

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



**PROTEZ KAPAK TROMBÜSLÜ HASTALARDA
HEPARANAZ ENZİM DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. EMRAH BAYAM

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET ÖZKAN

İSTANBUL - 2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
TEŞEKÜR	2
KISALTMALAR	3
1. ÖZET	4
2. GİRİŞ VE AMAÇ	5
3. GENEL BİLGİLER.....	6
4. MATERYEL VE METOD.....	28
5. BULGULAR	30
6. TARTIŞMA.....	38
7. SONUÇ	40
8. KAYNAKLAR.....	41

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık ihtisasım boyunca hoşgörüsü,insani yaklaşımı ve her zaman hissettirdiği tecrübeleri ile desteğini hep yanımda hissettiğim, bitmek tükenmek bilmeyen bir özveri ile çalışan ve üzerimde büyük emekleri olan çok değerli hocam Sn. Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN'a; ve eğitime her anlamda büyük katkıları bulunan ve meslek hayatım boyunca kendime örnek alacağım değerli hocalarım ,Sn. Pof. Dr.Cevat KIRMA 'ya, Sn. Prof. Dr. Cihangir KAYMAZ'a , Sn. Prof.Dr. Nihal Özdemir'e, Sn. Doç. Dr. Ramazan KARGIN'a,Sn. Doç. Dr. İ. Akın İZGİ'ye, Sn. Doç.Dr. M. Yunus EMİROĞLU'na , Sn. Doç. Dr. Gökhan KAHVECİ'ye, Sn.Doç.Dr.Gökhan ALICI'ya, Sn.Doç.Dr.Birol ÖZKAN'a

Bilgi ve birikimlerinden faydalandığım başta aynı ekipte çalıştığım Sn.Doç.Dr.Sabahattin GÜNDÜZ'e, Sn. Uzm.Dr.Özkan CANDAN'a, Sn.Uzman.Dr.Sinan ÇERŞİT'e olmak üzere hastanemiz tüm uzman doktorlarına,

İnanılmaz bir özveriyle insanlara faydalı olmaya çalışan ve birlikte çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, Burda şuan ismini bahsedemediğim benim için hep özel olan insanlara, Tüm hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren aileme, eşim Dr.Berrin Didem TOLUÇ'a

En içten teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunuyorum...

KISALTMALAR

2B	: 2 boyutlu
3B	: 3 boyutlu
APTT	: Aktive parsiyel trombosit zamanı
AVR	: Aort valve replasmanı
ELISA	: Enzim bağılı immünosorbent assay
GZ	: Gerçek zamanlı
INR	: International normalized ratio
İE	: İnfektif endokardit
LA	: Sol atriyum
LAA	: Sol atriyum appendiksi
MVR	: Mitral valve replasmanı
PHT	: Pressure half time (Basınç yarılanma zamanı)
PVK	: Paravalvüler Kaçak
ROC	: Receiver-operator characteristic
TÖE	: Transözofageal ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
UFH	: Fraksiyone olmayan heparin

1. ÖZET

Giriş-Amaç: Heparanaz, memeli hücrelerinde heparan sülfatı parçalayan ana enzimdir. Heparanaz aktivitesi; tümör büyümesi, inflamasyon, doku yenilemesi, anjiyogenez ve hücre invazyonunda rol oynar. Heparanaz, koagülasyon sisteminin aktivasyonunda doğrudan rol alır, doku faktörü ile etkileşir ve faktör Xa'nın üretimini artırır. Son zamanda bildirilmiş yayınlarda, arteriyel ve venöz trombotik durumlarda heparanazın prokoagülan aktivitesini tarif etmiştir. Bu çalışmada, prostetik kapak trombozu olan hastalarda heparanazın tromboz yükü, tromboembolizm ve fraksiyone olmayan heparin (UFH) ile tedavi başarısı ile ilişkisi araştırıldı.

Metod: Bu prospektif ve gözlemsel çalışma, UFH infüzyonu ile tedavi edilen ve 10 mm'den fazla trombüs çapına sahip 79 protez kapak trombozu (PKT) (ortalama yaş: 49,8±13,5 kadın:51) hastasını ve 82 sağlıklı kontrolü (ortalama yaş: 49,9±14,3 kadın:51) içermektedir. PKT tanısının konulması ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi seri transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi ile gerçekleştirildi. Hastalara UFH infüzyonunu aktive parsiyel trombosit zamanı (APTT) hedefi 60-70 saniye olacak şekilde maksimum 28 gün boyunca verildi. Heparanaz düzeyini saptamak için plazma örnekleri hastalardan başlangıçta ve UFH tedavisinden sonra toplandı, kontrollerden sadece başlangıçta toplandı. Plazma örnekleri, heparanaz enzim bağlı immünosorbent assay ile heparanaz seviyeleri için test edildi.

Bulgular: Hasta grubu 12 aortik, 51 mitral, 13 aortik + mitral ve 3 triküspid PKT hastasında 18 obstrüktif ve 61 obstrüktif olmayan trombozu içeriyordu. Hastalar ortalama 15 (7-20) gün süreyle UFH infüzyonu aldı. UFH tedavisi 37 hastada (% 46,8) başarılı oldu. Başlangıçtaki heparanaz düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti [0,29 (0,21-0,71) vs 0,25 (0,17-0,33) pg/mL; p=0,002]. UFH tedavisi sonrası heparanaz düzeylerinde belirgin bir artış vardı [0,29 (0,21-0,71) vs 0,48 (0,28-1,27) pg/mL; p<0,001]. Başlangıç heparanaz düzeyleri obstrüktif trombüslü hastalarda nonobstrüktif trombüs olan hastalardan daha yüksekti [2,05 (0,29-2,67) vs 0,28 (0,15-0,44) pg/mL; p<0,001]. UFH sonrası heparanaz düzeyleri UFH ile tedavisinde başarısız olunan hastalarda başarıyla tedavi edilen gruba göre daha yüksekti [0,69 (0,34-2,17) vs 0,36 (0,26-0,79) pg/mL ; p=0,016]. Başlangıç heparanaz düzeyi 16 hastada 1 pg/mL'den yüksekti. Bu alt grupta 12 hastada obstrüktif tromboz vardı ve kalan 4 non-obstrüktif trombüs hastasında trombüs alanı 1,5 cm² den büyüktü. Ayrıca, bu alt grupta inme ya da geçici iskemik atak öyküsü daha sıklıkla [9/16 (56%) vs. 14/63 (22,2%), p=0,008].

Sonuç: Artmış heparanaz seviyeleri, PKT için ezoterik nedenlerden biri olabilir. UFH tedavisi, tedavinin başarısını etkileyebilecek düzeyde heparanaz seviyelerinde bir artışa neden olabilir. Başlangıç heparanaz düzeyleri yüksek olan hastalar tromboembolizm ve yüksek tromboz yüküne eğilimli olabilirler.

2. 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 ülkelere başlıca etkindir. 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 bir çok 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-koagülasyonla ilişkili kanamalar halen önemli mortalite ve morbidite nedenleridir.

Prostetik kapak trombüsü (PKT) prostetik kapak implantasyonu sonrası gelişen ciddi ve yaşamı tehdit edici bir komplikasyondur (2). PKT hastalarında heparin tedavisi bir tedavi seçeneğidir (3).

Heparanaz, memeli hücrelerinde heparan sülfatı parçalayan ana enzimdir (4). Heparanaz aktivitesi; tümör büyümesi (5), inflamasyon, doku yenilemesi (6), anjiyogenez (7) ve hücre invazyonunda (8) rol oynar. Heparanaz, koagülasyon sisteminin aktivasyonunda doğrudan rol alır (9), doku faktörü ile etkileşir ve faktör Xa'nın üretimini artırır (10). Son zamanda bildirilmiş yayınlarda, arteriyel ve venöz trombotik durumlarda heparanazın prokoagülan aktivitesini tarif etmiştir (11,12). Bu çalışmada, prostetik kapak trombozu olan hastalarda heparanazın tromboz yükü, tromboembolizm ve unfraaksiyonsuz heparin ile tedavi başarısı ile ilişkisi araştırıldı.

3. GENEL BİLGİLER

3.1 KALP KAPAK HASTALIKLARINA VE PROTEZ KAPAK HASTALIKLARINA GENEL YAKLAŞIM

Kalp kapak hastalıkları; koroner arter hastalığı kalp yetersizliği veya hipertansiyon kadar yaygın olmasa da, sık görülmesi ve girişim gerektirmesi nedeni ile önem taşımaktadır. Kalp kapak hastalıkları gelişmiş ülkelerde çoğunlukla ileri yaşlarda görülmekte ve bu yaş gruplarında eşlik eden komorbiteler ve hastalıklarda artmaktadır. Bunun sonucu olarakta uygulanacak girişimin riski de artmaktadır. Gelişmemiş ve bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde ise romatizmal kapak hastalıkları genç yaşlarda karşımıza çıkmaktadır ve bu seferde genç hastalara özel durumlar karşımıza çıkmakta (örneğin yarışmalı spor yapma isteği, kadın hasta grubunda gebelik arzusu v.s.) yapılacak girişimle ilgili alınacak kararı karmaşık hale getirmektedir. Günümüzde Kalp kapak hastalıkları ile ilgili önemli bir konuda cerrahi uygulanmış olup yeni sorunlarla başvuran hasta oranının giderek artmasıdır.

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).

3.2 PROTEZ KAPAK ÇEŞİTLERİ

Protez kapaklar esas olarak, mekanik ve doku (bioprotez) kapaklar olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Doku kapaklar, eğer insan dışında bir canlıdan alınmış ise heterogreft, insandan alınmış ise homogreft veya allogreft olarak tanımlanır. Ross operasyonunda olduğu gibi, kişinin kendi pulmoner kapağı aort kapağı ile değiştirilmiş ise bu kez otogreft kapak değişimi olarak tanımlanır. Doku kapakların avantajı nontrombojenik olmalarıdır, böylece uzun dönemli antikoagulasyon gerekli değildir. En önemli dezavantajları ise sınırlı dayanıklılıklarıdır. Ancak pulmonik otograftların kullanımı ve canlı heterograft ya da allograft kapakların kullanımı bu dezavantajı ortadan kaldıracak gibi gözükmemektedir. Doku kapakların hemodinamik özellikleri oldukça değişken olup, en iyi hemodinami yanıtı pulmoner otograftlar ve aortik homogreftlerde izlenmekte olup, en kötü sonuçlar küçük boyutlu stentli domuz kapaklarından alınmaktadır.

3.2.1 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.

3.2.1.1 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).

3.2.1.2 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).

3.2.1.3 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 (31).

