

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ



**İLERİ PARAVALVÜLER KAÇAK TESPİT EDİLEN
PROTEZ KALP KAPAKLI HASTALARDA
GİRİŞİMSEL TEDAVİ (Perkütan veya Cerrahi) ÖNCESİ
VE SONRASI KOLESTEROL VE LİPOPROTEİN
METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet Güner

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER:

İÇİNDEKİLER.....	1
ÖNSÖZ	2
KISALTMALAR.....	3
ÖZET	4
GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
1. GENEL BİLGİLER.....	8
2. MATERYEL VE METOD.....	44
3. BULGULAR.....	47
4. TARTIŞMA	53
5. KAYNAKLAR.....	56

TEŞEKKÜR

İhtisas hayatımın başladığı günden itibaren klinik yaklaşımlarından çok şey kazanmamın ötesinde insani yaklaşımı ve hoşgörüsü ile desteğini hep yanımda hissettiğim, akademik eğitimimde desteğini ve bilgisini benden esirgemeyen, beni daima cesaretlendiren, yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocam Sn. Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN'a ve uzmanlık eğitimimiz süresince iyi birer hekim olmamız konusunda bizleri destekleyen, bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemizde değerli katkıları bulunan Başhekimimiz Sn. Prof. Dr. Kaan Kıralı'ya,

Eğitimime her anlamda büyük katkıları bulunan ve meslek hayatım boyunca kendime örnek alacağım değerli hocalarım, Sn. Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR'e, Sn. Prof. Dr. Cihangir KAYMAZ'a, Sn. Prof. Dr. Cevat KIRMA'ya, Sn. Doç. Dr. İbrahim Akın İZGİ'ye, Sn. Doç. Dr. Ramazan KARGIN'a, Sn. Doç. Dr. Selçuk PALA'ya, ve Sn. Doç. Dr. M.Yunus EMİROĞLU'na, Sn. Doç. Dr. Birol ÖZKAN'a, Sn. Doç. Dr. Gökhan ALICI'ya ve Sn. Doç. Dr. Mehmet Vefik YAZICIOĞLU'na

Bilgi ve birikimlerinden faydalandığım hastanemiz tüm uzman doktorlarına, ayrıca Hitit Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalından Uz. Dr. Macit KALÇIK'a

İnanılmaz bir özveriyle insanlara faydalı olmaya çalışan ve birlikte çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren aileme,

Sevgisi, anlayışı ve desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Ezgi GÜNER'e,

En içten teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunuyorum...

Dr. Ahmet GÜNER

KISALTMALAR:

Apo A-I: Apolipoprotein A-I

Apolipoprotein B: Apo B

Apolipoprotein E: Apo E

2B: 2 boyutlu

3B: 3 boyutlu

AVR: Aort valve replasmanı

GZ: Gerçek zamanlı

INR: International normalized ratio

HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein

İE: İnfektif endokardit

LA: Sol atriyum

LAA: Sol atriyum appendiksi

LDH: Laktat dehidrogenaz

LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein

LKAT: Lesitin Kolesterol Açıl Transeferaz

MVR: Mitral valve replasmanı

PHT: Pressure half time (Basınç yarılanma zamanı)

PKT: Protez kapak trombozu

PVK: Paravalvüler Kaçak

TÖE: Transözofageal ekokardiyografi

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ÖZET

İLERİ PARAVALVÜLER KAÇAK TESPİT EDİLEN PROTEZ KALP KAPAKLI HASTALARDA GİRİŞİMSSEL TEDAVİ (Perkütan veya Cerrahi) ÖNCESİ VE SONRASI KOLESTEROL VE LİPOPROTEİN METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: İleri derecede paravalvüler kaçağı (PVK) olan protez kalp kapaklı hastalarda cerrahi ya da perkütan yolla tedavisinin serum lipid düzeyine olan etkisi literatürde daha önce herhangi bir çalışmada değerlendirilmemiştir. Daha önce paravalvüler kaçağın hemoliz mekanizması ve serum hemoliz parametrelerine olan etkisi literatürde yer almıştır. Buna ek olarak literatürde, kapak replasmanından sonra gelişen klinik olarak semptom ve bulguya neden olan ileri paravalvüler yetersizlik sonucunda hemoliz parametrelerinden olan haptoglobin, hemoglobinin düzeyi anlamlı olarak düşerken; laktat dehidrogenaz (LDH) ve serum bilirubinin düzeyi anlamlı olarak artar. Daha önceki araştırmalar göstermiştir ki; haptoglobinin, kolesterolün periferden karaciğere tekrar taşınma aşamasında görev alan Lesitin Kolesterol Açıl Transeferaz (LKAT) enzimi üzerine Apolipoprotein A-I (Apo A-I) ve Apolipoprotein E (Apo E) inhibisyon yapabilir. Hemolize sekonder olarak azalan haptoglobin düzeyi artmış LKAT aktivitesine ve kolesterolün karaciğere alınımının artmasına ve serum kolesterol düzeyinde azalmaya neden olabilir. Bunun aksine cerrahi ya da perkütan yolla ileri paravalvüler kaçağın kapatılması sonucunda hemolizde azalma ve artan serum haptoglobin düzeyi Apo A-I ve Apo E üzerinden LKAT aktivitesinde azalmaya yol açabilir. LKAT aktivitesindeki azalma serum kolesterolünde artışa neden olabilir. Bu çalışmada ileri PVK'sı olan semptomatik protez kalp kapaklı hastaların kapatma öncesi ve sonrası serum lipid parametreleri üzerine etkisini araştırılmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 2005 yılı Ocak ayı ile 2019 yılı Ocak ayları arasında, son 3 ay içerisinde protez kalp kapak replasmanı ameliyatı olup transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözofajeyal ekokardiyografi (TÖE) inceleme sonucu ileri paravalvüler kaçak tesbit edilen 71 hasta (ortalama yaş $56,1 \pm 14,1$ yıl, 48 (%67,4)'ü erkek, 28 hasta perkütan traskatater yolla, 43 cerrahi tamir) dahil edildi. Hastaların biyokimik ve hemoliz parametreleri (Laktat dehidrogenaz (LDH), hemoglobin, haptoglobin ve bilirubin) ve lipid parametreleri (LDL, HDL, total koesterol, trigliserit) kapatma öncesi ve sonrası 3 ay sonraki değerleri hastane bilgi

sistemi üzerinden taranarak elde edildi. Araştırmanın son üç ay içerisinde akut kardiyovasküler ve serebrovasküler olay, malignensi, kronik enfeksiyon, primer hiperlipidemi, aşırı alkol alımı, obezite, primer biliyer siroz, hipotiroidi, metabolik sendrom, son dönem böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, romatoid artrit ve diğer kollajen doku hastalıkları, HIV enfeksiyonu, kolestaz, nefrotik sendrom ve ilaçlara bağlı olarak meydana gelen hiperlipidemi, hiperlipidemi nedeniyle tedavi görmek ve sigara içiciliği dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Bulgular: Araştırma popülasyonundaki 28 hastaya perkütan PVK tedavisi ve 43 hastaya cerrahi onarım uygulandı. Hemoglobin ve haptoglobin düzeylerinde anlamlı olarak artış izlendi (sırasıyla 9.7 ± 1.5 'e karşılık 12.1 ± 2.3 g / dL, $p < 0.001$ ve 16.6 ± 7.9 mg / dL 'e karşılık 34.1 ± 19.9 , $p < 0.001$); total bilirubin ve LDH düzeyleri PVK kapanmasından sonra anlamlı olarak azaldı [1.3 ($0.9-1.6$) 'e karşılık 0.8 ($0.6-1.0$) mg / dL, $p < 0.001$ ve 851 ($564-1308$)'e karşılık 400 ($318-540$) U / L, $p < 0.001$]. PVK kapanmasından sonra total kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri anlamlı olarak arttı [158.6 ± 45.1 'e karşılık 224.1 ± 54.6 mg / dL, $p < 0.001$; 97.9 ± 36.1 'e karşılık 143.5 ± 45.1 mg / dL, $p < 0.001$ ve 40.6 ± 13.9 'e karşılık 47.3 ± 10.8 mg / dL, $p < 0.001$]; bununla birlikte, trigliserid düzeylerinde anlamlı fark yoktu [137 ($98-173$) 'e karşılık 147 ($86-194$) mg / dL, $p = 0.189$].

Sonuç: Bu çalışmada ciddi derecede PVK'ya sahip protez kalp kapağı olan hastalarda; düşük serum HDL, LDL ve toplam kolesterol seviyelerinde cerrahi tamir ve perkütan PVK tamirinden sonra hemoliz parametreleri normal değerlere döndüğünde önemli ölçüde artışın olduğunu gösterdik.

GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp kapak hastalığı kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Gelişmiş ülkelerde dejeneratif kapak hastalıkları, kalp kapak hastalıklarının başlıca nedeni iken, ihmal veya yetersiz tedavi edilmiş streptokok enfeksiyonuna ikincil olarak gelişen romatizmal kalp kapak hastalıkları daha az gelişmiş ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde başlıca etkidir. Romatizmal kapak hastalığında kalp kapağının tamiri çoğu zaman mümkün olamamakta ve hastalara kalp kapağı protezleri implante edilmektedir. Geçmişten günümüze kadar hem mekanik protez kapak hem de doku kapak (biyoprotez) teknolojilerinde ilerlemeler olmuştur. Fakat, bugüne kadar geliştirilmiş olan protez kapaklardan hiçbirisi hemodinamik özellikleri, dayanabilirlik süreleri ve komplikasyonsuz oluşu açısından doğal kalp kapağının yerini tutamamıştır. Kapak replasmanı kapak hastalıklarında tedavi seçeneği olduğu kadar gelecekte olası birçok sorunun da başlangıcı sayılabilir (1). Mekanik kalp kapaklarının uzun ömürlülüğü bir avantajdır fakat sütür ayrılması, paravalvüler kaçak, pannus ve trombüs oluşumu, tromboembolik olaylar ve anti-koagulasyonla ilişkili kanamalar halen önemli mortalite ve morbidite nedenleridir.

Paravalvüler kaçak gelişim insidansı mitral kapak replasmanından sonra yaklaşık %7-17, aort kapak replasmanından sonra %2-10 olup; ortaya çıktığında girişim gerektirebilen önemli bir komplikasyondur (2,3,4). Paravalvüler kaçak daha sık olarak komissürel bölgelerde ve anterolateral ve posterioromedial anulusta görülmektedir (4). Posterior anulusa uyan bölgenin anterior kısma (aortaya komşu olan kısım) göre daha uzun olması ve anüler genişlemede posterior kısmın daha çok etkilenmesi sütürlerin daha kolay ayrılmasına neden olabilir. Paravalvüler kaçak, tipik olarak mitral yada aort yetersizliğine ve buna bağlı semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Hastanın fonksiyonel kapasitesinde azalmaya ve değişik oranlarda hemolize sebep olabilir. Yetersizlik derecesinin doğru olarak tayini, santral / paravalvüler kaçak ayrımının yapılabilmesi, yetersizlik nedenlerinin ortaya konulabilmesi bakımından iki boyutlu transözefajyal ekokardiyografi (2BTÖE) ve üç boyutlu transözefajyal ekokardiyografi (3BTÖE) altın standart görüntüleme yöntemleridir (5,6).

Aterosklerozun; inflamasyon sürecinin başlangıçtan ilerlemesine, ve nihayetinde hastalığın trombotik komplikasyonları üzerine etkisi uzun zamandır bilinmektedir (7-9). Aterosklerozun ana nedenlerinden biride HDL metabolizmasıyla, periferik dokulardan ters kolesterol taşınmasındaki patolojik süreçlerdir (8). Ters kolesterol taşınımı hem plazma hem de hücrelerde fizyolojik kolesterol seviyelerinin korunması, hücre fonksiyonu ve hayatta kalmak için esastır. Aslında, kolesterol, plazma zarında veya hücre içinde biriktiğinde toksiktir. Çoğu periferik hücre ve doku katabolize edememektedir. Yalnızca HDL gibi hücre dışı alıcılara

elimine edilebilir. Ters kolesterol taşınmasında, fazla kolesterol periferik dokulardan çıkarılır ve safra yoluyla atılımı için, HDL ile karaciğere taşınır. Bu nedenle, ters kolesterol taşınımı, HDL'nin koruduğu ana mekanizmadır. Ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişimine karşı ters kolesterol taşınımının uyarılması, HDL katabolizmasını azaltan ya da seviyesini artıran ilaçların varlığı son derece önemlidir[10-12]. HDL'nin ana protein bileşeni olan Apo A-I, esas olarak kolesterolün akışını uyararak ve bir başka kritik oyuncu olan lesitin: kolesterol asiltransferaz (LKAT enzimini aktive ederek), ters kolesterol taşınımında kilit bir rol oynar [9]. LKAT, kolesterolü dolaşımdaki HDL aracılı taşınma için kolesterol esterlerine dönüştürür [5]. Haptoglobin, kardiyovasküler hastalıklarda fenotip prevalansı gösteren polimorfik bir glikoproteindir [9]. Haptoglobin Apo A-I'yi bağlar ve LKAT uyarımını bozar. LKAT, ters kolesterol taşınımında önemli bir rol oynar. Apo A- I gibi Apo E, LKAT stimülasyonu dahil olmak üzere, ters kolesterol taşınımının farklı adımlarını teşvik eder. Apo E, Haptoglobin ile bağlı ApoA - I bölgesi ile homolog olan ve LKAT ile etkileşime katılan amino asit dizilerini içerir (10). Bu nedenle, haptoglobinin ayrıca Apo E'yi bağlaması ve LKAT üzerindeki Apo E uyarıcı etkisini inhibe etmesi beklenir (11). Haptoglobin'nin Apo E'ye afinitesi ApoA - I'den daha yüksektir (12). Son çalışmalarda bu destekleyici olarak in vitro ortamda Apo E ve Apo A-I'nin LKAT'ın kolesterol esterleşme aktivitesi üzerindeki uyarıcı etkisini inhibe etti gösterilmiştir. Haptoglobin ayrıca, Apo E veya Apo A - I içeren proteolipozomlardan kolesterolün insan hepatoblastoma kaynaklı hücre alımını da bozmuştur. Haptoglobin ve ApoE arasındaki etkileşimin, inflamasyonun ateroskleroz progresyonunu etkilediği bir mekanizmayı temsil ettiğini düşünülmektedir (12). Haptoglobin, Apo E işlevini ters kolesterol taşınımı dışındaki işlemlerde etkileyebilir. Bu araştırmaya açık bir konudur. Bu çalışmada ciddi PVK'lı protez kalp kapaklı hastalarda; kaçak tedavisini (cerrahi ya da perkütan yolla) tamamlayan hastalarında haptoglobinle ilişkili olarak serum HDL, LDL ve toplam kolesterol seviyelerinin önemli ölçüde artacağını göstermeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1 PROTEZ KAPAKLARA YAKLAŞIM

Protez kapaklarla ilgili geçmişten günümüze kadar oldukça büyük teknolojik ilerlemeler kaydedilmiştir. Cerrahi tekniklerdeki olumlu aşamalar, cerrahi zamanlamanın kriterlerinin daha iyi ve net belirlenmesi ve tıbbi tedavideki gelişmeler ile kapak hastalarının morbidite ve mortalitesinde belirgin bir azalma izlenmektedir. Bununla birlikte protez kapak implantasyonu sonrasında yine de hastada kapak hastalığı varlığı devam etmektedir. Çünkü yapısı ve hemodinamisi bozulmuş bir doğal kapak yerine yapay bir kapak yerleştirilmiştir (13). İdeal kapak redo cerrahiyi gerektirmemek için dayanıklı olmalıdır. İmplantasyon tekniği kolay olmalı, böylece implantasyon esnasında teknik sorunlar gözlenmemelidir. Buna ek olarak protez kapak sessiz olup, takılan hastaya rahatsızlık vermemelidir. Günümüzde kullanılan birçok kapağın açılma ve kapanma sesi hastaya rahatsızlık verecek düzeydedir (14). Günümüzde kullanılmakta olan her protez kapağın kendine göre avantajları olsa da hiçbirisi her hasta için uygun değildir. Hemodinamik olarak ideal kapak kan akımına ciddi bir direnç göstermemeli ve transvalvular kapak gradyanları ve kapak alanları doğal kapağa benzemelidir. Kapak dizaynına göre az bir miktar geri akım kapak trombozunu engellemek için gerekli olabilir, ancak ideal bir protez kapakta kesinlikle ileri derecede bir regurjitasyon akımı olmamalıdır (15-19). Protez kapaklar esas olarak, mekanik ve doku (bioprotez) kapaklar olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Doku kapaklar, eğer insan dışında bir canlıdan alınmış ise heterograft, insandan alınmış ise homograft veya allograft olarak tanımlanır. Ross operasyonunda olduğu gibi, kişinin kendi pulmoner kapağı aort kapağı ile değiştirilmiş ise bu kez otograft kapak değişimi olarak tanımlanır (20-24). Doku kapakların avantajı nontrombojenik olmalarıdır, böylece uzun dönemli antikoagülasyon gerekli değildir. En önemli dezavantajları ise sınırlı dayanıklılıklarıdır. Ancak pulmonik otograftların kullanımı ve canlı heterograft ya da allograft kapakların kullanımı bu dezavantajı ortadan kaldıracabilecek gibi gözükmektedir. Doku kapakların hemodinamik özellikleri oldukça değişken olup, en iyi hemodinami yanıtı pulmoner otograftlar ve aortik homograftlerde izlenmekte olup, en kötü sonuçlar küçük boyutlu stentli domuz kapaklarından alınmaktadır (25-26).

1.2 PROTEZ KAPAK ÇEŞİTLERİ

1.2.1 MEKANİK PROTEZ KAPAKLAR

Her biri farklı hemodinamik profile, farklı klinik ve ekokardiyografik özelliklere sahip üç temel tipte bulunan mekanik protez kapaklar ana özellikler ise aşağıdaki gibi özetlenebilir.

1.2.1.1 Kafesli top tipi kapaklar: Bu tip kapaklar destek halkaya tutturulmuş kafes ve tıkayıcı olarak da kafes içerisinde bulunan metal veya silastik toptan oluşurlar. Starr-Edwards kapaklar en eski ve dayanıklılığı 30 yıldan uzun süre kanıtlanmış kapaklardır. En önemli dezavantajı diğer mekanik protez kapaklara göre daha kötü hemodinamik performanslarıdır. Sol ventrikül kavitesi küçük hastalarda mitral konumda yerleştirildiğinde sol ventrikül çıkım yolu darlığına yol açabilirler (27-28).

1.2.1.2 Tek kapakçıklı (monoliflet) tilting disk: Bu kapaklarda disk pirolitik karbondan yapılmış olup, bir pivot eksen üzerinde 0 ile 60-85 dereceler arasında bir açı ile bir tahteravalli gibi açılıp kapanır. Bu tip kapaklarda oklüder olan disk ile birdiğerinden ayrılan biri büyük, diğeri küçük 2 ayrı ağız (orifis) mevcuttur. Bu kapaklara örnek olarak Björk-Shiley, Medtronic-Hall ve Omniscience kapakları verilebilir (29-30).

1.2.1.3 Çift kapakçıklı (biliflet) tilting disk: Destek metal halkaya menteşelenmiş 75-90 derece açılabilen iki yarım diskten oluşur. Hemodinamik performansları üstündür ve mekanik yetersizlik ve tromboemboli oranları çok düşüktür. Kapak açık iken iki geniş lateral ve ortada dar dikdörtgen oluk şeklinde bir orifis mevcuttur . Günümüzde en sık biliflet protez kapaklar tercih edilmektedir. Tipik örnekleri St. Jude's Medical ve Carbomedics biliflet kapaklardır

1.2.2 DOKU KAPAKLARI

1.2.2.1 Stentli heterogreftler: Heterogreft kalp kapağı 3 yaprağın dairesel bir orifis oluşturacak biçimde açılacağı bir tasarıma sahiptir. Carpentier-Edwards (sığır veya domuz kökenli) ve Hancock kapakları (domuz kökenli) kapaklar glutaraldehid ile işleme tabi tutulmuş olan aort kapaklarının yariesnek poliprolen çember veya teller üzerine oturtulmasıyla elde edilirler. Yaprakların komissür tarafları çelik alaşımı (Carpentier-Edwards) veya Delrin (Hancock II) içeren stentler ile desteklenir. Doku kapakların yarı-esnek stent ve halkalarının ("ring") tasarımı, yaprakların 3 boyutlu konumlarını açılma ve kapanma sırasında koruyabilme ve cerrahi yerleştirmeyi kolaylaştırmayı amaçlamaktadır (32-36).

1.2.2.2 Stentsiz aort doku kapakları : Domuz kökenli aort bioprotez kapaklarına örnek olarak Medtronic Freestyle, Toronto SPV Stentless - St. Jude Medical, Edwards Stentless ve Criolife –O’ Brien aort kapakları sıralanabilir. Bunlarda, domuz aort kapağı kollajen dokusunun bozulmasını önlemek için düşük basınçta işlenip, bazılarında kalsifikasyonu önlemek için alfa-amino oleik asit ile işleme tabi tutulur. Kapağın dışına destek ve dikiş imkanı veren bir malzeme olarak dakron bir tabaka eklenir. Bu kapak tipinde sol ventrikül çıkış yolunun ve aort kökünün boyutları büyük önem taşır. Aort küspislerinin iyi kapanış gösterebilmesi için, genellikle aort anulusu veya sino-tubuler bağlantı noktasının çapına göre bir ölçü daha büyük kapak seçilir (37).

1.2.2.3 Homogreftler: Kadavradan alınıp, antibiyotik ile sterilize edilip, dondurularak elde edilir. Ölümden sonraki ilk 24 saat içinde çıkarılmasının en uygun sonuçları verdiği, bu süre içinde dondurulmuş kapaklarda canlı hücrelerin bulunabileceği bildirilmektedir. Bu canlı hücrelerin homogreftin takıldığı yeni bedende kollajen ve elastin dokusunu üretmeye devam ederek, kapağın yapısal bütünlüğünü koruyabileceği öne sürülmüştür (38). Genellikle, uzun dönemde canlı dokuların kaybolup, kapak kalsifikasyonun yerleşebildiği kabul edilmektedir. Bu kapaklarda da hemodinamik özellikler doğal aort kapaklarla benzer durumdadır. Mitral homogreftler papiller kaslar, kordalar, anulus ve mitral yapraklar olarak tüm mitral aparatın çıkarılması ile hazırlanır. Mitral kapak tamiri veya mekanik kapakla replasmanı gibi seçeneklerin varlığında, bu aşamada kullanımı sınırlıdır (39).

