



# Protez Kalp Kapaklı Hastalarda Endotel Disfonksiyonunun Paravalvüler Kaçak Gelişimi Üzerine Olası Etkileri

*The Potential Role of Endothelial Dysfunction in Development of Paravalvular Leaks in Patients with Prosthetic Heart Valves*

Macit Kalçık<sup>1</sup>, Mahmut Yesin<sup>2</sup>, Ahmet Güner<sup>3</sup>, Mehmet Özkan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çorum; <sup>2</sup>Harakani Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kars; <sup>3</sup>Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; <sup>4</sup>Ardahan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Ardahan, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** Minimal paravalvular leaks (PVL) through microdefects around the annulus have been demonstrated immediately after valvular replacement surgery and usually disappear after regional tissue healing. It has been recognized that endothelium takes place in physiological processes during wound healing including mitogenesis, fibrosis, and inflammation. In this study, we aimed to investigate the role of endothelial functions in patients with persistent PVLs detected in the early postoperative period.

**Material and Method:** This study enrolled a total of 33 patients (14 female, mean age: 47.9±10.4 years) who had PVL detected by means of transesophageal echocardiography within 3 months after prosthetic valve replacements, and 40 control subjects (19 female, mean age: 49.9±13.0 years) without PVL in the early postoperative period. Endothelial functions were evaluated by measurement of endothelium dependent flow mediated dilation (FMD) secondary to reactive hyperemia.

**Results:** The demographic, echocardiographic and laboratory parameters did not differ between the groups except for hemoglobin and lactate dehydrogenase (LDH) levels. Hemoglobin was significantly lower and LDH was significantly higher in PVL group. Calculated FMD values were found to be significantly lower in PVL group than the control group (12.9±1.8 vs 13.8±1.6 %; p=0.022). In multivariate analysis, low FMD and high LDH levels were independent predictors of PVL. Furthermore, there was a weak and negative correlation between FMD values and the number of paravalvular defects (r= -0.246; p=0.036).

**Conclusion:** Endothelial dysfunction in patients with prosthetic heart valves may play an important role in the development of PVL during the early postoperative period.

**Key words:** echocardiography; endothelium; flow mediated dilation; paravalvular leak

## ÖZET

**Amaç:** Kapak replasmanı ameliyatlarının hemen sonrasında dikiş halkası etrafında kalan mikro defektlerden ve sütür diplerinden küçük boyutlarda paravalvüler kaçakların (PVK) olduğu ve postoperatif erken dönemde bu bölgede doku iyileşmesi sonucu bu kaçakların kaybolduğu gösterilmiştir. Endotel dokusunun yara iyileşmesindeki mitogeneze, fibrozis, ve inflamasyonu içeren fizyolojik süreçlerde rol aldığı bilinmektedir. Bu çalışmada, protez kapak replasmanı sonrası postoperatif erken dönemde paravalvüler kaçak gelişen hastalarda endotel fonksiyonlarının araştırılması amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya son 3 ay içerisinde protez kalp kapak replasmanı ameliyatı olup transözofajeyal ekokardiyografik inceleme sonucu PVK tesbit edilen 33 hasta (ortalama yaş: 47,9±10,4 yıl; 14 kadın) ile kontrol grubu olarak protez kalp kapağı replasmanı yapılmış olup PVK izlenmeyen 40 hasta (ortalama yaş: 49,9±13,0 yıl; 19 kadın) olmak üzere toplam 73 hasta dahil edildi. Hastaların endotel fonksiyonlarını reaktif hipereminin neden olduğu endotel bağımlı akım aracılı genişleme (Flow Mediated Dilation, FMD) ölçülmesi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** PVK grubu ile kontrol grubu arasında demografik, ekokardiyografik parametreler ve hemoglobin ile laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri hariç laboratuvar verileri açısından anlamlı bir fark izlenmedi. PVK grubunda hemoglobin düzeyleri anlamlı olarak düşük iken LDH düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Hesaplanan FMD değerleri PVK grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu (12,9±1,8 ve 13,8±1,6; p=0,022). Çok değişkenli analizde, düşük FMD değeri ve yüksek LDH düzeyleri PVK için bağımsız öngördürücüler olarak belirlendi. Ayrıca, FMD değerleri ile paravalvüler defekt sayıları arasında zayıf da olsa anlamlı negatif korelasyon izlendi (r= -0,246; p=0,036).

**Sonuç:** Protez kapak hastalarında gözlenebilen endotel disfonksiyonu postoperatif erken dönemde paravalvüler kaçak gelişiminde önemli rol alıyor olabilir.

