

# Mitral Paravalvüler Kaçaklarda Hemoliz Varlığı ve Transözofajiyal Ekokardiyografik Akım Özellikleriyle İlişkisi

Dr. Bengi YAYMACI, Dr. Birol SAY, Doç. Dr. Yelda BAŞARAN,  
Dr. Mustafa Cem Hakan ERMEYDAN, Dr. Kaan KIRALI, Doç. Dr. Cevat YAKUT  
Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

## ÖZET

Paravalvüler kaçaklar, protez kapaklarda nadir görülen ancak oldukça ciddi bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı, paravalvüler kaçaklarda hemolizin varlığını, akım tiplerini ve kaçak şiddeti ile hemoliz arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Çalışmaya sistemik hastalığı olmayan ve transtorasik ekokardiografi ile paravalvüler kaçak şüphesi bulunan 45 mitral pozisyonda St. Jude tipi mekanik protez kapaklı hasta alındı. Transözofajiyal ekokardiografi (TEE) ile 31 hastada, (16 kadın, 15 erkek, ortalama yaş  $44 \pm 12$  yıl) paravalvüler yetersizlik saptanırken, 14 hastada (8 kadın, 6 erkek, ortalama yaş  $40 \pm 11$  yıl) yalnızca fizyolojik kaçak saptandı. Tüm hastalarda hemogram değerleri, LDH (total), LDH izoenzimleri, LDH<sub>1</sub>/LDH<sub>2</sub> oranı, retikülosit sayısı, haptogloblin düzeylerine bakıldı. Retikülosit sayım sonuçlarında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmazken total LDH değerleri ve LDH<sub>1</sub>/LDH<sub>2</sub> oranları paravalvüler kaçak izlenen grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.04$ ;  $p < 0.01$ ). Haptogloblin değerleri ise paravalvüler kaçak izlenen grupta daha düşük düzeyde bulundu ( $p < 0.05$ ). Paravalvüler kaçaklı grup içinde akım tipleri incelendiğinde; hemolizli grupta 6 olguda akselerasyon (hızlanma), 2 olguda fragmantasyon (parçalanma), 3 olguda kollüzyon (çarpışma), 2 olguda deselerasyon (yavaşlama), 4 olguda serbest jet paterni saptanırken, hemoliz olmayan grupta 1 olguda akselerasyon, 2 olguda fragmantasyon, 2 olguda deselerasyon, 12 olguda serbest jet paterni saptandı. Paravalvüler kaçak saptanan hastalar, kaçak şiddeti ve hemoliz arasındaki ilişki açısından incelendiğinde orta-ileri derecede kaçığı olan hastaların %55'inde (12/22), hafif-orta derecede kaçığı olan hastaların da %56'sında (5/9) hemoliz saptanmıştır ( $p = AD$ ). Bu bulgular ışığında; paravalvüler kaçığın hemoliz insidansını arttırdığı, özellikle akselerasyon ve kollüzyon tipindeki akımlarda hemolizin daha yüksek düzeyde olduğu, kaçak şiddeti ile hemoliz arasında ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Hemoliz, mitral paravalvüler kaçak, TEE.

Alındığı tarih: , revizyon  
Yazışma adresi: Doç. Dr. Yelda Başaran Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadıköy, İstanbul  
Tlf:  
Bu çalışma 18-21 Ocak 2000 tarihinde Kahire-Mısır'da gerçekleştirilen "Dünya Ekokardiografi ve Vasküler Ultrason" kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Mekanik protez kapaklarda proteze ait dikiş halkası dışında kalan jet akımları patolojik olup prognozu belirlemede önemli bir parametredir (1,2). Kalp içine protez materyallerin yerleştirilmesine bağlı olarak hemolitik anemi gelişebilir. Bu bulgu ilk kez atriyal septal defektin teflon yama ile kapatıldığı bir olguda saptanmıştır (3). Daha sonraki çalışmalarda aort ve mitral konumdaki mekanik ve biyoprotez kapakların hemolitik anemiye yol açtığı gösterilmiştir (4-10).

