T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

CİDDİ AORT DARLIĞI HASTALARINDA TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONUNUN RETİNAL KALINLIK ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Akif ERDÖL

Ankara, 2019

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

CİDDİ AORT DARLIĞI HASTALARINDA TRANSKATETER AORT KAPAK İMPLANTASYONUNUN RETİNAL KALINLIK ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Akif ERDÖL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Engin BOZKURT

Ankara, 2019

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğimin en önemli kademesi olan ihtisas eğitimimin sonunda, kliniğinde çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, bilimsel tecrübelerinden faydalanmamın yanısıra insani ve ahlâki değerlere olan bağlılığıyla meslek hayatım boyunca örnek alacağım, değerli hocam, aynı zamanda tez danışmanım sayın Prof. Dr. Engin BOZKURT'a,

İhtisas eğitimim boyunca bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım ve sayın Prof.Dr. Telat KELEŞ, Prof.Dr. Tahir DURMAZ, Prof.Dr. Nihal AKAR BAYRAM, Prof.Dr Murat AKÇAY, Prof.Dr Burak AKÇAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde emeği geçen sayın Doç.Dr. Hüseyin AYHAN, Doç.Dr. Hacı Ahmet KASAPKARA, Uzm.Dr. A.Nabi ASLAN, Uzm.Dr. Serdal BAŞTUĞ, Uzm.Dr. Mehmet ERDOĞAN, Uzm.Dr. Muhammet Cihat ÇELİK, Uzm.Dr. Bilge DURAN KARADUMAN ve Uzm.Dr. Hafize CORUT GÜZEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma konumla ilgili olarak, hastalarımın göz bulgularının değerlendirilmesinde bana yardımcı olan, katkı saylayan, göz hastalıkları kliniğinde hocalarım sayın Doç.Dr. Nagihan UĞURLU'ya ve nezdinde tüm göz hastalıkları kliniğine,

Zorlu ihtisas sürecini birlikte sürdürdüğüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde görevli tüm hemşire ve sağlık personeline,

Eğitim hayatımın başından beri maddi manevi desteklerini esirgemeyen, yetişmemde büyük emekleri olan canım annem Şaziye, kardeşlerim Fatih ve Özcan ERDÖL'e, hem hekim hem baba olarak bana örnek olan, mesleki heyecanı hiç bitmeyen, aynı camiada olmaktan gurur duyduğum babam Prof. Dr. Cevdet ERDÖL'e,

Bana olan inancını hiç kaybetmeyen, her zaman olağanüstü sevgisini ve desteğini hissettiğim, sevgili eşim, meslektaşım, Dr. Ayşe Kevser'e, yoğun çalışma sürecimde enerji kaynağım olan canım oğlum Ömer'ime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Akif ERDÖL

Ankara, 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……..…..……...……i
ÖZET……...…….iv

ABSTRACT……...……...v

KISALTMALAR DİZİNİ……...……....vii

ŞEKİLLER DİZİNİ……...……...ix

TABLOLAR DİZİNİ……...……..x

1 GİRİŞ 1

2 GENEL BİLGİLER 3

2.1 Aort kapağın anatomisi 3

2.2 Aort darlığının etiyolojisi 5

2.2.1 Konjenital valvüler aort darlığı 6

2.2.2 Akkiz valvüler aort darlığı 6

2.3 Aort darlığının fizyopatolojisi 7

2.4 Aort darlığının semptom ve bulguları 10

2.5. Aort darlığının fizik muayene bulguları 11

2.6 Aort darlığının tanısı 12

2.7 Ciddi aort darlığının tedavisi 16

2.7.1 Medikal tedavi 18

2.7.2 Cerrahi tedavi 19

2.7.3 Transkateter tedavi 20

2.7.3.1. Transkateter aort kapak implantasyonu komplikasyonları……25

2.8 Retina anatomisi ve histolojisi 26

2.8.1 İç (internal) limitan membran 28

2.8.2 Retinal sinir lifi tabakası 28

2.8.3 Gangliyon hücre tabakası 28

2.8.4 İç pleksiform tabaka 29

2.8.5 İç nükleer tabaka 29
2.8.6 Dış pleksiform tabaka 29
2.8.7 Dış nükleer tabaka 29
2.8.8. Dış (eksternal) limitan membran 30
2.8.9 Fotoreseptör hücre tabakası 30
2.8.10. Retina pigment epiteli 30
2.9. Optik koherens tomografi 30
3 MATERYAL VE METOD 32
3.1 Hasta seçimi 32
3.2 Çalışmadan dışlama kriterleri 32
3.3 Optik koherens tomografi ölçümü 33
3.4 Transkateter aort kapak implantasyonu işlemi 33
3.5 İstatistiksel analiz 34
4 BULGULAR 35
4.1. Hastaların demografik sonuçları 35
4.2. Transtorasik ekokardiyografi sonuçları 36
4.3. Transkateter aort kapak implantasyonu işlemi ile ilgili veriler 37
4.4. Spektral domain optik koherens tomografi sonuçları 38
5 TARTIŞMA 42
5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları 46
6 SONUÇ 46
7 KAYNAKLAR 47
8 ÖZGEÇMİŞ 57

ÖZET

Amaç: Ciddi aort darlığı (AD), kanın sistolde aortaya geçişini engelleyen ve sol ventrikül çıkış yolunun anatomik bir obstrüksiyonudur. Bu durum, kalpten kan akışının engellenmesi nedeniyle kalp debisini azaltarak retinal iskemiye neden olabilir. Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) mekanik tıkanıklığı giderir ve kalpten tüm vücuda normal kan akışını sağlar. Bu çalışmanın amacı, ciddi dejeneratif AD'li hastalarda TAVİ'nin gözün retina kalınlığı, retina tabakasında bulunan ganglion hücre kompleksi (GCC) kalınlığı ve retinal sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığı üzerindeki etkisini spektral domain optik koherens tomografi (OCT) ile ölçmektir.

Materyal ve Metot: Bu çalışma prospektif bir tasarım kullanılarak gerçekleştirildi ve çalışmaya Aralık 2017 ile Haziran 2018 arasında TAVİ uygulanan 50 ciddi AD hastası (yaş 78.5 ± 6.9 yıl) dahil edildi. GCC, retina ve RNFL kalınlıkları TAVİ'den hemen önce ve 1 gün ile 1 ay sonra hastanemiz oftalmoloji bölümü tarafından spektral domain OCT ile ölçüldü.

Bulgular: Sol gözde ortalama retinal kalınlığının TAVİ öncesi değere göre TAVİ'den 1 gün sonra anlamlı olarak arttığı belirlendi ($p = 0.04$). Buna ek olarak, GCC kalınlığının, TAVİ'den 1 gün sonrası, sol gözün iç inferior kadranda ve dış temporal kadranda TAVİ öncesi değerine göre sırasıyla anlamlı derecede daha ince olduğu saptandı ($p = 0.04$, $p = 0.05$). Sağ gözde retinal ve GCC kalınlığında istatiksel anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bununla birlikte, TAVİ işleminden sonra her iki gözde RNFL kalınlıklarında belirgin bir değişiklik saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada TAVİ'nin sol gözün ortalama retinal kalınlığı üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, GCC ve RNFL kalınlıklarında aynı etki gösterilememiştir. Bu nedenle, mevcut bulgular yorumlanmadan önce uzun süre takipli büyük vaka serileri yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Transkateter aort kapak implantasyonu, optik koherens tomografi, retina kalınlığı, ganglion hücre kompleksi, retinal sinir lifi tabakası, aort darlığı

Assessment of the impact of transcatheter aortic valve implantation on retinal thickness as measured by optical coherence tomography in patients with severe aortic stenosis

ABSTRACT

Background: Severe aortic stenosis (AD) is an anatomical obstruction of the left ventricular outflow tract that prevents the passage of blood to the aorta in systole. This may lead to retinal ischemia by decreasing cardiac output due to the prevention of blood flow from the heart. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) relieves the mechanical obstruction and provides normal blood flow from the heart to the whole body. The purpose of this study is to investigate the influence of TAVI on the ganglion cell complex (GCC) thickness and retinal and retinal nerve fiber layer (RNFL) as measured by spectral domain optical coherence tomography (OCT) in patients with severe degenerative AS.

Materials and Methods: This study was conducted using a prospective design and included 50 elderly patients (age 78.5 ± 6.9 years) with severe AS who were performed TAVI between December 2017 and June 2018. GCC, retinal and RNFL thicknesses were measured with spectral-domain OCT by ophthalmology department of our hospital just before TAVI and at 1 day and 1 month post TAVI and analysed.

Results: In the left eye, the average retinal thickness ($p= 0.04$) was significantly increased 1 day after TAVI compared to pre-TAVI value. In addition, GCC thickness was detected to be significantly thinner at 1-day post-TAVI than pre-TAVI value in the inner inferior quadrant and outer temporal quadrant of the left eye respectively ($p= 0.04$,$p= 0.05$). There was no statistically significant change in retinal and GCC thickness in the right eye. There could not be determined any significant changes in RNFL thicknesses of both eyes after TAVI procedure.

Conclusions: Here, we have revealed a significant influence of TAVI on the average retinal thickness of the left eye. However, it could not be observed the same impact on the GCC and RNFL thicknesses. Therefore, larger case series with longstanding follow-up should be conducted before interpreting our current findings.

Keywords: Transcatheter aortic valve implantation, optical coherence tomography, retinal thickness, ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer, aortic stenosis

KISALTMALAR

ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti

AD: Aort Darlığı

AF: Atriyal Fibrilasyon

AoV: Aort Kapağı

AV: Atriyoventriküler

AVA: Aort Kapak Alanı

APZ: Aktif Pıhtılaşma Zamanı

AY: Aort Yetersizliği

BAK: Biküspit Aort Kapak

BAV: Aort Balon Valvüloplasti

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAVR: Cerrahi Aort Kapak Replasmanı

CSA: Kesit Alanı

DM: Diyabetes Mellitus

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

GCC: Gangliyon Hücre Kompleksi

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

HVP: Hızlı Ventriküler Pacing

IVS: İnterventriküler Septum

KABG: Koroner Arter Bypass Greft

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBB: Kan Beyin Bariyeri

KKP: Kalıcı Kalp Pili

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KRB: Kan Retina Bariyeri

LAHB: Sol Anterior Hemi Blok

LBBB: Sol Dal Bloğu

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Metabolik Sendrom

MT: Maküler Kalınlık

NIHSS: National Institues Of Healt Stroke Scale Scores

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

OCT: Optik koherens tomografi

OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PoD: Posteriyor Duvar

RBBB: Sağ Dal Bloğu

RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası

RV: Sağ Ventrikül

SA: Sol atriyum

SPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

STS: Society of Thoracic Surgeons

SV: Sol Ventrikül

SVÇY: Sol Ventrikül Çıkış Yolu

SVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı

SVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

TAVİ: Transkatater Aort Kapak İmplantasyonu

TEE: Transözefajiyal Ekokardiyografi

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

TVI: Zaman Velosite İntegrali

VKİ:Vücut Kitle İndeksi

VSD: Ventrikül Septal Defekt

VYA: Vücut Yüzey Alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Aort kapağın anatomik görüntüsü.....4

Şekil 2.2. Aort kökünün şematik görüntüsü 4

Şekil 2.3. Normal ve patolojik aort kapaklarının görüntüsü 7

Şekil 2.4. Aort darlığı ciddiyetini belirlemede kullanılan algoritma.....14

Şekil 2.5. Transkatater yolla implante edilebilen biyoprotez kapaklar 22

Şekil 2.6. Cerrahi veya transkatater yolla kapak implantasyonlarının yıllara göre dağılımı 23

Şekil 2.7. Göz anatomisi.....27

Şekil 2.8. Retina tabakaları 28

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ciddi aort darlığına yaklaşım ……...…….16

Tablo 2.2. Klinik ve anatomik özelliklere göre değerlendirme 24

Tablo 4.1. Hastaların bazal karakteristik özellikleri ve laboratuvar bulguları.....36

Tablo 4.2. Hasta populasyonunun ekokardiyografi bulguları.....37

Tablo 4.3. Transkateter aort kapak implantasyonu işlem bilgileri.....38

Tablo 4.4. TAVİ öncesi ve sonrası retinal kalınlık değerlendirilmesi için OCT sonuçları.....39

Tablo 4.5. TAVİ öncesi ve sonrası gangliyon hücre tabakası kalınlığı değerlendirilmesi için OCT sonuçları.....40

Tablo 4.6. TAVİ öncesi ve sonrası retinal sinir lifi tabakası kalınlığı değerlendirilmesi için OCT sonuçları.....41

1. GİRİŞ

Aort darlığı (AD) özellikle yaşlı hastalarda en sık görülen kapak kalp hastalığıdır ve insidansı yaşlı nüfusun artmasıyla artmaktadır (1). Kalsifik AD 65 yaş ve üzeri nüfusun % 2-7'sinde saptanmaktadır (2). Aort kapakçıklarının ilerleyici inflamasyonu sonucu gelişen kalsifikasyona bağlı olarak sol ventrikül çıkım yolu daralmaktadır. Kapaklarda ciddi darlık olana kadar semptomlar nadiren görülür. Aort darlığının klasik semptomları, egzersiz anjinası, senkop ve dispnedir. Semptomların başlangıcından sonra, ortalama sağkalım yüksek bir ani ölüm riski ile birlikte sadece 2 ile 3 yıldır (3, 4). Önceki çalışmalarda, semptom başlangıcının ciddi AD'li hastalarda kötü klinik sonuçların ana belirleyicisi olduğu saptanmıştır (5, 6). Semptomların ana nedeni sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığıdır. Bu nedenle bu tıkanıklığın giderilmesi bu hastalar için kritik öneme sahiptir. Semptomatik hastalarda genellikle cerrahi veya transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ) tercih edilmektedir.

Transkateter aort kapak implantasyonu konvansiyonel cerrahi aort kapak replasmanına (cAVR) uygun olmayan ya da yüksek operasyon riskine sahip semptomatik AD hastalarında altın standart tedavi seçeneğidir (7). 2002 yılında, teknolojide üstel bir iyileşmeye yol açan ve en uygun cihazları oluşturmak için bilim insanlarını teşvik eden, ilk başarılı insan TAVİ ugulaması yapıldı (8). O günden beri TAVİ paravalvüler yetmezlik, kalp pili implantasyonu ihtiyacı ve inme gibi komplikasyonları en aza indirgemek amacıyla yıllardır yeni kapaklar geliştirildi ve geliştirilmeye devam etmektedir (9, 10). Yine de, sessiz serebrovasküler komplikasyonlar TAVİ yapılan hastalarda önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu gelişen komplikasyonlar, tekrarlayan tel ve kateter manipülasyonu sonucu aterosklerotik veya hava embolisine bağlanabilir (11, 12). Ayrıca, nörolojik bozukluk, balon aort valvüloplastisi (BAV) sırasında gerekli olan ve balonla-genişletilebilir kapak tiplerinin yerleştirilmesi için gerekli olan hızlı ventriküler pacing (HVP) ile de ilişkili olabilir. HVP ile indüklenen geçici kalp durmasına bağlı kardiyak outputtaki azalmanın, mikrovasküler serebral doku perfüzyonu üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (13, 14).

Beyindeki kronik mikrovasküler iskemik değişiklikler sıklıkla bilişsel bozukluğa ve diğer nörolojik defisitlere yol açar. Beyin taramalarında iskeminin belirtileri, en tipik

olarak manyetik rezonans görüntüleme ile görülür. Görüntüleme yöntemleri vasküler yataktaki beslenme bozukluğu gelişen ve/veya tıkanan bölgeleri ortaya çıkarır. Böylelikle çok küçük inme ve nörodejenerasyon alanları tespit edilebilir.

Bilişsel bozukluklar ve nörodejenerasyon bozulmuş sinaptik transdüksiyon ile ilişkili olabilir. Ciddi AD'li yaşlı erişkinlerin büyük kısmı, kronik mikrovasküler değişikliklerden muzdarip olmaktadır. Retina sinir lifi tabakası (RNFL) defektleri, hastanın nörolojik olarak semptomatik hale gelmesinden veya beyin hasarının klasik nörogörüntüleme ile saptanmasından da önce tespit edilebilir ve iskemik olaylara bağlı olarak en erken nörodejenerasyon belirtisi olabilir (15-17). Miyelin kılıfı olmayan retina, kısmi beyin değişikliklerini belirlemek için iyi bir bölge olarak kabul edilmekte ve beyne açılan bir pencere olarak değerlendirilmiştir (18). Optik koherens tomografi (OCT), retina ve RNFL ve gangliyon hücre kompleksi (GCC) tabakası dahil ayrı ayrı tüm retina tabakalarının yüksek çözünürlüklü, otomatik ölçümlerini elde etmek için kullanılan noninvaziv bir görüntüleme aracıdır. Bir çok çalışma, OCT'nin RNFL kalınlık anormalliklerini ve çeşitli nörodejeneratif patolojileri olan hastaların göz makülasındaki değişiklikleri saptamasını "beyne açılan pencerenin" değerlendirilmesi olarak ifade etmiştir (15, 17).

Ciddi AD olan hastalarda TAVİ sonrası sinir sisteminin bir elemanı olan ‘gözde’ nörolojik değişiklik ve bozulmaları ön görmek açısından retina, GCC tabakası ve RNFL kalınlıklarında bazı değişiklikler olabileceği düşünüldü (19). Çalışmamızın başlıca amacı ciddi AD hastalarında TAVİ'nin retina, GCC tabakası ve RNFL kalınlığı üzerine olan etkisini spektral-domain OCT yardımı ile değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

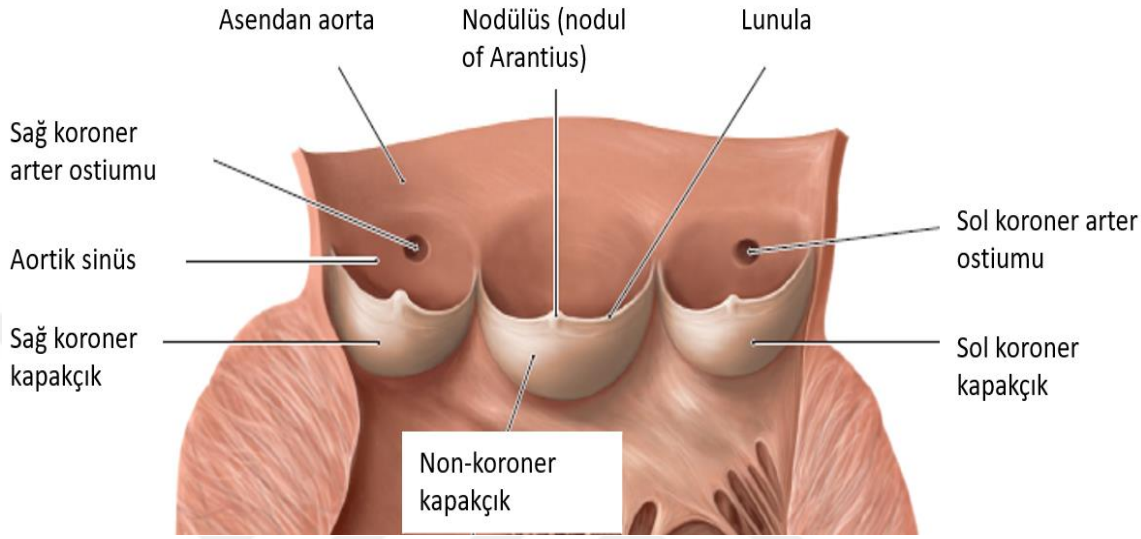
2.1. Aort kapağın anatomisi

Kalbin normal anatomisinde semilunar (pulmoner ve aort) kapak ve atrioventriküler (mitral ve triküspit) olmak üzere 4 adet kapak bulunmaktadır. İki kapakçıklı mitral kapak dışında diğer kapaklar üç kapakçıklıdır. Bütün kapakçıklar valvüler ring veya anulus denilen fibröz bir doku ile sarılmış olup fibröz iskelet ile devamlılık gösterir. Aort kapağı sol ventrikül çıkış yolu ve asendan aorta arasında solunda ve posteriorunda mitral kapak, sağında ve inferiorunda triküspit kapak, anteriorunda ise pulmoner kapağın bulunduğu dinamik bir yapıdır. Anulus, kapakçık ve kommissürler aort kapağının 3 ayrı bileşenidir. Anulus basit bir halkadan ziyade proksimalde membranöz ve musküler septumla distalde ise aortun media kısmı ile ilişkili önemli bir etmendir. Bu kuvvetli ilişki aort kapağına yapısal anlamda dayanıklılık sağlamaktadır (20, 21).