1.2.2.4 Otogreftler: Pulmoner oto greft veya Ross operasyonu olarak adlandırılan işlemle hastanın aort kapağının yerine kendi pulmoner kapağının yerleştirilmesi söz konusu olabilir. Bu işlemde pulmoner kapak anulus ve proksimal pulmoner arterden oluşan kısa bir silindir halinde pulmoner kapak dokusu bütün olarak çıkartılır. Pulmoner kapak yerine de pulmoner allogreft konulur. Genellikle aort kökü ve aort kapağı çıkarılarak yerine pulmoner otogreftin dikilmesi tercih edilir. Pulmoner otogreft dokusunun canlılığı, hemodinamik özelliklerin normal olması, tromboz ve infeksiyon riskinin düşük olması ve çocuklarda büyümeye uyum yeteneğinin de bulunabilmesi bu işlemin olumlu yanlarıdır (40).

1.2.3 PROTEZ KAPAK TİPİNİN SEÇİMİ

Protez kapak seçimi hastanın yaşı, anatomik durumu, yaşam tarzı, beklenen yaşam süresi ve rölatif antikoagülasyon riskleri düşünülerek bireyselleştirilmelidir. Hastane içi komplikasyon oranları biyoprotez ve mekanik kapak replasmanı sonrası benzerdir (41). Tekrar operasyon gerektiren yapısal bozulma biyoprotezlerde yaygın iken tromboembolik ve kanama komplikasyonları mekanik kapaklarda daha yaygındır. Kapak değişimi gerektiren çocuklar mekanik protezlerden daha çok fayda görürler (42). Biyoprotezlerin yapısal bozulması çocuklar ve gençlerde daha hızlı gerçekleşir (41-43). Genel bir kural olarak, mekanik kapaklar genç hastalarda tercih edilirken, biyoprotezler antikoagülan riskinin daha yüksek olduğu yaşlı hastalarda önerilir. Mekanik kapaklı hamile bayanların antikoagülasyon yönünden titiz kontrolü gerekir ve tromboembolizm, fetal hemoraji ve embriyopati yönünden daha risk altındadırlar (44-45). Biyoprotez kapaklar antikoagülasyon sorununu çözebilir ancak onların dayanıklılığının sınırlı olması dezavantajlarıdır (44-46).

Mekanik veya biyoprotez kapak seçiminde Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) kapak kılavuzu tarafından başlıca ana noktalar şu şekilde sıralanmıştır (47).

- Yaşam beklentisi ve komorbiditeler göz önünde bulundurulmalıdır.
- Mekanik kapaklar başka bir mekanik kapağı var ise veya başka bir nedenle antikoagülan tedavi alıyor ise tercih edilmelidir.
- Antikoagülan için kontrendikasyon varlığı veya hastanın yaşam stili sık yaralanmaya müsait ise biyolojik kapaklar tercih edilmelidir.
- Biyoprotezlerden mümkünse 40 yaş altında kaçınılmalıdır. Biyoprotezler yaşam beklentisi protezin tahmin edilen dayanıklılığından daha kısa ise önerilmelidir.
- Gebelik beklentisi olan kadınlarda mekanik veya biyoprotez arasındaki tercih anne ve bebek için olan risk dengesine bağlıdır. Genç yaşta yapısal dejenerasyon hızlı olmakla birlikte reoperasyon riski göreceli olarak düşük olup antikoagülan tedavi ile olan gebelik riski ile karşılaştırılabilir.
- Hayat kalitesi düşünülmelidir.

1.3 PROTEZ KAPAKLARIN FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kapakların takibinde geçerli olan birçok klinik yöntem bulunmaktadır. Cerrahiye takiben 1-6 hafta içinde Doppler çalışması yapılarak bir referans değer oluşturulmalıdır. Mekanik kapaklar için antikoagulasyona erkenden başlanmalı ve sık sık kontrol edilmelidir. Endokardit profilaksisi ve eğitimi de verilmelidir. Protez kapak hastası değerlendirilirken ilk yapılması gereken hastanın anamnezidir. Protezin yerleştirilme nedeni, protez tipi ve implantasyon yeri ve implantasyon tarihi de mutlaka belirlenmelidir. Antikoagulasyona uyum, endokardit öyküsü olup olmadığı, tromboemboli öyküsü, ateş ve hastanın protez kapak seslerindeki algıladığı değişiklikler not edilmelidir.

Protez kapaklı tüm hastalarda kapak fonksiyonlarının periodik incelenmesi ve böylece erkenden disfonksiyon ya da dejenerasyonun saptanması çok önemlidir. Periyodik takip için temel yöntem yılda bir yapılan klinik anamnez ve fizik muayene incelemeleridir. Birçok klinisyen ayrıca ardışık ekokardiyografik inceleme de yapar. Ekokardiyografik incelemenin sıklığı kapak tipine, implantasyon süresine ve diğer faktörlere bağlıdır. Genel olarak implantasyon sonrasındaki 3-4 ay içinde hastanın bazal ekokardiyografik incelemesi yapılır. Klinik ve ekokardiyografik bozulma yoksa, 2-3 yılda bir yapılan ekokardiyografik tahliller yeterli olabilir.

Protez kapak disfonksiyonu şüphe edilen hastalarda TEE önemli bir yere sahiptir. Özellikle mitral pozisyonundaki mekanik kapaklarda TTE görüntülemesi gölgelenme ve reverberasyonlar nedeni ile güvenilir değildir. Yine de TEE rutin bir işlem değildir, ancak klinik bulgular, fizik muayene sonuçları ve TTEde saptanan anormallikler ışığında yapılır. Protez kapak fonksiyonunu değerlendiren diğer metodlar disk hareketlerinin floroskopik incelenmesi, intrakardiyak basınçların ölçülmesi, ve sol ventrikül ya da aort kökü anjiyografisidir.

1.3.1 EKOKARDİYOĞRAFI

Ekokardiyografi, gerek 2 boyutlu, gerekse Doppler (renkli, nabız ve sürekli dalga Doppler) incelemeleriyle protez kapak değerlendirmesinin temel yöntemi durumundadır (48-50).

Yeterli deneyime sahip merkez ve uygulayıcıların varlığında transtorasik ve transözofajiyal ekokardiyografinin biri diğerini tamamlayacak biçimde kullanımı ile elde edilen bilgiyi sunabilen bir başka tanı yöntemi mevcut değildir. Güvenilir bir ekokardiyografik değerlendirme Doppler bulgularının iki boyutlu olarak desteklenmesini gerektirir. TTE bir bütün olarak kalb boşluklarının, ventrikül fonksiyonunun, pulmoner arter sistolik basıncının

ve protez kapakların ve diğer kapakların incelemesinde önemli bilgiler sağlayabilir. Ancak, özellikle mekanik kapakların neden olduğu reverberasyonlar, akustik gölgelenmeler TTE ile iki boyutlu ve renkli Doppler incelemelerde güçlülere neden olur. Kapak açılma yönünde distal tarafta kalan trombüs veya vejetasyonlar eğer boyutları belirgin bir düzeye varmamış ve hareketli değilse akustik yansımalar içinde TTE ile farkedilmeyebilir. Kapak hareketinde bir kısıtlanmaya neden olmayan trombüs veya vejetasyon Doppler ile protez kapak gradient ve alan ölçümlerinde de ipucu vermediğinden TTE’de gözden kaçabilir. Yine paravalvüler veya transvalvüler yetersizlik ayırımında TTE yetersiz kalabilir. Buna karşılık, TÖE özofagusun hemen önündeki kalp yapılarının ve kapakların değerlendirilmesinde yüksek frekansının ürünü olan yüksek rezolüsyon (iki nokta ayırımı) yeteneği ile protez kapak olgularında tanıda altın standard durumundadır (48-50). Bu yöntem, Doppler ile belirlenen yüksek gradientlerin hangi patolojilere karşılık geldiğini yetkinlikle ortaya koyabilir. Yine, obstrüksiyona neden olmayan küçük trombüs ve vejetasyonlar, anüler abseler, fistüller, pannus, transvalvüler ve paravalvüler yetersizlikler, kalp boşluklarında trombüs varlığı, postoperatif dönemde görülebilecek aort duvarına ait anevrizma, diseksiyon gibi patolojiler TÖE ile ayrıntılı olarak gösterilebilir. Bunun yanı sıra, daha sonraki bölümlerde ayrıntılı olarak sunulacağı gibi, TÖE protez kapak trombüsü ve sol atriyal trombüslerin embolik risklerinin ön görülmesinde, protez kapak trombüslerinde fibrinolitik tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve kısmi cevap halinde seri fibrinolitik tedavinin devamında rehberlik eden son derece değerli bir yöntemdir. Benzer biçimde, TEE infektif endokardit halinde tedaviye cevabın takibinde ve erken cerrahi gerektiren cevapsızlık hallerinin erken dönemde tanınmasında vazgeçilmez bir öneme sahiptir.

PROTEZ KAPAKLARIN HEMODİNAMİK ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ

Protez kapaklar tasarım ve malzeme özelliklerine ve aortik veya mitral konumda bulunuşlarına göre değişen düzeyde bir akım direnci ve gradient ile iş görürler (49). Her bir kapak tipine göre değişen düzeylerde bir kapak alanı kısıtlanması bu durumun bir diğer cephesidir. Kapakların yerleştirildikleri anatomik konum (mitral veya aort), oklüderlerinin açılma dinamikleri, efektif orifis alanından kan akımının geçiş profili, kapak gerisindeki akım ve basınç koşulları, kapaktan geçen akım hacmi ile efektif kapak alanı arasındaki ilişki gibi ayrıntılar kapak akımlarının Doppler ile incelemesinde önemli noktalardır. Doppler , kapakların açılma ve yeterli bir orifis sağlayabilme durumuna dair güvenilir bilgiler sağlamakla birlikte ,

Doppler fiziğinin doğasından kaynaklanan bazı hatalara da zemin hazırlayabilir. Doppler ile ölçülen transvalvüler basınç gradientlerinde, modifiye Bernoulli denkleminin ($P = 4 V^2$) kullanılması nedeniyle, kateterizasyon ile bulunan “peak to peak” basınç farkı yerine akım hızına bağımlı olan anlık gradient söz konusudur. Bernoulli denklemi kapak öncesinde varolan basınç enerjisinin kapaktan geçerken kinetik enerjiye dönüşmesi ve kapak distalinde yeniden basınç enerjisi haline dönüşmesini esas alır. Akım hızlarının debi koşullarına göre artması ve azalması kapak gradientlerinde de aynı yönde değerlendirme hatalarına neden olurlar. Kapak tipinin, ölçüsünün ve tasarım özelliklerinin, imal sırasında öngörülen efektif orifis alanlarının dikkate alınması halinde bulunan gradientlerin obstrüktif bir patolojiyi gösterebilme şansı da artar. Yerleştirilen kapağın ölçüsünün olması gerekenin altında kalması halinde (*flow mismatch*) normofonksiyone bir kapakta abartılı gradient artışları görülebilir (51). Genel olarak zirve gradient yerine ortalama gradientin dikkate alınması, aortik kapaklarda ise hız oranı olarak tanımlanan subvalvüler akım hızı / valvüler akım hızı oranının gözönünde tutulması stenoz tanısında overestimasyonu önleyebilir. Sol ventrikül performansı azalmış olgularda, aortik kapaklarda gerçekte hafif obstrüksiyona rağmen istirahat koşullarında normal gradientler bulunabilir. Bu koşullarda Dobutamin stress ekokardiyografi ile akım hızları ve gradientler arttırılarak obstrüksiyon aşık hale getirilebilir. Protez kapakların Doppler incelemesindeki genel kavramlardan biri süreklilik denklemidir. Bu denklem, akımın korunması yani, bir kapağın hemen öncesindeki akım hacminin, kapak düzeyindeki akım ile eş değer olduğu esasına dayanır (21, 51).

Kapak proksimalindeki akımın çapı ve hız-zaman integrali (VTI) bilindiğinde bu akımın hacmi de bulunabilir. Doppler terminolojisinde VTI yani Doppler hız-zaman profilinin eğri altı alanı atım mesafesi (stroke distance) olarak tanımlanır. Bu akımın silindir biçiminde olduğu var sayıldığında, VTI silindir kesitindeki her bir noktanın atım mesafesine karşılık gelir. Silindirin tabanı çap üzerinden hesaplanarak, yüksekliği olan VTI yani atım mesafesi ile çarpıldığında silindir hacmi yani atım hacmi elde edilir. Bu atım hacmi kapak içinden geçen ile aynı olduğu halde, kapak içinde silindir doğal olarak bir daralma gösterir ve akım hızı artar. Kapak içi akımın VTI bu silindirin distal bölümünün yüksekliğini verdiğiinden kapak alanının bulunması mümkün olur. Efektif protez kapak alanlarının hesaplanmasında bu yöntemin kullanımı gradientlerin değerlendirilmesinde hata olasılığını azaltır. Bu formül kısaca şu şekildedir;

$$VTI_{\text{proksimal}} \times \text{Proksimal referans alanı} = VTI_{\text{Distal}} \times \text{Distal kapak alanı}$$

Bu formüldeki referans alan yerine çap kullanılarak aşağıdaki gibi uyarlama sağlanabilir.

Aort protez kapak alanı = (Kapak dikiş halkasının iç çapı) 2×0.785 VTI LVOT / VTI aort protez

VTI hız zaman integrali, LVOT sol ventrikül çıkış yolunun kısaltmalarıdır. Burada LVOT çapı yerine dikiş halkasının iç çapı kullanılmaktadır. Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) VTI için pulsed Doppler, aortik VTI için continuous wave Doppler kullanılır.

Mitral kapak alanı için süreklilik denkleminde referans alan ve akım olarak sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) kullanır.

Mitral kapak alanı = (LVOT çapı) $2 \times 0.785 \times$ VTI LVOT / VTI mitral protez

Basınç-yarılma zamanı, mitral ve triküspid kapaklar için kullanılabilir (52). Bu yöntem mitral darlığında olduğu gibi diastolik basınç gradientinin yarıya düştüğü ana dek geçen süreyi dikkate alır. Varsayılan bir değer olan 220 bu zamana bölündüğünde bulunan değer kapak alanını verir.

Mitral protez kapak alanı = 220 / basınç yarılma zamanı

Bu yöntem daralmış kapaktan akımın geçiş hızının yani, basınç gradientinin düşme hızının azalması üzerine kuruludur. Daralmış bir kapakta pik ve ortalama gradientlerin yanı sıra, basınç yarılma zamanı da artar. Buna karşılık, yüksek bir debinin ürünü olan gradient artışlarında pik gradient yüksek olup, ortalama gradient ve basınç yarılma zamanı normal sınırlar içinde kalır. Basınç yarılma zamanı, doğal olarak, sol atrium ve ventrikül arasındaki gradienti tayin eden unsurların etkilerine de açıktır. Bu yöntemin tanı değeri mitral kapakta daralma belirginleştikçe artar. Buna karşılık, normofonksiyone mitral protez kapaklarda basınç yarılma zamanı ile kapak alanı arasındaki ilişki zayıflar. Basınç yarılma zamanı, normofonksiyone bileaflet kapaklarda doğal mitral kapaklardakine yakın olup, kafesli top ve bioprotez mitral kapaklarda uzamış (> 100 ms ; kapak alanı < 2.2 cm²) olarak bulunabilir. Hız oranı (*velocity ratio*) veya boyutsuz indeks (*dimensionless indeks*) aort darlıklarında da kullanılan bir yöntem olup, normal koşullarda aort kapak proksimalindeki akım koşullarının, aort kapağından geçen akım hızını belirlemesi üzerine kuruludur. Bu yöntemin temelinde de süreklilik denkleminin akım hacminin korunması ilkesi yatar. Bu kriterin kullanılması düşük debi koşullarında aort kapağında gereken gradient artışına neden olamayan önemli bir daralmanın tanınmasına yardımcı olabilir.

Hız oranı = LVOT pik hızı / Aortik protez pik hızı

Bu değer < 0.25 olması kapak alanında daralma veya gerekene göre düşük kalan kapak ölçüsü (*flow mismatch*) lehinedir (53). Performans indeksi kapağın efektif orifis alanının

dikiş halkasının içindeki alana oranı olarak tanımlanmıştır. Bu oran için ideal değer 1 olup, bu değer azaldıkça hemodinamik olarak bir kapaktan amaçlananın gerisine düşülmektedir. Bu değer stentli doku kapaklar için 0.3-0.4 arasında seyrederken, aynı dış halka çapına sahip mekanik kapaklarda 0.6-0.7 dolaylarına kadar yükselmektedir. Kapak direnci, aort darlığı için önerilmiş ve akıma bağımlılığı az olan kateter kaynaklı bir tanımlama olup, Doppler ile de hesaplanması mümkündür (48).

Kapak direnci =(Ortalama gradient x ejeksiyon zamanı / stroke volümü) x 1.33

1.3.2 SİNEFLOROSKOPI

Mitral protez kapak en iyi sağ ön oblik kranyal açıldırma ile, aortik kapak ise sağ ön oblik kaudal veya sol ön oblik kranyal açıldırma ile incelenebilir (54-57). Disk açılımlarının tasarımlarının gerektirdiğine göre belirgin olarak azalması obstrüksiyon anlamına gelir. Kapak halkasının aşırı hareketi ise kısmi ayrışma (*dehiscence*) olasılığını düşündürmelidir. Özellikle aortik mekanik kapaklarda tanıda önemli değeri vardır. TRI gibi bazı marka kapakların lifletleri radyolusen olduğu için bu tür kapaklarda sinefloroskopi kapak hareketleri hakkında yeterli bilgi sunamaz.

1.3.3 KARDİYAK KATETERİZASYON

Mekanik kapak protezleri ve top-kafes protezlerinin geçilmesini gerektiren kateter işlemlerinden kesinlikle kaçınılmalıdır. Aortik bioprotez kapakların kateter ile geçilerek, sol ventrikül basınç incelemeleri ve kontrast ventrikülografi yapılabileceği bildirilmekle beraber, transtorasik ve transözofageal ekokardiyografinin sağladığı iki boyutlu ve Doppler inceleme bulguları protez kapakları kateterle geçmeyi gerektiren her türlü invaziv değerlendirmeyi gereksiz kılmaktadır. Mitral protez kapakların gradientinin kateter ile değerlendirilmesinde de, yöntemin teknik bir kısıtlaması olarak, gerçek değer üstünde basınç gradientleri bulunabileceği göz önünde tutulmalıdır (58). Ayrıca, antikoagülasyon altındaki bir hastanın kateter öncesinde antikoagülan tedavisinin kesilmesi veya hafifletilmesinin trombüs riskini de getirebileceği bir başka önemli noktadır.

1.3.4 MANYETİK REZONANS

Manyetik rezonans ile uyumlu protez kapaklarda güvenli olarak kullanılabilir. Bu yöntem, transözofageal ekokardiyografinin kontrendike olduğu hallerde protez kapak yetersizlik akımları, protez çevresinden fistüller ve abse oluşumunu gösterebilir (59-61).

1.3.5 ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ:

Bilgisayarlı tomografiye yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Kliniğimizde yapılan ve halen yürütülmekte olan çalışmalar ile de protez kapak disfonksiyonlarının değerlendirilmesinde 64 kesitli bilgisayarlı tomografinin önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir (62-66).

1.4 PROTEZ KAPAKLAR İLE İLGİLİ SORUNLARDA EKOKARDİYOGRAFINİN YERİ

1.4.1 FİZYOLOJİK PROÇESLER :

1.4.1.1 Akustik gölgelenme

Akustik zayıflama ve protez kapak arkasında oluşan gölgelenme (shadowing) nedeniyle transtorasik ekokardiyografi protez kapakların değerlendirilmesinde suboptimal sonuç verir. Sol atrial appendiks ve desendan torasik aortanın değerlendirilmesi yetersiz rezolüsyon ve sinyal gürültü oranı nedeniyle suboptimaldir. TÖE, bütün bu negatif faktörlerden etkilenmediği gibi, özofagusun kardiyak yapılara komşuluğu ve yüksek frekanslı (5.0 mHz) transdüserlerin kullanılması nedeniyle yüksek kalitede görüntüler elde edilir (67).

1.4.1.2 Fizyolojik kaçak

Normofonksiyone protez kapaklarda Doppler ile bulunan fizyolojik kaçaklar genellikle 2 fazlıdır. İlki oklüderin kapanışı sırasında (*closure backflow*), diğeri ise oklüderin çevresinden oluşan bu transvalvüler fizyolojik kaçakların sayısı ve boyutları kapak tipine göre değişir. Genel olarak kısa ve dar (<1 cm) kaçaklar fizyolojik olarak alınabilir.

1.4.1.3 Mikrokabarcıklar

Protez kapak mikrokabarcıkları özellikle bileaflet mekanik kapakların kapanışı sırasında kapağın kapanma yönünde oluşan ani basınç düşmesinin neden olduğu bir eko bulgusudur. Bioprotezlerde mikrokabarcık görülmeişi, bileaflet kapaklarda ise bu bulgunun monoleaflet kapaklara kıyasla daha sık olması bu olayın mekanik kapak kapanma dinamiğine bağımlı normal bir bulgu olduğunu göstermektedir. Kapak kapanışı sırasında ani basınç düşmesinin

ürünü olan *mikrokavitasyon* kapak tipine bağlı olarak, milisaniyeler ile sınırlı süreler içinde büyüyerek patlayan ve kapaktan hızla uzaklaşan, parlak ekodansiteler biçimindeki mikrokabarcıkların oluşmasıyla sonuçlanır. Trombotik obstrüksiyon sırasında bu kabarcıklar kaybolup, trombolitik tedaviyle kapak oklüder açılma ve kapanma hareketleri geri kazanılınca kabarcıklar yeniden ortaya çıkmaktadır. Bu kabarcıkların oluşumundan patlayıncaya dek geçen süre sistemik embolizasyona yetecek zamanı vermemektedir. Buna karşılık mikrokabarcıkların süregiden patlamaları sırasında mekanik kapakların pirolitik karbon yüzeyinde zaman içinde aşınmaların oluşup, kapak yüzeyinin trombüs oluşumuna yatkın hale gelebildiği öne sürülmektedir. Ancak, mikrokabarcıkların bulunuşu ve yoğunluğu ile sistemik emboli öyküsü ve mekanik kapak trombüsü gelişme riski arasında ilişki bulunmamıştır (68). Bu bulgu daha çok, fibriller trombüs ve valvüler strandların ayırıcı tanısında bir hata kaynağı olarak önem kazanmaktadır.

