

T1284



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
Başkan : Prof.Dr.Ömer BAYEZİD

PROTEZ KAPAK REPLASMANI SONRASI HEMOLİZDE PENTOKSİFİLİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

T1284 11-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ercan AKBULUT

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphane

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Ömer BAYEZİD

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir"

Antalya, 2000

TEŞEKKÜR

Eğitimimde emeği geçen hocalarıma ve birlikte çalıştığım tđm
hastane personeline teřekkđrlerimle,
Eşim Beyhan ve oğlum Deniz'e ...

Dr. Ercan AKBULUT

Antalya, 2000

İçindekiler

	<u>Sayfa No :</u>
Giriş	1
Genel Bilgiler	2
Materyal ve Metod	33
İstatistik	35
Sonuçlar	36
Tartışma	49
Özet	54
Kaynaklar	56

GİRİŞ

Kalp kapak hastalıklarının tedavisinde, günümüzde kapak replasmanı oldukça sık ve başarılı olarak uygulanmaktadır. Kapak replasmanı ile hastaların efor kapasitelerinde düzelme ve yaşam sürelerinde önemli artış sağlanabilmektedir. Ancak kapak replasmanı sonrasında kanama, hemoliz, tromboemboli gibi istenmeyen komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlardan hemoliz, direk olarak kapağın yapısı ile ilişkilidir. Hemoliz, hafif dereceden, transfüzyon gerektirebilecek boyutlara kadar ulaşabilmektedir. Postoperatif hemolizin azaltılmasına yönelik bazı araştırmalarda, eritrosit fleksibilitesini artırması nedeniyle pentoksifilin kullanılmıştır. Ancak az sayıda olguda denenmesi ve farklı sonuçlar bildirilmesi nedeniyle pentoksifilin etkinliği tam olarak saptanamamıştır.

Biz bu çalışmamızda kapak replasmanı sonrası hemoliz gelişen hastalarımızda pentoksifilin etkinliğini kapsamlı bir klinik çalışma ile araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Ekstrakorporeal dolaşım tekniğinin 1953 yılında Gibbon tarafından klinik uygulamaya sokulmasından sonra ilk açık mitral kommissürotomi ameliyatı, 1956'da C.Walton Lillehei tarafından gerçekleştirilmiştir¹. Bu dönemde, pek çok laboratuvarında protez mitral kapağının geliştirilmesi için araştırmalar başlatılmıştır. Starr ve Edward 1960 yılında, geliştirdikleri top-kafes kapak protezini kullanarak ilk mitral valve replasmanı ameliyatını gerçekleştirdiler^{2,3}. Takip eden yıllarda, çeşitli protez kapaklar geliştirilerek pek çok merkezde kullanılmıştır.

1969'da, DeBakey toplu kapağında ilk kez kullanılan pyrolite karbon, daha sonra geliştirilen bir çok kalp kapağının ana yapım maddesi olmuştur. Akım obstrüksiyonu ile türbülansı en aza indirmek ve trombojeniteyi azaltabilmek için iki yaprakçıklı kalp kapağı olan St Jude medikal, 1977'de , Carbomedics 1986'da, ve SorinBicarbon 1991'de geliştirildi⁴.

Protez kapak replasmanını takiben gelişen hemoliz ile ilgili ilk çalışma, 1954 yılında Rose ve ark. tarafından bildirilmiştir⁵. Bu konuda ilk deneysel çalışmalar ise Stohlman ve arkadaşlarınca 1956'da gerçekleştirilmiştir^{6,7}. Bu yıllarda, hemolizin patogenezi tam olarak saptanamamıştır. Crexells ve ark. 1972 yılında patogeneze yönelik önemli araştırmalar yapmışlar ve yapancı yüzey ile eritrosit membranı arasındaki "shearing stres" in eritrosit membran harabiyetine yol açtığını göstermişlerdir⁸. Kapak replasmanını takiben gelişen hemolizin tedavisine yönelik ilk girişimler : 1981'de

Johnsson ve ark.'nin⁹ pentoksifilin, 1991'de Yutaka Okita ve ark.'nin^{10,11} propranolol kullanımı olmuştur.

Bu çalışmalarda, bu ajanların etkinliği çok az sayıda hastada araştırılmıştır. Bu ajanlarla ilgili kapsamlı çalışma yapılmamış olup, başka ajan kullanımı da literatürde mevcut değildir.

Protez kapaklar hakkında genel bilgiler

Günümüz teknolojisiyle uyumlu olarak protez kalp kapaklarının teknik özelliklerinde önemli gelişmeler sağlanmasına rağmen ideal özellikler tam olarak sağlanamamıştır.

A: ideal bir protez kapakta istenilen özellikler

1. Hemodinamik karakteristikleri iyi olmalı,
2. Non trombojenik olmalı,
3. Antikuagülasyon gerektirmemeli,
4. Dejenere olmamalı, dayanıklı olmalı,
5. Kan komponentlerini değiştirmemeli,
6. Teknik güçlük olmaksızın kolaylıkla takılabilmeli,
7. Hastayı rahatsız etmemeli, sessiz olmalıdır.

Günümüzde kullanılan kalp kapakları, genel olarak hemodinamik karakteristikleri iyi, kolay takılabilen ve dayanıklı kapaklardır^{12,13}. Antikuagülan gerektirirler ve kan komponentlerinde değişikliğe yol açabilmektedirler.

B: Kapak Seçimi

a : Bioprotez kapak kullanımı

Biyoprotez kapak, antikoagülan ilaç kullanılması mümkün olmayan kişilerde uygulanmaktadır^{14,34}. Bunlar ;

- Çocuk doğurmak isteyen genç kadınlar,
- Peptik ülser, metroraji, karaciğer hastaları,
- Düzenli ilaç alımını engelleyen mental ve sosyal durumları olanlar,
- İntrakraniyel kanama öyküsü olanlar
- Mesleği ve aktivitesi bakımından travmaya maruz kalma riski olan kimseler
- 65 yaşın üzerinde ve beklenen hayat süresi on yıldan daha az olan hastalar

b : Mekanik protez kapak kullanımı

Bioprotez kapakların ömrü ortalama 10 yıl olup, çocuklarda kalsiyum metabolizmasının hızlı olması nedeniyle bu süre kısalmıştır¹⁵.

Her hasta için özel protezin seçiminde; her hastanın ihtiyacına uygun dayanıklılık ve kusursuzlukta protez seçimi gereklidir. Mekanik kapakların bioprotez kapaklara en üstün tarafı, dayanıklı olmalarıdır¹⁶.

Mekanik kapak 65-70 yaşın altındaki olgularda kullanılacak ise; daha önceden kanama öyküsü olmamasına, sosyal ve coğrafik olarak antikoagülasyonun iyi takip edilip edilemeyeceğine bakılır¹⁷. Küçük sol ventriküllü veya dar bir aortik kökü olan olgularda düşük profilli bir mekanik kapak tercih edilir, küçük valv annülüsü olan bu olgularda biliflet kapaklar uygundur¹⁸. Geç ölümlerin yarısından fazlası protez komplikasyonlarına bağlı iken, diğer geç ölümler ventriküler yetmezliğe ve nonkardiyak sebeplere bağlıdır.