Hemolitik anemi normal fonksiyon gösteren kapaklarda nadir görülen bir komplikasyon iken, fonksiyon bozukluğu gösteren protez kapaklarda, özellikle de paravalvüler kaçaklarda daha sık olarak tesbit edilmiştir (11,12). Protez kapaklarda hemolitik aneminin mekanizması ile ilgili olarak kaçak akım jetlerine ait yüksek aşındırıcı baskıdan (shear stress) bahsedilmektedir (13-15). Garcia ve ark.'na ait çalışmada hemolizin mekanizması sayısal simulasyon modeli yardımıyla açıklanmaya çalışılmış, hemolizin daha çok kaçak akımının özelliklerinden etkilendiği öne sürülmüştür (16,17). Ancak bu görüş tam olarak kesinlik kazanmamıştır. Bu çalışmada, fizyolojik ve patolojik kaçak saptanan hasta gruplarında hemoliz parametrelerini özellikle patolojik kaçak akım tipini gözönüne alarak karşılaştırmalı olarak inceledik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 1989-1999 yılları arasında Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesinde opere edilmiş ve transtorasik ekokardiografi kontrollerinde paravalvüler kaçak şüphesi ile transözofajiyal ekokardiografi (TEE) uygulanan St. Jude tipi mekanik mitral kapaklı 45 hasta alındı. Bu hastaların 31'inde paravalvüler kaçak saptandı. Paravalvüler kaçak saptanan hastaların 15'i erkek, 16'sı kadın ve ortalama yaş  $44 \pm 12$  yıl olarak saptandı (Grup I). 14 hastada mekanik protez kapak fonksiyonları normal olarak değerlendirildi ve paravalvüler kaçak görülmedi. Bu gruptaki hastalardan 6'sı erkek, 8'i kadın olup yaş ortalamaları,  $40 \pm 11$  yıldır (Grup II). Her iki grup hastada da sistemik hastalık saptanmadı. Birden fazla protezi olan ya da farklı

kapak patolojisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hemoliz tespiti için hemoglobin, hematokrit, serbest hemoglobin, retikülosit, total LDH, LDH izoenzimleri, LDH<sub>1</sub>/LDH<sub>2</sub> oranları, haptoglobin değerlerine (24-27) bakıldı. Total LDH düzeylerinin 460 IU/l üzerinde olduğu LDH<sub>1</sub>/LDH<sub>2</sub> oranının 1'in üzerinde bulunduğu olgularda hemolizin varlığı kabul edildi. Periferik yaymalar yapılarak fragmentasyon, şistosit ve sferosit varlığı araştırıldı. Hemoliz açısından paravalvüler kaçığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığı gibi paravalvüler kaçık olan grup da kendi içinde hemoliz saptanan ve saptanmayan iki ayrı alt grup şeklinde incelendi.

### Ekokardiyografik inceleme

Çalışmaya alınan hastalara 3,25 mHz transducer ile TTE ve 5,0 mHz transducer ile en az 4 saatlik açlığın ardından IV 2,5-5 mg diazepam ile premedikasyon yapılarak ve lokal anestezi için %10'luk lidokain spray kullanılarak multiplan TTE tetkiki yapıldı. Ekokardiyografik teknikler ve ölçümlerde Amerikan Ekoardiografi Cemiyeti'nin önerdiği yöntemlere uyuldu (23). Çalışma için Vingmed CFM 800 cihazı kullanıldı. Mitral kapak protezleri patolojik kaçıkların varlığı ve derecesi açısından araştırıldı. Paravalvüler kaçığı olan hastalarda kaçık akımlarının özellikleri belirlendi.