1.4.2 PATOLOJİK PROÇESLER

1.4.2.1 Spontan eko kontrast

Sol atriyum ya da sol atriyal apendikte yer alan duman, sis benzeri görünümüdür. Sol atriyal büyümede, mekanik protez kapaklarda, atriyal taşiaritmilerde ve mitral darlığında görülebilir. gelecekteki olası tromboembolik olayların öngördürücüsüdür (69-70).

1.4.2.2 Valvüler strand

Bu bulgu nativ ve protez kalp kapaklarında görülen oldukça hareketli ipliksi flamantöz yapıları tanımlamak için kullanılmaktadır. Gerçek yapıları ve embolizasyon için risk oluşturup oluşturmadıkları halen tartışmalıdır. Magarey, patolojik raporunda bunların fibrin depolanması sonucu oluştuğunu göstermiştir (71).

1.4.2.3 Stenoz / Obstrüksiyon

Kapakların yerleştirildikleri anatomik konum (mitral veya aort), oklüderlerinin açılma dinamikleri, efektif orifis alanından kan akımının geçiş profili, kapak gerisindeki akım ve basınç koşulları, kapaktan geçen akım hacmi ile efektif kapak alanı arasındaki uyum oluşan gradientlerin değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken noktalardır. Bu sorundan kapak oklüderinin açılma fonksiyonunu engelleyen veya efektif kapak orifisini daraltan pannus, trombüs, vejetasyon, bioprotez kapak dejenerasyonu gibi nedenler sorumludur. Obstrüksiyon derecesi ile buna neden olan trombüs, pannus veya vejetasyon kitlesi arasındaki ilişki her

zaman paralel seyretmeyebilir. Özellikle St. Jude tipi kapaklarda oklüderlerin hareketini sağlayan menteşelere küçük trombüslerin girmesi dahi kapakların açılım amplitüdlerini büyük ölçüde kısıtlayarak, trombüs boyutundan beklenemeyecek önemli gradient artışları ve efektif kapak alanında daralmaya neden olabilir. Protez kapak obstrüksiyonlarının değerlendirilmesi TÖE ile en etkili şekilde uygulanır. Mekanik kapak oklüderinin veya bioprotez kusplarının açılım amplitüdlere TTE ile 2 boyutlu olarak her zaman iyi seçilemez. Doppler ekokardiyografi, kapağın açılma ve yeterli bir orifis sağlayabilme durumuna dair güvenilir bilgiler sağlamakla birlikte, Doppler fiziğinin doğasından kaynaklanan bazı hatalara da zemin hazırlayabilir. Doppler ile ölçülen transvalvüler basınç gradientlerinde, *modifiye Bernoulli* denkleminin ($P = 4 V^2$) kullanılması nedeniyle, kateterizasyon ile bulunan peak to peak basınç farkı yerine akım hızına bağımlı olan anlık (*peak instantaneous*) gradient söz konusudur. Bu denklemde kapak öncesi hız (V1) ihmal edilmiş olduğundan özellikle aortik kapaklarda Doppler gradientinde olduğundan fazla ölçme (*overestimation*) söz konusu olabilir. Akım hızlarının debi koşullarına göre artması ve azalması kapak gradientlerinde de aynı yönde değerlendirme hatalarına neden olurlar. Kapak tipinin, ölçüsünün ve tasarım özelliklerinin, imal sırasında öngörülen efektif orifis alanlarının dikkate alınması halinde bulunan gradientlerin obstrüktif bir patolojiyi gösterebilme şansı da artar. Yerleştirilen kapağın ölçüsünün hasta için gerekenin altında kalması halinde (*flow mismatch*) normofonksiyone bir kapakta abartılı gradient artışları görülebilir. Genel olarak peak gradient yerine ortalama gradientin dikkate alınması, aortik kapaklarda ise *velocity ratio* olarak tanımlanan subvalvüler akım hızı / valvüler akım hızı oranının göz önünde tutulması stenoz tanısında *overestimation* riskini önleyebilir. Normal aort kapağında *velocity ratio* yani *subvalvüler düzeydeki pik akım hızı / valvüler pik akım hızı oranının* > 0.30 olması gerekir. *Bu değer* < 0.25 olması halinde gradient artışından *valvüler düzeydeki daralmanın* sorumlu olduğu düşünülmelidir. Sol ventrikül performansı azalmış olgularda, aortik kapaklarda gerçekte hafif obstrüksiyona rağmen istirahat koşullarında normal gradientler bulunabilir. Bu koşullarda Dobutamin stress ekokardiyografi ile akım hızları ve gradientler artırılarak obstrüksiyon aşık hale getirilebilir. Efektif protez kapak alanlarının hesaplanmasında *süreklilik denklemi (continuity equation)* yönteminin kullanılması gradient değişimlerinin değerlendirilmesinde hata olasılığını azaltır. *Basınç yarılanma zamanı (pressure half-time, BYZ, PHT)* yöntemi sol atrium ve ventrikülü ilgilendiren çeşitli unsurlardan etkilenebilir. Normofonksiyone mitral protez kapaklarda BYZ ile orifis alanı arasındaki ilişki güçlü değildir. Buna karşılık kapak alanı daraldıkça BYZ yönteminin darlığı doğru gösterebilme şansı artar. Normofonksiyone bileaflet kapaklardaki BYZ doğal kapaklarınkine yakın olup,

kafesli top ve bioprotez mitral kapaklarda BYZ uzamış (>100 ms ; kapak alanı < 2.2 cm²) olarak bulunabilir Güvenilir bir ekokardiyografik değerlendirme Doppler bulgularının 2B olarak desteklenmesini gerektirir. Reverberation, akustik gölgelenmeler ve rezolüsyon sınırlanmaları nedeniyle obstrüksiyon nedeni olan kitle belirli bir boyuta ulaşmadan TTE ile gösterilemez. Buna karşılık, TÖE rezolüsyon üstünlüğü ve akustik empedansı yüksek engellerden kurtulmuş olması gibi nedenlerden dolayı -mitral kapaklarda daha yüksek olmak üzere- protez kapakların değerlendirmesinde en güvenilir yöntemdir. Bu yöntemle, TTE de Doppler ile bulunan yüksek gradientlerin ayırıcı tanısı yapılabilir, trombolitik tedavi uygulamasında olduğu gibi tedavi cevabı incelenebilir ve bir sonraki tedavi seçimi yönlendirilebilir. Genel değerler olarak obstrüksiyon düşündürmesi gereken akım değerleri şu şekilde özetlenebilir:

- Mitral kapak : PHT > 200 ms ve pik akım hızı > 2.5 m/s,
- Aort kapak : Pik akım hızı > 4 m/s, ortalama akım hızı > 3 m/s , hızın akselerasyon eğimi düşük (ortalama hız > ½ pik hız), velocity ratio < 0.2 , efektif orifis alanı (EOA) < 1.0 cm², kapak direncinin 280 dynes.s.cm 5 üzerinde olması

Erken postoperatif basal değerlere göre gradient artışının > % 50 olması,

- Triküspid kapak : TY bulunmaksızın pik akım hızının > 1.5 m/s olması,
- Pulmoner kapak : pik akım hızının > 3 m/s olması.

Kendi laboratuvarımızda da Doppler ekokardiyografi ile bulunan değerlerin TÖE bulgularının ışığında değerlendirilmeleri sonucunda kapak disfonksiyonu düşündürebilecek değerler, en sık karşılaşılan kapak ölçüleri için aşağıdaki tabloda belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1		Kesin Disfonksiyon	Olası Disfonksiyon
Mitral	MKA (cm ²)	< 1.6	1.6-2.2
	Ortalama gradient (mmHg)	> 10	7-10
Aort	Ortalama gradient (mmHg)	> 40	20 - 39

Tablo 1: Mitral ve aort protez kapaklarda obstrüksiyon kriterleri.

1.4.2.4 Pannus

Pannus, protez kapak dikiş halkası üzerinde kapağı sirkumfarensiyel olarak saracak şekilde veya kapak iç akım alanına doğru ilerlemek suretiyle kapak obstrüksiyonuna neden olan aşırı fibröz ve neointimal proliferasyon olarak tanımlanır. Kapakla ilişkili diğer komplikasyonlara kıyasla, pannus aşırı büyümesi ve buna bağlı obstrüksiyon nadir görülmekte olup, insidansının yaklaşık 0.2% to 4.5% hasta yılı olduğu bildirilmiştir (72). Pannus oluşumuna neden olan faktörlerin neler olduğu konusu hala tartışmalıdır. Yabancı cisme karşı inflamatuvar biyoreaksiyon (73), protez kapağın protein biyokompatibilitesi ve dizaynı, periannuler bölgede düzensiz ve disfonksiyone endotelial yüzeylerin bulunması, kullanılan cerrahi teknik, düşük kardiyak output, özellikle mitral pozisyonunda kan akımı türbülansı, gebelik, endokardit ve yetersiz antikoagülasyonun (72), pannus gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (74). Pannus oluşumu tanısı, ekokardiyografik olarak çoğunlukla kapak halkasında bulunan ve kapak orifisine uzanan, bazen fokal kalsifik tutulumlar içeren hareketsiz parlak ekodens yapılar olarak tanımlanmakla birlikte, mekanik kapağın yarattığı aşırı akustik gölgelenme nedeni ile keskin sınırlarla gösterilemez. Her ne kadar Barbetseas ve arkadaşları, pannusun ekokardiyografik olarak trombüse oranla daha yüksek videointensiteye sahip olduğunu bildirmişlerse de (75), preoperatif olarak kesin pannus tanısı koymak neredeyse imkansızdır. Pannus direk kapak açıklığı veya yaprakçıklara engel olarak transvalvular gradient artışına yol açabilir. 2B TTE ve 2B TÖE ile görüntülenmesi zordur. Parlak, fiks ekodens yapı olarak kapak halkası boyunca veya altında görülebilir (76-78).

1.4.2.5 Protez kapak trombozu:

Normal endokard, endoteli ile kan ve yüksek trombojenitesi olan subendotelial dokular arasında mekanik bir bariyer oluşturur, koagülasyon kaskadını aktive etmez, trombosit ve diğer kan hücrelerinin yapışmasına da engel olur. Ayrıca, endokardın hücresel morfolojisi de kan akım karakteristiklerine karşı çok hassastır. Fizyolojik laminar akıma ek olarak, transprostatik fizyolojik olmayan türbülant akım ile endotelial döngü hızlanır ve bu zarar mekanizması nedeni ile endotelin tromboza dirençli yapısı hasarlanır (80). Trombüs oluşumu, kanın hücresel ve plazma komponentleri ile cerrahi olarak zarar görmüş endokard arasındaki kompleks ilişki nedenlidir. Değişken kan akımının yarattığı yapısal ve metabolik değişiklikler ve mekanik kapağın kendi trombojenik özellikleri de bu oluşumu hızlandırır. Cerrahiyi takip eden ilk aylarda trombotik ve tromboembolik olaylar, mekanik kapağın endotelize olmamış yüzeyi ile hasarlı dokunun intrinsek koagülasyon sistemi arasındaki ilişki sebebi ile sık

görülür (81). Trombosit aktivasyonu ile antikoagülasyon düzeyi, kardiyak ritim ve kan akım karakteristiklerinin toplamı sonucunda trombüs oluşumu izlenir. Mekanik kalp kapağı replasmanı yapılmış hastalarda en sık görülen komplikasyon tromboembolidir ve tahmin edilen yıllık insidansı her hasta-yılda %0.6–2.3 kadardır. Tromboembolik komplikasyonlar akut kapak trombozundan geçici iskemik atağa kadar bir çok klinik tablo ile karşımıza çıkabilir (82-83).

Mekanik protez kapak trombüsü (PKT) hayatı tehdit eden bir durumdur. Mekanik kapaklarda obstrüktif trombüs oluşumu kapak hareketlerini kısıtlamakta, fonksiyonu bozmakta ve genellikle akut kapak disfonksiyonu yapmaktadır. Klinik olarak şok tablosu, pulmoner ödem, konjestif kalp yetersizliği, senkop veya serebral emboli; kapak seslerinde kaybolma, kapak sesinde değişme; sesin hafiflemesi ortaya çıkabilir. Nonobstrüktif trombüsü olan hastalar ise tamamen asemptomatik olabildikleri gibi sistemik tromboemboli belirti ve bulguları ile de başvurabilirler.

Trombüs genellikle protez kapağın hastanın dokuları ile birleşme yerlerinde; kapağın hareketsiz olan yerlerinde ve kan ile temas eden metal bölgelerinde oluşmaktadır. Metal bölümler ile kapağın kaplandığı kılıfın birleşme yerleri de en çok trombüs oluşan yerlerdendir.

Protez kapak trombüsüne bağlı tromboemboli günümüzde giderek azalan sıklıkta görülmektedir. Bunun en önemli sebebi antikoagülan ilaçların daha etkili kullanılmakta olmasıdır. Tromboemboli sıklığı, kalp ritminin durumuna, antikoagülan ilaçların kullanılmasına, takılan kapağın cinsine göre çok değişkenlik göstermektedir. Yetersiz antikoagülasyon, staz oluşumu, kan akımındaki lokal türbülans gibi faktörler trombüs oluşumunu kolaylaştırmaktadırlar. Genel olarak triküspid protez kapaklarda mitralden, mitral protez kapaklarda da aort protez kapaklardan daha fazla tromboz görülmektedir (82). Protez kapakta trombüs oluşumuna zemin hazırlayan, atriyal fibrilasyon varlığı, sol atriyumda genişleme, birden fazla protez kapak varlığı, düşük ejeksiyon fraksiyonu, PKT öyküsü, antikoagülan mekanizmanın doğuştan yetersizliği, antitombin III, protein S ve protein C aktivitesindeki yetersizlik, faktör V Leiden mutasyonu, tedavi edilmemiş diabetes mellitus, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, ileri yaş, yüksek fibrinojen düzeyleri gibi birçok faktör suçlanmıştır (84).

Protez kapak trombüsünün tedavisi tartışmalıdır. Trombolitik tedavi, heparinizasyon ve cerrahi, uygulanabilecek tedavi seçenekleri arasında olmakla birlikte halen ön planda önerilen tedavi yöntemi cerrahidir. Daha önce yapılan çalışmalarda, hastanın başvuru anındaki fonksiyonel kapasitesi ve klinik durumu ile trombolitik tedavinin başarısı arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Caceres ve ark'nın yaptığı çalışmada, (85) trombolitik tedavinin, New

York Kalp Cemiyeti (NYKC) sınıf I-II semptomlar ile başvuran hastaların %86'sında, sınıf IV ile başvuranların ise %70'inde başarılı olduğu bildirilmiştir.

1.4.2.6 İnfektif endokardit

İnfektif endokardit (İE) sıklığı % 0.06-1.2 /yıl dolaylarında bildirilmektedir. Klasik bulgusu vejetasyon olup, değişik dansitelerde, diskret, düzensiz, mobil ekodansiteler olarak ifade edilebilir. Genel olarak vejetasyonun yaşı arttıkça ekodansitede artış ve kalsifikasyon içermesi oranının artması beklenirse de bu durum her zaman gerçekleşmeyebilir. Vejetasyonun TTE ile seçilebilmesi rezolüsyon sınırları, artefaktlar ve akustik gölgelenmeler nedeniyle oldukça güçtür. TÖE ise vejetasyonu ve buna eşlik edebilen, sütür atmaları, fistül, perivalvüler abse, kapakta ayrılma (*dehiscence*) gibi durumları gösterebilmesiyle İE tanısında vazgeçilmez bir yöntemdir (86). Gerçek zamanlı 3-boyutlu TÖE infektif endokardit tanısında önemli yarar sağlayabilir (87).

1.4.2.7 Psödoanevrizma

Aort kökünün korunduğu durumlarda genellikle kapak ve aort kökü arasındaki dikiş hattında ayrışma, aort ile kapak grefti arasında kan geçişine bağlı ve genişleme eğiliminde bir boşluk ile sonuçlanabilir. Son yıllarda aort kökünün bırakılmama eğilimi bu komplikasyon riskini azaltmıştır. Sol ventriküler psödoanevrizma oluşumu mitral kapak replasmanı sonrasında % 0.5-2 oranında bildirilmektedir (88). Arka anuler dikiş hattında sol ventrikül duvarıyla kapak arasında ayrışma nedeniyle kanın perikard içinde adhezyonlar arasında birikimi eko ile sol ventrikül posterobazal duvarı ardında perikardın ince duvarıyla sınırlanan ve ince bir boyunla sol ventrikül ile birleşen bir cep şeklinde görülür. Sol ventrikülde duvar hareket bozukluğunun olmayışı, ince boyunlu ve ince duvarlı olması bu psödoanevrizma türünü tam karşıt özelliklere sahip olan ve myokard infarktüsü sonrası oluşan duvar rüptürünün psödoanevrizmasından ayırabilir. Dikiş hattında oluşan ayrışmalar sol ventrikül ve sağ atriyum veya koroner sinus arasında fistül oluşumuna neden olabilir. Mitro-aortik intervalvüler fibrosa yani ön yaprak kökü ile aort kökü arka bölümü arasında kalan köşe dokusu sol ventrikül ile iştirak halinde genişleyip, aort ile sol atriyum arasında bir cep oluşturabilir.

1.4.2.8 Yapısal bozulma

Biyoprotezin kalsifik dejenerasyonu, biyoprotezlerdeki en önemli mekanik yetersizlik ve reoperasyon nedenidir. Bu dejenerasyon, yaprakcıkların kısıtlanmasıyla kapak darlığına, yaprakcık yırtıkları aracılığıyla kapak yetersizliğine ya da karışık lezyonlara yol açabilir. Yaprakcık kopması, ciddi yetersizliklerle beraberdir, bu nedenle kopuk bir yaprakcığın saptanmasının klinik önemi büyüktür (89).

1.4.2.9 Hasta-Protez uyumsuzluğu

Bir protezin etkin kapak alanının hastanın vücut yüzeyine oranla (<0.85) küçük olmasıdır. Genellikle protez aort kapaklarında görülen bir durum olup, protezde basınç farkının artışına ve buna bağlı semptomlara yol açmaktadır (90). Bir klinik sınıflamaya göre, evrenlenmesinde kullanılan ölçütler: Hafif: $<0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, orta: $0.6 - 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, ciddi $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ olarak belirlenmiştir (91). Hasta-protez uyumsuzluğu mitral pozisyonunda da görülebilir. Dumesnil ve ark. (92) mitral protezin indeksli etkili orifis alanının (EOA) $1.2-1.3 \text{ cm}^2$ 'den küçük olmaması gerektiğini belirtmişlerdir. Hasta protez uyumsuzluğu, orta ve uzun vadede, yol açacağı hemodinamik sorunlar nedeniyle hastanın yeniden operasyonunu, buna bağlı olarak da daha fazla komplikasyon ve ölüm sıklığı riskini beraberinde getirecektir.

1.4.2.10 Protez kapaklarda hemoliz

Protez kalp kapağı olan hastalarda izlenen hemoliz, alyuvarların kapak yüzeyine çarpmaları sonucu doğrudan mekanik travmaya bağlı olduğu düşünülen intravasküler tipte hemolizdir (93). Regurjitan bir jetin kalp içi bir yapıya çarparak aniden yavaşlaması en sık görülen hemoliz nedenidir. Günümüzde kullanılan protez kapaklarla hemoliz sıklığı çok azalmış olup, genellikle hafif ya da subklinik düzeyde olmaktadır. Hemoliz izlenen vakalarda ilk olarak akla paravalvüler yetersizlik akla gelmelidir. Biyolojik protez kapaklarda ise, işlev bozukluğu olmadığı takdirde hemoliz çok nadirdir.

1.4.2.11 Protez kapaklarda yetersizlik:

Protez kapaklar, açılma fonksiyonlarında olduğu gibi kapanışlarında da kusursuz değildirler. Transvalvüler jetlerin yorumlanmasında mekanik kapaklarda 5 cm^2 'e dek ulaşabilen fizyolojik jetlerin görülebildiğini unutmamak gereklidir. Protez kapaklarda yetersizlik sıklığı % $0.1-1.4/\text{yıl}$ arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Transvalvüler kaçaklar bioprotez kusp dejenerasyonun veya kusp yırtıklarının bir sonucu olarak geçen zamanla artan bir şekilde görülürler. Buna karşılık mekanik kapaklarda, kapak tipinin izin verdiği fizyolojik kaçak

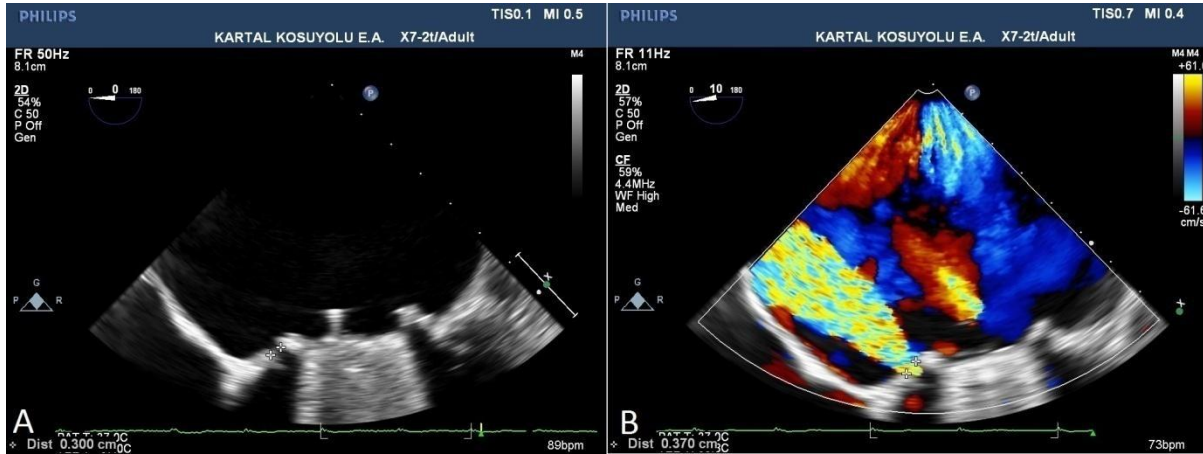
boyutlarının üzerindeki her transvalvüler kaçak bir patolojinin ipucu olarak alınmalıdır. Mekanik kapak oklüderinin açılma ve kapanma fonksiyonları birlikte bozulabilir. Oklüder açılmasını engelleyen ve stenoza yol açan trombüs, vejetasyon veya pannus gibi engeller, benzer şekilde kapanışı da bozarak transvalvüler kaçak nedeni olabilirler. Bazı obstrüktif trombüs olgularında ciddi transvalvüler kaçaklar bulunup, başarılı trombolitik tedavi ardından obstrüksiyon ile beraber bu tür kaçaklar da kaybolabilir. Yetersizlik derecesinin doğru olarak tayini, transvalvüler/ paravalvüler kaçak ayrımının yapılabilmesi ve yetersizlik nedenlerinin ortaya konulabilmesi bakımından TÖE, TTE 'ye göre belirgin olarak üstündür. TÖE ile paravalvüler yetersizlikten sorumlu olan sütür atması, dehiscence, fistül, perivalvüler abse gibi patolojilerin ayırıcı tanısı da mümkün olabilmektedir.

