

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Kardiyoloji Kliniği



MEKANİK PROTEZ KAPAK TROMBÜSÜ OLAN
HASTALARDA TROMBOLİTİK TEDAVİ ÖNCESİ
VE SONRASI ENDOTEL FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. BEYTULLAH ÇAKAL
İstanbul, 2012

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN

TEŐEKKÖR

Sayın Baőhekim Doç.Dr Ali Metin Esen'e,

Tez çalıőmamda yönlendirme ve desteklerini benden esirgemeyen tez danıőmanım Prof. Dr. Mehmet  zkan baőta olmak üzere; Doç Dr. Mustafa Yıldız ve Doç Dr Gökhan Kahveci'ye, ihtisas sürem boyunca birlikte alıőtıėım Kardiyoloji Klinik őefleri Doç. Dr. Muhsin Türkmen, Doç. Dr. Nihal  zdemir, Doç. Dr. Cevat Kırma, Doç. Dr. Cihangir Kaymaz'a, tez çalıőmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm baőta değerli eőim Dr. Sinem Deniz akal olmak üzere birlikte çalıőtıėım baőasistan, uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma, hastane hemőireleri, personeli ve tüm çalıőanlarına, bugünlere gelmemde katkısı olan aileme ve dostlarıma, Teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Beytullah akal

25.04.2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	2
KISALTMALAR	3
ÖZET.....	4
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER	6
PROTEZ KAPAKLAR	6
ENDOTEL DİSFONKSİYONU	24
MATERYAL VE METOD	34
BULGULAR	37
TARTIŞMA	42
SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

1. ACC/AHA- American Collage of Cardiology/American Heart Assossiation
2. BMI- Body mass indeks: Vücut kitle indeksi
3. ESC- European Society of Cardiology: Avrupa Kardiyoloji Derneği
4. eNOS- Endotelyal nitrik oksit sentaz
5. FMD- Flow mediated dilation: Akım aracılı genişleme
6. INR- International Normalized Ratio
7. NO- Nitrik Oksit
8. NMD- Nitrat mediated dilation: Nitrat aracılı genişleme
9. NYKC- New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı
10. ROC- Receiver-Operator Characteristic
11. TEE- Transözefajeyal ekokardiyografi
12. TTE- Transtorasik ekokardiyografi
13. vWf- von Willebrand faktör
14. TAI-Trombin Aktivator İnhibitörü
15. PHT-Pulmoner Hipertansiyon
16. DFI-Doku Faktörü İnhibitörü
17. TM-Trombomodulin
18. MKT- Mekanik Kapak Trombüsü

ÖZET

Mekanik protez kapak trombüsü olan hastalarda endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Amaç: Protez kapak trombüsü nadir görülen fakat potansiyel olarak ciddi bir komplikasyondur. Protez kapak trombüsü bulunan ve trombolitik tedavi alan hastalarda trombolitik tedavinin endotel fonksiyonu üzerindeki etkisi bugüne kadar araştırılmamıştır. Bu çalışmada protez kapak trombüsü olan ve trombolitik tedavi uygulanan hastalarda endotel fonksiyonu ile trombolitik tedavi arasındaki ilişki tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya Ocak 2011 ile Mart 2012 tarihleri arasında, transözofajeyal ekokardiyografi (TEE) inceleme sonucu protez kapak trombüsü tesbit edilen 24 hasta ortalama yaş 48 ± 13 yıl, 16'sı kadın, 8'i erkek, 9 mitral, 9 aortik, 5 aort + mitral ve 1 triküspid kapak replasmanı yapılmış olan hasta) dahil edildi. Trombolitik tedavi için kontrendikasyonu bulunmayan, obstrüktif trombüsü ve kapak disfonksiyonu olan, nonobstrüktif trombüsü olup tromboemboli öyküsü olan ya da trombüs büyüklüğü >10 mm olan tüm hastalara; bolussuz 25 mg tPA 25 saat şeklinde belirlenen trombolitik tedavi rejimi uygulandı. 25 mg/ 25 saat protokolu ile başarı elde edilemeyen hastalarda tedavi protokolu tekrarlandı. Sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu $< 40\%$), son üç ay içerisinde akut kardiyovasküler ve serebrovasküler olay, kanser, bağ dokusu ve inflamatuvar hastalık, kronik infeksiyon, hepatik veya renal yetersizlik, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi veya statin tedavisi ve sigara içiciliği dışlama kriteri olarak kabul edildi. Çalışmada yüksek rezolüsyonlu ultrasound kullanılarak hastaların istirahat, artmış akıma bağlı reaktif hipereminin neden olduğu endotel bağımlı; akım aracılı genişleme (Flow mediated dilation, FMD) yöntemi kullanılarak endotel fonksiyonları değerlendirildi.

Bulgular: Transözofajeyal ekokardiyografi ile hastaların 10'unda obstrüktif trombüs (5 mitral, 4 aort, 1 triküspid kapak), 14'ünde non-obstrüktif trombüs (8 mitral, 6 aort) saptandı. Protez kapak trombüsü saptanan hastaların 20'si (% 83,3) New York Kalp Cemiyeti (NYKC) fonksiyonel sınıfı I-II semptomlara sahip iken, 4'ü (%16,7) sınıf III semptomlara sahip idi. Obstrüktif trombüsü olan hastaların başvuru esnasında hesaplanan FMD değeri $4,49 \pm 1,55$; non-obstrüktif trombüsü olan hastaların başvuru esnasındaki FMD değeri $4,31 \pm 1,39$ bulundu, her iki grup arasında başvuru anındaki

FMD değerleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,764$). Tüm hastalar değerlendirildiğinde; atriyal fibrilasyon ritmindeki hastalar ile sinüs ritmindeki hastalarda benzer FMD ($5,45\pm3,07$; $6,66\pm3,59$, $p=0,27$) değerleri saptandı. Protez kapak trombüsü sebebiyle tPA verilen 24 hastanın 20'sinde (% 83) tam başarı elde edilirken, 4 hasta (%17) başarısız kabul edildi. Başarılı kabul edilen 20 hastada tPA ortalama $59,7\pm35,5$ mg, başarısız grupta tPA dozu $93,75\pm37,5$ mg olarak uygulandı. Trombolitik tedavi alan ve başarılı kabul edilen hasta grubunda ($n=20$) tedavi sonrası ölçülen FMD değerlerinde tedavi öncesine kıyasla anlamlı düzelme gözlemlendi ($4,32\pm1,44$; $4,75\pm1,65$; $p=0,005$). Trombolitik tedavi uygulanan ve nihai başarısız kabul edilen hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası FMD değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemekle beraber hasta grubunun ($n=4$) sayısı az olması nedeniyle tedavi sonrası ölçülen FMD değerleri ile tedavi öncesine FMD değerleri ilişkisi değerlendirilemedi.

Sonuç: Bu çalışmada, protez kapak trombüsü olan hastaların daha düşük INR değerlerine sahip olduğu ve daha kötü NHYA fonksiyonel sınıf ile başvurduğu saptanmıştır. Mekanik protez kapak trombüsü olup trombolitik tedavi uygulanan hastaların endotel fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Endotel fonksiyonundaki bu düzelmenin, protez kapaktaki trombüs yükünün trombolitik tedavi ile ortadan kaldırılması sonucu geliştiği düşünülmektedir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Birçok kapak hastası için protez kapak replasmanı tek etkili tedavi yöntemi olmaktadır¹ ancak kapak replasmanı nativ kapak hastalığını protez kapak hastalığına çevirmektedir.² Protez kapak trombüsü nadir görülen fakat potansiyel olarak ciddi bir komplikasyondur. Protez kapak trombüsü tanısını koymak protez kapak obstrüksiyonunun klinik semptomu olan hastalarda kolay olmakla birlikte asemptomatik hastalarda non-obstrüktif trombüs tanısını klinik ile koymak zordur.¹ Protez kapak trombüsünde birincil neden yetersiz antikoagülasyon olmakla birlikte, uygulanan ameliyat tekniği ve bu tekniğe bağlı oluşabilecek endokardiyal fibrozis veya protez kapak ve dikiş materyaline karşı oluşabilecek reaksiyon da bu duruma yol açabilmektedir.³ Mekanik kapağın etrafındaki pannus oluşumu trombüs gelişimine neden olan başka bir önemli faktördür. Atriyal fibrilasyon, sol atriyumda genişleme, ventrikül disfonksiyonu, birden fazla kapak replasmanı, hamilelik ve mekanik kapağın

travmatik yerleşimi sol atriyum ve mekanik kapakta trombüs gelişim riskini artırmaktadır

Normal endotel bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir squamoz epitel tabakasıdır. Vazodilatatör ve vazokonstriktör substratların yapımında etkili olarak, vasküler homeostazın sağlanmasında temel rol oynayan en küçük endokrin organdır. Endotel; vasküler tonus sağlanmasında, platelet aktivasyonunda, lökosit adezyonunda ve trombüs gelişmesinde temel rol almaktadır.⁴ Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken göstergelerinden olup endotelden yetersiz vazodilatör ve antitrombotik faktörlerin salınımı sonucu gelişmektedir. Brakiyel arterden akım aracılı genişleme (Flow Mediated Dilation, FMD) yöntemi ile endotel fonksiyonları non-invazif olarak ölçülebilir.⁵ Bu yöntem endotel fonksiyonlarının taramasında sıkça uygulanmakta olup kan akımının provoke ettiği duvar shear stresine cevap olarak endotel hücrelerinin nitrik oksit aracılı vazodilatasyon kabiliyetini göstermektedir.⁶

Protez kalp kapağı olan hastalarda endotel fonksiyonları çok az çalışmada değerlendirilmiştir. Endotel disfonksiyonu ile protez kapak trombüsü arasındaki ilişki bugüne kadar araştırılmadığı gibi mekanik protez kapak trombüsü bulunan ve bu sebeple trombolitik tedavi uygulanan hastalarda trombolitik tedavinin endotel fonksiyonu üzerine olan etkisi değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada protez kapak trombüsü bulunan ve trombolitik tedavi uygulanan hastalar ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki, FMD yöntemi kullanılarak tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

PROTEZ KAPAKLAR

Protez kalp kapakları, uzun yıllardır kapak hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik açıdan zorunlu olduğu takdirde, hastalıklı kalp kapakları mekanik kapaklar veya genellikle domuz perikardından türetilen biyoprotezlerle değiştirilebilmektedir. Hastaya takılacak protez kapağın seçimi, hastanın klinik özelliklerine bağlı olarak dikkatle yapılmalıdır. Ancak, seçim ne kadar doğru olursa olsun, protez kapakların izleminde sorunlar çıkabilir.

Birçok kapak hastası için prostetik kapak replasmanı tek etkili tedavi yöntemi olmaktadır.¹ Kapak cerrahisi uygulanmış hastalar kalp kapak hastalarının önemli bir

kısmını oluşturmaktadır. Euro Heart Survey çalışmasında kapak cerrahisi uygulanmış hastalar, tüm kapak hastalarının % 28'ini kapsadığı saptanmıştır.⁷ Kapak replasmanı nativ kapak hastalığını protez kapak hastalığına çevirmekte, bu nedenle de yakın takip gerektirmektedir.²

Hufnagel 1952'de aort yetersizliği olan bir hastanın desendan aortasına yapay kapak takarak ilk başarılı kapak replasmanını gerçekleştirmiştir.⁸ 1953'de Harken tarafından aort kapak replasmanı, 1960'da ise Star tarafından ilk mitral kapak replasmanı gerçekleştirilmiştir.^{9,10} Mekanik protez kapaklar önceleri kafes-top veya kafes-disk şeklinde dizayn edilmiş, 1960'ların sonlarında daha iyi hemodinamik performans sunan tek yaprak tilting disk mekanik kapaklar ve 1970'lerden itibaren halen de en çok tercih edilen iki yapraklı tilting disk mekanik kapaklar geliştirilmiştir. İlk doku kapak olan aortik homograft Ross tarafından 1962'de yerleştirilmiştir.¹¹ Stentli domuz eldeli heterograft kapaklar 1965'de ilk kez Carpentier tarafından implante edilmiş¹², son yıllarda daha iyi hemodinamik profile sahip stentsiz kapaklar geliştirilmiştir. Başarılı perkütan aort protez kapak replasmanı ve mitral kapak onarım cihazları henüz yakın dönemde yerleştirilmeye başlanmış olup kalp kapak hastalıkları tedavisinde köklü bir değişikliğe kapı açmıştır.¹

I. PROTEZ KAPAK ANATOMİSİ VE FONKSİYONU

Mekanik ve doku protez kapaklar belirgin parçalardan oluşmaktadır: dikiş halkası, destekleyici yapı ve tıkayıcı parça. Dikiş halkası metalik karışım veya plastikten üretilmekte ve kapağın yerleştirilmesi için sütürün geçeceği kumaş ile örtülmektedir. Kapağın boyutu dikiş halkasının çapı ile belirlenmektedir. Destekleyici yapı tıkayıcıyı yerinde tutmaktadır. Tıkayıcı parça plastik, metal veya biyolojik doku olabilir. Her protez tipinin oskültasyon, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi veya sinefloroskopi ile tanımlanabilmesini sağlayan belirgin özellikleri bulunmaktadır.¹

Stentli doku kapaklar ve mekanik protez kapaklar aynı boyuttaki normal nativ kapaklara göre daha düşük efektif orifis alanına sahiptir. Efektif orifis alanındaki bu azalmanın nedeni dikiş halkasının profili ve destekleyici yapılardan kaynaklanmaktadır.¹

A. Mekanik kapaklar

Mekanik protez kapaklar her biri farklı hemodinamik profile, farklı klinik ve ekokardiyografik özelliklere sahip olmakla birlikte üç temel tipte bulunurlar.¹³

1. Top-kafes (Starr-Edwards) mekanik 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.¹⁴ 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. TTE’de metal kafesten yansıyan yoğun ekojenite ve top kısımdan yansıyan daha az yoğun ekojenite izlenir. Normalde minimal regürjitan akım gözlenebilir. Kay-Suzuki disk-kafes kapaklarda ise top yerine disk bulunur ancak zamanla erozyona uğraması ve muhtemel ölümcül embolizasyon nedeniyle terk edilmiştir.^{1, 13}

2. Tilting Disk Monoliflet mekanik kapaklar:

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. Büyük orifis kapak açılma yönünde, küçük orifis ise pivot ekseninin proksimalinde oluşur. Büyük orifis kapak açılma yönünde, küçük orifis ise pivot ekseninin proksimalinde oluşur¹⁵. Bu kapakların kapanması için gerekli güç distaldeki basıncın diskin büyük tarafına yüklenmesi ile sağlanır. Bunun oluşabilmesi için, kapağın açık halinin dikiş halkasına 90° den daha az olması (55-70°) gereklidir. Ayrıca, bu kapaklarda disk 90° açılmadığından diskin arkasında kalan bölümde akım durağanlaşması olur ve trombüslerin oluşmasına zemin hazırlar.

Bu kapakların top-kafes kapaklara göre daha iyi bir hemodinamik profili vardır. Tipik örnekleri Björk-Shiley ve Medtronic-Hall monoliflet kapaklardır. Renkli Doppler ile geniş ve dar orifislerden asimetrik iki antegrad akım rofile gözlenirken tipik olarak Medtronic-Hall kapaklarda santral regurjitan akım tespit edilmektedir.^{1, 13}

3. Tilting Disk Biliflet mekanik kapaklar:

Destek metal halkaya menteşelenmiş 85 derece açılabilen iki yarım diskten oluşur. Hemodinamik performansları üstündür ve mekanik yetersizlik ve tromboemboli oranları çok düşüktür. Günümüzde en sık biliflet protez kapaklar tercih edilmektedir.

Tipik örnekleri St. Jude's Medical ve Carbomedics biliflet kapaklardır.¹⁶ Kapak açık iken iki geniş lateral ve ortada dar dikdörtgen oluk şeklinde bir orifis mevcuttur. Ortadaki dar orifisten lokal hız artışı nedeniyle ölçülen basınç gradienti daha yüksek bulunabilir. Kapanma sırasında renkli Doppler ile iki lateral ve bir santral regürjitan akım izlenir.^{1,13} Kapanış konumuna geri dönüşleri sırasında yarım daire diskler önlerindeki kanı iterek belirli bir kapanış geri akımına (*closure back-flow*) neden olurlar¹⁷.