**Anahtar kelimeler:** ekokardiyografi; endotel; akım aracılı genişleme; paravalvüler kaçak

**İletişim/Contact:** Macit Kalçık, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye • **Tel:** 0536 492 17 89 • **E-mail:** macitkalcik@yahoo.com • **Geliş/Received:** 14.03.2019 • **Kabul/Accepted:** 14.05.2019

**ORCID:** Macit Kalçık, 0000-0002-8791-4475 • Mahmut Yesin, 0000-0002-2515-1265 • Ahmet Güner, 0000-0001-6517-7278 • Mehmet Özkan, 0000-0003-2266-9429

## Giriş

Paravalvüler kaçak (PVK) gelişimi protez kapak cerrahisi sonrası sık rastlanan komplikasyonlar arasındadır. Çoğunlukla asemptomatik ve zararsız olmakla birlikte, bazen kalp yetmezliği, aritmi, endokardit ve hemolize sebep olarak semptomlara yol açabilmektedir. Cerrahi yöntemlerin iyileşmesine ve teknolojik gelişmeler ile birlikte hemodinamik açıdan daha verimli protez kalp kapaklarının geliştirilmiş olmasına rağmen PVK gelişimi halen protez kapak cerrahisinin olası komplikasyonları arasındadır<sup>1,2</sup>. PVK insidansı aortik kapak replasmanı sonrası %2–10, mitral kapak replasmanı sonrası %7–17 arasında bildirilmiştir<sup>3,4</sup>. PVK gelişimi mekanik kapak replasmanı yapılan hastalarda biyoprotez kapak replasmanı yapılan hastalara göre daha sık izlenmektedir<sup>5,6</sup>. PVK kapak replasmanından hemen sonra hasta henüz ameliyat salonunda iken dahi izlenebileceği gibi hastanın takibi sırasında ilerleyen dönemlerde de gelişebilir. Ameliyattan hemen sonra gözlenen PVK gelişimi genellikle kapak anulusundaki kalsifikasyonlara bağlı teknik zorluklarla ilişkili olabilmektedir. Geç PVK gelişimi ise genellikle protez kapak endokarditi veya yetersiz debride edilmiş anüler kalsifikasyonlara bağlı dikiş atması sonucu gelişmektedir<sup>7,8</sup>.

Kapak replasmanı ameliyatlarının hemen sonrasında dikiş halkası etrafında kalan mikro defektlerden ve suture diplerinden küçük boyutlarda PVK olduğu ve postoperatif erken dönemde bu bölgede doku iyileşmesi sonucu bu kaçakların kaybolduğu gösterilmiştir<sup>9</sup>. Vasküler endotel dokusundan vasküler tonusu, trombosit ve lökosit etkileşimlerini ve hemostazı düzenleyen çeşitli faktörler salgılanmaktadır. Ayrıca endotel dokusunun hücre çoğalması, fibrozis, vasküler hipertrofi ve inflamasyon gibi yara iyileşmesindeki fizyolojik süreçlerde önemli rol aldığı anlaşılmıştır<sup>10</sup>. Protez kapak replasmanı yapılan hastalarda erken postoperatif dönemde sebat eden PVK endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmada protez kapak replasmanı sonrası postoperatif erken dönemde PVK gelişen hastalarda non-invaziv olarak brakial arterde reaktif hipereminin neden olduğu endotel bağımlı akım aracılı genişleme (Flow Mediated Dilation, FMD) ölçülmesi ile endotel fonksiyonlarının araştırılması amaçlandı.