1.5 PARAVALVULER KAÇAKLAR

Paravalvuler kaçak (PVK), protez kapaklarda sütür halkası ile doğal kapak anulusu arasındaki bölgeden oluşan anormal retrograd akım olarak tanımlanır (94). 1970 li yıllara kadar teşhis edile bilen PVK ların çoğu infektif endokardit etyolojisine bağlı olarak oluşmakta ve genellikle benzer klinik bulgular ile ortaya çıkmakta idi. Kesin tanı anjiyografi ile konabilmekte ve hastalarda genellikle hemolitik anemi eşlik etmekteydi (94).

Günümüzde transözefageal ekokardiyografinin kullanıma girmesi PVK tanısında yeni bir pencere açmıştır. Bu teknik renkli Doppler inceleme yöntemi ile küçük boyutlu ve klinik oluşturmayan paravalvuler kaçakların tesbitini de olanaklı kılmıştır (5-6). Paravalvuler kaçaklar daha çok dikiş halkasındaki ayrılmaya bağlı oluşsa da nadiren dikiş halkası intakt iken özellikle post operatif erken dönemde fibrozis ve anulus kalsifikasyonuna bağlı olarak dikiş halkası ve doğal kapak anulusu arasında tam olmayan teması bağlı olarak da oluşabilir (95). Paravalvuler kaçaklar ileri derecede ve hastada klinik oluşturur duruma geldiğinde tekrarlayan cerrahi gerektiren ve sık rastlanan protez kapak disfonksiyonlarından. Paravalvüler kaçak gelişim insidansı mitral kapak replasmanından 15 yıl sonra yaklaşık %17 olarak saptanmıştır (2). Mekanik ve bioprotez kapaklara göre olan sıklık ise tartışmalıdır. Biyoprotez kapaklar için yapılan reoperasyonları değerlendiren bir çalışmada, reoperasyon için en sık neden olarak yapısal disfonksiyon bildirilmiştir (96). Daha sonra gerekli olan reoperasyonlar için en sık neden olarak endokardit ve PVK verilmiştir (97). Mekanik ve biyoprotez kapaklar karşılaştırıldığında, mekanik kapaklarda yetmezliğin esas olarak endokardit nedeniyle; biyoprotezlerde ise mineralizasyona bağlı yapısal bozulma ve buna sekonder yapısal disfonksiyon nedeni ile olduğunu görmekteyiz (98).

Yeni gelişen bir holositolik üfürüm PVK'nın ilk belirtisi olabileceği gibi bu hastalara kliniğe kalp yetmezliği semptomları ya da infektif endokardit kliniği ile de başvurulabilirler. Mitral pozisyonda gelişen PVK'nın tanısı için altın standart ekokardiyografi'dir(99). Transtorasik ekokardiyografi özellikle bileaflet mekanik protezlerin artan sıklıkta kullanılmalarıyla beraber tanı değerini kaybetmiştir.. Bu protezler ile tipik olarak halka içinden geçen iki ila dört, küçük türbülant akım izlenir. Mekanik protez kapaklarda görülen PVK'da TTE ile yetmezlik akımının görülmesi zor olabilir. Bu nedenle atriyum içinde, yetmezlik akımının proksimalinde akım konverjans bölgesinin görüntülenmesi tanısal hassasiyeti arttıracak bir yöntem olarak önerilmiştir(100). Yetmezlik akımının PVK olduğunu düşündüren ise, akımın protez halkasının dışından veya anulus ile protez halkası arasında izlenen paravalvüler boşluktan kaynaklanan eksantrik yerleşimidir (99). Yetersizlik derecesinin doğru olarak tayini, santral / paravalvüler kaçak ayırımının yapılabilmesi, yetersizlik derecesi ve nedenlerinin ortaya konulabilmesi bakımından iki boyutlu transözofageal ekokardiyografi (2BTÖE), iki boyutlu transtorasik ekokardiyografi (2BTTE)'ye göre belirgin olarak üstündür (100) (Şekil-1). TÖE ile PVK, protezden geçen sistolik – retrograd bir jet akım olarak izlenmektedir. TÖE'nin; gerek oskültasyon gerekse de TTE'ye üstünlüğü gösterilmiştir. TÖE'nin intraoperatif olarak kullanılması da PVK gibi sorunların erken tespit edilmesi ve operasyon planında yapılacak değişikliklerin sağlanabilmesi ile morbiditenin azaltılması açısından faydalı olmuştur (51).



Şekil 1: Mitral protez kapaklı bir hastanın 2B TÖE ile kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesi sırasında transducer açısı 0 derecede iken protez kapağın dikiş halkası dışında anüler doku devamlılığı olmayan bir defekt izlenmiştir (A). Renkli Doppler inceleme yardımıyla gözlenen defektten ileri derecede paravalvüler kaçak jeti izlenmiştir (B).

2BTÖE ile paravalvüler yetersizlikten sorumlu olan sütür atması, fistül, perivalvüler abse, dehisens gibi patolojilerin ayırıcı tanısı mümkün olabilmekle beraber paravalvüler kaçak yeri ve uzunluğu anatomik olarak gösterilememektedir. Ekokardiyografik görüntü kalitesindeki artışlara paralel olarak, son yıllarda gerçek zamanlı üç boyutlu transtorasik ekokardiyografi (3BTTE) ve üç boyutlu transözofageal ekokardiyografi (3BTÖE) kullanıma girmiştir(5-6). Nesnelerin üç boyutlu olarak görüntülenmesine olanak veren 3BTTE veya 3BTÖE, istenen düzlemden, kalbe üç boyutlu bakılabildiğini de sağlamaktadır. Böylece iki boyutlu inceleme ile net olarak belirlenemeyen mitral kapak kesit düzlemi ve paravalvüler yetersizliğin orijin aldığı bölge, üç boyutlu inceleme ile gösterilebilir. Sonuçta, paravalvüler kaçak tedavisinin planlanmasında da yol gösterici olabilecek defekt boyutları ve alanı direk olarak ölçülebilir.

1.5.1 Paravalvüler kaçak gelişiminde patogenezi:

Mitral kapak aparatı birbirinden farklı yapıların oluşturduğu fonksiyonel bir birlikteliktir. Mitral kapak anatomik olarak; leafletler, anulus, korda tendinea, papiller kaslar ve sol ventrikülden oluşan bir komponentler dizisidir. Korda tendinea ve papiller kaslar subvalvüler apereyi oluşturur. Anterior ve posterior leafletler ise iki komissürle birlikte valvüler apereyi oluştururlar. Bunları da mitral anulus çevreler. Anterior leaflet semisirküler yapıdadır ve annulus çevresinin 2/5'ine tutunur. Posterior leaflet ise dörtgen yapıdadır ve annulus çevresinin 3/5'ine tutunur. Anterior leafletle karşılaştırıldığında Posterior leafletin genişliği azdır ancak her iki leafletin toplam alanları eşittir.

Mitral kapak histolojik olarak bakıldığında homojen bir yapı göstermez. Mitral kapak atriyumdan ventriküle doğru sırası ile 3 histolojik tabakanın bileşiminden oluşur (101-102):

1. Spongioz / atriyal tabaka
2. Fibröz tabaka
3. Ventriküler tabaka.

Fibröz tabaka mitral kapak dokusunun çatısını oluşturur ve bu tabaka tüm mitral kapak anulusu boyunca homojen dağılmamıştır. Özellikle anulusun posterior bölgesi daha az fibröz tabaka ihtiva eder (101). Bu sebeple kapak anulusuna yerleştirilen rijid bir mekanik protez kapakğın anulus üzerinde oluşturduğu gerilme kuvveti en fazla posterior anulus üzerine etki ederek bu bölgeden daha fazla paravalvüler kaçak oluşmasına neden olur (102).

Paravalvüler kaçak oluşumunda özellikle cerrahi bakış açısı ile anulusun anterolateral bölgesinin tam olarak görülememesi veya cerrahın sol eli olması da bu bölgeye uygulanan sütür tekniğinin yetersiz olmasına sebep ve yine bu lokalizasyonda fazla sayıda PVK görülmesine neden olur (103).

MVR sonrası PVK'ların çoğunlukla posterior anulus boyunca olduğu bildirilmiştir. Önceden AVR uygulanmış olan hastada sert dikiş halkasının anteryor anulusa bası yaparak PVK için predispozan olduğu vaka bildirimi vardır (99). Yine cerrahi sırasında posterior anulusa protez kapak implante edilirken bu bölgeye yakın olarak seyreden circumfleks arteri sütüre etmemek için cerrahın daha az ve yüzeysel olarak bu bölgeye sütür atması da posterior anulusdan daha fazla olarak paravalvular kaçak görülmesine sebep olarak öne sürülmüştür.

Yine yapılan çalışmalarda post operatif erken dönemde yapılan TTE ve TÖE ile çok sayıda ve küçük boyutta paravalvuler kaçak izlenmiş takiplerde bu küçük kaçaklar izlenmemiştir. Bu konu da açıklama olarak post operatif erken dönemde sütür ipliği ile ipliğin dokuya dikildiği iğne deliği arasında cerrahi sonrasında erken dönemde oluşan açıklığa bağlı olarak küçük PVK lar izlenmiş ama takip de bu bölgede doku iyileşmesi sonucu bu küçük PVK ların kaybolduğu gözlenmiştir. Yine yapılan çalışmada PVK sebebi ile tekrarlayan cerrahi yapılan hastaların prospektif takip edilmesi sonucu 5 ayda mitral konumda %10 oranında yeni gelişen PVK izlenmiştir (104). PVK'nın ileri derece olana kadar semptom vermemesi hatta ileri derece de olsa bile klinik bulgu verene kadar bir süre geçmesi sebebi ile aslında literatürde prospektif olarak cerrahi sonrası erken dönemden itibaren başlayarak PVK ların seyrini ekokardiyografik ve klinik olarak takip eden çalışmalar sınırlıdır.

1.5.2 Paravalvuler kaçak gelişiminde risk faktörleri:

PVK gelişiminde risk faktörleri olarak Çunlar bildirilmiştir:

- Sütür tekniği: Devamlı dikiş tekniği sütür kullanımı PVK için bir risk faktörüdür (105).
- Endokardit nedeniyle yapılan mitral kapak replasmanı, (106)
- PVK nedeniyle yapılan mitral kapak replasmanı, (99)
- Anüler kalsifikasyonu olan mitral kapaklara yapılan replasmanlar,
- Replase edilen protezin büyük olması (99)

Cerrahi tekniklerde ilerleme ve teflon pledgetlerin kullanılması da PVK insidansını azaltan faktörler arasında sayılmaktadır(107). MVR sonrası gelişen PVK'ların yaklaşık olarak % 22'si ilk hafta içinde ve % 52'side postoperatif ilk yıl içinde tespit edilmektedir.

1.5.3 Paravalvuler kaçaklarda tedavi seçenekleri:

İleri derecede PVK sını olan şu hastalara operasyon önerilebilir (99);

- Kan transfüzyonuna ihtiyaç gösteren hastalar
- Kalp yetmezliği semptomları olan hastalar

Cerrahinin geciktirilmesi ise mortaliteyi arttırıcı bir faktördür. Jindani ve arkadaşlarının çalışmasında, PVK teşhisi ile cerrahi arasında geçen süre ile mortalite oranı ve kalp yetmezliği gelişmesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genoni ve arkadaşları, PVK'nın cerrahi tedavisinde seçilen stratejiler arasında (sütür ile onarım ve yeniden replasman) semptomlar, hemoliz ve LV fonksiyonları açısından bir fark yaratmadığını bildirmişler ve bu nedenle seçilecek tekniğin cerraha bırakılmasını önermişlerdir (99).

Cerrahi tedaviye alternatif olarak son yıllarda hızla artan oranda ve başarı ile uygulanan perkütan PVK kapatılması şu an için herhangi bir sebep ile yada hastanın taşıdığı co-morbiditeleri sebebi ile cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak öne sürülmektedir. Teknolojide ki ilerlemeler, üç boyutlu TÖE nin kullanıma girmesi ve artan operatör tecrübesine bu hastalarda tekrarlayan cerrahinin yüksek mortalitesi eklenince ilerleyen dönemde perkütan tedavinin bu hasta gurubun da ilk tedavi seçeneği olacağı açıktır (108).

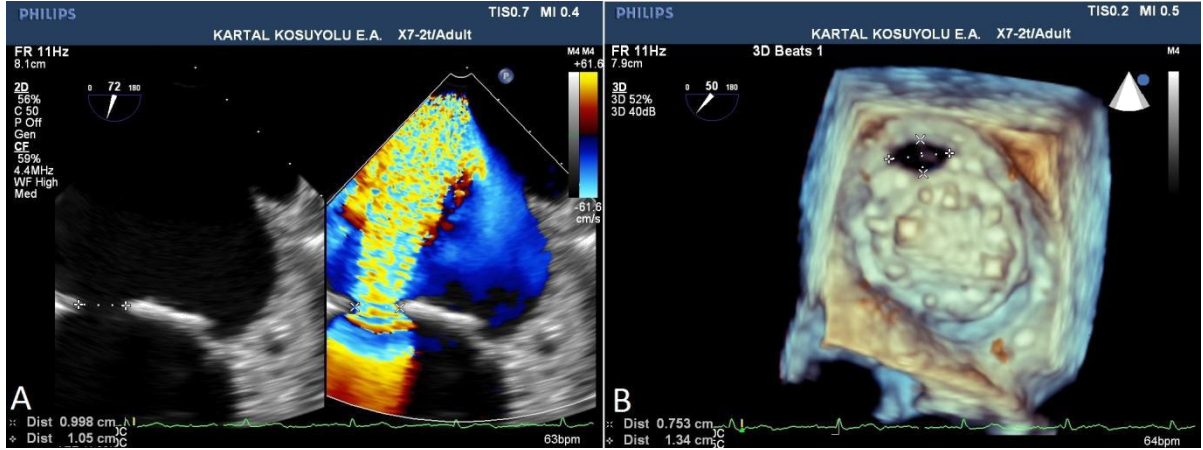
1.5.3 Paravalvuler kaçaklarda üç boyutlu ekokardiyografinin önemi:

3 boyutlu (3B) ekokardiyografi kolay uygulanabilir noninvazif bir test olarak son yıllarda pratik klinik değerlendirmede önemli bir yere sahip olmuştur. 3B ekokardiyografi ile ilgili ilk çalışmalar 1970 li yıllarda başlamış ama teknolojideki bazı problemler nedeniyle yavaş ilerleme kaydetmiştir.

Gerçek zamanlı 3B ekokardiyografi 1990 ların sonlarına doğru uygulamaya girmiştir. Matrix-array transducerların keşfi daha büyük volümde ve yüksek çözünürlüklü görüntülerin alınmasını sağlamış, yazılım teknolojisinindeki ilerlemeler ile de bu bilgiler hızlı ve doğru işlenerek üç boyutlu birleştirmeler yapılmıştır. 3B ekokardiyografideki ilerlemelerle üç boyutlu transözafajiyal ekokardiyografi (3B TÖE) de klinik kullanıma girmiştir. Üç boyutlu ekokardiyografinin aslında temel prensibi basittir. Elde edilen 2B ekokardiyografik görüntüler uygun lokalizasyonlarda birleştirilerek üç boyutlu ekokardiyografik görüntüler oluşturulur. Bu nedenle 2B TÖE görüntü kalitesi ne kadar iyi olursa 3B TÖE görüntü kalitesi de o kadar iyi olmaktadır.

Protez kapak hastalarında paravalvuler kaçakların tespit edilmesinde 2B TÖE ve 3B TÖE yaygın olarak kullanılmaktadır. Defekt şekli ve lokalizasyonunun doğru olarak tayini, transvalvüler/ paravalvüler kaçak ayrımının yapılabilmesi ve yetersizlik nedenlerinin ortaya konulabilmesi bakımından 3B TÖE, 2B TÖE 'ye göre belirgin olarak üstündür (5-6). Ekokardiyografik inceleme sırasında öncelikle 2B TÖE ile renkli Doppler özelliği yardımı ile kapakta kaçak olduğu tespit edilmeli ve sonrasında 3B TÖE ile kaçak bölgesine

yoğunlaşarak defekt yeri ve morfolojisi hakkında veri toplanmalıdır (Şekil 2). Bazı durumlarda (özellikle supra-anüler yerleşimli kapaklarda) 3B TÖE ile yalancı defektler izlenebilir. Bu durumda 3B renkli Doppler özelliği kullanılarak defekt bölgesinden kaçak jetinin olup olmadığına bakılarak yalancı defektler ayırt edilebilir. 3B TÖE incelemesi sırasında dikkat edilmesi gereken hususlardan bir de kalp hızıdır. Optimal görüntü kalitesi için kalp hızı 60-80 atım/dk arasında olmalıdır.



Şekil 2: Mitral protez kapaklı bir hastanın protez kapak fonksiyonlarının 2B TÖE ile değerlendirilmesi sırasında ileri derecede paravalvüler kaçağa neden olan bir defekt izlenmiştir (A). Daha sonra 3B TÖE yardımıyla bu defektin yeri, boyutları ve şekli hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilmiştir (B).

1.5.4 Paravalvüler kaçaklarda biyokimyasal ve hemoliz parametereleri

Hemoliz serum laktat dehidrojenaz seviyesinin >460 U/L olmasıyla birlikte aşağıdaki dört kriterden herhangi birinin olmasıdır:

- 1) Kan hemoglobin, erkekler için <13.8 g / dL veya, kadınlar için <12.4 g / dL,
- 2) Serum haptoglobin <50 mg / dL
- 3) Retikülosit sayısı >% 0.22.
- 4) Serbest hemoglobin seviyeleri >40 mg / dL hemoliz düşündürür.

Ayrıca hemolize bağlı serum bilirubin parametrelerinde de yükselme görülür. Plazma N-terminal beyin natriüetik peptidi, konjestif kalp yetmezliğinde tipik olarak yükselir (400 pg / mL).

1.6 KOLESTEROL METABOLİZMASI VE HİPERLİPİDEMI

1.6.1 Kolesterol yapısı ve metabolizması

1.6.1.1 Kolesterol yapısı

Kolesterol sadece hayvansal organizmada yer alan bir steroldür. Bitkilerde bulunmaz. Siklopentanoperhidrofenantren halkasının 3. karbon atomunda bir hidroksil grubu, 5. ve 6. C atomları arasında çift bağ, 17. karbon atomuna bağlı 8 karbon ihtiva eden bir yan zinciri vardır. Bütün hayvansal lipidler içerisinde, kan ve safrada yaygın halde bulunur. Beyinde % 2.3, böbrek üstü bezlerinde % 5, kan serumunda ise % 150-200 mg. kadar kolesterol vardır. Bir insanın vücudunda ortalama olarak 150 mg kadar kolesterol mevcuttur. Tabii bu miktar kişiye göre değişiklikler gösterir. Kolesterolde "B " halkasının 7-8. karbon atomları arasına çift bağ girmesi ile 7-dehidrokolesterol denen ve ciltte bulunan bir kolesterol türeği meydana gelir. Vitaminler konusunda görüleceği gibi 7-dehidrokolestolden ultraviyole ışınlarının etkisi ile D, vitamini elde edilir (117).

1.6.1.2 Kolesterolün biyolojik önemi

Kanda serbest ve ester halde bulunur. Kolesterol hemen hemen tüm hayvan hücre ve vücut sıvılarında bulunur. Vücuttaki kolesterolün yarıdan fazlası sentezle, geri kalanı ise ortalama bir diyetten sağlanır. İnsanda total sentezin %10'u karaciğerde diğer %10'u da barsaklarda gerçekleşmektedir. Karaciğer vücudun kolesterol dengesinin düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Kısaca kolesterol biyolojik önemi olan bir moleküldür. Hücre membranının yapısına katılır, steroid hormonların ve safra asitlerinin sentezinde öncül rol oynar, lipoprotein yapısına girer. Vücudun kolesterol düzeyi endojen kolesterol sentezinden ve diyet faktörlerinden etkilenir. Kolesterol dışardan alınabildiği gibi organizmada denova yollarından da sentezlenebilir (117).

