1,81	11,67± 1,55	0,280
Bazal Trombosit		232,71± 95,46	189,95± 54,72	0,001
Bazal Lökosit		7,00± 1,81	7,22± 1,95	0,445
Bazal Nötrofil		4,37± 1,54	4,59± 1,93	0,405
Bazal Lenfosit		1,70±0 ,58	1,80±0 ,58	0,238
Preop peak gradient		83,35± 20,59	80,39± 20,65	0,364

Preop mean gradient		52,01± 13,44	49,38± 12,765	0,206
Preop Aort Kapak Alanı (AVA)		0,71± 0,15	0,75± 0,18	0,280
Preop Sol Ventrikül EF		53,86± 12,21	53,08± 12,40	0,680
Postop peak gradient		18,91± 7,87	19,24± 7,84	0,826
Postop mean gradient		9,87± 4,28	10,41± 4,72	0,532
Postop Aort Kapak Alanı (AVA)		53,08± 12,40	3,78± 0,84	0,004
Postop Sol Ventrikül EF		54,99± 10,27	52,72± 11,26	0,220
Preop orta ileri Mitral Yetmezliği, n(%)	Var	33(32)	18(25)	0,313
Postop hafif-orta ve üzeri Paravalvuler Aort Yetmezliği, n(%)	Var	16(17,5)	11(20,4)	0,677
Kan transfüzyonu, n(%)	Evet	25(23,6)	15(20)	0,567
Akut Böbrek Hasarı, n(%)	Evet	20(18,9)	20(26,7)	0,213
Hemodiyaliz gerekliliği? n(%)	Evet	3(2,8)	3(4)	0,665
Kalıcı kalp pili gerekliliği? n(%)	Evet	14(13,2)	15(20)	0,22
30 Gün içinde mortalite izlendi mi? n(%)	Evet	4(3,8)	9(12)	0,035

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Tablo- 21: Postoperatif 3. gün MPV değeri ile hesaplanan cut off değerine göre (9,35) oluşturulan 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' guruplarının demografik, klinik, laboratuar ve ekokardiyografik verileri karşılaştırılmıştır

Özellik	**P Değeri**	**Tek değişkenli Hazard Ratio**	**95% CI (Güven Aralığı)**	
			Alt Sınır	**Üst Sınır**
Yaş	0,794	0,992	0,932	1,056
Cinsiyet	0,32	1,786	0,589	5,61
Euro Score	0,393	0,984	0,949	1,021
STS Score	0,417	1,036	0,951	1,128
Diyabetes Mellitus	**0,042**	3,049	1,042	8,921
Hipertansiyon	**0,044**	2,833	1,030	7,796

Koroner Arter Hastalığı	**0,107**	2,252	0,838	6,047
Kronik Böbrek Yetmezliği(GFR<60 ml/dk)	**0,065**	2,591	0,941	7,129
Atriyal Fibrilasyon	0,668	1,384	0,314	6,088
Bazal Trombosit	**0,006**	1,004	1,001	1,007
Postop 3. Gün Trombosit	0,021	1,007	1,001	1,012
Preop Peak Gradient	**0,054**	1,020	1,000	1,041
Akut Böbrek Hasarı	**0,000**	10,297	3,276	32,367
MPV Bazal	**0,016**	1,035	1,007	1,065
MPV Erken Postop	0,475	0,882	0,625	1,245
MPV Postop 1	0,715	0,973	0,843	1,125
MPV Postop 3	0,331	1,140	0,875	1,486

Tablo-22: Cox Regresyon analizi ile tüm çalışma verilerinin tek değişkenli analizi

MPV değerlerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortalite ile klinik olarak ilişkili olan ve univariate analizlerde p<0,1 saptanarak modele yerleştirilen değişkenlere göre multivariate analiz sonuçları

Özellik	**P Değeri**	**Hazard Ratio**	**95% CI (Güven Aralığı)**	
			Alt Sınır	**Üst Sınır**
MPV Bazal	**0,014***	1,044	1,009	1,080
MPV Erken Postop	0,705*	0,918	0,589	1,430
MPV Postop 1	0,802*	0,984	0,871	1,112
MPV Postop 3	0,135*	1,302	0,921	1,840

Tablo -23: Bazal 0-6 saat işem sonrası 1. gün ve işlem sonrası 3. gün MPV değerleri ile

yapılan multivarite analizi

**Koroner Arter Hastalığı, Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Kronik Böbrek Yetmezliği (GFR<60 ml/dk), preoperatif aort kapak peak gradienti ve bazal trambosit seviyeleri ile oluşturulan modelle multivariate analiz edildi.*

Multivariate analizleri sonucu MPV Bazal değerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Ancak yapılan ROC analizlerinde MPV Bazal değerinin 30 günlük mortaliteyi saptamaktaki spesifite ve sensitivitesinin düşük olduğu gözlendi. TAVİ sonrası 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olmasa da postoperatif 3. gün MPV değeri en iyi spesifite ve sensitivite ile 30 günlük mortalitenin saptanmasında iyi bir parametredir.