Biliflet kapaklar, küçük olmalarına rağmen daha az obstrüktiftirler¹⁹. Mekanik kapakların dezavantajları; tromboembolik olayların yüksek insidansı, antikoagülan tedaviye bağlı kanama, hemoliz ve perivalvüler kaçaktır^{8,20}. Bunun aksine biyoprotezlerde ise tromboemboli, hemoraji ve perivalvüler kaçak oranları düşüktür¹⁴. Ancak, biyoprotezlerin yerleştirilmeleri zordur ve gençlerde dejenerasyon sık görülür. Küçük boyutlu olanlarda ise akıma karşı daha fazla obstrüksiyon görülür^{21,22}.

C: Yapay kalp kapaklarının sınıflandırılması

I: Mekanik kalp kapakları

- A: Kafesli toplu kapaklar (caged-ball valves)
- B: Kafesli-diskli kapaklar (caged-disc valves)
- C: Mentşeli –diskli kapaklar (tilting disc valves)

II: Doku kapakları (biyolojik kapaklar)

A: Kişinin kendi vücudundan alınan otolog (isogreft) doku kapakları

- 1: Fasia lata protezleri
- 2: Otogreft

B: İnsan kadavrasından alınan homolog (homogreft) doku kapakları

- 1: Aortik kapak homogreftleri
- 2: Duramater protezleri

C: Çeşitli hayvan kalplerinden alınan heterolog (heterogreft) doku kapakları

- 1: Sığır aorta kapaklarından yapılan protezler
- 2: Domuz aorta kapaklarından yapılan protezler
- 3: Sığır perikardından yapılan protezler

D: İdeal bir kapağın tasarım amaçları

1. Etkin açıklık alanını maksimum yaparken ;

A: Basınç farkını minimuma indirmeli.

B: Kan akımındaki dalgalanmaları ya da duraksamaları azaltmalıdır.

C: Kalp debisini artırmalıdır.

2: Uygun malzeme seçimi:

A. Dayanıklılığı artırır. Bu öge, stres hesabı ve yoğun hızlandırılmış invitro efor testleri ile doğrulanmaktadır.

B. Pıhtı oluşumunu engeller. Düşük trombojenitede , yalnız kapak materyali değil, kapak dizaynı ve hidrodinamik karakteristikleri de etkiler^{12,13,14}.

C. Kan elemanlarını hasara uğratmaz. Klinik deneyimler, kan ile temas eden yüzeyler için en uygun materyalin prolitik karbon olduğunu göstermiştir^{5,23}.

3: İyi bir tasarım,

A: Düşük çalışma profili

B: Hızlı açılma ve kapanma

C: Minimum kaçak ve kontrollü sızıntı

D: Etkin açıklık alanının doku alanına oranının maksimum olması

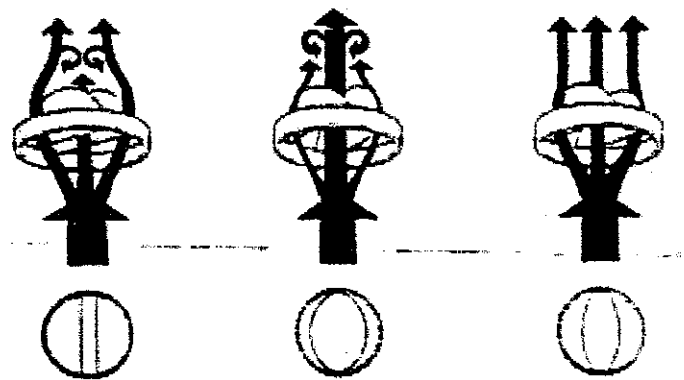
E: Laminer merkezi akış

F: Sessiz çalışma sağlamalıdır.

E: Protez kalp kapaklarında hemodinamik değerlendirme

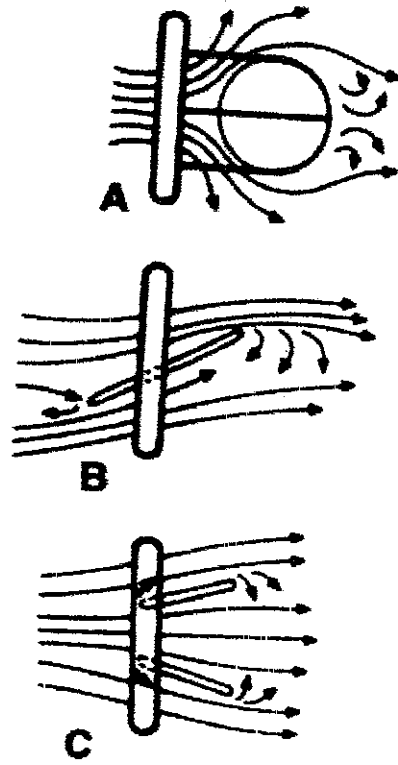
Kapakçıkların ideal şekilleri ve onların en uygun açılma açısı, maket modellerde yapılan hemodinamik değerlendirmelerle saptanmıştır. Düzlemsel, silindirik ve küresel geometriler göz önüne alındığında, kapak şekil seçiminde en uygun şeklin, silindirik liflet olduğu saptanmıştır¹². Kapakçığın kurvatur çapı, orifis çapının yaklaşık 2.1 katı ve açılma açısı 80 derece olduğunda, basınç gradienti ve türbülans en düşük düzeye indirilebilmektedir¹³. Kapağın bu konfigürasyonu sayesinde akım, hemodinamik olarak eşit üç kompartmana ayrılmıştır. Bu kompartmanlarda akımın hızlarının dengeli olması önemlidir. Akım hızlarında farklılık olursa türbülans stres oluşur. Ayrıca, merkezi açıklığın çok geniş olduğu ve yan akımların merkezi akıma göre yavaş olduğu durumlarda da türbülans oluşur. Bu fenomen sadece lifletler düz ve birbirine yakın olduğunda gelişmez^{14,25}.

(Şekil-1).



Şekil-1: Çeşitli bileşik kapakların akım tipleri. Farklı açılma geometrileri farklı akım hızlarına ve buna bağlı türbülansa neden olur. (Bicarbon bibliography, Sorinbiomedica 1997'den alınmıştır.)

Yan akım türbülanslarından korunmada diğer bir faktör, kapak ringinin profilidir. Bu profil, yan akımları aortik duvardan ayırır ve staz ile türbülansa neden olabilir²⁴. Kapak ringi metalden yapılır, çıkış akımı konik, giriş akımı ise yuvarlak şekillidir²³.



Şekil-2: Prostetik kapakların farklı akım şekilleri (Atlas of Heart Diseases , Braunwald ,Volume XI, 1997'den alınmıştır.)