1.6.1.2 Kolesterol sentez basamakları

Diyet ile alınan 0,3-0,5 gr kadar kolesterolün yanı sıra günde 1,0-1,5 gr kadar kolesterol de novo olarak sentezlenir. Endojen kolesterolün 1 gr kadarı karaciğerde; 0,5 gr kadarı da bağırsaklar, adrenal korteks, deri, testis, aort gibi organlarda sentezlenir. Kolesterol biyosentezinin başında, önce asetil-CoA'lerden HMG-KoA oluşur. Asetil KoA'dan kolesterol oluşumu dört evrede gerçekleşir:

- 1.Üç asetat ünitesinin 6 karbonlu ara ürün olan mevalonat şekline kondense olması.
- 2.Mevalonatın aktif izopren ünitelerine dönüşmesi.
- 3.Altı adet 5 karbonlu izopren ünitesinin 30 karbonlu linear squalen haline polimerize olması.
- 4.Squalenden, bir dizi değişiklikten sonra kolesterol oluşması.

Kolesterol biyosentezinin düzenlenmesinde hız sınırlayıcı basamak, HMG-KoA redüktaz tarafından katalizlenen, HMG-KoA'nın mevalonata dönüşümü basamağıdır. HMG-KoA redüktaz, henüz tanımlanmamış kolesterol türevleri ve mevalonat tarafından allosterik olarak inhibe edilir. Yüksek intrasellüler kolesterol, HMG-KoA redüktazı inhibe eder ve aynı zamanda yeni enzim moleküllerinin sentezini yavaşlatır (118).

1.6.2 Kolesterol döngüsündeki lipoproteinler

Plazma lipoproteinleri apoproteinler olarak adlandırılan bir grup özgün proteinler ve lipidlerin moleküler kompleksleridir. Lipoproteinler suda çözünmeyen lipidlerin çözünür lipid ve protein kompleksleri şeklinde kandaki taşınma şekilleridir. Lipoproteinlerin yapısındaki lipidler trigliserit, kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve fosfolipitlerden meydana gelir. Genel olarak, yapılarında lipoproteine özgü proteinler olarak bilinen on değişik apoprotein bulunmaktadır (. Klinik açıdan önemli olan ve plazmada saptanabilen beş ana lipoprotein grubu vardır. Bunlar; şilomikronlar, VLDL, orta dansiteli lipoproteinler (IDL), LDL, HDL şeklinde sınıflandırılmaktadır. Böyle bir sınıflandırma daha çok lipoproteinlerin yoğunluklarına göredir. Yoğunluklarına dayalı sınıflamaya ek olarak lipoproteinler

elektroforetik alandaki göçlerine göre α -lipoproteinler (HDL), β -lipoproteinler (IDL ve LDL) ve pre- β lipoproteinler (VLDL) olarak gruplandırılabilirler (117, 118). Kolesterol döngüsünde major olarak 3 ana lipoprotein görev yapmaktadır.

1.VLDL

2.LDL

3.HDL

1.6.2.1 Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

VLDL'ler, endojen trigliseridlere ek olarak serbest kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipid, ApoB-100, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoE de içerirler. ApoC-II, lipoprotein lipazı aktive ederek VLDL TG'lerinden serbest yağ asitlerinin salıverilmesine neden olur. Böylece lipid içeriği gittikçe azalan VLDL'ler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda trigliserid ve kolesterol içeren IDL ve daha sonra LDL haline değiştirilir. LPL vasıtasıyla şilomikronlardan ve VLDL'lerden salıverilen yağ asitleri, yağ doku hücrelerinde TG olarak depolanırlar (119).

1.6.2.2 Düşük yoğunluklu lipoprotein

LDL, trigliserit içerikleri çok az, serbest kolesterol ve kolesterol esterlerinden çok zengin lipoproteindir. LDL'nin temel apolipoproteinleri ApoB-100'dür. LDL kolesterolü karaciğerden dokulara taşır. Ekstrahepatik doku hücrelerinde bulunan spesifik yüzey reseptörleri, ApoB-100'ü tanıyarak LDL'nin hücre içine alınmasını sağlar. Ekstrahepatik doku hücrelerinde LDL yıkılır ve kolesterol veya bir kolesterol türevi oluşur (109-111).

1.6.2.3 Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HDL, Karaciğer ve ince bağırsak duvarlarında sentezlenir. HDL ağırlıkça %55 protein (ApoA-I, ApoA-II, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoD, ApoE), %2 serbest kolesterol, %15 kolesterol esterleri, %24 fosfolipid, %4 trigliserid içerir. Yeni sentezlenen HDL, diskoiddir; ApoA-I, ApoA-II, lesitin ve serbest kolesterol içerir, dolaşım sırasında diğer lipoproteinlerden

kolesterol esterlerini alır. Ayrıca yeni sentezlenen HDL'nin yüzeyindeki LKAT da serbest kolesterol ile lesitinden, kolesterol esteri ve lizolesitin oluşturur. Yeni sentezlenen HDL, yapısındaki kolesterol esterlerinin artmasıyla küre şeklinde olgun HDL'ye dönüşür. İlk oluşan olgun HDL daha sonra kolesterol esterlerinin artması ve ApoE katılmasıyla HDL₂ ve daha ileri aşamada HDL₁ oluşur. Dolaşım sırasında kolesterolden zenginleşen HDL karaciğere dönünce kolesterolü bırakır. HDL'nin kolesterolü özellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu antiaterojenik etki oluşturur (111, 112).

1.6.2.4 Yüksek yoğunluklu lipoprotein serbest kolesterol alımı

Yeni salgılanan HDL'ler ağırlıklı olarak esterleşmemiş kolesterol fosfatidilkolin ve apo E, apo A, apo C'nin dahil olduğu bir grup apolipoproteinleri içeren disk şeklinde partiküllerdir. Bu partiküller kolesterol alarak hızla küresel partiküllere dönüşürler. (HDL partikülleri hücre membranının yüzeyinde ve dolaşımda bulunan diğer lipoproteinlerdeki esterleşmemiş kolesterolün mükemmel bir alıcısıdır) (110).

1.6.2.4.1 Serbest kolesterolün esterleşmesi

Serbest kolesterol HDL tarafından bir kez alındıktan sonra, hemen LKAT tarafından esterleştirilir. LKAT karaciğerde sentezlenen bir plazma enzimidir ve HDL'nin Apo A-1'i tarafından aktifleştirilir. Bu enzim sayesinde fosfatidilkolinin 2. karbonuna bağlı yağ asidi doğrudan kolesterole transfer edilir ve geriye lizofosfatidilkolin kalır. Oluşan kolesterol esteri öyle hidrofobiktir ki, HDL içinde etkili bir biçimde tutulur ve artık membrana transfer edilemez. Ester kolesterolün HDL'den uzaklaştırılmasını sağlayan tek mekanizma onun kolesterol ester transfer proteini tarafından VLDL'ye transfer edilmesidir. Daha sonrada LDL içinde kalan ester kolesterol bu partikül bir hücre tarafından alınmaya kadar burada kalır. Plazmadaki kolesterolün yaklaşık üçte ikisi yağ asidiyle esterleştirilir (113, 114).

1.6.2.5 Yüksek yoğunluklu lipoproteininin akıbeti

HDL partikülleri karaciğer tarafından reseptör aracılı endositoz yoluyla alınır ve kolesterol esterleri yıkılır. Kolesterol böylece ya lipoproteinlerin bünyesinde tekrar paketlenir, ya safra asitlerine dönüştürülür ya da vücuttan uzaklaştırmak için safraya salgılanır.

1.6.2.3.4 Kolesterolün kazanımı (uptake) ve yeniden dağıtımında (redistribüsyon) yüksek dansiteli lipoproteininin rolü

HDL perifer dokulardan kolesterolu toplar ve onu kolesterol esterlerine dönüştürür. HDL LKAT enzimine sahiptir, bu enzim HDL'yi fosfatidil-kolinden kolesterole yağ akil gruplarının transferine olanaklı kılar, ve kolesterol esteri oluşur. Bu kolesterol esterleri HDL'den karaciğere ya da VLDL'ye transfer olan esterlerdir (115).

1.6.3 Lipid metabolizması ve hemoliz ilişkisi

1.6.3.1 Haptoglobin ve lipoprotein ilişkisi

Haptoglobin; protez kalp kapaklı hastalarda hemolizin önemli bir belirteçidir. Haptoglobin ve lipid metabolizması üzerindeki etkileşim temel olarak Apo A-I ve Apo E üzerinden olur. ApoA-I, karaciğer ve periferik hücreler arasındaki kolesterol trafiğinde önemli bir rol oynayan HDL bir bileşenidir (116). Bütün hücreler bir başka major lipoprotein sınıflarından olan düşük dansiteli lipoproteinlerin endositozu yoluyla kolesterol ve kolesterol esterleri açısından beslenirken; ancak bazı hücre tipleri (steroidojenik hücreler), kolesterol esterlerin HDL'den transferine izin vermek için sadece ApoA-I'yi bağlamak için farklı tip reseptörler kullanır. ApoA-I ayrıca, zar özelliklerinin değişmesini ve hücre ölümünü önleyen “ters kolesterol taşınımı” adı verilen anti-aterojenik bir işlem olan plazma zarından fazla kolesterolün alınması için de gereklidir . Özellikle, ApoA-I, kolesterolün hücreden HDL'ye doğru akışını ve LKAT enzimini; HDL yüzeyinde hücre kaynaklı kolesterolü daha sonra yerleştirilen kolesterol estere dönüştürmek için uyarır. ApoA-I kandaki ve foliküler sıvıda haptoglobini bağlayabilir (117, 118). Haptoglobin, enflamasyonun akut fazı sırasında

arttırılmış seviyeler sergileyen bir plazma oligomerik glikoproteindir; insanlarda kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda farklı prevalansa sahiptir.

Apo A-I ve haptoglobin bağlanması, HDL'nin ters kolesterol taşınmasındaki rolünü etkilediği son yıllarda araştırmalarda gösterilmiştir. Aslında, haptoglobinin in vitro ApoA-I'ye bağımlı LKAT aktivitesini inhibe ettiği ve insan yumurtalık foliküler sıvısında düşük ters kolesterol taşınması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Apo E, bir dizi anti-aterosklerotik ve anti-inflamatuar rol oynayan farklı lipoprotein sınıflarının ana bileşenidir. Özellikle, Apo E plazmadaki kolesterol homeostazına Apo A-I gibi ters kolesterol taşınmasının farklı adımlarını uyararak katılır (119). Haptoglobinin HDL'ye bağımlı kolesterol fazlalığının periferik hücrelerden fazla çıkarılmasının düzenlenmesindeki inhibitör rolü, kolesterol birikimi ile bağlantılı hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarda büyük ilgi görmesine rağmen, zayıf bir şekilde araştırılmıştır. İnflamasyonun akut fazında olduğu gibi yüksek haptoglobin seviyeleri, vasküler hücreler de dahil olmak üzere periferik hücrelerden kolesterolün alınmasını engelleyebilir ve vasküler endotel disfonksiyonunun kötüleşmesinde ve aterosklerozun hızlandırılmasında önemli bir rol oynayabilir

1.6.4 Dislipidemi

1.6.4.1 Dislipidemi epidemiyoloji

Hiperkolesteroleminin kardiyovasküler (KV) hastalıkların gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu 100 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Kolesterolün ateroskleroza yol açtığı, damarın trombüsle tıkanmasına giden süreçte plak içeriğinde yer aldığı ilk kez 1913'de gösterilmiş (120, 121) ve tıbbın en önemli 10 keşfinden biri kabul edilmiştir (121, 122). Sayısız deneysel, epidemiyolojik ve klinik araştırmalar sonucunda elde edilen veriler ışığında, tüm ilgili tedavi kılavuzları, KV korunmada LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesini birincil tedavi hedefi olarak benimsemiştir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erken ölümlerin başlıca nedenidir (123). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

riskini arttıran önlenabilir pek çok risk faktörü içinde en önemlisi dislipidemidir (124). Çünkü dislipidemi ateroskleroz patogenezindeki temel faktördür, çok yaygın görülür ve asemptomatik seyreder. Araştırmalar bize Avrupa ve Kuzey Amerika'daki her iki yetişkinden birisinin dislipidemik olduğunu göstermektedir (125, 126). Ülkemizde yapılan saha çalışmalarında ise erişkin nüfusun yaklaşık %80'inde dislipideminin bulunduğu görülmüştür (127).

1.6.4.2 Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Kolesterol, vücudumuz için çok önemli bir lipidir. Hücre membranının yapısında, safra asitlerinin oluşumunda yer alır ve steroid hormonlarının sentezinde kullanılır. Dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterol, Apolipoprotein B (Apo B) ile işaretli lipoproteinler tarafından taşınırlar. ApoB ile işaretli lipoproteinler dokuların kolesterol ihtiyacını karşılamak için vasküler intima'ya sürekli olarak girip çıkarlar. İnflamasyon, oksidatif stress, endotel disfonksiyonu veya dolaşımda fazla miktarda ApoB işaretli lipoproteinlerin bulunması, bu lipoproteinlerin intima'ya daha çok miktarda girmesine ve burada makrofajlar tarafından fagosite edilmelerine neden olur (128). Bu makrofajlar kalsifiye olup nekroza gider ve vasküler intima'da birikmeye başlar. Bu birikimlere yağlı çizgilenme adı verilir. Henüz lümeni daraltmamış olan bu lezyon aterosklerozun başlangıç evresidir (129). Yağlı çizgilenme, yüksek riskli yaşam biçimi olan herkeste, henüz çocukluk dönemlerinden itibaren görülmeye başlar²⁴. Aterosklerozun ilerlemesini ve kardiyovasküler sonuçlarının ortaya çıkmasını belirleyen pek çok faktör vardır. Apo B içeren lipoproteinlerin miktarı, maruziyet süresi ve eşlik eden diğer risk faktörlerinin sayısı ve şiddeti bu açıdan belirleyicidir. Ama kesin olan bir şey varsa o da eğer ortamda ApoB içeren lipoproteinler yoksa aterosklerozun gelişmeyeceğidir (130). Dolaşımdaki Apo B içeren lipoproteinlerin büyük çoğunluğunu (>%90) LDL oluşturur. Bu nedenle klinik pratikte LDL içindeki kolesterol miktarını ölçerek, dolaşımdaki LDL miktarını tayin ederiz. Yani Apo B içeren tüm lipoproteinleri temsilen LDL düzeylerini kullanırız. Bu yaklaşım pek çok defa tutarlı sonuç verir. Ancak, diabetes mellitus ve

metabolik sendrom hastalarında sık görülen aterojenik dislipidemide LDL-K ölçümüyle LDL miktarını tayin etmek yanıltıcı olabilir. Bu olgularda LDL partikülleri küçük ve yoğundur ve içerdikleri kolesterol miktarı LDL sayılarını doğru olarak göstermez. Aterojenik dislipidemide LDL dışında, VLDL ve IDL ve bunların artıklarının miktarı da artar. Mendelyen çalışmalar, prospektif kohortlar ya da randomize kontrollü çalışmalar LDL-K'nin ateroskleroz patogenezindeki temel rolünü ortaya koymuştur (130).

1.6.4.3 Hiperlipidemi nedenleri

Dislipidemi; lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da eksikliği ile işlevsel bozuklukluğudur. Lipoprotein düzeylerine göre Fredrickson sınıflaması kullanılırken, etiyolojilerine göre primer ve sekonder olarak ayrılır.

1.6.4.3.1 Primer hiperlipidemiler

Dislipidemi sıklığındaki artışın en önemli nedeni küresel boyuttaki olumsuz yaşam biçimi, azalan fizik aktivite ve yüksek kalorili karbonhidrat ağırlıklı beslenme alışkanlığıdır. Ancak plazma lipid seviyelerinin belirlenmesinde bu çevresel faktörler kadar genetik faktörler de etkili olmaktadır. Dislipidemilerin bir kısmı poligenik veya monogenik mutasyonlar nedeniyle gelişir ve ailesel geçiş gösterirler. Adına primer veya ailesel dislipidemiler dediğimiz bu grup kalıtsal dislipidemiler çoğu defa gözden kaçmaktadırlar. Dislipidemi hastalarında kalıtım paterni genel olarak tek gen mutasyonu yerine birden fazla gen mutasyonunun kombinasyonu şeklinde gelişir. Tek gen mutasyonlarına bağlı oluşan dislipidemilerden ise en sık görüleni ve kardiyovasküler hastalıklar ile güçlü ilişkisi olan ailesel hiperkolesterolemidir. Ailesel dislipidemilerin patogenezinde lipoprotein metabolizmasının farklı aşamalarına ait enzim veya reseptörlerin kalıtsal defektlerine bağlı gelişen lipoproteinlerin aşırı üretimi veya dolaşımdan temizlenememesi durumu mevcuttur. Ailesel dislipidemilerin alt tiplerinin görülme sıklıkları birbirinden farklıdır. Bunlar arasında en sık görülenlerden biri olan HeAH'i toplumdaki sıklığı 1/200 ile 1/500 arasında değişir. Bir

başka sık gorulen tablo olan Ailesel Kombine Hiperlipidemi ise 1/50 ile 1/200 sıklıkta gorulebilir. Tum ailesel dislipidemiler değerdendirildiğinde ise, toplumda gorulme sıklıkları %5-8 arasında değışmektedir. Ailesel dislipidemiler geleneksel olarak lipoprotein elektroforezindeki hareketlerine gore sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırma ilk olarak Fredericson tarafınca yapılmış ve daha sonra da Dünya Sağlık Örgütünce benimsenmiştir (131).

1.6.4.3.1.1 Ailesel Lipoprotein lipaz eksikliği

Fredericson sınıflamasında tip 1 hiperlipoproteinemi grubunda yer alan otozomal resesif geçişli, nadir gorulen bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur. Lipoprotein lipaz gen mutasyonuna bağılı trigliseritten zengin lipoproteinler plazmadan temizlenemez ve hipertrigliseridemi gelişir.

1.6.4.3.1.2 Ailesel Apo CII Eksikliği

Tip 1 hiperlipoproteinemi grubunda yer alan diğerd bir form olan ailesel Apo CII eksikliği de tıpkı lipoprotein lipaz eksikliği gibi nadir gorulur ve otozomal resesif geçişlidir. LPL enzimini aktive eden Apo CII düzeyinin eksikliğine bağılı VLDL ve şilomikron klirensi azalmıştır. Plazmada şilomikron ve VLDL düzeyleri artar.

1.6.4.3.1.3 Poligenik Hiperkolesterolemi

Tip 2a formunun bir çeşidi olan poligenik hiperkolesterolemi LDL-K yüksekliğinin en sık gorulen nedenidir (1/20). Trigriseritler genellikle normal düzeydedir. Ailesel kombine hiperlipidemiden ayırt ettirecek kendine ozgu laboratuvar bulguları yoktur. Bu hastalıkta plazma kolesterol yüksekliğinin nedeni olan genetik bozukluk tanımlanmamıştır. Birden çok genetik bozukluğun neden olduğı bir yatkınlık zemininde beslenme bicimi, sedanter yaşam ve obezitenin katkısı ile ortaya çıkar. Koroner arter hastalığı riski artmıştır. Tanı diğerd primer genetik nedenleri ekarte ederek konabilir.

1.6.4.3.1.4 Ailesel Kombine Hiperlipidemi

Fredericson sınıflamasında Tip2b olarak adlandırılmakta olup genetik dislipidemilerin en sık gorulen nedenlerinden biridir (1/100). Ceşitli apoproteinlere veya LPL genine ait multiple genetik defektlr mevcuttur. AKH, koroner arter hastalığının kalıtsal sebeplerinin yaklaşık yarıya yakınını oluşturmaktadır

1.6.4.3.1.5 Familial Disbetalipoproteinemi

Tip 3 hiperlipoproteinemi adı da verilir ve gorulme sıklığı 1/1000-1/5000 duzeyleri arasındadır. Otozomal resesif geçiş gosterir. Apolipoprotein E gen defekti ozellikle de E2 izoformunda defekt nedeniyle remnant lipoproteinler (şilomikron, IDL, VLDL) karaciğerdeki reseptorlerine baęlanamazlar¹³. Boylece bu lipoproteinlerin icindeki trigliserit ve kolesterol plazmada birikir.

1.6.4.3.1.6 Familial Hipertrigliseridemi

Fredericson sınıflamasında Tip 4 olarak yer alan Familial Hipertrigliseridemi, toplumda gorulme sıklığı 1/100 civarında olan otozomal dominant geçişli bir dislipidemidir. Genetik defektin ne olduğu bilinmez. Bu olgularda karaciğerde VLDL sentezinde artış ve/veya lipoprotein lipaz enzim eksikliğine bağlı klirenste azalma soz konusudur. VLDL duzeyleri artarken LDL ve HDL-K duzeylerinde azalma gozlenir. Serum trigliserit duzeylerinde orta derecede (200-500 mg/dl) bir yukseklik mevcut olup obezite, insulin direnci, hiperglisemi ve hipertansiyon da tabloya sık olarak eşlik edebilmektedir. Bu olgularda kardiyovasküler hastalık riskinin artığına dair bilgi yoktur.

1.6.4.3.1.7 Tip 5 Ailesel Dislipidemi

şilomikron ve VLDL-K yukselmesi ile karakterize formdur. Artmış trigliserit seviyeleri (>1000 mg/dl) ve artmış Total-K seviyeleri vardır. LDL-K seviyesi genellikle duşuktur. Bir hastada trigliserit seviyesi 1000 mg/dl'nin uzerindeyse, tip 1 formun oldukca seyrek gorulmesi nedeniyle bu olgunun tip 5 ailesel dislipidemi olduğu duşunulmelidir.

1.6.4.3.2 Sekonder hiperlipidemiler

Sekonder hiperlipidemiler sıklıkla çevresel faktörler (diyet, alkol kullanımı), hipotiroidi, obezite, metabolik sendrom ve ilişkili hastalıklar, diyabet, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, romatoid artrit ve diğer kollajen doku hastalıkları, HIV enfeksiyonu, kolestaz, nefrotik sendrom ve ilaçlara bağlı olarak meydana gelmektedir. Sekonder hiperlipidemilerde altta yatan durumun tedavisi çoğu zaman hiperlipidemiye tamamen düzeltebilmektedir. Altta yatan durumun tedavisine rağmen hiperlipidemi devam ediyor ise öncelikle diyet tedavisi, ardından da ilaç tedavisi gerekebilmektedir

1.6.4.4 Hiperlipidemi tedavisi

1.6.4.4.1 İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımı

İlaç dışı tedavi yaklaşımının temel dayanakları: Kalori kısıtlaması ve kilo kontrolü, aerobik egzersiz, sigaranın bırakılması, alkol alımında kısıtlama, makrobesin oranlarının ayarlanması, bitkisel gıdaların alımının arttırılmasıdır (131-134).

