

Kadınlarda Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu

Dr. Derya Tok

Dr. Derya Tok

Dejeneratif aort darlığı (AD) özellikle gelişmiş ülkelerde görülen en yaygın kapak hastalığıdır (1). Kalp kapak hastalıklarının %40'dan fazlasını oluşturmakta ve kadın ve erkek hastalarda benzer oranda görülmektedir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ), düşük, orta ve yüksek cerrahi riski olan semptomatik ciddi AD hastalarında cerrahi aort kapak replasman (AVR) tedavisine alternatif bir tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır (3-6). Kadınların daha az sayıda olduğu koroner arter hastalığı çalışmalarının aksine TAVİ çalışmalarında yeterli temsil edildiği görülmektedir (7,8)

Yapılan çalışmalarda kadın hastaların daha az AVR'a gittiği ve AVR yapılanlarda da erkek hastalara kıyasla sonuçların daha kötü olduğu gösterilmiştir (9). Kadın cinsiyet cerrahi sonrası mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür ve STS risk skorunun içine dahil edilmiştir (10). Chaker ve arkadaşlarının 166,809 sayıda AVR yapılan hastaların analizinde, erkek hastalara kıyasla kadın hastaların daha yaşlı, daha fazla hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), akciğer hastalığı ve atrial fibrilasyon gibi komorbid hastalıklara sahip olduğu ve vasküler komplikasyonlar, kan tansüzyonu ile birlikte hastane içi mortalite oranlarının (%5.6'e karşılık %4.0 mortalite ; $p<0.001$) daha yüksek olduğu saptanmıştır (11). PARTNER A çalışmasında; TAVİ yapılan kadınlarda AVR'ı yapılanlara göre 1 ve 2 yıllık mortalite oranlarının daha düşük olduğu, erkek hastalarda ise mortaliteler arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (4).

Aort darlığı olan kadın hastalarda sol ventrikül dilatasyonundan daha çok hipertofi ile adaptif mekanizma oluşurken, sistolik fonksiyonları korunmaktadır. Miyokarda fibrozis miktarı dolayısı ile de geri dönüşümsüz miyokard hasarı daha az görülmektedir. Basınç yüklenmesine verilen miyokard cevabı da erkek ve kadınlarda farklı olmaktadır. Kadın hastalarda daha çok konsantrik hipertrofi gelişirken, erkeklerde maladaptif remodeling ve bunun sonucunda da sol ventrikül dilatasyonu gelişmektedir. (12) Bunun yanında kadınların eşlik eden koroner arter hastalığı prevalansının düşük olması sebebi ile semptomların başlaması da gecikmekte ve bu nedenle semptomatik olduklarında erkek hastalara kıyasla daha ileri yaşta olmaktadırlar. (9). O'Connor ve arkadaşları; TAVİ yapılan kadın ve erkek hastaların bazal klinik demografik özellikleri arasında anlamlı farklılıkların olduğunu bildirmiştir (13). Özellikle erkek hastalarda DM, önceden geçirilmiş miyokard infarktüsü, önceden perkutan koroner girişim uygulanması ve düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) gibi risk faktörlerinin sayısının daha fazla olduğu, kadın hastaların ise daha yaşlı, daha yüksek transvalvüler gradient, daha yüksek pulmoner arter basıncı, yüksek EF ve daha küçük anulus değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Dolayısı ile kadın hastalar başlangıçta erkeklere kıyasla bazal komorbiditeler açısından daha sağlıklı olmakla birlikte, daha yaşlı ve frail olmaktadırlar. Tomografik bulgularda da cinsiyetler arasında bazı farklılıklar gösterilmiştir. Kadınlarda vücut yüzey alanları ve aortik anulus çapları daha küçük ve koroner çıkış-anulus mesafeleri daha kısa, kapak kalsifikasyon miktarlarının ise daha az olduğu tespit edilmiştir (12)

Başlangıçta periferik arter hastalığı oranı daha az olmasına rağmen, TAVİ sonrası vasküler komplikasyon oranlarının kadın hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin de erkeklere kıyasla ana femoral arter ortalama çaplarının daha küçük ve damar kıvrımlarının daha fazla olması sonucunda uygun olmayan damar kılıfı-arter oranına bağlı olduğu gösterilmiştir (13).