- 1: Kafesli-toplu kapak
- 2: Tilting disk kapak
- 3: Bileflet kapak

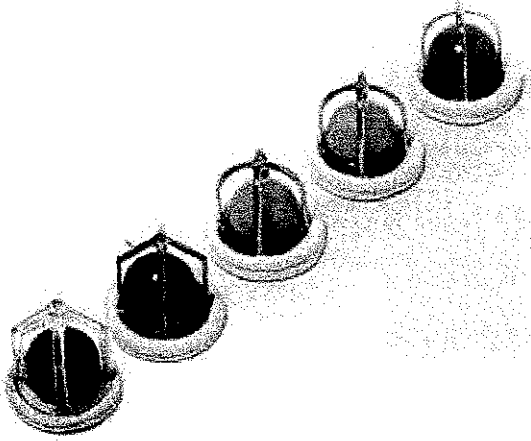
F : Mekanik kalp kapakları:

a. Kafesli toplu kapaklar:

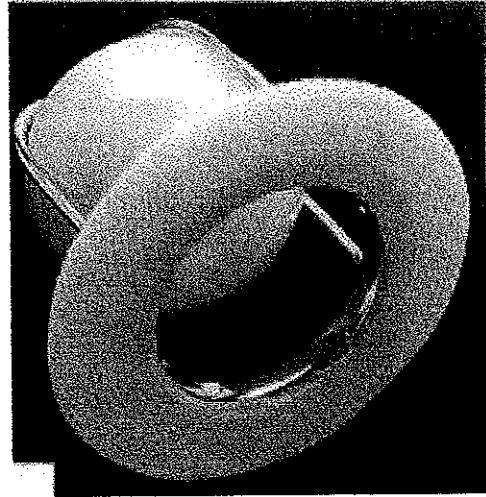
Starr-Edwards kapağı:

Mitral pozisyonu için geliştirilen orijinal kapak "model 6000" 'dir. Kapak kafesi üç ayaklı olup, Stellite-21 den yapılmıştır. Top Slasticten, dikiş halkası ise teflon dokumadan yapılmıştır. Bu protezlerde üç ayrı orifis vardır. Kanın proksimal kalp boşluğundan gelip geçmek zorunda kaldığı protez açıklığı primer orifistir. Primer orifis ile topun açık olduğu sıradaki durum arasında yer alan boşluk sekonder orifistir. Primer ve sekonder orifisler uygun bir kafes dizaynı içinde eşittir³. Açık pozisyonda iken topun periferi ile ventrikül veya aorta duvarı arasında kalan kısım ise tersiyer orifistir. Tromboemboli problemi nedeni ile model 6120 ve model 6300 geliştirilmiştir. (Şekil-3 ve Şekil-4). Tromboemboli oranının düşmesine rağmen yarattıkları hemolizde azalma sağlanamamıştır²⁷

Şekil-3



Şekil-4



Şekil-3 ve Şekil-4: Klinik kullanımda ilk başarılı kalp kapağı olan Starr-Edwards kafesli toplu kapağının dizayn modifikasyonları. (Atlas of Heart Diseases , Braunwald ,Volume XI, 1997'den alınmıştır.)

Starr-Edwards model 6120 kapaklarında, menteşeli diskli kapaklarda görülen trombozis oranı önemli ölçüde azaltılmıştır².

b: Kafesli-diskli kapaklar:

Bu protezler düşük profilli konfigürasyonları nedeni ile özellikle sol ventrikülü ufak olan hastalarda (saf MS gibi) büyük faydalar sağlayabileceği görüşü ile yapılmışlardır. Fakat ileri derecede trombojeniktirler ve mekanik kapaklar arasında en çok obstrüksiyona neden olan protezlerdir. Metal olmayan disklerinde dejenerasyon, diskin yerinden çıkması fırlaması, fonksiyon bozukluğu, kafes ayaklarında kırılmalar ve kapak trombozu gibi komplikasyonlar ve özellikle de hemoliz sık görülmüştür. Bu olumsuz özellikleri nedeniyle kullanımından vazgeçilmiştir.

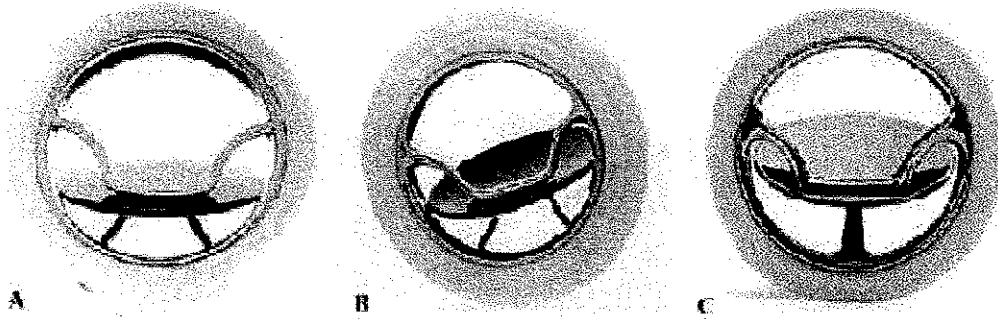
c: Menteşeli –diskli kapaklar:

İlk defa 1967'de kullanıma girmişlerdir. İlk örnekleri Wada-Cutter, Lillehei-Kaster ve Björk-Shiley protezleridir²⁸. Semisantral akım oluşturmaları nedeni ile minimal gradient yaratırlar. Düşük profillidirler. Prolitik karbon disklerin kullanılması nedeni ile disk aşınması ve dejenerasyonu problemleri yoktur¹³. Fakat çok dikkatli bir antikuagülasyon rejimine gerek duyulur. Mural endokard, aortik intima ile birlikte dikiş halkası ve disk hareketi arasında yakın bir ilişki olduğundan, implantasyona ve kapak rezeksiyonuna çok dikkat edilmelidir. Bu protezlerin numaraları, dikiş halkalarının çapına göre belirlenir. Kapakların iç çapları bu değerlerden 5 mm daha azdır^{29,30,31}.

Bjork- Shiley Kapağı:

Bu protez kapak 1969 yılında kullanıma girmiştir. Disk, prolitik karbondan ve çerçeve stellite'den yapılmıştır. Diskin fırlamasını önlemek için diskin iki yanında bir çift menteşe ve teflon dikiş halkası bulunur. Ayrıca mitral protezlerinde supraanüler ve subanüler implantasyon için üç tip dikiş halkası vardır. Açılma açısı 60 derecedir. Kapalı iken disk profili dikiş halkasından yüksek olmadığı için ventrikül veya aorta kökünün dar olduğu durumlarda da rahatlıkla implante edilebilir^{2,32,33}. (Şekil-5)

Protez trombozu bu tür kapaklarda önemli bir sorundur. İmplantasyon bölgesinde oluşan tromboz, protez kenarına ve küçük orifise doğru ilerler. Kumaş kaplı olmayan kafesli-toplu kapaklardaki tromboz problemine göre klinik tablo bunlarda daha ani ve ölümcüldür³³.