## Materyal ve Metot

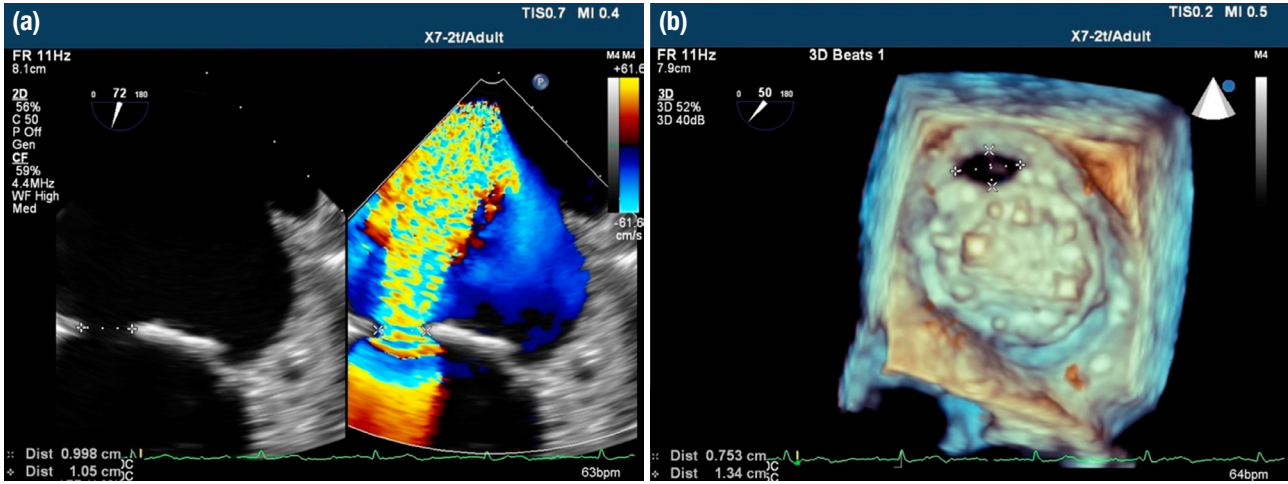
### Hasta Gruplarının Belirlenmesi

Bu tek merkezli vaka-kontrol çalışmasında Ocak 2012 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Koşuyolu Kartal

Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesinde transözofajyal ekokardiyografi (TÖE) ile protez kapak replasmanı sonrası 3 ay içinde PVK tespit edilen 33 hasta (ortalama yaş: 47,9±10,4 yıl; 14 kadın) ile kontrol grubu olarak protez kalp kapağı replasmanı yapılmış olup erken postoperatif dönemde PVK izlenmeyen 40 hasta (ortalama yaş: 49,9±13,0 yıl; 19 kadın) olmak üzere toplam 73 hasta dahil edildi. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu <%40), son dönem böbrek ve karaciğer yetersizliği, bağ dokusu hastalıkları, enfektif endokardit, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve kanser teshisi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Erken postoperatif dönem kalp kapak replasmanı ameliyatı sonrası ilk 3 ay olarak tanımlandı. Hastaların tamamında başvuru sırasında tam kan sayımı ve gerekli biyokimya paneli parametreleri çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi uyarınca yerel etik kurulu (Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu) tarafından 2014/3–18 sayılı karar numarası ile onaylandı.

### Ekokardiyografi

Protez kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlı tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve akabinde 2-boyutlu ve gerçek zamanlı 3-boyutlu (GZ3B) TÖE (Philips iE33, Philips Medical System, Andover, MA, USA) yapıldı. TTE sırasında parasternal uzun ve kısa aks görüntüleri ile apikal 2, 4 ve 5 boşluk görüntüleri alındı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson's metodu ile hesaplandı. Transvalvüler basınç gradientleri ve kapak alanları mevcut kılavuzlardaki önerilere uygun olarak yapıldı<sup>11</sup>. TTE ile inceleme sırasında PVK belirtileri bulunması ya da klinik şüphe halinde hastalara TÖE yapıldı. TÖE sırasında üst-özofajyal 5-boşluk görüntü, mid-özofajyal uzun ve kısa aks görüntüleri ve transgastrik görüntüleri kullanılarak PVK olup olmadığı tespit edilmeye çalışıldı<sup>12</sup>. Kapak dikiş halkasının dışından kaynaklanan yüksek hızlı türbülans akıma sebep olan kaçaklar PVK olarak (Şekil 1a), kapak dikiş halkası içinde kalan alandan kaynaklanan düşük hızlı laminer akıma sebep olan kaçaklar transvalvüler kaçak olarak değerlendirildi<sup>13</sup>. Renkli akım Doppler ultrason yardımı ile PVK yeri ve şiddeti belirlendi<sup>11</sup>. Paravalvüler defektlerin çapları ve alanları GZ3B TÖE kayıtları üzerinden yapıldı (Şekil 1b).



**Şekil 1. a, b.** İki boyutlu transözofajeyal ekokardiyografi ve renkli akım Doppler ultrason kullanılarak kapak dikiş halkasının dışından kaynaklanan yüksek hızlı türbülant akıma sebep olan paravalvüler kaçak jetinin gösterilmesi (a). Gerçek-zamanlı üç-boyutlu transözofajeyal ekokardiyografi kullanılarak sol atriyal bakış açısı ile elde edilen görüntü üzerinde paravalvüler defekt boyutlarının ölçülmesi (b).

### Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Bütün ölçümler 22°C oda sıcaklığında, 8 saatlik açlık sonrasında daha önce tarif edildiği üzere standart bir protokole uyularak yapıldı<sup>14</sup>. Değerlendirmeden 24 saat önce hastaların varsa vazoaaktif ilaç kullanımları kesildi. Hastaların ölçümler öncesi sırtüstü yatar pozisyonda 10 dk dinlemesi sağlandı. Antekubital fossanın 2–5 cm yukarısından brakial arterden doğru ölçümler yapılabilmesi için sağ kol serbest bir şekilde dirsek eklemlerinde ekstansiyonda olacak şekilde sabitlendi. Daha sonra brakial arter 17–5 MHz lineer transdüser ve ekokardiyografi chazı (General Electric Vivid 5, Horten, Norway) kullanılarak uzunlamasına görüntülendi. Brakial arter anterior ve posterior intimal tabakaların net olarak izlenebileceği bir pozisyonla değerlendirildi. Uygun pozisyon bulununca cilt işaretlenip kol ve transdüser çalışma süresince aynı pozisyonda tutuldu. Derinlik ve kontrast ayarları optimize edilip görüntü büyütüldü ve ayarlar çalışma süresince değiştirilmedi. Brakial arter çapları diyastol sonunda (QRS kompleksine göre) ölçüldü ve çaplar ölçülürken anterior ve posterior mediya-adventisya ayrımları (m-line) kullanıldı. Ölçümler için 5 kardiyak siklus analiz edilip en yüksek 3 değerlerin ortalaması alındı. Brakial arterin bazal çapı ölçüldükten sonra üst kolda sistolik kan basıncının 30 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilen tansiyon manşonu yardımıyla kan akımı 5 dk durduruldu. Manşonun indirilmesiyle oluşan reaktif hiperemide 5 dk boyunca her 1 dakikada bir arteriyel çaplar ölçüldü ve maksimum arteriyel çap belirlendi. FMD yüzdesi bu

formüle göre hesaplandı:  $FMD (\%) = \frac{\text{maksimum çap} - \text{bazal çap}}{\text{bazal çap}} \times 100$ .

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde, SPSS 19 (SPSS Statistics for Windows, IBM Corp. Armonk, NY) paket programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Parametrelerin dağılımları normal dağılıma uygun bulunduğu tanımlayıcı istatistik olarak ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri, dağılımları normal dağılıma uygun bulunmadığında ortanca ve parantez içinde 25. ve 75. yüzdeler değeri verildi. Kategorik veriler için tanımlayıcı istatistik olarak sıklık ve yüzde değeri hesaplandı. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıp dağılmadıklarına göre Student t testi veya Mann-Whitney U testinden uygun olan kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki Kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılığı görsel olarak göstermek için grafik olarak Box Plot grafiği tercih edildi. Parametreler arasındaki ikili doğrusal ilişkilerin araştırılmasında Pearson veya Spearman's korelasyon testleri kullanılarak korelasyon katsayısı hesaplandı. PVK için örgördürücü parametrelerin belirlenmesi için çok değişkenli analiz yapıldı. ROC (receiver operating characteristic) eğrisi kullanılarak yapılan analiz ile bağımsız örgördürücü parametreler için sensitivite, spesifite, eğri altındaki alan ve %95 güven aralığı değeri hesaplandı. Tüm istatistik analizlerde  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

PVK grubu 6 aort, 24 mitral ve 3 aort+mitral kapak hastasından oluşurken, kontrol grubu 7 aort, 28 mitral ve 5 aort+mitral kapak hastasından oluşmaktaydı. PVK grubunda 26 mitral PVK ve 7 aortik PVK mevcuttu ve 6 hastada hafif, 16 hastada orta ve 11 hastada ciddi PVK izlendi. Aortik PVK hastalarında sadece tek defekt izlenirken, mitral PVK hastalarından 18 hastada sadece tek defekt, 8 hastada 2 defekt ve 1 hastada 3 defekt izlendi. Ortalama defekt alanı aortik PVK hastalarında  $0,15$  ( $0,10-0,20$ )  $\text{cm}^2$  iken, mitral PVK hastalarında  $0,35$  ( $0,20-0,80$ )  $\text{cm}^2$  olarak ölçüldü.

Hasta ve kontrol gruplarına ait klinik ve demografik veriler Tablo 1'de karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, protez kapak pozisyonu ve markası, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, kalp ritmi, redo cerrahi sıklığı ve cerrahi ekipler açısından anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca ortalama postoperatif geçen süre gruplar arasında benzerdi ( $47,5 \pm 18,9$  ve  $46,5 \pm 14,9$  gün;  $p=0,920$ ).

Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasına Tablo 2'de yer verilmiştir. Gruplar arasında hemoglobün ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri haric laboratuvar verileri açısından anlamlı

fark izlenmedi. PVK grubunda hemoglobün düzeyleri anlamlı olarak düşük iken ( $10,9 \pm 1,4$  ve  $11,9 \pm 2,3$  g/dL;  $p=0,031$ ), LDH düzeyleri anlamlı olarak yüksekti [ $602$  ( $486-1080$ ) ve  $324$  ( $244-383$ ) U/L;  $p<0,001$ ] (Şekil 2a). Hesaplanan FMD değerleri PVK grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $12,9 \pm 1,8$  ve  $13,8 \pm 1,6$ ;  $p=0,022$ ) (Şekil 3a). Ayrıca, FMD değerleri ile paravalvüler defekt sayıları arasında zayıf da olsa anlamlı negatif korelasyon izlendi ( $r=-0,246$ ;  $p=0,036$ ).