3.2.2 DOKU KAPAKLARI

3.2.2.1 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).

3.2.2.2 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).

3.2.2.3 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 yerleşebileceği 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).

3.2.2.4 Ototgreftler: Pumoner 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).

3.3 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, ftal hemoraji ve embriyopati yönünden daha risk altındadırlar (44-45). Biyoprotez kapaklar antikoagülasyon sorununu çözebilir ancak onlarında 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 dşnlmelidir.

3.4.PROTEZ KAPAKLARIN DEğERLENDİRİLMESİ

Kapakların takibinde geçerli olan birçok klinik yöntem bulunmaktadır. Cerrahiyi takiben 1-6 hafta içinde Doppler alışması yapılarak bir referans değer oluşturulmalıdır. Mekanik kapaklar için antikoagülasyona 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. Antikoaglasyona 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 pozisyonadaki 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.

3.4.1 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 kapağın ve diğer kapakların incelemesinde önemli bilgiler sağlayabilir. Ancak, özellikle mekanik kapağın neden olduğu reverberasyonlar, akustik gölgelenmeler TTE ile iki boyutlu ve renkli Doppler incelemelerde güçlükler 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 ÖZELLİKLERİNİN 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 , 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 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 verdiğinden kapak alanının bulunması mümkün olur. Efektif protez kapak alanlarının hesaplanmasında bu yöntemin kullanımı gradientlerin değerlendirilmesinde hata olasılığını azaltır.

Bu formül kısaca şu şekildedir;

VTI proksimal x Proksimal referans alanı = VTI Distal x 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) kullanılır.

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 yarılanma zamanı da artar. Buna karşılık, yüksek bir debinin ürünü olan gradient artışlarında pik gradient yüksek olup, ortalama gradient ve basınç yarılanma zamanı normal sınırlar içinde kalır. Basınç yarılanma 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 yarılanma zamanı ile kapak alanı arasındaki ilişki zayıflar. Basınç yarılanma 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 değerin < 0.25 olması kapak alanında daralma veya gerekene göre düşük kalan kapak ölçüsü (*flow mismatch*) lehindedir (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

3.4.2 SİNEFLOROSKOPİ

Mitral protez kapak en iyi sağ ön oblik kranyal açılındırmayla, aortik kapak ise sağ ön oblik kaudal veya sol ön oblik kraniyal açılındırmayla 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.

3.4.3 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 değerün üstünde basınç gradientleri bulunabileceği göz önünde tutulmalıdır (58). Ayrıca, antikoagülasyon altındaki bir hastanın kateter öncesinde antikogulan tedavisinin kesilmesi veya hafifletilmesinin trombüs riskini de getirebileceği bir başka önemli noktadır.

3.4.4 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).

3.4.5 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).

3.5 PROTEZ KAPAKLAR İLE İLGİLİ SORUNLAR ve EKOKARDİYOĞRAFİNİN YERİ

3.5.1 FİZYOLOJİK PROÇESLER :

3.5.1.1 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 suboptimaldır.TÖE, bütün bu negatif faktörlerden etkilenmediği gibi, özofagusun kardiyak yapılara komşuluğu ve yüksek frekanslı (5.0 mHz) transdüsörlerin kullanılması nedeniyle yüksek kalitede görüntüler elde edilir (67).

3.5.1.2 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.

3.5.1.3 Mikroabarcıklar

Protez kapak mikroabarcıkları özellikle bileaflet mekanik kapakların kapanışı sırasında

kapagın kapanma yönünde oluşan ani basınç düşmesinin neden olduğu bir eko bulgusudur.Bioprotezlerde mikrokabarcık görülmeyişi, 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 bağılı 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.

3.5.2 PATOLOJİK PROÇESLER

3.5.2.1 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).

3.5.2.2 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).

3.5.2.3 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 amplitüdüleri 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 ($\Delta P = 4 V^2$) 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 (V_1) 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* sorumluluğu düşünülmelidir. Sol ventrikül performansı azalmış olgularda, aortik kapaklardaki gerçekte hafif obstrüksiyona rağmen istirahat koşullarında normal gradientler bulunabilir. Bu koşullarda Dobutamin stress ekokardiyografi ile akım hızları ve gradientler artırılarak obstrüksiyon aşikar 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 $> 1/2$ 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.

3.5.2.4 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, fikse ekodens yapı olarak kapak halkası boyunca veya altında görülebilir (76-78).

3.5.2.5 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 hücrel morfolojisi de kan akım karakteristiklerine karşı çok hassastır. Fizyolojik laminar akıma ek olarak, transprostatik fizyolojik olmayan türbülans akım ile endotelial döngü hızlanır ve bu zarar mekanizması nedeni ile endotelin tromboza dirençli yapısı hasarlanır (80). Trombüs oluşumu, kanın hücrel 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 trombüs 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.

3.5.2.6 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 içerme 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).

3.5.2.7 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.

3.5.2.8 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).

3.5.2.9 Hasta-Protez uyumsuzluğu

Bir protezin etkin kapak alanının hastanın vucut 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, evrenmesinde 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.

3.5.2.10 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.

3.5.2.11 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 % $0.1-1.4$ /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 ayırımının 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.

3.6. PROTEZ KAPAK TROMBOZU TEDAVİSİ ve KILAVUZLAR

3.6.1 KAPAK CERRAHİSİ SONRASI ANTİTROMBOTİK TEDAVİ

Tromboemboli ve pıhtıönerler ilaç kullanımına bağı kanama,protez kapak takılan hastalarda gelişen komplikasyonların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Antitrombotik tedavi yönetimi, tromboembolizmin değiştirilebilir risk faktörlerinin etkili kontrolünü sağlar. Kapak onarımı ya da replasmanı sonrası antitrombotik tedavi endikasyonları aşağıdaki ESC kılavuzunda özetlenmiştir (94):

	Sınıf ^a	Düzy ^b	Kay ^c
Oral pıhtıönerler tedavi, mekanik protez kapaklı olan tüm hastalarda yaşam boyu önerilmektedir.	I	B	213
Oral pıhtıönerler tedavi, biyoprotez kapaklı olan ve başka nedenlerle pıhtıönerler tedavi gereğı bulunan hastalarda yaşam boyu önerilmektedir. ^d	I	C	
Düşük doz aspirin eklenmesi, mekanik protez kapaklı olan ve eşlik eden aterosklerotik hastalığı bulunan hastalarda düşünölmelidir.	IIa	C	
Düşük doz aspirin eklenmesi, mekanik protez kapaklı olan ve yeterli INR düzeyine rağmen tromboembolizm gelişen hastalarda düşünölmelidir.	IIa	C	
İlk üç ay süreyle oral pıhtıönerler tedavi, mitral ya da triküspit biyoprotezi uygulanan hastalarda düşünölmelidir.	IIa	C	
İlk üç ay süreyle oral pıhtıönerler tedavi, mitral kapak onarımı sonrasında düşünölmelidir.	IIa	C	
İlk üç ay süreyle düşük doz aspirin, aortik biyoprotez implantasyonu sonrasında düşünölmelidir.	IIa	C	
İlk üç ay süreyle oral pıhtıönerler tedavi, aortik biyoprotez implantasyonu sonrasında düşünölebilir.	IIb	C	

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cSınıf I (A + B) ve IIa + IIb (A + B) önerileri destekleyen kaynaklar.

^dAtriyal fibrilasyon, venöz tromboembolizm, pıhtılaşma eğiliminde artış ya da kanıt düzeyi daha düşük olmakla birlikte, ciddi derecede ilerlemiş sol ventrikül işlev bozukluğu (ejeksiyon fraksiyonu<35%).

3.6.2 KAPAK TROMBOZUNUN TEDAVİSİ

Herhangi bir tip kapak protezi olan bir hastada yakın zamanda nefes darlığında artış veya bir embolik olay meydana gelmesi halinde hemen obstrüktif kapak trombozundan kuşulanmalıdır. Son zamanlarda yetersiz antikoagülasyon uygulanmış olması veya pıhtılaşma eğilimini arttırabilecek bir neden bulunması durumunda (örn. Dehidratasyon enfeksiyon vb.) kuşunun daha da fazla olması gerekir. Tani, TTE ve/veya TÖE veya sinefloroskopi ile doğrulanmalıdır (94).

Hangi seçenek tercih edilirse edilsin, protez kapak trombozunun tedavisi yüksek risk taşır. Cerrahi girişiminin riski yüksektir, çünkü acil koşullarda uygulanır ve sonuçta yeniden bir girişim yapılması demektir. Diğer yandan, fibrinoliz de kanama, istemik emboli ve tekrarlayan tromboz riskini beraberinde getirir. Trombolitik tedavinin risk ve yararları hastanın özelliklerine merkezin kaynaklarına ve tecrübesine göre belirlenmelidir. ESC kılavuzu öneri sınıfı 1 kanıt düzeyi C olarak eşlik eden ciddi bir hastalığı olmayan, kritik durumdaki hastalarda obstrüktif tromboz için seçilecek tedavi olarak ivedi veya acil kapak replasmanı önermektedir. Protezin trombojenitesi önemli bir faktörse, daha az trombojenik bir protezle değiştirilmelidir.