Tüm çalışmalar daha sonraki analizler için 0.5 inch videokasete kaydedildi. Tüm kayıtlar deneyimli 3 kardiyolog tarafından incelenerek şu bulgular değerlendirildi:

1. *Mitral yetersizliğin şiddeti:* Semikantitatif olarak daha önce belirlenen yöntemlerle 4 derece üzerinden yapıldı (18,19).
2. *Mitral yetersizliğin lokalizasyonu:* Kaçağın, dikiş halkasının dışında veya içinde oluşuna göre paravalvüler ya da santral (Şekil 1a) olarak değerlendirildi.
3. *Kaçık jetinin tipi:* Garcia ve ark'nın (16) çalışmasında tanımlandığı gibi fragmentasyon (Şekil 1b), kollüzyon (Şekil 2a), serbest jet (Şekil 2b), akselerasyon (Şekil 3a) ve deselerasyon (Şekil 3b) olarak belirlendi.

### İstatistiksel analiz

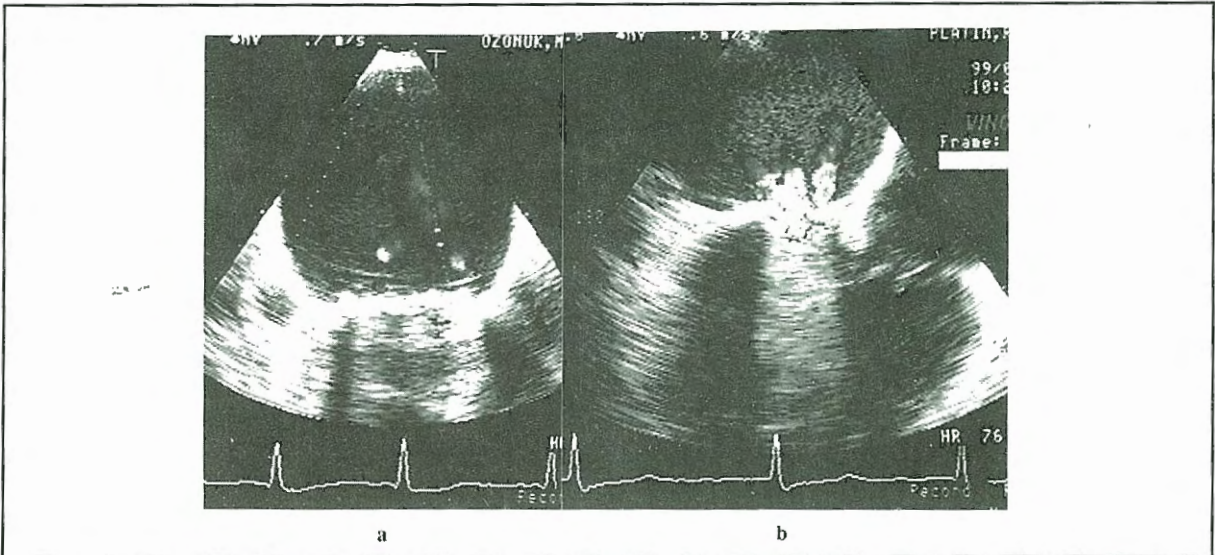
Tüm değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Çalışma ve kontrol gruplarına ait klinik bulguların hemoliz açısından karşılaştırılmasında t testi ve Mann-Whitney U testi yapıldı. Paravalvüler kaçık izlenen çalışma grubu kendi içinde hemoliz varlığı açısından Mann-Whitney U testi ve X<sup>2</sup> testi ile karşılaştırıldı. "p" değerinin p<0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