Bağımsız Değişken	**Odds Ratio(%95 Güven Aralığı)**	**p**
Koroner Arter Hastalığı	1,832(0,607- 5,525)	0,282
Diyabetes Mellitus	2,564(0,604-10,881)	0,202
Hipertansiyon	2,493(0,774- 8,03)	0,126
Kronik Böbrek Yetmezliği	3,664(1,104- 12,161)	0,034
Preoperatif Peak Gradient	1,045(1,008-1,084)	0,018
Bazal Trombosit	1,003(1,0- 1,007)	0,048

Tablo-24:TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerinde etkili bağımsız öngördürücülerin analizi

Ayrıca preoperatif peak gradientinin, bazal trombosit değerinin ve kronik böbrek yetmezliğinin TAVİ işlemi sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğunu saptandı.

TARTIŞMA

Aort Darlığı ,aort kapağın konjenital veya kazanılmış morfolojik anormaliklerinden kaynaklanarak LVOT obstrüksiyonu ile sonuçlanan kapak fonksiyon bozukluğudur. Yaş beklentisinin artması ile paralel olarak prevelansı artan ve semptomatik ileri AD evresinde girişim yapılmadığı taktirde mortal seyreden bir hastalıktır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda AD'ın preklinik evresi olan aort sklerozun ilerlemesini veya AD'nı tedavi edici bir medikal tedavi bulunamamıştır. PARTNER çalışmasında medikal tedavi gören yüksek risk hasta gurubunda (Cohort B) 1 yıllık sürvinin sadece %50 olduğu saptanan ileri AD'ın sürviyi uzatabilen tek tedavisi girişimdir (90). Semptomatik ileri AD'da altın standart SAVR olsa da yaşlı hastaların üçte biri ameliyat olamamaktadır (91).

Kalp takımı tarafından girişim kararı verilen hastaların klinik durumları,anatomik özellikleri, komorbiditeleri ve cerrahi riskleri değerlendirilerek SAVR ve TAVİ işlemi uygulanmaktadır.

Hemostaz, inflamasyon ve aterosklerozda önemli görev alan trombositlerin hacimleri arttıkça trombotik kapasiteleri artmaktadır. MPV'nin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi incelenmiş olup yüksek MPV değerlerinin AMI, PCI sonrası restenoz ve AMI sonrası mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İleri ve ark. romatizmal mitral stenoz hastalarında armış trombosit aktivite belirteci olarak MPV'nin yüksek olduğunu saptamışlardır (92).

2002 yılında uygulanan ilk TAVİ işleminden günümüze kadar olan teknik ve teknolojik ilerlemelere rağmen yüksek cerrahi risk gurubuna uygulanan TAVİ sonrası erken - geç mortalite ve hastaneye yeniden yatış oranları hala yüksek seyretmektedir. Çeşitli kayıtlara ve PARTNER çalışmasına göre TAVİ sonrası 1 yıl tüm sebeplere bağlı mortalite oranları 22-30% arasında seyretmektedir (48,90, 93). SAVR için yüksek risk veya inoperable olan hastaların TAVİ sonrası 30 günlük mortalite öngördürecek risk modelleri oluşturulmaktadır. TAVİ sonrası hastane içi mortaliteyi değerlendirmek üzere yeni oluşturulan STS/ACC risk skoru ile EuroSCORE I, EuroSCORE II, STS-PROM ve German AV Score karşılaştırılan çalışmada 30 günlük mortaliteyi öngörme açısından STS/ACC ve STS-PROM 'un diğer risk skorlarından daha üstün olduğu izlendi (94). TAVİ için uyarlanan risk skor hesaplama yöntemleri geliştirmiştir.

Birçok kardiyovasküler hastalıkta MPV'nin mortalite üzerindeki etkileri incelenmiştir. Benzer şekilde TAVİ hastalarında miyokard hasarı (kardiyak Troponin, CK-MB) , kardiyak gerilme

(BNP) ,miyokardiyal stres ve inflamasyon (GDF-15, solubleST2) ile ilgili olan farklı biyobelirteçler çalışılmış olup TAVİ sonrası erken ve uzun dönem mortalite üzerindeki prediktif değerleri incelenmiştir. Giordiana ve ark. yapmış oldukları meta analizde 30 günlük mortalite üzerinde B-tipi natriüretik peptid (BNP) biyobelirtecin en önemli prediktörelerden biri olduğunu saptanmışlardır (95).

Fakat günümüze kadar yapılan çalışmalarda MPV'nin TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerindeki öngördürücü değeri araştırılmadı.

Çalışmamızın amacı ulaşılması kolay, ucuz olan MPV'nin TAVİ sonrası 30 günlük mortaliteyi öngördürme değerini araştırmak ve bu denli yüksek cerrahi riskli, kırılgan, yaşlı hasta populasyonunda TAVİ sonrası mortaliteyi azaltabilecek prediktör biyobelirteçler ile risk skorlama sisteminin gelişiminde katkıda bulunabilmek.