ESC kılavuzu trombolitik tedaviyi şu durumlarda önermektedir (94):

*Eşlik eden hastalığı veya kapakta tromboz gelişmeden önce kalp işlevlerinde şiddetli bozukluk bulunması nedeniyle, cerrahi sonrasında sağ kalma olasılığı düşük olan kritik durumdaki hastalar

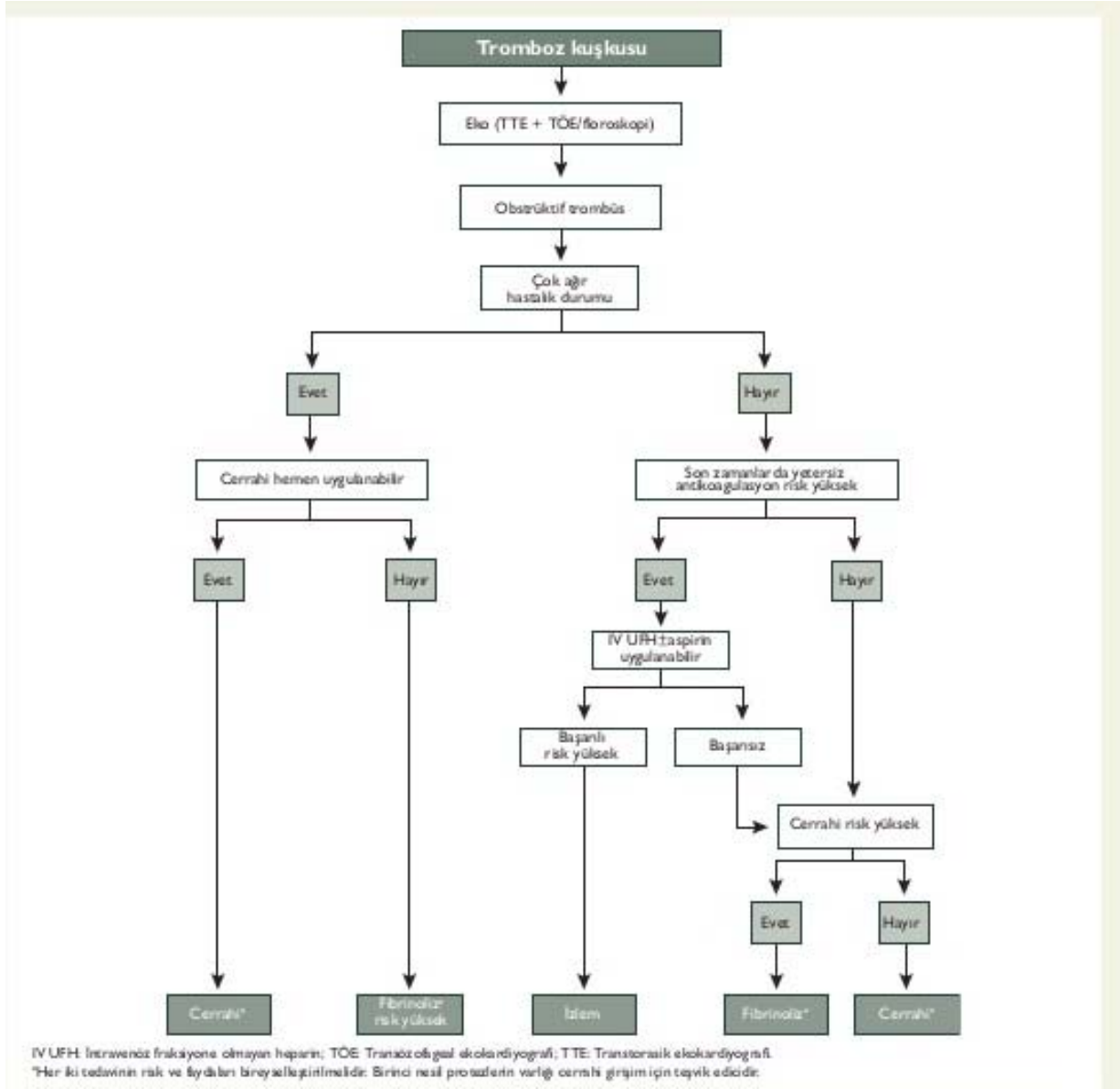
*Cerrahi girişimin hemen yapılamayacağı ve hastanın nakledilemediği durumlar

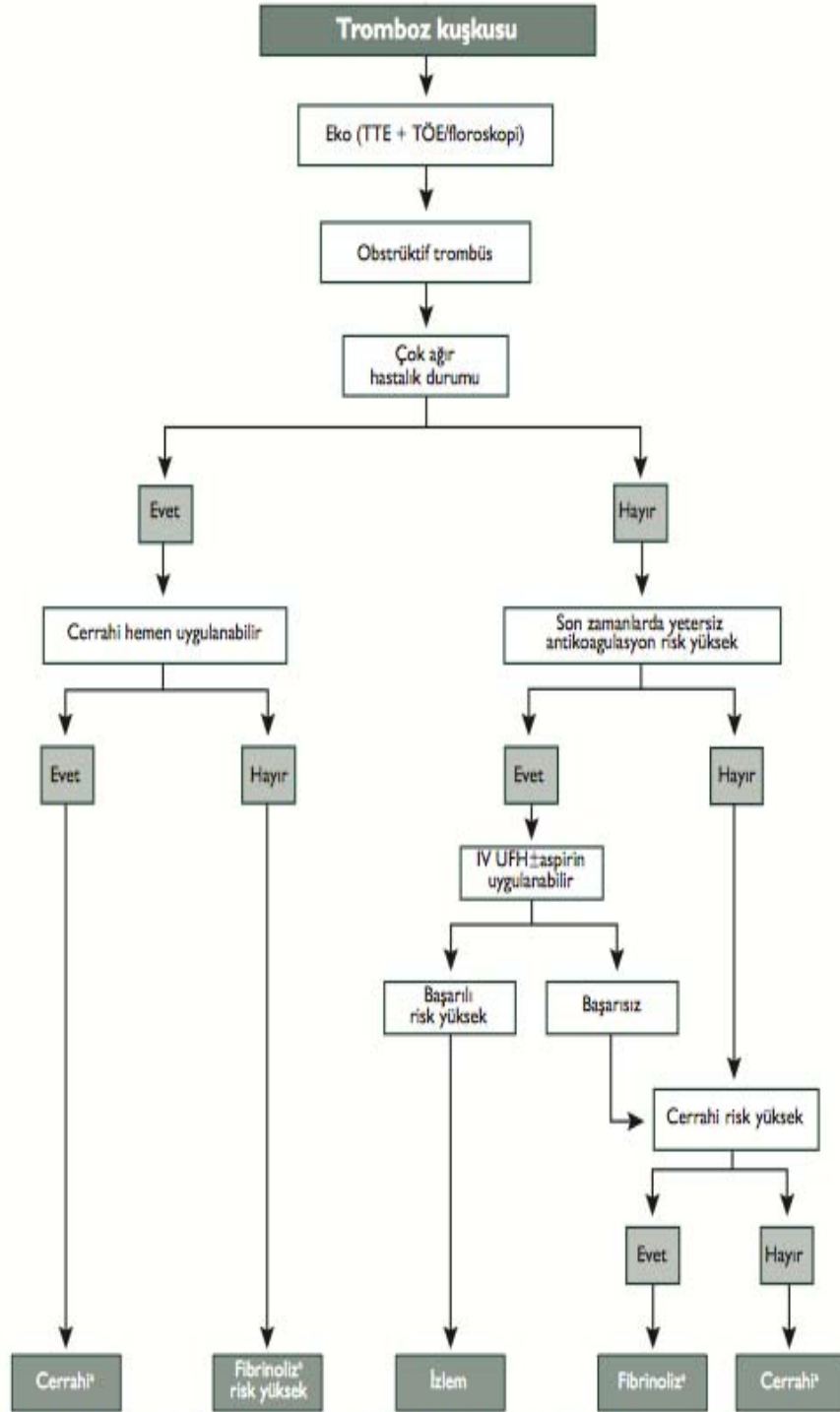
*Daha yüksek başarı oranı ve daha düşük emboli insidansı nedeniyle, triküspit veya pulmoner kapak protezlerinin trombozu

Hemodinamik kararsızlık durumunda ESC tarafından kısa bir protokol önermektedir (i.v. rt-PA UFH ile birlikte 10mg bolus+ 90 dakikada 90 mg veya streptokinaz UFH olmadan 60 dakikada 1 500 000 U). Kararlı hastalarda ise daha uzun süreli infüzyonlar kullanılabilir denilmektedir. Kliniğimizde Prof. Dr. Mehmet Özkan öncülüğünde 25mg/6 saat ve 25 mg/25 saat rt-PA protokolü PKT hastalarında düşük kanama ve benzer başarı oranlarıyla uygulanmaktadır (96-98). Bu tedavi modalitesi ACC 2017 de protez kapak kılavuzunda sınıf Ib endikasyonla cerrahiye eşdeğer ve alternatif olarak önerilmeye başlanmıştır (95).

PKT hastalarındaki tedavi ESC (94) ve AHA/ACC (95) kılavuzları tarafından geliştirilen tedavi algoritmalarıyla özetlenmiştir