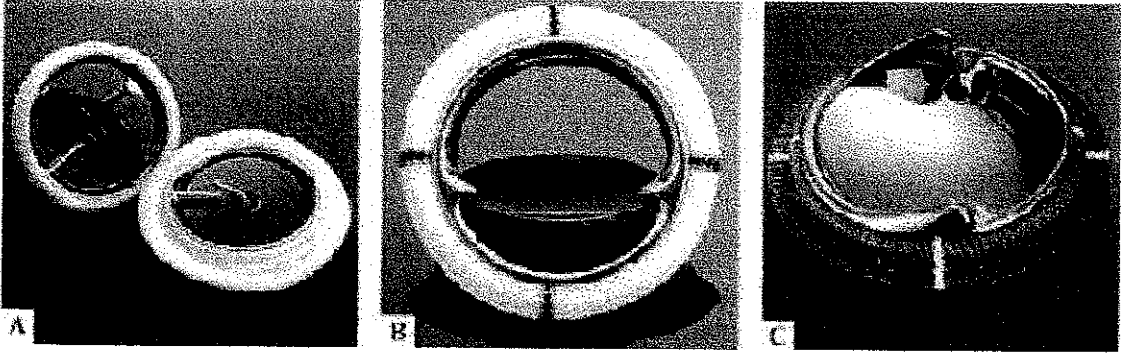


Şekil 5: Bjork-Shiley kapağı ilk başarılı Tilting Disk kapak idi.1969'dan beri yukarıdaki farklı formları kullanılmaktadır. (Atlas of Heart Diseases , Braunwald , Volume XI, 1997'den alınmıştır.)

Lillehei-Kaster Kapağı (Omniscience) :

Dikiş halkası, örülmüş teflon, çerçevesi titanyum ve diski silikon karbon alaşım (prolite) ile kaplı grafitten yapılmıştır. Disk yüzeyi düz ve radyoopaktır. Çıkış orifisinde diskin kaçmasını önleyen ringten çıkan iki uzun çıkıntı vardır. Açılma açısı 80 derecedir. Son olarak kapak düzeninde yapılan değişiklikler ile "Omniscience" kapağı adı verilen protez ortaya çıkmıştır. Dikiş halkası polyesterdir. Protez trombozu problemi ve hemoliz bu kapak için de geçerlidir (**Şekil-6**).

Bu grupta yer alan ve kliniğimizde de en sık olarak kullanılan Sorin Biliflet Kapak ile St Jude Medical kapakları daha detaylı olarak verilecektir.



Şekil-6: (Atlas of Heart Diseases , Braunwald ,Volume XI, 1997'den alınmıştır.)

A: Medtronic Hall Kapak

B: Omniscience Kapak

C: Omnicarbon Kapak

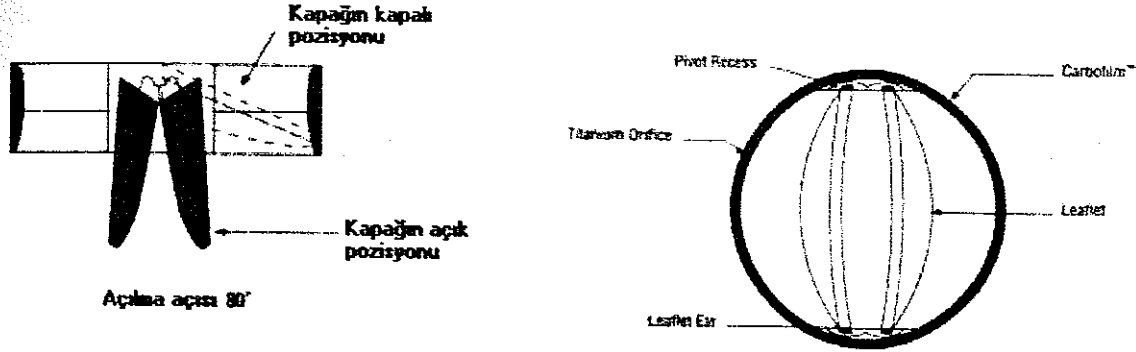
Sorin Biliflet Kapak

Fixed pivot noktalı biliflet kapakların en sonucusudur. İlk kez Nisan-1990'da kullanılmıştır³⁵. Öncül çalışmaları bu kapakların tercih edilebilen bir hemodinamik performansa sahip olduğunu ve düşük oranda komplikasyona yol açtığını göstermiştir ve şimdiye kadar da bu kapaklarda mekanik bir sorun saptanmamıştır^{26,28,29}.

Şekil 7: (Bicarbon bibliography, Sorinbiomedica, 1997)

Orifice/Leaflet/Pivot Design

Bicarbon™ Heart Valve

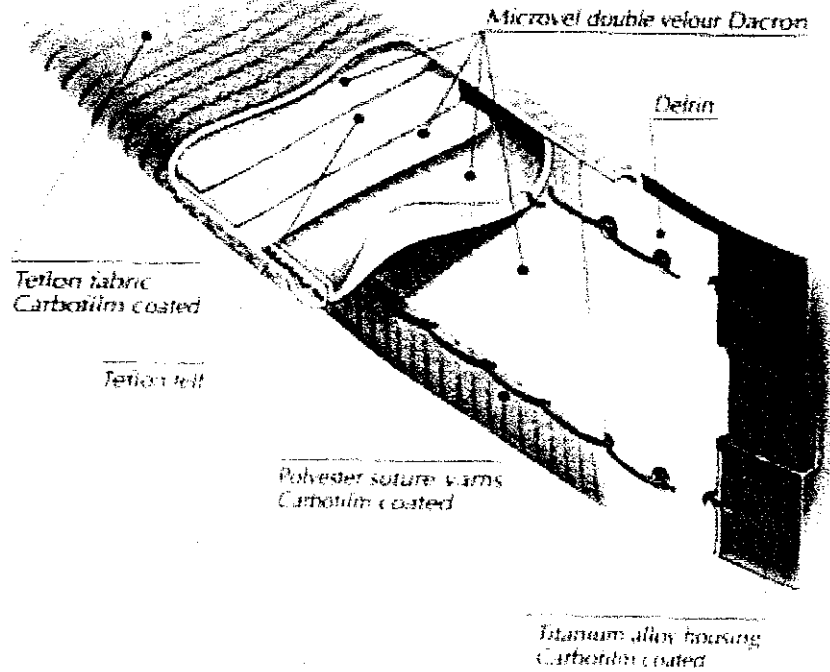


Sorin kapak dizayn karakteristiği

Kapak çerçevesi postimplantasyon deformasyonunu önlenmesi için titanyum (titanyum+aluminyum+vanadyum) alaşımlarından yapılmış ve yüzeyi ince bir polilitik karbon ile kaplanmıştır. Kapak rotasyon yapabilecek şekilde tasarlanmıştır. Lifletler %10 tungsten içeren grafit maddesinden yapılmıştır ve pirolitik karbon tabakası ile kaplanmıştır.

Yaprakçıklar, hızlı kapanma meydana getirmek ve kapanma sırasında daha az regürjitan akıma neden olmak için kapak anulusundan 80 derecelik bir açı ile açılırlar.