B. Biyoprotez kapaklar

Biyoprotez kapaklar, mekanik kapakların yüksek tromboemboli riskini azaltmak ve uzun süre antikoagülasyon kullanımının komplikasyonlarının önüne geçmek amacıyla üretilmiştir. Bununla birlikte destek halkasının endotelize olduğu postoperatif ilk üç aylık süre içerisinde antikoagülan kullanımı gereklidir. İlk üç aydan sonra tromboembolik risk faktörleri olmadığı takdirde antikoagülan kullanmaksızın yıllık tromboemboli riski her 100 hastada 1-2 civarındadır.¹⁸ Bu sıklık antikoagülan kullanan mekanik protez kapak hastalarındaki tromboemboli riskine benzer olup hastaların hemorajik komplikasyon riskine maruz kalmaması önemli avantajlarındanır.¹³

Tüm biyoprotez kapakların ortak özellikleri açıldığında yuvarlak orifis oluşturan üç yapraktan yapılmaları ve bu sayede nativ kapaklarda olduğu gibi laminer akımla kan akışına izin vermeleridir.

Biyoprotez kapakların en önemli dezavantajı dayanıklılık sürelerinin mekanik kapaklara oranla daha kısa olmasıdır. Yapısal kapak dejenerasyonunda etkili en önemli faktör operasyon yaşı olup dejenerasyon çocuklar ve genç hastalarda daha hızlı görünür iken 70 yaş ve üzerinde nadirdir.^{19,20} Yapısal kapak dejenerasyonu mitral pozisyonunda implante edilmiş doku kapaklarda aort pozisyonuna göre daha çabuk ve sıktır. Bunun nedeni mitral kapağın daha yüksek basınca maruz kalması ve travmaya daha geniş bir doku alanına sahip olmasıdır. Dejenerasyonun hızlandıran bir diğer durum hiperkalsemiye yol açan kronik böbrek yetersizliği ve sekonder hiperparatiroididir.

1.Stentli Heterogreftler:

Heterogreft kalp kapağı üç 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 yarı esnek poliprolen çember veya teller üzerine oturtulmasıyla elde edilirler^{10,11}. Doku kapakların yarı-esnek stent ve halkalarının (“ring”) tasarımı, yaprakların 3 boyutlu konumlarını açılma ve kapanma sırasında koruyabilme ve cerrahi yerleştirmeyi kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Yaprakları tutan destek halka ve komissürleri tutan stent nedeni ile normal kapaktan daha küçük kapak alanı sağladıklarından akım hızları genellikle yüksektir. Bununla birlikte, özellikle küçük kapak boyutlarında, doku kapak stentlerinin ve işlenmiş yaprakların açılma sırasında akım direncini ve gradientleri arttırdığı, efektif kapak alanını sınırladığı, ayrıca yaprakların yıpranmasını ve kalsifikasyonunu hızlandırabildiği anlaşılmıştır.

2. Stentsiz Heterogreftler:

Stentli biyoprotez kapakların normal kapaktan daha küçük kapak alanı sağlaması nedeni ile bu kısıtlamaları gideren stentsiz biyoprotez kapaklar geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak St. Jude Toronto ve Carpentier-Edwards freestyle stentsiz biyoprotez kapaklar sadece aortik pozisyon için mevcut olup daha iyi hemodinamik profile sahip oldukları gösterilmiştir¹³. 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 dikişe imkan 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 1 ölçü daha büyük kapak seçilir. Gerekinden küçük kapak seçimi, stentsiz aort kapağının küspislerinin gerilmesiyle merkezi bir aort yetersizliği ile sonuçlanır. Stentsiz biyoprotez kapaklar daha iyi hemodinamik performans göstermekte ancak ilk 10 yıllık sonuçları yapısal dejenerasyon açısından standart biyoprotez kapaklardan belirgin farklılık saptanamamıştır.^{20,21}

3. Homogreft kapaklar:

İnsan aort kapakları olup kadavradan ilk 24 saat içerisinde aort kapak, çıkan aort ve ön mitral yaprak birlikte çıkarılarak soğukta saklanarak korunur. Ölümden sonraki ilk 24 saat içinde çıkarılmasının en uygun sonuçları verdiği, bu süre içinde dondurulmuş kapaklarda canlı hücrelerin bulunabileceği bildirilmektedir. Homogreft endotel ve fibroblast hücreleri antijenik olup immünolojik müdahaleye tabi tutulur.²²

Homogreft replasmanları genellikle mini route replasmanı şeklinde, aort kapakla birlikte aort kökü alınarak sol ventrikül çıkış yoluna replase edilir ve koroner arterler homogreftte reimplante edilir. Homogreftler endokarditli kapakların değişiminde kullanıldığında reenfekte olma riski daha düşüktür.²³

Aort ve pulmoner pozisyonlar için homogreft kapaklar kullanılabilir ancak atriyoventriküler kapaklar destek protez materyal gerektirdiğinden homogreft ile replase edilemez. Antikoagülasyon gerektirmemeleri ve hemodinamik performanslarının biyoprotez kapaklardan daha iyi olması avantajları iken, hızlı yapısal kapak dejenerasyonuna bağlı dayanıklılık sürelerinin kısıtlı olması homogreftlerin temel sorunudur.¹³

4. Otogreftler

Pulmoner oto greft (Ross operasyonu) olarak adlandırılan işlemle hastanın aort kapağının yerine kendi pulmoner kapağının yerleştirilmesi söz konusu olabilir ²⁴ . Bu işlemde pulmoner kapak anulus ve proksimal pulmoner arterden oluşan kısa bir silindir halinde pulmoner kapak dokusu bütün olarak çıkarılır. Pulmoner kapak yerine de pulmoner allogreft konulur. Pulmoner otogreft dokusunun canlılığı, hemodinamik özelliklerin normal olması, tromboz ve infeksiyon riskinin düşük olması ve çocuklarda büyümeye uyum yeteneğinin de bulunabilmesi bu işlemin olumlu yanlarıdır²⁴.

C. Protez kapak tipinin seçimi

Protez kapakların teknolojisinde ve performansında 1960'lerden günümüze değin oldukça büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Cerrahi tekniklerdeki iyileşmeler, cerrahi zamanlamanın kriterlerinin daha iyi belirlenmesi ve medikal tedavideki gelişmeler ile kapak hastalarının morbidite ve mortalitesinde belirgin bir azalma izlenmektedir. Bununla birlikte protez kapak implantasyonu sonrasında yine de hastada kapak hastalığının varlığı devam etmektedir. Çünkü yapısı ve hemodinamisi bozulmuş bir doğal kapak yerine artık fonksiyonel bir protez kapak yerleştirilmiştir.

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.²⁵ 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.²⁶ Biyoprotezlerin yapısal bozulması çocuklar ve gençlerde daha hızlı gerçekleşir.^{25,27}

Genel bir kural olarak, mekanik kapaklar genç hastalarda tercih edilirken, biyoprotezler antikoagülan riskinin daha yüksek olduğu yaşlı hastalarda önerilir. Mekanik kapaklı hamile bayanların antikoagülasyon yönünden titiz kontrolü gerekir ve tromboembolizm, fetal hemoraji ve embriyopati yönünden daha risk altındadırlar.^{28,29} Biyoprotez kapaklar antikoagülasyon sorununu çözebilir ancak onlarında dayanıklılığının sınırlı olması dezavantajlarıdır.^{28,30}

İdeal prostetik kapağın özellikleri:

1. Üzerinde pıhtı oluşumuna eğilim olmamalıdır.
2. Kendisiyle temas halinde bulunan kan hücrelerine ve moleküler elemanlara zarar verici olmamalı, kimyasal olarak inert olmalıdır.
3. Fizyolojik akıma direnç oluşturmamalı, açık durumdayken kabul edilebilir derecede düşük bir türbulansda yüksek akıma izin vermelidir.
4. Transvalvüler basınç gradiyenti sıfıra yakın olmalıdır.
5. Kardiyak siklusun uygun fazında kapalı kalmalıdır.
6. Kapalı durumdayken regurjitasyona izin vermemelidir.
7. Fizyolojik ve geometrik özelliklerini zaman içerisinde yitirmemelidir. Kabul edilebilir minimal derecede hasar ve bozulma ile uzun ömürlü olmalıdır.
8. Fizyolojik ve anatomik olarak uygun bölgeye takılabilecek ebatlarda olmalıdır.
9. Yerleştirilen kapak çevre dokularca iyi tolere edilebilmelidir.
10. İmmunolojik yanıtı neden olacak antijenik bir özellik taşımamalıdır.
11. Sessiz çalışmalıdır.
12. Teknik açıdan takılması kolay ve pratik olmalıdır.
13. Kolay temin edilebilmelidir.

Mekanik veya biyoprotez kapak seçiminde Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) kapak kılavuzu tarafından başlıca ana noktalar şu şekilde sıralanmıştır.³¹

- Yaşam beklentisi ve komorbiditeler göz önünde bulundurulmalıdır.
- Mekanik kapaklar başka bir mekanik kapağı var ise veya başka bir nedenle antikoagülan tedavi alıyor ise tercih edilmelidir.
- Antikoagülan için kontrendikasyon varlığı veya hastanın yaşam stili sık yaralanmaya müsait ise biyolojik kapaklar tercih edilmelidir.

- Biyoprotezlerden mümkünse 40 yaş altında kaçınılmalıdır. Biyoprotezler yaşam beklentisi protezin tahmin edilen dayanıklılığından daha kısa ise önerilmelidir.
- Gebelik beklentisi olan kadınlarda mekanik veya biyoprotez arasındaki tercih anne ve bebek için olan risk dengesine bağlıdır. Genç yaşta yapısal dejenerasyon hızlı olmakla birlikte reoperasyon riski göreceli olarak düşük olup antikoagülan tedavi ile olan gebelik riski ile karşılaştırılabilir.
- Hayat kalitesi düşünülmelidir

II. PROTEZ KAPAKLI HASTALARIN RUTİN TAKİBİ

Hastalıklı kalp kapağının protez kapak ile değiştirilmesi native kapak hastalığını protez kapağa bağlı komplikasyonlara ait durumlar ile değiştirmektedir.² Ciddi komplikasyonların sıklığı kapak tipi ve pozisyonuna ve birçok diğer klinik risk faktörlerine bağlıdır. Protez kalp kapağı olan hastaların takibinde başlıca önemli durumlar aşağıda tartışılacaktır.

1. Antitrombotik tedavi:

Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde sosyo-kültürel düzeyin henüz istenilen düzeyde olmaması nedeniyle, hastaneye tekrar başvurularda ve warfarin sodyumun doğru kullanımı konusunda ciddi sıkıntılar yaşanmaktadır. Trombotik kapak tıkanıklıkları sıklıkla yanlış antikoagülan kullanımına bağlı oluşmakla birlikte, pannus oluşumu ile de ilişkilidir. Bu nedenle hasta ve yakınlarının ameliyat öncesi ve sonrasında yeteri kadar bilgilendirilmesi çok önemlidir. Mekanik kapak ayrılması ve pannus oluşumu hem biyoprostetik hem de mekanik kapaklarda gözlenirken, akut protez trombozu sıklıkla mekanik kapaklarda görülür.

Warfarin ve/veya aspirin ile antitrombotik tedavi kapak trombüsü ve tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için önerilmektedir. Tedavinin yoğunluğu kapak tipine (mekanik kapaklarda risk daha yüksek), protez implantasyon pozisyonuna (mitral kapaklarda risk aortik kapaklara göre daha yüksektir), trombüs oluşumu için altta yatan risk faktörlerinin varlığına, değişik klinik durumlara (ör. gebelik ve cerrahi prosedürler) göre değişmektedir. Antikoagülan tedavinin faydaları kanama riskinden özellikle intrakranial kanamadan daha yüksek olmalıdır.³¹

Ömür boyu oral antikoagülan tedavi tüm mekanik protez kapak hastalarına, başka antikoagülan tedavi endikasyonu bulunan (atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği)

biyoprotez kapak hastalarına ve biyoprotez implantasyonu sonrası ilk üç ayda önerilmektedir.³¹

Antikoagulan tedaviye antiplatelet tedavi eklenmesi major kanama riskini artırmaktadır.³² Bu nedenle tüm protez kapak hastalarından ziyade özel durumları olan hastalarda (beraberinde arteriyel hastalık, özellikle koroner arter hastalığı veya aterosklerotik hastalıklar), kar-zarar oranı hesap edilerek aspirin tedavisi başlanabilir. Antiplatelet tedavi ayrıca efektif antikoagülasyona rağmen embolik olay geçiren hastalara da verilebilir. Biyoprotez kapağı olup başka bir endikasyonu olmayan hastalara uzun dönem antiplatelet ajan verilmesi için kanıt bulunmamaktadır.³¹

2. Kapak fonksiyonlarının seri takibi:

Kapak fonksiyonları hikaye, fizik muayene ve ekokardiyografik inceleme ile değerlendirilmektedir. American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) 2008 kapak hastalıkları kılavuzundaki öneriler aşağıda sıralanmıştır:³³

- Operasyon sonrası ilk değerlendirme iki-dört haftada yapılmalı, protez fonksiyonu değerlendirilmesi, enfeksiyon, ileti bozukluğu ve myokard enfarktüsü açısından değerlendirilmelidir. Hastanın hikayesi, fizik muayenesi, elektrokardiyografi, göğüs grafisi, gerekli kan tahlilleri değerlendirilmelidir. Taburculuk öncesi yapılmadı ise ilk vizite transtorasik Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır.
- Asemptomatik hastalarda rutin takipler yıllık yapılmalıdır. Değerlendirme hikaye, fizik muayene ve diğer gerekli tetkikler ile yapılmalıdır.
- Mekanik protez kapaklı hastalarda veya biyoprotez kapaklı hastalarda ilk beş yıl içinde, asemptomatik hastalarda rutin yıllık ekokardiyografik inceleme gereksizdir.
- Klinik durumda değişiklik olması durumunda tekrar ekokardiyografik değerlendirme her an yapılabilir.

Hikaye ve fizik muayene değerlendirilmesinde aşağıdaki semptom ve bulgulara gereken önem verilmelidir. Hafif kalp yetersizliği semptomları veya nörolojik olaylar ciddi kapak disfonksiyonunun habercisi olabilirler. Fizik muayene hikayede düşünülen embolik olayları teyit edebilir. Anormal dinleme bulguları kapak anormalliklerinin

göstergesi olabilirler. Açılma ve kapanma seslerinin yokluğu kapak trombozu, yeni duyulan bir üfürüm protez disfonksiyonu veya paravalvüler ayrılma habercisi olabilir.

Eko-Doppler inceleme: Transtorasik inceleme temel değerlendirme olup ancak yetersiz kaldığında veya protez disfonksiyonu veya endokardit düşünülen tüm hastalara TEE değerlendirilmesi düşünülmelidir.³¹ Ayrıca periyodik ekokardiyografi rezüdüel kardiyak anormallikler örneğin sol ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonu, diğer kapak anormallikleri ve persistan pulmoner hipertansiyon için gerekmektedir.

Cinefloroskopi: Mitral protez kapak en iyi sağ ön oblik kranyal açılındırmayla, aortik kapak ise sağ ön oblik kaudal veya sol ön oblik kranyal açılındırmayla incelenebilir. Disk açılımlarının tasarımlarının gerektirdiğine göre belirgin olarak azalması obstrüksiyon anlamına gelir. Buna karşılık, kapak halkasının aşırı hareketi (aort kapakta 7°; mitral kapakta 11°) kısmi ayrışma (dehiscence) olasılığını düşündürmelidir

Serum laktat dehidrogenaz enzim düzeyi protez kapağa bağlı travma sonucu hemoliz nedeniyle sıklıkla hafif düzeyde yüksek saptanmaktadır. Ancak yeni jenerasyon kapaklarda anemi yapacak derecede ciddi hemoliz nadirdir.