ESC kılavuzu Sol Taraflı Obstrüktif Protez Trombozunun Tedavisi

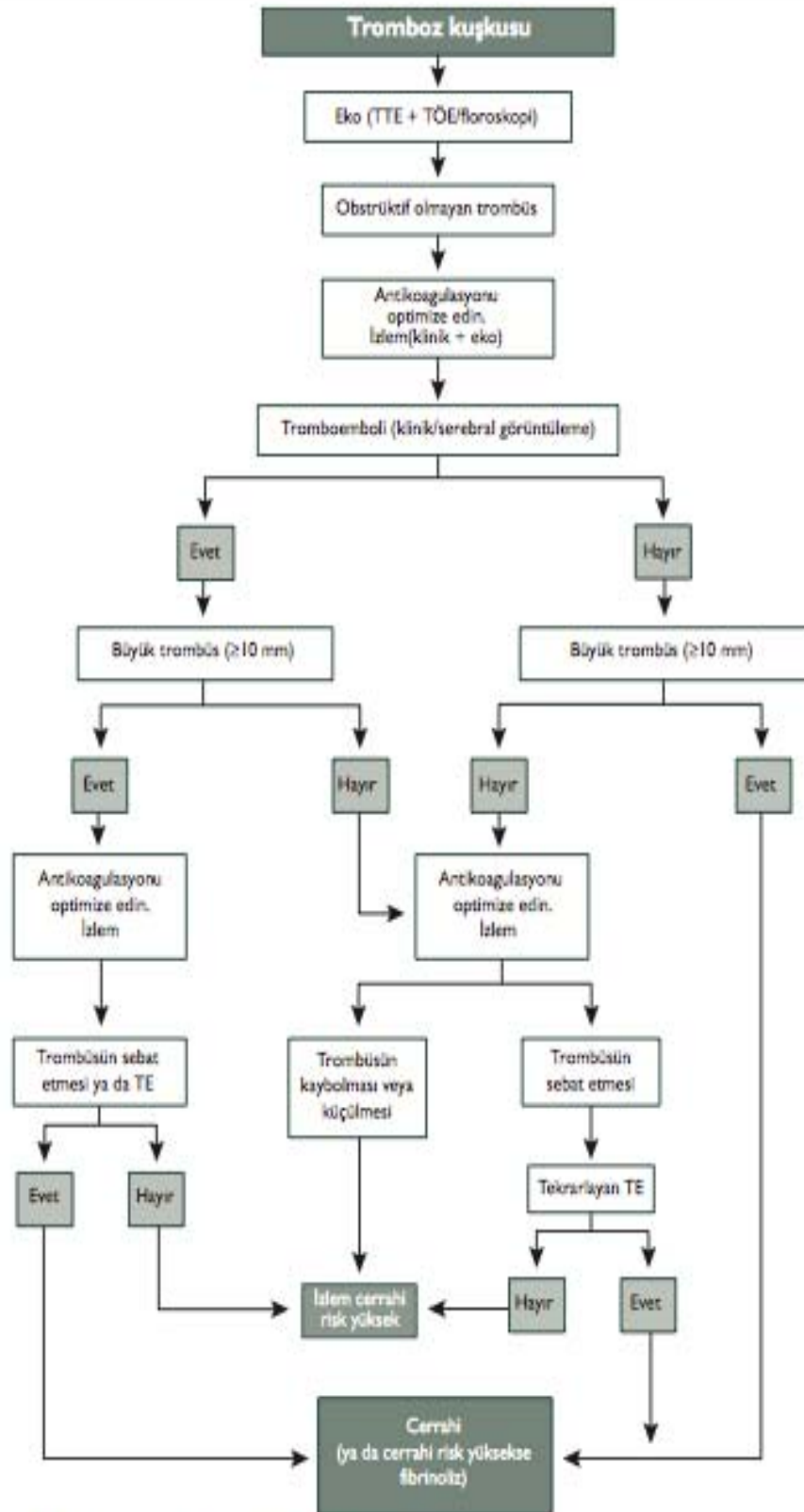




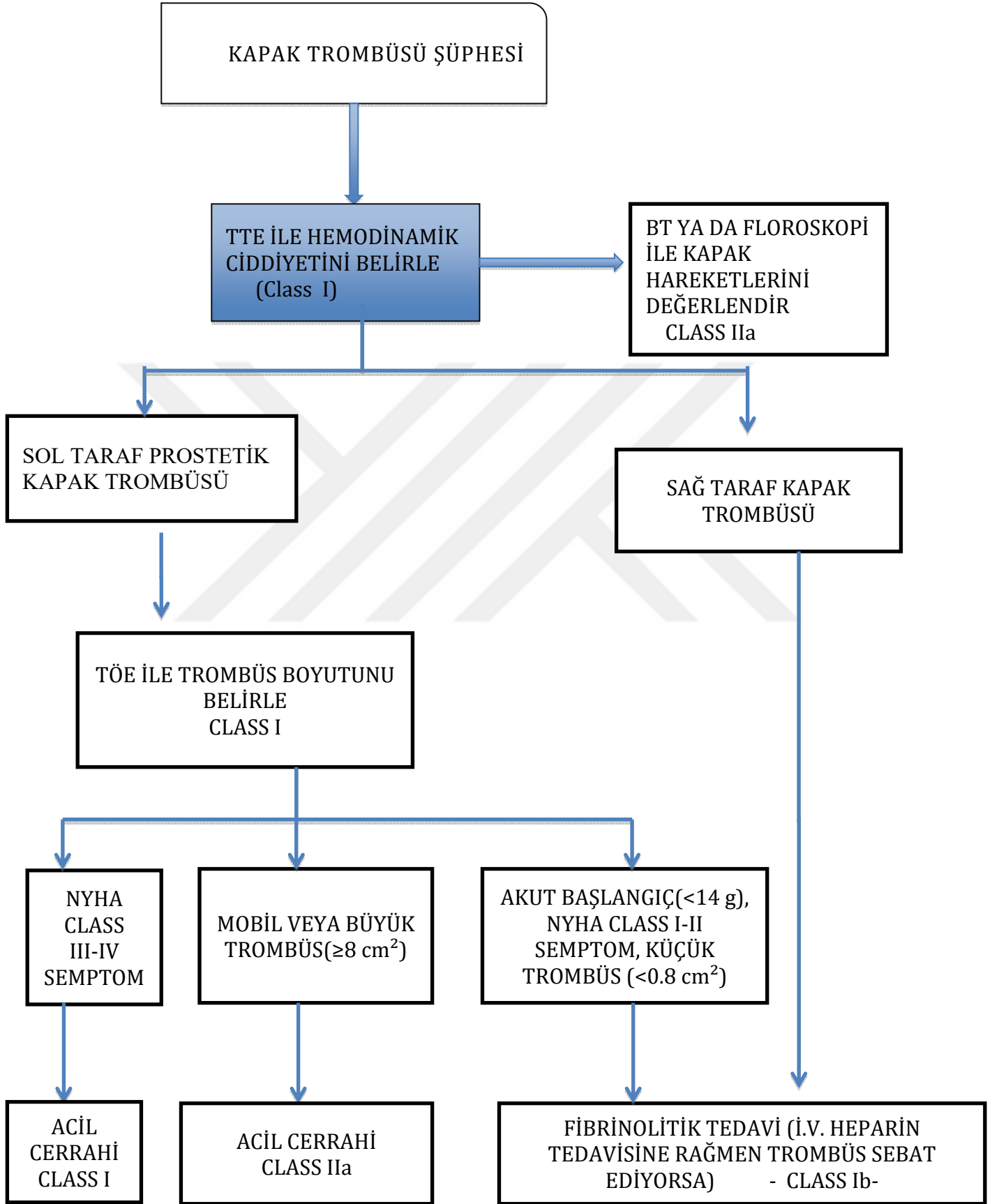
IV UFH: İntravenöz fraksiyone olmayan heparin; TÖE: Transözofageal ekokardiyografi; TTE: Transtorasik ekokardiyografi.

*Her iki tedavinin risk ve faydaları bireyselleştirilmelidir. Birinci nesil protezlerin varlığı cerrahi girişim için teşvik edicidir.

ESC Kılavuzu Sol Taraflı Obstrüktif Olmayan Protez Kapak Trombozunun Tedavisi



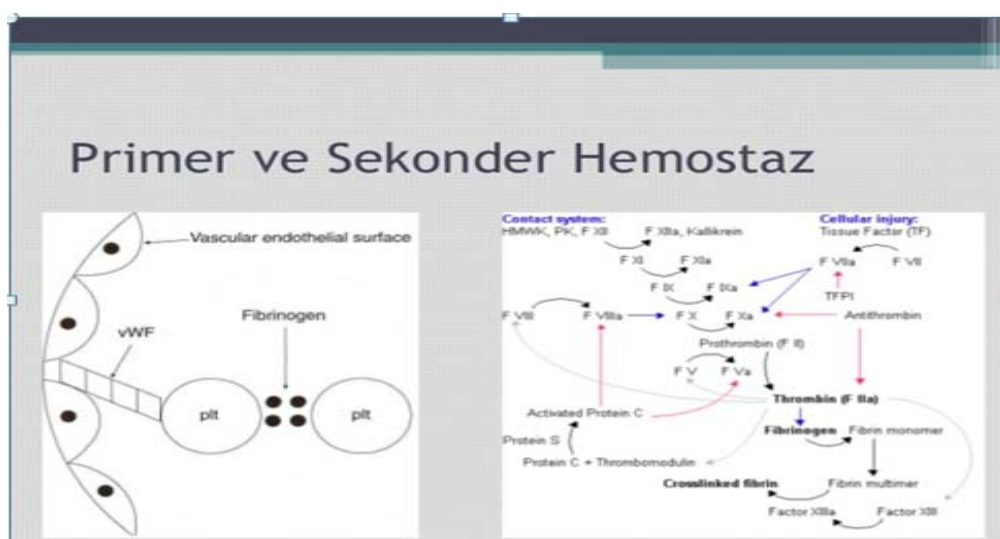
TE: Tromboembolizm; TÖE: Transözofageal ekokardiyografi; TTE: Transtorasik ekokardiyografi.



HEMOSTAZ

Hemostaz karmaşık bir mekanizmadır. Birbiri ile ilintili, etkilerini artıran, karşı mekanizmayı da harekete geçiren, hemostaz etkisi yanı sıra vücut savunma mekanizması ile de bağlantıları olan çok yönlü bir sistemdir. Fizyolojik ve patolojik koşullardaki hemostaz ile ilgili bilgilerimiz hala gelişmeler göstermektedir. Bununla birlikte temel öğeler iyi bilinmektedir. Hemostaz, yapı ve işleyiş bakımından birincil ve ikincil hemostaz olarak ayrı ayrı ele alınır. Hemostaz olayı, travma, cerrahi girişim, damarın endotel dökmesini bozan hastalıklar, endotoksinlerin etkisi ve kanın endotel altı bağ dokusu ile temas etmesi durumlarında başlatılır. Birincil hemostaz hasar yerlerinde trombosit tıkaçının oluştuğu olaya verilen isimdir. Hasarı izleyen saniyeler içerisinde gelişir. Esas olarak kapillerlerden, küçük arteriol ve venüllerden kan kaybının durdurulması bakımından önem taşır. İkincil hemostaz plazma pıhtılaşma sistemi reaksiyonlarını kapsar ve sonuçta fibrin oluşur. Bunun tamamlanması birkaç dakika alır. Oluşmuş olan fibrin lifleri birincil hemostaz tıkaçının oluşmasını artırır. İkincil hemostaz daha büyük damarlarda önem taşır, hasarı izleyen saatler ya da günler sonra kan kaybının önlenmesini sağlar. Burada ayrı ayrı olarak bahsedilmiş olsa da aslında bu iki tip hemostaz birbiri ile yakın bir ilişkidir. Örneğin, aktive olmuş trombositler plazmada pıhtılaşmayı hızlandırırlar, bunun sonucu ortaya çıkan trombin trombosit aktivasyonuna neden olur. Dolaşımın arter alanında var olan yüksek kan basıncı nedeniyle, damar hasarı olduğunda kan kaybının önlenmesi için sağlam, anında ve tamamen yerel olarak oluşan bir pıhtı yanıtı gereklidir. Bu pıhtı damarda kanın akımını olumsuz olarak etkilememelidir. Pıhtılaşma yanıtının hasarlı bölge etrafında istenmeyen trombus oluşturmalarını engelleyen sistemik antikoagülan ve bir pıhtı çözüdüren öğeler de vardır (99).

Sonuçta hemostatik sistem, şu beş önemli sistemde bağlantılı olarak stimüle edici ya da inhibe edici yolların mozaikliğinden oluşan bir bütündür: Kan damarları, trombositler pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri ve fibrinoliz. Bundan başka hemostaz ile bedeninin diğer savunma mekanizmaları olan immün sistem ve inflamatuvar sistemler arasında (kompleman ve kinin sistemleri ve fagositoz) ilişkiler vardır. Karmaşık bir hemostaz sorununun çözümü için, iyi bir kinikçi yukarıda bahsedilen hemostazın beş önemli ögesine ait olabilecek kusurları tek tek gözden geçirmelidir.