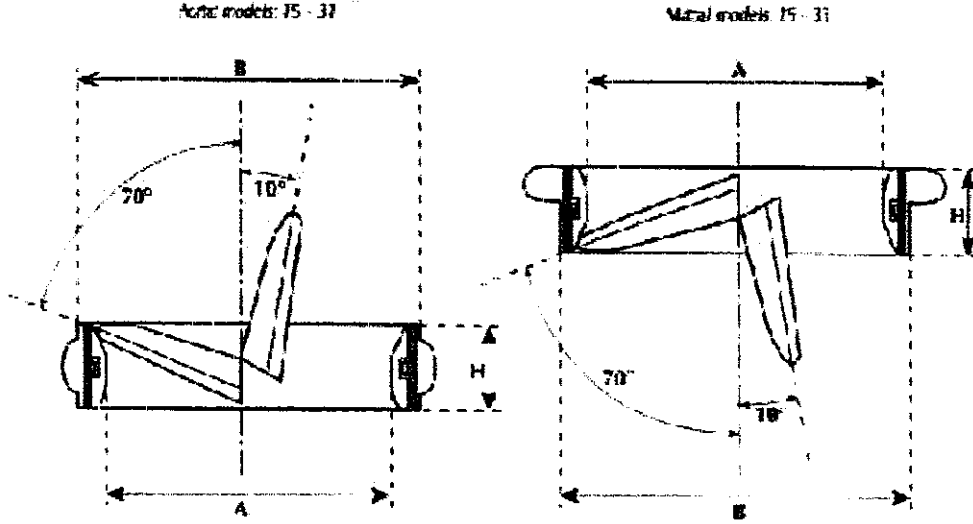
Metal çerçeve, monolitik pirolitik karbon bileşiği olduğu için daha ince çerçeve ve daha geniş orifis alanı sağlanmaktadır. Kapakçıklar, kapalı pozisyonda çevresel bir eşik vasıtası ile retrograd akımı engellerler. Mentеше mekanizması, açılma sırasında lifletlerin kaymaksızın çalışmasını ve sürekli olarak değişen eksen ve mentеше arasındaki bir noktadan teması sağlar. Kapağın etrafındaki dikiş konulan kısım, karbofilm vasıtası ile pirolitik karbon ile kaplanmış teflon ve dakrondan oluşur. Her iki kumaş tabaka çerçeve oluşuna asetal reçine ringi ile yerleştirilmiştir^{26,35,36}.



Şekil-8: Sorinbicarbon mitral protez kapaklarında dikiş halkalarının görünümü
(Bicarbon bibliography, Sorinbiomedica, 1997'den alınmıştır)

Radyolojik Görünüm

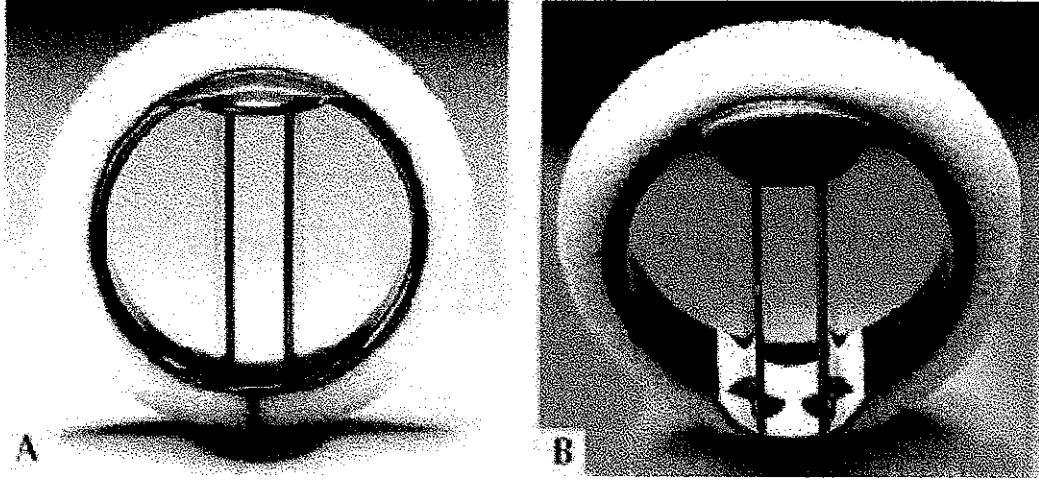
Metal halka tamamen radyoopaktır. Yaprakçıklar tungsten ihtiva ettiği için radyoopaktır, kapak anulusundan 80 derecelik açı ile açılırlar^{37,38}



Şekil-9: Radyoopak lifletler, grafit ve tungsten üzerine prolitik karbon yerleşimi
(Bicarbon bibliography, Sorinbiomedica, 1997'den alınmıştır)

St Jude Medical Kapağı

Bu protez, iki kapakçıklı protez cinsi kalp kapakçıkları ailesinin ilk üyesidir, 1977'de kullanıma girmiştir^{30,31}.



Şekil 10: 1977'de ilk kez kullanıma giren biliflet kapak olan St-Jude Medikal protez kapağı (Atlas of Heart Diseases, Braunwald volüme XI 1997'den alınmıştır)

Kapağın tasarım özellikleri

Çerçeve ve lifletler, grafitten yapılmış merkezi bir çekirdek ile prolitik karbondan oluşmuştur. Yassı biçimli lifletler, radyoopasiteyi sağlamak için %4.5-%10 arasında değişen tungsten ile doyurulmuştur. Lifletler, eksen (pivot) koruyucuları olarak isimlendirilen yuvarlatılmış iki ufak çıkıntı içinde tutulmaktadır. Her bir eksen koruyucusunun tepesine yakın olan yerde, lifletleri tutan kelebek biçimli iki adet çentik vardır. Kapalı durumda iken lifletler, menteşe mekanizmasının kendisinden dolayı ve muhafazanın iç yüzeyi ile ve düz ucu boyunca diğer liflet teması nedeniyle geriye doğru giden hareket sınırlanmıştır. Özel kapakçık tasarımı nedeni ile sol ventrikül yolu obstriksiyonu en aza indirilir. Kapağın

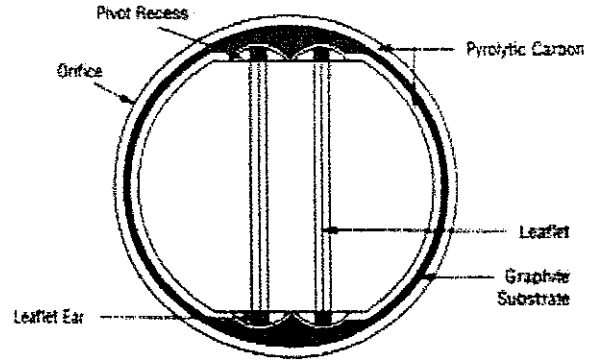
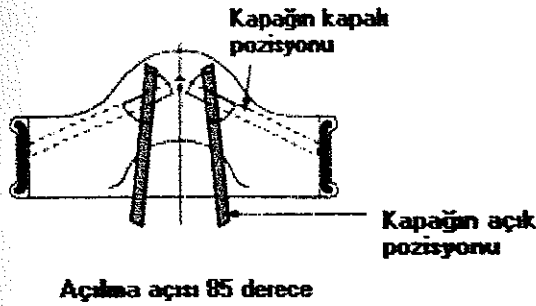
etrafındaki dikiş konulacak kısım tubuler çift kat polyester iplikten yapılmıştır^{30,31,35}.