İşlemle ilgili sonuçlara baktığımızda kapak başarı oranları, peri-prosedural mortalite oranları benzer iken, kapak embolizasyonu erkeklerde, perikard tamponadı ise kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (13). Anatomik özelliklerden dolayı kadın cinsiyetin TAVİ sonrası koroner obstrüksiyon için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (14). Periprocedür strokda cinsiyetin etkisi ile ilgili veriler net değildir. Bazı çalışmalarda her iki cinsiyette strok oranları benzer iken birçok çalışmada ise bazalde daha az vasküler komorbidite olmasına rağmen beklenmedik şekilde kadınlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (13). Sebep olarak da kadınlarda daha küçük aort çaplarında büyük damar kılıfı ve taşıma sistemlerinin kullanılması veya çıkan aortada aterom plaklarının dağılımındaki farklılıklar ileri sürülmüştür (15). Bir diğer TAVİ sonrası sonuçlardaki farklılık paravalvüler aort yetmezliği ve kalıcı kalp pili oranlarının kadınlarda daha düşük olmasıdır (16). Erkeklerde daha büyük anulus, dolayısı ile daha büyük kapak, daha fazla kalsifikasyon olması ve özellikle başlangıçtaki çalışmalarda daha çok self ekspandable kapak takılması iki komplikasyon riskini doğal olarak artırmıştır.

Yalnızca kadınlarda TAVİ sonuçlarının değerlendirildiği WIN-TAVİ kayıt çalışmasında 1019 hastada, VARC-2 güvenlik sonuçlarına bakıldığında 30 günlük oran %14, mortalite %3.4 ve strok % 1.3 olarak saptanmıştır (17). VARC-2 etkinlik sonlanımı ise 30 günde %10.9, 1 yılda %16.5 bulunmuş ve 1 yıllık survayılın erkeklerden daha iyi olduğu gösterilmiştir. TAVİ sonuçlarına frailite, osteoporoz, hamilelik öyküsü, ve menapoz yaşının etkisi bilinmemektedir (9). Frailite ve osteoporoz postoperatif iyileştirmeyi geciktirebilirken, osteoporoz ve vertebral fraktürler kardiyak rotasyonu değiştirebilir ve dolaylı olarak cihaz implantasyonunu etkileyebilmektedir (9).

Cinsiyetin TAVİ sonrası klinik sonuçlar üzerindeki etkisi birçok gözlemsel çalışma ve randomize çalışmaların subgroup analizlerinde değerlendirilmiştir (18). Sonuçlarına baktığımızda erkeklere kıyasla kadınların daha yaşlı, daha az komorbidite, daha yüksek oranda prosedürle ilişkili vasküler komplikasyon ve kanama oranlarına sahip oldukları, buna karşılık erken ve uzun dönem survayıl oranlarının en az erkekler kadar veya daha iyi olduğunu göstermektedir. 47.188 hastayı içeren bir

metaanalizde kadın hastalarda, periprocedural komplikasyon oranlarının yüksek olmasına rağmen 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının düşük olduğu saptanmıştır (19). Ancak ilk jenerasyon kapakların kullanıldığı çalışmalardan elde edilen kadın cinsiyet lehine olumlu verilerin aksine Szerlip ve arkadaşları yüksek ve orta riskli hastaların alındığı S3 cohort PARTNER2 çalışmasında, kadınların daha frail ve yüksek STS skoruna ve daha yüksek oranda vasküler komplikasyon oranlarına sahip olmalarına rağmen, 30 gün ve 1 yıllık mortalite, strok ve diğer klinik son noktalarda erkek cinsiyetle benzer sonuçların olduğunu göstermişlerdir (20). Her iki cinsiyet arasında orta veya ciddi paravalvüler aort yetmezliği oranları da benzer bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonuçları kapak seçiminin önceki döneme kıyasla daha iyi yapılması, daha büyük ölçülerde kapak bulunması, kapak teknolojisinde ilave etek eklenmesi gibi iyileştirmeler sonucunda daha az oranda paravalvüler aort yetmezliği olması gibi sebeplere bağlamışlardır (20).