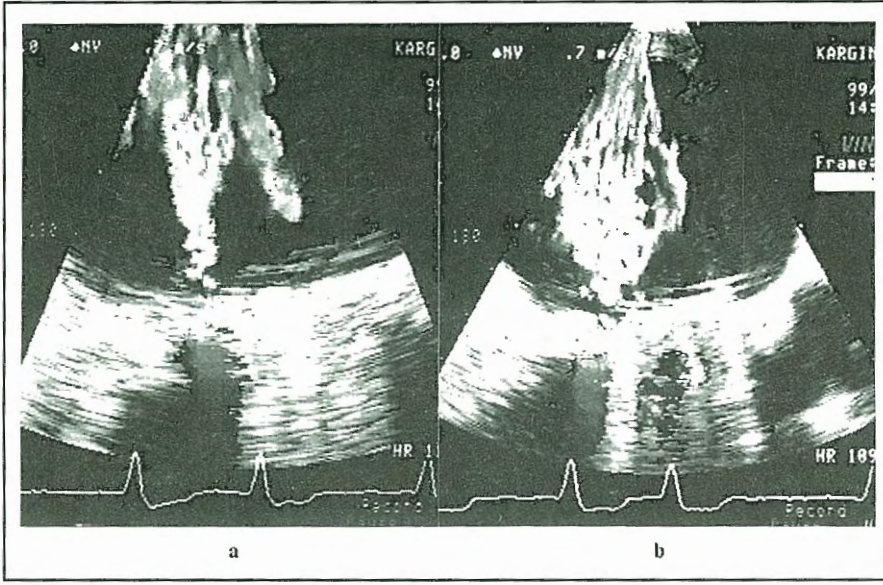
Paravalvüler kaçık saptanan ve saptanmayan hastalar yaş bakımından benzer bulunurken kapak yaşının paravalvüler kaçık görülen hastalarda artmış olduğu belirlendi (p=0.05). Paravalvüler kaçıklı hastalarda hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı (p=0.01, p=0.01), LDH ve LDH<sub>1</sub>/LDH<sub>2</sub> oranının da anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi (p=0.001, p<0.001) (Tablo 1).

Paravalvüler kaçıklı hastalar hemoliz bulunan ve bulunmayan hastalar olarak ikiye ayrıldı. Paravalvüler kaçık izlenen hastaların %57.1'inde hemoliz (LDH>460 U/L) saptandı. Hemolizli hastalar gerek yaş gerekse kapak yaşı bakımından farklılık göstermezken, bu hastalarda hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin azalmış (p=0.0001, p=0.0001), LDH düzeyinin ise oldukça artmış olduğu (p=0.0001) saptandı. LDH<sub>1</sub>/LDH<sub>2</sub> oranının paravalvüler kaçıklı tüm hastalarda >1.0 olduğu görüldü (Tablo 2). Hemolizli olguların tümünde haptoglobin düzeyi 10 mg/dl altında bulunmuştur.

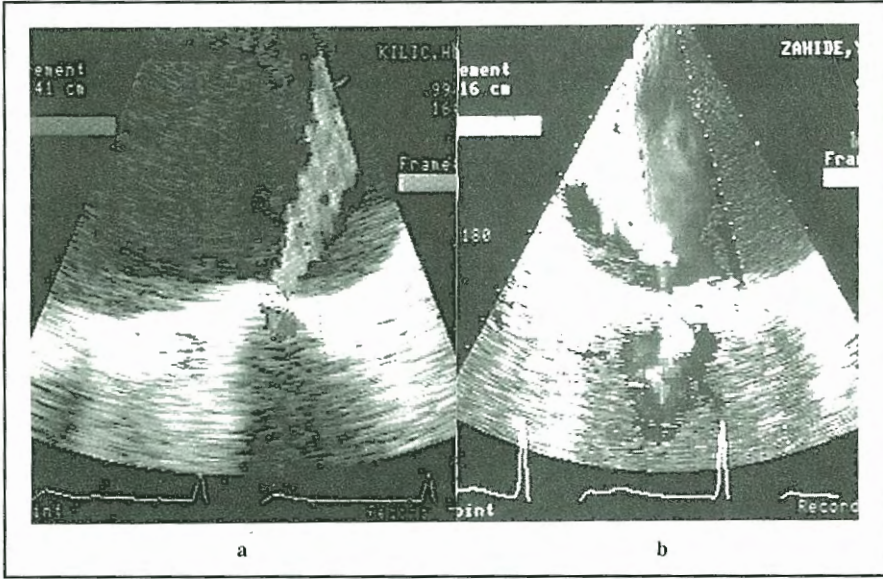
Çalışmaya alınan 45 hastadan 3'ünde klinik olarak



Şekil 1a. Protez kapakta santral yetersizlik akımı örneği (normal) b. Fragmentasyon (parçalanma) tipinde paravalvüler kaçık akımı örneği.