1.6.4.4.2 Hiperlipidemide ilaç tedavisi

Dislipidemi tedavisi ile kardiyovasküler hastalık sıklığının belirgin olarak azaldığı birçok defa gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, LDL-K düzeylerindeki her 1 mmol/L (40 mg/dl) azalmanın kardiyovasküler hastalık sıklığı açısından %20-22'lik relatif risk azalmasına neden olduğunu göstermektedir. Bu risk azalmasında hastanın bazal risk durumu ve tedavi başlangıcındaki LDL-K düzeyi önemlidir. Başlangıç LDL-K düzeyleri yüksek olanlarda statin tedavisi ile LDL-K düzeylerindeki düşüş daha fazla olmakta ve buna bağlı olarak da daha belirgin bir kardiyovasküler hastalık riski azalması görülmektedir (135). Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan belli başlı ilaçlar: Statinler, kolesterol emilim inhibitörleri (Ezetimib), safra asidi bağlayıcıları, fibrik asit deriveleri (Fibratlar), nikotinik asit, PCSK9 İnhibitörleri, mikrozomal trigliserid transfer protein inhibitörleri, kolesterilester transfer protein inhibitörleri,

adenozintrifosfatitriyaz ve adenoziñmonofosfatın aktive ettiği protein kinaz modölatörü, diaçilgliserol açıltransferaz -1 inhibitörü ve antisens Apo-C3 inhibitörüdür.

1.6.4.5 Hiperlipidemi tedavisi ve kardiyovasküler risk değeriendirilmesi

Hiperlipidemi bulunan her hastada 10 yıllık süreçteki kalp ve damar hastalık riski mutlaka değeriendirilmelidir. NCEP-ATP III'e göre aşığıdakilerden iki veya daha fazlasının bulunması, kalp ve damar hastalığı açısından yüksek risk teşkil etmektedir (136): Erkek cinsiyet için 45 yaş ve üstü, kadın cinsiyet için 55 yaş ve üstü, erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü; erkek cinsiyet için 55 yaş ve altı, kadın cinsiyet için 65 yaş ve altında olmak koşuluyla erkek cinsiyet için babada veya birinci derece erkek akrabada, kadın cinsiyet için annede veya kadın olan birinci derece akrabada miyokard infarktüsü veya ani kardiyak ölüm öyküsü, aktif sigara içiciliğı, kan basıncının seri yapılan ölçümlerde 140/90 mmHg ve üzerinde olması veya antihipertansif tedavi kullanım öyküsü, HDL kolesterol seviyelerinin 40 mg/ dL altında olması Obezite ve fiziksel inaktivite risk faktörü olarak değeriendirilmemektedir fakat bu hastalarda tedavi için değeriendirilmelidir. Obezite; hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi gibi risk faktörlerini doğrudan etkilediğı için bu hastalarda tedavi açısından mutlaka değeriendirilmelidir. Eğer HDL kolesterol 60 mg/ dL ve üzerinde ise negatif risk faktörü olarak değeriendirilmektedir, çünkü HDL kolesterol koroner arter hastalık riskini azaltmaktadır. Örneğın, hasta 3 adet risk faktörü içermekte ve HDL kolesterol 60 mg/dL üzerinde ise bir risk fakörü silinir. Böylece hasta 2 adet risk faktörü varmış gibi değeriendirilir (136, 137). CRP ve homosistein düzeylerinin yüksek olmasının kalp ve damar hastalığı risk değeriendirmesinde tanısai rolünün olduğı belirlenmiştir (138), fakat bunun risk faktörü olarak tanımlanmasında elimizde henüz yeterli veri bulunmamaktadır. WOSCOPS çalışması verilerine göre kolesterol seviyelerindeki yükseklik ile yüksek riskli erkeklerin tedavisi sonrasında kalp krizi ve kalp hastalığına bağı ölüm riskinde belirgin azalma olduğı gösterilmiştir. Randomize yapılan çift kör çalışmada bazai

ortalama LDL seviyesi 193 mg/ dL olan 6600 sağlıklı bireye ortalama 5 yıl boyunca pravastatin (40 mg/gün) veya plasebo verilmiş ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya kalp hastalığına bağlı ölümlerin insidansında %31 azalma olduğu gösterilmiştir (139). Son zamanlarda yayınlanan verilere göre ek takip dönemindeki hastalarda sadece üçte birinin statin tedavisi almaya devam etmesine rağmen, 10 senelik süreçten sonra da statin kullanan grupta daha düşük kardiyovasküler ölüm oranları gösterilmiştir (140). 2002 yılında yayınlanan PROSPER çalışmasında 70-82 yaş aralığındaki 5804 hasta plasebo veya pravastatine randomize edilmiş ve bu hastaların hepsinin kalp damar hastalığı için risk faktörü mevcutmuş (141). ASCOT çalışmasında hipertansiyon ve en az üç kardiyovasküler risk faktörü olan ve bazal ortalama LDL kolesterol seviyesi 133 mg/dL olan 10305 hasta atorvastatin 10 mg/ gün veya plaseboya randomize edilmiş (142). Plasebo grubunda birincil sonlanım noktasının anlamlı şekilde daha yüksek olmasından dolayı çalışma erken sonlandırılmış (143). 1994 yılında sonuçlanan 4S, 1996 yılında yayımlanan CARE, 1998 yılında LIPID ve 2004 yılında yayımlanan PROVE-IT-TIMI 22 çalışmaları sekonder korumada statinlerin önemine vurgu yapan çalışmalardır ve bu çalışmalarda gösterilmiştir ki statin tedavisi altındaki bireylerde kalp hastalığına bağlı ölüm anlamlı derecede daha düşüktür (144-147). 2005 yılında yayınlanan TNT çalışması stabil koroner arter hastalarında yoğun lipid düşürücü tedavinin yararını göstermeyi hedeflemiş (141). Çalışma koroner arter hastalığı olan ve bazal LDL kolesterol seviyeleri 130 mg/dL altında olan 10001 hastayı 10 mg/gün ve 80 mg/gün atorvastatine randomize etmiş. Yaklaşık 5 yıllık takip sonrasında 80 mg/gün atorvastatin alan grupta koroner arter hastalığı nedeniyle ölüm, ölümcül olmayan MI, kardiyak arrestten sonra resusitasyon veya ölümcül ve ölümcül olmayan inmeden oluşan birincil birleşik sonlanım noktasında %22 göreceli risk azalması görülmüş. Şaşırtıcı şekilde iki grup arasında myalji ve rabdomyoliz oranları benzer bulunmuş (141).

2. MATERİYAL ve METOD

Çalışmaya 2005 yılı Ocak ayı ile 2019 yılı Ocak ayları arasında, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ekokardiyografi laboratuvarında TÖE işlemi yapılan inceleme sonucu protez kalp kapağında paravalvuler kaçak tespit edilip cerrahi veya perkütan olarak başarılı onarım yapılan 71 hasta dahil edildi.

Hastaların biyokimik ve hemoliz parametreleri (LDH, Hemoglobin, Haptoglobin ve Bilirubin) ve lipid parametreleri (LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit) girişimsel tedavi öncesi 3 ay ve tedaviden sonraki 3 ay değerleri hastane bilgi sistemi üzerinden taranarak elde edildi. Tüm hastaların rutin fizik muayene, vücut-kitle indeksi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografik değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan yazılı onam formu alındı.

2.1 Dışlama kriterleri: Araştırmanın son üç ay içerisinde akut kardiyovasküler ve serebrovasküler olay, malignensi, kronik enfeksiyon, primer hiperlipidemi, aşırı alkol alımı, obezite, primer biliyer siroz, hipotiroidi, metabolik sendrom, son dönem böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, romatoid artrit ve diğer kollajen doku hastalıkları, HIV enfeksiyonu, kolestaz, nefrotik sendrom ve ilaçlara bağlı olarak meydana gelen hiperlipidemi, hiperlipidemi nedeniyle tedavi görmek ve sigara içiciliği dışlama kriteri olarak kabul edildi.

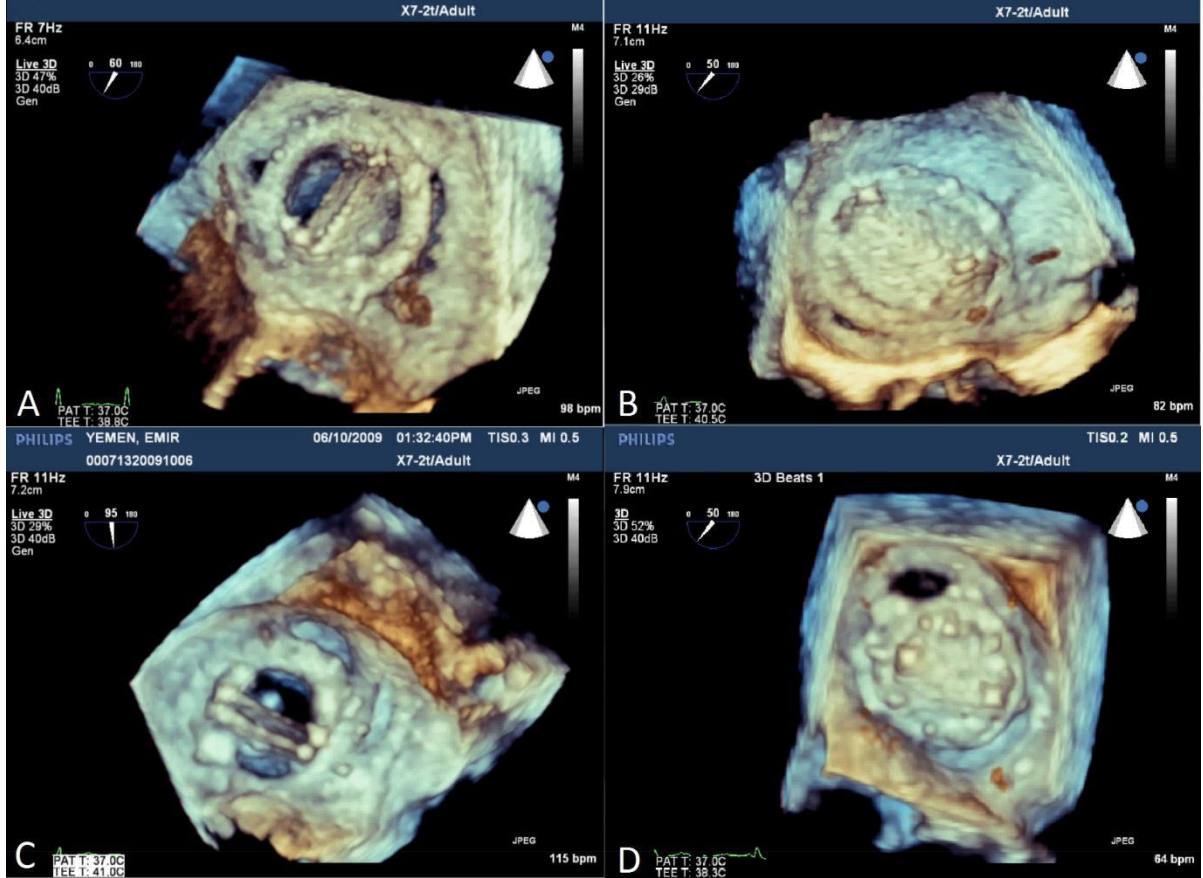
2.2 Ekokardiyografik inceleme: TTE ve TÖE inceleme için hem multiplan 2 boyutlu hem de gerçek zamanlı 3 boyutlu görüntülemeye sahip transtorasik ve transözafajiyal ekokardiyografi (S5-1 ve x7-2t transdüserli, iE33 Phillips Medical Systems, Andover, USA) cihazı kullanıldı. TÖE sırasında, hastalar % 10'luk lidokain ile orofarengeal anesteziyi takiben intravenöz 1-5 mg midazolam ile sedatize edildi. Hastalar da öncelikli olarak TÖE endikasyonu olan patoloji değerlendirilmiş daha sonra da PVK için standart görüntü kayıtları atılmıştır. İşlemi uzun tutmamak için görüntüler off-line analiz edilmiştir.

Paravalvüler kaçak lokalizasyonu için mitral protez kapaklı hastalarda tüm görüntüler sol atriyum bakış açısı ile aort altta (saat 6 hizasında) olacak şekilde düzenlendi. Bu pozisyonda; paravalvüler kaçaklar saat yönünde tarıflendi. Mitral protez kapaklardaki paravalvüler kaçaklar 3B TÖE ile şekillerine göre kresentik, oval, eğimli tünel, kuyu ve yarık şeklinde olmak üzere 5 grupta sınıflandırıldı (Şekil 3). Defekt boyutları ve 3D alanları ölçüldü. Aort protez kapaklar için 3B TÖE görüntü kalitesi defekti gösterecek kadar iyi olmadığı için 2B TÖE görüntüleri üzerinden kaçak yeri tarıflendi. 2B TÖE ile transduser açısı 30 derecede iken aort kısa aks görüntülerinde renkli Doppler yardımı ile paravalvüler kaçağın yeri tespit edildi ve saat yönünde tarıflendi. Paravalvüler kaçaklar şiddetine göre hafif, orta, orta-ileri ve ileri olmak üzere 4 grupta incelendi.

Görüntü elde edilmesi sırasında , başlangıçta dar açılı kazanç modu kullanılarak gain ayarları optimize edildi. Dar açılı kazanç modu ile elektrokardiyografiye ihtiyaç olmaksızın, yaklaşık 30° X 60°'lik bir piramidal volümün gerçek zamanlı üç boyutlu imajı görüntülendi. Piramidal volümü magnifiye eden üç boyut zoom modu prostetik kapak görüntülenmesi için kullanıldı. Zoom modunda cihazın ayarlarına bağlı olarak piramidal volümün büyüklüğü 20° X 20°'den 90° X 90°'ye kadar değişebiliyordu. Görüntüler QLAB software (Phillips Medical System) sistemi kullanılarak offline olarak değerlendirildi. Görüntüyü geliştirmek için zomm modda alınan piramidal veriler x, y ve z eksenleri boyunca veya seçilen bir planda manuel olarak traşlandı. Optimal görüntüler elde edildikten sonra bunlar kaydedildi. Hasta görüntüleri daha sonra off-line olarak depolanmış 2BTÖE ve 3BTÖE görüntüleri ayrı ayrı incelenerek analiz edildi.

2.3 Biyoşimik parametrelerin incelenmesi: Hastaların biyoşimik ve hemoliz parametreleri LDH, hemoglobin, haptoglobin, bilirubinve lipid parametreleri LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit olarak belirlendi. Hastaların kanları sabah aç karna alındı ve kapatma öncesi ve sonrası 3 ay sonraki değerleri hastane bilgi sistemi (FONET, Fonet bilgi teknolojileri A.Ş, İstanbul, Türkiye) üzerinden taranarak elde edildi. Değerlerin girişimsel teavi öncesi 3 ay ve tedavi sonrası

3 ayki bütün değerlerin ortalaması alındı. Literatüre uygun olarak hemoliz sınır değerleri LDH için 460 U/L, hemoglobin için erkekler için <13.8 g / dL ve ya, kadınlar için <12.4 g / dL, serum haptoglobin için <50 mg / dL, total bilirubin seviyesi için 1 mg/dL kabul edildi (148). Kolesterol parametreleri: total kolesterol için >200mg/dL, LDL>130mg/dL (risk faktörü olmadan), trigliserit için>130mg/dL, HDL<40mg/dL kabul edildi.



Şekil 3: Şekilde farklı hastaların 3B TÖE incelemesi sırasında elde edilmiş tanımlanan 5 çeşit paravalvüler defekt şekillerine örnekler sunulmuştur. İlk hastada (A) iki adet defekt izlenmektedir. Saat 2 ile 6 hizası arasındaki büyük defekt kresentik (hilal) yapılı, saat 9 ile 10 hizası arasındaki defekt de oval yapılı defektlere örnektir. İkinci hastada (B) saat 6 ile 8 arasında okla gösterilen yarık şeklinde defekt izlenmektedir. Üçüncü hastada (C) saat 12 ile 2 hizası arasında geniş bir defekt izlenmektedir. Fakat bu defektin arkası görülmemektedir. Yani defekt kapağın altından devam eden bir tünel şeklindedir. Bu defekt de eğimli tünel şeklindeki defektlere örnektir. Son hastada da (D) saat 10 ile 12 arasında geniş çaplı bir defekt izlenmektedir. Bu tür defektler de kuyu şeklindeki defektlerdir.

2.4. İstatistiksel Analiz: Toplanan verilerin analizi bir istatistik programı (SPSS for Windows 19.0, SPSS Inc., Chicago) kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için % oran kullanıldı. Bağımsız devamlı değişkenlerden normal dağılım gösteren değişkenler student t-test kullanılarak, normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare veya Fisher's exact testten uygun olan kullanıldı. Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında ANOVA ve Wilcoxon testi kullanıldı. Paravalvüler kaçakçı predikte etmek için Receiver-operator characteristic (ROC) eğrisi kullanılarak sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışma kapsamında 2005 yılı Ocak ayı ile 2019 yılı Ocak ayları arasında, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ekokardiyografi laboratuvarında TÖE işlemi yapılan inceleme sonucu protez kalp kapağında paravalvüler kaçak tespit edilip cerrahi veya perkütan olarak başarılı onarım yapılan 71 hasta (ortalama yaş 56.1 ± 14.1 yıl , 23 (%32,4)'ü kadın, 40 mitral, 9 aort, 21 aort+mitral ve 1 mitral+triküspid kapak replasmanı yapılmış) incelendi. Hatalardan 4 tanesinde biyoprotez, 67 tanesinde mekanik protez kapak mevcuttu. Hastaların 29 (%40,8) tanesinde atriyal fibrilasyon mevcuttu. Ortalama post-operatif geçen süre 96 (60-204) aydı. Hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ortalaması $52,8\pm13,5$ % olarak hesaplandı. Hastalardan 23 (%32,4) tanesinde redo cerrahi öyküsü, 8 (%11,3) tanesinde enfektif endokardit öyküsü mevcuttu. Hastaların 64 (%90,1) tanesinde anemi mevcut iken 52 (%73,2) tanesinde eritrosit süspansiyonu replasmanı öyküsü mevcuttu. Hastalar arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliği sıklığı Tablo 2'de sunuldu.

Tablo 2. Hastalara ait demografik ve klinik parametrelerin gösterilmesi

Parametreler	PVK Hastaları (n:71)
Yaş, yıl	56.1±14.1
Cinsiyet Erkek, n(%) Kadın, n(%)	48(67,6) 23(32,4)
Protez Kapak Cinsi Mekanik, n(%) Bitoprotez, n(%)	67 (94,4) 4 (5,6)
Protez Kapak Pozisyonu Aort, n(%) Mitral, n(%) Aort+Mitral, n(%) Mitral+Triküspid, n(%)	9(12,7) 40(56,3) 21(29,6) 1 (1,4)
Kardiyak Ritm Normal Sinus Ritmi, n(%) Atriyal Fibrilasyon, n(%)	42 (59,2) 29 (40,8)
NYHA Fonksiyonel Sınıf I, n(%) II, n(%) III, n(%) IV, n(%)	3 (4,2) 34 (47,9) 31 (43,7) 3 (4,2)
Post-op Geçen Süre, (ay)	96 (60-204)
Redo Cerrahi Öyküsü, n(%)	23 (32,4)
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, (%)	52,8±13,5
Pulmoner Arter Basıncı, (mmHg)	38,9±13,6
Hipertansiyon, n(%)	14 (19,7)
Diyabetes Mellitus, n(%)	17 (23,9)
Koroner Arter Hastalığı, n(%)	14 (19,7)
Kronik Böbrek Yetersizliği, n(%)	10 (14,1)
Kalp Yetersizliği, n(%)	19 (26,8)
Enfektif Endokardit Öyküsü, n(%)	8 (11,3)
Protez Kapak Trombüsü, n(%)	9 (12,7)
Kanama Öyküsü, n(%)	10 (14,1)
Anemi Öyküsü, n(%)	64 (90,1)
ES Replasmanı Öyküsü, n(%)	52 (73,2)

Hastalar PVK açısından incelendiğinde 15 (%21,1) hastada aortik PVK, 60 (%84,5) hastada mitral PVK ve 4 (%5,6) hastada hem aortik hem mitral PVK izlendi. Aortik PVK hastaları PVK siddeti açısından incelendiğinde 1 (%6,6) hastada 1. derece, 2 (%12,5) hastada 2. derece, 4 (%26,6) hastada 3. Derece ve 8 (%53,3) hastada 4. Derece PVK izlendi. Aortik PVK hastalarının 11 (%73,3) tanesinde sadece 1 adet paravalvüler defekt mevcut iken, 4 (%26,6) tanesinde 2 adet paravalvüler defekt izlendi. Mitral PVK hastaları PVK siddeti açısından incelendiğinde 6 (%10) hastada 1. derece, 9 (%15) hastada 2. derece, 14 (%23,3) hastada 3. derece, ve 31 (%51,7) hastada 4. derece PVK izlendi. Mitral PVK hastalarının 35 (%58,4) tanesinde sadece 1 adet, 18 (%30) tanesinde 2 adet, 5 (%8,3) tanesinde 3 adet, ve 2 (%3,3) tanesinde 4 adet paravalvüler defekt tespit edildi (Tablo 3).