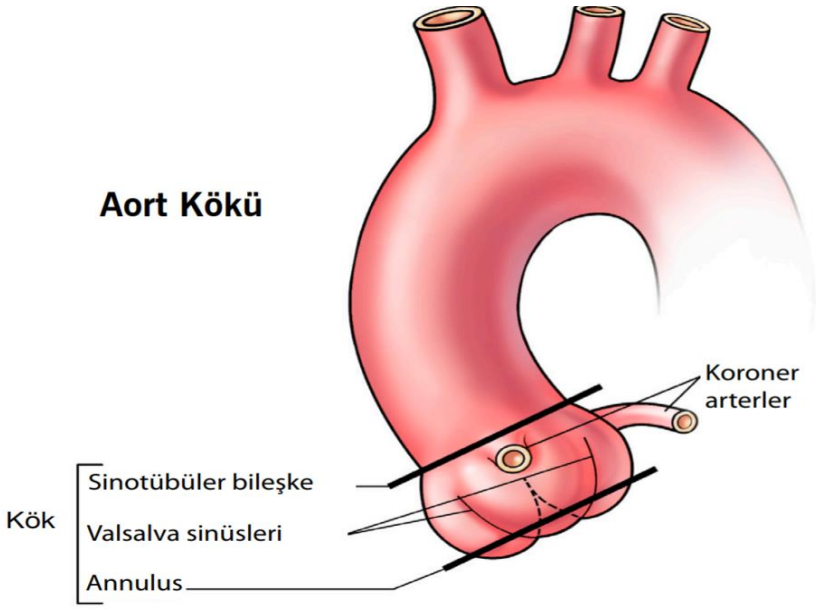
Aort kapağı isimlerini bulundukları sinüslerden alan 3 adet kapakçıktan oluşmaktadır. Bunlar sağ koroner, sol koroner ve non-koroner kapakçıklardır. Sağ ve sol yaprakçıklar non koroner kapakçığa göre daha küçük olmakla beraber bunun klinik bir önemi bulunmamaktadır. Her kapakcığın komşuluğunda bulunan kapakçıklarla ilişkili iki adet serbest kenarı bulunmaktadır. Bu serbest kenarların merkezde bir çıkıntı yaparak oluşturduğu fibröz yapıya nodülüs (*nodul of Arantius*)adı verilmiştir. Nodulüs diyastolde kanın geriye akışını önlemede rol almaktadır. Nodülün her iki yanında kapakçıkların gövdesine göre biraz daha kalın hilal şeklindeki oluşuma "*lunula*"denir. Her bir lunula diyastol sırasında birbirine temas eder ve böylelikle aort kapağını desteklemektedir. Her yaprakçık yarımay şeklindeki dış yüzüyle aortaya bağlanmıştır. Birbirleriyle komşu kapakçıkların sinotübüler bileşke seviyesinde aralarında oluşturdukları küçük boşluklara *"komissür"*adı verilmektedir. Şekil 2.1'de aort kapağının anatomik görüntüsü gösterilmiştir (22).

Aort kapağının asendan aortaya bakan yüzü sinüs valsalva ve sinotübüler junction olarak devam etmektedir. Sinüs Valsalva adını İtalyan anatomist Antonio Valsalva'dan almaktadır ve sağ ve sol koroner damarların ostiumlarının bulunduğu neredeyse eşit 3 adet şişkin cepten oluşmaktadır. Özellikle sistol sırasında potansiyel

enerjinin depolanması ve böylelikle diyastol sırasında kan akımının sağlanmasında kilit bir rol oynamaktadır. Sinüs Valsalva aort kökü ile asendan aortayı birbirinden ayıran sinotübüler bileşke ile devam eder (23). Sinotübüler bileşke kommisürlerle aynı seviyededir ve bu bileşke aortik anulus ile yaklaşık aynı çaptadır (24).



Şekil 2.1.Aort kapağın anatomik görüntüsü (22)



Şekil 2.2.Aort kökünün şematik görüntüsü (23)

2.2. Aort darlığının etiyolojisi

Aort darlığı (AD) kanın sistolde aortaya ejeksiyonunu engelleyen ve sol ventrikül çıkış yolunun değişik düzeylerinde lokalize olan anatomik bir obstrüksiyondur. Obstrüksiyonun seviyesine göre aort kapak düzeyinde (valvüler) kapağın üzerinde (supravalvüler) ve altında (subvalvüler) olabilir. Supravalvüler ve subvalvüler AD genellikle konjenitaldir ve çeşitli sendromlara eşlik etmektedir. Valvüler aort darlığı ise konjenital ve akkiz (kalsifik, romatizmal) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Bu sebepler dışında nadir olarak görülen tip 2 hiperlipoproteineminin eşlik ettiği aterosklerotik aort darlığı, romatoid artrite bağlı kapak tutulumu, sistemik lupus eritematozis, doku infiltrasyonu ile ilişkili metabolik hastalıklar (Fabry), Paget hastalığı, son dönem böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği kalsifik aort darlığı, alkaptonüri sonucu gelişen okronozis, radyoaktif ışın maruziyeti, ilaçlar (benfluorex, seratonin inhibitörleri) valvüler aort darlığı ile ilişkilidir (25). Gelişmiş batı toplumlarında valvüler kapak hastalıkları bir bütün olarak değerlendirildiğinde en sık AD saptanmaktadır. Benzer şekilde kapak hastalıklarına yönelik yapılan cerrahilerin 2/3 ‘ü çoğunlukla AD’ye bağlı cAVR‘dir (26).

2.2.1. Konjenital valvüler aort darlığı

Konjenital malformasyon sonucu aort kapaklar uniküspit, biküspit, triküspit ve çok daha nadir olarak quadriküspit olarak görülmektedir. Uniküspit kapaklar doğum sonrası ciddi hemodinamik bozukluklara yol açar ve tedavi edilmediği takdirde sıklıkla bir yaş altı çocuklarda ölüme sebep olur.

Biküspit aort kapak (BAK) batı toplumunun %1 – 2’sinde görülür ve konjenital valvüler aort darlığının en sık sebebidir (27, 28). Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık görülmektedir (29). Aort kapak replasmanı yapılan hastaların yaklaşık yarısında BAK saptanmış olup bu oran 70 yaşın altındakilerde %66 seviyesindedir (30). BAK sınıflandırmasında kapakçıkların morfolojisine göre tanımlama yapılmaktadır ve yaklaşık %80’inde daha geniş sağ koroner kapakçık ile sol koroner kapakçığın

konjenital füzyonu mevcuttur (31). Biküspit kapak izole olabileceği gibi diğer konjenital anomalilerede eşlik edebilmektedir. Aort koarktasyonlu hastaların %62'sinde BAK saptanmıştır (32). Aynı şekilde BAK'ı olan hastaların %10'unda aort koarktasyonu saptanmıştır. Turner ve Shone's sendromuda BAK ile görülebilen konjenital anomalilerdendir.

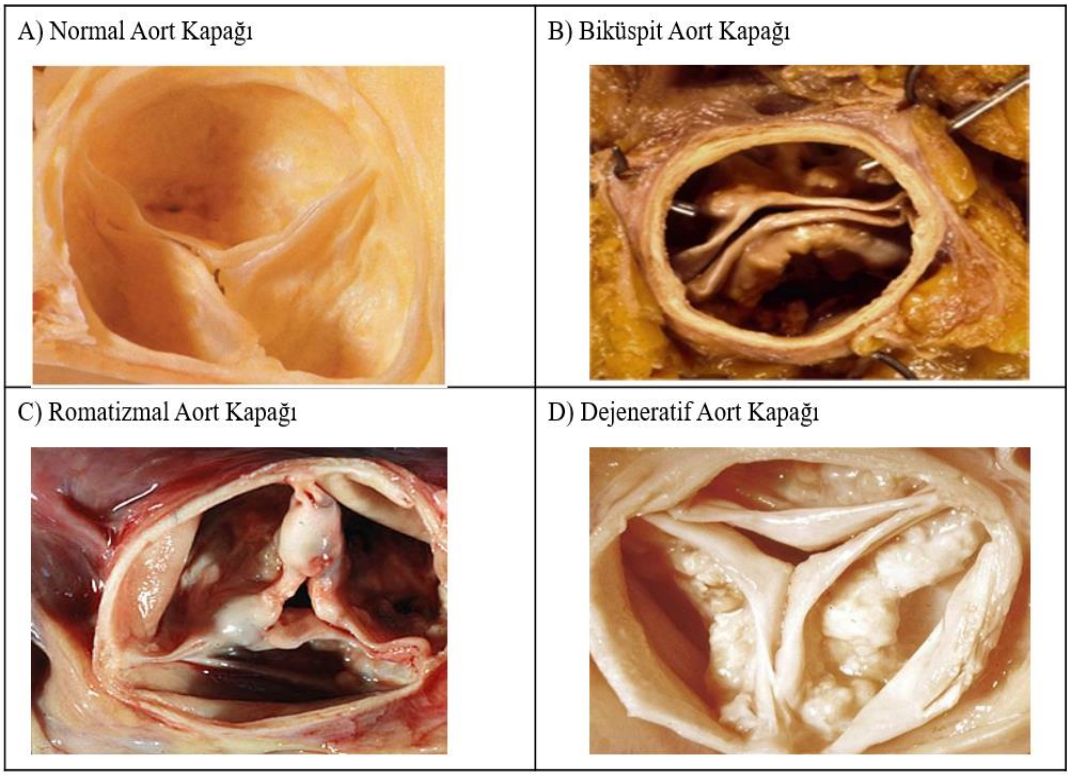
2.2.2. Akkiz valvüler aort darlığı

Kalsifik (dejeneratif) AD kardiyovasküler risk faktörleri [hipertansiyon (HT) , diyabet (DM), sigara, metabolik sendrom (MS), erkek cinsiyet, yaş] ile birliktelik gösteren darlığa yol açmayan aortik kapak sklerozundan ciddi AD'ye kadar geniş bir klinik tabloyu kapsamaktadır.

Yaş ilerledikçe sistolik disfonksiyon azalmakla beraber diyastolik disfonksiyon ve valvüler kapak hastalıkları artmaktadır. Bu artışın sebebi yaşa bağlı kardiyak mimari ve fonksiyondaki değişimdir. Teknoloji ve yeni medikal yaklaşımların gelişmesi insan ömrünün uzamasını sağlamaktadır. Yapılan son çalışmalarda batı toplumunda 80 yaş ve üstü populasyonun giderek arttığı, hatta toplam populasyona göre en hızlı artan yaş grubu olduğu görülmüştür. Bu artışın 2050 yılında pik seviyeye çıkacağı tahmin edilmektedir (33).

Ciddi AD'si bulunan 556 hastanın alındığı prospektif bir çalışmada 80-84 yaş aralığında ciddi AD %4 iken 90 yaş ve üzeri hastalarda %18 olarak hesaplanmıştır (34). Orta veya ciddi AD'si bulunan 1136 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada 65-75 yaş aralığında ciddi AD %5.5 iken 85 yaş üstü hasta grubunda %26.2 olarak hesaplanmıştır (35). Romatizmal AD romatizmal ateşin sonucu olarak çocuk ve genç yetişkinlerde görülen en sık kazanılmış kalp hastalığıdır (36). Düşük ve orta gelir düzeyi bulunan ülkelerdeki çocukların yaklaşık 1/3'ünü etkilemektedir (37). Gelişmiş ülkelerde bile göreceli olarak düşük gelir seviyesi olan bölgelerde ki artış sosyoekonomik ilişkiyi göstermektedir (38, 39).

Romatizmal AD primer olarak mitral kapağı etkilemektedir. Mitral kapaktan sonra en sık tutulan aort kapağı olmakla beraber hastaların yaklaşık 1/3 'ünde mitral ve aort kapağı birlikte etkilenmiştir. Bu etkilenme tipik olarak aort yetersizliği (AY) ve darlığını içermektedir.



Şekil 2.3.Normal ve patolojik aort kapaklarının görüntüsü (40)

2.3. Aort darlığının fizyopatolojisi

Aort kapak darlığının fizyopatolojisi etyolojiye bağlı olarak bazı değişiklikler gösterse de genel anlamda kalp ve dolaşım sistemi üzerindeki etkileri benzerdir. Bu bölümde öncelikli olarak genel fizyopatoloji ve sonrasında ise etyolojiye bağlı farklılıklar anlatılacaktır.

Aort darlığı bulunan vakalarda sol ventrikül önündeki engel nedeniyle sol ventrikül sistolik basıncı, aortanın sistolik basıncından yüksektir. Bu basınç farkı bir diğer ifadeyle gradient, kapak darlığı ve kalp debisi ile orantılı olarak artmaktadır. Böylelikle sol ventrikülde, üzerinde oluşan basınç yükünü kompanse edebilmek amacıyla konsantrik hipertrofi gelişir. Laplace denkleminde de belirtildiği şekilde:

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

Sol ventrikül hipertrofisi sayesinde sol ventrikül duvar gerilimi normal sınırlar içerisinde tutulur. Fakat oluşan sol ventrikül hipertrofisi kompansatuar bir süreç olmakla beraber patolojik değişikliklerinde meydana gelmesine sebep olur. Hipertrofi neticesinde sarkomerlerde ayrılma, interstisyel fibrozis gelişir ve sol ventrikül kompliyansı (esneklik) azalırken katılığında (stiffness) bir artış olur. Bu aşamada henüz sistolik fonksiyonlar etkilenmemekle birlikte sol ventrikül diyastol sonu basıncı artmıştır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması ejeksiyon süresinin uzamasına ve diyastol süresinin kısalmasına yani koronerlerin perfüze olduğu diyastol süresinin kısalmasına neden olur. Sol ventrikül end diyastolik basıncın artması, sol ventrikül miyokard kalınlığının artması, diyastol süresinin kısalması ve aort diyastol basıncının azalması sonucu olarak miyokardın oksijen tüketimi artmakla beraber miyokarda ulaşan oksijen miktarı azalmaktadır. Arz talep ilişkisinin bozulması sonucu aort darlığının ilerleyen sürecinde miyokard iskemisi gelişir. Miyokard iskemisine bağlı olarak kalp debisi düşer ve ventrikül dilate olur.

Aort darlığına kompansatuar yanıtta ventriküller gibi atriumlar da aktif rol oynarlar. Sol ventrikül end diyastolik basıncın artması sol atriumun hipertrofiye uğramasına yol açar. Hipertrofiye uğrayan sol artiumun yardımcı pompa fonksiyonu (booster pump function) sol ventrikül doluşunda aktif rol oynamakla beraber oluşan basınç ve dolayısıyla volüm yükünün pulmoner vasküler yatağı etkilemesini ve pulmoner konjesyonuda engeller. Sağlıklı bir yetişkinde sol atriumun sol ventrikül atım hacmine etkisi % 24 iken ciddi aort darlığında bu oran %39'lara kadar çıkmaktadır. Sol ventrikülün sol atrium fonksiyonlarına olan ihtiyacı aort darlığı hastalarında gelişen atriyal fibrilasyonda hızlı bir şekilde dekompanse olmasını açıklamaktadır.

Kalsifik (dejeneratif) AD kapakçıkların basisinden başlayarak, kapakçıkların uç noktalarının göreceli olarak korunduğu, kommisüral füzyonunun bulunmadığı aortik sklerozdan ciddi AD'ye kadar aktif bir süreci kapsamaktadır. Kapakta hafif bir darlık bile olsa belli bir süre sonra yaklaşık bütün hastalarda ciddi obstruksiyona doğru progresyon izlenir. Aort kapağında kalınlaşma olan ve ortalama 8 yıl takip edilen 2131 hastanın %15.9'unda AD, % 2.5'inde ise ciddi AD saptanmıştır (41). Aort kapakçıklarında yıllar süren mekanik stres ile birlikte inflamatuar ve proliferatif süreç devam etmektedir. Kalsifik AD'nin proliferatif ve inflamatuar süreçlerin

patofizyolojilerinde rol oynadığı gösterilmiş başka hastalıklarla olan birlikteliği de dikkat çekicidir. Koroner arter hastalığı (KAH) bulunmayan yaklaşık 5700 hastanın 5 yıllık takibinde aortik sklerozlu hastaların normal kapak yapısına sahip hastalara göre relatif risk artışı %50'dir. Ayrıca aortik skleroz artmış angina , kalp yetmezliği (KY) ve inme ile ilişkili bulunmuştur (42). Kalsifik aort kapak darlığında mekanik stres ile birlikte erken lezyonlar kapakçıkların subendotelyal bölgesinde lokalizedir. Bu lezyonlarda ekstraselüler düşük dansiteli lipoprotein (LDL), makrofaj ve T lenfosit birikimi mevcuttur. İnflamatuar hücrelerden salınan anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE), anjiyotensin II, tümör nekrozis faktör (TNF), tümör büyüme faktör-beta (TGF-β), kompleman sistemi, CRP, Interlökin 1-β doku yapısını değiştirir. Dokuda bulunan fibroblastlarda çeşitli medyatörler aracılığıyla (Wnt3-Lrp5-β sinyal yolu gibi) osteoblastlara dönüşür. Oluşan osteoblastlar ile ilk başta hücresel düzeyde oluşan kalsifikasyon ilerleyen dönemlerde makroskopik kemik halini almaktadır. Bu kemikleşen yapı kapak kısıtlılığı ve gradiyent artışından sorumludur (40).

Konjenital AD'de infant ve çocuklarda vücut yüzey alanına (VYA) oranla kapak orifisinin daha az genişlemesi aort darlığına katkıda bulunur. Biküspit aort darlığında mekanik stres ile birlikte moleküler düzeyde de bir takım değişiklikler saptanmaktadır. Son çalışmalarda Fibrillin 2, Notch -1 ve sirtuin 1 (SirT1) gibi moleküllerin patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir (43, 44). Unutulmaması gereken bir diğer nokta ise biküspit AD'de kalsifik AD'de de saptanan kalsifik darlığın görülebileceğidir. Yani kalsifik aort kapak hastalığı sadece triküspit değil biküspit kapaklarda da görülebilir.

Romatizmal AD'de kalsifik AD'den farklı olarak kapakların bazali değil, kapak uçlarında kalınlaşma ve kommisürlerde füzyon görülür. Bu değişiklikler sistolik santral açıklığın oluşmasını sağlar. Doku düzeyinde incelendiğinde ise miyokartta Aschoff cisimleri, ödematöz eozinofilik infiltrasyon, hyalin dejenerasyon ve neovaskülarizasyon saptanmaktadır (45, 46).

2.4. Aort darlığının semptom ve bulguları

Aort darlığının progresyonu kişiden kişiye değişmekle birlikte uzun süre asemptomatik seyreden sinsi bir hastalıktır. Semptomlar biküspit AD'de ortalama 50 – 70 yaş aralığında görülmekte iken, kalsifik AD'de genellikle 70 yaşından sonra görülmektedir. Aort darlığında başlıca belirti ve bulgular efor dispnesi, yorgunluk, angina, egzersiz kapasitesinin azalması, senkop ve kalp yetmezliğidir. Semptomların ortaya çıkması genellikle ciddi AD'ye progresyonu ve kapak müdahalesinin gerekli olduğunu klinisyene işaret etmektedir. Angina pektoris ciddi AD olan hastalarda miyokard oksijen tüketimi ile miyokarda ulaşan oksijen arasındaki arz talep dengesinin bozulması sonucu gelişir. Ayrıca AD bulunan hastaların yaklaşık yarısında ciddi koroner arter hastalığı da eşlik etmektedir. Çok nadir olarak koroner arterlere kalsiyum emboliside anginaya neden olmaktadır. Anginası olan hastalarda eğer kapağa müdahale edilmezse 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50'dir.

