

## Tıkayıcı tipte mekanik kapak trombüsünde tedavi seçenekleri

Treatment alternatives in mechanical valve thrombosis

Dr. Nilüfer Ekşi Duran, Dr. Murat Biteker, Dr. Mehmet Özkan

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Mekanik kapak trombüsü yaşamı ciddi olarak tehdit eden bir komplikasyondur. Sol taraf mekanik protez kapaklarda %0.5-%8 oranlarında, triküspid kapak protezlerinde ise %20 oranında görülmektedir. Özellikle semptomatik tıkayıcı mekanik kapak trombüslerinde ilk tedavi seçeneği cerrahi olmasına karşın, morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksektir. Cerrahi tedaviye bir seçenek olarak fibrinolitik tedavi ve trombolitik tedavi de uygulanmaktadır. Trombolitik tedavinin serebral tromboemboli riski taşıması, sol taraf mekanik kapak trombüslerinde kullanımını kısıtlayan birincil nedendir. Bu yazıda, tıkayıcı mekanik protez kapak trombüsünde tedavi seçenekleri, var olan çalışmaların verileri ışığında ve deneyimlerimiz de sunularak incelendi.

**Anahtar sözcükler:** Kalp kapağı hastalığı; kalp kapağı protezi/ komplikasyon; trombolitik tedavi; tromboz/etioloji/terapi.

Mechanical valve thrombosis is a life-threatening complication, occurring in 0.5% to 8% of left-sided mechanical prosthetic valves, and in 20% of tricuspid valve prostheses. Although surgery is the first-line treatment modality particularly in symptomatic obstructive mechanical valve thrombosis, it is associated with high rates of morbidity and mortality. Fibrinolytic therapy and thrombolytic therapy have also been used as an alternative to surgical treatment. The risk for cerebral thromboembolism associated with thrombolytic therapy seems to be the main limitation for its use in left-sided mechanical valve thrombosis. In this article, we reviewed the treatment alternatives in obstructive mechanical valve thrombosis in the light of relevant studies, with a brief presentation of our experience.

**Key words:** Heart valve diseases; heart valve prosthesis/ complications; thrombolytic therapy; thrombosis/etiology/therapy.

Mekanik kapak trombüsü (MKT) yaşamı ciddi olarak tehdit eden bir komplikasyondur. Sol taraf mekanik protez kapaklarda %0.5-%8 oranlarında, triküspid kapak protezlerinde ise %20 oranında görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[1-3]</sup> Özellikle semptomatik tıkayıcı mekanik kapak trombüslerinde ilk tedavi seçeneği yeniden ameliyat olmasına karşın, morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksektir.<sup>[4-7]</sup> Ayrıca, cerrahi tedaviye bir seçenek olarak fibrinolitik tedavi de uygulanmaktadır.<sup>[8]</sup> Başarı oranı yüksek olan trombolitik tedavinin serebral tromboemboli riski de taşıması, sol taraf MKT'lerinde kullanımını kısıtlayan birincil nedendir. Protez kapak hastalarında sol atriyal trombüs varlığı tromboemboli açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Kılavuzlarda MKT'ye sol atriyal trombüs eşlik etmesi durumunda tedavi ile ilgili net bir bilgi bulunmamakla birlikte,<sup>[9,10]</sup> sol atriyal trombüs varlığının trombolitik tedavi için nispi kontrendikasyon oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>[11,12]</sup>

Bu yazıda, tıkayıcı mekanik protez kapak trombüsünde tedavi seçenekleri değerlendirildi.

### Trombüs gelişiminde risk faktörleri

Mekanik kapak trombüsü kapak replasmanlarının ciddi bir komplikasyonudur. Mortalitesi yüksek bu komplikasyonda 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.<sup>[13]</sup> 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. Yeni kuşak kapaklarda eskilerine göre trombüs oluşum riski azalmış olsa da, protez kapağın

yaratmış olduğu hemodinamik ve fiziki farklılıklar trombüs oluşumu için risk oluşturmaktadır. Mekanik kapağın yerleşim yeri trombogeneziste önemli yer tutmaktadır. Triküspid konumdaki protez kapak trombüsü sol taraf protez kapak trombüsünden 20 kat daha fazla görülürken, mitral konumdaki protez kapak trombüsü aort konumdaki protez kapak trombüsünden 2-3 kat daha fazla görülmektedir.<sup>[14]</sup>