III. PROTEZ KAPAKLARIN EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELENMESİ

Protez kapakların değerlendirilmesi doğal kapaklara göre bazı farklılıklar gösterir. Dizayn farklılıkları, replase edildikleri konum ve çapa göre farklı akım hızlarına ve hemodinamik profillere sahip çok çeşitli protez kapaklar bulunduğundan ekokardiyografik inceleme öncesinde kapak tipinin ve boyutunun bilinmesi gerekmektedir.¹³ Mekanik kalp kapaklarının okluderleri ile hem mekanik hem de biyoprotez kapakların dikiş halkaları ciddi yansıtıcı özellikleri nedeniyle akustik gölgelenmeler ve reberverasyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle bu artefakların en az olduğu açılardan görüntü elde edilmeye çalışılmalıdır.³⁸ TEE kuvvetli kapak disfonksiyonu şüphesi durumunda TTE inceleme yetersiz veya borderline bilgiler vermesi halinde tercih edilecek görüntüleme yöntemidir.³⁹ TTE genelde aortik protezlerin değerlendirilmesinde yeterli olurken, mekanik mitral protezlerde yansıma nedeniyle atrial rezolüsyon düşmektedir. TEE de kalbe posteriordan bakıldığından mitral ve triküspit kapakların atrial tarafı görüntülenebilir, TEE ile karşılaştırıldığında

TTE de ise ventriküler taraf daha iyi görüntülenebilmektedir. Birçok vakada bu iki metod tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır.³⁸

Mekanik kapak okluderlerinin ve biyolojik kapak lifletlerinin hareketi kısa süreli kuvvetli bir Doppler sinyalinin kayıt edilmesine neden olmaktadır, bu sinyaller oskültasyonda duyulan kliklere uyar ancak farklı olarak Doppler ile hem kapak açılması hem de kapanması sırasında tespit edilir.³⁸

Protez kapakların beklenen akım hızları, basınç gradientleri ve kapak alanları kapağın tipine, boyutuna ve implante edildiği pozisyona göre değişiklik gösterir. Genel olarak büyük numaralı kapaklar daha büyük efektif orifis alanı, daha küçük akım hızları ve daha düşük basınç gradientleri sunarlar. Mitral pozisyonundaki kapakların aortik pozisyona kıyasla daha düşük akım hızları ve gradientlerin tespit edilmesinde temel olarak mitral kapak numaralarının daha büyük olması, mitral kapağın daha düşük basınçlı sol atriyum ile sol ventrikül diastolü basınçları arasındaki pasif akıma aracılık etmesi ve buna karşılık aort kapaklarının ise aktif sol ventrikül ejeksiyonu sırasındaki debiyi içinden geçiriyor olmasıdır.³⁸

Normal çalışan bir protez kapakta yüksek debili klinik durumlar (ateş, gebelik, sepsis gibi) mevcudiyetinde yüksek akım hızları ve basınç gradientleri kayıt edilebilir. Yüksek debinin etkisini ortadan kaldırmak için efektif orifis alanının hesaplanması kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesi için daha faydalı olacaktır.³⁸

Tüm mekanik kapaklarda ve biyolojik kapakların hemen hemen yarısında küçük miktarda regürjitasyon akımı mevcuttur. TTE incelemede patolojik regürjitasyon şüphesi durumunda TEE ile değerlendirilme yapılmalıdır. Fizyolojik kaçaklar daima dikiş halkasının içinden köken alırken patolojik kaçaklarda ise büyük jet bulunur ve ekzantrik karakterdedir, jet genellikle dikiş halkasının dışından kaynaklanır, sol ventriküler tarafta PISA izlenebilir. Normal fizyolojik kaçaklar renkli Doppler ile incelendiğinde jet uzunluğu 2,5cm'den kısa ve jet alanı 2cm² altındadır. Kaçak akım şekli kapak tipine göre değişebilir, Medtronic-Hall kapaklarda santral bir jet izlenirken St. Jude kapaklarda santral bir jetin yanında lateral orifislerden kaynaklanan iki küçük jet daha izlenir.^{38,40}

Nativ kapaklarda basınç gradientleri ile darlık ciddiyetinin değerlendirilmesi yöntemi genel olarak protez kapaklar içinde geçerlidir. Kapaklardan geçen akım Bernoulli denklemi ($4V_{max}^2$) kullanılarak anlık maksimum basınç gradienti hesaplanabilirken, akım traselerinin planimetrik yöntem ile taranması sonucu ortalama basınç gradientleri elde edilebilir. Bazı kapak tiplerinde lokal yüksek basınç

gradientlerinin oluşması sebebi ile transvalvüler gerçekte mevcut olan basınç farkından daha yüksek gradientlerin ölçülmesi ile karşılaşılabılır. Bu durum özellikle biliflet mekanik protezlerde gerçekleşir. Bu tip kapaklarda ortada dar ve her iki tarafta yarım daire şeklinde iki adet geniş olmak üzere üç adet orifis bulunmaktadır. Merkezi akım bölgesinde akselerasyon kuvvetleri meydana gelmekte, kapağın hemen ötesinde basınç recovery fenomeninin de eklenmesi ile lokal yüksek basınç gradientleri ölçülebilmektedir. Merkezi orifisten ölçülen basınç hızları ve gradientleri lateral orifislerden yüksek olup kapağın gerçek basınç farkından yüksek olabilmektedir. Bu mekanizmalar sebebi ile biliflet kapaklarda Doppler ile ölçülen basınç gradientleri sıklıkla gerçek transvalvüler gradienti olduğundan fazla göstermektedir.^{38,40}

Biyoprotez aort kapaklardaki hemodinamik özellikler nativ kapaklardakine benzer olduğundan devamlılık denklemi ile hesap edilen kapak alanlarının gerçek orifis alanını yansıtmaması beklenir. Mekanik kapak mevcudiyetinde ancak kapağa ait akım gerçeği yansıtmaması durumunda hesap edilen orifis alanı gerçeği yansıtabilecektir. Ancak özellikle biliflet mekanik protezlerde kapakların santral orifislerindeki yüksek akım hızları sebebiyle hesaplanan orifis alanları gerçekte olduğundan daha dar ölçülebilir. Debinin transprostatik gradientler üzerine etkisini kaldırmak için kullanılabilecek başka bir yöntem ise çıkım yolu hızları ile kapak seviyesinde elde edilen hızlarının oranıdır.^{38,40}

Protez mitral kapaklarda basınç yarılanma zamanı kullanılarak kapak alanı ölçülebilir. Biyoprotez kapaklarda bu yöntem ile yapılan ölçümler nativ kapaklara benzer güvenilirliğe sahip iken mekanik kapaklarda efektif kapak alanını bir miktar yüksek ölçülebilmekle birlikte genelde gerçeğe yakın değerler verir.⁴⁰

IV. PROTEZ KAPAKLARIN KOMPLİKASYONLARI

Kapak cerrahisi sonrası yaşam süresi, fonksiyonel sınıf, kapak fonksiyonu ve komplikasyonlar; hasta ilişkili faktörler, kardiyak fonksiyonlar, cerrahi tipi, protez tipi ve medikal komorbid durumlara bağlıdır.⁴¹

1990'lı yıllarda yayınlanan biyoprotez ve mekanik kapakların uzun dönem takibini içeren iki büyük çalışmada mekanik kapakların yapısal bozulma oranlarının çok düşük olduğu, buna karşın uzun dönem warfarin tedavisi gerektirdiği, biyoprotezlerin ise warfarin tedavisi gerektirmeyip göreceli olarak daha fazla yapısal bozulma olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalardan Edinburg Heart Valve Trial'de⁴² Björk-Shiley mekanik

kapak veya Carpentier-Edwards biyoprotez kapak olarak randomize edilen hastalar ortalama 12 yıl takip edilmiş; survi benzer saptanmış (%51,5 ; %44,4, p=0,08), ilk beş yıl reoperasyon oranları benzer olmakla birlikte 12. yılda biyoprotez kapaklarda reoperasyon oranları hem aort (%22,6 ; %2,1, p<0,01) hem de mitral kapaklarda (%43 ; %9,9, p<0,001) daha yüksek saptanmış ve gençlerde daha sık reoperasyon izlenmiştir. Tromboembolizm ve endokardit benzer izlenmiş, hemorajik komplikasyonlar mekanik kapaklarda aort konumda daha sık (%32,6 ; %9,7, p<0,001) iken mitral kapakta için benzer (%24,5 ; %24,5) bulunmuştur. Veterans Affairs Cooperative Study'de ⁴³ ise Björk-Shiley mekanik kapak ile Hancock biyoprotez kapak randomize edilerek 11 yıl takip edilmiş; mortalite oranları (mekanik kapaklar, %57; biyoprotezler, %62) ve kapak ilişkili komplikasyonlar (%65; %69) benzer saptanmıştır. Biyoprotezlerde yapısal bozulma aort konumda %15, mitral konumda %36 gözlenir iken mekanik kapaklarda gelişmemiştir. Buna karşın mekanik kapaklarda kanama komplikasyonu (%42; %26) ve periprostetik regürjitasyon (%17; %9) daha fazla izlenmiştir.

Protez kapaklar ile ilişkili komplikasyonlar operasyon sonrası erken dönemde ortaya çıkabilir. Sıklıkları ve zamanlaması her protez tipinde değişiklik gösterir ve protez kapaklı hastaların klinik takip biçimini belirler.¹

A. Trombüs ve Tromboembolik komplikasyonlar

Tromboembolizm protez kapaklı hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini temsil eder.¹ Tromboembolik olay insidansı antikoagüle olmamış mekanik protezli hastalarda %7-34 arasında saptanmıştır.^{34,45} Mekanizmalar arasında sentetik yüzeyler ile trombosit aktivasyonu, akımın durgunlaşması, artmış makaslama gerilimi, intrinsek pıhtılaşma faktörlerinin prostetik materyalle veya hasar görmüş endotelle aktivasyonu vardır.⁴⁶ Tromboembolik komplikasyonlar yaşlı hastalarda, atriyal fibrilasyon ritminde ve sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda daha yaygındır.⁴⁶

Tromboemboli riski hem mekanik hem de biyoprotez kapaklarda erken postoperatif dönemde yüksektir, biyoprotezlerde ilk üç aydan sonra azalır.¹ Warfarin ile antikoagülasyon mekanik kapaklı olan hastalarda tromboemboli riskini belirgin biçimde düşürür.¹ Mekanik protezin türünden bağımsız olarak terapötik antikoagülasyonunu sürdüren hastalarda tromboemboli riski %1 den azdır.⁴⁷

Kronik atriyal fibrilasyon tedavisi uzun vadede hemorajik komplikasyonları arttırır. Kırkaltı çalışmadan alınan veriler yıllık 100 hastadan yaklaşık 1,4'ünde major kanama komplikasyonu olduğunu göstermiştir.⁴⁸ Hemorajik komplikasyonlar terapötik

aralığın üzerinde International Normalized Ratio (INR) değeri olan hastalarda daha sık gerçekleşmektedir.⁴⁹ Antikoagülasyon yoğunluğu mekanik kapağın tipine ve diğer predispozan faktörlerin varlığına göre değişmelidir. Mekanik kapağı olan hastalarda antiplatelet tedavi warfarin ile birlikte kullanılabilir. Daha önce embolik olay yaşamış hastalarda ve koroner arter hastalığı olanlarda aspirinin ek faydası fazladır, ancak artmış kanama riskinin düşük tromboemboli riskini aştığı durumlarda yararı net değildir.¹

Hamilelik relatif hiperkoagülabileteye yol açtığından mekanik kapak protezleri olan hastalarda gebelik boyunca titiz antikoagülasyon gerekir.⁵⁰ Antikoagülan tedavi özellikle ilk trimesterde daha fazla fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.⁵¹ Warfarin embriyo üzerine teratojenik etkileri vardır ve gestasyonun 6-9 haftaları arasında verildiğinde fetal ölümle sonuçlanabilir. Mekanik kapak nedeniyle bu dönemde warfarin alan hastalar %30 kadar embriyopati ve %25-30 spontan abortus riski taşırlar.⁵² Gestasyonun 6-12. haftaları arasında tedaviyi heparinle değiştirmek mekanik kapaklı hamile bayanlarda embriyopati riskini ortadan kaldırır.²⁹ Warfarin 38.haftadan sonra yine heparin ile değiştirilmelidir çünkü warfarin plasentayı geçer ve peripartum dönemde fetal intrakraniyal hemorajiye sebep olabilir.⁵³ Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin hamile kadınların derin ven trombozunun önlenmesinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir ancak mekanik kapaklı hamile kadınlarda %12 oranında tromboembolik komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁴

Minör cerrahi prosedürler geçiren kan kaybının az ve kolay kontrol edilebilir olması beklenen mekanik protez kapaklı hastalarda antikoagülasyon tedavisini kesmek gerekmez. Ancak önemli kanama beklenen majör cerrahi prosedürlerden üç gün önce warfarin kesilmelidir. Antikoagülasyon 10 günden kısa süreli kesildiğinde genel olarak tromboemboli riskinin düşük olduğu bildirilsede⁵⁵, mitral protezlerde, top ve kafes kapaklarda ve atriyal fibrilasyonda risk oldukça yüksek olabilir. Bu nedenle bu vakalarda ve sol ventikül disfoksiyonu hastalarda, daha önce embolik hikayesi olan veya başka nedenle yüksek risk düşünülen hastalarda warfarin prosedürden üç saat öncesine kadar heparin ile değiştirilmeli ve postoperatif olarak devam edilmelidir.¹

Protez kapak trombüsü hem mekanik hem de biyoprotez kapaklarda ciddi bir komplikasyondur. Yeterli antikoagülasyon gören mekanik protezler ile biyoprotez kapaklı hastalarda benzer sıklıkta izlenir. Protez kapak trombüsünün yıllık insidansı %0,03 ile %5,7 arasında değişmekte olup mitral konumda veya subteropotik antikoagülasyon durumunda daha sık ortaya çıkar.^{56,57} Triküspit protez kapaklarda ise

%13'e kadar yükselmektedir.⁵⁸ Bir çalışmada protez kapak trombüsü ile gelen mekanik protezli hastaların %70'inde yetersiz antikoagulan tedavi aldığı gözlenmiştir.⁵⁹

Protez trombüsü olan birçok hastada trombüs beraberinde pannus oluşumu da kapağı daraltabilir. Protez kapak obstrüksiyonu nedeni ile tekrar opere edilen 106 hastanın değerlendirilmesinde hastaların %56'sında sadece trombüs, %39'unda trombüs ve pannus birlikteliği ve %6'sında ise sadece pannus saptanmış ayrıca pannusun postoperatif ilk altı hafta gibi kısa sürede gelişebildiği ve ilk altı ayda darlığa yol açabildiği gözlenmiştir.⁶⁰

Bir çalışmada ise protez kapak trombüslü vakaların %40 tıkalı olmayan trombüsler ve %45'inin TEE ile belirlenen asemptomatik hastalar olduğu saptanmıştır.⁶¹ Yetersiz antikoagulan kullanımında, TTE değerlendirmede artan gradientler durumunda ve erken postoperatif dönemde asemptomatik tıkalı olmayan protez kapak trombüslerini saptayabilmek için TEE yapılmalıdır.^{62,63}

Protez kapak trombüsü olan hastalarda semptomların başlangıcı sinsi olabilir, birkaç haftaya yayılabilir veya daha yaygın olarak aniden kardiyovasküler kollaps şeklinde ortaya çıkabilir.⁶²⁻⁶⁴ Bir prostetik stenoza ve/veya regurjitasyon üfürümü ve azalmış veya kaybolmuş açılma ve kapanma sesi dinleme bulgularıdır. Tanı iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme ile konur, sıklıkla TEE incelemeye ihtiyaç duyulur. Kapakların tam olmayan veya intermittan açılımı floroskopi ile saptanabilir.¹