Tek değişkenli analizlerde PVK varlığının öngördürücüsü olabilecek parametreler çok değişkenli regresyon analizine alındı. Artmış LDH (Rölatif Risk:  $4,078$ ; %95 Güven Aralığı:  $3,443-22,089$ ;  $p<0,001$ ) ve düşük FMD (Rölatif Risk:  $1,152$ ; %95 Güven Aralığı:  $1,053-2,003$ ;  $p=0,023$ ) PVK varlığının bağımsız öngördürücüleri olarak belirlendi (Tablo 3). LDH değerlerinin kestirim noktasını tespit etmek için uygulanan ROC eğrisi analizi sonucunda  $398$  U/L üzerindeki LDH değerlerinin PVK varlığını %87 sensitivite ve %83 spesifite ile öngördüğü hesaplandı (Eğri altında kalan alan:  $0,921$ ; %95 Güven Aralığı:  $0,848-0,995$ ;  $p<0,001$ ) (Şekil 2b). Ayrıca, FMD değerlerinin kestirim noktasını tespit etmek

**Tablo 1.** Paravalvüler kaçak grubu ile kontrol grubu arasında klinik ve demografik verilerin karşılaştırılması

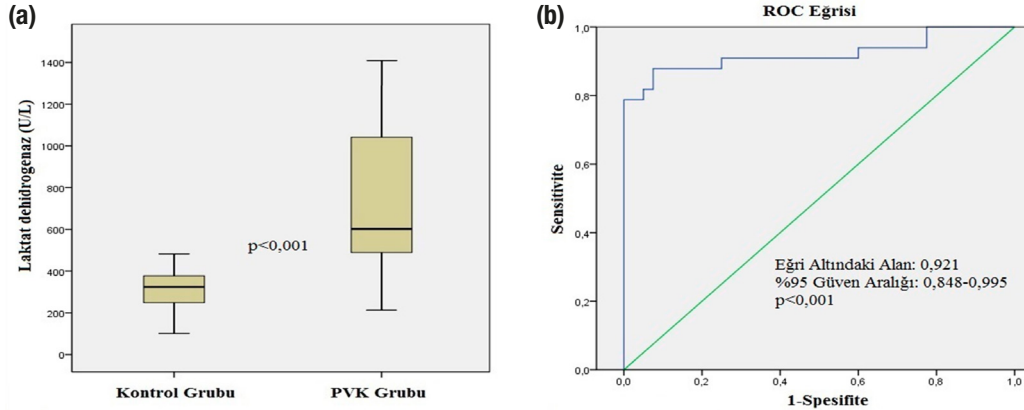
Parametreler		PVK Grubu (n: 33)	Kontrol Grubu (n: 40)	P değeri
Yaş, yıl		$47,9 \pm 10,4$	$49,9 \pm 13,0$	0,235
Cinsiyet, n (%)	Erkek	19 (57,6)	21 (52,5)	0,665
	Kadın	14 (42,4)	19 (47,5)	
Kapak Pozisyonu, n (%)	Mitral	24 (72,7)	28 (70)	0,895
	Aort	6 (18,2)	7 (17,5)	
	Aort+Mitral	3 (9,1)	5 (12,5)	
Kapak Markası, n (%)	St. Jude Medikal	17 (47,3)	18 (40)	0,876
	Carbomedics	10 (27,7)	14 (31,1)	
	ATS	9 (25)	13 (28,9)	
Kalp Ritmi, n (%)	NSR	14 (42,4)	19 (47,5)	0,665
	AF	19 (57,6)	21 (52,5)	
Postoperatif geçen süre (gün)		$47,5 \pm 18,9$	$46,5 \pm 14,9$	0,920
Sol ventrikül EF (%)		$57,5 \pm 7,6$	$60 \pm 6,9$	0,154
Cerrahi Ekip, n (%)	1 Numaralı Ekip	3 (9,1)	4 (10)	0,955
	2 Numaralı Ekip	7 (21,2)	8 (20)	
	3 Numaralı Ekip	4 (12,1)	6 (15)	
	4 Numaralı Ekip	6 (18,2)	4 (10)	
	5 Numaralı Ekip	7 (21,2)	8 (20)	
	6 Numaralı Ekip	5 (15,2)	9 (22,5)	
	7 Numaralı Ekip	1 (3)	1 (2,5)	
Redo Cerrahi, n (%)		8 (24,2)	5 (17,5)	0,478

AF, atriyal fibrilasyon; EF, ejeksiyon fraksiyonu; NSR, normal sinus ritmi; PVK, paravalvüler kaçak.