3.8 HEPARANAZ

Heparan sülfat proteoglikanları heparan sülfat zincirine kovalen bağlarla bağlanan bir çekirdek proteininden oluşur. Heparanaz özgül olarak heparan sülfat proteoglikanlarının heparan sülfat zincirlerini koparan bir endo gliko-peptidazdır. Heparan sülfat zincirleri değişik pek çok biyolojik medyatörlerle bağlanma özelliğine sahiptir. Bu medyatörler arasında kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörlerini saymak mümkündür. İnsan heparanazının molekül ağırlığı 61.2 kilo daltondur (kDa). İlk kez 1975 yılında Hook ve ark tarafından fare karaciğerinde gösterilmiş (1) ve bunun ardından da bu molekülün kanser hücreleri ve metastaz kapasitesi ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar gelmiştir (102-104).

Heparanaz, bir endo-beta-glukozidaz olup hem normal epitelde hem de tümöral hücrelerde heparan sülfat bağlarını koparır (105). Normal hücrelerden sitotrofoblast, endotelial hücreler, keratinositler, trombositler, mast hücreleri, nötrofiller, makrofajlar, lenfositlerde heparanaz mRNA'sı tespit edilmiştir (106). *Upregüle* olan heparanaz, bazal membranı ve ekstraselüler matriksi aşabilmek için heparan sülfat glikoproteinlerini parçalar. Heparin, dekstran sülfat ve ksilen sülfat gibi sülfatlı polisakkaridlerin tümör metastazının efektif inhibitörleri olup bu etkinin antikoagülan özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmekteydi. Ancak son çalışmalar bu etkilerinin heparanaz inhibisyonu ile gerçekleştiğini göstermiştir (107).

Heparanaz aktivitesi; tümör büyümesi (5), inflamasyon, doku yenilemesi (6), anjiyogenez (7) ve hücre invazyonunda (8) rol oynar. Heparanaz, koagülasyon sisteminin aktivasyonunda doğrudan rol alır (9), doku faktörü ile etkileşir ve faktör Xa'nın üretimini artırır (10). Son zamanda bildirilmiş yayınlarda, arteriyel ve venöz trombotik durumlarda heparanazın prokoagülan aktivitesini tarif etmiştir (11,12).

4. MATERİYAL VE METOD

4.1.ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE YÖNTEM

Çalışma tek merkezli olarak dizayn edildi. Örnekler Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Hastanesi'ne başvuran protez kapak hastalarından 2014 ve 2017 yılları arasında 3 yıllık bir periyotta toplandı. Laboratuvarında örneklerin çalışılması ise Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Biyokimya Anabilim Dalında bir ekip tarafından gerçekleştirildi.

Bu prospektif ve gözlemsel çalışma, UFH infüzyonu ile tedavi edilen ve 10 mm'den fazla trombüs çapına sahip 79 protez kapak trombozu (ortalama yaş: $49,8 \pm 13,5$; kadın:51, erkek:28) hastasını ve 82 sağlıklı kontrolü (ortalama yaş: $49,9 \pm 14,3$; kadın:51 , erkek: 31) içermektedir. Çalışma için Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı.Dünya Tıp Birliği Helsinki bildirisine uygun çalışıldı.

PKT tanısının konulması ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi seri TTE ve TÖE ile gerçekleştirildi. Tüm hastalar TTE ve ardından iki boyutlu ve gerçek zamanlı üç boyutlu TÖE ile değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak ekokardiyografik olarak PKT saptanan, 10 mm'den fazla trombüs çapına sahip ve UFH tedavisi için uygun hastalar hasta grubu ve TÖE ile trombüs olmadığı gösterilen ve öyküsünde PKT olmayan yaş ve cinsiyet eşleşmeli sağlıklı bireyler de kontrol grubu olarak belirlendi.

Hastalara UFH infüzyonunu aktive parsiyel trombosit zamanı (APTT) hedefi 60-70 saniye olacak şekilde maksimum 28 gün boyunca verildi. UFH tedavisi sonrası tüm hastalara oral antikoagülan tedavisi (warfarin) başlanmış international normalized ratio (INR) 2,5 ile 4 arasında olacak şekilde düzenlenmiştir. Tüm hastalar TTE ile her ay ve TÖE ile 6 ay aralıklarla takip edilmiştir.

Heparanaz seviyelerini tesbit etmek için plasma örnekleri tüm PKT hastalardan UFH tedavisi öncesi ve sonrası alınmıştır. Kontrol grubundan ise tek seferde çalışmaya dahil edilirken alınmıştır.

Kan örnekleri antekübital venden sodyum sitratlı %3.8 antikoagülanlı tüplere alındı ve oda sıcaklığında 2.500 devirde 20 dakika santrifüj edildi.Elde edilen plasma örnekleri testlerin çalışılacağı süreye kadar -80 derecede saklandı. Tüm örnekler toplandığında plazma örnekleri, heparanaz enzim bağlı immünosorbent assay (ELISA) ile heparanaz seviyeleri için test edildi.

4.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS windows 19.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, Illinois) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin yaklaşık olarak normal dağılımda olup olmadığı analitik metod (Kolmogorov-Smimov/Shapiro-Wilk test) kullanılarak araştırıldı. Devamlı değişkenler için ortalama±standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler 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. Bağımsız prediktörleri tesbit etmek için tek dğişkenli analiz ile tanımlanan olası prediktörlere çoklu lojistik regresyon analizi uygulandı. Limit değerleri Receiver-operator characteristic (ROC) eğrisi kullanılarak tahmin edildi. Tüm istatistik sonuçlarda anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışma popülasyonuna 79 PKT olan hasta (28 erkek, 51 kadın; ortalama yaş: $49,8 \pm 13,5$ yıl) ve 82 normal fonksiyonlu protez kapağı olan kontrol grubu (31 erkek, 51 kadın; ortalama yaş: $49,9 \pm 14,3$ yıl) dahil edildi. Hasta grubu 12 aortik, 51 mitral, 13 aortik + mitral ve 3 triküspid PKT hastasında 18 obstrüktif ve 61 obstrüktif olmayan trombüsü içeriyordu. Kontrol grubu 15 aortik, 56 mitral, 10 aortik + mitral hastasından oluşmaktaydı.

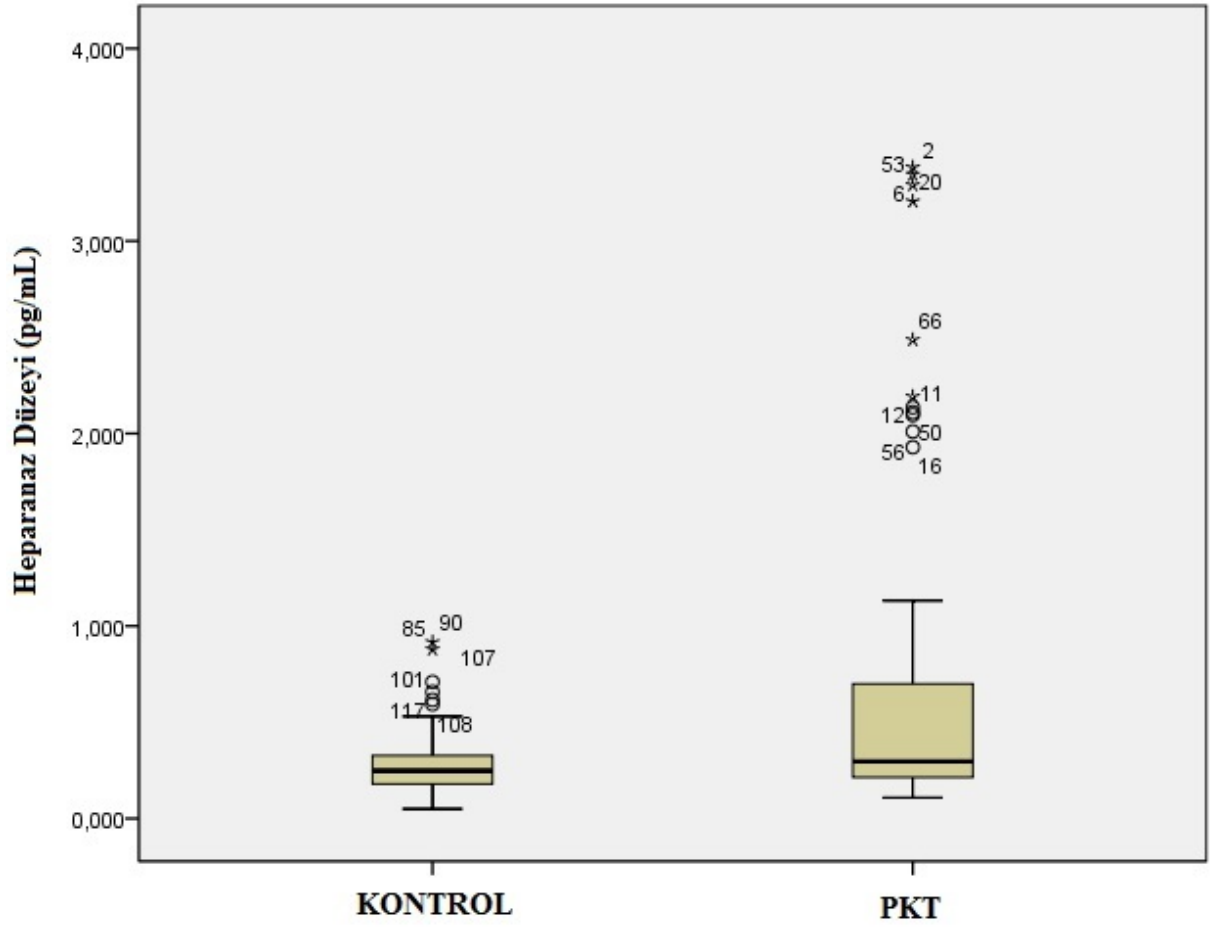
Çalışma popülasyonunda gruplar arasında demografik özellikler bakımından önemli farklılık yoktu. Sadece NYHA fonksiyonel sınıfları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktaydı. Demografik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 1):

Tablo 1	PKT n=79	KONTROL n=82	P değeri
Yaş, (yıl)	$49,8 \pm 13,5$	$49,9 \pm 14,3$	0,423
Cinsiyet	Erkek:28 Kadın:51	Erkek:31 Kadın:51	0,638
Protez Kapak	Mitral:51 Aort:12 Aort + Mitral: 13 Triküspit:3	Mitral:56 Aort:15 Aort + Mitral: 10 Triküspit:1	0,593
Leaflet	Monoleaflet:12 Bileaflet:67	Monoleaflet:13 Bileaflet:69	0,541
Atrial Fibrilasyon, n(%)	34 (%43,1)	37 (%45,1)	0,457
SEK, n(%)	22 (%27,8)	17 (%20,7)	0,192
Sol Atrial Diameter (cm)	$4,8 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,9$	0,697
NYHA fonksiyonel sınıf	I-II:62 III-IV:17	I-II:80 III-IV:2	<0,001
Son 6 ayda Subteröpotik INR	57 (%72,1)	51 (%62,2)	0,120
EF(%)	$56,7 \pm 10,8$	$57,7 \pm 9,3$	0,718
Trombüs tipi	OT:18 (%22,8) NOT: 61 (%77,2)	-	-