Trombüsler mobilite ve obstrüksiyon yapma özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Mobilite TEE ile trombüs taban bölümü ve mobil kısmın büyüklüğünden bağımsız olarak hareketli yapıların olması, obstrüksiyon ise kapak hareket kısıtlılığı, trombüs taban bölümünün >10mm olması, mitral kapak alanının <1,5cm², ortalama gradientin >10mmHg, aort kapakta ise ortalama gradientin >40mmHg olması olarak tanımlanmıştır.⁶⁵ Kapak trombüsü kitlesi ile spontan sistemik emboli riski arasında bir ilişki kanıtlanamamıştır.⁶⁵

Pannus formasyonu kişinin kendi dokusu ve yerleştirilen kapak ve sütür iyileşmesi sırasındaki etkileşimle abartılı fibrotik doku oluşmasının bir sonucudur. Genel olarak TEE ile belirlenen ekodansite ile pannus ile trombüs arasında ayırım yapılabilirse de bu ayırımın kesin olmadığı ve her iki unsurun birlikte olabileceği bilinmektedir. Pannus sütür halkası kenarından başlayarak orifise doğru olan doku hiperplazisi olup trombüse göre daha ekojen, düzgün kontürlü hareketsiz ve klinik olarak daha yavaş gelişim gösterir. Buna karşı trombüs heterojen ve daha zayıf ekojen kapak içerisine, sütür halkasına veya disk menteşelerine tutunabilen mobil yapılar

olarak izlenir.⁶⁵ Trombüsü öngördürücü en iyi parametre yetersiz antikoagülasyon olarak saptanmıştır.⁶⁶

Beş milimetre çapından küçük trombüsler eğer kapatıcı mekanizmasını obstrükte etmiyor ise intravenöz heparin ile genelde çözülürler.⁶⁷ Daha büyük boyutlu trombüsler özellikle protezlerin mekanik fonksiyonu ile etkileşiyorsa yüksek emboli ve kardiyovasküler kollaps nedeniyle ölüm insidansı ile ilişkilidir ve tek başına heparin ile nadiren çözülürler. Bu hastalarda trombolitik tedavi (TT) veya cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulur. Sağ kalp protez trombozunda trombolizis etkilidir ve düşük komplikasyon oranı vardır. Trombolitik tedavi aort ve mitral kapak trombozunda etkilidir, başlangıç başarı oranı %70-80'dir. Ancak çalışmalardan toplanan verilerde trombolitik komplikasyonu olarak %5-22 emboli insidansı ve %5-12 sekelli stroke/ölüm riski bildirilmiştir.¹ Son yıllarda özellikle merkezimizde yapılan çalışmalar obstrüktif olmayan küçük hareketsiz trombüsün tedavisinde TEE rehberliğindeki trombolitik tedavi için daha yüksek başarı ve daha düşük komplikasyon oranları göstermiştir.⁶⁸ Büyük cerrahi serilerden toplanan veriler ölüm veya stroke toplam riskini %9 olarak göstermektedir.¹ Cerrahinin hemodinamik olarak stabil ve başka önemli komorbiditesi olmayan hastalarda düşük morbidite ve mortalitesi vardır ve geniş, hareketli ve obstrüktif trombüsleri olan hastalarda seçilecek tedavi yöntemi olmalıdır.¹

B. Kapak Trombüsü

Endokard endoteli kan ve yüksek trombojenitesi olan subendotelyal dokular arasında yapısal ve mekanik bir bariyeri oluşturur. Normal endokard, koagülasyonu kaskadını aktive etmez, trombosit ve diğer kan komponentlerinin yapışmasına da engel olur. Buna ek olarak, endokardın hücresel morfolojisi de kan akım karakteristiklerine karşı çok hassastır. Fizyolojik laminar akıma ek olarak, transprostatik fizyolojik olmayan turbulan akım ile endotelyal döngü hızlanır ve bu zarar mekanizması nedeni ile endotelin tromboza dirençli yapısı hasarlanır.

Mekanik kapağın trombozu fonksiyonel stenoza ya da regurjitasyona neden olur. Semptom ve bulguların hızı yavaş büyüyen bir tromboza ya da akut gelişen disk hareketlerinin kısıtlanmasına bağlı olarak değişkendir. Kapak trombozu en fazla triküspit pozisyonunda izlenir, bu oran 20% lere varabilir, bu nedenle bu pozisyonunda protez mekanik kapak kullanımından kaçınılmalıdır. Sol taraflı mekanik kapaklarda tromboz ihtimali daha azdır, ancak antikoagüle tedaviye uyumsuzluk söz konusu olduğunda neredeyse her zaman trombotik oklüzyon oluşur. Kapak trombozundan

şüphelenildiğinde ekokardiyografik inceleme ile tanı doğruluğu sorgulanır, mitral pozisyonundaki kapaklar için ise mutlaka TEE incelemesi gerekir, çünkü bu bölgedeki trombotik oluşumlar sıklıkla kapak dikiş halkasının atriyal tarafını etkiler.

Protez kapak hastası olup iskemik nörolojik olay gelişen hastalarda diğer bir kaynak varlığı ispatlanana değin emboli kaynağının protez kapak olduğu düşünülmelidir. Kapak trombozu varlığı dokümantasyonunda ekokardiyografi yardımcı olsa da, ekokardiyografik delillerin olmaması kapak trombozu tanısını ekarte ettirmez.

Ekokardiyografinin hassaslığı kapak protezinin gölgelendirmesi ve kapak yapılarının reverberasyonları nedeni ile kısıtlanmaktadır. Ek olarak küçük trombuslar gözden kaçabilir ve emboliye neden olan trombus artık izlenmeyebilir. Bu nedenlerden dolayı dikkatli bir yaklaşım uygulamak gerekir, öncelikle antikoagülasyonun yeterliliği

ölçülmelidir. Yetersiz olduğu saptanırsa düzeyi yükseltilmeli ve gerekli ayarlar yapılmalıdır. Eğer antikoagülasyonun yeterli olduğuna kanaat getirilirse aspirin de tedaviye eklenmelidir. Tromboembolik nedenlerden dolayı kapak reimplantasyonuna gitmek problemleri de beraberinde getirecektir, çünkü bu işlem de benzer tromboembolik risk taşımaktadır. Takılı olan kapak ancak üzerinde kesin trombus varlığı tanısı konursa ve daha düşük tromboemboli insidansı olan bir kapak ile değiştirilecekse reimplantasyona gidilebilir.

Cerrahi 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.

Kapak trombozunun tedavisi eşlik eden hemodinamik parametrelere ve hastanın genel durumuna dayanılarak karar verilen bir antitedir. Eğer hemodinami stabilse ya da medikal tedaviye iyi yanıt veriyorsa uygun antikoagülasyonun sağlanması gibi konservatif bir yaklaşım düşünülebilir. Akut hemodinamik bozulma var ise cerrahi girişim ile kapağın değiştirilmesi gündeme gelebilir ancak operatif mortalite 17-40% arasında değişir ⁶⁹ . Trombusun debride edilmesi, kapağın değiştirilmesine oranla daha yüksek retromboz riski taşır. Yüksek operatif mortalite için risk faktörleri arasında eşlik eden sol ventrikül disfonksiyonu, koroner arter hastalığı, acil cerrahi girişim gereksinimi ve genel fonksiyonel durum bulunmaktadır. Alternatif olarak trombolitik tedavi de önerilmektedir ve başarı oranı 70-90% arasında değişmektedir ^{70,71}.

Çeşitli serilerde trombolitik tedavinin de riskleri hesaplanmış ve mortalitenin 20%, sistemik embolinin 16% ve acil cerrahi gereksiniminin 22% olduğu ortaya çıkmıştır. 127 vakayı içeren bir çalışmada trombolitik tedavi uygulanan kapak trombozu

vakalarının % 71'inde hemodinamik rezolusyon sağlanmış ancak hastaların üçte birinde birden fazla trombolitik seansı uygulanmıştır⁷². Bu seride embolik olay 15% vakada, hemorajik komplikasyonlar 5%vakada ve mortalite oranı da 12% vakada izlenmiştir.⁵⁹ Son kılavuzlarda³¹ cerrahi tedavi ilk seçenek olarak önerilmekte iken güncel yazılarda⁷³, TT'nin daha güvenli bir tedavi yöntemi olduğu öne sürülmektedir. Bu nedenle tromboze protez kapaklı bir hastada günümüze değin cerrahi ya da trombolitik tedavi arasında karar vermek oldukça zor olmuştur.

C.Protez Kapak Trombüsünün Endotel Fonksiyonlarına Etkisi

Klinik, patolojik ve deneysel çalışmalar sonucunda protez kapaklarda trombozun başlamasında iki önemli mekanizma sorumlu tutulmuştur. İlki vasküler endotelial yüzey hasarı sonrası protrombotik substratlar ile etkileşim, ikincisi ise koagülasyon yollarının aktivasyonu ile staz olan bölgelerde trombozun tetiklenmesidir. Endotel; vasküler tonus sağlanmasında, platelet aktivasyonunda, lökosit adezyonunda ve trombüs gelişmesinde temel rol almaktadır⁴. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken göstergelerinden olup, endotelden yetersiz vazodilatör ve antitrombotik faktörlerin salınımı sonucu gelişmektedir. Birçok çalışmada endotel disfonksiyonu ciddiyeti ile mevcut veya rekürren kardiyovasküler olay gelişme riski arasında direk ilişki saptanmıştır.¹²⁶

FMD yöntemi ile endotel fonksiyonları noninvazif olarak ölçülebilmekte ve kan akımının provake ettiği duvar shear stresine cevap olarak endotel hücrelerinin nitrik oksit aracılı vazodilatasyon kabiliyetini göstermektedir.⁶

Protez kapak trombüsü sebebiyle trombolitik tedavi uygulanan hastalarda trombolitik tedavinin endotel fonksiyonu üzerine olan etkisi çok az çalışmada araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada akut arter trombozunun endotelde morfolojik bir değişiklik yapmadan, endotel bağımlı vazodilatasyonu azaltarak endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir. Trombüsün tedavisinde bir gruba trombektomi, diğer gruba trombolitik tedavi uygulanmış, trombektomi yapılan grupta endotel bağımlı vazodilatasyonda ciddi azalma tespit edilmiş , trombolitik tedavi uygulanan grupta ise endotel fonksiyonunun düzeldiği gözlenmiştir. Trombolitik tedavinin endotel fonksiyonu üzerinde trombektomiden farklı olarak gözlenen iyileştirici etkisinin fiziksel olarak endotel tabakasına temas edilmemesi ile sağlandığı ve daha fizyolojik bir tedavi stratejisi olduğunu düşündürmektedir¹³⁰. Kaya H. ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, normal protez kapağı olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, protez kalp kapak trombüsü saptanan hastalarda endotel

fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, protez kapak trombüsü olan hastalarda gözlenen endotel fonksiyon bozukluğunun trombotik olay gelişiminde katkıda bulunabileceği düşünülmüştür³⁶.

ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Vasküler endotelyum, insan vücudaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan dinamik bir organdır³. Endotelin özgül fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir.⁷⁴

- 1- Vazodilatatör veya vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler vasomotor tonus kontrolü
- 2- Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması
- 3- Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı
- 4- Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
- 5- Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması
- 6- Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanması
- 7- Trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin idamesi

Önceleri endotelin kan elemanlarını çevre dokulardan ayıran durağan bir bariyer olduğu düşünülmekteydi. Ancak kanıtlar endotelin hemostaz regülasyonunda ve vazomotor tonus sağlanmasında aktif rol üstlendiğini göstermiştir.⁴ Kan damarlarını devamlı saran tek sıralı endotel kan ile trombojenik subendotelyal dokular arasında eşsiz bir tromboerezistan tabaka oluşturmaktadır.

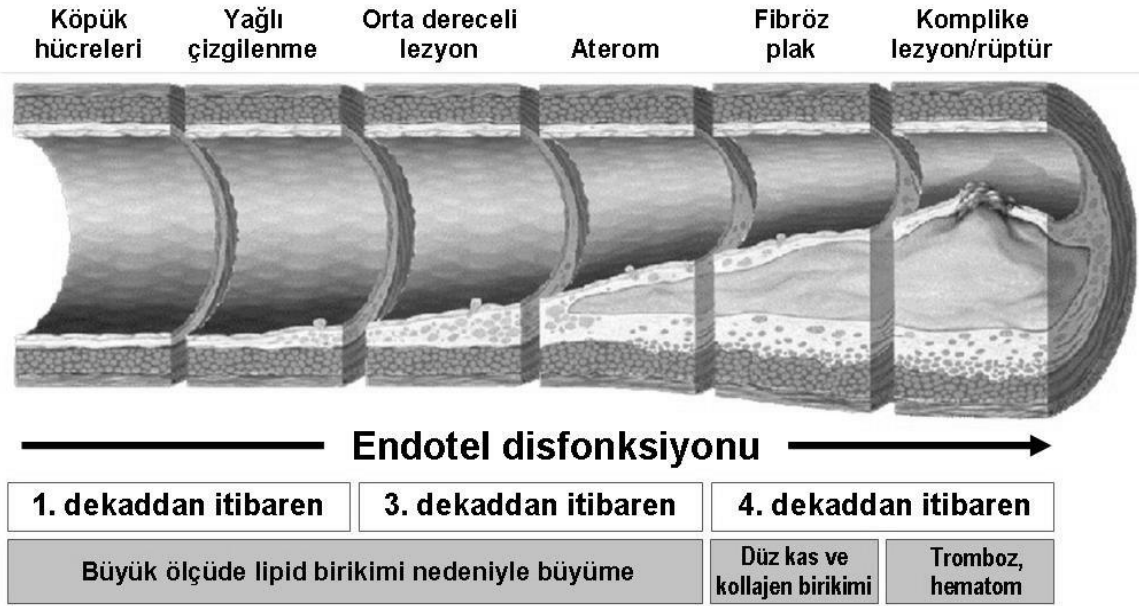
Endotel hasarı, vasküler hastalıkların patogenezinde ve trombüs oluşumunda rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospasm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve ateroskleroz ile karşımıza çıkar. Endotel disfonksiyonunun en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının hasarı ile sonuçlanır.⁷⁵⁻⁷⁶

I. ENDOTEL FİZYOLOJİSİ

Bazal şartlarda endotel damarların göreceli olarak açık durumda kalmasını sağlar. Ayrıca endotel değişik fiziksel uyaranlara karşı cevap verme kapasitesine sahiptir. Kan damarları gerilim stresi sonucunda genişler, bu olaya akım aracılı genişleme denilir. Akım aracılı genişlemesinin ölçülmesi endotel fonksiyonların değerlendirilmesi için klinik bir yöntemdir.⁶ Bu endotel bağımlı cevap başlıca endotelden nitrik oksit (NO) salınımı ile düzenlenmektedir. NO L-arginin amino asidinden endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi aracılığı ile sentezlenmektedir.⁷¹ Arteriyel damarlarda akım aracılı genişleme cevabı eNOS inhibitörleri ile bozulmaktadır, örneğin endojen NO sentaz inhibitörü olan plazma asimetrik dimetilarginin NO'nin damar genişletici etkisini engellemektedir.^{72,77}

Ateroskleroz ile olan ilişki

Dislipidemisinin indüklediği endotel disfonksiyonu ateroskleroz için başlangıç basamağını oluşturmaktadır (Şekil1).⁷⁸ Normal veya minimal koroner damar hastalığı olan hastalarda koroner arter hastalığı için pozitif aile hikayesi bozulmuş koroner arter akım regülasyonu için önemli bir öngördürücü olup mikrosirkülasyonda koroner endotelyal disfonksiyon göstergesidir.⁷⁹ Aile hikayesi ile olan ilişki diğer iyi tanımlanmış risk faktörlerinden bağımsız bulunmuştur, pozitif aile hikayesi hiperkolesterolemi ve yaş ile ilişkili endotelyal disfonksiyonu şiddetlendirmekte olup genetik ve çevresel faktörlerin birbirlerini artırıcı etkilerini göstermektedir. Koroner hastalığı olan genç hastaları değerlendiren bir çalışmada endotel disfonksiyonun periferel damarlarda da olduğunu göstermiş ve bunun yaygın bir olay olduğu ve aterosklerotik damarlar ile sınırlı olmadığı sonucuna varılmıştır.⁸⁰