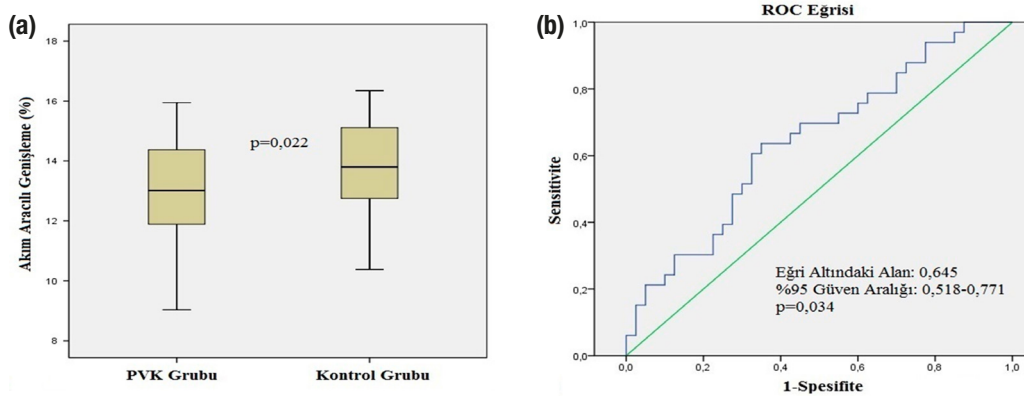
**Tablo 2.** Paravalvüler kaçak grubu ile kontrol grubu arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	PVK Grubu (n: 33)	Kontrol Grubu (n: 40)	P değeri
Beyaz Küre Sayısı, ( $\times 10^3/dL$ )	7,9 (6,1–9,5)	8,2 (5,9–10,8)	0,756
Hemoglobin, (g/dL)	10,9 $\pm$ 1,4	11,9 $\pm$ 2,3	0,031
Trombosit Sayısı, ( $\times 10^3/dL$ )	277,8 $\pm$ 112,8	235,9 $\pm$ 70,1	0,210
Açlık Kan Şekeri, (mg/dL)	108,3 $\pm$ 25,7	122,9 $\pm$ 44,1	0,267
BUN, (g/dL)	14 (13–18)	13 (11,75–16,5)	0,389
Kreatinin, (g/dL)	0,73 (0,57–0,91)	0,69 (0,58–0,89)	0,425
Ürik Asit (mg/dL)	5,2 $\pm$ 2,2	5,3 $\pm$ 2,1	0,752
AST, (U/L)	21 (17,75–26)	20,5 (18–23,75)	0,501
ALT, (U/L)	21 (13,75–29,25)	21 (16–29,5)	0,997
LDH, (U/L)	602 (486–1080)	324 (244–383)	<0,001
Albümin, (g/dL)	4,1 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,7	0,705
INR	2,5 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 0,6	0,573

ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; BUN, kan üre azotu; INR, international normalized ratio; LDH, laktat dehidrogenaz; PVK, paravalvüler kaçak.



**Şekil 2. a, b.** Gruplar arasında laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri açısından anlamlı farklılığın Box Plot grafiği ile gösterilmesi (a). Paravalvüler kaçak (PVK) için LDH değerlerinin kestirim noktasını tespit etmek için uygulanan ROC eğrisi analizi sonucunda eğri altında kalan alanın gösterilmesi (b).



**Şekil 3. a, b.** Gruplar arasında akım aracılı genişleme (FMD) yüzdeleri açısından anlamlı farklılığın Box Plot grafiği ile gösterilmesi (a). Paravalvüler kaçak (PVK) için FMD yüzdelilerinin kestirim noktasını tespit etmek için uygulanan ROC eğrisi analizi sonucunda eğri altında kalan alanın gösterilmesi (b).

**Tablo 3.** Çok değişkenli analiz ile paravalvüler kaçak prediktörlerinin araştırılması

Parametreler	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	RR	%95 GA	P değeri	RR	%95 GA	P değeri
Artmış Laktat Dehidrogenaz (U/L)	1,729	1,342–3,942	<0,001	4,078	3,443–22,089	<0,001
Düşük Akım Aracılı Genişleme (%)	1,398	1,039–1,881	0,007	1,152	1,053–2,003	0,023
Düşük Hemoglobin Düzeyi (g/dL)	0,756	0,581–0,983	0,037	1,088	0,796–1,676	0,447

GA, güven aralığı; RR, rölatif risk

için uygulanan ROC eğrisi analizi sonucunda 12,8 %altındaki FMD değerlerinin PVK varlığını %69 sensitivite ve %55 spesifite ile öngördüğü hesaplandı (Eğri altında kalan alan: 0,645; %95 Güven Aralığı: 0,518–0,771; p=0,034) (Şekil 3b).