### Tanı

Mekanik kapak trombüsünün klinik bulguları tıkanma olup olmamasına göre değişmektedir. Tıkaçıcı trombüs efor kapasitesinde azalma, dispne veya kalp yetersizliği bulgularıyla ortaya çıkarken, tıkanma oluşturmeyen trombüs, transözofajiyal ekokardiyografik inceleme sırasında rastlantısal olarak veya embolik episod ile karşımıza çıkmaktadır. Mekanik kapak trombüsü tanısında TTE bulguları birçok ipucu içermektedir. Transprostatik basınç gradiyentinde artış, kapak alanında azalma veya şüpheli kitleler tanıyı destekleyen bulgulardır. Ameliyat sonrası erken dönemde protez kapağın TTE ölçümlerinin yapılması, takipte oluşabilecek değişimleri doğru değerlendirme açısından büyük önem taşımaktadır.

Transözofajiyal ekokardiyografi, tanının netleştirilmesi, trombüs büyüklüğünün, mobilitesinin ve sol atriyal ve/veya sol atriyal appendikte trombüs varlığının değerlendirilmesi, pannus ve organize trombüs oluşumunun belirlenmesinde altın standarttır ve tedavi öncesinde mutlaka uygulanmalıdır. Sinefloroskopi özellikle tıkaçıcı kapak trombüsünde kapak hareketlerinin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır.

### Başarı, komplikasyon ve tedavi

Mekanik protez kapak trombüsünde, cerrahi tedavi, trombolitik tedavi ve yeterli antikoagülasyonun sağlanması tarzında farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Tıkaçıcı sol taraf MKT'de cerrahi mortalite oranları oldukça yüksektir. NYHA fonksiyonel sınıf III-IV efor kapasitesine sahip hastalarda bu oran %37 ile %54 arasında değişmektedir.<sup>[7]</sup>

Fibrinolitik tedavi, protez kapak trombüslerinde cerrahi tedavideki yüksek mortaliteye karşı bir seçenek olarak uygulanmaktadır. Trombolitik tedavinin sol taraf MKT'de başarı oranı %67 ile %90 arasında bildirilmiştir (Tablo 1).<sup>[15-26]</sup> Lengyel ve ark.<sup>[11]</sup> fibrinolitik tedavide başarı oranını %82, sistemik emboli oranını %12, mortalite oranını ise %6 olarak bildirmişlerdir. Gupta ve ark.<sup>[21]</sup> çalışmasında sol

taraf MKT'de başarı oranı %81.8, sistemik emboli oranı %19dur; bunların %5.5'i serebral embolidir. Beş yüz on beş hastayı kapsayan bir meta-analizde, trombolitik tedavide başarı oranı %84, mortalite oranı %5, sistemik emboli oranı %9 bulunmuş; bunların sadece %1.5'inin serebral emboli olduğu belirtilmiştir.<sup>[27]</sup> Aynı çalışmada önemli kanama %3, nöks oranı ise %16 oranında saptanmıştır.<sup>[27]</sup> Tıkaçıcı olan veya olmayan MKT'li hastaları ve 36 fibrinolitik epizodu içeren bir çalışmamızda başarı oranı %88, sistemik emboli oranı %9, nöks ise %12.5 oranında bulunmuş; birer hastada (%2.8) ölüm, koroner emboli ve serebral emboli görülmüştür.<sup>[22]</sup> Ölüm nedeni serebral kanamadır.

Sistemik emboli ve intrakraniyal kanama trombolitik tedavinin sol taraf MKT'de uygulanımını kısıtlayan en önemli komplikasyondur. Sistemik emboli oranları %2.2-%33.3, serebral kanama oranları %0-%3 arasında bildirilmiştir.<sup>[15-26,28,29]</sup> Çokmerkezli bir çalışma olan PRO-TEE'de, trombüs alanının 0.8 cm<sup>2</sup> ve üzerinde oluşu sistemik emboli için, fonksiyonel kapasiteden bağımsız olarak öngördürücü bulunmuştur.<sup>[30]</sup>