Şekil 1: Ateroskleroz gelişimi. Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır. (Circulation 1995; 92:1355-1374)

Endotel disfonksiyonu ve vasküler reaktivite muhtemel büyük damar hastalığının erken göstergesi olup ayrıca birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur;

- Prematür koroner hastalığı aile hikayesi olup başka risk faktörü olmayan asemptomatik genç erişkinler,⁸¹
- Orta-ciddi hipertrigliseritemisi olanlar,⁸²
- Sigara içicilerinde,⁸³
- Normal veya hafif koroner arter hastalığı olan fazla kilolu (BMI 25-30) ve obez (BMI >30) hastalarda,⁸⁴
- Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı durumlarında,^{85,86}
- Birinci derece akrabası tip-2 diyabet⁸⁷ veya insülin bağımlı diyabet^{88,89} olan normal kişiler,
- Normal koroner arteri olup anginası olan hastalar (sendrom X),⁹⁰
- Yaşlılık koroner damarların endotel bağımlı vasodilatasyonunda ilerleyici bozulma ile ilişkilidir, yaş ilişkili endotel disfonksiyonu aterosklerozun yaşlanma ile birlikte artan riskine katkıda bulunmaktadır.⁹¹
- Vasküler hastalığı veya kardiyovasküler risk faktörü olmayan genç sağlıklı kişilerde günlük hayatta görülen mental stresin geçici endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir.⁹²

II. PATOFİZYOLOJİ

Normal hemostatik koşullarda, endotel normal vasküler tonus ve kan akışkanlığını sağlamaktadır. Ancak klasik ve yeni kardiyovasküler risk faktörleri kronik inflamatuvar süreci başlatarak vazodilatör ve anti-trombotik faktörlerin kaybına ve vazokonstriktör ve pro-trombotik ürünlerin artışa yol açmaktadır.⁹³ Sigara, yaşlanma, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve erken aterosklerotik hastalık için aile öyküsü gibi risk faktörleri, hem erişkinlerde hem de çocuklarda endotel bağımlı vazodilatasyonda kayıp veya azalma ile ilişkili bulunmuştur. Yakın dönemde saptanan obezite, yüksek C-reaktif protein ve kronik sistemik enfeksiyon da endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Endotel hücreleri pro-trombotik fenotipe adapte olabilir ve kardiyovasküler olaylar için yüksek risk taşımaktadır. Patojenik pro-inflamatuvar uyarılar ile karşılaştığında endotel lökosit kemotaktik faktörler, adezyon molekülleri ve inflamatuvar sitokinler eksprese etmektedir.⁹³

Endotel disfonksiyonu terimi endotel fenotipindeki geniş değişiklikleri yansıtmakta olup aterosklerozun gelişimi ve klinik yansımalarına katkıda bulunmaktadır. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte endotel disfonksiyonu, inflamatuvar faktörlerin tetiklemesi sonucu monosit ve T-hücre adezyonu, köpük hücre formasyonu, ekstraselüler matriks yıkımı ve vasküler düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu sonucunda aterosklerotik plak formasyonunda katkıda bulunduğu izlenimi vermektedir. Endotel disfonksiyonu hastalığın ileri evrelerinde de ilişkili olup akut koroner sendromlarda da rol oynamaktadır.⁹³ Endotel çeşitli organlarda farklılaşarak o organa

özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alabilir; örneğin akciğerde gaz değişiminin sağlandığı alveoler endotel hücreleri, kalpte miyokard fonksiyonunun kontrolü veya dalak ve karaciğerde fagositoz yapan endotel hücreleri gibi.⁹⁴

II.I ENDOTELYAL DOKU VE KOAGÜLASYON

II.I.I Antikoagülasyon

Endotelial doku trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu aktive etmeyen bir yüzey sağlar. Trombin oluşumunun kontrolü endotelial dokunun antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar basamaktır⁹⁵

Trombin trombositleri, bir çok koagölasyon enzimini ve kofaktörünü aktive eder. Endotel hücrelerini çevreleyen matriks dokusu antitrombin-III'ü (AT-III) aktive eden heparan sülfat ve diğer glikozaminoglikanların bağlandığı yerdir.⁹⁶

Subendoteliyal doku heparin kofaktör II'yi (heparini aktive eder) aktive eden dermatan sülfatın depolandığı dokudur. Endotel hücreleri doku faktörü inhibitörü (DFI) sentezler. Bu faktör faktör Xa'yı bağlayarak inaktif hale getirir. Böylece trombin oluşumu engellenir. Ayrıca heparin endotel hücrelerinden DFI salınımını artırır.

Endotel hücreleri trombomodülin (TM) salgılayarak antikoagölasyona katkıda bulunur. Trombomodülin faktör Xa'yı inhibe eder. Oluşan Trombin-TM kompleksi faktör V ve faktör XIII'ü aktive eden enzimleri inhibe eder. TM'ye bağlanan trombin hızlıca inaktif edilir. Trombin-TM kompleksi antikoagöl bir faktör olan protein C'yi aktive eder. Aktive olmuş protein C (APC)'nin aktivitesi endotelden salınan protein S ile artırılır. APC faktör V ve VII yi inhibe eder⁹⁵.

II.I.II Prokoagölasyon:

Endotel hücre yüzeyini prokoagöl hale çeviren esas olay doku faktörünün (DF) salınımıdır. Endotel hücreleri faktör IX, X trombin bağlar. Trombin endotel hücrelerine PAR-1 reseptörü ile bağlanır ve hücreden TF, PAI-1, NO, endotelin, prostosiklin salgılatır. Endotel hücreleri üzerinde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri için reseptörler vardır. Bu reseptörlere fibrin ve yıkım ürünlerinin bağlanması endotel hücrelerine lökosit adezyonunu artırır, endotel hücrelerinde deformiteye ve lökosit transmigrationına yol açar. Kültüre endotel hücrelerinde Von Willibrand faktörü (vWF) bağlayan glikoprotein Ib (GP1b) reseptörü saptanmıştır⁹⁵.

II.I.III Fibrinolizis

Endotel hücreleri t-PA plazminojen aktivatör inhibitörü salgılar, plazminojeni membranına bağlar. Lipoprotein (a) plazminojen ile endotel zarına bağlanmak için yarışır. Trombomodüline bağlı formdaki trombin TAI'ı (trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü) aktive eder. Aktive olan TAI fibrinden bir peptid dizisini koparır. Geride kalan fibrin molekülüne plazminojen/plazmin ve t-PA bağlanamaz ve sonuçta fibrinolizis engellenir.⁹⁵

III. ENDOTEL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Birçok invaziv ve non-invaziv yöntem son yıllarda endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. İnvaziv tekniklerden intrakoroner veya intrabrakiyal vazoaktif ajanların infüzyonu halen endotel disfonksiyonun tespitinde altın standart konumdadır. Ek olarak karşılaştırılabilir sonuçları olan ve kolay uygulanabilir bir çok non-invaziv teknikler geliştirilmiştir.⁵

III.1 İntakoroner vazoaktif ajan infüzyonu

Koroner anjiyografi eşliğinde intrakoroner agonist infüzyonu koroner arterlerin endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde direk yöntemdir. İntakoroner asetilkolin infüzyonu intakt endotel durumunda endotel hücrelerden reseptör aracılı NO üretimini uyarak normal koroner arterlerin dilatasyonuna neden olur.⁹³ Ancak endotel disfonksiyonu durumunda ise asetilkolin düz kas hücrelerine olan direk etkisi ile vazokonstriksiyona yol açar.⁹⁷ Beraberinde NOS inhibitörü olan N-monometil-L-arjinin infüzyonu asetilkolinin vazodilatör etkisini bloke eder.^{98,99}

Bradikinin, serotonin veya substance P gibi asetilkolin dışındaki diğer vazoaktif maddelerde NO stimülasyonunda kullanılabilir. Asetilkolin ve diğer vazodilatör maddelerin etkileri NO exojen kaynağı ve endotel-bağımsız vazodilatör olan gliseriltrinitrat ile karşılaştırılır.^{98,99} İntakoroner çalışmalar altın standart olmakla birlikte invazif ve pahalı olması kateterizasyona bağlı riskleri taşıması ve tarama testi olarak kullanılamaması gibi dezavantajları içerir.⁵

III.11 İntabrakiyal vazoaktif ajan infüzyonu

Koroner arterlerdeki endotel fonksiyonu ile periferik arterlerdeki örneğin brakiyal arterler endotel fonksiyonları yakın ilişkili olduğu bilinmektedir.¹⁰⁰ Bu nedenle intrakoroner vazoaktif uygulaması brakiyal artere de uygulanabilir. Brakiyal artere vazodilatör infüzyonu yöntemi gerçekçi, tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir olmakla birlikte invazif bir yöntem olup sinir yaralanmalarına neden olabilir.⁵

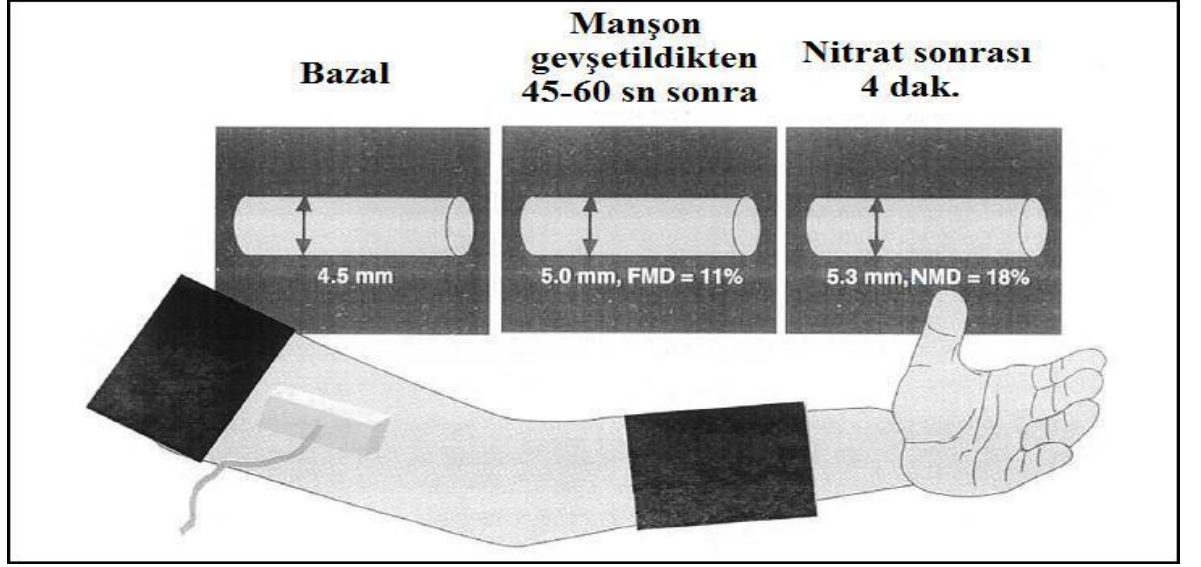
III.III Endotel bağımlı akım aracılı vazodilatasyon

Periferal arterler özellikle brakial arter fiziksel ve kimyasal uyarılara vasküler tonusta ve kan akımında değişiklik ile yanıt verebilmektedir. Perifer arterlere artan kan akımı artan shear stres uyarısı ile NO salınımına ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Brakial arterdeki bu artan shear strese karşı vazodilatör yanıtı akım aracılı dilatasyon (Flow Mediated Dilation, FMD) adı verilmektedir ve vasküler endotelin NO üretebilirliğini göstermektedir.⁶

Mevcut kılavuza göre⁶ bu incelemeden en az 12 saat önce vazoaaktif ilaçlar kesilmelidir. Sigara 6 saat öncesinde içilmemeli ve 12 saatlik açlık süresinden sonra değerlendirme yapılabilir. Brakial arter antekübital fossada longitudinal olarak lineer 7-12 MHz ultrasound probu ile görüntülenir. Brakial arter çapı istirahatta ölçülür. Ön kolda manşon sistolik basıncın en az 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilerek iskemi oluşturulur. Alternatif olarak manşon kolda da şişirilebilir, bu durumda daha çok hiperemik cevap ve vazodilatasyon gözlenir, ancak hangi yöntemin kullanılacağına hem fikirlik bulunmamaktadır. Manşon beşinci dakikadan sonra indirilmesiyle vazodilatasyon başlar, maksimum kan akımı 15 saniye içerisinde gözlenirken yaklaşık 60. saniyede maksimum vazodilatasyon izlenir. Simultane elektrokardiyografi eşliğinde aynı kardiyak siklus periodunda yapılan ölçümler ile FMD bazale göre maksimum damar genişleme yüzdesi olarak saptanır.⁶ (Şekil 2)

Bu yöntemle endotele bağımlı yanıtta yaşa bağlı olarak yavaş bir azalma olduğu gösterilmiştir, bunun nedeni ise endotel hücrelerinde NO sentezinin yavaş bir şekilde kaybıdır⁶.

Bu yanıt, aterosklerotik lezyonları olan hastalarda, postmenopozal kadınlarda östrojen yokluğuna bağlı olarak, hiperkolesterolemili hastalarda, hipertansiyon, aktif sigara içimi, obezite, diyabet, sedanter yaşam ve hiperhomosisteinemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında da benzer şekilde azalmış olarak görülür. Hafif enfeksiyonlar ve artan C-reaktif protein düzeyleri de endotel yanıtını azaltır. Bu sayılan kardiyovasküler risk faktörlerinin tersine çevrilmesi veya kontrol altına alınması ise daha iyi bir endotel işlevine olanak tanır, NO salınımında artışa neden olarak endotele bağımlı vazodilatasyonu artırır.⁹⁵



Şekil 2. Brakiyel arterden akım aracılı dilatasyon (FMD) yöntemi ile endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesini gösteren şematik resim, manşon kol veya önkola bağlanabilir.⁶

Koroner arterlerdeki endotel fonksiyonu ile yakından korelasyonu olan bu yöntem tekrarlanabilir, non-invazif, ucuz ve hızlı bir yöntem olmakla birlikte ciddi olarak operatör bağımlıdır.⁵

III.IV Venöz pletismografi

Non-invazif olan brakiyal arterlerin endotel fonksiyonlarının değerlendirilebildiği başka bir yöntem de reaktif hiperemi sırasında ön kol kan akımında değişikliklerin venöz pletismografi ile değerlendirilmesidir.¹⁰¹ Bu yöntem kolay, tekrarlanabilir ve ultrasonda göre daha az operatör bağımlıdır ancak akım aracılı dilatasyona oranla daha az spesifik bir yöntemdir. Bu yöntem 5 dakika ön kolun iskemisi sonrası maksimum hiperemideki akımda bazale göre artışın oranını değerlendirmektedir.⁵

IV. ENDOTEL DİSFONKSİYONUN KLİNİK ÖNEMİ

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken aşamalarında görüldüğünden birçok klinik önemi bulunmaktadır. Koroner kalp hastalığı tanısı ve prognozunun saptanmasında, transplant vaskülopati gelişiminin öngördürmede, vasküler cerrahi öncesi risk değerlendirilmesinde faydalı bulunmuştur. Buna rağmen endotel fonksiyon değerlendirilmesi teknik sorunlar ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesi ve

modifikasyonunda klinik yararı için daha çok bilgiye gereksinim gerektirdiğinden klinik uygulamada halen uygulanmamaktadır.¹⁰²

Periferik ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişimiyle ilişkili lipid bozuklukları, hipertansiyon, diyabet, sigara, prematür koroner hastalığı aile öyküsü ve insülin rezistansı durumlarında endotel disfonksiyonu gözlenmektedir. Bu durum normal kişilerde endotel disfonksiyonu varlığının subklinik koroner hastalığı gelişimi veya varlığı için öngördürücü olduğunu düşündürmektedir.¹⁰²

Birkaç çalışmada koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda endotel disfonksiyonu ile kardiyovasküler olaylar arasında korelasyon izlenmiştir.¹⁰³ Endotel disfonksiyonu ile transplant vaskülopatisi arasında da ilişki saptanmıştır.¹⁰⁴ Vasküler cerrahiye gidecek hastalarda preoperatif risk değerlendirilmesi için brakiyel ultrasound ile endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi uygulanmıştır. Düşük akım aracılı dilatasyon 30 gün içindeki ve 1,2 yıl takipte uzun dönemde kardiyak olayların bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur.¹⁰⁵

ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Endotel disfonksiyonun tedavisinde temel basamak kardiyovasküler risk faktörlerinin ortadan kaldırılması olmalıdır.