## Tartışma

Bu tek merkezli vaka kontrol çalışmasında protez kapak replasmanı yapılan hastalarda erken postoperatif dönemde PVK gelişiminde endotel disfonksiyonun olası rolünü araştırmayı amaçladık. Endotel bağımlı reaktif hipereminin neden olduğu FMD değerleri PVK grubunda kontrollere göre anlamlı olarak düşük olarak hesaplandı. Dahası, yüksek LDH değerleri ile birlikte düşük FMD yüzdeleri PVK için bağımsız öngördürücü parametreler olarak belirlendi. Bu bulgular göz önüne alındığında protez kapak hastalarında gözlenebilen endotel disfonksiyonu postoperatif erken dönemde paravalvüler kaçak gelişiminde önemli rol alıyor olabilir.

PVK gelişimi protez kapak replasmanı ameliyatları sonrası görülebilen bir komplikasyondur. Mitral protez kapaklarda PVK gelişimi aort kapaklara oranla yaklaşık 2 kat daha sıktır<sup>15</sup>. Erken dönemde PVK gelişimi için altta yatan sebepler arasında dikiş atmaları, yetersiz dikiş kullanılması, apselerin eşlik edebildiği enfektif endokardite bağlı kapak anülüsündeki ayrışmalar, miksomatöz dejenerasyon ve dikiş halkası etrafında olabilecek anormal doku çekilmeleri sayılabilir<sup>16</sup>. PVK klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi orta ve ciddi kaçağa sebep olan PVK hastalarında artan hemolize ve kalp yetmezliğine bağlı semptomlar gözlenebilir<sup>17</sup>. Hemolize sebep olmayan küçük PVK'lar müdahale edilmeden medikal tedavi ile takip edilebilir. Fakat hastanın fonksiyonel kapasitesini düşüren, kalp yetmezliğine ve hemolize sebep olan ciddi semptomatik PVK'lar redo cerrahi ile onarılarak veya tekrar kapak replasmanı yapılarak tedavi edilmelidir<sup>15</sup>. Geçtiğimiz on yılda perkütan girişimler ile PVK kapatılması orta ve ciddi kaçağı olan hastalarda yüzgüldürücü sonuçlar ile yapılmaya başlanmıştır<sup>18</sup>. Girişimsel işlemlerin başarısının arttırılmasında ve uygun hasta seçiminde işlem sırasında kılavuz olarak kullanılan ekokardiyografinin rolü çok önemlidir<sup>19</sup>.

PVK hastalarında intravasküler hemolize bağlı anemi ve LDH yüksekliği gözlenmektedir. Çalışmamızdaki PVK grubunda hemoglobinin düşük, LDH değerlerinin yüksek olması PVK hastalarında eşlik eden hemolize bağlandı. Protez kapak hastalarında yüksek LDH

ve bilirubin düzeyleri ile birlikte düşük hemoglobin ve haptoglobin düzeyleri varlığında PVK varlığı ayırıcı tanıda akla gelmelidir<sup>20</sup>.

Endotel dokusu vasküler tonusu, trombosit ve lökosit etkileşimlerini ve hemostazı düzenleyen çeşitli faktörler salgılayan geniş bir parakrin organdır<sup>10</sup>. Endotel hücreleri hücre zarları ve sinyal iletim mekanizmaları ile içerden ve dışarıdan gelen sayısız uyara cevap verebilmekte ve çeşitli vazoaaktif, hemostaz düzenleyici faktörler ile büyüme faktörlerinin sentezi ve sekresyonunu gerçekleştirebilmektedir. Ayrıca endotel dokusunun hücre çoğalması, fibrozis, vasküler hipertrofi ve inflamasyon gibi yara iyileşmesindeki fizyolojik süreçlerde önemli rol aldığı anlaşılmıştır. FMD ölçümü brakiyal arterde endotel bağımlı fonksiyonları ölçen non-invaziv bir tekniktir<sup>21</sup>. Bu teknik ile iskemi oluşturulup sonrasında reperfüzyon sağlanarak reaktif hiperemi bağımlı nitrik oksit salınımı tetiklenmektedir. Böylece nitrik oksit salınımına bağlı vazodilatasyon görüntülenip ölçülebilmekte ve vazomotor fonksiyonun ölçütü olarak kullanılabilir. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur<sup>22,23</sup>. Eski bir çalışmada, protez kapak trombozu gelişen hastalarda endotel disfonksiyonunun bulunduğu ve bunun tromboz gelişiminde rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir. Fakat literatür taramamıza göre şimdiye kadar PVK hastalarında endotel fonksiyonlarını araştıran başa bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada brakiyal arter üzerinde ölçülen endotel bağımlı reaktif hipereminin neden olduğu FMD değerleri PVK grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olması PVK gelişen hastalarda endotel disfonksiyonu varlığını göstermiştir. Ayrıca, düşük FMD değerlerinin PVK için öngördürücü olması ve FMD ile paravalvüler defekt sayısı arasında ilişki bulunması PVK gelişiminde endotel disfonksiyonunun rolü olabileceğini düşündürmektedir. Endotel dokusunun yara iyileşmesindeki fizyolojik süreçlerde rol oynadığını göz önüne aldığımızda, erken postoperatif dönemde sebat eden PVK olgularında endotel disfonksiyonunun rolü olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. En önemlisi randomize bir çalışma olmamasının yanında tek merkezli ve nispeten az sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. Bulgular çok merkezli, daha fazla hasta sayılı çalışmalarla ve yeni teknikler ile desteklenmelidir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile kapak replasmanı ameliyatı sonrasında erken dönemde PVK gelişen hastalarda endotel fonksiyonlarının bozuk olduğu gösterildi. Ayrıca yüksek LDH değerleri ile birlikte düşük FMD yüzdelerinin de PVK için bağımsız öngördürücü olduğu belirlendi. Bu bulgular göz önüne alındığında protez kapak hastalarında gözlenebilen endotel disfonksiyonu postoperatif erken dönemde paravalvüler kaçak gelişiminde önemli rol alıyordur.