Sol atriyal trombüslerinde tedavi protokolü net değildir. Konuyla ilgili yayınlar ağırlıklı olarak olgu sunumlarından oluşmaktadır. Heparin veya oral antikoagülan tedaviye yanıt veren olguların yanında oral antikoagülasyon sonrası ani ölüm olayları da bildirilmiştir.<sup>[31-33]</sup> Trombolitik tedavinin başarısına rağmen, cerrahi tedavi öncelikli gibi görünmektedir.<sup>[34]</sup> Yakın dönemde yayımlanan bir kılavuzda, hızlı infüzyon şeklinde doku plazminojen aktivatörü (tPA) uygulaması sonrasında bir olguda oluşan emboliye<sup>[35]</sup> atıfta bulunularak, sol atriyum içinde büyük trombüs varlığında trombolitik tedavi uygulaması nispi kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir.<sup>[12]</sup> Manteiga ve ark.<sup>[20]</sup> 22 hastayı içeren trombolitik tedavi uygulamasında, 10 hastada MKT'ye eşlik eden sol atriyal trombüs saptanmış ve sistemik emboli sadece bu grupta (3 hastada) görülmüştür. Anılan çalışmada fibrinolitik tedavi protokolü hızlı infüzyon olarak uygulanmış; emboli görülen hastaların hepsinin atriyal fibrilasyon ritminde olduğu saptanmıştır.<sup>[21]</sup>

Yukarıda anılan çalışmamızda, MKT nedeniyle trombolitik tedavi uyguladığımız hastaların altısında sol atriyal trombüs vardı.<sup>[22]</sup> Bu grupta sistemik emboli görülmemekle birlikte, fibrinolitik tedavi sonrasında sol atriyal trombüs boyutlarında anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Emboli görülen tüm hastaların transözofajiyal ekokardiyografik değerlendirme-

**Tablo 1. Mekanik protez kapak trombüsünde uygulanan trombolitik tedavi çalışmaları ve sonuçları**

Çalışma	Epizod sayısı	Başarı oranı (%)	Komplikasyon ve nüks oranları (%)			
			İntrakraniyal kanama	Emboli	Nüks	Mortalite
Witchitz ve ark. (1980) <sup>[15]</sup>	13	70.0	8.3	–	–	–
Kurzrok ve ark. (1987) <sup>[16]</sup>	41	78.0	12.2	15.0	–	–
Vasan ve ark. (1992) <sup>[17]</sup>	16	87.5	18.0	12.5	–	–
Reddy ve ark. (1994) <sup>[18]</sup>	44	88.6	6.8	2.2	23.7	–
Vitale ve ark. (1994) <sup>[19]</sup>	8	100.0	–	12.5	–	–
Manteiga ve ark. (1998) <sup>[20]</sup>	22	82.0	–	19.0	18.0	4.5
Gupta ve ark. (2000) <sup>[21]</sup>	110	91.8	17.3	19.1	27.8	7.3
Özkan ve ark. (2000) <sup>[22]</sup>	36	88.0	11.0	5.6	–	2.8
Shapira ve ark. (2000) <sup>[23]</sup>	12	83.3	–	33.3	30.0	–
Kumar ve ark. (2001) <sup>[24]</sup>	48	87.5	4.2	10.4	14.6	7.3
Roudaut ve ark. (2003) <sup>[25]</sup>	127	70.0	4.7	15.0	19.0	11.8
Caceres-Loriga ve ark. (2006) <sup>[26]</sup>	68	85.3	4.4	7.4	16.2	5.8

sinde büyük, sabit ve tıkayıcı tipte trombüs oluşumu izlenmiştir. İlginç olarak, önemli komplikasyonların hepsi hızlı infüzyon şeklindeki trombolitik tedavi kolunda görülmüştür. Başka bir çalışmada da benzer bir duruma dikkat çekilmiş ve trombolitik tedavide yavaş uygulama protokolünün komplikasyon oranını azalttığı vurgulanmıştır.<sup>[26]</sup> Bu bulgular, MKT’de hızlı trombolitik tedavi uygulamasının sistemik emboli gelişimi için risk oluşturduğunu düşündürmektedir. Daha sonraki klinik deneyimimizde, mekanik mitral protez kapak trombüsü ile birlikte yaygın sol atriyal trombüsü olan bir hastaya yapılan trombolitik tedavi sonucunda hastanın serebral emboli nedeni kaybedilmesi üzerine, sol atriyal trombüsü bulunan hastalar fibrinolitik tedavi için uygun olmayan hastalar olarak değerlendirilmiştir.