1. L-arginin: NO fizyolojik prekürsörü olan L-argininin intravenöz veya intrakoroner uygulanması hiperkolestolemi veya koroner aterosklerozu olan hastalarda akut olarak endotel-bağımlı vasodilatasyonu düzelttiği gösterilmiştir ancak stereoizomeri olan D-arginin efektif bulunmamıştır. Oral L-argininin uzun dönem etkileri de değerlendirilmiştir. Kalp yetersizliği olan hastalarda endotel fonksiyonu, arteriyel komplians ve fonksiyonel durumda düzelme izlenmiştir. Koroner arter hastalarında ise küçük randomize çalışmalar sonucunda oral L-arginin için çelişkili sonuçlar bulunmuştur^{106,107}

L-arginin tedavisi sonucu potansiyel faydaların NO biyoyararlanımında artış sonucu olduğu düşünülmektedir. Endotelyal fonksiyonda düzelme yanında diğer değişiklikler düşük plazma endotelin konsantrasyonu, aterosklerozda regresyona yol açan intimal lezyonlardaki vasküler hücrelerde artan hücre apoptozu ve aterosklerotik plaklarda progresyonun engellenmesi şeklinde tanımlanmıştır.^{108,109}

2. N-asetil sistein: L-sisteinin farmakolojik prekürsörü olup, NO aktivitesini potansiyelize etmektedir ve serbest radikallerin temizlenmesinde rol oynar. Ateroskleroza olan küçük bir hasta grubunda N-asetil sisteinin koroner ve perifer endotel-bağımlı vazodilatasyonda düzelme sağladığı izlenmiştir.¹¹⁰

3. Lipid düşürücü tedaviler: Bazı çalışmalarda endotel disfonksiyonunun statin kullanımı ile geriletildiği gösterilmiştir.^{111,112} Statin tedavisi tip 1 diyabeti olan genç hastalarda, yaşlı tip 2 diyabeti olanlarda hiperkolesterolemi olsun veya olmasın endotel disfonksiyonunda düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir.¹¹³

Statinler ile endotel-bağımlı vazorelaksasyon endotelyal NO aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu kolesterol düşürücü etkisinden bağımsızdır, okside LDL 'de azalma bu etki ile ilişkili olabilir (nativ değil okside LDL endotelyal NO sentaz enzimini downregüle etmektedir) ancak statinler NO sentaz enzim aktivitesini lipid düşürücü etkiden bağımsız olarak artırmaktadır. Statinler NO yanında vazokonstriktör endoteline de etkili olup dengeyi vazodilatasyon lehine çevirmektedir.^{113,114}

Fibrat tedavisi de tip 2 diyabetlilerde açlık ve tokluk endotel fonksiyonlarını düzeltmekte, bunun mekanizmasının HDL de artış ve postprandial lipemi ve ilişkili oksidatif strese azalma ile olduğu düşünülmektedir.¹¹⁵

Düşük yağlı diyet hiperkolesterolemide ilk tedavi basamağını oluşturur. Akdeniz diyeti serum LDL'i azaltmakta ve miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda kardiyovasküler riski düşürmektedir. Bu etkilerin endotel fonksiyonunda düzelme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹¹⁶

4. Aerobik egzersiz: Düzenli egzersiz kardiyovasküler olay sıklığını azaltmaktadır, ayrıca endotel disfonksiyonunu da içeren koroner hastalığı risk faktörlerini modifiye etmektedir.¹¹⁷

5. Kilo kaybı: Obezite endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir, muhtemelen yağ dokusundan salınan sitokin konsantrasyonundaki artışa bağlıdır. Premenopozal obez kadınlarda kilo kaybının sitokin seviyelerinde anlamlı düşüme ve endotel disfonksiyonunda düzelme ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹¹⁸

6. Antioksidanlar: Hiperkolesterolemisi olan hastalarda vitamin C, folat ve 5-metiltetrahidrofolat endotel fonksiyonlarını düzeltmektedir, düzelme plazma lipid seviyelerinde değişiklik olmadan görülmektedir.^{119,120} Vitamin C ve folat oksidatif stresi azaltarak ve NO degradasyonunu önleyerek etki edebilir. Folatın endotel fonksiyonu üzerine etkisinin başka mekanizması homosistein seviyesinde azalma aracılığıyla olabilir.

Tip-1 diyabeti ve endotel disfonksiyonu olan genç hastalar düşük plazma ve LDL vitamin E içeriğine sahip olup vitamin E takviyesi ile bu hastalarda endotel fonksiyonunda düzelme gözlenmiştir.¹²¹ Kırmızı şarap, üzüm suyu ve çayda bulunan flavonoidler antioksidan özelliklere sahip olup LDL oksidasyonunu engellemekte ve endotel fonksiyonlarını düzeltmektedir.¹²²

7. Aspirin: Ateroskleroz varlığında aspirinin siklooksijenaz bağımlı vazokonstriktör yollar aracılığıyla endotel disfonksiyonunu düzelttiği düşünülmektedir. Bu yolla vazodilatasyon ve trombozun azaltılması sağlanmakta ve aspirinin ateroskleroz üzerine faydalı etkilerini potansiyalize etmektedir.¹²³

8. Östrojen: Östrojen tedavisinin postmenopozal hiperlipidemisi ve aterosklerozu olan kadınlarda endotel-bağımlı vazodilatasyonu düzelttiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Potansiyel mekanizmalar endotelial NO salımında artış ve koroner endotelin-1 seviyelerinde azalma olmasıdır. Beraberinde progesteron uygulanması östrojenin endotel üzerine faydalı etkisini LDL düşürücü ve antioksidan etkilerini değiştirmeden ortadan kaldırmaktadır.^{124,125}

9. Renin-anjiyotensin sisteminin blokajı: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri endotel disfonksiyonunu düzeltmekte, ancak bu etki bu sınıftaki tüm ilaçlarda gözlenmemektedir. Bir çalışmada qinapril anjiyotensin dönüştürücü enzim için yüksek doku özgüllüğü olup koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunu düzeltir iken enaprilde bu izlenmemiştir. Çoğu çalışmada anjiyotensin II reseptör blokajı sonrası ateroskleroz veya diyabetli hastalarda endotel disfonksiyonunda düzelme gözlenmiştir.^{126,127}

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ocak 2011 ile Mart 2012 ayları arasında, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ekokardiyografi laboratuvarında TEE inceleme sonucu protez kapak trombüsü tesbit edilip trombolitik tedaviye kontrendikasyonu bulunmayan 24 hasta (ortalama yaş 48 ± 13 yıl) dahil edildi.

- Obstrüktif trombüsü ve kapak disfonksiyonu olan hastalara,

- Nonobstrüktif trombüsü olup tromboemboli öyküsü olan ya da trombüs büyüklüğü >10 mm olan, trombolitik tedavi için kontrendikasyon olmayan hastalara TT uygulandı.

Obstrüktif veya non-obstrüktif trombüsü olan ve kriterlere uyup kontrendikasyonu olmayan hastalara 25 mg doku plazminojen aktivatörü (tPA), 25 saatte infüze edilerek uygulandı. Trombüs boyutunda azalma sağlanamayan hastalarda gerektiğinde TT tekrarlandı. Obstrüktif PKT’lerde başarı kriterleri :

- Doppler: Kapak alanı ve gradientinde obstrüksiyon bulgularının ortadan kalkması
- Klinik: Nonfatal major komplikasyon veya mortalite gelişmeden kalp yetersizliği semptomlarının ortadan kalkması
- Morfolojik: Trombüs boyut veya alanında en az %50 küçülme
- Tam başarılı: Her 3 kriterin de sağlandığı hastalar
- Kısmi başarılı: 1 veya 2 kriter sağlandığında
- Başarısız : Hiçbir kriterin sağlanamadığı ya da non-fatal major komplikasyon veya ölüm gelişen olgular
- Nonobstrüktif PKT ’de başarı kriterleri: Doppler-sessiz olduğundan bu hastalarda başarı sadece morfolojik kriterlere göre değerlendirildi:

Trombüs boyut veya alanında :

- Tam Başarı: >%75 küçülme
- Kısmi başarı: %50-75 küçülme
- Başarısız: <%50 küçülme olarak değerlendirildi

Çalışmada endotel fonksiyonun non invazif değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntem brakial arter ultrasonografisi (akıma bağlı vazodilatasyon- FMD) kullanılarak hastaların trombolitik tedavi öncesi ve sonrasında endotel fonksiyonları değerlendirildi.

Tüm hastaların rutin fizik muayene, vücut-kitle indeksi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografik değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma 27.12.2011 tarihinde, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul tarafından 2011.9/8 karar numarasıyla onaylandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan yazılı onam formu alındı.

Dışlama kriterleri: Sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu < %40), son üç ay içerisinde akut kardiyovasküler ve serebrovasküler olay, kanser, bağ dokusu ve inflamatuvar hastalık, kronik infeksiyon, hepatik veya renal yetersizlik, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi veya statin tedavisi ve sigara içiciliği endotel fonksiyonlarının uygun değerlendirilebilmesi amacıyla dışlama kriteri olarak kabul edildi. Büyük sol atrial trombüs, iskemik inme (< 3 ay), hemorajik inme, erken postoperatif dönem (<4 gün), son bir ay içerisinde büyük kaza ya da cerrahi, kanama diyatezi bulunan hastalar trombolitik tedavi için dışlama kriteri olarak belirlendi.

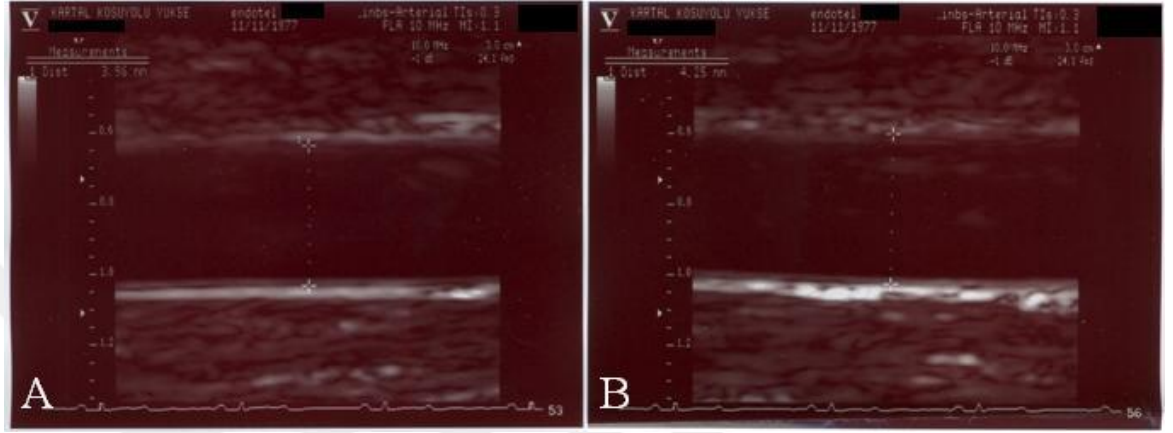
Ekokardiyografik inceleme: TTE ve TEE inceleme VIVID 7 ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. TEE sırasında, hastalar % 10'luk lidokain ile orofarengeal anesteziyi takiben intravenöz 1-5 mg midazolam ile sedatize edildi. Protez kapak trombüsü, mekanik kapak oklüderinin hareketlerini kısıtlayabilen, oklüder veya kapak halkasından kaynaklanan, homojen ve yumuşak ekodansiteler olarak tanımlandı. Kapak alanlarının değerlendirilmesinde basınç yarılanma zamanı formülü kullanıldı. Protez kapakta obstrüktif trombüs tanısı koymak için yukarıda belirtilen ekokardiyografik morfolojiye sahip olması ve Doppler ile ölçülen mitral ve triküspid kapak alanının 1.5 cm² nin altında olup, ortalama gradientin 10 mm Hg'nın üstünde olması baz alındı. Aort kapak için ise ortalama gradientin 40 mm Hg'dan fazla olması obstrüksiyon göstergesi olarak belirlendi.

Vasküler inceleme: Çalışmada yüksek rezolüsyonlu ultrasound kullanılarak hastaların istirahat, artmış akıma bağlı reaktif hipereminin neden olduğu endotel bağımlı, akım aracılı genişleme sonrası brakiyel arter çapı ölçüldü (Şekil 3).

Mevcut klavuz önerilerine⁶ uygun olarak ölçüm sessiz bir ortamda, sabah saatlerinde, 21-23 °C sıcaklıkta, 12 saat açlık periyodundan sonra yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü içecek, sigara ve kafeinli içecek alımı yasaklandı ve vazodilatör ilaçlar kesildi. Vasküler inceleme Vivid Sistem 7 ekokardiyografi cihazı ile lineer 10 Mhz vasküler prob kullanılarak yapıldı. Görüntüler analiz için Echopac sistemine kaydedildi. Brakiyel arter antekübital kıvrımın yaklaşık 5 cm üzerinde en belirgin olduğu yerde görüntülendi ve end-diastolde çap ölçümü (üç ölçümün ortalaması, atriyal fibrilasyonda yedi ölçümün ortalaması) alındı. Brakiyel arter çap ölçümünde media-adventisya bileşkesindeki M-çizgisi referans alındı. Basınç için manşon ön kola bağlandı, sistolik tansiyon değerinin 50 mmHg üzerine şişirildi. Beş dakika sonrasında manşon indirildi, bu durum artmış shear stres sonucunda damar çapının genişlemesine

yol açan bir uyarıcı fenomen olarak kullanıldı. Manşon basıncı indirildikten sonraki 45-60 saniyedeki brakiyel arter çapı ölçülerek kaydedilen maksimum çap FMD ölçümü için kullanıldı.

FMD: (Reaktif hiperemi sırasındaki maksimum çap – Bazal çap) / Bazal çap x100.



Şekil 3: Brakiyel arterin istirahat (A) ve akım aracılı genişleme (B) sonrası görüntülenmesi.

İstatistiksel Analiz: Toplanan verilerin analizi bir istatistik programı (SPSS for Windows 19.0, SPSS Inc., Chicago) kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için % oran kullanıldı. Bağımsız devamlı değişkenlerden normal dağılım gösteren değişkenler student t-test kullanılarak, normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare veya Fisher's exact testten uygun olan kullanıldı. Tüm testler için iki yönlü $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2011 ile Mart 2012 ayları arasında, TÖE inceleme sonucu protez kapak trombüsü tesbit edilen 24 hasta (ortalama yaş 48 ± 13 yıl, 16'sı kadın, 8'i erkek, 9 mitral, 9 aortik, 5 aort + mitral ve 1 triküspid kapak replasmanı yapılmış olan hasta) dahil edildi. Hasta grubunun demografik, klinik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Protez kapak trombüsü olan hastalarda trombüsün bulunduğu kapak cinsleri: 13 St. Jude, 2 Carbomedics, 5 Medtronic, 1 Omnicarbon, 1 ATS idi. 2 hasta ameliyat raporuna ulaşılamadığından kapak cinsi tesbit edilemedi.

Protez kapak trombüsü olan 24 hastanın 13'ünde (% 54, 2) trombüs mitral kapak üzerinde, 9'unda (% 41, 6) trombüs aort kapak üzerinde, 1'inde (% 4,2) trombüs triküspit kapak üzerinde görüldü. Hastaların 10'inde obstrüktif trombüs (5 mitral, 4 aort, 1 triküspid kapak), 14'ünde non-obstrüktif trombüs (8 mitral, 6 aort) saptandı.