Çalışmamızda Ekim 2010, Aralık 2016 tarihleri arasında 196 hasta taranmış olup 12 hasta dışlama kriterleri nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma verilerine göre işlem başarısının %93,87, intraoperatif mortalitenin %2,55 ve işleme bağlı mortalitenin %6,12 olduğu izlendi. Çalışma dışı bırakılan hastalardan 3 hasta 24saat içinde SAVR operasyonuna alındı; 2 hasta işlem sırasında 7 hasta ise 24 saat içinde exitus oldu. Çalışmaya dahil edilen, başarılı TAVİ uygulanan 184 hastadan 16 hastanın 30 gün içinde exitus olduğu saptandı ve 30 günlük mortalite %8,69 olarak saptandı.

Literatürde 30 günlük ve 1 yıllık mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücü oldukları saptanan hastaya ait preoperatif klinik özellikler (aortik ortalama gradiyent ,DM, düşük EF vb.) çalışmamızda inclenmiştir. Benzer şekilde çalışmalarda uzun dönem mortalite öngördürücüsü olduğu saptanan kronik böbrek hastalığı, inme ve işlem sonrası ≥ 2+ paravalvuler kaçak daha kapsamlı değerlendirme yapmak amaçlı çalışmamızda incelenmiştir (96).

Çalışmamızda prosedür öncesi ve sonrası (işlem sonrası 0-6 saat ve 3.gün) ölçülen MPV değerlerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortaliteyi saptamaktaki güçleri, spesifite ve sensitiviteleri ROC analizi ile değerlendirilerek MPV'nin preoperatif , ilk 6 saat içinde alınan erken postoperatif ve işlem sonrası 1.gün dönemlerdeki (MPV Bazal, MPV Erken Postop ve MPV Postop 1) sonuçlarının ,TAVİ sonrası 30 günlük mortaliteyi saptamakta postoperatif 3.gün ölçümleri kadar güçlü olmadığı gözlendi. MPV Postop 3 +LHR oranı 2,56 olarak hesaplanarak TAVİ sonrası 30 günlük mortalitenin saptanmasında tanısal gücünün iyi olduğu gösterildi. MPV Postop 3'ün TAVİ sonrası 30 günlük mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı oranda ilişkili

olduğu Kaplan Meier sağ kalım analizi ile saptandı [Log Rank ki kare değeri: 4,342 (p=0,037)]. Postop 3 için hesaplanan cutoff değerine göre 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' olarak ayrılan guruplar arasındaki 30 günlük mortalite oranları 'Yüksek MPV' gurubu lehine yüksek ve istatstiksel olarak anlamlı saptandı [ki kare: 4,459 (p değeri: 0,035)].

Çalışmamızda takip edilen hastaların koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dk), preoperatif aort kapak peak gradienti ve bazal trombosit seviyeleri ile oluşturulan modelle multivariate analiz edilerek bazal MPV değerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı. Ancak yapılan ROC analizlerinde MPV Bazal değerinin 30 günlük mortaliteyi saptamaktaki spesifite ve sensitivitesinin düşük olduğu gözlendi. TAVİ sonrası 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olmasa da postoperatif 3. gün MPV değeri en iyi spesifite ve sensitivite ile 30 günlük mortalitenin saptanmasında iyi bir parametredir.

Sonuç olarak takip edilen 184 hastada ile yapılan çalışmamızda işlem öncesi bazal MPV'nin TAVİ sonrası 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu izlendi. Daha çok hasta sayısı içererek bazal MPV'nin TAVİ sonrası kısa ve uzun dönemdeki mortalite öngördürücü değeri prospektif çalışmalarda araştırılması gerekmektedir. Böylece ucuz , ulaşılması ve yorumlanması kolay tetkikin TAVİ öncesi risk belirlemede ve işlem sonrası hasta takibinde yol gösterici olması umulmaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmada Ekim 2010, Aralık 2016 tarihleri arasında semptomatik ileri aort stenozu tanısı ile girişim planlanan hastalar incelenmiştir. Hastaların klinik, anatomik özellikleri, EUROSCORE II ve STS risk skorları değerlendirilerek yüksek cerrahi mortalite riski nedeniyle TAVİ uygulanan toplam 196 hasta incelendi. Belirlenen dışlama kriterleri gereği 12 hasta çalışma dışı bırakılarak 184 hasta kayıtları analiz edildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası MPV'nin TAVİ sonrası 30 günlük mortalite üzerine öngördürücü değerinin saptanmasıydı.