2006 ACC/AHA kılavuzunda, büyük trombüs yüküne sahip sol taraf MKT’de ilk tedavi seçeneği olarak cerrahi tedavi önerilmiştir (Sınıf IIa, kanıt düzeyi C).<sup>[9]</sup> Trombolitik tedavi sadece şu durumlarda önerilmiştir: (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). Kılavuzlarda büyük randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle ‘small clot-burden’ tanımında zorluk çekildiği belirtilmekte ve 5-10 mm arasında bir eşik değer verilmektedir.

Kılavuzlarda tıkayıcı tipte MKT’lere yaklaşımda sınırlar bir ölçüde daha belirgin iken, tıkayıcı olma-

yan MKT tedavisi seçiminde net bir görüş birliği bulunmamaktadır. 2007 ESC kılavuzunda, tıkayıcı olmayan MKT tedavi protokolünde, kapakta 10 mm ve üzerinde trombüs varlığında, hasta cerrahi için yüksek risk taşımıyorsa, cerrahi tedavi ilk seçenek olarak önerilmektedir.<sup>[10]</sup>

Klinikte hemodinamik bozulma saptanmasa dahi, tıkayıcı olmayan trombüsler tamamen benign bir seyir göstermemektedirler. Her iki türden kapak trombüslü hastaları içeren çalışmamızda, emboli öyküsü ve kapakta büyük trombüsü olan hastalara trombolitik tedavi uygulanmıştır.<sup>[22]</sup> Kapaktaki trombüs yükünün fazla olması dışlama ölçütü olarak kabul edilmemiştir. Yapılan çalışmalarda, tıkayıcı olmayan MKT’de uygulanan trombolitik tedavinin emboli riskini artırmadığı saptanmıştır.<sup>[22,36-38]</sup>

Lengyel ve ark.<sup>[12]</sup> tarafından yakın dönemde yayımlanan kılavuzda, tıkayıcı MKT’de trombolitik tedavi için herhangi bir kontrendikasyon bulunmadığı sürece, trombüsün büyüklüğüne ve fonksiyonel kapasiteye bakılmaksızın, trombolitik tedavi birincil tedavi olarak önerilmektedir. Cerrahi, trombolitik tedavinin kontrendike olduğu veya başarısız olduğu durumlarda önerilmektedir (Sınıf I, kanıt düzeyi B).

Aynı kılavuzda, tıkayıcı olmayan trombüs 5 mm’den küçük ise fraksiyone olmayan heparin veya oral antikoagülan ile, 5 mm veya daha büyük ise trombolitik ile tedavi önerilmektedir (Sınıf IIa, kanıt düzeyi C). Sol atriyumda büyük trombüs varlığı ise trombolitik tedavi için kontrendikasyon olarak belirtilmiştir (Class III).

Literatürde cerrahi ve trombolitik tedaviyi randomize olarak karşılaştıran büyük çaplı çalışmalar

bulunmamaktadır. Vitale ve ark.nın<sup>[19]</sup> 28 hastayı içeren çalışmasında, 20 hastaya cerrahi uygulanmış ve bu grupta bir hasta ölmüştür. Fibrinolitik tedavi gören sekiz hastada ise (7 mitral kapak, 1 aort kapağı) başarı sağlanmış, ölüm veya nörolojik komplikasyon görülmemiştir. Başka bir çalışmada da, cerrahi uygulanan 14 hastanın beşi ölmüş, trombolitik tedavi kolundaki 19 hastada ölüm olmamıştır.<sup>[39]</sup> NYHA fonksiyonel sınıfı IV olan 89 hastayı kapsayan bir literatür derlemesinde, trombolitik tedavi sonrası mortalitenin %7, cerrahi sonrası mortalitenin ise %17-54 arasında olduğu belirtilmiştir.<sup>[12]</sup> NYHA fonksiyonel sınıfı I-III olan hastaların karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, mortalite oranı iki tedavi kolunda benzer (%5) bulunmuştur.<sup>[29]</sup> Hastanemizin Kardiyovasküler Cerrahi grubu tarafından yapılan bir çalışmada, NYHA fonksiyonel sınıfı IV olan hastalarda cerrahi mortalitenin %20 olduğu bildirilmiştir.<sup>[40]</sup>