Protez kapak trombüsü olan hastaların 5'inde (% 20,8) atriyal fibrilasyon, geri kalan 19'ünde (% 79,2) normal sinüs ritmi mevcuttu. Protez kapak trombüsü saptanan hastaların 20'si (% 83,3) New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıfı I-II semptomlara sahip iken, 4'ü (%16,7) sınıf III semptomlara sahip idi. Hastaların başvuru INR ortalaması : $1,73 \pm 0,16$ idi (Tablo 1).

Obstrüktif trombüsü olan hastaların başvuru esnasında hesaplanan FMD değeri $4,49 \pm 1,55$; non-obstrüktif trombüsü olan hastaların başvuru esnasındaki FMD değeri $4,31 \pm 1,39$ bulundu, her iki grup arasında FMD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,764$) (Tablo 2, Şekil 4)

Tablo 1: Protez kapak trombüsü bulunan hastaların demografik, klinik ve ekokardiyografik özellikleri

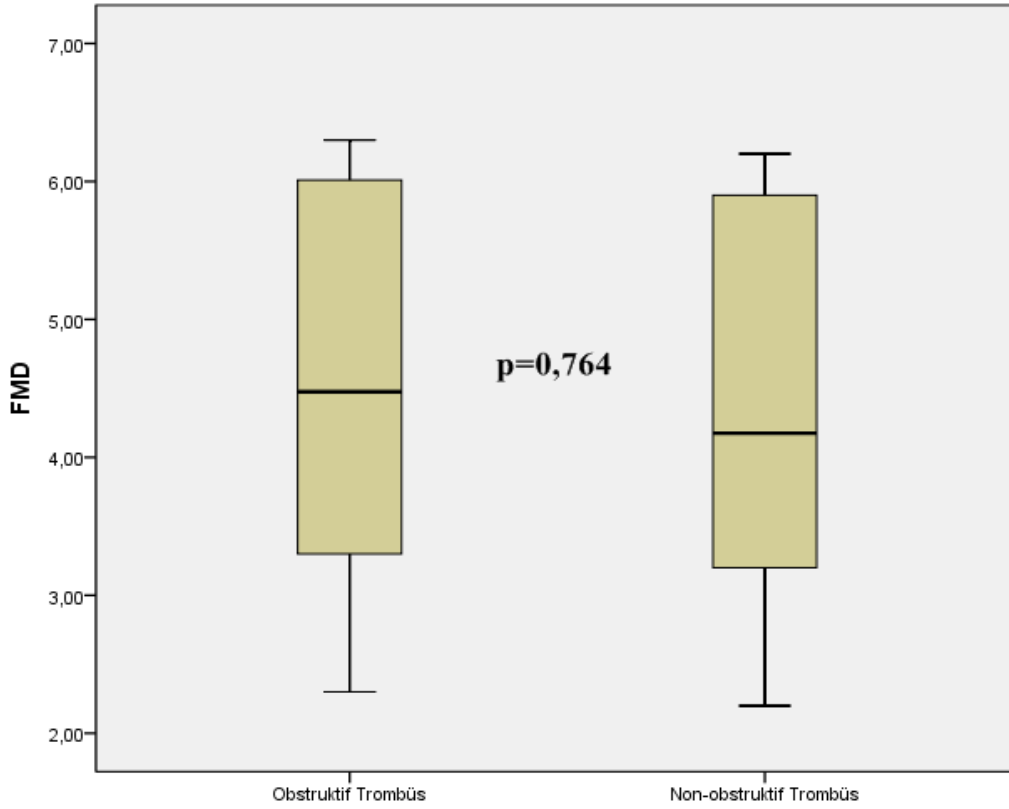
	Obstruktif	Nonobstruktif
Hasta Sayısı	10	14
Klinik özellikler		
Yaş (yıl)	47,8±15,4	49±12,4
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	3/7	5/9
Vücut kitle indeksi	30,57±4,75	26,25±3,88
Post-op süresi (ay)	61,8±53,9	104,5±101,42
Replase edilen kapak		
Mitral (%)	4 (%40)	5(35,7)
Aort (%)	4(%40)	5(35,7)
Mitral+aort (%)	1(%10)	4(28,6)
Triküspit (%)	1(%10)	0
Ritim		
Atrial fibrilasyon (%)	2(%18)	3(%23)
Sinüs ritmi (%)	9 (%82)	10(%77)
NYHA ortalaması	2±0,816	1,64±0,63
Tromboemboli hikayesi	5(% 50)	4(%28,6)
Başvuru INR	1,54±0,71	1,86±0,85
Ekokardiyografik		
SA (cm)	4,47±0,56	4,38±0,45
SVEDDÇ (cm)	5,5±0,48	5,62±0,76
SVESŞÇ (cm)	4,18±0,48	3, ±0,52
SVEF (%)	54,18±2,59	56,18±2,98

Kısaltmalar: PKT: protez kapak trombüsü, NYHA: New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı, SA: sol atriyum, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı.

Tablo 2: Obstruktif ve non-obstruktif protez kapak trombüsü olan hastaların brakiyal arter inceleme sonuçları

	Obstruktif	Non-obstruktif	p
Brakiyal arter bazal	3,32±0,39	3,41±0,75	0,735
FMD (%)	4,49±1,55	4,31±1,39	0,764

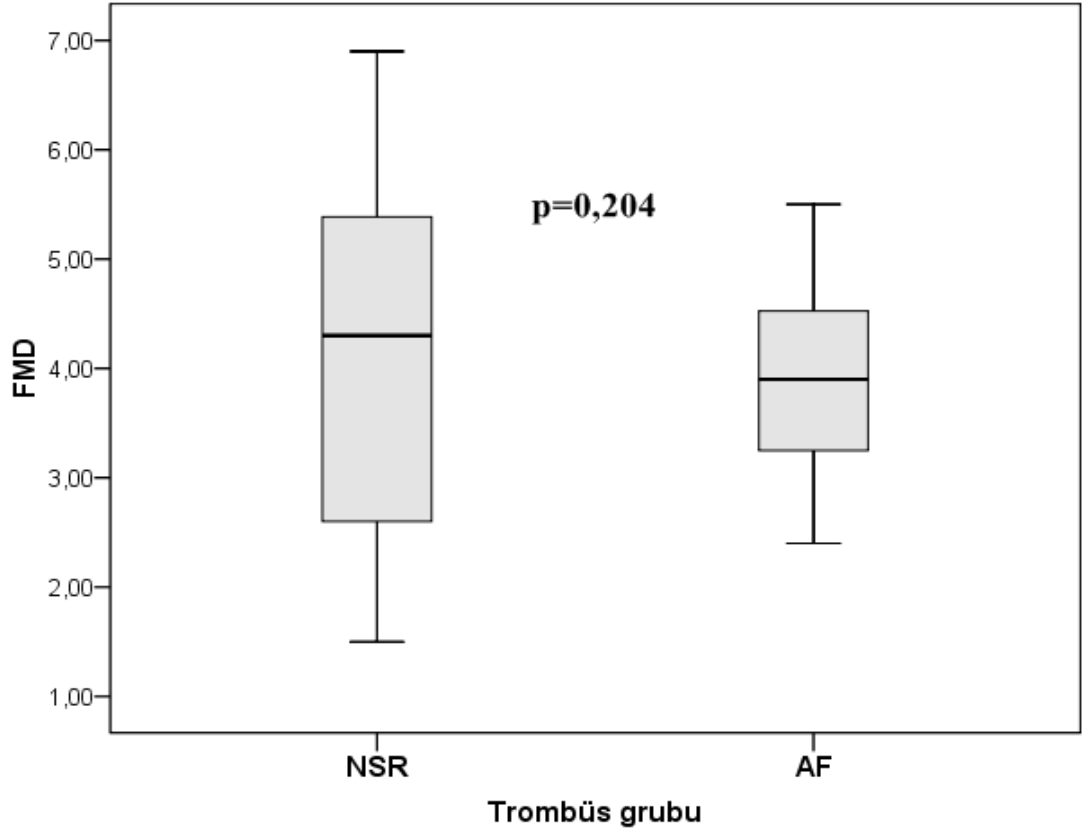
Kısaltmalar: FMD: akım aracılı genişleme



Şekil 4: Obstruktif ve Non-obstruktif Trombüsü hastaların akım aracılı genişleme (FMD) değerlerinin boksör torbası grafiği ile gösterilmesi (p=0,764)

Protez kapak trombüsü sebebiyle t-PA verilen 24 hastanın 20'sinde (% 83) tam başarı elde edilirken, 4 hasta (%17) başarısız kabul edildi. Başarılı kabul edilen 20 hastada verilen t-PA dozu $56,45 \pm 30,4$ mg, başarısız grupta ise verilen t-PA dozu $110, \pm 40,6$ mg olarak ölçüldü.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde; atriyal fibrilasyon ritmindeki hastalar ile sinüs ritmindeki hastalarda benzer FMD ($5,1 \pm 0,69$; $4,1 \pm 1,3$, p=0.204) değerleri saptandı (Şekil 5)



Şekil 5: Trombüsü olan hastaların sinüs ritmi (NSR) ve atriyal fibrilasyon (AF) olma durumuna göre akım aracılı genişleme (FMD) değerlerinin boksör torbası grafiği ile gösterilmesi (p:0,204)

Trombolitik tedavi alan ve başarılı kabul edilen hasta grubunda (n=20) tedavi sonrası ölçülen FMD değerlerinde tedavi öncesine kıyasla anlamlı düzelme gözlemlendi ($4,32 \pm 1,44$; $4,75 \pm 1,65$; $p=0,005$).

Trombolitik tedavi uygulanan ve nihai başarısız kabul edilen hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası FMD değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemekle beraber hasta grubunun (n=4) sayıca az olması nedeniyle tedavi sonrası ölçülen FMD değerleri ile tedavi öncesine FMD değerleri ilişkisi değerlendirilemedi.

TARTIŞMA

Trombüs gelişimi protez kalp kapaklarının önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili; erken tanı ve tedavi gerektiren ciddi bir komplikasyondur¹²¹. Kötüleştiren fonksiyonel kapasite, embolik fenomen veya yetersiz antikoagülasyon durumlarında trombüs varlığından şüphelenilmelidir.¹²¹

Protez kapak trombüsü gelişiminde en önemli faktörlerden biri yetersiz antikoagülan kullanımı olduğu bilinmektedir.³ Bir çalışmada protez kapak trombüsü ile gelen mekanik protezli hastaların %70'inin yetersiz antikoagulan tedavi aldığı gözlenmiştir.⁵⁵ Bu veriler çalışmamızdaki hasta grubu sonuçları ile de desteklenmektedir.

Klinik, patolojik ve deneysel çalışmalar sonucunda protez kapaklarda trombozun başlamasında iki önemli mekanizma sorumlu tutulmuştur. İlki vasküler endotelial yüzey hasarı sonrası protrombotik substratlar ile etkileşim, ikincisi ise koagülasyon yollarının aktivasyonu ile staz olan bölgelerde trombozun tetiklenmesidir.¹²³

Mekanik protez kapak trombüsünde, cerrahi tedavi, trombolitik tedavi ve yeterli antikoagülasyonun sağlanması gibi farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. 2006 ACC/AHA kılavuzunda, büyük trombüs yüküne sahip sol taraf mekanik kapak trombüsünde ilk tedavi seçeneği olarak cerrahi tedavi önerilmiş (Sınıf IIa, kanıt düzeyi C)³⁹ olmasına karşın, re-operasyonun morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksektir⁵⁵. NYHA fonksiyonel sınıf III-IV, obstruktif sol taraf trombüsü olan hastalarda cerrahi tedavinin mortalite oranı %37 ile %54 arasında değişmektedir.¹²⁶

Protez kapak trombüslerinde cerrahi tedavideki yüksek mortaliteye karşı trombolitik tedavi, bir seçenek olarak uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada, sol taraf mekanik kapak trombüsünde, trombolitik tedavinin başarı oranını %82, sistemik emboli oranını %12, mortalite oranını ise %6 olarak bildirilmiştir¹²⁶. Lengyel ve ark. yayınladıkları kılavuzda trombolitik tedaviyi sadece şu durumlarda önermişlerdir: (i) NYHA fonksiyonel sınıfı I-II olup küçük trombüs yüküne (small clot-burden) sahip olanlar (Sınıf IIa, kanıt düzeyi B); (ii) NYHA fonksiyonel sınıfı III-IV, trombüs yükü küçük olup yüksek cerrahi risk taşıyan veya cerrahiye uygun olmayanlar (Sınıf IIb, kanıt düzeyi B); (iii) NYHA fonksiyonel sınıfı II-IV, trombüs yükü büyük olup yüksek cerrahi risk taşıyan veya cerrahiye uygun olmayanlar (Sınıf IIb, kanıt düzeyi C).¹²⁷

Kalp kapağı kılavuzlarında protez kapak trombüsü tedavisinde her ne kadar cerrahi tedavi ön planda tutulsa da, günümüze kadar elde edilen veriler, trombolitik tedavinin, kullanım kolaylığı, düşük maliyeti gibi avantajlarından dolayı ön plana çıkabileceğini göstermektedir. Son yıllarda merkezimizde uygulanmakta olan düşük doz yavaş infüzyon tPA protokolü, trombolitik tedavi yaklaşımlarına yeni ve olumlu katkıda bulunacağı izlenimini vermektedir.¹²⁸

Endotel; vasküler tonus sağlanmasında, platelet aktivasyonunda, lökosit adezyonunda ve trombüs gelişmesinde temel rol almaktadır⁴. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken göstergelerinden olup, endotelden yetersiz vazodilatör ve antitrombotik faktörlerin salınımı sonucu gelişmektedir. Birçok çalışmada endotel disfonksiyonu ciddiyeti ile mevcut veya rekürren kardiyovasküler olay gelişme riski arasında direk ilişki saptanmıştır.¹²⁶ Çalışmamızda uygulandığı gibi FMD yöntemi ile endotel fonksiyonları noninvazif olarak ölçülebilmekte ve kan akımının provoke ettiği duvar shear stresine cevap olarak endotel hücrelerinin nitrik oksit aracılı vazodilatasyon kabiliyetini göstermektedir.⁶

Protez kapak trombüsü sebebiyle trombolitik tedavi uygulanan hastalarda trombolitik tedavinin endotel fonksiyonu üzerine olan etkisi çok az çalışmada araştırılmıştır. Kaya H. ve ark. yaptığı çalışmada, normal protez kapağı olan hastalar ile karşılaştırıldığında, protez kalp kapağında trombüs saptanan hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir. Kaya H. ve ark. protez kapak trombüsü olan hastalarda saptanan endotel disfonksiyonun trombotik olay gelişimine katkı sağlayabileceği sonucuna varmışlardır.¹²⁹ Yapılan başka bir çalışmada akut arter trombozunun endotelde morfolojik bir değişiklik yapmadan, endotel bağımlı vazodilatasyonu azaltarak endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir. Trombüsün tedavisinde bir gruba trombektomi, diğer gruba trombolitik tedavi uygulanmış, trombektomi yapılan grupta endotel bağımlı vazodilatasyonda ciddi azalma tespit edilmiş, trombolitik tedavi uygulanan grupta ise endotel fonksiyonunun düzeldiği gözlenmiştir. Trombolitik tedavinin endotel fonksiyonu üzerinde trombektomiden farklı olarak gözlenen iyileştirici etkisinin fiziksel olarak endotel tabakasına temas edilmemesi ile sağlandığı ve daha fizyolojik bir tedavi stratejisi olduğunu düşündürmektedir.¹³⁰

Von Willebrand faktör endotel bağımlı vazodilatasyonun bir göstergesi olduğu bilinmektedir.¹³¹ Vasküler endotel hasarı neticesinde subendotelyal vWF, plateletlerin hasarlanmış olan bölgeye tutunmasında önemli rol oynamakta ve bu nedenle endotel

disfonksiyonu/hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.¹³² Trombolitik tedavi uygulanan akut miyokard enfarktüsü hastalarında dolaşımda bulunan plazmin vWF'ün proteolizine katkıda bulunarak artmış vWF düzeyini azaltmaktadır. Endotel disfonksiyonun biyokimyasal göstergelerinden biri olan vWF düzeyinin trombolitik tedavi ile azalması, trombolitik tedavinin endotel fonksiyonu üzerinde olumlu etkisi olabileceğini desteklemektedir.