Şekil 2a. Kollüzyon (çarpışma) tipinde paravalvüler kaçak akımı örneği. b. Serbest jet tipinde paravalvüler kaçak akımı örneği.



Şekil 3a. Akselerasyon (hızlanma) tipinde paravalvüler kaçak akımı örneği. b. Deselerasyon (yavaşlama) tipinde paravalvüler kaçak akımı örneği

bulgu veren hemolitik anemi saptanmıştır (%6.6). Serbest hemoglobin ve retikülosit düzeyleri yalnızca klinik olarak hemolitik anemi saptanan 3 hastada yüksek, diğer olgularda ise normal olarak bulunmuştur. Ekokardiyografik olarak paravalvüler kaçakların akım tipleri incelenmiş, hemolizle akım tipleri arasında ilişki belirlenmiştir (Tablo 3). Ekokardiyografik olarak paravalvüler kaçaklar dört derece üzerinde değerlendirilmiş ve hemolizle kaçak şiddeti arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda fonksiyon bozukluğu gösteren mekanik protez kapaklarda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde hemoliz artışı olduğu saptanmıştır. Ayrıca farklı derecelerde hemoliz tespit edilmesi nedeniyle yetersizlik jetine ait özellikler de değerlendirilmiştir. Paravalvüler kaçak nedeniyle oluşan "aşındırıcı baskı" ve yabancı maddeye bağlı eritrositler üzerinde oluşan travmatik etki klinik olarak hemolitik anemiye yol açabilmektedir (3-12). Ancak hastaların büyük bir bölümünde subklinik hemoliz saptanmaktadır.

Normal veya disfonksiyone mekanik protez kapaklarda "aşındırıcı baskı" türbülant akım, eritrosit membranına ait anormallikler ve yabancı yüzeylerin etkileşimi hemoliz sebebi olarak gösterilebilir (13-15).

Disfonksiyone mekanik protez kapaklardaki hemolizin patofizyolojisine Garcia ve ark. yeni bir boyut getirmişlerdir (19). Çalışmalarında sıvı dinamik simulasyon modelleri kullanılarak;

akselerasyon, fragmentasyon ve kollüzyon jetlerinin yüksek "aşındırıcı baskı" ya yol açtığı ve hemoliz yarattığı ileri sürülmüştür. Serbest jet akımları ve deselerasyon jetlerinde ise bu durum gözlenmemiştir. Çalışmamızda her ne kadar farklı akım tiplerine ait alt gruplarda hasta sayıları kısıtlı olsa da sayısal değerler Garcia ve ark. nın çalışmalarını destekler niteliktedir. Ancak bizim verilerimize göre hemolizli olan ve olmayan gruplar arasında akım tipleri açısından çok kesin farklılıklar saptanmamıştır. Bu

**Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal ve klinik bulguları.**

Sınıf	PVK (+) n=31	PVK (-) n=14	p
Yaş(yıl)	43.4±12.8	40.9±12.8	0.6
Kapak yaşı(yıl)	4.56±2.08	3.0±2.11	0.05
Hb(g/dl)	11.5±1.5	13.1±1.03	0.01
Htc(%)	36.5±6.2	40.1±2.98	0.01
LDH(IU/L)	612±4.8	416.3±132.7	0.001
LDH1/LDH2	1.39±0.35	0.92±0.2	<0.001

**Tablo 2. Paravalvüler kaçak saptanan hastalara ait biyokimyasal ve klinik bulgular**

	Hemoliz (+) n=18	Hemoliz (-) n=13	p
Yaş(yıl)	42±13.2	44.6±12.4	0.52
Kapak Yaşı(yıl)	4.3±2.2	3.3±2.2	0.2
LDH(IU/L)	793.8±32.1	383.8±64.8	0.0001
Htc(%)	32.2±4.1	41.4±2.37	0.0001
Hb(g/dl)	9.65±3.02	13.5±0.9	0.0001
LDH1/LDH2	1.5±0.33	1.2±0.3	0.6