Senkop sıklıkla egzersiz sırasında kardiyak debinin yeterince artmaması ve üzerine periferik vazodilatasyonun eklenmesi ile birlikte serebral perfüzyonun azalmasına bağlı olarak gelişmektedir. Ayrıca baroreseptör mekanizmadaki bozukluk nedeniyle de görülebilmektedir. Serebral iskemi neticesinde senkop veya presenkop (bayılma hissi, baş dönmesi, gözlerde kararma) oluşmaktadır. İstirahatte senkop ise ventriküler fibrilasyon, paroksismal atriyal fibrilasyon (AF) atağı veya iletim sistemindeki kalsifikasyon nedeniyle oluşan atriyoventriküler (AV) bloka bağlı oluşabilir. Senkobu olan hastalarda eğer kapağa müdahale edilmezse 3 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50'dir.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon, end diyastolik basıncın artması ve buna bağlı olarak pulmoner konjesyon dispneye yol açmaktadır. Geç dönemde ise sistolik disfonksiyon tabloya eklenir ve kalp yetmezliğine bağlı ortopne, paroksismal nokturnal dispne ve pulmoner ödem yukarda belirtilen semptomlara eşlik etmektedir. KY olan hastalarda eğer kapağa müdahale edilmezse 2 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50'dir (47-49).

İzole AD'de AF, pulmoner hipertansiyon ve sistemik venöz hipertansiyon son dönem bulgularıdır. İskemi ve aritmi nedeniyle ani ölüm asemptomatik AD'de %2 oranında saptanırken semptomatik hastalarda %15-20 arasında değişmektedir.

Çoğunlukla anjiodisplazilerin eşlik ettiği gastrointestinal kanamalar (Heyde sendromu), özellikle genç biküspit AD bulunan hastalarda infektif endokardit, kapak (genelikle biküspit kapak) kaynaklı mikrotrombüslerin stroke veya geçici iskemik atağa yol açması nadir görülebilen aort darlığının eşlik ettiği durumlardır (50).

2.5. Aort darlığının fizik muayene bulguları

Bütün hastalıklarda olduğu gibi AD'de fizik muayenenin yeri tartışmasız büyük önem taşımaktadır. Fizik bakıda özellikle karotis olmak üzere nabız palpasyonu, sistolik üfürümün karakter ve şiddetinin belirlenmesi, S2 kalp sesinin çiftleşmesi ve kalp yetmezliğine dair bulgular değerlendirilmelidir. Arteryal nabız palpasyonunda düşük amplitüdlü, yavaş yükselip yavaş azalan ve geç gelen nabız karakterini tarifleyen *"pulsus parvus et tardus "* klasik fizik muayene bulgususudur. Nabız palpasyonunda karotis nabzına önem verilmesinin sebebi anakrotik çentik ve kaba sistolik vibrasyonların en fazla karotis üzerinden hissedilmesidir. Hissedilen bu bulgulara *" karotis titreşmesi " veya " thrill "* adı verilmektedir.

Aort darlığında üfürüm en iyi kalbin bazalinde aort odağı olan sağ ikinci interkostal aralıkta duyulur ve karotislere yayılım gösterir. Birinci kalp sesinden hemen sonra başlar ve ikinci kalp sesinin A2 komponentinden önce sonlanır. A2 komponentinden önce sonlanım AD'ye bağlı üfürümün diğer pansistolik üfürüm sebeplerinden ayırtedilmesini sağlar. Sistolik ejeksiyon üfürümü şiddeti giderek artan sonrasında azalan (kreşendo – dekreşendo) karakterdedir. Ciddi kalsifik aort darlığında en güçlü üfürüm kalbin bazalinde duyulmakla beraber yüksek frekanslı komponentler apekse yayılır. *" Gallavardin fenomeni "*adı verilen bu durum nedeniyle AD üfürümü mitral yetmezlik üfürümü ile karışabilmektedir. İkinci kalp sesinin çiftleşmesi ciddi aort darlığı tanısını dışlamak açısından kullanılabilir. Çünkü ciddi AD'de kalsifik ve mobilizasyonu kısıtlı olan leafletler nedeniyle ikinci ses tek olarak duyulur. S1 normal veya hafiflemiştir. Sol ventrikül kompliyansının azalması sonucu presistolik dönemde atriyal vuru belirginleşebilir ve S4 duyulabilir. Sol ventrikül ejeksiyon süresinin

uzaması sonucu P2'nin de üfürüm sırasında duyulmamasına neden olabilir. Ayrıca SV disfonksiyonu veya sol dal bloğunun (LBBB) eşlik etmesi P2'nin A2'den önce duyulmasına yol açar ve bu duruma *"paradoks çiftleşme"* adı verilir.

2.6. Aort darlığının tanısı

Aort darlığı tanısında detaylı anamnez, fizik muayene, laboratuar bulguları ile birlikte invaziv ve non invaziv tetkikler önemli rol oynamaktadır. Noninvaziv tetkikler içerisinde tanı, tedavi ve takiplerde başvurulan temel tetkik transtorasik ekokardiyografi (TTE)'dir. TTE dışında elektrokardiyografi (EKG), telekardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kardiyak kataterizasyon yer almaktadır. AD'de en sık EKG değişikliği (%85) SV hipertrofisidir. SV hipertrofisinin bulunmaması tanıyı dışlamaz. ST segment depresyonu, T dalga inversiyonu, kalsifikasyona bağlı farklı derecelerdeki bloklar ve sol atriyal genişlemeye bağlı EKG değişiklikleri de AD'ye eşlik edebilmektedir. Telekardiyografide kalp boyutu genellikle normal veya hafif genişlemiştir. Biküspit AD olan hastalarda asendan aort dilatasyonu görülebilir. Ciddi AD eşlik eden kapak kalsifikasyonları telekardiyografide nadiren saptandığından tanıda yeri kısıtlıdır. BT, AD ciddiyetinin değerlendirilmesinde, tanı ve tedavinin şekillendirilmesinde TTE'den sonra en yararlı tetkikdir (51). BT aort kapak kalsifikasyonunu değerlendirmede, aort kapak alanı (AVA), sinüs valsalva, sinotübüler bileşke, aort kökü ve girişim planlanan damarların çapları gibi anatomik yapıların çeşitli açılardan ölçülmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca girişimsel veya cerrahi tedavi planının şekillendirilmesinde de kullanılmaktadır. Kılavuzlarda giderek önemi artan BT kliniğimizde de sıklıkla tercih edilmektedir (52). Kardiyak MRG, TTE ile uygun değerlendirme yapılamayan hastalarda SV ve özellikle sağ ventrikül (RV) hacim, fonksiyon , kitle hesaplamasında kullanılmaktadır. Kardiyak kataterizasyon ve anjiografi non-invaziv testlerin yetersiz kaldığı veya ekokardiyografik ve klinik bulguların uyumsuz olduğu hastalarda düşünülmelidir. Ayrıca kapağa müdahale kararı alınan bütün hastalarda rutin olarak koroner damarları görüntülemek için kullanılmaktadır.

Ekokardiyografik kapak yapısı, darlık derecesi, eşlik eden diğer kapak patolojileri, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi elde edilmesinde anahtar rol oynamaktadır. Yetişkinlerde aortik kapak alanı 3-4 cm^2 `dir. Kapak alanı

normal değerin yaklaşık %25'ine gerilemediği müddetçe, aortik hızda belirgin bir artış olmadan efektif kardiyak outputu sürdürebilmektedir. Bu değerin altındaki (< 1 cm^2) ufak değişiklikler bile hemodinamik yük ve transvalvüler gradiyentte önemli derecede bir artışa yol açar.

İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi aort darlığının hemodinamik açıdan ciddiyetinin tespit edilmesini sağlamaktadır. Aort kapak alanı, ortalama basınç gradiyenti, aort pik akım velositesi, (SVÇY) – aort kapağı (AoV) arasındaki zaman velosite integral (TVI) oranı ($SVÇY:AoV_{tvı}$) kullanılarak değerlendirilir. Bu değerlendirmelerin temelini aort pik akım velositesi oluşturduğu için maksimal aort velositesi için ölçümlerin tekrarlanarak sistematik ve dikkatli bir şekilde alınması gerekmektedir. Bütün TTE pencerelerinden kan akım yönüne en fazla paralel olan açı seçilip optimal sonuç elde etmek için değerlendirilmelidir. Atım hacmi sabit kalmak üzere kapak alanı daraldıkça kan akım hızı ve basınç gradiyenti artar. Modifiye edilmiş Bernoulli denklemi ile Doppler TTE'de ölçülen kan akım velositesi (v) basınç gradiyentinin optimal bir şekilde hesaplanmasını sağlamaktadır.

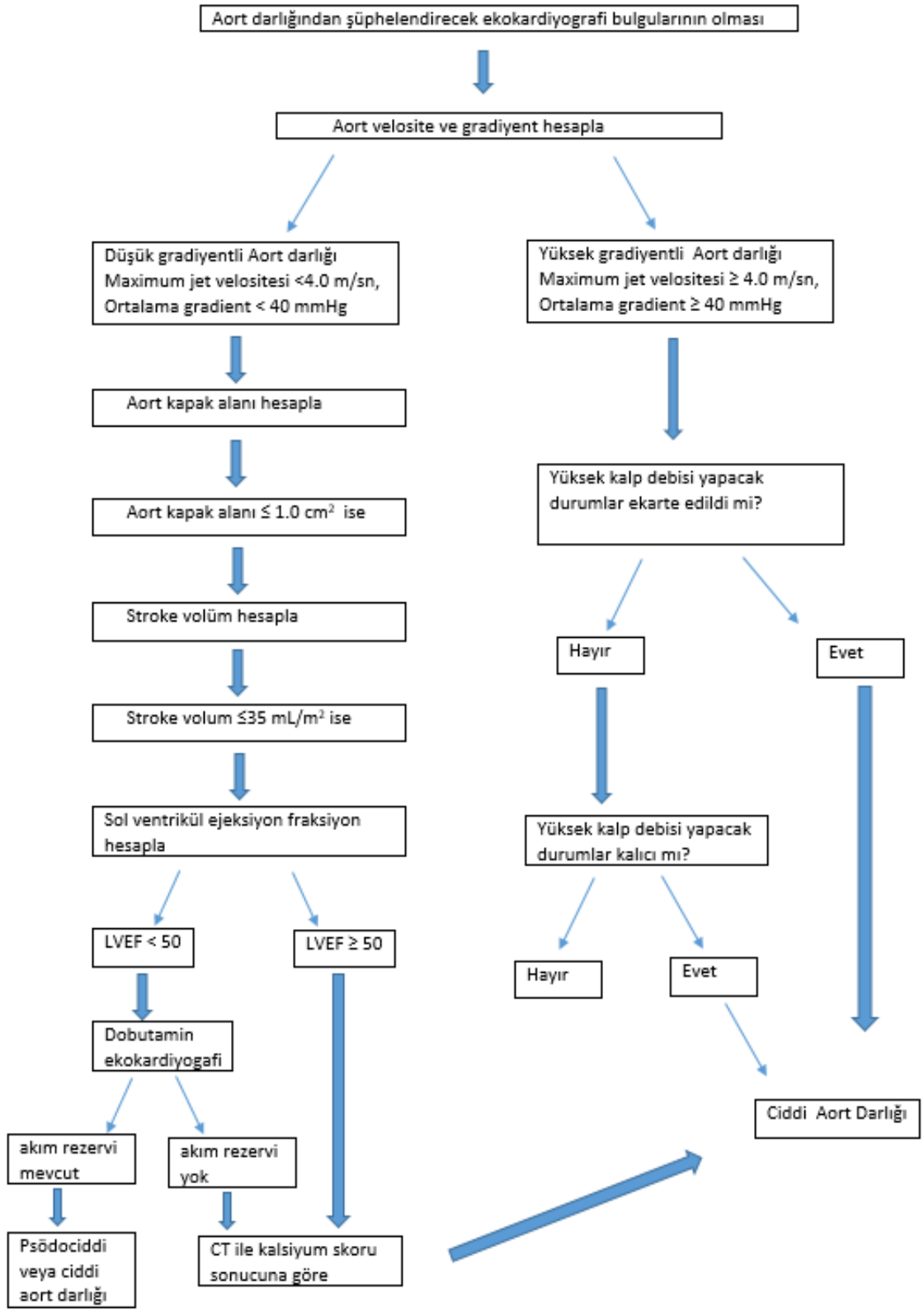
Basınç gradiyenti = $4 \times v^2$ veya $(2 \times v)^2$

Sıkıştırılamayan bir sistemde sıvı akımının sabit kalması gerektiği prensibine göre SVÇY'den birim zamanda geçen kan miktarı ile aort kapağından birim zamanda geçen kan miktarı eşittir. Süreklilik denklemi adı verilen bu eşitlik:

Darlık öncesi alan x hız zaman integrali = Darlık alanı x hız zaman integrali

AVA = SVÇY VTI x SVÇY kesit alanı (CSA SVÇY)/Aort kapak hız zaman integrali (VTI AVo) şeklindedir.

Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (ACC/AHA) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) AD şüphesinden itibaren TTE'yi temel tetkik olarak önermektedir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2017 yılında yayınlanan kapak hastalıkları kılavuzundan esinlenerek yapılan Şekil 2.4'de aşamalı olarak TTE'nin AD ciddiyetini belirlemedeki önemi gösterilmiştir (53).



Şekil 2.4.Aort darlığı ciddiyetini belirlemede kullanılan algoritma (7)

Bu algoritmaya göre ciddi AD 3 ana gruba ayrılmaktadır.

1) Normal veya düşük debili yüksek gradiyentli ciddi AD: Ciddi AD hastalarının çoğunun bulunduğu bu grupta ortalama transaortik gradiyent >40 mmHg ve aortik jet velositesi > 4.0 m/sn'dir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) normal veya düşük olabilir. AVA'nın < 1 cm^2, AVA indeksi'nin < 0.6 cm^2/m^2 ve SVÇY:AOV_{TVI} ≤ 0.25 olması tanıda yardımcıdır.

2) Düşük debi, düşük gradiyentli, düşük EF'li ciddi AD : AVA'nın ≤1 cm^2 veya VYA'ya oranlanmış AVA'nın ≤ 0.6 cm^2 /m^2, stroke volum ≤ 35 ml/m^2 transvalvüler gradiyentin < 40 mmHg ve sol ventrikül EF'nin de ≤ %40 olması olarak tanımlanır (54). Hafif veya orta derecede darlığı olan bir aort kapağındaki stroke volümün düşük olmasına sekonder tam olarak açılamaması (Psödo-darlık) veya gerçek darlık ayırımında dobutamin stres ekokardiyografitesti uygulanır. Gerçek AD'de dobutamin infüzyonu ile SVÇY ve aort kapak TVI oranı sabit kalırken aort kapağındaki akım artmaktadır. Psödo darlıkda ise SVÇY'deki TVI ve velosite artışı aort kapağından yüksek olmaktadır. Dobutamin stres ekokardiyografide atım hacminde %20'nin üzerinde artış görülmesi, sol ventrikül akım rezervinin mevcut olması anlamına gelir (55). Dobutamin ile kontraktil rezervin saptanması aort kapak replasmanında perioperatif sağkalımı 6.4 kat artırmaktadır (56). Dobutamin stres ekokardiyografi ile kontraktil rezervin bulunmadığı hasta grubunda BT ile kalsiyum skorunun yüksek olasılıkla ciddi AD'yi düşündürmesi tedavinin şekillendirilmesinde önemlidir. (BT'de kalsiyum skoru erkek >3000 kadın >1600) (57).

3) Düşük akım, düşük gradiyentli, korunmuş EF'li ciddi AD: AVA'nın ≤1 cm^2 veya VYA'ya oranlanmış AVA'nın ≤0.6 cm^2/m^2 , stroke volum ≤35 ml/m^2 transvalvüler gradiyentin < 40 mmHg ve EF'nin de > %50 olması olarak tanımlanır. Restriktif paternin hakim olduğu bu hasta grubunda belirgin konsantrik SV yeniden şekillenmesi ve daha küçük SV kavitesi mevcuttur. Ventrikül boşalmasındaki azalma yerine ventrikül dolumundaki azalma atım hacmindeki düşüş ile ilişkilidir. Ayrıca, bu hastalardaki diğer bir sorun da, EF'nin normal sınırlarını (%50-60) korumasına rağmen intrensek miyokardiyal fonksiyonların beklenenden daha düşük olmasıdır (58). 2017 ESC kapak hastalıkları kılavuzunda bu hasta grubunda ekokardiyografiye ek olarak

BT‘de kalsiyum skoruna göre değerlendirme yapılması önerilmektedir (Erkeklerde > 2000 , kadınlarda > 1200) (53).

2.7. Ciddi aort darlığının tedavisi

Aort darlığı kronik ilerleyici ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Hafif AD’den orta derecede AD’ye kadar geçen sürenin ortalama 10 -15 sene olması ve semptom açısından farklılık gözlemlenmemesi hastalığın uzun bir latent periyotunun olduğunu göstermektedir (59, 60). Fakat hastalığın progresyonu kolaylaştırıcı ve altta yatan sebeplere bağlı olarak değişmektedir. Hafif kapak kalınlaşması bulunan fakat obstruksiyon bulunmayan hastaların 1 yıllık takiplerinde %16’sında kapakta obstruksiyon, 8 yıl içerisinde ise %2.5’unda ciddi AD gelişmiştir (61). İlk semptomun ortaya çıkmasından sonra tedavisiz ortalama yaşam 2-3 yıldır (62). Kısacası tanı konulduktan sonra takip ve devamında küratif tedavi zamanlaması açısından sabırlı ve dikkatli bir yaklaşım gerekmektedir. Aşağıdaki tablolar 2017 ESC kapak klavuzundan esinlenerek oluşturulmuştur. Öneri düzeyleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo. 2.1. Ciddi aort darlığına yaklaşım (7)

Öneriler	**Sınıf**
cAVR ciddi aort darlığı nedeniyle kapağa müdahale edilecek hastalarda CABG veya asendan aorta cerrahisi veya başka kapağa müdahale düşünülen durumlarda endikedir.	I
cAVR orta şiddette aort darlığı nedeniyle kapağa müdahale edilecek hastalarda KABG veya asendan aorta cerrahisi veya başka kapağa müdahale düşünülen durumlarda kalp ekibi kararı ile düşünülebilir.	IIa
Ciddi yüksek gradiyentli (ortalama gradiyent > 40 mmHg veya pik velosite ≥ 4.0 m/s) semptomatik aort darlığı hastalarında kapağa müdahale edilmelidir.	I
Ciddi düşük akım düşük gradiyentli (<40 mmHg) aort darlığı ve kontraktil rezervi bulunan düşük EF'li hastalarda psödociddi aort darlığı ekarte edildikten sonra kapağa müdahale edilmelidir.	I
Aort kapağa müdahale kardiyoloji ve kalp damar cerrahisinin birlikte bulunduğu bir kalp ekibi tarafından ortak merkezde yapılmalıdır.	I