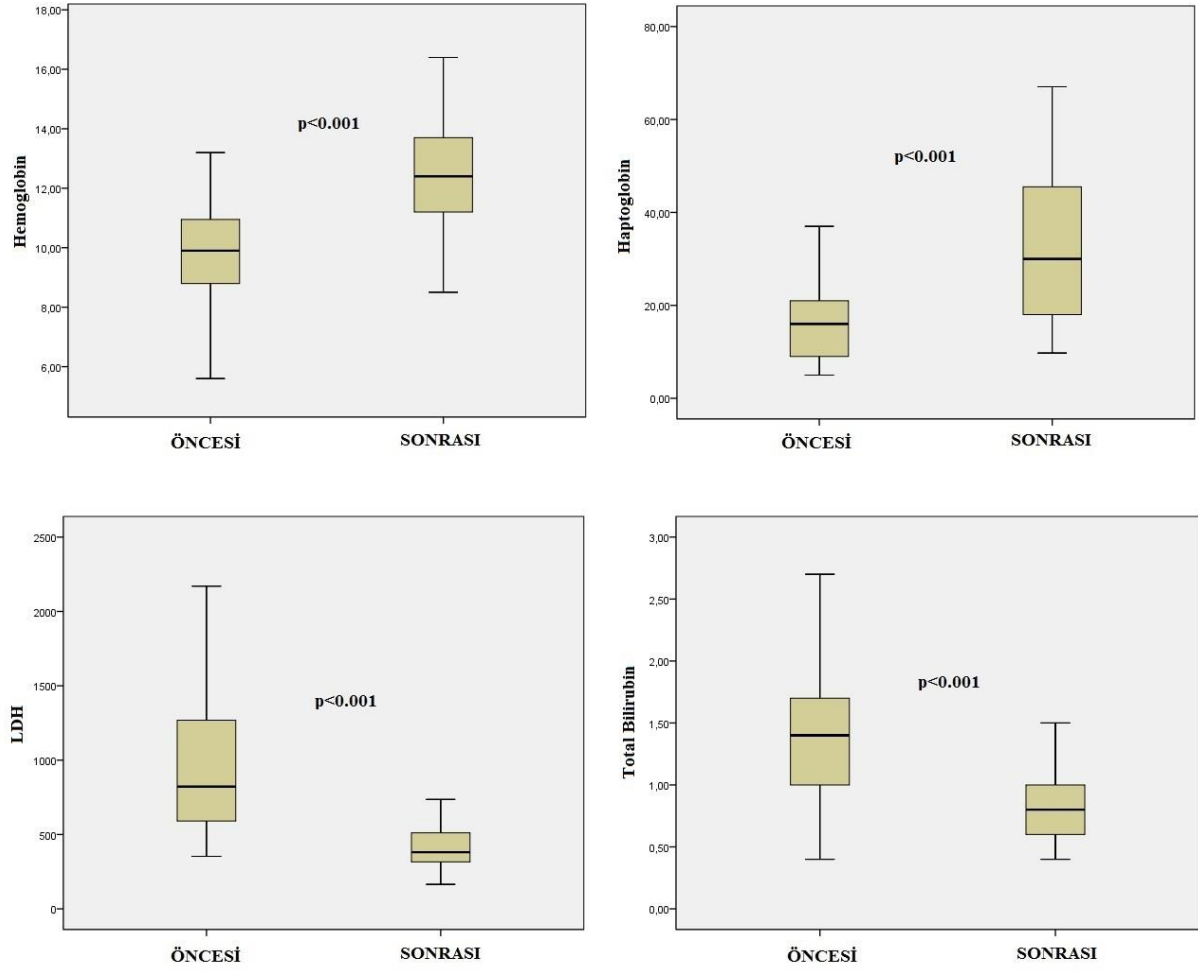
Tablo 3. Paravalvuler kaçaklara ait özelliklerin sunulması

Parametreler	PVK Hastaları (n:71)
PVK Pozisyonu Aort, n(%) Mitral, n(%) Aort+Mitral, n(%)	15 (21,1) 60 (84,5) 4 (5,6)
Aortik PVK siddeti I, n(%) II, n(%) III, n(%) IV, n(%)	1 (6,6) 2 (12,5) 4 (26,6) 8 (53,3)
Aortik PVK defekt sayısı I, n(%) II, n(%)	11 (73,3) 4 (26,6)
Mitral PVK siddeti I, n(%) II, n(%) III, n(%) IV, n(%)	6 (10) 9 (15) 14 (23,3) 31 (51,7)
Mitral PVK defekt sayısı I, n(%) II, n(%) III, n(%) IV, n(%)	35 (58,4) 18 (30) 5 (8,3) 2 (3,3)
PVK onarım Perkutan Onarım, n(%) Cerrahi Onarım, n(%)	28 (39,5) 43 (60,5)

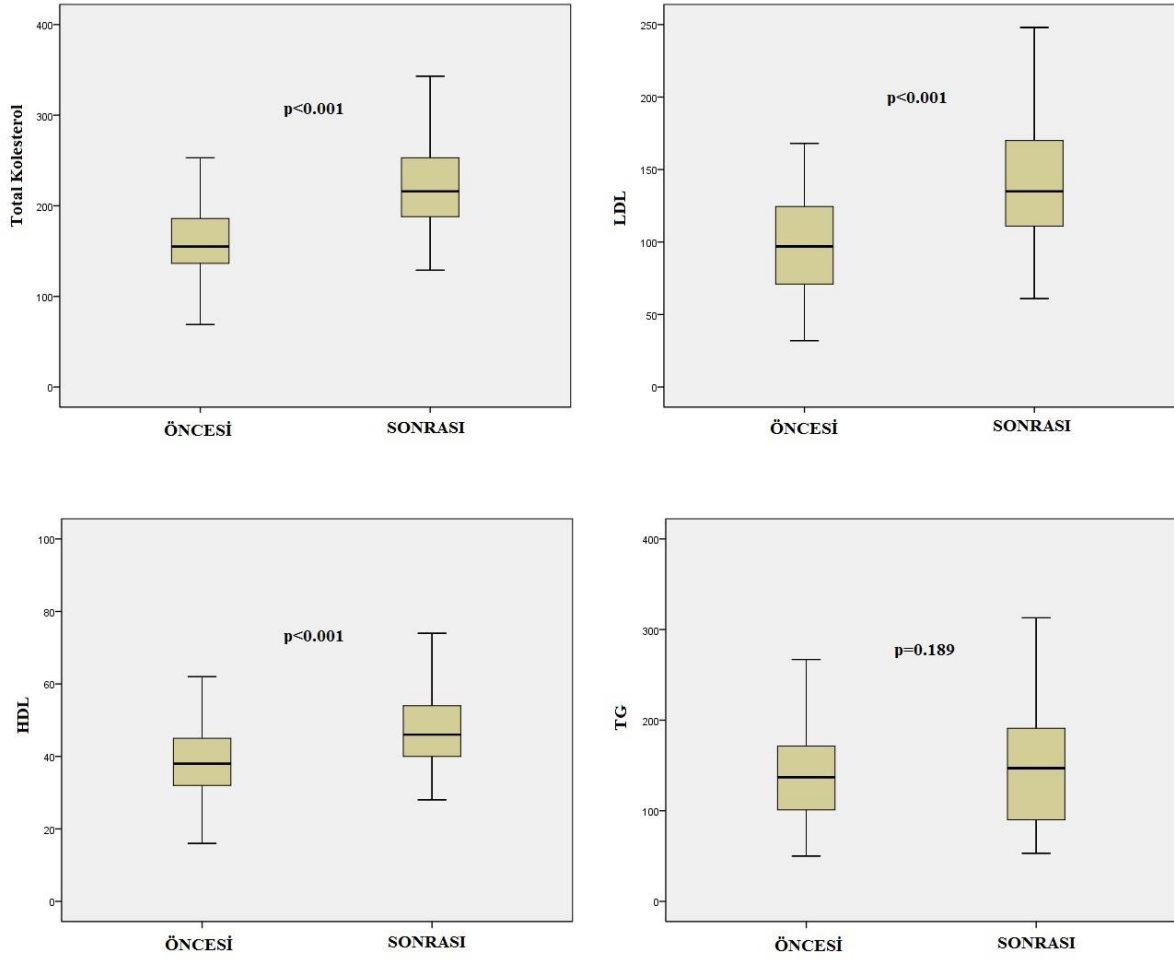
Araştırma popülasyonundaki 28 (%39,5) hastaya perkütan PVK tedavisi ve 43 (%60,5) hastaya cerrahi onarım uygulandı. Cerrahi veya perkutan kapama öncesi ve sonrası arasında laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. PVK onarımı sonrası hemoglobin ve haptoglobin düzeylerinde anlamlı olarak artış izlendi (sırasıyla 9.7 ± 1.5 'e karşılık 12.1 ± 2.3 g / dL, $p < 0.001$ ve 16.6 ± 7.9 mg / dL 'e karşılık 34.1 ± 19.9 , $p < 0.001$). Bunun yanında total bilirubin ve LDH düzeylerinin PVK kapanmasından sonra anlamlı olarak azaldığı tespit edildi [1.3 (0.9-1.6) 'e karşılık 0.8 (0.6-1.0) mg / dL, $p < 0.001$ ve 851 (564-1308)'e karşılık 400 (318-540) U / L, $p < 0.001$] (Şekil 4). PVK kapanmasından sonra total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde anlamlı olarak artış izlendi [158.6 ± 45.1 'e karşılık 224.1 ± 54.6 mg / dL, $p < 0.001$; 97.9 ± 36.1 'e karşılık 143.5 ± 45.1 mg / dL, $p < 0.001$ ve 40.6 ± 13.9 'e karşılık 47.3 ± 10.8 mg / dL, $p < 0.001$]. Bununla birlikte, trigliserid düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu [137 (98-173) 'e karşılık 147 (86-194) mg / dL, $p = 0.189$] (Şekil 5).

Tablo 4. Perkutan veya cerrahi PVK onarımı öncesi ve sonrası arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	PVK Onarımı Öncesi	PVK Onarımı Sonrası	P değeri
Beyaz Küre Sayısı, ($\times 10^3$ /mL)	$8,1 \pm 3,2$	$7,3 \pm 2,2$	0,062
Nötrofil Sayısı, ($\times 10^3$ /mL)	$5,6 \pm 2,9$	$4,8 \pm 1,7$	0,055
Lenfosit Sayısı, ($\times 10^3$ /mL)	$1,5 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,8$	0,094
Hemoglobin, (g/dL)	$9,7 \pm 1,5$	$12,1 \pm 2,3$	<0,001
Trombosit Sayısı, ($\times 10^3$ /dL)	229 (177-302)	219 (176,5-260,5)	0,015
MPV, (fL)	$9,1 \pm 1,4$	$8,9 \pm 1,3$	0,820
RDW, (%)	$19,3 \pm 4,3$	$17,2 \pm 3,1$	<0,001
Total Bilirubin, (mg/dL)	1,3 (0,9-1,6)	0,8 (0,6-1,0)	<0,001
TSH, (mU/L)	1,5 (1,0-2,7)	1,7 (1,2-2,5)	0,859
LDH, (U/L)	851 (564-1308)	400 (318-540)	<0,001
Haptoglobin, (mg/dL)	$16,6 \pm 7,9$	$34,1 \pm 19,9$	<0,001
Total Kolesterol, (mg/dL)	$158,6 \pm 45,1$	$224,1 \pm 54,6$	<0,001
LDL, (mg/dL)	$97,9 \pm 36,1$	$143,5 \pm 45,1$	<0,001
HDL, (mg/dL)	$40,6 \pm 13,9$	$47,3 \pm 10,8$	<0,001
Trigliserid, (mg/dL)	137 (98-173)	147 (86-194)	0,189



Şekil 4: Cerrahi veya perkutan kapama öncesi ve sonrası arasında hemoliz parametreleri karşılaştırılması: PVK onarımı sonrası hemoglobin ve haptoglobin düzeylerinde anlamlı olarak artış izlenirken, total bilirubin ve LDH düzeylerinin PVK kapanmasından sonra anlamlı olarak azaldığı tespit edildi



Şekil 5: Cerrahi veya perkutan kapama öncesi ve sonrası arasında kolesterol parametreleri karşılaştırılması: PVK kapanmasından sonra total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde anlamlı olarak artış izlenirken, trigliserid düzeyleri benzerdi.

4. TARTIŞMA

Protez kapak disfonksiyonu kardiyoloji pratiğimizde zaman zaman yıkıcı olaylarla karşımıza çıkabilirken, protez kapak replasmanı birçok hasta için tedaviden öte ömür boyu sorunları beraberinde getiren bir hastalık olmuştur. Uzun yıllardır yapılan çalışmalara ve teknolojik gelişmelere rağmen ‘ideal’ bir yapay kapak henüz oluşturulamamıştır. Özellikle mekanik kapaklarda ömür boyu antikoagulasyon gereksinimi, hasta uyumsuzluğu, yıllar içerisinde gelişebilecek ölümcül komplikasyonlar, bu komplikasyonlara karşı tedavideki bazı belirsizlikler sorun olmuştur ve olmaya devam edecek gibi gözükmektedir. PVK gelişimi bu komplikasyonlardan sadece bir tanesidir. PVK gerek mekanik gerekse biyolojik protezlerde sık olmayarak görülebilir. PVK etiyolojisinde enfeksiyon en önemli nedendir. Gerek infektif endokardit zemininde kapak replasmanı yapılsın, gerekse postoperatif dönemde endokardit gelişsin her iki halde de kapak yerleştirme halkasında oluşan destrüksiyon doku sağlamlığını olumsuz yönde etkileyerek paravalvüler dikiş hattı yetersizlikleri ve kaçaklarına neden olacaktır. Diğer önemli bir risk faktörü de kalsifik anülüslerdir. Kalsifik odakların temizlenmesi dikiş halkasında doku yetersizliği oluşturabilirken, tam temizlenmeyen kalsifik odaklar zamanla dikişlerin kesilmesine neden olarak yetersizlik gelişimine yol açabilir. Minör kaçaklar klinik açıdan çok önemli olmamakla birlikte daha az sıklıkla görülen majör kaçaklar, semptomatik kalp yetersizliği ve ağır hemolitik anemiye sebep olarak reoperasyon gerektirebilir. Paravalvüler mitral kaçak tedavisi devamlı monoflaman sütür teknikleri ile tamir şeklinde, mitral kapak replasmanı şeklinde ya da son zamanlarda giderek önem kazanan perkütan kapatma şeklinde yapılabilir.

2B TÖE’nün doğal ve protez kapak disfonksiyonunu saptamadaki başarısı yüksek olmasına rağmen GZ-3B TÖE’nin günlük pratiğimize girmesiyle doğal ve protez kapak disfonksiyonlarının 3 boyutlu olarak, cerrahi bakış açısıyla daha doğru tespit edilebildiği aşıkardır. Matriks array transduserlerin kullanıldığı 3B ekokardiyografik inceleme ile tam

hacim (full volume), biplan ya da triplan görüntüler aynı kalp siklüsünden elde edilebilir. Böylece sol ventrikül işlevleri ve kapak fonksiyonları hakkında daha detaylı bilgiler alınabilir. Endokardit gelişiminin PVK etiolojisinde ilk sırada yer alır. Ayrıca cerrahi teknik, doku özellikleri (kalsifikasyon, zayıf doku yapısı), sütur kopması neden olabilir. Pre-operatif ya da post-operatif endokardit öyküsü olan hastaların dahil edilmiştir. Ayrıca cerrahi tekniğin ve operasyonu yapan ekibin protez kapak replasmanı ile ilgili deneyim ve beceri durumuna ek olarak perkütan kapatma yapan operatörlerin tecrübe durumu PVK etiolojisinde ve tedavinin başarı oranında rol oynayabileceği aşıkardır. Çalışmaya katılan cerrahi ve perkütan grup hastalarında gruplar arasında operatör teknik ve operatör ekip açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır.

Haptoglobin; protez kalp kapaklı hastalarda PVK tanısında kullanılan önemli bir hemoliz belirteçidir. Çalışmada hemoliz belirteçleri olan LDH ve bilirubin azalırken, haptoglobin ve hemoglobinin onarım sonrasında anlamlı olarak artış göstermiştir. PVK tedavisinden sonra hemolizin düzelmesine sekonder olarak haptoglobin konsantrasyonundaki artış hepatositlerin Apo E içeren ve ApoA-I içeren lipoproteinleri tanıma kabiliyetini bozabilir ve bu LKAT aktivitesini dengesiz hale getirebilir. Dolaşımdaki lipoproteinlerin karaciğer tarafından eliminasyonu ve periferik dokulardan kolesterol döngüsünü bozabilir. Bunun sonucunda gelişen dolaşımda lipoprotein birikimi ile sonuçlanır. Lipoprotein artışı ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantı iyi bilinmektedir (7-9). Özellikle, ters kolesterol taşınımının son basamağının önemi, LDL reseptörlerine kusurlu ApoE bağlanması ile bağlantılı kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda büyük miktarda lipoprotein ve lipoprotein kalıntıların birikmesi ile de gösterilmektedir. Artmış haptoglobin düzeyi, inflamasyonun başlangıcı ve aterosklerozun ilerlemesini hızlandıran başka bir yolu temsil edebilir. Bütün bu çıkarımlar çalışmanın sonuçları ile de benzerlik göstermektedir. Çalışmada artmış haptoglobin düzeyi ile serum kolesterol, LDL, HDL arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Literatürde benzer olarak orak hücreli anemi hastaları ile ilgili yapılan araştırmalarda

hemolize sekonder haptoglobin düşüklüğü ve bu hastaların normal popülasyona göre anlamlı olarak daha düşük serum kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri saptanmıştır (149, 150).

Çalışmamızda tüm hastalar coumadin tedavisi almaktaydı; hastaların az bir kısmı ise anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiotensin resptör blokeri, beta-bloker, digoksin kullanmaktaydı. Statin tedavisi alan hastalar dışlama kriterleri ile çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmada ilaçların serum lipid parametrelerine olan etkisi değerlendirilmiş olup, onarım öncesi ve sonrası ilaç kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmadığından çalışma sonucuna belirgin etki göstermeyeceği düşünülmüştür. Buna ek olarak serum kolesterol seviyesini etkileyen diğer nedenler; endokardit, hipotroidi, aktif enfeksiyon, diyet değişikliği de değerlendirilmiştir ve tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Daha önceki yapılan çalışmalarda akut endokardit ve aktif enfeksiyonun serum kolesterol parametreleri üzerine etkisi bilinmektedir (151). Bizim araştırmamızda bu nedenle hastaların en az 3 aylık periyottaki kolesterol düzeyleri değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; daha önce PVK olan hastalarda intravasküler hemolizin lipid parametreleri üzerine olan etkileri incelenmiş olmasına rağmen, bu çalışmada, ileri PVK olan protez kapaklı hastalarda PVK onarımının kolesterol parametreleri üzerine olan etkileri ilk kez araştırılmıştır. Perkütan ve cerrahi yolla tedavi olan ileri PVK'ya sahip olan hastaların serum lipid parametreleri hastanın takibinde mutlaka değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler riski skoru yüksek olan hastalarda kolesterol artışı hayati öneme sahiptir. Bu hastalarda lipid parametreleri prognostik öneme sahip olduğu gibi tanısal olarak da düşünülebilir. Yeterli istatistiksel güce sahip olsa da, hasta sayısının sınırlı olması, retrospektif olması bu çalışmanın potansiyel kısıtlılıklarındandır.

5. KAYNAKLAR

1. Grunkemeier GL, Rahimtoola SH. Artificial heart valves. *Annu Rev Med* 1990;41:251-263.
2. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veteran's Affairs Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152–1158.
3. Jindani A, Neville EM, Venn G, Williams BT. Paraprosthetic leak: a complication of cardiac valve replacement. *J Cardiovasc Sur* 1992;32:503–508. using serial transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1881-1889.
4. Ruiz CE, Hahn RT, Berrebi A, Borer JS, Cutlip DE, Fontana G, Gerosa G, Ibrahim R, Jelnin V, Jilaihawi H, Jolicoeur EM, Kliger C, Kronzon I, Leipsic J, Maisano F, Millan X, Nataf P, O'Gara PT, Pibarot P, Ramee SR, Rihal CS, Rodes-Cabau J, Sorajja P, Suri R, Swain JA, Turi ZG, Tuzcu EM, Weissman NJ, Zamorano JL, Serruys PW, Leon MB; Paravalvular Leak Academic Research Consortium. Clinical Trial Principles and Endpoint Definitions for Paravalvular Leaks in Surgical Prosthesis. *Eur Heart J*. 2018 Apr 14;39(15):1224-1245.
5. Gürsoy OM, Astarçioğlu MA, Gökdeniz T et al. Severe mitral paravalvular leakage: echo-morphologic description of 47 patients from real-time three-dimensional transesophageal echocardiography perspective. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013 Jul 31. doi: 10.5152/akd.2013.185
6. Yildiz M, Duran NE, Gökdeniz T, Kaya H, Ozkan M. The value of real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of paravalvular leak origin following prosthetic mitral valve replacement. *Turk Kard. Dern. Ars*. 2009 Sep;37(6):371-7.
7. Libby P, Ridker PM & Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*.2002. 105, 1135–1143.
8. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*. 2007. 65, 140–146.
9. Kontush A & Chapman MJ (2006) Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 58, 342–374

10. Spagnuolo MS, Cigliano L, D'Andrea LD, Pedone C & Abrescia P (2005) Assignment of the binding site for haptoglobin on apolipoprotein A-I. *J Biol Chem* 280, 1193–1198.
11. Zhao Y, Thorngate FE, Weisgraber KH, Williams DL & Parks JS (2005) Apolipoprotein E is the major physiological activator of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) on apolipoprotein B lipoproteins. *Biochemistry* 44, 1013–1025
12. Cigliano L, Pugliese CR, Spagnuolo MS, Palumbo R, Abrescia P. Haptoglobin binds the antiatherogenic protein apolipoprotein E - impairment of apolipoprotein E stimulation of both lecithin: cholesterol acyltransferase activity and cholesterol uptake by hepatocytes. *FEBS J.* 2009 Nov;276(21):6158-71. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07319.x. Epub 2009 Sep 16.
13. Braunwald NS, Cooper TS, Morrow AG: Complete replacement of the mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960;40:1.
14. Otto's Valvular Heart Disease 2nd Edition. Copyright Saunders 2004. pp: 457
15. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG. A comparison of outcomes in men 11 years after heart - valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1993;328:1289-1296.
16. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical vs bioprosthetic valve: Final report of the VA randomized trial . *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152-1158
17. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F. 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.
18. Husebye DC, Pluth N, Piehler JM. Reoperation of prosthetic heart valves : Analysis of risk factors in 552 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;4:543-552.
19. Gersh BJ, Fisher LD, Schaff HV, et al. Issues concerning the clinical evaluation of new prosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:460-466.
20. Otto CM, Prosthetic valves. In Otto CM, ed. *Valvular Heart Disease* . Philadelphia: WB Saunders, 1999:380-416.
21. Vongpatawasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335: 407-416.
22. Edmunds LH Jr, Clark RE, Cohn LH, et al. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Ann Thorac Surg* 1988;46:257-259.