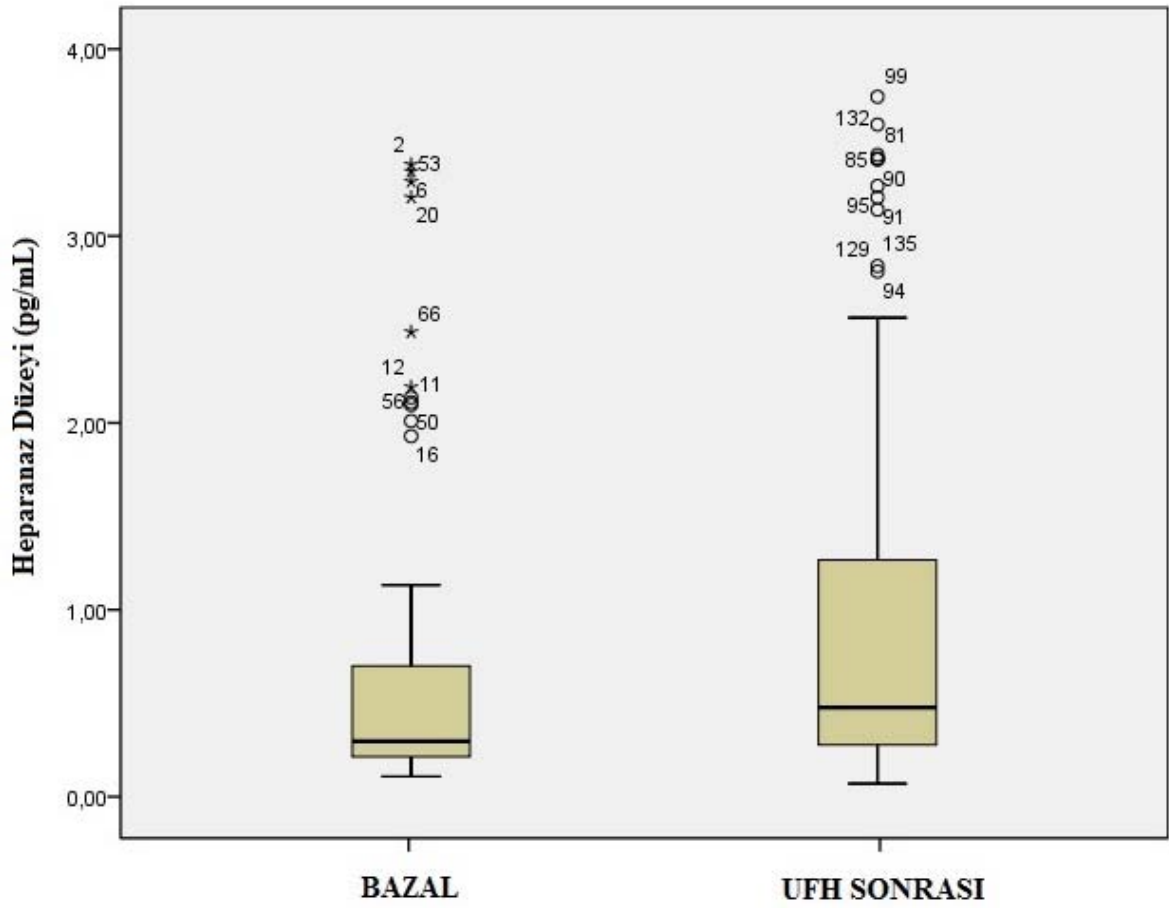
INR:International Normalized Ratio; NYHA:Newyort Heart Association; OT:Obstrüktif Trombüs; NOT:NonObstrüktif Trombüs; SEK:Spontan Eko Kontrast; EF: Ejeksiyon fraksiyonu

Hastalar ortalama 15 (7-20) gün süreyle UFH infüzyonu tedavisi aldı. UFH tedavisi 37 hastada (% 46,8) başarılı oldu. UFH teavisinin başarısız olduğda 42 hastanın 13 tanesi redo cerrahiye verildi, 15 tanesinde trombolitik tedavi yapılarak başarı sağlandı ve geri kalan 14 tanesi sıkı antikoagulasyon ile takibe alındı.

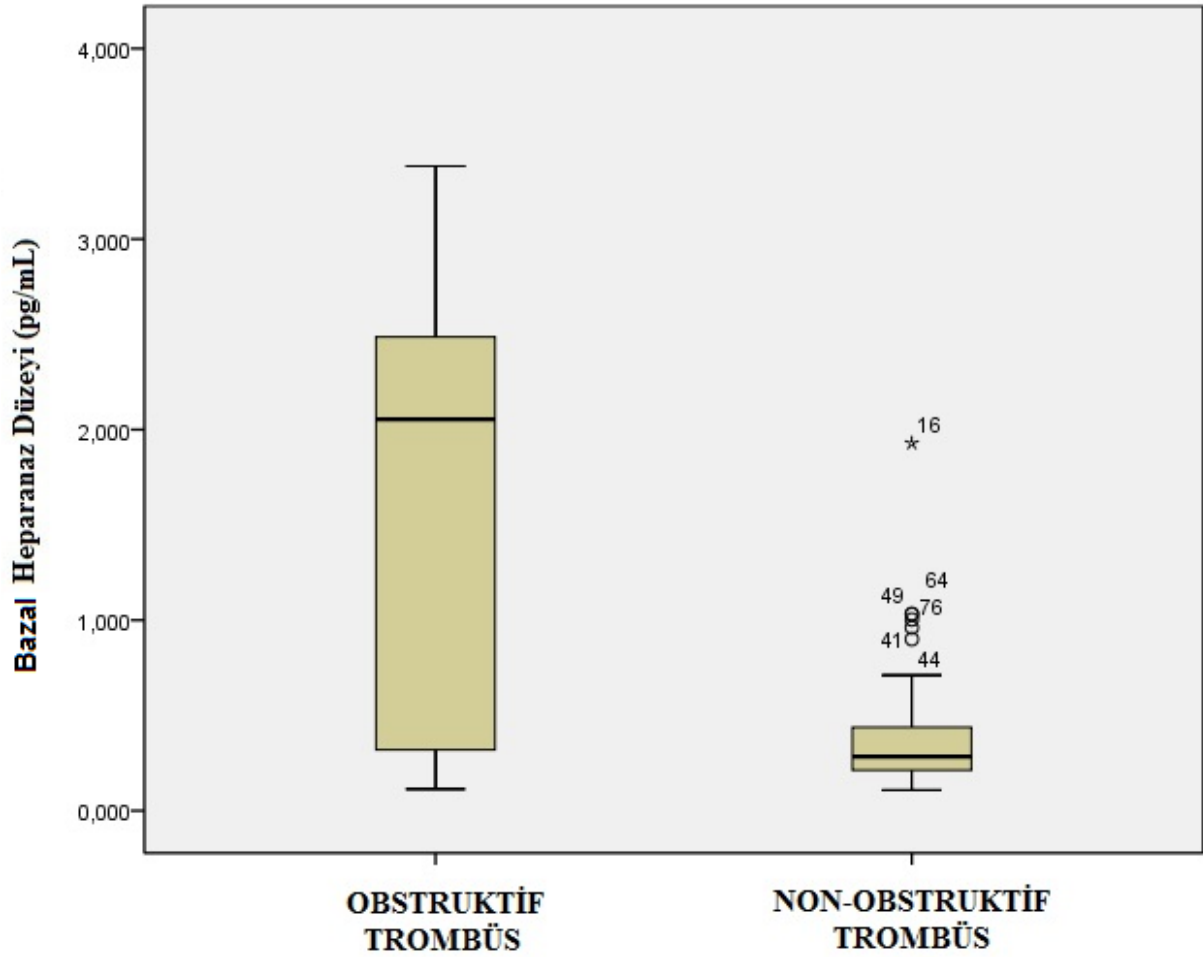
Başlangıçtaki heparanaz düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti [0,29 (0,21-0,71) vs 0,25 (0,17-0,33) pg/mL; p=0,002].



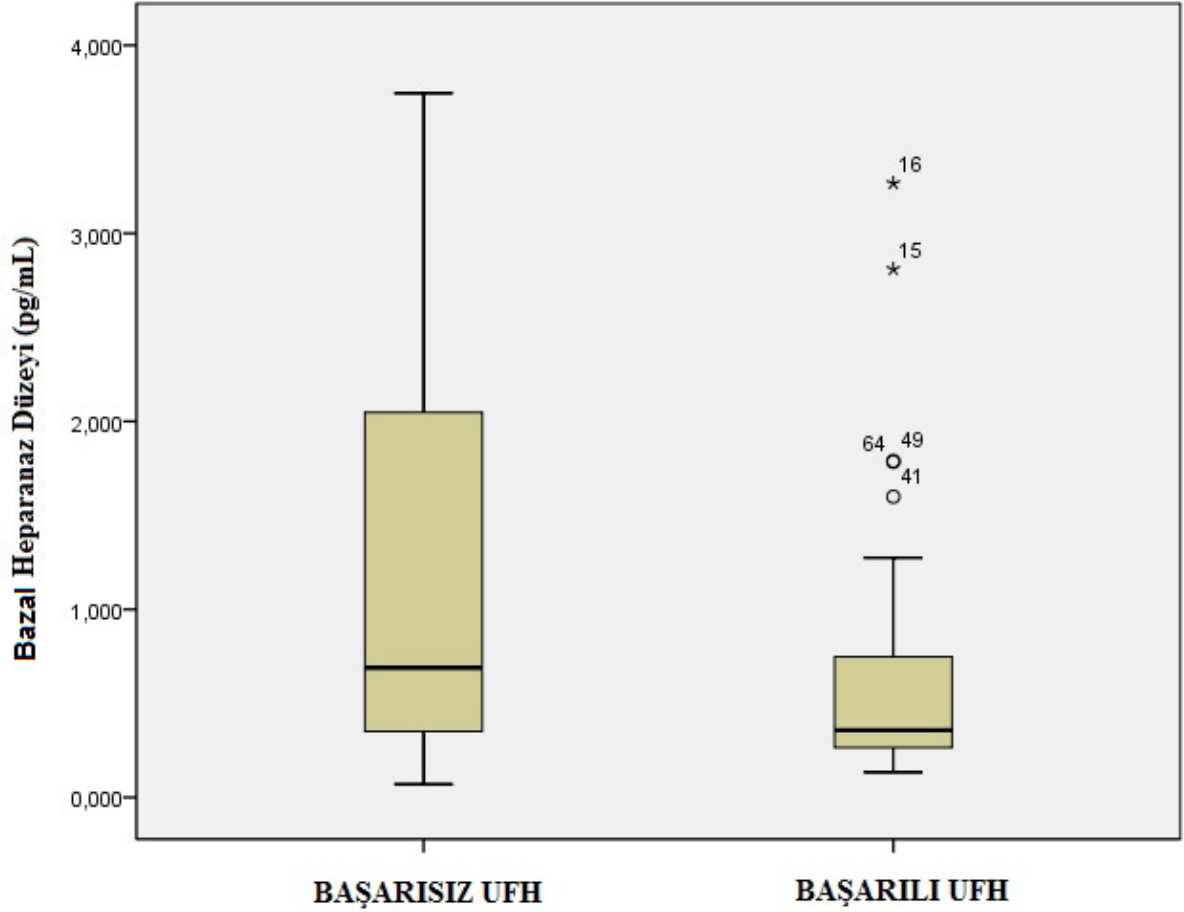
UFH tedavisi sonrası heparanaz düzeylerinde belirgin bir artış vardı [0,29 (0,21-0,71) vs 0,48 (0,28-1,27) pg/mL; $p<0,001$].