Semptomatik düşük akım düşük gradiyent (< 40 mmHg) aort darlığı ve düşük EF'li hastalarda kontraktil rezerv olmadığı durumlarda özellikle CT kalsiyum skorunun ciddi aort darlığını teyit ettiği durumlarda kapağa müdahale düşünülebilir.	IIa
Semptomatik düşük akım düşük gradiyent (< 40 mmHg) aort darlığı ve normal EF'li hastalarda dikkatli değerlendirme sonrasında kapağa müdahale düşünülebilir.	IIa
Ciddi komorbiditeleri olan ve kapağa olası müdahalenin hayat kalitesini veya yaşam beklentisini değiştirmediği durumlarda müdahale düşünülmemelidir.	III
cAVR düşük riskli hastalarda önerilmektedir (STS veya EuroSCORE II ≤ %4 veya lojistik EuroSCORE I ≤ %10 ve belirtilen risk skorlarında bulunmayan düşkünlük, porselen aorta, radyasyona bağlı göğüste sekel gibi başka risk faktörlerinin bulunmaması)	I
Müdahale seçimi teknik uygunluk, tecrübe ve kâr-zarar oranı dikkate alınarak yapılmalıdır.	I
TAVİ kalp ekibi tarafından cAVR'ye uygun olmayan hastalarda uygulanmalıdır.	I
Aort kapağına müdahale kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi kliniklerinin bir arada çalışarak oluşturduğu kalp ekibinin bulunduğu merkezlerde yapılmalıdır.	I
Cerrahi açısından artmış riski bulunan (STS veya EuroSCORE II ≥ %4 veya lojistik EuroSCORE I ≥ %10 ve belirtilen risk skorlarında bulunmayan düşkünlük, porselen aorta, radyasyona bağlı göğüste sekel gibi başka risk faktörlerinin bulunması) hastalarda cAVR ve TAVİ arasındaki karar kalp ekibi tarafından hastanın ek özellikleri değerlendirilerek karar verilmelidir. TAVİ transfemoral girişim açısından uygun ve yaşlı hastalarda tercih edilmelidir.	I
Balon aortik valvotomi hemodinamik açıdan anstabil veya semptomatik ciddi aort darlığı bulunan ve acil majör nonkardiyak cerrahiye gitmesi gereken hastalarda cAVR veya TAVİ yapılana kadar köprü tedavi olarak düşünülebilir.	IIb
Balon aortik valvotomi ciddi aort darlığı bulunan hastaların teşhisinde veya semptomları açıklayabilecek başka potansiyel sebepleri (örn:akciğer hastalığı) varolan ve ciddi miyokardiyal disfonksiyon, prerenal yetmezlik gibi organ disfonksiyonunun balon aortik valvotomi ile geri dönüşümü düşünülen	IIb

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

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

2.7.1. Medikal tedavi

Aort darlığında medikal tedavinin yeri semptomatik rahatlamaya ve komorbiditelere yöneliktir. Hemodinamik olarak dekompansasyona eğilim olması nedeniyle medikal tedavi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Aşırı sıvı yüklenmesinde diüretikler faydalı olmasına rağmen hipovolemi, SV end diyastolik basınç ve kardiyak output düşüşü açısından da titizlikle değerlendirilmelidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin semptomatik SV sistolik disfonksiyonu olan veya cerrahi ve girişimsel tedavi uygulanamayan hastalarda yararlı olabileceği gösterilmiştir (63). Aynı şekilde hipotansiyon açısından dikkat edilmeli ve düşük dozlardan başlanıp yavaşca doz titrasyonu yapılmalıdır. Beta blokerler miyokardiyal fonksiyonları deprese etmesi ve SV yetmezliğine yatkınlık oluşturması nedeniyle AD hastalarında önerilmemektedir. Ciddi AD hastaların %10'unda AF geliştmektedir. Yüksek ventrikül yanıtı ve hipotansiyon riski nedeniyle hızlı bir şekilde kardiyoversiyon yapılmalıdır. AD'ye HT, KAH veDM

gibi çeşitli komorbiditeler eşlik etmektedir. Kullanılan vazodilatör, kardiyak outputu azaltabilecek medikal tedavilere rağmen yakın takip ve yavaş doz titrasyonuyla eşlik eden hastalıklara yönelik optimal tedavinin alınması önerilmektedir. Önceki bölümlerde belirtildiği üzere AD ve ateroskleroz arasında klinik risk faktörleri ve doku düzeyindeki hastalık açısından benzerlik bulunmaktadır. Bu benzerlikten yola çıkılarak lipid düşürücü tedavinin kapak obstruksiyonunu önleme açısından çeşitli çalışmalara yapılmıştır. SEAS , SALTIRE ve ASTRONOMER isimli çalışmalar göstermiştir ki HMG(3-hidroksi-3-metil-glutaril)koa redüktaz inhibitörleri ile tedavi AD progresyonunda azalma ile ilişkili değildir ve AD için primer önleme veya primer tedavi stratejisi olarak kullanılmamalıdır (64-66)

2.7.2. Cerrahi tedavi

Aort darlığı uzun bir latent periyot sonrasında semptomatik hale gelir. Semptomlar oluştuktan sonra mortalite hızının %50'lere kadar ulaşması tedavinin önemini göstermektedir (67, 68). Aort kapağına müdahale kararı alındığında hasta değerlendirilirken sorulması gereken bazı sorular vardır. Bu sorular :

1) Aort darlığı derecesi gerçekten ciddi mi ?

2) Hasta semptomatik mi?

3) Hasta semptomatik ise semptomlar AD'ye mi bağlı?

4) Hastanın yaşam beklentisi ne kadar?

5) Kapağa yapılan müdahale sonrası olası faydalar gelişebilecek risklere üstün mü?

6) Hastanın tedavi tercihi nedir?

Bütün bu sorular ışığında hastaya yaklaşılması önem taşımaktadır.

Cerrahi aort kapak replasmanı (cAVR) ek komorbiditesi bulunmayan semptomatik ciddi AD'de düşük perioperatif mortalite (<%5) ile yapılmaktadır (69). Cerrahi kapak replasmanında mekanik veya biyoprotez kapak kullanılmaktadır. Biyoprotez kapaklar 65 yaş üstü hastalarda, mekanik protez kapaklar ise genellikle 60 yaşından küçük hastalarda tercih edilmektedir. Biyoprotez kapak kullanımı son yıllarda

artmıştır. Kuzey Amerika'da biyoprotez kapak kullanımı 1997'de % 44'den 2006 yılında % 78,4'e çıkmıştır (70). ABD'de yıllık 50.000 vaka ile en sık yapılan kapak operasyonu cAVR 'dır (71). Ancak yaş, geçirilmiş kardiyak cerrahi, kalp ve diğer organlardaki kronik yetmezlikler (pulmoner, renal, hepatik vb.) gibi ek komorbiditeler nedeniyle kapak replasmanı gereken yaşlı (> 75 yaş) populasyonun yaklaşık %33'ü inoperabl kabul edilmektedir (72). Tedavi edilemeyen bu geniş populasyona fayda sağlamak amacıyla klinisyenler tarafından perkutanöz balon aortik valvuloplasti (BAV) uygulanmış ancak işlem sonrası 1. yılda %80 'e varan rekürrens ve sağkalım yararı gösterilememesi üzerine perkütan yöntemler uzun bir süre sadece ameliyata kadar zaman kazandırmak amacıyla veya palyatif amaçlı kullanılmıştır (73, 74).

2.7.3. Transkateter tedavi

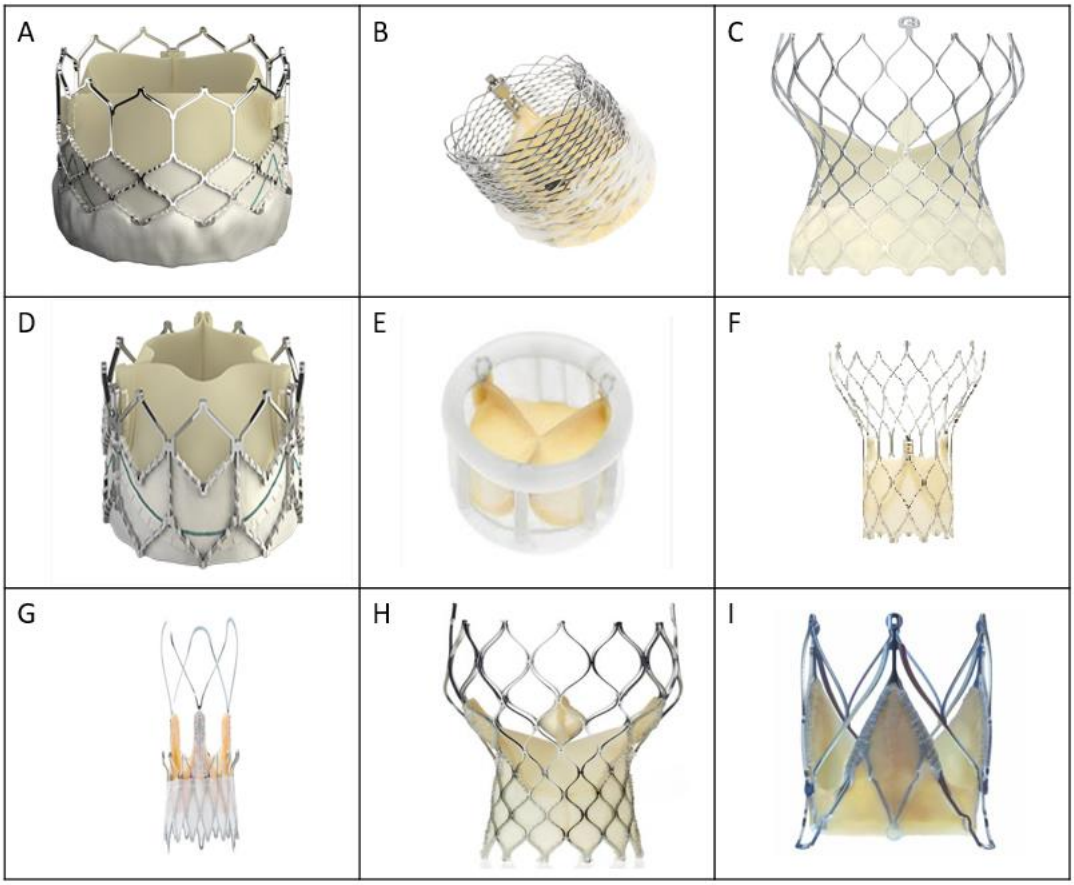
Perkütan yol ile aort kapak implantasyonu 1965 yılında Davies tarafından aort yetersizliği (AY) bulunan bir köpeğe yapılmıştır. 2000 yılında Bonhoeffer tarafından pulmoner yetmezliği bulunan hastaya perkütan yolla ilk kez kapak replasmanı yapılmıştır (75). 2002'de Alain Cribier tarafından transkateter yol ile ilk kez aort kapak replasmanı yapılmış olup bu prosedür günümüzde teknolojinin ve deneyimin artmasıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Sadece Almanya'da 2008-2014 yılları arasında 48.353 hastaya TAVİ yapılmıştır (76).

İlk başlarda TAVİ'de genellikle iki farklı tip kapak-kateter sistemi kullanılmaktaydı. Bunlar Edwards-Sapien kapak (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) ve CoreValve Revalving system (Medtronic, Minneapolis, MN,USA)'di. Edwards-Sapien kapak, balon ile genişleyen (baloon expandable), simetrik üç yaprakçıklı, sığır perikardından yapılmış kapak yapısının paslanmaz çelik stent üzerine yerleştirilmiş olduğu kapak tipidir. Edwards Sapien kapak modeli modifiye edilerek oluşturulan "Edwards Sapien XT" kapak ise, daha iyi radyal güç sağlayan kobalt krom tipi stente sahip bir yapıdadır. Edwards Sapien kapak sistemine ait kullanımda 23, 26 ve 29 milimetre (mm) olarak üç boyut varken Edwards Sapien XT' de ek olarak 20 mm boyutu da mevcuttur. Yakın dönemde 14 F taşıma sistemi ile çalışan, kapağın alt kısmına etek bulunan ve yapılan çalışmalarda daha az AY 'ye sebep olduğu görülen Edwards SAPIEN 3 transkateter kalp kapağı da kullanılmaya başlanmıştır. Edwards kapaklar ile yapılan yüksek riskli AD hastalarının alındığı PARTNER çalışmasında

TAVİ'nin cAVR'ye göre non-inferior olduğu saptanmış ve bu ilişki 1,2 ve 5 yıllık sonuçlarda da ortaya konmuştur (77, 78). PARTNER 2 çalışmasında ortalama STS (Society of Thoracic Surgeons) skoru her iki grupta da ortalama %5.8 olan 2032 hasta alınmış ve 1011'i TAVİ (SAPIEN XT)'ye, 1021'i cAVR'ye randomize edilmiştir. Primer sonlanım olan tüm nedenli ölüm veya sekel bırakan inme toplamı, iki yıllık takipte TAVİ grubunda %19.3, cAVR grubunda %21.1 olmuştur (HR 0.89, %95 CI 0.73-1.09, p=0.25). Sadece transfemoral yapılan TAVİ'ler değerlendirildiğinde primer sonlanım TAVİ'de cerrahiye göre daha düşüktür (%16.8'e karşı %20.4, HR 0.79, %95 CI 0.62-1.00, p=0.05)(79). Aynı şekilde orta riskli ciddi AD bulunan 1077 hastanın alındığı primer sonlanım noktası mortalite, inme ve orta –ciddi AY olan 1 yıllık çalışmada SAPIEN 3 kapak cerrahiye üstün bulunmuştur (-9.2%, 95% CI -13.0 to -5.4; p< 0.0001) (80).

CoreValve kapak ise, domuz perikardından yapılmış, üç yaprakçıklı, asimetrik ve kendiliğinden genişleyebilen nitinol çatıya sahip bir sistemdir. CoreValve kapakların stent yapısı implantasyonu kolaylaştırmak ve paravalvüler kaçağı azaltmak için kendiliğinden genişleyebilen (self expandable) bir şekilde tasarlanmıştır. Protezin alt parçası yüksek genişleme radyal kuvvetine sahip olup geri kaçmanın önlenmesini sağlarken, orta parçası kapağı taşır ve koroner arterlerin kapsanmaması için boyutu kısıtlanmıştır. CoreValve sisteminde 26, 29 ve 31 mm kapaklar kullanımdadır. İlk kuşak kapaklar taşıyıcı sistem için 24F kılıf gerektirirken, teknolojik ilerlemeler ile birlikte ikinci ve üçüncü kuşak kapaklar sırasıyla 21F ve 18F kılıfa uygun hale getirilmiştir (81). Hatta bu sistem 14F kılıf içinden çalışılacak boyuta uygun hale getirilmiştir. Son jenerasyon kendiliğinden genişleyebilen Medtronic kapak Evolut R ismiyle kullanıma girmiştir. Bu kapak ile beraber ortaya çıkan en önemli özellik kapağın büyük bir kısmı açıldıktan sonra dahi toplanıp tekrar implante edilebilmesidir. Bunun yanında kapağın yapısında yapılan değişikliklerle artan radyal güç sayesinde kapağın aortadaki stabilizasyonu arttırılmıştır. Aynı zamanda kapağın etek kısmındaki perikard aşağı uzatılması daha düşük pacemakera olan ihtiyaç ve AY oranı sağlamıştır. cAVR veya CoreValve implante edilen yüksek riskli hastaların alındığı ADVANCE, PIVOTAL çalışmalarında TAVİ'nin cAVR'ye göre non-inferior olmasının ardından orta riskli hastalar içinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (82, 83). Çalışmaya alınan 280 hastanın %81.8'nin EURO-SCORE'a göre düşük riskli olduğu NOTION çalışmasında

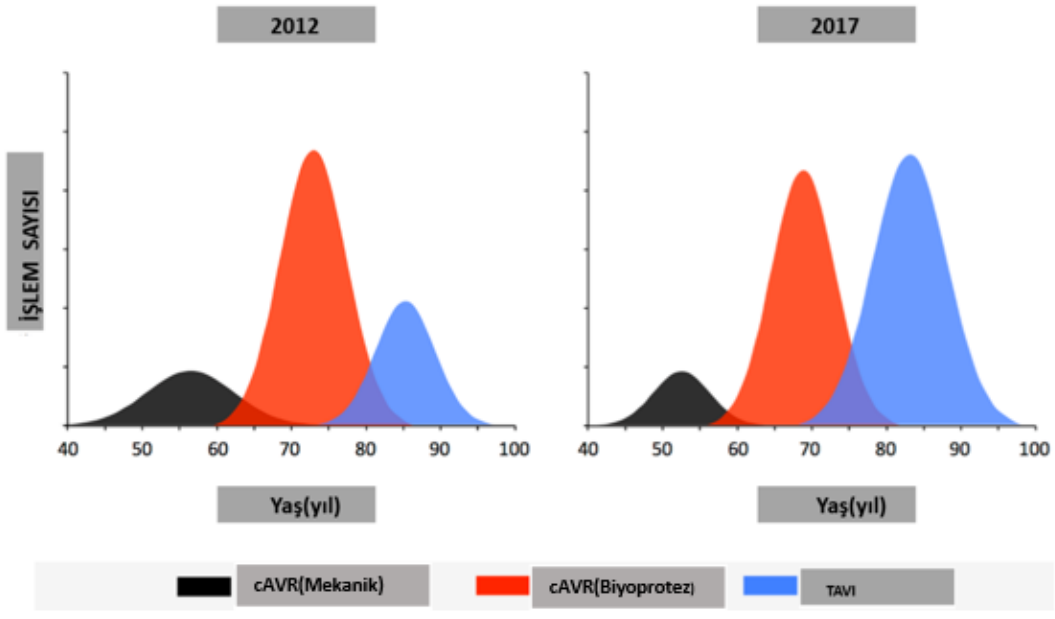
primer sonlanım TAVİ grubunda %13.1, cAVR grubunda %16.3 olmuştur (p=0.43) (84). SURTAVI çalışmasında ise 1660 hastaya TAVİ veya cAVR yapılmıştır. STS skoru 4.5±1.6'dır. TAVİ yapılan 863 hastanın 724'ünde (%84) Medtronic CoreValve, 139'unda (%16) Medtronic Evolut R kapak implante edilmiştir. Primer sonlanım 24 ayda tüm nedenli ölüm veya sekel bırakan inme toplamıdır ve TAVİ grubunda %12.6, cerrahi cAVR grubunda %14 olmuştur. Bu çalışmada da orta riskli hastalarda TAVİ cerrahi cAVR'ye göre non-inferiordur (85). Yüksek ve orta riskli hasta grubunda etkinkiği kanıtlanan TAVİ'nin teknoloji, tecrübe ve klinik çalışmaların artmasıyla ilerleyen yıllarda düşük riskli hasta gruplarında da tercih edilen tedavi şekli olması beklenmektedir. İlk randomize çalışmaların yapıldığı Edwards Lifesciences ve Corevalve kapaklar dışında tasarlanmış ve aktif olarak kullanılan başka kapaklarda mevcut olup görselleri Şekil 2.5'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5.Transkateter yolla implante edilebilen biyoprotez kapaklar

A: Sapien 3 B: Lotus C: CoreValve D: Sapien XT E: Direct Flow F: Portico G: Acurate TA H: Evolut R I: Jena Valve

Aort darlığı patofizyolojisi nedeniyle yaşlı populasyonun ve dolayısıyla komorbiditelerin fazla olması cerrahi açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Özellikle 80 yaş ve üstü ciddi AD bulunan hastalarda başarılı cerrahinin yaşam kalitesi ve sağ kalımı iyileştirmesine rağmen mortalite genel populasyona göre % 10 daha yüksektir (86, 87). Ayrıca bu hastaların en az %30'u eşlik eden komorbiditeler nedeniyle opere edilememektedir (72, 88). 75 yaş ve üzeri ciddi aort darlığı tanısı konulan 216 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %33'ü operasyonu kabul etmemiştir. 75-80 yaş arasında %27 hasta operasyonu istemezken 85-90 yaş aralığında bu oran %45'e çıkmaktadır (72). Ameliyat riskinin öngörülen klinik yarardan fazla olması sebebiyle çok yaşlı hastalar genellikle ameliyatı reddetmektedir. 2012-2017 yılları arasında Danimarka'da yapılan çalışmada TAVİ ve cAVR işlemlerinin sayısı grafiksel olarak şekil 2.6'da gösterilmiştir. Şekil 2.6'da belirtildiği üzere TAVİ ciddi aort darlığında müdahale edilemeyen riskli ve yaşlı hasta grubunda tedavi olanağı sağlamıştır (89).



cAVR: Cerrahi aort kapak replasmanı TAVİ: Transkatater aort kapak implantasyonu

Şekil 2.6. Cerrahi veya transkateter aort kapak implantasyonlarının yıllara göre dağılımı (89)

Tüm hastalar kalp ekibi tarafından klinik ve anatomik uygunluk açısından titiz bir şekilde değerlendirilmelidir. STS, EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation**)** gibi risk skorları tedavi şeklini belirlemede önemli olsada eşlik eden anatomik ve klinik özellikler risk skorlarından bağımsız olarak TAVİ veya cAVR açısından klinisyeni yönlendirmektedir. Bu doğrultuda aşağıdaki Tablo 2.2 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) tarafından 2017 yılında yayımlanan kapak hastalıkları kılavuzundan modifiye edilerek hazırlanmıştır.