## Kaynaklar

- De Cicco G, Russo C, Moreo A, Beghi C, Fucci C, Gerometta P, et al. Mitral valve periprosthetic leakage: Anatomical observations in 135 patients from a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:887-91.
- Kuwabara F, Usui A, Araki Y, Narita Y, Mizutani S, Oshima H, et al. Pathogenesis of paravalvular leakage as a complication occurring in the late phase after surgery. *J Artif Organs* 2011;14:201-8.
- Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the veterans affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152-8.
- Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart* 2003;89:1316-21.
- Khan SS, Trento A, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LS, et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:257-69.
- Wąsowicz M, Meineri M, Djaiani G, Mitsakakis N, Hegazi N, Xu W, et al. Early complications and immediate postoperative outcomes of paravalvular leaks after valve replacement surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:610-4.
- Dhasmana JP, Blackstone EH, Kirklin JW, Kouchoukos NT. Factors associated with periprosthetic leakage following primary mitral valve replacement: with special consideration of the suture technique. *Ann Thorac Surg* 1983;35:170-8.
- Pate GE, Al Zubaidi A, Chandavimol M, Thompson CR, Munt BI, Webb JG. Percutaneous closure of prosthetic paravalvular leaks: case series and review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:528-33.
- Bonnefoy E, Perinetti M, Girard C, Robin J, Ninet J, Barthelet N, et al. Systematic transesophageal echocardiography during the postoperative first 24 hours after mitral valve replacement. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1995 Mar; 88(3):315-9.
- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105(5):546-9.
- Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:975-1014.
- Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Gonçalves A, Hahn RT, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J* 2011;32:2189-214.
- Cho IJ, Moon J, Shim CY, Jang Y, Chung N, Chang BC, et al. Different clinical outcome of paravalvular leakage after aortic or mitral valve replacement. *Am J Cardiol* 2011;107:280-4.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. 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;39(2):257-65.
- Cappelli F, Del Bene MR, Santoro G, Meucci F, Attanà P, Barletta G. The challenge of integrated echocardiographic approach in percutaneous closure of paravalvular leak. *Echocardiography* 2011;28: E168-71.
- Kirali K, Mansuroglu D, Yaymaci B, Omeroglu SN, Basaran Y, Ipek G, et al. Paravalvular leakage after mitral valve replacement: is left atrial enlargement an additional indication for reoperation? *J Heart Valve Dis* 2001;10:418-25.
- Gürsoy OM, Astarcoğlu MA, Gökdeniz T, Aykan AC, Bayram Z, Cakal B, et al. Severe mitral paravalvular leakage: echomorphologic description of 47 patients from real-time three-dimensional transesophageal echocardiography perspective. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:633-40.
- Kliger C, Eiros R, Isasti G, Einhorn B, Jelnin V, Cohen H, et al. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure. *Eur Heart J* 2013;34:638-49.
- Özkan M, Gürsoy OM, Astarcoğlu MA, Wunderlich N, Sievert H. Percutaneous closure of paravalvular mitral regurgitation with Vascular Plug III under the guidance of real time 3 dimensional transesophageal echocardiography. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012;40:632-41.
- Shapira Y, Vaturi M, Sagie A. Hemolysis associated with prosthetic heart valves: a review. *Cardiol Rev* 2009;17(3):121-4.
- Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation* 1989;79:93-100.
- Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990;258: H1004-1011.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.
- Kaya H, Ozkan M, Yildiz M. Relationship between endothelial dysfunction and prosthetic heart valve thrombosis: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(12):1594-8.