İlk kez bu çalışmada protez kapak trombüsü saptanan ve trombolitik tedavi uygulanan hastalarda tedavi sonrasında FMD yöntemi ile değerlendirilen endotel fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu tespit edilmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı olsa da, hasta sayısının sınırlı olması bu çalışmanın potansiyel kısıtlılıklarından biridir.

SONUÇ

Bu çalışmada, protez kapak trombüsü olan hastaların, düşük INR değerlerine sahip olduğu ve daha kötü NHYA fonksiyonel sınıf ile başvurduğu saptanmıştır. Protez kapak trombüsü olan hastaların, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında, trombolitik tedavi sonrasında endotel fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir. Bu düzelme trombolitik tedavi ile mevcut trombüs yükünün azaltılarak, obstruksiyonun ortadan kaldırılmasına bağlanmıştır. Protez kapak trombüsü nedeniyle cerrahi tedavi planlanan hastalarda alternatif olarak uygulanacak olan trombolitik tedavinin endotel fonksiyonu üzerindeki olumlu etkisi sayesinde, hasta cerrahiye bağlı gelişen fiziksel hasarın endotel üzerine olan olumsuz etkilerinden de korunabilecektir.

Trombolitik tedavi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların yetersiz olması sebebiyle trombolitik tedavinin endotel yatak üzerine olan etkisi hala tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Bu ilişkiyi inceleyen daha geniş çaplı bilimsel araştırmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Garcia MJ, Prosthetic valve disease. In Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007;389-401.
2. Rahimtoola SH. Valvular heart disease. In: Stein J, ed. Internal Medicine, 4th ed. Cardiology. St. Louis: Mosby-Year Book, 1994:202–234.
3. Cáceres-Lóriga FM, Pérez-López H, Santos-Gracia J, Morlans-Hernandez K. Prosthetic heart valve thrombosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Cardiol.* 2006 Jun 7;110(1):1-6.
4. Grover-Páez F, Zavalza-Gómez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Apr;84(1):1-10.
5. Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart.* 2005 Apr;91(4):553-8
6. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. 163. 125 guideline Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):257-65.
7. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–1243.
8. Hufnagel CA, Harvey WP. The surgical correction of aortic regurgitation: preliminary report. *Bull Georgetown Univ Med Center* 1953;6:60-61.
9. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, et al. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960;40:744-762.
10. Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball valve prosthesis. *Ann Surg* 1961;154:726.
11. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet* 1967;2:487.

12. Carpentier A, Chanard JC, Laurens P, et al. Use of aortic heterografts in treatment of mitral valvulopathy. Experimental basis and 1st clinical case. *Mem Acad Chir* 1967;93(19):617-622.
13. Dağdeviren B, Yapay kapaklar. In Tezel T, ed. Kalp kapak hastalıkları. Nobel tıp kitabevleri, 2005;375-397
14. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, et al. 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(18):1289-1296.
15. Otto CM, Prosthetic valves. In Otto CM, ed. *Valvular Heart Disease* . Philadelphia : WB Saunders,1999; p.:380-416.
16. Wang JH. The design simplicity and clinical elegance of the St. Jude Medical heart valve. *Ann Thorac Surg* 1989;48:S55-S56
17. Gersh BJ, Fisher LD, Schaff HV, et al. Issues concerning the clinical evaluation of new prosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91(3): 460-466
18. Cohn LH, Collins, DiSesa VJ, et al: Fifteen-year experience with 1678 Hancock porcine bioprosthetic heart valve replacements. *Ann Surg*, 1989;210:435
19. Jamieson WR, Tyers GF, Janusz MT, et al. Age as a determinant for selection of porcine bioprostheses for cardiac valve replacement: experience with Carpentier-Edwards standard bioprosthesis. *Can J Cardiol*. 1991;7:181-8.
20. Cohn LH, Collins JJ Jr, Rizzo RJ, et al. Twenty-year follow-up of the Hancock modified orifice porcine aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 1998 Dec;66(6 Suppl):S30-4.
21. David TE, Feindel CM, Scully HE, et al. Aortic valve replacement with stentless porcine aortic valves: a ten-year experience. *J Heart Valve Dis*. 1998 May;7(3):250-4.
22. Heslop BF, Wilson SE, Hardy BE. Antigenicity of aortic valve allografts. *Ann Surg* 1973;177(3):301-306.

23. Petrou M, Wong K, Albertucci M, et al. Evaluation of unstented aortic homografts for the treatment of prosthetic aortic valve endocarditis. *Circulation* 1994;90(5 Pt 2):II198-II204.
24. Vongpatawasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335(6):407-416, Otto CM, Prosthetic valves. In Otto CM, ed. *Valvular Heart Disease*. Philadelphia : WB Saunders,1999; p.:380-416
25. 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.
26. Ibrahim M, Cleland J, O'Kane H, et al. St. Jude Medical prosthesis in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(1):52-56.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86. 186.

33. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 23;52(13):e1-142.

34. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008 Aug 19;118(8):887-96.

35. Bonow, RO, Cheitlin, MD, Crawford, MH, Douglas, PS. Task Force 3: valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1334.

36. Kaya,H (2009) Mekanik Protez Kapak Trombüsü Olan Hastalarda Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi, İstanbul, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Yayınlanmış Uzmanlık Tezi

37. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy *European Heart Journal* (2011) 32, 3147–3197 doi:10.1093/eurheartj/ehr218

38. Kınay O, Nazlı C. Normal protez kapaklar. In: Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri, Erol Ç, Özkan M (ed), MN Medikal-Nobel,2007;299-314.

39. Khandheria, BK. Transesophageal echocardiography in the evaluation of prosthetic valves. *Cardiol Clin* 1993; 11:427.

40. Otto CM. Prosthetic valves. In: Otto CM (ed): Textbook of clinical echocardiography (3rd ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004;355-378.

41. Rahimtoola SH. Lessons learned about the determinants of the results of valve surgery. *Circulation* 1988;78:1503-7.

42. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprotheses. *N Engl J Med*. 1991 Feb 28;324(9):573-9.

43. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG et al. 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 May 6;328(18):1289-96.

44. Moggio RA, Hammond GL, Stansel Jr HC, Glenn WW. Incidence of emboli with cloth-covered Starr-Edwards valve without anticoagulation and with varying forms of anticoagulation. Analysis of 183 patients followed for 3 1/2 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75(2):296-299.

45. Chaux A, Gray RJ, Matloff JM, et al. An appreciation of the new St. Jude valvular prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81(2):202-211.

46. Burchfiel CM, Hammermeister KE, Krause-Steinrauf H, et al. Left atrial dimension and risk of systemic embolism in patients with a prosthetic heart valve. Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(1):32-41.

47. Murphy DA, Levine FH, Buckley MJ, et al. Mechanical valves: a comparative analysis of the Starr-Edwards and Björk-Shiley prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86(5):746-752.

48. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89(2):635-641.

49. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990;322(7):428-432.

50. Laros Jr RK, Alger LS. Thromboembolism and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1979;22(4):871-878.
51. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Taylor HA. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA* 1980;243(15):1549-1551.
52. Lutz DJ, Noller KL, Spittell Jr JA, et al. Pregnancy and its complications following cardiac valve prostheses. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131(4):460-468.
53. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin therapy during pregnancy. *Arch Intern Med* 1989;149(10):2233-2236.
54. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004;92(4):747-751.
55. Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses. Observations in 180 operations. *JAMA* 1978;239(8):738-739.
56. Vongpatanasin, W, Hillis, LD, Lange, RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335:407.
57. Durrleman, N, Pellerin, M, Bouchard, D, et al. Prosthetic valve thrombosis: Twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1388.
58. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):635-41.
60. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Mar 1;17(3):646-50.
61. Lengyel M, Vandro L. The role of thrombolysis in the management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a study of 85 cases diagnosed by transesophageal echocardiography. *J Heart Valve Dis*. 2001 Sep;10(5):636-49.

62. Gueret P, Vignon P, Fournier P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation*. 1995 Jan 1;91(1):103-10
63. Lengyel M, Vegh G, Vándor L. Thrombolysis is superior to heparin for non-obstructive mitral mechanical valve thrombosis. *J Heart Valve Dis*. 1999 Mar;8(2):167-73.
64. Kontos Jr GJ, Schaff HV, Orszulak TA, et al. Thrombotic obstruction of disc valves: clinical recognition and surgical management. *Ann Thorac Surg* 1989;48(1):60-65.
65. Özkan M, Esen AM, Özdemir N. Prostetik kalp kapaklarının komplikasyonları. In: Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri, Erol Ç, Özkan M (ed), MN Medikal-Nobel,2007;315-338
66. 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 Nov;32(5):1410-7.
67. Gueret P, Vignon P, Fournier P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation* 1995;91(1):103-110.
68. Oyer PE, Stinson EB, Reitz BA, et al. Long-term evaluation of the porcine xenograft bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78(3):343-350.
69. Bonow RO, Carabello B, deLeon AC, et al. ACC/AHA 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. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486-1588
70. Bortolotti U, Milano A, Mossuto E, et al. Early and late outcome after reoperation for prosthetic valve dysfunction: Analysis of 549 patients during a 26-year period. *J Heart Valve Dis* 1994;3:81-87
71. Lengyel M, Vándor L. Thrombolysis is the optimal treatment of mitral prosthetic valve thrombosis. *Eur Heart J* 2000;21(Suppl.):266 (abstract)

72. Alpert JS. The thrombosed prosthetic valve. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:659- 660
73. Lengyel M. Diagnosis and treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis.. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:85-93
74. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-638
75. Önder MR, Barutçuoğlu B. Endotel. İstanbul: Odagraf, 2005;1-159
76. Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001 Feb;280(2):F193-206.
77. Cooke, JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker?. *Circulation* 2004; 109:1813.
78. Davignon, J, Ganz, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109:III27.
79. Schachinger, V, Britten, MB, Elsner, M, et al. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999; 100:1502.
80. Lieberman, EH, Gerhard, MD, Uehata, A, et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78:1210.
81. Clarkson, P, Celermajer, DS, Powe, AJ, et al. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997; 96:3378.
82. Lundman, P, Eriksson, MJ, Stuhlinger, M, et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:111.
83. Esen AM, Barutcu I, Acar M, et al. Effect of smoking on endothelial function and wall thickness of brachial artery. *Circ J.* 2004 Dec;68(12):1123-6.

84. Al Suwaidi, J, Higano, ST, Holmes, DR Jr, et al. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1523.
85. Shinozaki, K, Hirayama, A, Nishio, Y, et al. Coronary endothelial dysfunction in the insulin-resistant state is linked to abnormal pteridine metabolism and vascular oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1821.
86. Arcaro, G, Cretti, A, Balzano, S, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105:576.
87. Balletshofer, BM, Rittig, K, Enderle, MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101:1780.
88. Clarkson, P, Celermajer, DS, Donald, AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:573.
89. Makimattila, S, Virkamaki, A, Groop, PH, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94:1276.
90. Piatti, P, Fragasso, G, Monti, LD, et al. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* 2003; 107:429.
91. Celermajer, DS, Sorensen, KE, Spiegelhalter, DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:471.
92. Ghiadoni, L, Donald, AE, Cropley, M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102:2473.
93. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149–60.
94. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuc Cardiol* 2001; 8:197-206).

95. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91:3527-3561.
96. Marcum JA, Rosenberg RD. Anticoagulant active heparin-like molecules from vascular tissue *Biochemistry* 1984 Apr 10;23(8):1730-1737.
97. Tousoulis D, Davies G, Crake T, et al. Acetylcholine and endothelial function. *Circulation* 1998;98:1587A-90A
98. Tousoulis D, Davies G, Lefroy DC, et al. Variable coronary vasomotor responses to acetylcholine in patients with normal coronary arteriograms: evidence for localised endothelial dysfunction. *Heart* 1996;75:261-6.
99. Tousoulis D, Tentolouris C, Crake T, et al. Basal and flow-mediated nitric oxide production by atheromatous coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1256-62.
100. Anderson AJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
101. Antoniadou C, Tousoulis D, Tentolouris C, et al. Effects of antioxidant vitamins C and E on endothelial function and thrombosis/fibrinolysis system in smokers. *Thromb Haemost* 2003;85:190-6.
102. Vita, JA, Keaney, JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk?. *Circulation* 2002; 106:640.
103. Suwaidi, JA, Hamasaki, S, Higano, ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948.
104. Hollenberg, SM, Klein, LW, Parrillo, JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and Cardiac Death. *Circulation* 2001; 104:3091.
105. Wenzel, RR, Duthiers, N, Noll, G, et al. Endothelin and calcium antagonists in the skin microcirculation of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94:316.

106. Rector, TS, Bank, AJ, Mullen, KA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 93:2135.
107. Blum, A, Hathaway, L, Mincemoyer, R, et al. Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. *Circulation* 2000; 101:2160.
108. Lerman, A, Burnett, JC, Higano, ST, et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97:2123.
109. Wang, B-Y, Ho, H-KV, Lin, PS, et al. Regression of atherosclerosis: Role of nitric oxide and apoptosis. *Circulation* 1999; 99:1236.
110. Andrews, NP, Prasad, A, Quyyumi, AA. N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:117.
111. Dupuis, J, Tardif, JC, Cernacek, P, Theroux, P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99:3227.
112. Tsunekawa, T, Hayashi, T, Kano, H, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001; 104:376.
113. Masumoto, A, Hirooka, Y, Hironaga, K, et al. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). *Am J Cardiol* 2001; 88:1291.
114. Hernandez-Perera, O, Perez-Sala, D, Navarro-Antolin, J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101:2711.
115. Evans, M, Anderson, RA, Graham, J, et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 101:1773.

116. Ryan, M, McInerney, D, Owens, D, et al. Diabetes and the Mediterranean diet: A beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity. *QJM* 2000; 93:85.
117. DeSouza, CA, Shapiro, LF, Clevenger, CM, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation* 2000; 102:1351.
118. Ziccardi, P, Nappo, F, Giugliano, G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105:804.
119. Ting, HH, Timimi, FK, Haley, EA, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95:2617.
120. Verhaar, MC, Wever, RMF, Kastelein, JJP, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled trial. *Circulation* 1999; 100:335.
121. Skyrme-Jones, RAP, Berry, KI, Luo, M, et al. Impaired endothelial function in insulin-dependent diabetes is related to LDL particle size and LDL vitamin E. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:292.
122. Chou, EJ, Keevil, JG, Aeschlimann, S, et al. Effect of ingestion of purple grape juice on endothelial function in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:553.
123. Husain, S, Andrews, NP, Mulcahy, D, et al. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97:716.
124. Gilligan, DM, Quyyumi, AA, Cannon, RO III. Effects of physiologic levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:2545.
125. Wakatsuki, A, Okatani, Y, Ikenoue, N, Fukaya, T. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 2001; 104:1773. ,

126. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. J Am Coll Cardiol 1997;30:1521-6
127. Lengyel M, Horstkotte D, Voller H, Mistiaen WP. 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
128. Cevik C, Ozdemir N, Kaymaz C, Izgi C, Ozveren O, Kaynak E, et al. Effectiveness of thrombolytic treatment by using low dose, slow infusion of r-tPA for mechanical prosthetic valve thrombosis under the guidance of transesophageal echocardiography. Eur Heart J 1997;18(Suppl):325.
129. Kaya H, Ozkan M, Yildiz M, Relationship between endothelial dysfunction and prosthetic heart valve thrombosis: a preliminary investigation. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012
130. Reil TD, Moore WS, Kashyap VS, Nene SS, Gelabert HA, Quinones-Baldrich WJ, The Effects of Thrombus, Thrombectomy, and Thrombolysis on Endothelial Function. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2000 Feb;19(2):162-8.
131. Beata H, Dalma H, Laszlo S. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases Exp Clin Cardiol. 2004; 9(1): 31-34
132. Tanis B, Algra A, Van der Graaf Y, Helmerhorst F, Rosendaal F. Procoagulation factors and the risk of myocardial infarction in young women. Eur J Haematol 2006;77:67-73.