23. Grunkemeier Gl, Macmanus Q, Thomas DR, Starr A. Regression analysis of late survival following mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:131-138.
24. Bloomfield P, Wheatley Dj, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprotheses. *N Engl J Med* 1991;324:573-579.
25. Grunkemeier Gl, Li H-H, Starr A, Rahimtoola SH. Long-term performance of heart valveprotheses. *Curr Probl Cardiol* 2000;25:75-154.
26. Dellgren G, Eriksson MJ, Brodin LA, Radegran K. Eleven years' experience with the Biocor stentless aortic bioprosthesis: clinical and hemodynamic follow-up with long-term relative survival rate. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:912-921.
27. Rahimtoola SH. Prosthetic heart valve performance: long-term follow-up. *Curr Probl Cardiol* 1992:334-406.
28. Starr A, Edwards ML: Mitral replacement: clinical experience with a ballcage prosthesis. *Ann Surg* 1961;154:726.
29. Otto CM, Prosthetic valves. In Otto CM, ed. *Valvular Heart Disease* . Philadelphia : WB Saunders, 1999: 380 - 416.
30. Vongpatawasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335: 407 416
31. Wang JH. The design simplicity and clinical elegance of the St. Jude Medical heart valve. *Ann Thorac Surg* 1989;48:S55-S56
32. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG. A comparison of outcomes in men 11 years after heart - valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1993;328:1289-1296.
33. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Grover Fl. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical vs bioprosthetic valve: Final report of the VA randomized trial . *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152-1158.
34. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F. 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.
35. Husebye DC, Pluth N, Piehler JM. Reoperation of prosthetic heart valves : Analysis of risk factors in 552 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;4:543-552.

36. Gersh BJ, Fisher LD, Schaff HV, et al. Issues concerning the clinical evaluation of new prosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:460-466.
37. Bloomfield P, Wheatley Dj, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprotheses. *N Engl J Med* 1991;324:573-579.
38. Stelzer P, Elkins RC. Homograft valves and conduits: applications in cardiac surgery. *Curr Probl Surg* 1989;26:381-452.
39. Bernal JM, Gutiérrez F, Fariñas MC, Arnaiz E, Diago C, Pontón A, Ruiz B, Val-Bernal JF, Revuelta JM. Use of mitral homograft to support a mechanical valve prosthesis: a feasible solution for recurrent mitral valve dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:762-763.
40. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Schoof PH, van Suylen RJ, van Herwerden LA, Zondervan PE, Roos-Hesselink JW, Eijkemans MJ, Yacoub MH, Bogers AJ. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2009;119:222-228.
41. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprotheses. *N Engl J Med* 1991;324(9):573-579.
42. Ibrahim M, Cleland J, O'Kane H, et al. St. Jude Medical prosthesis in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(1):52-56.
43. Bernal JM, Rabasa JM, Cagigas JC, et al. Valve-related complications with the Hancock I porcine bioprosthesis. A twelve- to fourteen-year follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(5):871-880.
44. Sareli P, England MJ, Berk MR, et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol* 1989;63(20):1462-1465.
45. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986;315(22):1390-1393.
46. Hammond GL, Geha AS, Kopf GS, Hashim SW. Biological versus mechanical valves. Analysis of 1,116 valves inserted in 1,012 adult patients with a 4,818 patient-year and a 5,327 valve-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93(2):182-198.
47. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force

- on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007 Jan;28(2):230-68.
48. Wilkins GT, Flachskampf F, Weyman A. Echo-Doppler assessment of prosthetic heart valves. 1198-1230. In Weyman A. Principles and practice of Echocardiography. 2nd edition, Lea & Fabiger, 1994.
 49. Khanderia BK, Seward JB, Oh JK. Value and limitations of transesophageal echocardiography in the assessment of mitral valve prostheses . Circulation 1991;83:1956-1968.
 50. Daniel WG, Mügge A, Grote J: Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic position. Am J Cardiol 1993; 71:210-215.
 51. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2008 Oct 7;118(15):e523-661.
 52. Hatle L, Angelson B, Tromsdal A. Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. Circulation 1979;60:1096-1104.
 53. Rahimtoola SH, Murphy E. Valve prosthesis – patient mismatch : A long- term sequela. Br Heart J 1981;45:331-335.
 54. Aoyagi S, Higa Y, Matsuzoe S. Obstruction of St. Jude mechanical valve -diagnostic and therapeutic values of cineradiography. Thorac Cardiovasc Surg 1993; 41:357-363.
 55. Montorsi P, Cavaretto D, Repossini A, Bartorelli AL, Guazzi MD. Valve design characteristics and cine-fluoroscopic appearance of five currently available bileaflet prosthetic heart valves. Am J Card Imaging 1996;10:29-41.
 56. Montorsi P, De Bernardi F, Muratori M, Cavoretto D, Pepi M. Role of cine-fluoroscopy, transthoracic, and transesophageal echocardiography in patients with suspected prosthetic heart valve thrombosis. Am J Cardiol 2000;85:58-64.

57. Galli CA, Muratori M, Montorsi P, Barili F, Polvani G, Pepi M. Cyclic intermittent aortic regurgitation of a mechanical bileaflet aortic valve prosthesis: diagnosis and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1315.
58. Ihlen H, Mølsted P, Simonsen S, Vatne K, Ovrum E, Geiran O, Laake P, Frøysaker T. Hemodynamic evaluation of the CarboMedics prosthetic heart valve in the aortic position: comparison of noninvasive and invasive techniques. *Am Heart J* 1992;123:151-159.
59. Baikoussis NG, Apostolakis E, Papakonstantinou NA, Sarantitis I, Dougenis D. Safety of magnetic resonance imaging in patients with implanted cardiac prostheses and metallic cardiovascular electronic devices. *Ann Thorac Surg* 2011;91:2006-2011.
60. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Rudolph A, Wassmuth R, Schulz-Menger J. Assessment of mitral bioprostheses using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:36.
61. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Dieringer MA, Greiser A, Schulz-Menger J. In vitro assessment of heart valve bioprostheses by cardiovascular magnetic resonance: four-dimensional mapping of flow patterns and orifice area planimetry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:736-742.
62. Biteker M, Gündüz S, Özkan M. Role of MDCT in the evaluation of prosthetic heart valves. *Am J Roentgenol* 2009;192(2):W77.
63. Özkan M, Gündüz S, Biteker M, Güneysu T. Letter to the Editor re: Correctness of multi-detector-row computed tomography for diagnosing mechanical prosthetic heart valve disorders using operative findings as a gold standard. *Eur Radiol.* 2009 Jun 23.
64. Nilüfer Ekşi Duran, Murat Biteker, Sabahattin Gündüz, Tahsin Güneysu, Tayyar Gökdeniz, Mehmet Ali Astarcioglu, Emre Ertürk, Zübeyde Bayram, Mustafa Ozan Gürsoy, Beytullah Çakal, Ahmet Çağrı Aykan, Mehmet Özkan. Protez kapak obstrüksiyonu tanı ve takibinde 64-kesitli bilgisayarlı tomografinin rolü ve değeri.. XXIV. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, İstanbul, 2008.
65. Sabahattin Gündüz, Murat Biteker, Nilüfer Ekşi Duran, Tahsin Güneysu, Deniz Sevinç, Hasan Kaya, Ahmet Çağrı Aykan, Beytullah Çakal, Ali Emrah Oğuz, Mehmet Özkan. Protez kapak trombozu tespiti ve tedavi izleminde 64-kesitli çok tarayıcılı bilgisayarlı tomografinin transözofageal ekokardiyografi ile karşılaştırılması. XXIV. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, İstanbul, 2008.
66. Sabahattin Gündüz, Nilüfer E Duran, Murat Biteker, Tahsin Güneysu, Tayyar Gökdeniz, Mehmet A Astarcioglu, Emre Ertürk, Ahmet Ç Aykan, Mustafa Yıldız,

- Mehmet Özkan Cardiac 64-slice Multidetector Computerized Tomography in the Management of Prosthetic Heart Valve Obstruction.. Scientific Sessions 2008, American Heart Association Congress, New Orleans, 2008.
67. Alam M, Serwin JB, Rosman HS, et al: Transesophageal color flow Doppler and echocardiographic features of normal and regurgitant St. Jude medical prostheses in the mitral valve position. *Am J Cardiol* 1990;66:871.
68. Kaymaz C, Özkan M, Özdemir N, Kirma C, Deligönül U. Spontaneous echocardiographic microbubbles associated with prosthetic mitral valves: mechanistic insights from thrombolytic treatment results. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(4):323-327.
69. Black IW. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire. *Echocardiography* 2000;17:373-382.
70. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, Civelek A, Cenal AR, Yakut C, Deligonul U. Predictors of left atrial thrombus and spontaneous echo contrast in rheumatic valve disease before and after mitral valve replacement. *Am J Cardiol* 1998;82:1066-1070.
71. Cohen A, Tzourio C, Chauvel C, Bertrand B, Crassard I, Bernard Y, Goullard L, Falcon S, Bousser MG, Amarenco P. Mitral valve strands and the risk of ischemic stroke in elderly patients. The French Study of Aortic Plaques in Stroke (FAPS) Investigators. *Stroke* 1997;28:1574-1578.
72. Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Choukroun E, Laborde N, Madona F, Deville C, Baudet E. Surgery for prosthetic valve obstruction. A single center study of 136 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:868-72.
73. Vitale N, Renzulli A, Cerasuolo F, Caruso A, Festa M, de Luca L, Cotrufo M. Prosthetic valve obstruction: thrombolysis versus operation. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:365-70.
74. Loscalzo J: Pathogenesis of thrombosis, In:Williams Hematology. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds). Fifth Edition, McGraw-Hill, New York, 1995, pp:1525-1531
75. Barbetseas J, Nagueh SF, Pitsavos C et al. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1410-1417.
76. Murat Biteker, Nilüfer Ekşi Duran, Sabahattin Gündüz, Tayyar Gökdeniz, Hasan Kaya, Mehmet Ali Astarcioglu, Ahmet Çağrı Aykan, Zübeyde Bayram, Mustafa Yıldız,

- Mehmet Özkan. Protez kapakta pannus oluşumu tanısının çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile konulması: Cerrahi ile doğrulama. XXIV. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, İstanbul, 2008.
77. Murat Biteker. Mekanik Protez Kapakta Pannus/Trombus Ayırıcı Tanısında Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi. XI. Mezuniyet Sonrası Eğitim Toplantısı, Ulusal Ekokardiyografi Kongresi, Bursa, 2008.
78. Gündüz S, Ozkan M, Biteker M, Güneysu T. Imaging of the mechanical heart valve pannus formation with multidetector computerised tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1472.
79. Ozkan M, Gündüz S, Yıldız M, Duran NE. Diagnosis of the prosthetic heart valve pannus formation with real-time three-dimensional transoesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:E17.
80. Luca L, Vitale N, Giannolo B, Cafarella G, Piazza L, Cotrufo M. Mid-term follow-up after heart valve replacement with CarboMedics bileaflet prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1158-1165.
81. Goodman SL, Tweden KS, Albrecht RM. Platelet interaction with pyrolytic carbon heart-valve leaflets. *J Biomed Mater Res* 1996;32:249-258.
82. Kratz JM, Crawford FA Jr, Sade RM, Crumbley AJ, Stroud MR. St. Jude prosthesis for aortic and mitral valve replacement: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 1993;56:462-463.
83. Khan S, Chaux A, Matloff J, Blanche C, DeRobertis M, Kass R, Tsai TP, Trento A, Nessim S, Gray R. The St. Jude Medical valve. Experience with 1,000 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:1010-1019.
84. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, Sagie A, Shahid MS, Pontes Júnior SC, Carreras F, Girard SE, Arnaout S, Stainback RF, Thadhani R, Zoghbi WA; Prosthetic Valve Thrombolysis-Role of Transesophageal Echocardiography (PRO-TEE) Registry Investigators. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 7;43(1):77-84.
85. Cáceres-Lóriga FM, Pérez-López H, Morlans-Hernández K, Facundo-Sánchez H, Santos-Gracia J, Valiente-Mustelier J, Rodiles-Aldana F, Marrero-Mirayaga MA, Betancourt BY, López-Saura P. Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:185-190.

86. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis : Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200-209.
87. Bansal RC, Khazai B, Bansal N, Dua A. Left ventricular pseudoaneurysm due to embolic myocardial infarction in infective endocarditis: real time three-dimensional transesophageal echocardiographic evaluation. *Echocardiography* 2011;28:E28-30.
88. Otto's Valvular Heart Disease 2nd Edition. Copyright Saunders 2004. pp: 457
89. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007;28:230-268.
90. Li M, Dumesnil JG, Mathieu P, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on pulmonary arterial pressure after mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1034-1040.
91. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Prosthetic valve evaluation. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, editors. *The Echo Manual*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. p. 226-242.
92. Li M, Dumesnil JG, Mathieu P, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on pulmonary arterial pressure after mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1034-1040.
93. DeCesare W, Rath C, Hufnagel C. Hemolytic anemia of mechanical origin with aortic-valve prostheses. *N Engl J Med* 1965;272:1045-1050.
94. A Lonescu, A G Fraser and E G Butchart. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart* 2003;89;1316-1321.
95. Otto's Valvular Heart Disease 2nd Edition. Copyright Saunders 2004. pp: 462-63.
96. Demirag M, Kirali K, Omeroglu SN, Mansuroglu D, Akinci E, Ipek G, Berki T, Gurbuz A, Isik O, Yakut C.: Mechanical versus biological valve prosthesis in the mitral position: a 10-year follow up of St. Jude Medical and Biocor valves. *J Heart Valve Dis.* 2001 Jan;10(1):78-83.
97. Echevarria JR, Bernal JM, Rabasa JM, Morales D, Revilla Y, Revuelta JM. Reoperation for bioprosthetic valve dysfunction. A decade of clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5(10):523-6.

98. Schoen FJ, Hobson CE. Anatomic analysis of removed prosthetic heart valves: causes of failure of 33 mechanical valves and 58 bioprostheses, 1980 to 1983. *Hum Pathol.* 1985 Jun;16(6):549-59.
99. Genoni M, Franzen D, Vogt P, Seifert B, Jenni R, Kunzly A, Niederhauser U, Turina M. Paravalvular leakage after mitral valve replacement: improved long-term survival with aggressive surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(1):14-19.
100. Bargiggia GS, Tronconi L, Raisaro A, Recusani F, Ragni T, Valdes- Cruz LM, Sahn DJ, Montemartini C. Color Doppler diagnosis of mechanical prosthetic mitral regurgitation: usefulness of the flow convergence region proximal to the regurgitant orifice. *Am Heart J.* 1990 Nov;120(5):1137-42.
101. Kunzelman KS, Cochran RP, Murphree SS, Ring WS, Verrier ED, Eberhart RC. Differential collagen distribution in the mitral valve and its influence of biomechanical behaviour. *J Heart Valve Dis* 1993;2:236-44.
102. Angelini A, Yen Ho S, Thiene G, Anderson RH. Anatomy of mitral valve. 2nd revised edi., Armonk, NY: Futura Publishing Company; 2000. P.14.
103. Dhasmana JP, Blackstone EH, Kirklin JW, Kouchoukos NT. Factors associated with periprosthetic leakage following primary mitral valve replacement: with special consideration of the suture technique. *Ann Thorac Surg* 1983;35:170-8.
104. Glisenti F, Ghiringhelli S, Straneo U, et al. Intra and paraprosthetic valve regurgitation. A colour doppler echocardiographic study. *Acta Cardiologica* 1991; 46: 121-127.
105. Dhasmana JP, Blackstone EH, Kirklin JW, Kouchoukos NT. Factors associated with periprosthetic leakage following primary mitral valve replacement: with special consideration of the suture technique. *Ann Thorac Sur..* 1983;35:170–178.
106. Ibrahim, M, O'Kane H, Cleland J, Gladstone D, Sarsam M, Patterson C. The St. Jude Medical prosthesis a thirteen-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:221-230
107. Mangi AA, Torchiana DF. A technique for repair of mitral paravalvular leak. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:771-772
108. Balzer J, Kühl H, Rassaf T, Hoffmann R, Schauerte P, Kelm M, et al. Real-time transesophageal three-dimensional echocardiography for guidance of percutaneous cardiac interventions: first experience. *Cli Res Cardiol* 2008 May 29.
109. Mahley, W.R, Weisgraber, K.H., Farese, R.V. Williams Textbook Of Endocrinology W.B. Saunders, Philadelphia, 1998.

110. Murray, R.K, Granner, D.K., Mayes, P.A. Rodwell, V. Biochemistry, Third Edition, Wm. C. Brown Publishers, Oxford, Melbourne, 1993, 641- 651
111. Anderson, S.C, Cockayne, S. Clinical Chemistry, Lipids. Chapter 10, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, 1993, 169-182.
112. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009;302:1993–2000.
113. Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. Biochim Biophys Acta. 2000 Dec 15;1529(1-3):245-56.
114. Segrest JP, Li L, Anantharamaiah GM, Harvey SC, Liadaki KN, Zannis V. Structure and function of apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein. Curr Opin Lipidol. 2000 Apr;11(2):105-15.
115. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. JAMA. 2007 Aug 15;298(7):786-98.
116. Acton S., Rigotti A., Landshultz K. T., Xu S., Hobbs H. H., Krieger M. *Science* 1996. 271,518 –520
117. Balestrieri M, Cigliano L, De Simone ML, Dale B & Abrescia P. Haptoglobin inhibits lecithin-cholesterol acyltransferase in human ovarian follicular fluid. Mol Reprod Dev 2001. 59, 186–191.
118. Cigliano L, Spagnuolo MS, Dale B, Balestrieri M & Abrescia P. Estradiol esterification in the human preovulatory follicle. Steroids. 2001. 66, 889–896.
119. Salvatore A, Cigliano L, Bucci EM, Corpillo D, Velasco S, Carlucci A, Pedone C & Abrescia P. Haptoglobin binding to apolipoprotein A-I prevents damage from hydroxyl radicals on its stimulatory activity of the enzyme lecithin-cholesterol acyl-transferase. Biochemistry. 2007, 46, 11158–11168
120. Anitschkow N, Chalutow S. Experimental cholesterinsteatose and its importance for the development of some pathological processes [Article in German]. Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat 1913;24:1–9.
121. Konstantinov IE, Mejevoi N, Anichkov NM. Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. Tex Heart Inst J 2006;33:417–23.
122. Friedman M, Friedland GW. Medicine's 10 greatest discoveries. New Haven, CT: Yale University Press; 1998.

- 123.** Yang Q, Zhong Y, Ritchey M, et al. Predicted 10-Year Risk of Developing Cardiovascular Disease at the State Level in the U.S. *American Journal of Preventive Medicine*. 2015;48(1):58-69.
- 124.** Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459-2472.
- 125.** Goff DC. Dyslipidemia Prevalence, Treatment, and Control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): Gender, Ethnicity, and Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2006;113(5):647-656.
- 126.** Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
- 127.** Bayram F, Kocer D, Gundogan K, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(2):206-216.
- 128.** Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 2015;161(1):161-172.
- 129.** Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-355
- 130.** Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459-2472
- 131.** Fredrickson DS. An International Classification of Hyperlipidemias and Hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med*. 1971;75(3):471-472.
- 132.** Santos Ho, Espen RMCN. Impact of Intermittent Fasting on the Lipid Profile: Assessment Associated with Diet and Weight Loss. 2018.
- 133.** Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*. 2017;23(Supplement 2):1-87.

- 134.** Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Preventive Medicine*. 2003;37(4):283-290.
- 135.** Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*.2013;29(2):151-167.
- 136.** Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Abant Med J 2012;1(2):89-93 93 Cardiology Foundation; American Heart Association.Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-39.
- 137.** De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003; 24 :1601- 10.
- 138.** Pineda J, Marín F, Marco P, Roldán V, Valencia J, RuizNodar JM, Romero DH, Sogorb F, Lip GY. The prognostic value of biomarkers after a premature myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2010; 143: 249-54.
- 139.** Streja L, Packard CJ, Shepherd J, Cobbe S, Ford I; WOSCOPS Group. Factors affecting low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol response to pravastatin in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Am J Cardiol*. 2002; 90: 731-6.
- 140.** Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D.Effect of lowering LDL cholesterol substanitally below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1220-1226.

- 141.** Ford I, Blauw GJ, Murphy MB, Shepherd J, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, Jukema JW, Hyland M, Gaw A, Lagaay AM, Perry IJ, Macfarlane P, Norrie J, Meinders AE, Sweeney BJ, Packard CJ, Westendorp RG, Twomey C, Stott DJ; The PROSPER Study Group. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER): Screening Experience and Baseline Characteristics. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2002; 20; 8.
- 142.** Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, Collier D, Hughes AD, Stanton A, Thom S, Thurston H; CAFE and ASCOT Investigators. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation.* 2009; 119:53-61.
- 143.** Spaulding C, Weber S. Scandinavian simvastatin study (4S). *Lancet.* 1994; 344:8939-8940.
- 144.** Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moyé LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation.* 1999;19:216-23.
- 145.** MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effects of lowering average of belowaverage cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation.* 1998; 97: 1784-90.
- 146.** Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2326-31
- 147.** Kliger C, Eiros R, Isasti G, Einhorn B, Jelnin V, Cohen H, Kronzon I, Perk G, Fontana GP, Ruiz CE. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(9):638-49.
- 148.** Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest.* 2006. 116, 3090–3100.
- 149.** S el-Hazmi MA, Jabbar FA, Warsy AS. Cholesterol and triglyceride level in patients with sickle cell anaemia. *Scand J Clin Lab Invest.* 1987 Jun;47(4):351-4.
- 150.** Ataga KI, Hinderliter A, Brittain JE, Jones S, Xu H, Cai J, Kim S, Pritchard KA, Hillery CA. Association of pro-inflammatory high-density lipoprotein cholesterol

with clinical and laboratory variables in sickle cell disease. *Hematology*. 2015 Jun;20(5):289-96.

151. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Gurel YE, Karaahmet T, Tigen K, Basaran Y. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in left-sided infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2008 Apr 15;101(8):1170-3.