Tablo 2.2. Klinik ve anatomik özelliklere göre değerlendirme

cAVR	**TAVİ**
Endokardit şüphesi	≥ 75 yaş
TAVİ açısından uygun girişim yolunun bulunmaması	STS veya EuroSCORE II ≥ 4%
Aortik kapak anulusu ile koroner ostiumlar arasında kısa mesafe	Komorbiditeler (risk skor hesaplamada belirtilmeyen)
Aortik kök yapısının TAVİ açısından uygun olmadığı durumlar	Önceden kardiyak cerrahi
Aortik anulus çapına uygun TAVİ kapağının bulunmaması	Kırılganlık
Kapak yapısının (kalsifikasyon derecesi, kalsifikasyon paterni) TAVİ için uygun olmadığı durumlar	İşlem sonrası rehabililtasyonu engelleyebilecek mobilizasyonda kısıtlılık
Aort veya sol ventrikülde trombüs	Uygun transfermoral yol
Aort kapağa müdahale dışında aynı anda başka kardiyak girişim gerekliliği	Porselen Aorta
	Göğüste radyasyon sekeli
	Sternotomi yapıldığında intakt koroner bypass greftlerinin zarar görme riski
	Göğüs deformitesi veya skolyoz
	Hasta - protez uyumsuzluğunun beklendiği durumlar

cAVR: Cerrahi aort kapak replasmanı TAVİ: Transkatater aort kapak implantasyonu

2.7.3.1. Transkateter aort kapak implantasyonu komplikasyonları

Traskateter aort kapak implantasyonu veya cAVR planlanan hastaların işleme uygunluğu kadar işlem sonrası karşılaşılabilecek komplikasyonlar açısından da değerlendirilmelidir. TAVİ ilişkili komplikasyonlara inme, kanama, enfeksiyon, koroner obstruksiyon, akut böbrek yetmezliği, vasküler komplikasyonlar, iletim anormallikleri ve aritmiler, paravalvüler yetersizlik, ventrikül perforasyonu, anulus rüptürü, VSD (ventriküler septal defekt), kapak embolizasyonu örnek gösterilebilir (90). TAVİ yapılan hastalarda vasküler komplikasyonlar, paravalvüler yetersizlik, pacemaker takılma oranı fazka iken, cAVRyapılan hastalarda major kanama, böbrek yetmezliği, yeni başlangıçlı AF gibi komplikasyonlar ön plandadır (79, 84, 85).

Vasküler komplikasyonlar teknoloji ve çalışmaların ilerlemesiyle birlikte taşıyıcı sistem boyutları ve dolayısıyla major vasküler komplikasyonlar azalmaktadır. 14F taşıyıcı sisteminin kullanıldığı Evolut R ile yapılan iki çalışmada vasküler komplikasyon oranları %5.3 ve %7.5 olarak saptanmıştır (91, 92). Ancak TAVİ işleminde 14F dışında 22 F'e kadar taşıyıcı sistemlerin kullanılması vasküler komplikasyonların orta ve uzun dönem morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden birisi olmasını sağlamıştır.

Paravalvüler yetersizlik TAVİ sonrasındasık karşılaşılabilen bir durum olmakla beraber AY'nin lokalizasyonu ve derecesi önem taşımaktadır. Santral bir AY genellikle küçük kapak seçimine veya uygun olmayan bir kapak implantasyonuna işaret ederken, minimal veya hafif paravalvuler AY nitinol stentin zamanla genişleyerek anulusun şeklini almasıyla kaybolan ve ek girişim gerektirmeyen klinik bir tablodur. Fakat orta ve ciddi paravalvüler AY işlem yapılan hastaların %10-15'nde görülmekle beraber mortaliteyi artırmaktadır (93). Aortik anulus çapına transözefajiyal ekokardiyografi (TEE) yerine BT ile karar verilmesi, yeni geliştirilen kapaklarda etek kısmındaki değişiklikler ile reimplantasyona izin veren kapak yapısının geliştirilmesi son çalışmalarda orta ve ciddi paravalvüler AY'nin %5'lere kadar gerilemesini sağlamıştır (94, 95).

İletim anormallikleri kapak takılan bölge ve iletim sisteminin yakın ilişkisi nedeniyle sık karşılaşılan bir problemdir. Anatomik olarak kapak takılan bölgenin

SVÇY ve iletim sistemine olan yakınlığı AV nod disfonksiyonuna sebep olmakta ve buna bağlı olarak bazı vakalarda pacemaker ihtiyacı oluşmaktadır. Pacemaker takılma ve yeni gelişen iletim anormalliklerinin insidansı kapağın yapısına bağlı değişiklik göstermektedir. Edwards SAPIEN kapaklarda kalıcı kalp pili (KKP) oranları %5-12 arasında iken CoreValve'de bu oran FRANCE-2 çalışmasında %24 UK CoreValve 'de %33'dür (96-98). Kapaklar arasındaki bu farklılığın sebebi self expandable veya baloon expandable sistemlerin kullanılmasına bağlı olarak SVÇY'e derin implantasyodur. 11210 hastanın alındığı bir çalışmada KKP prediktörleri olarak erkek cinsiyet bazal EKG'de 1° AV blok, sol anterior hemiblok (LAHB) , sağ dal bloğu (RBBB) saptanması işlem sırasında AV blok gelişmesi gösterilmiştir (99).

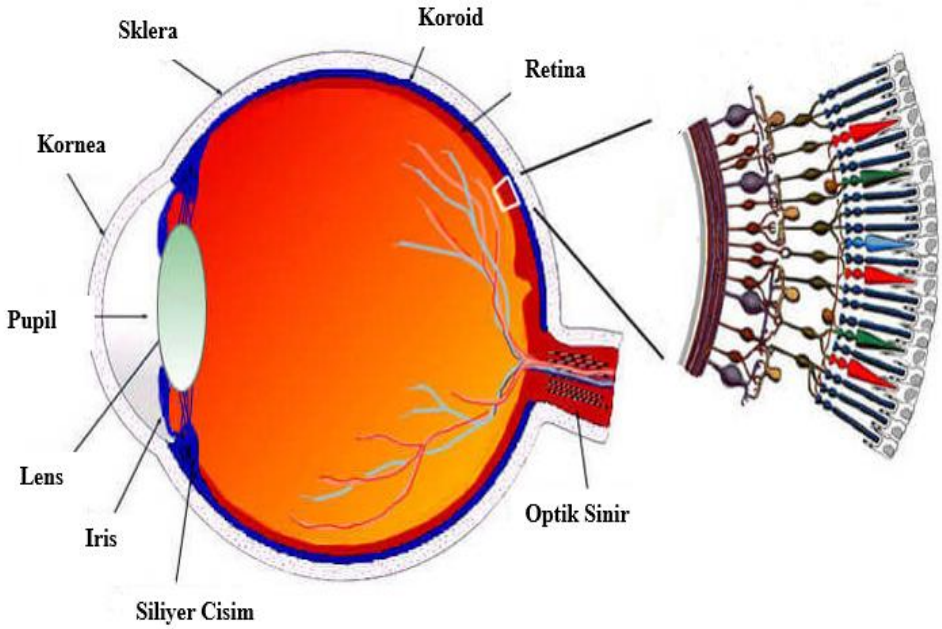
Transkateter aort kapak implantasyonuna bağlı inme ciddi morbidite ve mortalite sebebi olması nedeniyle büyük bir problem oluşturmaktadır (100). Nedeni henüz tam anlaşılamamakla birlikte olası nedenler arasında doğal kapaktan kopan trombüs-kalsifikasyonlar, çıkan aort veya arkus aortadan plak kayması veya hava embolisidir. PARTNER 1A çalışmasında tüm nedenlere bağlı inme sıklığının TAVİ grubunda yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla 30 günlük ve 1 yıllık oranlar: %5.5'e karşın %2.4 ve %8.3'e karşın %4.3) (78). Transkateter aort kapak implantasyonu sonrası inme oranlarının olduğundan daha az olarak hesaplandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (101). Görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması sessiz inmelerin beklenenden çok daha fazla olduğu gösterilmiştir. Transkateter aort kapak implantasyonu sonrası manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılan hastalarda saptanan sessiz iskemi oranlarının PARTNER çalışmasında saptanan oranlardan on kat daha fazla olduğu saptanmıştır (102, 103). Transkateter aort kapak implantasyonu ve cAVR sonrası BT ve MRG'nin rutin olarak kullanılmaması nörolojik komplikasyonların aslında az değil tespitinin zor olduğunu göstermektedir.

2.8. Retina anatomisi ve histolojisi

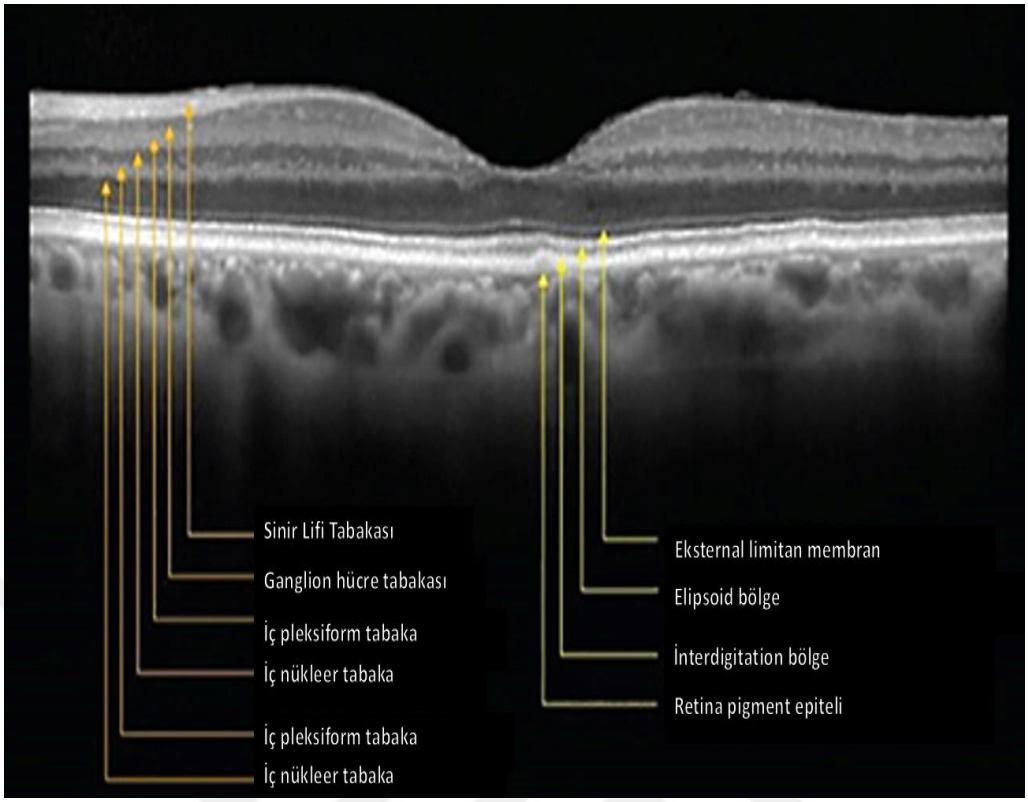
Göz küresi (bulbus oculi) dıştan içe doğru üst üste gelmiş üç tabakadan oluşur. Dış tabakada (tunica fibroza) kornea ve sklera, orta tabakada (tunica vasculosa) iris, siliyer cisim ve koroid iç tabakada (tunica nervosa)'da retina bulunmaktadır (Şekil 2.7). Retina gözün iç ve arka bölümünü kaplayarak, gözün optik ortamlarında başlayan görme işlevini gerçekleştiren ve görüntü uyaranlarını görme siniri yardımıyla oksipital loba

ileten tabakadır. Nörosensoryal retina içten dışa doğru şu tabakalardan oluşmaktadır (Şekil 2.8):

- İnternal limitan membran
- Retina sinir lifi tabakası
- Ganglion hücre tabakası
- İç pleksiform tabaka
- İç nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- Dış nükleer tabaka
- Eksternal limitan membran
- Rod ve konların iç ve dış segmentleri şeklindedir



Şekil 2.7. Göz anatomisi



Şekil 2.8. Retina tabakaları

2.8.1. İç (internal) limitan membran

Bu membran gerçek bir membran olup hyaloid membranına Müller hücrelerinin bağlantılarıyla oluşur (104). Retinal yüzey Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarından oluşur ve Tip I, tip IV kollajen, laminin ve fibronektin içeririr.

2.8.2. Retinal sinir lifi tabakası

Bu tabakayı gangliyon hücrelerinin aksonları oluşturmaktadır. Fovea santralisten çıkan aksonlar, medial yönde direkt olarak optik sinire katılırlar. Optik sinir oluşumuna katılan temporaldeki lifler ise bu liflerin alt ve üst kısmından radyal tarzda geçerler. En kalın optik sinir çevresinde, en ince periferik retinada izlenir. Santral venin ana dalları ile santral retinal arter bu tabaka içerisinde seyreder (105).

2.8.3. Gangliyon hücre tabakası

Nöroglial hücrelerin arasına dağılmış gangliyon hücrelerinin hücre gövdelerinin olduğu tabakadır, aksonları sinir lifi tabakasındadır. Bu tabakada yaklaşık 1 milyon hücre

olduğu düşünülmektedir. Makülada bir fotoreseptör hücreye tek gangliyon hücresi düşerken, retinanın diğer alanlarında bu oran 130 reseptöre tek bir gangliyon hücresidir . Gangliyon hücreler uyarıları bipolar ve amakrin hücrelerden alır. Yaklaşık 20 çeşit gangliyon hücresi tanımlanmıştır.

2.8.4. İç pleksiform tabaka

Amakrin hücrelerin bipolar hücrelerin aksonları ile sinaps yaptıkları tabakadır. Bu sinapslar ile nöronal sinyal gangliyon hücrelerine iletilir . Bipolar hücreler horizontal hücrelerle birlikte retinada ikincil nöronları oluşturmaktadır. Görevleri fotoreseptörlerden gelen sinyali gangliyon hücrelerine aktarmaktır (106).

2.8.5. İç nükleer tabaka

Bipolar hücrelerin gövde ve nükleuslarını, Müller liflerinin oval nükleuslarını, amakrin ve horizontal hücrelerin gövdelerini içerir (107). Retinanın gilal yapısını oluşturan en önemli hücreler Müller hücreleridir. Retinada makroglia (Müller hücreleri, astrosit, oligodendrosit ve Schwann hücreleri) ve mikroglia olmak üzere iki tür nöronal olmayan hücre gurubu bulunur. Mikroglial hücreler yardımcı immün hücrelerdir. Makroglial hücreler ise nöronların fonksiyonlarını destekleyen hücrelerdir

2.8.6. Dış pleksiform tabaka

Bipolar ve horizontal hücrelerin dendritlerinin rod ve konların terminal uçları ile sinaps yaptıkları bölgedir. Fotoreseptörlerin sinapsları invajinasyon yoluyla şekillenmiştir. Her sinapsta bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurularak bu yapıya ‘triad’ adı verilir. Rod hücrelerinin tek triadı olurken, kon hücrelerinin triadı birden fazladır (108).

2.8.7. Dış nükleer tabaka

Rod ve konların nükleuslarının bulunduğu tabakadır.

2.8.8. Dış (eksternal) limitan membran

Gerçek bir membran değildir. Müller ve fotoreseptör hücrelerinin arasındaki zonüler bağlantılardan oluşmaktadır. Müller hücreleri internal limitan membran ve eksternal limitan membran arasında hemen hemen tüm retina kalınlığı boyunca uzanırlar (106).

2.8.9. Fotoreseptör hücre tabakası

Rod ve kon olmak üzere oldukça gelişmiş iki tip fotoreseptör hücrelerinin yer aldığı tabakadır. Tüm retinada yaklaşık 130 milyon rod, 7 milyon kon bulunmaktadır. Fovea merkezinde rodlar bulunmamaktadır. Rod sayısı retina periferine doğru gidildikçe azalır. Kon yoğunluğu ise foveada en yüksek orandadır (106). Fotoreseptörler; Işığın bir dizi karmaşık fotokimyasal reaksiyonlar sonucunda, elektriksel enerjiye dönüşmesi (fototransdüksiyon) ile görme fonksiyonunun temelindeki hücrelerdir. Rod ve konların yapı, fonksiyon ve ilişkide olduğu hücre grupları farklılık gösteririr. Rodlar loş ışıktaki skotopik görmeden sorumlu olup, tek bir fotonla uyarılabilirler. Konlar ise rodlara göre ışığa yaklaşık 100 kat daha hassas olup, yüksek ışık yoğunluğuna yüksek ışık yoğunluğuna kolay adapte olmaları nedeniyle parlak ışıktaki fotoptik görmeden sorumludurlar (106).

2.8.10. Retina pigment epiteli

Nöroektodermal kökenli, tek katlı küboidal altıgen hücre tabakasıdır. Apikal kısmında melanin içerir. Hücreler birbirlerine zonula okludens ile bağlıdır. Bu sıkı bağlantılar dış kan-retina bariyerini oluşturarak su ve iyonların serbest geçişine izin vermez. RPE'nin apikal kısımındaki villöz çıkıntılar fotoreseptör hücrelerin dış kısmını sarar.

2.9.Optik koherens tomografi

Optik koherens tomografi (OCT), biyolojik dokularda kızıl ötesi ışık yardımıyla yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan optik temelli çalışan bir görüntüleme ve tanı yöntemidir (109). İlk olarak 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (110). Oftalmoloji pratiği ve araştırmalarında sıklıkla faydalanılan OCT kardiyoloji dahil bir çok tıp dalında kullanılmaktadır (111). Retina ve koroid tabakasının gerçek zamanlı non-kontakt kesitsel görüntülerini yüksek çözünürlükte sunmaktadır. OCT koroidin ve retinanın tabakalarını hassas bir şekilde

anatomik olarak katmanlara ayırır ve bu katmanlar üzerinde kantitatif ölçümler yapılmasını sağlayarak koryoretinal hastalığın tanı ve takibinde önemli rol oynamaktadır.