Şekil-11: St jude kapak dizaynı

(Bicarbon bibliography, Sorinbiomedica 1997'den alınmıştır)

Orifice/Leaflet/Pivot Design

St. Jude Medical® Heart Valve



Radyoskopik Görünüm

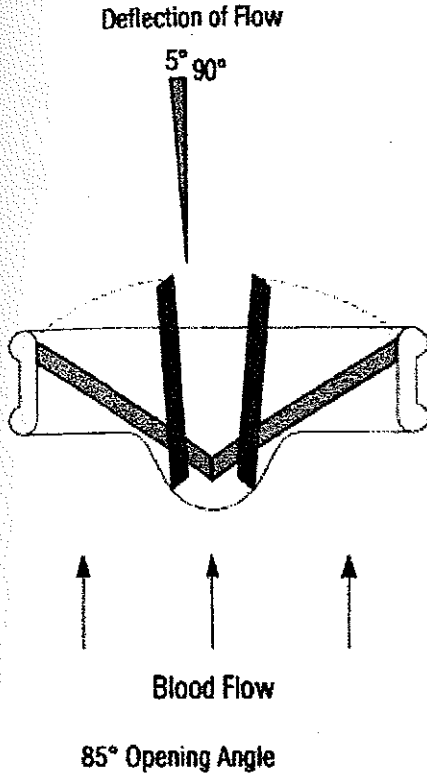
Radyoopasiteyi sağlamak için lifletlerin yapısına %4,5-%10 arasında değişen tungsten ilave edildiği için kapak radyoopaktır^{37,38}.

G: Kapakların yapısal özelliklerinin karşılaştırılması

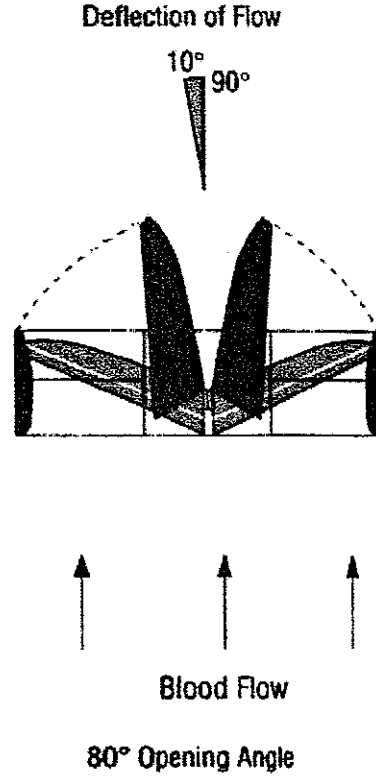
Biliflet kapaklar, özellikle de küçük boyutlu olanlar için daha düşük basınç gradiyentlerine ihtiyaç duyulur; bununla beraber, asenkron liflet kapanımı nedeni ile de özellikle daha yüksek regürjitan fraksiyona sahiptirler³¹. Biliflet kapaklarda görülen hemoliz paravalvüler kaçak dışında diğer protezlere oranla daha azdır, paravalvüler kaçaklarda hemoliz oranı yüksektir ve bu kaçak, kullanılan dikiş materyalinin düzensizliğine bağlı olabilir. Tüm mekanik kapaklar ve yapım özellikleri, nonuniform akım karakteristikleri nedeni ile değişik derecelerde hemolize neden olurlar. Nadiren hemoliz nedeni ile tekrar valve replasmanı gerekse de genellikle hemolizin derecesi düşük ve subklinikdir^{28,43,44}.

St.Jude medical kapağı, düşük profillidir. Yaprakçıkların 85 derecelik santral açılımı ile efektif kapak orifis alanı sağlanır³⁰. Sorin bikarbon pirolit karbondan yapılmıştır. Yaprakçıklar tungsten ihtiva ettiği için radyopaktır ve kapak anulusundan 80 derecelik bir açı ile açılırlar. Kapak çerçevesi, postimplantasyon deformasyon fenomenini önlemek için titanium ile pirolitik karbondan yapılmıştır ve rotasyon edilebilecek şekilde tasarlanmıştır^{37,38,40}.

St-Jude med.Kapağı



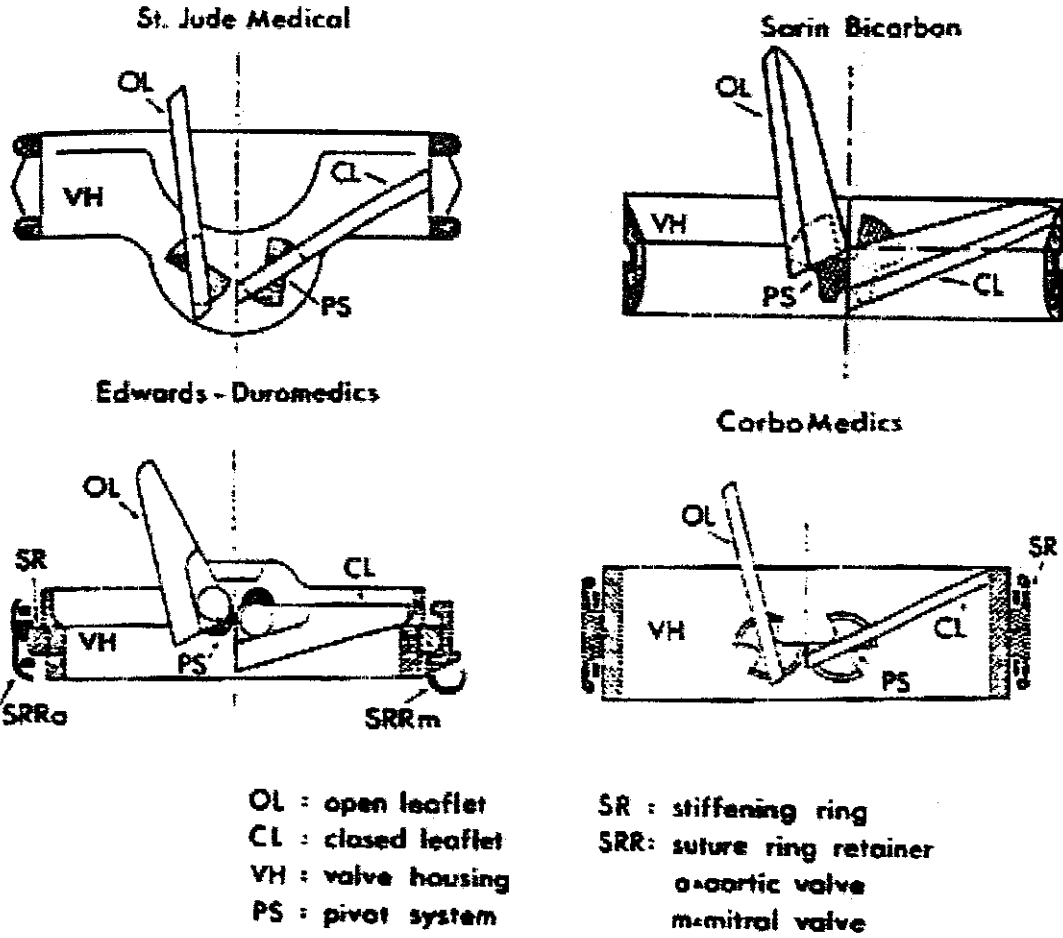
Sorinbikarbon kapağı



Şekil-12: Sorin ve St jude kapak açılma açıları (Bicarbon bibliography, Sorinbiomedica 1997'den alınmıştır)

Carbomedics iki yaprakçıklı kapağında lifletler 78 derecelik bir açı ile açılırlar⁵.