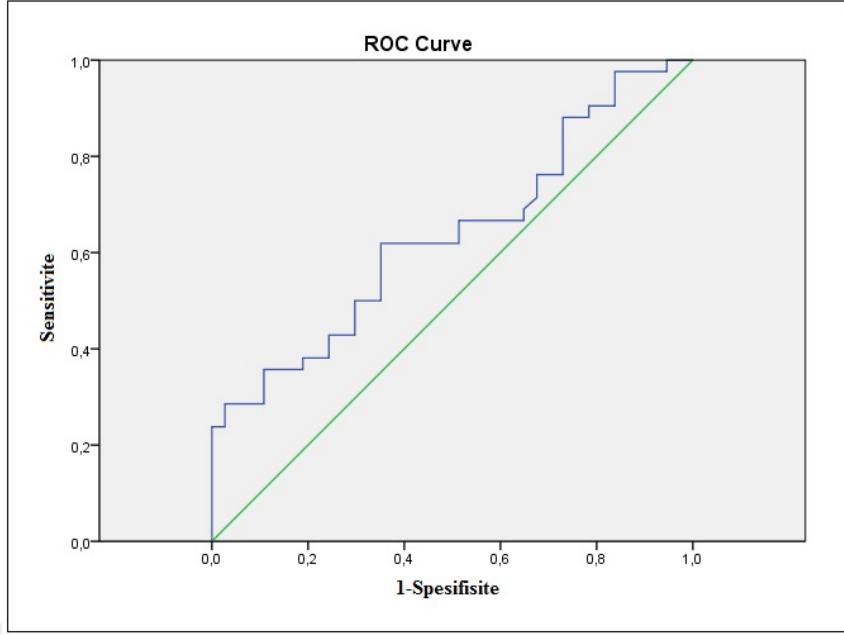
Başlangıç heparanaz düzeyleri obstrüktif trombüslü hastalarda nonobstrüktif trombüslü olan hastalardan daha yüksekti [2,05 (0,29-2,67) vs 0,28 (0,15-0,44) pg/mL; $p<0,001$].



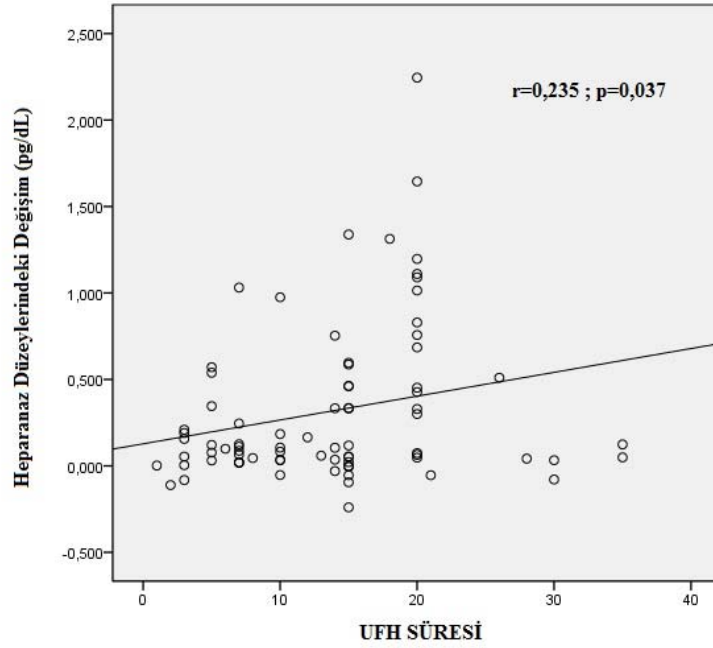
UFH sonrası heparanaz düzeyleri UFH ile tedavisinde başarısız olunan hastalarda başarıyla tedavi edilen gruba göre daha yüksekti [0,69 (0,34-2,17) vs 0,36 (0,26-0,79) pg/mL ; p=0,016].



Bazal heparanaz düzeyleri UFH ile tedavisinde başarısız olunan hastalarda başarıyla tedavi edilen gruba göre daha yüksekti [0,35 (0,22-1,35) vs 0,28 (0,19-0,50) pg/mL ; p=0,038]. Bu durum ROC (receiver operating characteristic) eğrisi ile analiz edildiğinde 0,31 pg/dL ve üzerindeki bazal heparanaz düzeylerinin UFH tedavisinin başarısız olmasını %61,9 sensitivite ve %64,9 spesifisite ile predikte edebildiği görüldü (Eğri altında kalan alan: 0.636; %95 Güven Aralığı: 0,514-0,758; p=0,038).



PKT hastalarında UFH tedavisi sırasında heparanaz düzeylerindeki değişim ile UFH tedavisi süresi arasında zayıf fakat anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,235$; $p=0,037$).



Başarılı ve başarısız UFH tedavisi ile sonuçlanan gruplar arasında UFH tedavisinin sonucunu etkileyebilecek değişkenler karşılaştırıldı (Tablo 2). Sadece trombüs tipi, bazal heparanaz ve UFH sonrası heparanaz düzeyleri arasında anlamlı dercede fark izlendi. UFH tedavisinin süresi de başarısız grupta başarılı olanlara kıyasla biraz daha fazlaydı ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 2	Başarılı UFH n=37	Başarısız UFH n=42	P değeri
Yaş, (yıl)	52,1±11,4	47,9±16,3	0,208
Cinsiyet	Erkek:12 Kadın:25	Erkek:16 Kadın:26	0,600
Protez Kapak	Mitral:22 Aort:5 Aort + Mitral: 9 Triküspit:1	Mitral:29 Aort:7 Aort + Mitral: 4 Triküspit:2	0,355
Leaflet	Monoleaflet:5 Bileaflet:32	Monoleaflet:8 Bileaflet:35	0,697
Atrial Fibrilasyon, n(%)	16 (%43,2)	18 (%42,8)	0,972
SEK, n(%)	10 (%27,1)	12 (%28,6)	0,879
NYHA fonksiyonel sınıf	I-II:27 III-IV:10	I-II:35 III-IV:7	0,264
Son 6 ayda Subteröpotik INR	26 (%70,2)	31 (%73,8)	0,726
Trombüs tipi	OT:3 (%8,1) NOT: 34 (%91,9)	OT:15 (%35,7) NOT: 27 (%64,3)	0,004
Bazal Heparanaz (pg/dL)	0,28 (0,19-0,50)	0,35 (0,22-1,35)	0,038
UFH sonrası Heparanaz (pg/dL)	0,35 (0,26-0,79)	0,69(0,34-2,17)	0,016
UFH Süresi (gün)	12 (5,5-15)	15 (10-20)	0,052
Heparanaz Düzeyindeki Artış (pg/dL)	0,09 (0,03-0,41)	0,12 (0,04-0,57)	0,395

INR:International Normalized Ratio; NYHA:Newyort Heart Association; OT:Obstrüktüf Trombüs; NOT:NonObstrüktüf Trombüs; SEK:Spontan Eko Kontrast; UFH: Unfraksiyonel Heparin

Tekli analizlerde başarılı ve başarısız UFH tedavisi ile sonuçlanan gruplar arasında anlamlı olarak veya anlamlıya olmaya çok yakın olarak farklı izlenen ve başarısız UFH tedavisini predikte edebilecek değişkenler çoklu lojistik regresyon analizine alındı (Tablo 3). Sadece obstrüktif trombüs tipi ve yüksek bazal heparanaz düzeyleri başarısız UFH tedavisinin bağımsız prediktörleri olarak belirlendi.

Tablo 3	OR	%95 CI	P değeri
Trombüs tipi (OT)	6,296	1,651-24,012	0,007
Bazal Heparanaz (pg/dL)	2,921	1,224-6,970	0,016
UFH sonrası Heparanaz (pg/dL)	0,870	0,274-2,762	0,813
UFH Süresi (gün)	1,066	0,993-1,145	0,079

CI: Confidence Interval (güven aralığı); OT: Obstrüktif Trombüs;

OR: Odds Ratio (rölatif risk); UFH: Unfraksiyonel Heparin

Başlangıç heparanaz düzeyi 16 hastada 1 pg/mL'den yüksekti. Bu alt grupta 12 hastada obstrüktif tromboz vardı ve kalan 4 non-obstrüktif trombüs hastasında trombüs alanı 1,5 cm² den büyüktü. Ayrıca, bu alt grupta inme ya da geçici iskemik atak öyküsü daha sıklıkla [9/16 (56%) vs. 14/63 (22,2%), p=0,008].

6. TARTIŞMA

Bu prospektif, gözlemsel çalışma PKT hastalarında artmış bazal heparanaz seviyelerini gösterdi. Ayrıca UFH tedavisi yapılan PKT hastalarında tedavi sonrasında heparanaz seviyelerinde artış gözlemlendi. Diğer taraftan bazal heparanaz düzeylerinin thrombus yüküyle ilişkili olduğu ve UFH tedavisinin süresini ve sonuçlarını etkilediği gösterildi.