Çalışma kısıtlılıkları

Tek merkezli TAVİ vakalarının retrospektif tarandığı çalışmada hasta sayısı kısıtlı kalmış ve bazal MPV değerin 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olmasında sensitivite ve

spesifitesi düşük izlenmiştir. Çalışmamızda Edwards Sapien kapak grubu %79,9 oranında kullanılmış olup başka kapaklar ve merkezler ile elde edilen sonuçlarla ilişkilendirilmesinde kısıtlılık getirebilir. Literatürden elde edilen 30 günlük mortaliteyi ve mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörlerden retrospektif taranan hasta dosyalarda mevcut olan faktöreleri kullandık. Bundan dolayı değinmediğimiz başka bağımsız risk faktörleri de mortalite üzerinde etkili olabilir. Literatürde yapılan restrospektif incelemelerde kullanılan MPV eşik değerleri geniş değer aralığında olup prospektif çalışmalar ile incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca MPV ölçerek yapılan çalışmalarda trombosit hacmi ölçümünde kullanılacak belirli zamanlama ve labaratuar şartların belirlenmesi gerekmektedir çünkü çalışmalarda kullanılan tüp (EDTA, sitrat) ve tetkiki çalışma zamanına göre trombosit hacim farkı olabilmektedir. Bütün çalışmaların belirlenen standartlar çerçevesinde yapılması daha uygun ve güvenilir olabilir. Çalışmamızda dahil edilen hastaların kan alınma ,çalışılma süre aralıkları ve kullanılan tüpler sabit tutulmuştur. Yapılan çalışmalarda 4 saat ve üzerinde bekletilen örneklerin çalışılmasında güvenirlik azalmakta olup ilk 120 dakkika içinde trombosit hacminde değişiklik olmasının ardından 2 saatten sonra hacmin plato çizdiği izlenmiştir (97-99).

Elde Edilen Sonuçlar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri nedeniyle çalışmaya dahil edilmeyen 2 hasta işlem sırasında, 7 hasta ilk 24 saatte koroner yoğun bakım ünitesinde takipleri sırasında exitus oldu. 3 hastaya başarısız TAVİ işlemi sonrası ilk 24 saatte cerrahi AVR uygulandı. Takiplerinde 184 hastadan 16 hasta postoperatif 24 saat- 30 gün içinde exitus oldu. İşlem başarısı %93,88; TAVİ işlemine bağlı olarak 30 günlük mortalite %8,69 olarak saptandı.

- ROC analizi sonucu MPV nin preoperatif ve erken postoperatif dönemlerdeki (MPV Bazal, MPV Erken Postop ve MPV Postop 1) sonuçlarının TAVİ sonrası 30 günlük mortaliteyi saptamakta postoperatif 3. gündeki ölçüm kadar güçlü olmadığı gözlendi. MPV Postop 3 +LHR oranı 2,56 olarak hesaplanarak TAVİ sonrası 30 günlük mortalitenin saptanmasında tanısal gücünün iyi olduğu gösterildi.
- MPV Postop 3'ün TAVİ sonrası 30 günlük mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı oranda ilişkili olduğu Kaplan Meier sağ kalım analizi ile saptandı [Log Rank ki kare değeri: 4,342 (p=0,037)].
- Postop 3 için hesaplanan cutoff değerine göre 'Düşük MPV' ve 'Yüksek MPV' olarak

guruplandı. Düşük ve Yüksek MPV gurupları arasındaki 30 günlük mortalite oranları 'Yüksek MPV' gurubu lehine yüksek ve istatstiksel olarak anlamlı saptandı [ki kare: 4,459 (p değeri: 0,035)].

- Multivariate analizleri sonucu MPV Bazal değerinin TAVİ sonrası 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Ancak yapılan ROC analizlerinde MPV Bazal değerinin 30 günlük mortaliteyi saptamaktaki spesifite ve sensitivitesinin düşük olduğu gözlendi. TAVİ sonrası 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olmasa da postoperatif 3. gün MPV değeri en iyi spesifite ve sensitivite ile 30 günlük mortalitenin saptanmasında iyi bir parametredir.
- Ayrıca preoperatif peak gradientinin [Odds Ratio (OR): 1,045, %95 Güven Aralığı (GA): 1,008-1,084, p: 0,018] bazal trombosit değerinin [Odds Ratio (OR): 1,003 , %95 Güven Aralığı (GA): 1,0- 1,007, p: 0,048] ve kronik böbrek yetmezliğinin [Odds Ratio (OR): 3,664, %95 Güven Aralığı (GA): 1,104- 12,161, p: 0,034] TAVİ işlemi sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğunu saptandı.

İşlem öncesi MPV değerinin TAVİ işlemi sonrası 30 günlük mortalite üzerine etkili bağımsız öngördürücüler olduğu saptanmıştır. Böylesine hassas hastalar için karar verilirken işlem öncesi risk değerlendirme esnasında MPV değerinin ve de göz önünde bulundurması faydalı olabilir.