OCT ile dokulara iletilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~ 800 nm dalga boyundaki kızılötesi ışığın yansıma gecikme süresini ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin yüksek çözünürlükte (115 mikron (µm)) kesit görüntülerinin alınmasında rol oynamaktadır (110). İlk piyasaya çıkan OCT cihazları time-domain OCT cihazlarıydı. Görüntü kalitesinin ve çekim hızının artırıldığı spektral-domain OCT cihazları günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk üretilen cihazlarda diot lazer kullanılırken, şu an piyasaki OCT cihazlarını birbirinden farklı ama birbirine yakın dalga boylu yüksek aydınlatmalı diot lazer kullanmaktadır. Aksiyel çözünürlük dokuda üç mikrona kadar düşürülmüştür (112).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta seçimi

Bu çalışma Aralık 2017 - Haziran 2018 arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan prospektif bir çalışmadır. Semptomatik ciddi AD olan veya konvansiyonel cerrahi AVR için yüksek risk altında olduğu düşünülen hastalar, kalp takımı tarafından değerlendirildi. Bu hastalara ortak karar sonucunda TAVİ planlandı. Risk değerlendirmesi preoperatif komorbiditeler ve Göğüs Cerrahları Derneği (STS) skoru ve Kardiyak Operatif Risk Değerlendirmesi için Avrupa Sistemi II (EuroSCORE II) skorlarına dayanarak hesaplandı. Cerrahi AVR için yüksek riskli olan hastalar için TAVİ kararı kalp takımı tarafından verildi. Çalışma merkezimizin etik değerlendirme komitesi tarafından onaylandı ve insan konularını içeren araştırmalar için Helsinki Deklarasyonu hükümlerine bağlı kalındı. Transkateter aort kapak implantasyonu kararı verilen hastalara çalışma tasarımı ve amaçları hakkında kapsamlı bir açıklama yapıldı. Yazılı bilgilendirilmiş onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Glokom, optik nöropati, altı ay içinde göz cerrahisi öyküsü, önceki lazer tedavisi veya intravitreal enjeksiyonlar, 6.0'dan büyük bir kırılma hatası gibi GCC kalınlığında azalmaya neden olabilecek herhangi bir bozukluk
- Zayıf OCT görüntülerine neden olabilecek ortam opaklığı
- Diyabetik maküla ödemi olan (OCT'de başlangıçta 300 μm'den fazla bazal CMT) veya tedavi sonrası gözünde ödem gelişen toplamda 3 hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

Sonuç olarak, bu dönemde ciddi AD nedeniyle TAVİ uygulanan toplam 60 hastadan çalışma için onam vermeyen 7 hasta ve çalışmadan dışlama kriterlerini karşılayan 3 hasta çıkartılarak 50 hasta çalışmaya dahil edildi ve bu prospektif çalışma için değerlendirildi. Tüm hastaların işlem öncesi glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserit, Hemoglobin A1c (HbA1c), karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram tetkikleri yapıldı. Hastaların vücut kitle indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplandı: Kilo (kg) / boy uzunluğu^2 (metre). Hastaların vasküler durumuna bağlı

olarak TAVİ standart bir protokole göre lokal anestezi altında Edwards Sapien ™ (Edwards Lifesciences Inc, Irvine, CA) kapak sistemi kullanılarak transfemoral ya da transsubklaviyan yaklaşım ile gerçekleştirildi.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve pupilla dilatasyonu altında fundus muayenesi de dahil olmak üzere tüm olgulara, eşlik eden oküler patolojinin varlığını dışlamak için kapsamlı bir oftalmik değerlendirme yapıldı. Spektral alan OCT retinanın, GCC tabakasının ve RNFL kalınlıklarının objektif ve kesin in vivo ölçümlerini sağlayan invaziv olmayan, temassız ve yüksek derecede duyarlı bir oftalmik diagnostik görüntüleme teknolojisidir. Retina yapısal analizi, spektral alan OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) kullanılarak yapıldı.

3.3. Optik koherens tomografi ölçümü

Bu çalışma için OCT incelemesi retina (retinal kalınlık analizi için), GCC tabakası ve RNFL protokollerini içermektedir. Aynı deneyimli operatör tüm taramaları gerçekleştirdi ve OCT çıkışına manuel düzeltme uygulanmadı. 30 ° 'lik crosshair ve 30 °'de 25 °'lik raster kesit görüntülerinde retinal kesit görüntüleri Spectralis HRA + OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) kullanılarak elde edildi. Üreticinin yazılımını (Spectralis Acquisition and Viewing Modules, sürüm 4.0; Heidelberg Engineering) kullanarak, ciddi AD hastalarının her bir alt bölgesinde, TAVİ öncesi ve TAVİ'den 1 gün ve 1 ay sonra ortalama retina kalınlığı, GCC katmanı ve RNFL kalınlığı hesaplandı. Merkezi alanı (1 mm) ve iç (1-3 mm) ve dış (3-6 mm) halkaları her kadranı içeren bir çalışma kılavuzu hazırlandı. İç ve dış halkaların her biri dört kadrana ayrılmaktadır. Bunlar üst, nazal, alt ve temporal kadranlardır. Retinal sinir lifi tabakasının kalınlığı, optik diskin merkezinden 3.4 mm sonra ölçüldü. Bu mesafe Zeiss tarafından seçilmiştir çünkü RNFL'nin kalınlığı ile bireyler arası değişkenlik arasında en iyi dengeyi sunmaktadır. Her bir dizi retina, RNFL, GCC tabaka ölçümleri için her bir kadranın ortalama kalınlığını (üst, nazal, alt ve temporal) değerlendirildi.

3.4. Transkateter aort kapak implantasyonu işlemi

Tüm TAVİ prosedürleri kateter laboratuvarında derin sedasyon içeren lokal anestezi altında yapıldı. Anestezi indüksiyonunda invaziv arter basıncı izlemesi yapıldı. Transkateter aort kapak implantasyonu işlemi için seçilen damarın giriş yerinin

kapatılması için 49 hastada perkütan vasküler kapatma cihazı, bir hastada ise (transsubklaviyan yol kullanılan hasta) cerrahi kapatma kullanıldı. Hastalar 250-300 s aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) ulaşmak için heparinize edildi. Hedef ACT elde edilmezse, ACT seviyesine göre ek bolus dozları yapıldı. Hızlı ventriküler pacing (HVP) sağ ventrikül üzerine yerleştirilen geçici pacing kateteri kullanılarak yapıldı. Hızlı ventriküler pacing, balon aortik valvüloplasti ile eşzamanlı olarak ve cihazda 180–200 bpm hızında uygulandı. Her HVP yaklaşık 20-30 saniye sürdü ve asla 60 saniyeyi geçmedi. Hastaların 48'in de TAVİ Edwards Sapien XT ve 2 hastada Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, ABD) balonla-genişletilebilir protezler kullanılarak yapıldı. 23, 26 ve 29 mm genişletilmiş çapa sahip üç kapak boyutu mevcuttu. İşlem sonrası aortografi ile aort kapak yetmezliği, kapak pozisyonu, koroner arterlerdeki akım değerlendirildi. Periferal giriş yeri daha sonra kapama cihazı veya cerrahi olarak kapatıldı ve anjiyografi ile kontrol yapıldı. Periferik arteryal sistem özellikle diseksiyon, rüptür ve blokaj gibi komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Vasküler yapıda herhangi bir komplikasyonun saptanması durumunda, periferik stentleme yapıldı. Nörolojik komplikasyonları saptamak için ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve beyin MRG tetkikinden yararlanıldı.

3.5. İstatistiksel analiz

Merkezi Limit Teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanıldı (18). Verilerin çözümlenmesinde ölçeklerde sürekli sayısal değişkenlerin istatistiği yapılırken ortalama ± standart sapma, özelliklerin minimum ve maksimum değerleri verildi. Kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Ölçüm parametrelerinin aynı bireyler üzerinde değişik zamanda ölçümlerinin farklılığını tespit etmek için; "Repeated Measures ANOVA" test istatistiği kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde "www.e-picos.com"NY, New York yazılımı ve "MedCalc" istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik sonuçları

Çalışmaya toplam 50 ciddi AD hastası dahil edildi. Bu hastaların işlem öncesi ve işlemden 1 gün sonra SD-OCT ile ölçülen retina, GCC ve RNFL kalınlıkları kaydedildi. Fakat 1. ay takipte bu hastalardan 20'si çeşitli nedenlerle kontrole gelemedi ve bunların ekokardiyografi ve OCT takipleri yapılamadığından 1. ay kontrolüne geri kalan 30 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastaların bazal karakteristik özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Buna göre hastaların ortalama yaşı 78.5 ± 6.9 (64-94) yıl idi. Hastaların %54'ü erkek, geri kalan %46'sı kadınlardan oluşmaktaydı. Vücut kitle indeksine göre hastalar çoğunlukla kilolu grupta yer almaktaydı (VKİ: 27.6 ± 5.0 kg/m^2). Hastaların %48'i sigara içicisi, %78'i hipertansif, %56'sı diyabetik, %32'si KABG'liydi. Hastaların %18'inde geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü mevcuttu.

Atriyal fibrilasyon sıklığı %20, ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı sıklığı %24 idi. Hastaların %22'sinde aktif malignite (3 mesane kanseri, 2 prostat kanseri, 1 serviks kanseri, 1 hepatosellüler karsinom, 1 cilt squamöz hücreli karsinom, 1 mide kanseri, 1 lenfoma, 1 kronik miyeloid lösemi) bulunmakta ve bu nedenle tedavi almaktaydı. Hastaların ortalama STS skoru % 4.4 ± 2.8, ortalama EuroSCORE II skoru % 5.3 ± 4.6 olarak hesaplandı.

Tablo 4.1.Hastaların bazal karakteristik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	Hasta populasyonu (n=50)
Yaş, (yıl)	78.5 ± 6.9
Cinsiyet (erkek), n (%)	27 (54)
VKİ, (kg/m²)	27.6 ± 5.0
Sigara, n (%)	24 (48)
HT, n (%)	39 (78)
DM, n (%)	28 (56)
Fonksiyonel kapasite 3/4, n (%)	45 (90)
Koroner bypass, n (%)	16 (32)
Miyokard enfarktüsü, n (%)	9 (18)
Atriyal fibrilasyon, n (%)	10 (20)
KOAH, n (%)	12 (24)
Malignite, n (%)	11 (22)
STS, (%)	4.4 ± 2.8
EuroSCORE II, (%)	5.3 ± 4.6
Açlık kan glukozu, (mg/dL)	125 ± 46
Üre, (mg/dL)	58 ± 28
Kreatinin, (mg/dL)	1.1 ± 0.6
HbA1c (%)	6.1 ± 0.975
Total kolesterol, (mg/dL)	167 ± 53
LDL-kolesterol, (mg/dL)	100 ± 41
HDL-kolesterol, (mg/dL)	43 ± 10
Trigliserit, (mg/dL)	149 ± 108
Hemoglobin, (g/dL)	11.6 ± 1.8

Değerler ortalama ± SD ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. DM: Diyabetes mellitus, EuroSCORE: European system for cardiac operative risk evaluation, HDL:High-density lipoprotein, HT: Hipertansiyon, LDL: Low-density lipoprotein, SD: Standart sapma, STS: Society of Thoracic surgery risk score VKİ: Vücut kitle indeksi,

4.2. Transtorasik ekokardiyografi sonuçları

Hastaların işlem öncesi, işlemden 1 gün ve 1 ay sonra yapılan transtorasik ekokardiyografilerine ait veriler Tablo 2'de gösterilmektedir. Hastaların işlem öncesi, işlemden 1 gün sonra ve 1 ay sonra bakılan SVDSÇ, SVSSÇ, septum ve arka duvar kalınlıkları ve sol atrium çapında anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Fakat beklenildiği üzere hastaların işlem sonrası maksimum ve minimum aortik gradiyentte belirgin düşüş olduğu, aort kapak alanının ise arttığı görülmektedir. Ayrıca işlem sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda da artış, sistolik pulmoner arter basıncında da azalma olduğu izlenmektedir. Paravalvüler veya transvalvüler AY'nin işlem sonrası 1. gün ve 1. ay takiplerde değişmediği saptandı. Takiplerde bu düzelmelerin 1. ay kontrollerde de

devam ettiği, hiçbir hastanın aortik biyoprotez kapak fonksiyonlarında kötüleşmenin olmadığı da belirlendi.

Tablo 4.2.Hasta populasyonunun ekokardiyografi bulguları

Değişkenler	TAVİ öncesi (n=50)	TAVİ sonrası 1. gün (n=50)	TAVİ sonrası 1. ay (n=30)
SVDSÇ (mm)	48.3 ± 6.1	48.2 ±5.7	48.2± 4.9
SVSSÇ (mm)	31.5 ± 8.4	30.4 ± 6.7	28.7 ± 7.1
İVS kalınlığı (mm)	14.3 ± 2.6	14.3 ± 2.4	14.1 ± 1.4
PoD kalınlığı (mm)	13.0 ± 1.5	12.8 ± 1.5	12.3 ± 1.3
SVEF (%)	54.9 ± 12.3	55.2 ± 13.1	56.7 ± 13.5
SA çapı (mm)	45.9 ± 6.2	44.8 ± 5.7	44.4 ± 5.8
Aov max. gradiyent (mmHg)	81.3 ± 22.4	21.9 ± 6.3	20.6 ± 6.2
Aov ort. gradiyent (mmHg)	48.4 ± 13.9	11.4 ± 3.4	10.8 ± 2.4
Aort kapak alanı (cm^2)	0.7 ± 0.1	2.1 ± 3.2	2.1 ± 2.7
sPAB (mmHg)	31.3 ± 15.6	29.4 ± 17.1	26.7 ± 18.6

Aov: Aort kapağı IVS: İnterventriküler septum, Max: Maksimum, Ort: Ortalama, PoD: Posteriyor duvar, SA: sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, TAVİ: Transkateter aort kapak implantasyonu

4.3. Transkateter aort kapak implantasyonu işlemi ile ilgili veriler

Çalışmaya dahil edilen ciddi AD'li hastaların TAVİ işlem bilgileri Tablo 3'de gösterildi. Buna göre toplam 50 hastaya başarılı bir şekilde TAVİ işlemi yapılmış olup başarı yüzdesi %100'dür. Ortalama işlem süresi 32.4 ± 11.4 dk (aralık: 17-77 dk) olarak kayıtlara geçmiştir. Kullanılan opak miktarı ortalama 68 ± 14 mL idi. Hastaların 48 tanesine Edwards SAPIEN XT, 2 hastaya da Edwards SAPIEN 3 kapak implante edildi. Bu hastaların % 50'sinde 26 mm, % 40'ında 23 mm ve geri kalan % 10'unda 29 mm boyutunda kapak kullanıldı. Vakaların sadece birisi transsubklaviyan yolla yapılırken, geri kalan 49 tanesinde transfemoral girişim uygulandı. Giriş yeri transsubklaviyan vakada cerrahi yolla kapatılırken, transfemoral vakaların tümünde perkütan teknikle (Prostar XL, Abbott Vascular CA ve Perclose ProGlide Suture-Mediated Closure System, Abbott Vascular CA) kapatıldı. 39 vakada 16 French sheath kullanıldı. İşlem sonrası komplikasyonlar toplam 8 hastada gerçekleşti. Bu komplikasyonları değerlendirdiğimizde 2 vakada giriş yerinde disseksiyon oldu ve 2'si de greft stent kullanılarak başarı ile tedavi edildi. 2 vakada atriyoventriküler tam blok gelişti ve kalıcı kalp pili implantasyonu ile tedavi edildi. İnme gelişen 1 hastada NIHSS Skoru (National

Institues Of Healt Stroke Scale Scores) 9 olarak hesaplanmış olup, hafif düzeyde iskemik inme saptanmıştır. 1 hastada ise majör kanama gelişti. Majör kanamanın nedeni giriş yerinde ortaya çıkan kanamaya bağlı kasık hematomu idi. Hastaya toplam 3 ünite eritrosit süspansiyonu verilerek tedavi uygulandı. Hiçbir hastada hastane-içi mortalite izlenmedi.

Tablo 4.3.Transkateter aort kapak implantasyonu işlem bilgileri

Değişkenler	**Hasta populasyonu (n=50)**
İşlem süresi, dk	32.4 ± 11.4
Kullanılan opak miktarı, mL	68 ± 14
Kapak boyutu, n (%)	
23 mm	20 (40)
26 mm	25 (50)
29 mm	5 (10)
Giriş yeri, n (%)	
Transfemoral	49 (98)
Transsubklaviyan	1 (2)
Giriş yeri kapama şekli, n (%)	
Cerrahi	1 (2)
Perkütan	49 (98)
Prostar	12 (24)
Proglide	37 (74)
Sheath çapı, n (%)	
14F	2 (4)
16F	39 (78)
18F	7 (14)
20F	1 (2)
23F	1 (2)
Komplikasyonlar, n (%)	
Majör kanama	1 (2)
Giriş yeri diseksiyonu	2 (2)
AV tam blok	2 (2)
Serebrovasküler olay	1 (2)
Ölüm	0

4.4. Spektral domain optik koherans tomografi sonuçları

Hastaların TAVİ öncesi ve TAVİ'den 1 gün ve 1 ay sonrasına ait sağ ve sol göz retina kalınlıklarını değerlendiren OCT bulguları Tablo 4.4'de özetlenmiştir. Buna göre sol göz santral kadrana ait OCT ile retinal kalınlık ölçümünde TAVİ öncesi değere göre TAVİ'den 1 gün sonra bakılan değerde istatistiksel olarak anlamlı bir retinal kalınlık

artışı saptandı (sırasıyla 273.53 ± 30.30'a karşı 281.64 ± 34.42 µm, p= 0.04). Bu anlamlı artış işlem öncesi değerlere göre işlemden 1 ay sonrası yapılan OCT ölçümlerinin hiçbirinde izlenmedi. Ayrıca sağ gözde OCT ile bakılan retinal kalınlıkların hiçbirisinde (1 gün ve 1-ay sonrası) yine anlamlı bir fark izlenmedi.

Tablo 4.4. TAVİ öncesi ve sonrası retinal kalınlık değerlendirilmesi için OCT sonuçları

Sol-göz OCT (µm)	**TAVİ öncesi**	**TAVİ sonrası 1. gün**	**TAVİ sonrası 1. ay**	**f**	**p**
Santral volüm	245.32 ± 44.28	259.03 ± 44.63	242.67 ± 42.29	2.75	0.07
Santral kadran	273.53 ± 30.30	281.64 ± 34.42	271.42 ± 29.62	3.43	**0.04**
Süperior iç kadran	318.64 ± 33.04	320.92 ± 22.51	321.21 ± 25.63	0.17	0.84
Süperior dış kadran	285.88 ± 21.00	285.27 ± 18.65	287.38 ± 19.50	0.11	0.89
İnferior iç kadran	325.88 ± 29.34	318.62 ± 26.63	324.14 ± 34.26	1.97	0.15
İnferior dış kadran	299.47 ± 24.59	298.57 ± 23.34	295.38 ± 28.55	0.62	0.54
Nazal iç kadran	322.50 ± 33.58	325.10 ± 28.60	328.32 ± 26.11	1.30	0.28
Nazal dış kadran	301.50 ± 22.98	304.07 ± 23.09	304.35 ± 22.09	2.47	0.09
Temporal iç kadran	311.14 ± 25.84	311.10 ± 20.50	312.35 ± 26.65	0.06	0.94
Temporal dış kadran	274.03 ± 23.46	269.17 ± 16.33	269.64 ± 20.39	1.24	0.30
Sağ-göz OCT (µm)					
Santral volüm	243.31 ± 37.00	248.41 ± 43.72	253.62 ± 51.49	0.85	0.43
Santral kadran	248.00 ± 39.48	272.75 ± 27.55	277.68 ± 34.42	0.52	0.50
Süperior iç kadran	321.72 ± 35.03	317.58 ± 28.98	320.03 ± 25.47	0.81	0.42
Süperior dış kadran	289.00 ± 20.45	289.92 ± 19.49	289.78 ± 18.92	0.08	0.92
İnferior iç kadran	322.62 ± 21.58	318.20 ± 21.22	322.82 ± 21.09	2.24	0.12
İnferior dış kadran	316.72 ± 35.27	292.72 ± 24.51	298.54 ± 35.50	1.61	0.24
Nazal iç kadran	334.93 ± 27.00	321.55 ± 25.45	327.68 ± 21.02	1.39	0.25
Nazal dış kadran	300.82 ± 32.21	300.78 ± 30.36	298.14 ± 22.02	0.18	0.83
Temporal iç kadran	318.51 ± 37.08	306.93 ± 22.29	311.96 ± 17.03	1.00	0.34
Temporal dış kadran	278.00 ± 30.02	275.10 ± 18.05	278.17 ± 23.53	0.30	0.74

OCT: Optik koherens tomografi, TAVİ: Transkateter aort kapak implantasyonu

Hastaların TAVİ öncesi ve TAVİ'den 1 gün ve 1 ay sonrasına ait sağ ve sol göz GCC tabakası kalınlıklarını değerlendiren OCT bulguları Tablo 4.5'de özetlenmiştir. Buna göre TAVİ öncesine kıyasla TAVİ sonrası 1. gün değerlerde sol göz inferior iç kadran (sırasıyla, 44.03 ± 7.03'e karşı 39.92 ± 10.65 µm, p= 0.04) ve yine sol göz temporal dış kadran (sırasıyla, 32.14'e karşı 29.67 µm, p= 0.05) GCC tabakası kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı incelme saptandı. Diğer kadranlarda anlamlı

bir fark izlenmedi. Ayrıca sağ gözde OCT ile bakılan GCC tabakası kalınlıklarının hiçbirisinde (1 gün ve 1 ay sonrası) yine anlamlı bir fark izlenmedi.