Sorin iki yaprakçıklı kapağın St.Jude medical ve Carbomedics kapaklardan farklı olan ana özelliği yaprakçıklarının kövrü ve düşük profile sahip olmasıdır. Yaprakçıkların kövrü profilinin kapak orifisini kan akımına aynı direnci gösteren üç kısma ayırdığı, bunun da çok düşük basınç gradientlerine ve minimum türbülansa sebep olduğu belirtilmektedir^{12,16,39}.



Şekil-13: 4 biliflet kapak tipinin profil görünüşleri (Bicarbon bibliography, Sorinbiomedica 1997'den alınmıştır)

Düşük profilli kapaklarda kan akımına karşı daha az bir obstrüksiyon vardır. Tilting disk kapaklarda kapak obstrüksiyonu orta derecededir. Düşük profilleri nedeni ile sol ventrikül akımına karşı daha düşük obstrüksiyon eğilimleri vardır. Bu diskin spesifik açılma açısı önemlidir, açılma açısı 60 derecenin altına indiğinde 6-7 mm Hg'nın üzerinde bir gradient olur. Tilting disk, kan akımının yaklaşık %70'inin içinden geçtiği bir büyük ve bir de küçük orifise sahiptir^{41,42}.

H: Protez kapak komplikasyonları

Son otuz yıllık dönemde, protez kapak mühendisliğinde, ameliyat tekniğinde ve uzun süreli hasta takibinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu dönemde, çok sayıda merkezde başarılı kalp kapak replasmanları gerçekleştirilmiştir. Günümüzde kalp kapak teknolojisinde önemli gelişmelerin sağlanması ve pek çok hastada başarılı şekilde uygulanmasına rağmen, bu hastaların takiplerinde kapağa ait istenmeyen komplikasyonlar görülmüştür^{28,43,45}. Bunlar;

- Sistemik arteriyal embolizasyon
- Trombüze bağlı protez kapağın obstrüksiyonu
- Protez kapak endokarditi
- Mekanik yetmezlik
- Paravalvüler kaçak
- Hemoliz ve hemolitik anemi

I: Protez kapak replasmanı sonrası hemoliz mekanizmaları

1. Paravalvüler kaçak
2. Mekanik kapak türbülans stres

Prostetik kapak replasmanı sonrası gelişen intravasküler hemoliz ve hemolitik anemi, eritrositlerin prostetik yapılarda mekanik travmaya uğraması, paravalvüler kaçaklar veya uygun olmayan küçük prostetik orifisten kan akımının türbülansına bağlı eritrositlerin parçalanması ile oluşur^{24,46,47,48}.

1: Paravalvüler Kaçak

Bu durum, mekanik kapak takılan olgularda, biyoprotez kullanılan hastalara göre iki kat daha sıklıkla görülür. Görülme sıklığı her yıl için hasta başına %0.14 ile %1.6 arasındadır¹⁰. Bu komplikasyon mekanik annulusun fleksible olmamasına bağlıdır. Endokardit, %30'a varan oranda paravalvüler kaçağa sebep olan bir sebeptir^{49,50}. Şiddetli annüler kalsifikasyon, sütür konulmasını zorlaştırıp, uygun kapağın yerleştirilmesini engelleyerek paravalvüler kaçağa sebep olabilir. Bu hastalar, hemoliz ya da konjestif kalp yetmezliği klinik bulguları ile müracaat ederler. Bazı vakalarda reimplantasyon gerekli olmaktadır.

2: Türbülans Stres

Geçen on yılda çeşitli yapay kalp kapaklarının hız alanları ve akım türbülans stresleri detaylı şekilde çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, artmış seviyedeki türbülans stresin, tromboembolik komplikasyonlara, hemolize ve endotel hasarına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Günümüzde, yapay kalp kapak implantasyonu sonrası artmış türbülans stres seviyesini gösteren hemodinamik parametreler ile intravasküler hemoliz arasındaki ilişki detaylıca dökümanite edilmiştir²⁴. Türbülans akıma bağlı gelişen shear stresin (TSS), trombus oluşumunda özel önem taşıyan trombospesifik enzimlerin, (trombosit ve eritrositlerden) salınımına direk etkisi vardır⁵¹. Tromboembolik komplikasyonlar ve trombus oluşumunda, sıvı mekaniğinin rolü gittikçe önem kazanmaktadır. Mekanik aort protezlerinde kapağa bağlı tüm komplikasyonlarının % 75'ini, aortik biyoprotezlerde ise %50'sini trombus formasyonu ve tromboembolik komplikasyonlar oluşturmaktadır⁴².

Kan hücrelerindeki parçalanma, TSS' in üç özelliğine bağlıdır. Bunlar ; TSS' in uzaysal dağılımı, kan hücreleri ile temas süresi ve TSS'in büyüklüğüdür^{24,51}.

K: Hemoliz ve tanısı

Eritrosit yıkımında artma sonucu oluşan anemilere, hemolitik anemiler adı verilir. Normal koşullarda eritrositlerin yaşam süresi 120 gündür⁵². Hemolitik anemilerde bu süre kısalmıştır. Erken eritrosit yıkımına, normal kemik iliği, eritrosit yapımını 6-7 kat artırarak cevap verir. Eritrosit yapımındaki artma, eritrosit yıkımındaki artmayı karşılayabildiği sürece anemi görülmez. Bu durumda "kompanse hemolitik hastalık"tan söz edilir. Anemi, sadece eritrosit yıkım hızının, kemik iliğinin kompanzasyon kapasitesini aştığı zaman ortaya çıkar.

Hemolitik anemilerin hepsinde görülebilen ortak laboratuvar bulguları iki grupta toplayabiliriz: Bunlar:

I : Eritrosit yıkımının artmasına bağlı bulgular

1-Eritrosit yaşam süresinde kısalma

Radyoizotop krom ile⁵¹ işaretlenmiş eritrositlerle,eritrosit yaşam sürecinin kısalmış olduğu saptanabilir. Fakat pahalı olması nedeni ile pratikte teşhis amacı için kullanılmaz.

2-Heme katabolizmasında artış

Bu artış 4 grup altında toplanabilir. Bunlar:

- a- Kanda indirekt bilirubinde artma. Kan bilirubin seviyesi hemolitik anemilerde genellikle 5mg/dl 'yi geçmez. 2mg/dl'ı geçince sarılık görülür. Genellikle hafif ve bazen sadece skleralardadır (subikter). Artan bilirubin indirekt bilirubin olduğundan idrara geçmez⁵³.
- b- İdrarda ürobilinojen artışı. Normalde idrarda ürobilinojen eksresyonu 4mg/24 saati geçmez. Hemolitik anemilerde ise artmıştır ve Ehrlich testi ile ölçülür.
- c- Fekal ürobilinojen artışı (sterkobilinojen). Erişkinlerde normal fekal ürobilinojen eksresyonu 50-300 mg / 24 saat arasında değişir. Hemolitik anemilerde artmıştır ve 400-1000 mg / 24 saat arasında değişir.
- d- Endojen karbonmonoksit seviyesinde artış.