**Tablo 3. Paravalvüler kaçakların akım tipleri ile hemoliz arasındaki ilişki**

Akım tipleri	Hemoliz (+) n=18	Hemoliz (-) n=13
Akselerasyon	n=6	n=0
Fragmantasyon	n=5	n=1
Kollüzyon	n=4	n=0
Deselerasyon	n=1	n=4
Serbest jet	n=2	n=8

**Tablo 4. Paravalvüler kaçakların derecesi ile hemoliz arasındaki ilişki**

Mitral yetersizliği derecesi	Hemoliz (+) n=17	Hemoliz (-) n=14
1°	2	1
2°	3	3
3°	5	6
4°	7	4

nedenle disfonksiyone mekanik kapaklarda başka faktörlerin de hemolize yol açabileceği düşünülmüştür. Özellikle LDH<sub>1</sub>/LDH<sub>2</sub> oranlarının disfonksiyone protez kapakların tümünde yüksek bulunması kaçak jetine bağlı travmatik miyosit nekrozunun varlığını düşündürmüştür. Bu amaçla disfonksiyone kapağın değişimi için operasyona alınan hasta grubunda sol atrium biyopsilerinin elektron mikroskopik incelenmesi yönünde bir çalışma başlatılmıştır.

Biyokimyasal düzeyde hemoliz disfonksiyone mekanik kapağı olan grupta %57.1, normofonksiyone mekanik kapağı olan grupta ise %21 sıklıkla görülmüştür. Ancak klinik düzeyde hemolitik anemiye sadece disfonksiyone mekanik kapaklı hastalarda ve %6.6 oranında rastlanmıştır. Protez kapak disfonksiyonu

olan 31 hastanın 15'inde hemodinamik nedenlerle operasyon endikasyonu konmuştur. Bu grupta klinik olarak anlamlı hemoliz 3 olguda saptanmıştır (%20). Paravalvüler kaçaklarda saptanan hemoliz nadiren klinikte önemli düzeylere ulaşmaktadır. Kaçak akımının klinik önemiyle hemolizin derecesi arasında belirleyici bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda paravalvüler serbest jet akım paterni hemolizden en az sorumlu akım tipi olarak bulunmuştur. Biyokimyasal hemoliz takibi yönünden en güvenilir parametreler de, LDH<sub>1</sub>/LDH<sub>2</sub> oranı ve haptoglobulin düzeyleri olarak belirlenmiştir.

Mekanik protez kapaklarda paravalvüler kaçakların değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında çalışmamızda en geniş hasta grubunu incelediğimizi gördük. İleri çalışmalarla akım özelliklerinin daha fazla sayıda hasta ile karşılaştırılması düşünülebilir.