Tablo 4.5. TAVİ öncesi ve sonrası gangliyon hücre tabakası kalınlığı değerlendirilmesi için OCT sonuçları

Sol-göz OCT (µm)	**TAVİ öncesi**	**TAVİ sonrası 1. gün**	**TAVİ sonrası 1. ay**	**f**	**p**
Santral volüm	13.70 ± 5.18	14.62 ± 4.26	11.70 ± 4.93	0.490	0.62
Santral kadran	19.07 ± 9.93	19.96 ± 10.83	17.71 ± 9.05	0.920	0.41
Süperior iç kadran	44.32 ± 10.23	41.50 ± 10.74	44.46 ± 8.13	1.913	0.16
Süperior dış kadran	32.94 ± 5.08	31.22 ± 7.65	32.88 ± 6.63	0.889	0.42
İnferior iç kadran	44.03 ± 7.03	39.92 ± 10.65	43.77 ± 7.92	4.197	**0.04**
İnferior dış kadran	37.14 ± 6.67	35.95 ± 7.06	34.61 ± 8.20	1.413	0.26
Nazal iç kadran	41.85 ± 10.11	40.28 ± 10.67	43.07 ± 7.86	2.249	0.13
Nazal dış kadran	34.46 ± 6.36	34.14 ± 6.86	35.85 ± 5.48	1.424	0.25
Temporal iç kadran	39.50 ± 8.28	37.96 ± 10.28	39.35 ± 8.27	0.871	0.41
Temporal dış kadran	32.14 ± 7.20	29.67 ± 6.77	31.14 ± 5.79	3.142	**0.05**
Sağ-göz OCT (µm)					
Santral volüm	13.13 ± 4.08	13.81 ± 3.38	12.45 ± 4.07	0.074	0.93
Santral kadran	19.25 ± 9.54	18.25 ± 9.39	19.60 ± 9.50	0.233	0.79
Süperior iç kadran	44.50 ± 9.94	43.00 ± 10.381	43.32 ± 9.80	0.712	0.50
Süperior dış kadran	31.38 ± 4.90	33.69 ± 6.21	34.15 ± 4.14	2.019	0.16
İnferior iç kadran	43.00 ± 7.46	41.42 ± 7.33	43.00 ± 7.98	0.874	0.42
İnferior dış kadran	35.42 ± 6.14	34.04 ± 6.49	34.42 ± 5.70	1.105	0.34
Nazal iç kadran	43.96 ± 8.36	42.07 ± 9.59	44.78 ± 8.57	2.574	0.10
Nazal dış kadran	32.70 ± 5.40	32.07 ± 5.56	32.22 ± 5.74	0.370	0.69
Temporal iç kadran	37.89 ± 8.17	36.21 ± 8.82	37.75 ± 6.82	1.110	0.34
Temporal dış kadran	31.28 ± 4.87	31.21 ± 6.35	32.07 ± 6.37	0.579	0.56

OCT:Optik koherens tomografi, TAVİ: Transkateter aort kapak implantasyonu

Hastaların TAVİ öncesi ve TAVİ'den 1 gün ve 1-ay sonrasına ait sağ ve sol göz RNFL kalınlıklarını değerlendiren OCT bulguları Tablo 4.6'da gösterilmektedir. Buna göre hem sol göz hem de sağ gözde ölçülen RSLT kalınlıklarında işlem öncesi değerlere kıyasla işlem sonrası 1.gün ve 1.ayda anlamlı bir fark izlenmedi. Fakat dikkat çekici bir şekilde sol göz RSLT kalınlıklarının istatistiksel anlamlı olmasa da tüm kadranlarda

işlem öncesi değerlere göre işlemden hem 1 gün, hem de 1 ay sonra inceldiği belirlendi. Bu incelme sağ gözün çoğu kadranında da aynı şekilde saptandı.

Tablo 4.6. TAVİ öncesi ve sonrası retinal sinir lifi tabakası kalınlığı değerlendirilmesi için OCT sonuçları

Sol-göz OCT (µm)	**TAVİ öncesi**	**TAVİ sonrası 1. gün**	**TAVİ sonrası 1. ay**	**f**	**p**
Santral volüm	10.80 ± 4.89	17.70 ± 4.56	13.70 ± 4.40	2.202	0.14
Santral kadran	14.32 ± 5.31	14.28 ± 5.86	13.46 ± 6.00	0.530	0.59
Süperior iç kadran	26.39 ± 6.48	25.92 ± 8.25	24.42 ± 5.26	1.181	0.31
Süperior dış kadran	35.38 ± 10.08	34.33 ± 12.5	31.94 ± 8.22	0.734	0.49
İnferior iç kadran	24.66 ± 11.29	22.62 ± 9.11	24.03 ± 12.22	1.541	0.23
İnferior dış kadran	34.80 ± 10.56	32.57 ± 9.17	33.19 ± 11.11	1.019	0.37
Nazal iç kadran	22.64 ± 7.78	20.78 ± 6.20	21.14 ± 6.69	2.551	0.09
Nazal dış kadran	46.00 ± 14.04	41.60 ± 12.57	42.00 ± 10.21	2.430	0.10
Temporal iç kadran	20.96 ± 8.28	18.85 ± 5.73	18.78 ± 4.54	2.094	0.13
Temporal dış kadran	20.21 ± 3.09	19.35 ± 3.05	19.85 ± 2.94	1.304	0.28
Sağ-gözOCT (µm)					
Santral volüm	11.00 ± 4.59	12.72 ± 5.79	12.72 ± 4.79	0.464	0.64
Santral kadran	12.64 ± 3.25	13.25 ± 5.43	14.32 ± 6.18	1.134	0.32
Süperior iç kadran	29.72 ± 9.70	24.37 ± 6.30	25.20 ± 7.07	0.939	0.35
Süperior dış kadran	33.07 ± 8.48	35.35 ± 8.05	36.50 ± 7.52	1.211	0.30
İnferior iç kadran	23.65 ± 7.65	22.79 ± 5.25	23.75 ± 6.03	0.591	0.56
İnferior dış kadran	33.19 ± 6.96	33.52 ± 7.62	34.19 ± 8.38	0.474	0.63
Nazal iç kadran	21.25 ± 5.35	22.14 ± 7.41	22.53 ± 4.25	0.911	0.41
Nazal dış kadran	49.92 ± 14.69	45.35 ± 12.68	45.85 ± 12.76	0.418	0.54
Temporal iç kadran	18.57 ± 3.08	17.82 ± 2.94	18.92 ± 4.08	1.550	0.23
Temporal dış kadran	26.72 ± 6.71	19.68 ± 5.23	21.06 ± 7.32	1.184	0.29

OCT: Optik koherens tomografi, TAVİ: Transkateter aort kapak implantasyonu

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ciddi AD hastalarında TAVİ'nin spektral domain optik koherens tomografi ile bakılan retina, gangliyon hücre kompleksi ve retinal sinir lifi tabakası kalınlığı üzerindeki etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmada ciddi AD hastalarında işlem öncesi retina, GCC tabakası ve RNFL kalınlıklarına spektral domain OCT teknolojisi kullanılarak bakıldı. Bu değerler TAVİ işleminden 1 gün sonra ve 1 ay sonra bakılan değerlerle karşılaştırıldı. Çalışmanın sonucunda TAVİ'nin ortalama retina kalınlığını anlamlı derecede arttırdığı, gangliyon hücre tabakası kalınlığını anlamlı derecede azalttığı, retinal sinir lifi tabakası kalınlığını ise anlamlı derecede olmasa da azalttığı belirlendi.

Aort kapak darlığı yaşlı hastalarda en sık görülen kalp kapak hastalığıdır ve tüm doğal kapak hastalıklarının yaklaşık %34'ünü oluşturur (113). Esas olarak ileri yaştaki hastaları etkilediğinden, AD prevalansının genel popülasyonda beklenen yaşam süresinin uzaması nedeniyle daha da artması beklenmektedir. İleri derecede komplike olan ve diğer kardiyak ve ekstrakardiyak sorunların eşlik ettiği yaşlı hastalarda tedaviye karar vermek zordur. İnvazif girişim için sevk edilen bu hasta grubunda, EuroSCORE II ve STS skoru kullanılarak yapılan cerrahi prosedürle ilişkili 30 günlük mortalite riski yüksek düzeydedir (7, 114-116). Geçmişte, AD olan hastaların yaklaşık %30'unda komorbiditeler ve yüksek operasyon riski nedeniyle cAVR yapılamamıştır (117, 118). TAVİ 15 yıldır, yüksek-cerrahi riskli olgularda cAVR için uygun bir alternatif olmuştur (118). Son çalışmalardan elde edilen veriler, orta düzeyde periprosedürel riski olan hastalarda (STS ve EUROSCORE II skoru %4-8) TAVİ'nin yararlı olabileceğini ve karşılaştırılabilir perioperatif mortalite sonuçlarına sahip olabileceğini düşündürmektedir (84). Her ne kadar TAVİ, 2002'deki ilk uygulamadan bu yana bu hasta grubu için çok önemli bir tedavi yaklaşımı haline gelse de (8), yapılan çalışmalarda miyokardiyal hasar, renal ve serebral hipoperfüzyon ile prosedüre bağlı sistemik mikroemboli gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir (14, 119-122).

Retina göz küresinin arka duvarını âdeta duvar kağıdı gibi kaplayan ve görme hücrelerinden oluşan ağ tabakadır. Histolojik olarak, retina kendi içerisinde de 10 tabakaya ayrılır. Bu dokudaki her hücre tabakası belirli bir amaca hizmet eder. İkinci tabaka olan, RNFL, ganglion hücreleri, retinal damarlar ve glial hücrelerin aksonlarından oluşur. Üçüncü tabaka olan, GCC tabakası ağırlıklı olarak gangliyon hücrelerinin çekirdeğini, damar hücrelerini, gliyal hücreleri ve bazı yer değiştirmiş amakrin hücrelerini içerir.

Göz bulgusu bir çok sistemik hastalıkta ilk belirti olabileceği gibi sistemik hastalığın tanısının konulmasından sonra da gelişebilir. Çeşitli hastalıklarda benzer göz bulguları saptanabileceğinden hastalığın hikayesinin detaylı değerlendirilmesi, göz bulgularıyla sistemik hastalık arasındaki ilişkinin kurulması açısından son derece önemlidir. Karotis internanın ilk dalı olan oftalmik arter ve dalları gözün beslenmesini sağlamaktadır. Retina gibi mikrodolaşımın hakim olduğu yapılar dolaşım sisteminin çoğunluğunu oluşturmasına rağmen kardiyovasküler hastalıklardaki yeri tam olarak aydınlatılamamıştır (123). Retinanın noninvaziv ve tekrarlanabilir ölçümlere izin vermesi önem taşımaktadır. Koroner damarlar gibi retinal damarlarda benzer intrinsik ve ekstrinsik risk faktörlerine maruz kalmaktadır (124). Böylece retinada bulunan 100 ile 300 μm çapındaki mikrodamarların incelenmesi ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisinin araştırılması kolaylaşmıştır (125). Bu bağlamda 6147 kişide BT'de koroner kalsiyum skoru ve retinopati sıklığı karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (126).

OCT non-kontakt, non invasive, kızılötesi ışınların farklı retinal katmanlardan yansıması sonucunda yüksek çözünürlükte iki veya üç boyutlu kesitsel görüntüler elde edilmesini sağlayan bir tetkikdir. OCT ile retina sinir lifi tabakası (RNFL), ganglion hücre kompleksi (GCC) ve retina kalınlığı ölçülebilmekte ve çeşitli hastalıkların göz bulguları saptanabilmektedir. Demir eksikliği, serum üre ve kreatinin yüksekliği bulunan diyabetik retinopati, lipid birikiminin eşlik ettiği nörodejeneratif hastalıklar, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), migren ve Alzheimer gibi çeşitli hastalıklarda (RNFL)'nın inceldiği gösterilmiştir (127-132). 2018 yılında yayımlanan bir çalışmada DM, HT, HL, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara, cinsiyet gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin RNFL tabakasına olan etkileri toplam 3224 göz üzerinde incelenmiştir.

Yaş, cinsiyet, sistemik hipertansiyon, kolesterol, homosistein, KAH öyküsü, miyokard infarktüs (MI) öyküsü, DM gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile RNFL arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (133). Bir başka çalışmada ise 80 HT hastanın ve 80 sağlıklı kişinin OCT sonuçları incelenmiş olup, RNFL ve retinal kalınlıkta anlamlı sonuç saptanmazken, GGC kalınlığında HT ile negatif korelasyon saptanmıştır (134). Koroner arter bypass greft (KABG) operasyonu yapılan hastalarda işleme ikincil olarak retinal mikroemboli, oksipital lob enfarktı, iskemik optik nöropati gelişebilmektedir. Koroner arter bypass greft işleminin OCT üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada; KABG öyküsü olan 26 hasta ile 26 sağlıklı kişi karşılaştırılmıştır. RNFL ve MT'de istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Yazarlar operasyon öncesi göz ölçümlerinin olmamasını çalışmayı kısıtlayan etmenlerden biri olarak göstermiştir (135). Tip 2 DM'i bulunan hastalarda RNFL kalınlığı ile karotis intima media kalınlıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya 171 hasta ve 61 sağlıklı kişi kabul edilmiş olup RNFL kalınlığı ile karotis plağı, karotis intima media kalınlığı, HbA1c arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (136). Bu çalışmada sayısal olarak RNFL kalınlığında azalma olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının sebebi olarak takip süresi ve hasta sayısının kısıtlı olması düşünülmüştür.

Retinada bulunan iç ve dış kan-retina bariyeri (KRB) olarak adlandırılan yapı sayesinde transepitelyal geçiş azalmaktadır. Retinanın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü için sağlam bir KRB varlığı şarttır. KRB, kan-beyin bariyeri (KBB) gibi, oküler vasküler tabakalar ve retinal dokular arasındaki sıvı ve moleküler hareketi kontrol etmektedir. Makromoleküllerin ve diğer potansiyel olarak zararlı ajanların retinaya sızmayı önlemektedir (137). Bu çalışmada GCC tabakası kalınlığındaki anlamlı incelmenin bir nedeni KRB olabilir. Çünkü TAVİ sonrası retinal kan akımındaki ani artış nedeniyle bu bariyer retinal yapı ve fonksiyonu koruma adına akut dönemde geçirgenliği en aza indirmiş olabilir. Bu da GCC tabakası ve RNFL kalınlığının erken dönemde azalmasına yol açmış olabilir.

Mirna ve arkadaşları 79 TAVİ hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada TAVİ sonrası yeni kardiyovasküler biyobelirteçlerin (GDF-15, H-FABP, Fetuin-A, Galectin-3,sST2 ve suPAR) plazma seviyelerindeki değişiklikleri incelemiştir (138). Bazı

biyobelirteçlerin TAVİ sonrası ilk 1 ayda düzeylerinin azalmadığını hatta artış gösterdiğini saptamışlardır. uPAR ve onun ligandı uPA çeşitli immünolojik süreçlerde rol oynar. Bu nedenle suPAR konsantrasyonundaki ilk artış, yapay kapak protezi implantasyonunu takiben akut inflamatuar reaksiyonu gösterebilir. Bununla birlikte mekanik stresin bir belirteci olarak, sST2'nin akut ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda artmış olduğu ve bu hastalarda artmış plazma riski düzeylerinin artmış yan etki riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. sST2'deki ilk artışın, hızlı sağ ventriküler pacing, balon aort valvüloplastisi ve nihayetinde kapağın implantasyonu nedeniyle oluşan mekanik gerilimin etkisi olabileceği çıkarımları yapılmıştır. Ayrıca aynı çalışmada suPAR konsantrasyonundaki artışın işlemden 1 ay sonra azalmaya başladığı görülmüştür. Bu çalışmada ise TAVİ işleminden sonraki ilk 1 aylık takiplerde GCC tabakası kalınlığında artışın aksine anlamlı derecede incelme olması bu ve bunun gibi immunolojik, inflamatuar biyobelirteçlerin plazma seviyelerindeki artış ile açıklanabilir. Eğer çalışmadaki hasta grubunda TAVİ sonrası 1 aydan daha uzun süreli OCT takipleri yapılmış olsaydı belki GCC tabakasının kalınlığında anlamlı bir artış gözlemlenebilirdi.

İskemi-reperfüzyon hasarı, kan akışının bir iskemi periyodundan sonra bir dokuya geri döndüğü bir durumdur. Reperfüzyon retina hasarını hemen sınırlar, ancak aşırı reaktif oksijen türlerinin oluşumu (139), nitrik oksit nörotoksisitesi ve inflamasyon gibi mekanizmalara eşlik eder (140-142). Balon ve self expandable TAVİ yapılan 55 hastada işlem sırasında serebral oksijenasyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada %80'nin altında desaturasyon olan vaka sayısı balon expandable TAVİ kolunda daha fazladır. Desaturasyonun temel sebebi olarak HVP düşünülmüştür (143). Sıçan retinalarında, iskemi-reperfüzyon hasarından 8-14 gün sonra kapiller damar bütünlüğünün bozulduğu saptanmıştır. Derin kapiller pleksus damarlarının, yüzeyel kapiller pleksus damarlarına kıyasla, reperfüzyon hasarına özellikle duyarlı olduğu gösterilmiştir (144). En erken ve en hızlı dejenere olma bakımından iskemiye en duyarlı retinal nöronlar retinal ganglion hücreleridir. İskemi-reperfüzyonun ardından retinal ganglion hücrelerinin dejenerasyonunun meydana geldiği zaman süreci iskeminin süresine bağlıdır. Öyle ki retinal ganglion hücrelerindeki kayıp oranı iskemik periyodun uzunluğu ile orantılıdır. İskemi periyodu ne kadar uzun olursa, bu hücrelerin dejenerasyon oranı o kadar hızlı olmaktadır. 3-4 hafta içinde, neredeyse tüm retinal ganglion hücreler geçici iskemik olaya yanıt olarak dejenere olmaktadır. Neufeld ve

arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 45 dakikadan fazla geçici retinal iskeminin birkaç hafta süren retinal dejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir (141). Bununla birlikte, ganglion hücre tabakasını içeren iç retinanın, retinal kan damarlarının geçici perfüzyon eksikliği nedeniyle bu iskemiden daha erken etkilendiği saptanmıştır. Bu çalışmada da TAVİ sonrası retinal GCC tabakası kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı incelme saptanması iskemi/reperfüzyon hasarı ile de açıklanabilir.