MPV Postop 3'ün TAVİ sonrası 30 günlük mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı oranda ilişkili olduğu; 30 günlük mortalite oranlarının 'Yüksek MPV' gurubu lehine yüksek ve istatstiksel olarak anlamlı saptandı. Bu sebepten ötürü işlem sonrası 3.gün yüksek MPV değerlerine sahip olan hastaları riski yüksek hasta olarak öngörüp komplikasyon, yoğun bakım ve servis takiplerinde riskli hasta gurubunu göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Çalışmamızda bazal MPV değeri yanısıra preoperatif peak gradientinin, bazal trombosit değerinin ve kronik böbrek yetmezliğinin de 30 günlük TAVİ mortalitesinde bağımsız öngördürücüler olduğu izlenmiştir. İşlem öncesi ve sonrası takiplerinde çalışmamızda saptanan risk faktörlerini göz önünde bulundurmak faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for aortic Stenosis in Patients who Cannot Undergo Surgery. N. Eng. J. Med. 2010; 363: 1597-1607.
2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic- Valve Replacement in High Risk Patients. N. Engl J. Med. 2011; 364: 2187-98.
3. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med 1999;341:142–7.
4. Owens DS, Budoff MJ, Katz R, et al. Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population. J Am Coll Cardiol Img 2012;5:619–25.
5. Völzke H, Haring R, Lorbeer R, et al. Heart valve sclerosis predicts allcause and cardiovascular mortality. Atherosclerosis 2010;209:606–10.
6. Simmons CA, Grant GR, Manduchi E, Davies PF. Spatial heterogeneity of endothelial phenotypes correlates with side-specific vulnerability to calcification in normal porcine aortic valves. Circulation research. 2005;96:792–799.
7. Xing Y, Warnock JN, He Z, Hilbert SL, Yoganathan AP. Cyclic pressure affects the biological properties of porcine aortic valve leaflets in a magnitude and frequency dependent manner. Annals of biomedical engineering. 2004;32:1461–1470.
8. Balachandran K, Sucosky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated cyclic stretch alters matrix remodeling in aortic valve cusps: implications for degenerative aortic valve disease. American journal of physiology. 2009;296:H756–764.
9. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2852-61. doi: 10.1016
10. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med 2005;352:2389–97.

11. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008; 359:1343–56.
12. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. Circulation 2010;121:306–14.
13. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R, et al. Progression of valvular aortic stenosis: a long-term retrospective study. Eur Heart J 1991; 12: 10-4.
14. Bonow RO, Greenland P. Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. Circulation. 2015 Mar 17;131(11):969-71.
15. Robert B. Hinton, Katherine E. Yutzey, Heart Valve Structure and Function in Development and Disease.Annu Rev Physiol. 2011; 73: 29–46.
16. Rajamannan NM , Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP, Otto CM. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update.Circulation. 2011 Oct 18;124(16):1783-91.
17. Siew Yen Ho. Structure and anatomy of the aortic root. European Journal of Echocardiography, Volume 10, Issue 1, 1 January 2009
18. Saremi F, Achenback S, Arbustini E, Narula J, eds. Revisiting Cardac ,anatomy: A Computed-Tomography-Based Atlas and Reference.Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell;2011
19. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. J Am Coll Cardiol. 2012 Nov 6;60(19):1854-63.
20. Michael S. Sacks, W. David Merryman, and David E. Schmidt , ON THE BIOMECHANICS OF HEART VALVE FUNCTION. J Biomech. 2009 August 25; 42(12): 1804–1824.
21. Vesely I, Noseworthy R. Micromechanics of the fibrosa and the ventricularis in aortic valve leaflets. J Biomech. 1992;25:101–113.

22. Pompilio Faggiano, Francesco Antonini-Canterin, Ferdinando Baldessin, Roberto Lorusso, Antonio D'Aloia,1 andLivio Dei Cas1Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. Cardiovascular Ultrasound20064:27
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 Feb; 62(2):119-23.
24. Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E. The Turkish registry of heart valve disease. Turk Kardiyol Dern Ars. 2013 Jan;41(1):1-10.
25. O'Brien, K.D., Reichenbach, D.D., Marcovina, S.M. et al, Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16:523–532.
26. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. Circulation 1994;90:844 –53.
27. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. Br Heart J 1993;69: 237–40.
28. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1218 –22.
29. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:680 –7
30. Peterson KL, Tsuji J, Johnson A, et al. Diastolic left ventricular pressure-volume and stress-strain relations in patients with valvular aortic stenosis and left ventricular hypertrophy. Circulation. 1978;58: 77–89
31. Spann JF, Bove AA, Natarajan G, et al. Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. Circulation. 1980;62:576–82
32. Krayenbuehl HP, Hess OM, Ritter M, et al. Left ventricular systolic function in aortic stenosis. Eur Heart J. 1988;9 Suppl E:19–23.