### Trombolitik tedavi protokolü

Kılavuzlarda trombolitik ajan seçimi, dozu ve verilmiş süresi hakkında bir bilgi yer almamaktadır. Genel olarak kabul edilen standart bir trombolitik tedavi protokolü bulunmadığından, bu alandaki farklılıklar çalışmalarda sonuçları karşılaştırmada zorluk oluşturmaktadır. Streptokinaz bu çalışmalarda en çok kullanılan ajandır. Streptokinaz ile yavaş infüzyon uygulaması, 250 000 U 30 dk yükleme dozu sonrasında, 100 000 U/saat 72 saate kadar devam eden protokol şeklindedir. Hızlı infüzyon protokolü ise, 1 500 000 U'nun 90 dakikada verilmesi şeklindedir. Bildirilen çalışmamızda streptokinaz 60 000 ile 100 000 U/saat arasında değişen dozlarda ve 15-24 saat arasında uygulanmıştır. Kullanılan diğer bir trombolitik ajan ürokinazdır. Daha az kullanılan bir ajan olan tPA ise, 15 mg bolus ardından 85 mg'nin 90 dakikada verilmesi şeklinde hızlı infüzyon protokolü olarak çalışılmıştır.

Son dört yıldır merkezimizde uygulanmakta olan düşük doz yavaş infüzyon tPA protokolü (25 mg, bolus olmaksızın 6 saat), trombolitik tedavi yaklaşımlarına yeni ve olumlu katkıda bulunacağı izlenimini vermektedir.<sup>[41,42]</sup>

### Sonuç

Kalp kapağı kılavuzlarında MKT tedavisinde her ne kadar cerrahi tedavi ön planda tutulsa da, günümüze kadar elde edilen veriler, trombolitik tedavinin, kullanım kolaylığı, düşük maliyeti gibi avantajlarından dolayı ve kazanılan deneyimlerle güvenilirliği ve etkinliğini daha da artırarak tedavi rejiminde ön plana çıkabileceğini düşündürmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Edmunds LH Jr. Thromboembolic complications of current cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 1982;34:96-106.
2. Kontos GJ Jr, Schaff HV, Orszulak TA, Puga FJ, Pluth JR, Danielson GK. Thrombotic obstruction of disc valves: clinical recognition and surgical management. *Ann Thorac Surg* 1989;48:60-5.
3. Thorburn CW, Morgan JJ, Shanahan MX, Chang VP. Long-term results of tricuspid valve replacement and the problem of prosthetic valve thrombosis. *Am J Cardiol* 1983;51:1128-32.
4. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:646-50.
5. Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1836-44.
6. Alvarez Ayuso L, Juffe A, Jose Ruffilanchas J, Babin F, Burgos R, Figuera D. Thrombectomy: surgical treatment of the thrombosed Bjork-Shiley prosthesis. Report of seven cases and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:906-10.
7. Husebye DG, Pluth JR, Piehler JM, Schaff HV, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Reoperation on prosthetic heart valves. An analysis of risk factors in 552 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:543-52.
8. Luluaga IT, Carrera D, D'Oliveira J, Cantaluppi CG, Santin H, Molteni L, et al. Successful thrombolytic therapy after acute tricuspid-valve obstruction. *Lancet* 1971;1:1067-8.
9. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 practice guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:598-675.
10. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. 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;28: 230-68.
11. 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.
12. 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.
13. Caceres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Santos-Gracia J, Morlans-Hernandez K. Prosthetic heart valve throm-

- bosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Cardiol* 2006;110:1-6.
14. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart* 2007;93:137-42.
  15. Witchitz S, Veyrat C, Moisson P, Scheinman N, Rozenstajn L. Fibrinolytic treatment of thrombus on prosthetic heart valves. *Br Heart J* 1980;44:545-54.
  16. Kurzrok S, Singh AK, Most AS, Williams DO. Thrombolytic therapy for prosthetic cardiac valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:592-8.
  17. Vasan RS, Kaul U, Sanghvi S, Kamlakar T, Negi PC, Shrivastava S, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: a study based on serial Doppler echocardiographic evaluation. *Am Heart J* 1992;123:1575-80.
  18. Reddy NK, Padmanabhan TN, Singh S, Kumar DN, Raju PR, Satyanarayana PV, et al. Thrombolysis in left-sided prosthetic valve occlusion: immediate and follow-up results. *Ann Thorac Surg* 1994;58:462-70.
  19. Vitale N, Renzulli A, Cerasuolo F, Caruso A, Festa M, de Luca L, et al. Prosthetic valve obstruction: thrombolysis versus operation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:365-70.
  20. Manteiga R, Carlos Souto J, Altes A, Mateo J, Aris A, Dominguez JM, et al. Short-course thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:780-4.
  21. Gupta D, Kothari SS, Bahl VK, Goswami KC, Talwar KK, Manchanda SC, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short- and long-term results. *Am Heart J* 2000;140:906-16.
  22. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, Sonmez K, Ozdemir N, Balkanay M, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1881-9.
  23. Shapira Y, Herz I, Vaturi M, Porter A, Adler Y, Birnbaum Y, et al. Thrombolysis is an effective and safe therapy in stuck bileaflet mitral valves in the absence of high-risk thrombi. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1874-80.
  24. Kumar S, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel PK, Sinha N. Role of thrombolytic therapy for stuck prosthetic valves: a serial echocardiographic study. *Indian Heart J* 2001;53:451-7.
  25. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Courtault C, Perron JM, Jais C, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:653-8.
  26. Caceres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Morlans-Hernandez K, Facundo-Sanchez H, Santos-Gracia J, Valiente-Mustelier J, et al. Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:185-90.
  27. Lengyel M, Vador 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;10:636-49.
  28. Lopez HP, Caceres-Loriga FM, Hernandez KM, Sanchez HF, Gonzalez-Jimenez N, Marrero-Mirayaga MA, et al. Thrombolytic therapy with recombinant streptokinase for prosthetic valve thrombosis. *J Card Surg* 2002;17:387-93.
  29. Lengyel M. Management of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 2004;13:329-34.
  30. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, Sagie A, Shahid MS, Pontes Junior SC, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:77-84.
  31. Ogata C, Nakatani S, Yamagishi M. Fragile left atrial thrombus successfully treated with anticoagulants. *Heart* 2003;89:60.
  32. Wrisley D, Giambartolomei A, Levy I, Brownlee W, Lee I, Erickson J. Left atrial ball thrombus: apparent detachment following initiation of anticoagulant therapy. *Am Heart J* 1988;116:1351-2.
  33. Fraser AG, Angelini GD, Ikram S, Butchart EG. Left atrial ball thrombus: echocardiographic features and clinical implications. *Eur Heart J* 1988;9:672-7.
  34. Hassan W, El Shaer F, Fawzy ME, Akhras N, Abdullah R, Fadel BM. Successful lysis of intra-cardiac thrombi with streptokinase in patients with renal failure: two case reports and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18:145-9.
  35. Pape LA, Love DG, Gore JM. Massive thromboembolic stroke and death after fibrinolytic therapy of St. Jude prosthetic mitral valve thrombosis: documentation by transthoracic Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1994;128:406-9.
  36. Gueret P, Vignon P, Fournier P, Chabernaude JM, Gomez M, LaCroix P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation* 1995;91:103-10.
  37. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, Pektas O. Diagnostic approach of mitral and aortic prosthetic valves thrombosis with transesophageal echocardiography in relation to embolic events [Abstract]. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl):325.
  38. Lengyel M, Temesvari A, Nagy A, Villanyi J, Vador L, Dekany P. The role of thrombolysis in obstructive and non-obstructive mitral prosthetic valve thrombosis diagnosed by multiplane TEE. *Echocardiography* 1997;14:50.
  39. Azpitarte J, Sanchez-Ramos J, Urda T, Vivancos R, Oyonarte JM, Malpartida F. Prosthetic valve thrombosis: which is the most appropriate initial therapy? *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1367-76. [Abstract]
  40. Toker ME, Eren E, Balkanay M, Kirali K, Yanartaş M, Calişkan A, et al. Multivariate analysis for operative

- mortality in obstructive prosthetic valve dysfunction due to pannus and thrombus formation. *Int Heart J* 2006; 47:237-45.
41. 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 J Echocardiogr* 2004;138(Suppl 1):843.
42. Bitiker M, Duran NE, Kaya H, Karavelioğlu Y, Gökdeniz T, Astarçioğlu MA ve ark. Protez kapak trombüslerinde seri transözofajiyal ekokardiyografi eşliğinde intravenöz trombolitik tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması. In: XXIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi; 20-23 Ekim 2007; Antalya, Türkiye. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007;35(Suppl 2):7.