Sonuç olarak mekanik kapaklarda paravalvüler kaçığın varlığı, özellikle de kaçağa ait akım tipinin hemoliz oluşumunda belirleyici faktörlerden biri olduğu düşünülmüştür. Hemolizin varlığını biyokimyasal açıdan ortaya koymak önemli olduğu gibi, biyokimyasal hemoliz saptanan hastaların reoperasyon endikasyonu yönünden yakın takibe alınması uygundur. Bu nedenle biyokimyasal hemoliz tesbit edilen mitral konumda mekanik protez kapaklı olguların kaçak akımlarının tespiti ve akım tipinin belirlenmesi açısından periyodik transözofajiyal ekokardiyografi takiplerinin yapılması gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Chambers J, Monaghan M, Jackson G: Colour flow Doppler mapping in the assessment of prosthetic valve regurgitation. *Br Heart J* 1989; 62:1
2. Kapur KK: Doppler color flow mapping in the evaluation of prosthetic mitral and aortic valve function. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 1561
3. Sayed HM, Dacie JV, Handley DA, et al: Hemolytic anemia of mechanical origin after open heart surgery. *Thorax* 1961; 16: 356-60
4. Marsh GW: Intravascular hemolytic anemia after aortic valve replacement. *Lancet* 1964; 55: 986-8
5. Nitter Hauge S, Sommerfelt SC, Hall K-V, et al: Chronic intravascular hemolysis after aortic disc valve replacement. Comparative study between Lillehei-Kaster and Bjork-Shiley disc valve prostheses. *Br Heart J* 1974; 36: 781-5
6. Grosse-Brockhoff F, Gehrman G: Mechanical hemolysis in patients with valvular heart disease and valve prosthesis. *Am Heart J* 1967; 74: 137-9
7. Weesner KM, Rocchini AP, Rosenthal A, Behrendt D: Intravascular hemolysis associated with porcine mitral valve calcification in children. *Am J Cardiol* 1981; 47: 1286-8
8. Magilligan DJ, Fisher E, Alam M: Hemolytic anemia with porcine xenograft aortic and mitral valves. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 628-31
9. Decesare W, Rath C, Hufnagel C: Hemolytic anemia of mechanical origin with aortic valve prostheses. *N Engl J Med* 1965; 272: 1045-50
10. Brodeur MT, Sutherland DW, Koler RD, Starr A, Kimsey JA, Griswold HE: Red blood cell survival in patients with aortic valvular disease and ball valve prosthesis. *Circulation* 1965; 32: 570-81
11. Kastor JA, Akbarian M, Buckley MJ, et al: Paravalvular leaks and hemolytic anemia following insertion of Starr-Edwards aortic and mitral valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; 56: 279-88
12. Pirofsky B: Hemolysis in valvular heart disease. *Ann Intern Med* 1966; 65: 373-6
13. Rand RP, Burton AC: Mechanical properties of the red cell membrane: Membrane stiffness and intracellular pressure. *Biophys J* 1964; 4: 115-35
14. Rand RP: Mechanical properties of the red cell membrane. II. Viscoelastic breakdown of the membrane. *Biophys J* 1964; 4: 303-16
15. Weed RI, Reed CF: Membrane alterations leading to red cell destruction. *Am J Med* 1966; 41: 681-98
16. Leverett LB, Hellums JD, Lynch EC: Red blood cell damage by shear stress. *Biophys J* 1972; 12: 257-73
17. Mac Callum RN, Lynch EC, Hellums JD, Alfrey CP: Fragility of abnormal erythrocytes evaluated by response to shear stress. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 67-74
18. Shapiro SI, Williams MC: Hemolysis in simple shear flows. *AICHE (Am Inst Chem Eng) Symp ser* 1970; 16: 575-80
19. Garcia MJ, Vandervoort P, Stewart WJ, et al: Mechanisms of hemolysis with mitral prosthetic regurgitation: study using transesophageal echocardiography and fluid dynamic simulation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 399-406
20. Yeo TC, Freeman WK, Schaff HV, et al: Mechanisms of hemolysis after mitral valve repair. Assessment by serial echocardiography.
21. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, et al: Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987; 75: 175-83
22. Castello R, Pearson AC, Lenzen P, Labovitz AJ: Effect of mitral regurgitation on pulmonary venous velocities derived from transesophageal echocardiography color-guided pulsed Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1499-506
23. Henry WL, De Maria A, Framiak R et al: Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two dimensional echocardiography. *Circulation* 1980; 62: 212-7
24. J Skoularigis, MR Essop, D Skudicky et al: Frequency and severity of intravascular hemolysis after left sided cardiac valve replacement with Medtronic Hall and St. Jude medical prostheses, and influence of prosthetic type, position, size and number. *Am. J Cardiol* 1993;71:587-91
25. Jacobs DS, Robinson RA, Clark GM, et al: Clinical significance of the isomorphic pattern of the isoenzymes of serum lactate dehydrogenase. *Ann Clin Lab Sci*, 1977, 7:411-21
26. Bowman BH, Barnett DR, Lum JB, et al: Haptoglobin, *Methods Enzymology*, 1988,163:452-74
27. Peters T Jr: Proteins: Chemical diagnosis of disease. Brown SS, Mitchell FL, and Youngs DS, eds, Amsterdam, Holland: Elsevier/North Holland Biomedical press, 1979, 311-62