33. Popovic AD, Thomas JD, Neskovic AN, et al. Time-related trends in the preoperative evaluation of patients with valvular stenosis. Am J Cardiol. 1997;80:1464–8.
34. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:e57–185
35. D.R. Holmes Jr., M.J. Mack, S. Kaul, et al.2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement J Am Coll Cardiol, 59 (2012), pp. 1200-1254.
36. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation 1968; 38: 61-7
37. Jose L. Zamorano Luigi P. Badano Charles Bruce Kwan-Leung Chan. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. European Heart Journal, Volume 32, Issue 17, 1 September 2011, Pages 2189–2214
38. Tuzcu EM.Transcatheter aortic valve replacement malposition and embolization: innovation brings solutions also new challenges.Catheter Cardiovasc Interv. 2008, vol. 4 (pg. 579-80).
39. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:S1–44.
40. Gardin JM, Kaplan KJ, Meyers SN, et al. Aortic stenosis: can severity be reliably estimated noninvasively? Chest. 1980;77:130
41. Rahimtoola SH, Choise of prostetic heart valve for adult patients. J Am Coll Cardiol. 2003;41: 892- 904
42. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, et al. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. J Am Coll Cardiol Intv. 2010;3:1150–6.
43. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. Circulation. 1994;89:642–50

44. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1522–8.
45. Letac B, Cribier A, Eltchaninoff H, et al. Evaluation of restenosis after balloon dilatation in adult aortic stenosis by repeat catheterization. Am Heart J. 1991; 122: 55-60
46. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis.First human case description. Circulation 2002; 106: 3006-8
47. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoon JH, Desai MY, Kaul S, Lee JC, Ruiz CE, Vassileva CM. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2017 Mar 14;69(10):1313-1346.
48. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. Circulation 2011; 123: 299-308.
49. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. J Clin Invest 2005;115:3378-3384.
50. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. Blood 2004;103:2096-2104.
51. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. Eur Heart J. 2001;22:1561–1571.
52. Ware J, Corken A, Khetpal R. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis. Curr Opin Hematol. 2013;20:451–456.
53. Rouzaud-Laborde C, Delmas C, Pizzinat N, Tortosa F, Garcia C, Mialet-Perez J, et al. Platelet activation and arterial peripheral serotonin turnover in cardiac remodeling associated to aortic stenosis. Am J Hematol (2015) 90(1):15–19.
54. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. N Engl J Med (2003) 349(4):343–9

55. Dimitrow PP, Hlawaty M, Undas A, Sniezek-Maciejewska M, Sobień B, Stepień E, et al. Effect of aortic valve stenosis on haemostasis is independent from vascular atherosclerotic burden. Atherosclerosis. 2009; 204:103–108.
56. Dimitrow PP, Undas A, Bober M, Tracz W, Dubiel JS. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy is associated with enhanced thrombin generation and platelet activation. Heart. 2008; 94:e21.
57. Hollestelle MJ, Loots CM, Squizzato A, et al. Decreased active von Willebrand factor level owing to shear stress in aortic stenosis patients. J Thromb Haemost 2011;9:953–958
58. Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, et al. Indexes of von Willebrand factor as biomarkers of aortic stenosis severity (from the Biomarkers of Aortic Stenosis Severity [BASS] study). Am J Cardiol 2012;111:374–381.
59. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. J Thorac Cardiovasc Surg (2013) 145(1):6–23.
60. Amabile N, Azmoun A, Ghostine S, Ramadan R, Haddouche Y, Raoux F, et al. Incidence, predictors and prognostic value of serious hemorrhagic complications following transcatheter aortic valve implantation. Int J Cardiol (2013) 168(1):151–6.
61. Mitrosz M, Kazimierczyk R, Sobkowicz B, Waszkiewicz E. The causes of thrombocytopenia after transcatheter aortic valve implantation. Thromb Res. 2017 Aug;156:39-44.
62. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinol, 1996; 7: 157–161
63. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. Clin Lab Haematol. 1992;14:281–287.
64. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. Int J Clin Pract. 2005;59:981–982.
65. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. Platelets. 2004;15:475–478.

66. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. Ann Med. 2004;36:552–557.
67. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte–platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. Platelets. 2001;12:292–297.
68. S. G. Chu, R. C. Becker, P. B. Berger, D. L. Bhatt . Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010 Jan; 8(1): 148–156.
69. Yilmaz MB, Cihan G, Guray Y, Guray U, Kisacik HL, Sasmaz H, Korkmaz S. Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes. J Thromb Thrombolysis. 2008;26:49–54.
70. Avramakis G, Papadimitraki E, Papakonstandinou D, Liakou K, Zidianakis M, Dermitzakis A, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Platelets and white blood cell subpopulations among patients with myocardial infarction and unstable angina. Platelets. 2007;18:16–23.
71. Boos CJ, Balakrishnan B, Lip GY. The effects of coronary artery disease severity on time-dependent changes in platelet activation indices in stored whole blood. J Thromb Thrombolysis. 2008;25:135–140.
72. Trowbridge EA, Slater DN, Kishk YT, Woodcock BW, Martin JF. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. Thromb Haemost. 1984;52:167–171.
73. van der Lelie J, Brakenho. JA. Mean platelet volume in myocardial infarction. BMJ (Clin Res Ed) 1983;287:1471.
74. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. BMJ (Clin Res Ed) 1983;287:449–451.
75. D'Erasmo E, Aliberti G, Celi FS, Vecci E, Mazzuoli G. Sequential evaluation of platelet count and mean platelet volume during myocardial infarction. Medicina (Firenze) 1988;8:58–60.
76. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. Thromb Haemost. 1988;59:259–263.

77. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. Diabetes Res Clin Pract. 1988;5:63–69.
78. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. J Clin Pathol. 2006;59:146–149.
79. Kilicli-Camur N, Demirtunc R, Konuralp C, Eskiser A, Basaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? Med Sci Monit. 2005;11:CR387–CR392.
80. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. Clin Sci (Lond) 1985;68:419–425.
81. Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, Kishk YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. BMJ (Clin Res Ed) 1983;287:456–459.
82. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, Wilczynska J, Zielinski A, Meier B, Opolski G. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2005;46:284–290.
83. Burr ML, Holliday RM, Fehily AM, Whitehead PJ. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the diet and reinfarction trial (DART) Eur Heart J. 1992;13:166–170.
84. Pabon Osuna P, Nieto Ballesteros F, Morinigo Munoz JL, Sanchez Fernandez PL, Arribas Jimenez A, Diego Dominguez M, Martin Luengo C. The effect of the mean platelet volume on the short-term prognosis of acute myocardial infarct. Rev Esp Cardiol. 1998;51:816–822.
85. Avci A, Boyaci A, Cagli K, Cosgun A, Gokce V, Duru E, Korkmaz S. Influence of haematological parameters before coronary angioplasty on subsequent restenosis. Acta Cardiol. 2004;59:263–268.

86. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. Acta Cardiol. 2004;59:391–395.
87. Smyth DW, Martin JF, Michalis L, Bucknall CA, Jewitt DE. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. Eur J Clin Invest. 1993;23:361–367.
88. Terres W, Lund GK, Hubner A, Ehlert A, Reuter H, Hamm CW. Endogenous tissue plasminogen activator and platelet reactivity as risk factors for reocclusion after recanalization of chronic total coronary occlusions. Am Heart J. 1995;130:711–716.
89. Yang A, Pizzulli L, Luderitz B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. Thromb Res. 2006;117:371–377.
90. M.B. Leon, C.R. Smith, M. Mack, et al.Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med, 363 (2010), pp. 1597-1607.
91. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? Eur Heart J. 2005;26:2714–2720.
92. İleri M1, Kanat S, Gürsoy HT, Şahin D. Increased mean platelet volume in rheumatic mitral stenosis: assessment of clinical and echocardiographic determinants. Kardiol Pol. 2015;73(1):46-53.
93. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. J Am Coll Cardiol (2012) 60(19):1864–75.
94. Arsalan M, Maren W, Hecker F, Filardo G. TAVI risk scoring using established versus new scoring systems: role of the new STS/ACC model. EuroIntervention. 2018 Jan 20;13(13):1520-1526.
95. Giordana F, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C. Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol. 2014 Nov 1;114(9):1447-55.

96. Gotzmann M1, Pljakic A, Bojara W, Lindstaedt M. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response. Am Heart J. 2011 Aug;162(2):238-245.
97. Brummitt DR, Barker HF. The determination of a reference range for new platelet parameters produced by the Bayer ADVIA120 full blood count analyser. Clin Lab Haematol. 2000;22:103–107.
98. Lancé MD, van Oerle R, Henskens YM, Marcus MA. Do we need time adjusted mean platelet volume measurements? Lab Hematol, 2010; 16: 28–31.
99. Song YH, Park SH, Kim JE, et al. Evaluation of platelet indices for differential diagnosis of thrombocytosis by ADVIA 120. Korean J Lab Med. 2009;29:505–509.
100. John Jose, Gert Richardt, and Mohamed Abdel-Wahab. Balloon- or Self-Expandable TAVI: Clinical Equipoise? Interv Cardiol. 2015 May; 10(2): 103–108.
101. Manning WJ. Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: a clinical review. JAMA. 2013 Oct 9;310(14):1490-7.
102. Helmut Baumgartner Volkmar Falk Jeroen J Bax Michele De Bonis. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017

EK- 1

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I- BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Nermina ALAGİÇ

Doğum Yeri Ve Tarihi: Üsküp - 26.08.1985

Uyruğu : Bosna Hersek

Yabancı Dil Bilgisi : İngilizce, Boşnakça, Hırvatça, Sırpça

Görev Yeri : İstanbul S.B.Ü. Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-Posta Adresi : nerminaalagic@yahoo.com

Telefon : 0-536-346-2258

II- EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun Olduğu Üniversite/Fakülte : İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi – İngilizce Tıp Bölümü

Akademik Ünvanları : Asistan Doktor

III- İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Eylül 2012 – Eylül 2013: Wellman Center for Photomedicine/ Harvard Medical School – Massachussets General Hospital'da araştırma teknisyeni

Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi : Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Istanbul - Türkiye 01/2014- Halen Devam Ediyor.