5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları

Bu çalışmada bazı sınırlılıklar mevcuttur; Örneğin, örneklem büyüklüğünün istenen seviyede olmaması nedeniyle tüm TAVİ populasyonuna genellenememekte ve bir alt grup analizi yapma fırsatını da sağlamamaktadır. Birinci ay kontrolüne hastaların %40'ının çeşitli sebeplerle alınamaması bakılan OCT bulgularının geçerliliğini etkilediği düşünüldü. Takip süresinin 1 ay olması nedeniyle elde edilen sonuçların takip süresi daha uzun çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma ciddi AD hastalarında TAVİ'nin spektral domain OCT ile ölçülen retina, GCC tabakası ve RNFL kalınlığı üzerindeki etkisini inceleyen literatürdeki ilk prospektif çalışmadır. Çalışmanın sonucunda TAVİ'nin retinal kalınlık üzerinde pozitif etkisinin olduğu kanıtlandı. TAVİ'nin GCC tabakası ve RNFL kalınlığı üzerindeki negatif etkisinin sebebi olarak aşırı seçici geçirgen bir KRB, iskemi/reperfüzyon hasarı, HVP ve erken dönemde ortaya çıkan inflamatuar biyobelirteçlerdeki artış olduğu düşünüldü. TAVİ sonrası benzer sonuçların elde edilip edilemeyeceğini belirlemek için hasta popülasyonunun daha fazla olduğu ve daha uzun süre takip edilen hastalarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005-1011.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003;24:1231-1243.
3. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation 1968;38:61-67.
4. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J 1988;9 Suppl E:57-64.
5. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 2000;343:611-617.
6. Frank S, Johnson A, Ross J, Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. Br Heart J 1973;35:41-46.
7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017;38:2739-2791.
8. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation 2002;106:3006-3008.
9. Rodes-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. Nat Rev Cardiol 2011;9:15-29.
10. Fanning JP, Platts DG, Walters DL, Fraser JF. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): valve design and evolution. Int J Cardiol 2013;168:1822-1831.
11. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Moelker A, van der Boon RM, van Geuns RJ, et al. Frequency and causes of stroke during or after transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol 2012;109:1637-1643.
12. Rodes-Cabau J, Dumont E, Boone RH, Larose E, Bagur R, Gurvitch R, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. J Am Coll Cardiol 2011;57:18-28.
13. Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, Naber C, Philipp S, Mohlenkamp S, et al. Revival of an old method with new techniques: balloon aortic valvuloplasty of the calcified aortic stenosis in the elderly. Clin Res Cardiol 2008;97:288-297.
14. Selle A, Figulla HR, Ferrari M, Rademacher W, Goebel B, Hamadanchi A, et al. Impact of rapid ventricular pacing during TAVI on microvascular tissue perfusion. Clin Res Cardiol 2014;103:902-911.
15. Garcia-Martin E, Pueyo V, Almarcegui C, Martin J, Ara JR, Sancho E, et al. Risk factors for progressive axonal degeneration of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. Br J Ophthalmol 2011;95:1577-1582.
16. Garcia-Martin E, Pablo LE, Herrero R, Satue M, Polo V, Larrosa JM, et al. Diagnostic ability of a linear discriminant function for spectral-domain optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis. Ophthalmology 2012;119:1705-1711.
17. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence

tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. Lancet Neurol 2016;15:574-584.
18. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the "laws" of statistics. Adv Health Sci Educ Theory Pract 2010;15:625-632.
19. Calway T, Rubin DS, Moss HE, Joslin CE, Beckmann K, Roth S. Perioperative Retinal Artery Occlusion: Risk Factors in Cardiac Surgery from the United States National Inpatient Sample 1998-2013. Ophthalmology 2017;124:189-196.
20. Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2007;362:1421-1436.
21. Hamdan A, Guetta V, Konen E, Goitein O, Segev A, Raanani E, et al. Deformation dynamics and mechanical properties of the aortic annulus by 4-dimensional computed tomography: insights into the functional anatomy of the aortic valve complex and implications for transcatheter aortic valve therapy. J Am Coll Cardiol 2012;59:119-127.
22. Schünke M SE, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus Anatomi Atlası. Stuttgart; 2009;80.
23. Clinic C. Aort Anevrizması Kılavuzu. Cleveland USA: The Cleveland Clinic Foundation; 2009;3
24. Grimm RA, Stewart WJ. The role of intraoperative echocardiography in valve surgery. Cardiol Clin 1998;16:477-489, ix.
25. Boudes A, Lavoute C, Avierinos JF, Le Dolley Y, Villacampa C, Salem A, et al. Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: high prevalence in patients with unexplained restrictive valvular heart disease. Eur J Echocardiogr 2011;12:688-695.
26. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:2440-2492.
27. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. Am J Cardiol 1970;26:72-83.
28. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. Am Heart J 2005;150:513-515.
29. Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. Am J Cardiol 2004;93:661-663.
30. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. Circulation 2005;111:920-925.
31. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. Heart 2008;94:1634-1638.
32. Roos-Hesselink JW, Scholzel BE, Heijdra RJ, Spitaels SE, Meijboom FJ, Boersma E, et al. Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. Heart 2003;89:1074-1077.
33. Vaes B, Rezzoug N, Pasquet A, Wallemacq P, Van Pottelbergh G, Mathei C, et al. The prevalence of cardiac dysfunction and the correlation with poor functioning among the very elderly. Int J Cardiol 2012;155:134-143.

34. Rezzoug N, Vaes B, de Meester C, Degryse J, Van Pottelbergh G, Mathei C, et al. The clinical impact of valvular heart disease in a population-based cohort of subjects aged 80 and older. BMC Cardiovasc Disord 2016;16:7.
35. Ferreira-Gonzalez I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Gonzalez-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. Eur J Prev Cardiol 2013;20:1022-1030.
36. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 2005;5:685-694.
37. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;386:743-800.
38. Mirabel M, Fauchier T, Bacquelin R, Tafflet M, Germain A, Robillard C, et al. Echocardiography screening to detect rheumatic heart disease: A cohort study of schoolchildren in French Pacific Islands. Int J Cardiol 2015;188:89-95.
39. Roberts K, Maguire G, Brown A, Atkinson D, Remenyi B, Wheaton G, et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in high and low risk Australian children. Circulation 2014;129:1953-1961.
40. Mann LD ZD, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia,PA: Elsevier; 2015. 1446-1458 p.
41. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. Arch Intern Med 2002;162:2345-2347.
42. 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;341:142-147.
43. Sciacca S, Pilato M, Mazzoccoli G, Pazienza V, Vinciguerra M. Anti-correlation between longevity gene SirT1 and Notch signaling in ascending aorta biopsies from patients with bicuspid aortic valve disease. Heart Vessels 2013;28:268-275.
44. Rueda-Martinez C, Lamas O, Mataro MJ, Robledo-Carmona J, Sanchez-Espin G, Moreno-Santos I, et al. Fibrillin 2 is upregulated in the ascending aorta of patients with bicuspid aortic valve. Eur J Cardiothorac Surg 2017;51:104-111.
45. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, Pandya S, Stock SR, Ignatiev CI, et al. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. Circulation 2005;111:3296-3301.
46. Edwards WD, Peterson K, Edwards JE. Active valvulitis associated with chronic rheumatic valvular disease and active myocarditis. Circulation 1978;57:181-185.
47. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. Lancet 2009;373:956-966.
48. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. Circ Res 2013;113:223-237.
49. Kurtz CE, Otto CM. Aortic stenosis: clinical aspects of diagnosis and management, with 10 illustrative case reports from a 25-year experience. Medicine (Baltimore) 2010;89:349-379.
50. Loscalzo J. From clinical observation to mechanism--Heyde's syndrome. N Engl J Med 2012;367:1954-1956.

51. Schoenhagen P, Kapadia SR, Halliburton SS, Svensson LG, Tuzcu EM. Computed tomography evaluation for transcatheter aortic valve implantation (TAVI): imaging of the aortic root and iliac arteries. J Cardiovasc Comput Tomogr 2011;5:293-300.
52. Sari C, Ayhan H, Aslan AN, Durmaz T, Keles T, Bastug S, et al. Predictors and incidence of access site complications in transcatheter aortic valve implantation with the use of new delivery systems. Perfusion 2015;30:666-674.
53. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. [2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease]. Kardiol Pol 2018;76:1-62.
54. Pibarot P, Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: when the gradient does not fit with the valve area. Heart 2010;96:1431-1433.
55. Lange RA, Hillis LD. Dobutamine stress echocardiography in patients with low-gradient aortic stenosis. Circulation 2006;113:1718-1720.
56. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. Circulation 2003;108:319-324.
57. Disease SECWGftEEGftMoVH, Evangelista A, San Roman JA, Calvo F, Gonzalez A, Gomez Doblas JJ, et al. Comments on the 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2018;71:67-73.
58. Hansson NH, Sorensen J, Harms HJ, Kim WY, Nielsen R, Tolbod LP, et al. Myocardial Oxygen Consumption and Efficiency in Aortic Valve Stenosis Patients With and Without Heart Failure. J Am Heart Assoc 2017;6.
59. Otto CM. Calcific aortic valve disease: outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process. Eur Heart J 2009;30:1940-1942.
60. Nistri S, Faggiano P, Olivotto I, Papesso B, Bordonali T, Vescovo G, et al. Hemodynamic progression and outcome of asymptomatic aortic stenosis in primary care. Am J Cardiol 2012;109:718-723.
61. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Cardiol 2010;105:701-708.
62. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, 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.
63. Nadir MA, Wei L, Elder DH, Libianto R, Lim TK, Pauriah M, et al. Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2011;58:570-576.
64. Gerdts E, Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, et al. Impact of baseline severity of aortic valve stenosis on effect of intensive lipid lowering therapy (from the SEAS study). Am J Cardiol 2010;106:1634-1639.
65. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, Investigators A. 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;121:306-314.

66. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med 2005;352:2389-2397.
67. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 1988;61:123-130.
68. Otto CM, Pearlman AS, Amsler LC. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic filling in isolated valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 1989;63:313-316.
69. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. Circulation 1990;82:124-139.
70. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:82-90.
71. Astor BC, Kaczmarek RG, Hefflin B, Daley WR. Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database. Ann Thorac Surg 2000;70:1939-1945.
72. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? Eur Heart J 2005;26:2714-2720.
73. Letac B, Cribier A, Koning R, Bellefleur JP. Results of percutaneous transluminal valvuloplasty in 218 adults with valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 1988;62:598-605.
74. O'Neill WW. Predictors of long-term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: report of the Mansfield Scientific Balloon Aortic Valvuloplasty Registry. J Am Coll Cardiol 1991;17:193-198.
75. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. Lancet 2000;356:1403-1405.
76. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? EuroIntervention 2016;11:1029-1033.
77. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet 2015;385:2477-2484.
78. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011;364:2187-2198.
79. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med 2016;374:1609-1620.
80. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. Lancet 2016;387:2218-2225.

81. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. Circulation 2006;114:1616-1624.
82. Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. Eur Heart J 2014;35:2672-2684.
83. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014;370:1790-1798.
84. Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol 2015;65:2184-2194.
85. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med 2017;376:1321-1331.
86. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien SM, Douglas PS, Peterson ED, et al. Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States: insights from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, 1991 to 2007. Circulation 2012;126:1621-1629.
87. Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, Mendeloff EN, Huddleston CB, Pasque MK, et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. Circulation 2000;102:III70-74.
88. Bach DS. Prevalence and characteristics of unoperated patients with severe aortic stenosis. J Heart Valve Dis 2011;20:284-291.
89. Thonghong T, De Backer O, Sondergaard L. Comprehensive update on the new indications for transcatheter aortic valve replacement in the latest 2017 European guidelines for the management of valvular heart disease. Open Heart 2018;5:e000753.
90. Martinez-Selles M, Bramlage P, Thoenes M, Schymik G. Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. Clin Res Cardiol 2015;104:1-12.
91. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, Blackman DJ, Rashid S, Davies S, et al. Initial Experience of a Second-Generation Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: The UK & Ireland Evolut R Implanters' Registry. JACC Cardiovasc Interv 2017;10:276-282.
92. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, Harrison JK, Hughes GC, Kodali S, et al. Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery: Results of the Evolut R U.S. Study. JACC Cardiovasc Interv 2017;10:268-275.
93. Van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Iung B, Dallongeville J, et al. Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry. Circulation 2014;129:1415-1427.
94. Arai T, Lefevre T, Hovasse T, Morice MC, Garot P, Benamer H, et al. Comparison of Edwards SAPIEN 3 versus SAPIEN XT in transfemoral transcatheter

aortic valve implantation: Difference of valve selection in the real world. J Cardiol 2017;69:565-569.
95. Meredith IT, Walters DL, Dumonteil N, Worthley SG, Tchetche D, Manoharan G, et al. 1-Year Outcomes With the Fully Repositionable and Retrievable Lotus Transcatheter Aortic Replacement Valve in 120 High-Risk Surgical Patients With Severe Aortic Stenosis: Results of the REPRISE II Study. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:376-384.
96. Laynez A, Ben-Dor I, Barbash IM, Hauville C, Sardi G, Maluenda G, et al. Frequency of conduction disturbances after Edwards SAPIEN percutaneous valve implantation. Am J Cardiol 2012;110:1164-1168.
97. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. Eur Heart J 2011;32:191-197.
98. Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, Khavandi A, Moynagh A, Chowdhary S, et al. Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). Circulation 2011;123:951-960.
99. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Bullesfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2014;64:129-140.
100. Kapadia S, Agarwal S, Miller DC, Webb JG, Mack M, Ellis S, et al. Insights Into Timing, Risk Factors, and Outcomes of Stroke and Transient Ischemic Attack After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). Circ Cardiovasc Interv 2016;9.
101. Mokin M, Zivadinov R, Dwyer MG, Lazar RM, Hopkins LN, Siddiqui AH. Transcatheter aortic valve replacement: perioperative stroke and beyond. Expert Rev Neurother 2017;17:327-334.
102. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. Circulation 2010;121:870-878.
103. Astarci P, Glineur D, Kefer J, D'Hoore W, Renkin J, Vanoverschelde JL, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral embolization during percutaneous aortic valve implantation: comparison of transfemoral and trans-apical approaches using Edwards Sapiens valve. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40:475-479.
104. Matsumoto B, Blanks JC, Ryan SJ. Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984;25:71-82.
105. Won JY, Kim SE, Park YH. Effect of age and sex on retinal layer thickness and volume in normal eyes. Medicine (Baltimore) 2016;95:e5441.
106. Özdemir H AS, Karaçorlu M. Maküla Hastalıklarında Optik Kohorens Tomografi. Istanbul: Güneş Kitapevi; 2015. 3-20 p.
107. TH. W. Anatomy and Clinical Examination of the Eye. Heidelberg: Springer; 2008. 1-10 p.
108. Hogan MJ AJ, Weddell JE. Histology of the Human Eye. Philadelphia: WB Saunders; 1971. 345-346 p.
109. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. Acta Ophthalmol 2008;86:126-145.

110. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. Science 1991;254:1178-1181.
111. Lopez JJ, Arain SA, Madder R, Parekh N, Shroff AR, Westerhausen D. Techniques and best practices for optical coherence tomography: a practical manual for interventional cardiologists. Catheter Cardiovasc Interv 2014;84:687-699.
112. Shousha MA, Karp CL, Canto AP, Hodson K, Oellers P, Kao AA, et al. Diagnosis of ocular surface lesions using ultra-high-resolution optical coherence tomography. Ophthalmology 2013;120:883-891.
113. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16006.
114. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. Eur J Cardiothorac Surg 2012;41:734-744; discussion 744-735.
115. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. Ann Thorac Surg 2009;88:S23-42.
116. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. Ann Thorac Surg 2009;88:S43-62.
117. Gooley R, Cameron JD, Meredith IT. Transcatheter Aortic Valve Implantation - Yesterday, Today and Tomorrow. Heart Lung Circ 2015;24:1149-1161.
118. Bonow RO, Greenland P. Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. Circulation 2015;131:969-971.
119. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA, Jr., et al. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. JACC Cardiovasc Interv 2010;3:1150-1156.
120. Holmes DR, Jr., Nishimura RA, Reeder GS. In-hospital mortality after balloon aortic valvuloplasty: frequency and associated factors. J Am Coll Cardiol 1991;17:189-192.
121. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, et al. Transcranial Doppler sound detection of cerebral microembolism during transapical aortic valve implantation. Thorac Cardiovasc Surg 2011;59:237-242.
122. Svensson LG, Tuzcu M, Kapadia S, Blackstone EH, Roselli EE, Gillinov AM, et al. A comprehensive review of the PARTNER trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145:S11-16.
123. Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY. Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research. Circ Cardiovasc Imaging 2008;1:156-161.
124. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. Eur Heart J 2013;34:1270-1278.
125. Touyz RM. Vascular remodeling, retinal arteries, and hypertension. Hypertension 2007;50:603-604.
126. Wong TY, Cheung N, Islam FM, Klein R, Criqui MH, Cotch MF, et al. Relation of retinopathy to coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Epidemiol 2008;167:51-58.
127. Acir NO, Dadaci Z, Cetiner F, Yildiz M, Alptekin H, Borazan M. Evaluation of the peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer measurements in patients with iron deficiency anemia with optical coherence tomography. Cutan Ocul Toxicol 2016;35:131-136.

128. Srivastav K, Saxena S, Mahdi AA, Kruzliak P, Khanna VK. Increased serum urea and creatinine levels correlate with decreased retinal nerve fibre layer thickness in diabetic retinopathy. Biomarkers 2015;20:470-473.
129. Shiba C, Shiba T, Takahashi M, Hori Y, Maeno T. Relationships among serum lipoprotein lipase mass, visceral fat, and retinal nerve fiber layer thickness. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2015;253:1883-1888.
130. Acer S, Oguzhanoglu A, Cetin EN, Ongun N, Pekel G, Kasikci A, et al. Ocular pulse amplitude and retina nerve fiber layer thickness in migraine patients without aura. BMC Ophthalmol 2016;16:1.
131. Ferrandez B, Ferreras A, Calvo P, Abadia B, Marin JM, Pajarin AB. Assessment of the retinal nerve fiber layer in individuals with obstructive sleep apnea. BMC Ophthalmol 2016;16:40.
132. Gunes A, Demirci S, Tok L, Tok O, Demirci S. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease using spectral-domain optical coherence tomography. Turk J Med Sci 2015;45:1094-1097.
133. Lamparter J, Schmidtmann I, Schuster AK, Siouli A, Wasielica-Poslednik J, Mirshahi A, et al. Association of ocular, cardiovascular, morphometric and lifestyle parameters with retinal nerve fibre layer thickness. PLoS One 2018;13:e0197682.
134. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Tunc E, Uzun S. Retinal structural changes in systemic arterial hypertension: an OCT study. Eur J Ophthalmol 2016;26:436-441.
135. Pekel G, Kilic ID, Alihanoglu YI, Acer S, Yagci R, Kaya H, et al. Effects of coronary artery bypass grafting surgery on retinal vascular caliber, ocular pulse amplitude and retinal thickness measurements. Perfusion 2015;30:312-317.
136. Sahin SB, Sahin OZ, Ayaz T, Karadag Z, Turkyilmaz K, Aktas E, et al. The relationship between retinal nerve fiber layer thickness and carotid intima media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2014;106:583-589.
137. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Prog Retin Eye Res 2008;27:622-647.
138. Mirna M, Wernly B, Paar V, Jung C, Jirak P, Figulla HR, et al. Multi-biomarker analysis in patients after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Biomarkers 2018;23:773-780.
139. Szabo ME, Droy-Lefaix MT, Doly M, Carre C, Braquet P. Ischemia and reperfusion-induced histologic changes in the rat retina. Demonstration of a free radical-mediated mechanism. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32:1471-1478.
140. Hangai M, Yoshimura N, Hiroi K, Mandai M, Honda Y. Inducible nitric oxide synthase in retinal ischemia-reperfusion injury. Exp Eye Res 1996;63:501-509.
141. Neufeld AH, Kawai S, Das S, Vora S, Gachie E, Connor JR, et al. Loss of retinal ganglion cells following retinal ischemia: the role of inducible nitric oxide synthase. Exp Eye Res 2002;75:521-528.
142. Tsujikawa A, Ogura Y, Hiroshiba N, Miyamoto K, Kiryu J, Tojo SJ, et al. Retinal ischemia-reperfusion injury attenuated by blocking of adhesion molecules of vascular endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:1183-1190.
143. Eertmans W, Genbrugge C, Fret T, Beran M, Engelen K, Gutermann H, et al. Influence of continuously evolving transcatheter aortic valve implantation technology on cerebral oxygenation. J Clin Monit Comput 2017;31:1133-1141.

144. Nakahara T, Hoshino M, Hoshino S, Mori A, Sakamoto K, Ishii K. Structural and functional changes in retinal vasculature induced by retinal ischemia-reperfusion in rats. Exp Eye Res 2015;135:134-145.

8.ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı:Mehmet Akif ERDÖL

Doğum tarihi:17/3/1990

Yabancı dil bilgisi:İngilizce

Görev yeri:Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji A.B.D

E-posta adresi:akiferdol@gmail.com

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi:2014

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniği 2014-2015

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniği 2015-