Heparanaz, bir endo-beta-glukozidaz olup hem normal epitelde hem de tümöral hücrelerde heparan sülfat bağlarını koparır (105). Normal hücrelerden sitotrofoblast, endotelial hücreler, keratinositler, trombositler, mast hücreleri, nötrofiller, makrofajlar, lenfositlerde heparanaz mRNA'sı tespit edilmiştir (106). İlk kez 1975 yılında Hook ve ark tarafından fare karaciğerinde gösterilmiş (1) ve bunun ardından da bu molekülün kanser hücreleri ve metastaz kapasitesi ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar gelmiştir (102-104). *Upregüle* olan heparanaz, bazal membranı ve ekstraselüler matriksi aşabilmek için heparan sülfat glikoproteinlerini parçalar. Heparin, dekstran sülfat ve ksilen sülfat gibi sülfatlı polisakkaridlerin tümör metastazının efektif inhibitörleri olup bu etkinin antikoagülan özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak son çalışmalar bu etkilerinin heparanaz inhibisyonu ile gerçekleştiğini göstermiştir (107).

Heparanaz aktivitesi; tümör büyümesi (5), inflamasyon, doku yenilemesi (6), anjiyogenez (7) ve hücre invazyonunda (8) rol oynar. Heparanaz, koagülasyon sisteminin aktivasyonunda doğrudan rol alır (9), doku faktörü ile etkileşir ve faktör Xa'nın üretimini artırır (10). Son zamanda bildirilmiş yayınlarda, arteriyel ve venöz trombotik durumlarda heparanazın prokoagülan aktivitesini tarif etmiştir (11,12). Bu çalışmamızda da PKT hastalarında heparanaz seviyeleri ve heparanazın etiyolojide ve tedavideki rolü araştırılmış ve etkileyici sonuçlara ulaşılmıştır.

Prostetik kapak replasmanı sonrası en ciddi ve hayatı tehdit edici komplikasyonlarından biri protez kapak trombozudur (3). Son yıllara kadar sol taraflı PKT için ilk seçenek tedavi olarak kılvezlar tarafından cerrahi önerilmekteydi (94). Son 20 yılda PKT tedavisinde trombolitik tedavi giderek yaygınlaşan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Özellikle düşük doz ve yavaş infüzyon protokolleri ile başarıdan ödün vermeden kanama ve tromboemboli gibi komplikasyon oranları çok azalmıştır (96-98). Bu yayınların ardından 2017 ACC/AHA kapak hastalıkları kılavuzunda değişikliğe gidilmiş ve PKT tedavisinde trombolitik tedavi cerrahi tedaviye eşdeğer ve alternatif olarak sınıf 1 endikasyon ile önerilmeye başlanmıştır (95). Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda UFH tedavide güvenli bir şekilde kullanılabilir (108). Bu çalışmada hastalardaki heparanaz düzeylerinin UFH tedavisi

üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda bazal heparanaz düzeyleri PKT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum PKT gelişiminde artmış heparanaz düzeylerinin rolünü akıllara getirmektedir. Ayrıca obstrüktif trombüslü PKT hastalarında non-obstrüktif olanlara kıyasla heparanaz düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Özellikle bazal heparanaz düzeyi 1 pg/mL'den yüksek olan hastalarda artmış trombus yükü olduğu görülmüş ve bu hasta alt grubunda inme ya da geçici iskemik atak öyküsünün daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında artmış heparanaz düzeylerinin PKT gelişiminde ve PKT ile ilişkili komplikasyonların etiolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir.

PKT hastalarında UFH tedavisi sonrası heparanaz düzeylerinin bazal heparanaz düzeylerine göre belirgin bir artış gösterdiği tespit edildi. Bu bilgi antijenle karşılaşan organizmanın antikor geliştirmesi durumunda olduğu gibi heparin ile karşılaşıldığında heparanaz düzeylerinde bir artışın gerçekleştiğini desteklemektedir. Artan heparanaz düzeyleri ile UFH tedavisinin süresi ilişkili bulunmuştur. Bu durumun da yüksek heparanaz düzeylerine sahip hastalarda daha uzun süre UFH tedavisinin verilmesi gerektiğini desteklediği düşünülmüştür. Ayrıca UFH tedavisi sonrası başarılı ve başarısız olan hastalar karşılaştırıldığında artmış bazal heparanaz düzeyleri ve obstrüktif trombüs tipinin başarısızlığın bağımsız prediktörleri olduğu tespit edilmiştir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI:

Çalışmamızın primer kısıtlılığı çalışmanın randomize olmayışı ve nisbeten az sayıda hastanın çalışmaya katılmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca çalışmada sadece heparanaz seviyelerinin ölçülmüş olması ve heparanaz aktivitesinin ölçülememiş olması önemli bir kısıtlılıktır.

7. SONUÇ

Artmış heparanaz seviyeleri, PKT için ezoterik nedenlerden biri olabilir. UFH tedavisi, tedavinin başarısını etkileyebilecek düzeyde heparanaz seviyelerinde bir artışa neden olabilir. Başlangıç heparanaz düzeyleri yüksek olan hastalar tromboembolizm ve yüksek tromboz yüküne eğilimli olabilirler.



8. KAYNAKLAR

1. Grunkemeier GL, Rahimtoola SH. Artificial heart valves. *Annu Rev Med* 1990;41:251-263.
2. Edmunds LH Jr., Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:708-11.
3. Lengyel M, Horstkotte D, Voller H et al. Working group infection, thrombosis, embolism and bleeding of the society for heart valve disease. Recommendations for the management of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 2005;14:567-75.
4. Hook M, Wasteson A, Oldberg A. A heparan sulfate-degrading endoglycosidase from rat liver tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 67:1422-1428.
5. Nadir Y, Brenner B Heparanase multiple effects in cancer. *Thromb Res.* 2014 May;133 Suppl 2:S90-4.
6. Crispel Y, Ghanem S, Attias J, Kogan I, Brenner B, Nadir Y. Involvement of the heparanase procoagulant domain in bleeding and wound healing. *J Thromb Haemost.* 2017 Jul;15(7):1463-1472.
7. Nadir Y, Brenner B. Heparanase-A Link between Coagulation, Angiogenesis, and Cancer. *Rambam Maimonides Med J.* 2012 Jan 31;3(1):e0002.
8. Parish CR, Freeman C, Hulett MD. Heparanase: a key enzyme involved in cell invasion. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1471: 99-108.
9. Nadir Y, Brenner B . Heparanase procoagulant activity. *Thromb Res.* 2012 Apr;129 Suppl 1:S76-9
10. Nadir Y, Brenner B, Fux L, Shafat I, Attias J, Vlodavsky I. Heparanase enhances the generation of activated factor X in the presence of tissue factor and activated factor VII. *Haematologica.* 2010 Nov;95(11):1927-34.
11. Peled E, Melamed E, Portal TB, Axelmann E, Norman D, Brenner B, Nadir Y Heparanase procoagulant activity as a predictor of wound necrosis following diabetic foot amputation. *Thromb Res.* 2016 Mar;139:148-53.
12. Hu Y, Atik A, Yu H, Li T, Zhang B, Li D, Cai N, Yu Y, Chen J, Li G, Yuan L. Serum heparanase concentration and heparanase activity in patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2017 Feb;95(1):e62-e66.
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 valve prostheses. *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 Astarçioğlu, 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. Gündüz S, Özkan M, Kalçık M, Gürsoy OM, Astarçioğlu MA, Karakoyun S, Aykan AÇ, Biteker M, Gökdeniz T, Kaya H, Yesin M, Duran NE, Sevinç D, Güneysu T. Sixty-Four-Section Cardiac Computed Tomography in Mechanical Prosthetic Heart Valve Dysfunction: Thrombus or Pannus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003246.
66. Sabahattin Gündüz, Nilüfer E Duran, Murat Biteker, Tahsin Güneysu, Tayyar Gökdeniz, Mehmet A Astarçioğlu, 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 Astarçioğlu, 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, Yildiz 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. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehs109.
95. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Mar 15.
96. Ozkan M, Gunduz S, Biteker M, Astarcioglu MA, Cevik C, Kaynak E, et al. Comparison of different TEE-guided thrombolytic regimens for prosthetic valve thrombosis: The TROIA Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 206-16.
97. Ozkan M, Cakal B, Karakoyun S, Gursay OM, Cevik C, Kalcik M, et al. Thrombolytic therapy for the treatment of prosthetic heart valve thrombosis in pregnancy with low-dose, slow infusion of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 2013; 128: 532-40.
98. Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, Karakoyun S, Astarcioglu MA, Kalçık M, et al. A novel strategy in the management of PROsthetic Mechanical valve Thrombosis and the prEdictors of outcomE: the Ultra-slow PROMETEE trial. *Am Heart J* 2015 Aug;170(2):409-18

99. Esmon CT. Regulation of blood coagulation. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1477:349-60
100. Zorio E, Gilabert-Estelles J, Espana F, Ramon LA, Cosin R, Estelles A. Fibrinolysis: The Key to New Pathogenetic Mechanisms. *Current Medicinal Chemistry*, 15/9, 923-929.3.1.
101. Nicoloso G, Hauert J, Kruithof EK, Van Melle G, Bachmann F. Fibrinolysis in normal subjects--comparison between plasminogen activator inhibitor and other components of the fibrinolytic system. *Thromb Haemost.* 8:59(2):299- 303;1988.
102. Vlodavsky I, Fuks Z, Bar-Ner M et al. Lymphoma cell-mediated degradation of sulfated proteoglycans in the subendothelial extracellular matrix: relationship to tumor cell metastasis. *Cancer Res* 1983; 43: 2704-2711.
103. Nakajima M, Irimura T, Di Ferrante D et al. Heparan sulfate degradation: relation to tumor invasive and metastatic properties of mouse B16 melanoma sublines. *Science* 1983; 220: 611-613.
104. Nakajima M, Irimura T, Di Ferrante N, Nicolson GL. Metastatic melanoma cell heparanase. Characterization of heparan sulfate degradation fragments produced by B16 melanoma endoglucuronidase. *J Biol Chem* 1984; 259: 2283-2290.
105. Vlodavsky I, Friedmann Y, Elkin M, Aingorn H, Atzmon R, Ishai-Michaeli R, et al. Mammalian heparanase: gene cloning, expression and function in tumor progression and metastasis. *Nat Med* 1999; 5: 793-802.
106. Vlodavsky I, Goldshmidt O, Zcharia E. Mammalian heparanase: involvement in cancer metastasis, angiogenesis and normal development. *Semin Cancer Biol* 2002; 12: 121-129.
107. Parish CR, Freeman C, Hulett MD. Heparanase: a key enzyme involved in cell invasion. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1471: 99-108.
108. Caceres-Loriga FM. Heparin in the treatment of prosthetic valve thrombosis. *Heart Lung Circ.* 2015 Apr;24(4):423.