IV- ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

Türk Kardiyoloji Derneği

Avrupa Kardiyoloji Derneği

V- KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

1. Arisha MJ, Hsiung MC, Nanda NC, Serkan B, Ahmad A, Elkaryoni A, Elsayed M, Adana L, Turaga S, Guler E, Alagic N. Incremental value of live/real time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of ventricular septal rupture following

acute myocardial infarction. Echocardiography. 2017 Nov;34(11):1680-1686

2. Elsayed M, Bulur S, Kalla A, Ahmed MI, Hsiung MC, Uygur B, Alagic N, Sungur A, Singh S, Nanda NC. Incremental value of live/real time three-dimensional transesophageal echocardiography over the two-dimensional technique in the assessment of aortic atherosclerotic thrombi and ulcers. Echocardiography. 2016 Aug;33(8):1234-8.
3. Ayhan E, Isik T, Ghannadian B, Akgül O, Alagic N. The relationship between culprit artery and the clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary ıntervention for ınferior wall ST segment elevation myocardial ınfarction. Minerva Cardioangiol. 2016 Aug;64(4):367-74.
4. Anbil S, Rizvi I, Celli JP, Alagic N, Pogue BW, Hasan T. Impact of treatment response metrics on photodynamic therapy planning and outcomes in a three-dimensional model of ovarian cancer. J Biomed Opt. 2013 Sep;18(9):098004.
5. Rizvi I, Gurkan UA, Tasoglu S, Alagic N, Celli JP, Mensah LB, Mai Z, Demirci U, Hasan T. Flow induces epithelial-mesenchymal transition, cellular heterogeneity and biomarker modulation in 3D ovarian cancer nodules. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 May 28;110(22):E1974-83.
6. Rizvi I, Anbil S, Alagic N, Celli J, Zheng LZ, Palanisami A, Glidden MD, Pogue BW, Hasan T. PDT dose parameters impact tumoricidal durability and cell death pathways in a 3D ovarian cancer model. Photochem Photobiol. 2013 Jul-Aug;89(4):942-52.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ) SONRASI 30 GÜNLÜK MORTALİTE ÜZERİNE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017-12

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	AÇIK ADRESİ	İSTASYON MAHALLESİ TURGUT ÖZAL BULVARI NO:11 HALKALI /KÜÇÜKÇEKMECE/ İSTANBUL			
	TELEFON	212 6922000			
	FAKS	212 4719494			
	E-POSTA	info@imach.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DR. NERMİNA ALAGİC			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	KARDİYOLOJİ ASİSTANI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1			
		FAZ 2			
		FAZ 3			
		FAZ 4			
		Gözlemsel ilaç çalışması			
		İlaç dışı klinik araştırma			
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer

	Belge Adı	Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	SİGORTA	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	
	İLAN	
	YILLIK BİLDİRİM	
	SONUÇ RAPORU	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	
	DİĞER:	

Etik Kurul Başkanın Ünvanı / Adı / Soyadı Prof. Dr. Abdurrahman EKSİK

İmza

Not: Etik kurul başkanı, imzasının olmadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONU (TAVİ) SONRASI 30 GÜNLÜK MORTALİTE ÜZERİNE ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017-12

KARAR BİLGİLERİ

Karar No:2017-06	**Tarih: 21.03.2017**
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca olmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	
Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR. ABDURAHMAN EKSİK

Unvanı/Adı/ Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
PROF. DR ABDURRAHMAN EKSİK	KARDİYOLOJİ	S.B.Ü. İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY G.K.D.C.E.A.H.	E X	K	E	H	E X	H	
DOÇ.DR. BURAK ONAN	KVC	S.B.Ü. İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY G.K.D.C.E.A.H.	E X	K	E	H X	E X	H	
DOÇ. DR. İSMİHAN SELEN ONAN	KVC	S.B.Ü. İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY G.K.D.C.E.A.H.	E	K X	E	H X	E X	H	
YARD. DOÇ.DR. MEHMET YALÇIN GÜNAL	FİZYOLOJİ	MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ	E X	K	E	H X	E X	H	
UZ.DR. İLKNUR ERKÖSEOĞLU	FARMAKOLOJİ	S.B.Ü. İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY G.K.D.C.E.A.H.	E	K X	E	H X	E X	H	
UZ. DR. ENDER ÖNER	KARDİYOLOJİ	S.B.Ü. İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY G.K.D.C.E.A.H.	E X	K	E	H X	E X	H	
OP.DR. ÜNAL AYDIN	KVC	S.B.Ü. İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY G.K.D.C.E.A.H.	E X	K	E	H X	E X	H	
UZ.DR. ÖMER ÇELİK	KARDİYOLOJİ	S.B.Ü. İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY G.K.D.C.E.A.H.	E X	K	E	H X	E X	H	
AVUKAT İSMAİL GÜL	HUKUK	ÖZEL BÜRO	E X	K	E	H X	E X	H	
MEMUR MUHTEREM YALDIR	VEZNE	S.B.Ü. İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY G.K.D.C.E.A.H.	E	K X	E	H X	E X	H	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanın Ünvanı / Adı / Soyadı İmza

Prof. Dr. Abdurrahman EKSİK

Not: Etik kurul başkanı, imzasının olmadığı her sayfaya imza atmalıdır.