Sonuç olarak kadınların ileri yaş, küçük vücut yüzey alanı ve küçük çaplı damarlara sahip olmaları sebebi ile TAVİ sonrası erken dönemde kanama ve vasküler komplikasyon riskleri daha yüksek olmaktadır. Uzun dönemde ise, daha az komorbiditelerinin olması, daha düşük oranda paravalvüler aort yetmezliğinin ve hasta-kapak uyumsuzluğunun olması ve uygun sol ventrikül yeniden şekillenmesi sebebi ile erkeklere kıyasla survayıl oranları erken dönemdeki kötü sonuçların aksine iyi olmaktadır. Son yıllarda daha genç yaş ve düşük riskli hastalara TAVİ yapılıyor olması, cihaz ve prosedürle ilişkili iyileşme ve ilerlemeler, cinsiyetin TAVİ sonuçları üzerine olan etkisini azaltacak şekilde değişikliğe sebep olmaktadır. Elimizdeki veriler, AD olan kadın hastalarda cerrahiye kıyasla transfemoral TAVİ'nin bir adım önünde olduğunu göstermektedir. Daha kesin sonuçlar için cinsiyetin etkisini araştıran daha büyük ölçekli çalışmalar yapılması gerekmektedir. Kadın cinsiyete özgü çıkacak olumsuz sonuçların tespiti ve iyileştirilmeye çalışılması ise, sonuç olarak her iki cinsiyette de TAVİ sonuçlarında olumlu yönde gelişmelere sebep olacaktır.

KAYNAKLAR:

1. lung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O et al. Contemporary presentation and management of valvular herat disease: the EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 209;140:1156-1169.
2. Panoulas VF, Francis DP, Ruparelia N, Malik IS, Chukwuemeka A, Sen S et al. Female-specific survival advantage from transcatheter aortic valve implantation over surgical aortic valve replacement: Meta-analizis of the gender subgroups of randemised controlled trials including 3758 patients. *Int J Cardiol* 2018;250:66-72.
3. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Mosses JW, Svensson LG et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Eng J Med* 2010;363:1597-1607.
4. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Mosses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Eng J Med* 2011;364:2187-2198.
5. 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 Eng J Med* 2017;376:1321-1331.
6. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a Balloon-Expandable valve in low-risk patients. *N Eng J Med* 2019;380:1706-1715.
7. Williams M, Kodali SK, Hahn RT, Humphries KH, Nkomo VT, Cohen DJ et al. Sex-related differences in outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement inpatients with severe aortic stenosis: insights from the PARTNER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1522-1528.
8. Conrotto F, D'Ascenzo F, Salizzoni S, Presbitero P, Agostoni P, Tamburino C et al. A gender-based analysis of predictors of all-cause death after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2014;114:1269-1274.
9. Itchhaporia D. Transcatheter aortic valve replacement in women. *Clinical Cardiology* 2018;41:228-231.
10. 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.
11. Chaker Z, Badhwar V, Alqahtani F, Aljohani S, Zack CJ, Holmes DR et al. Sex differences in the utilization and outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:006370.
12. Laricchia A, Bellini B, Romano V, Khawaja S, Montorfano M, Chieffo A. Sex and transcatheter aortic valve implantation: Impact of female sex on clinical outcomes. *Interv Cardiol* 2019;14:137-141.
13. O'Connor SA, Morice MC, Gilard M, Leon MB, Webb JG, Dvir D et al. Revisiting sex equality with transcatheter aortic valve replacement outcomes: A collaborative, patient-level meta-analysis of 11,310 patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:221-228.
14. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1552-1562.
15. Holmes DR Jr, Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2015;313:1019-1028.
16. Ferrante G, Pagnotta P, Petronio AS, Bedogni F, Brambilla N, Forina C et al. Sex differences in postprocedural aortic regurgitation and mid-term mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:264-271.
17. Chieffo A, Petronio AS, Mehilli J, Chandrasekhar J, Sartori S, Lefevre T et al. WIN-TAVI Investigators. Acute and 30-day outcomes in women after TAVR: results from the WIN-TAVI. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1589-1600.
18. Masiero G, Paradies V, Franzone A, Bellini B, Biase CD, Karam N et al. TAVI spesific sex consideration. *Mini-invasive Surg* 2022;6:1-19.
19. Saad M, Nairooz R, Pothneni NVK, Almomani A, Kovelamudi S, Sardar P et al. Long-term outcomes with transcatheter aortic valve replacement in women compared with men: evidence from a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:24-35.

20. Szerlip M, Gualano S, Holper E, Squiers JJ, White JM, Doshi D et al. Sex-specific outcomes of transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3 valve: insights from the PARTNER II S3 high-risk and intermediate-risk cohorts. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11;13-20