3- Serum LDH aktivitesinde artış

Eritrositlerin yıkımına bağlı olarak,hemoliz durumlarında serum LDH düzeyi artar, yükselme başlıca LDH-2 izoenzimine bağlıdır

4- Glikozile hemoglobinde azalma

5- Serum haptoglobin düzeyinde azalma

Plazmada bulunan ve bir alfa-globulin olan haptoglobulin, hemoglobinin globin kısmını bağlar ve hemoglobin-haptoglobulin kompleksi oluşur. Bu kompleks, retiküloendotelyal sistem tarafından tutularak dolaşımdan temizlenir. Haptoglobulinin hemoglobin bağlama kapasitesi % 135 mg kadardır⁵⁴. Bu kapasite aşılacak

olursa, hemoglobin ve methemoglobin serbestçe dolaşır ve plazmayı pembe kırmızı renge boyarlar. Hipohaptoglobulinemi inefektif eritropoez ile de birlikte olabilir. Diğer taraftan infeksiyon, neoplazi, iltihap ve travma gibi non-spesifik streslere cevap olarak haptoglobin konsantrasyonu artar. Bu durumlardan birisi ile birlikte hemoliz görüldüğünde haptoglobulin düzeyi normal bulunabilir. Ayrıca karaciğer hastalıklarında haptoglobulin düzeyi, sentezin azalmasından dolayı düşük bulunabilir.

6-Intravasküler hemoliz bulguları

a-Hemoglobinemi: Intravasküler hemoliz hallerinde (yanlış kan transfüzyonu, yeni doğanın hemolitik hastalığı, soğuk antikorlara bağlı otoimmün hemolitik anemiler, DİK, TTP, yanıklara bağlı hemolizler, sıtmada oluşan hemoliz, paroksizmal gece hemoglobinürisi ve favizm gibi) plazmada serbest hemoglobin çoğalır.

b-Hemoglobinüri: Haptoglobulinler tamamen doyduktan sonra, açığa kalan serbest hemoglobin, böbrek glomerüllerinden süzülür ve proksimal tübülüslerde yeniden emilir. Tubuluslerin emme kapasitesi aşılacak olursa, idrarla hemoglobin çıkmaya başlar. Hemoglobinüri, spektroskopik muayene ile veya benzidin reaksiyonu ile ortaya konur. Bu intravasküler hemolizi gösterir.

c-Hemosiderinüri: Tubuluslar tarafından emilen hemoglobin, burada katabolize olur ve ayrılan "hem" demirinden, hemosiderin oluşur. Oluşan hemosiderin, deskuame epitel hücreleri ile atılır. Hemosiderinüri, idrar sedimentinde prusya mavisi reaksiyonu ile aranır ve intravasküler hemolizde görülen demir eksikliğini açıklar.

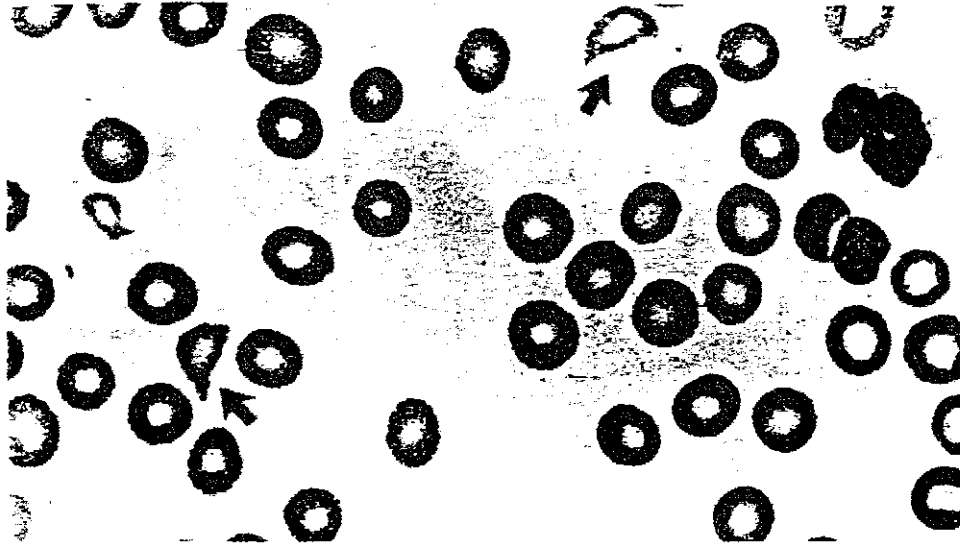
d-Methemalbuminemi: Dolaşımdaki serbest hemoglobin kolaylıkla oksitlenerek methemoglobine dönüşür. Methemoglobinin bir kısım hem'i, serum albumini ile birleşerek methemalbumin kompleksini oluşturur. Methemalbuminemi intravasküler hemoliz durumlarında saptanır.

e-Serum hemopeksin düzeyinde azalma: Hemoliz durumlarında, methemoglobin ayrılmasından meydana gelen hem kısmı, karaciğerde yapılan ve bir betaglobulin olan hemopeksine de bağlanır. Haptoglobine benzer şekilde özellikle intravasküler hemoliz durumlarında serum hemopeksin düzeyi azalmış bulunur.

II: Eritrosit yapımının artmasına bağlı bulgular

1- Periferik kanda

- a- Retikülositoz
- b- Polikromazi
- c- Anizositoz
- d- Makrositoz
- e- Eritroblastoz: (Aşırı hemoliz durumlarında periferik kanda çekirdekli eritrositler (eritroblastlar) görülebilir.)
- f- Lökositoz: (Seyrek olarak aşırı hemoliz durumlarında nötrofil sayısında artma görülebilir.)
- g- Trombositoz: (Seyrek olarak görülebilir, çok belirgin değildir.)
- h- Şistosit: Periferik kanda şistositler görülür⁵¹. (Şekil-14)



Şekil-14: Periferik kanda Şistositler (American Heart Journal , May,1989)

2- Kemik iliğinde

Eritroid hiperplazi: Hemolitik anemilerde myeloid hücre eritroid hücre oranı, eritroid dizi lehine bozular. Hemolizi karşılamak için kemik iliğinde normoblastik eritroid hiperplazi meydana gelir.

3- Ferrokinetik

- a- Plazma demir dönüşümü artar
- b- Eritrosit demir dönüşümü artar

4- Biyokimyasal

- a- Eritrosit kreatini artar
- b- Eritrosit içi enzim aktivitelerinde artış (Üroporfirin-1- sentetaz, heksokinaz, glutamat oksalat transaminaz)

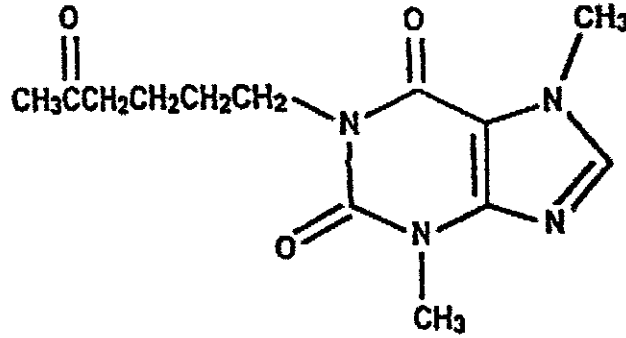
Hemolitik anemiler, eritrosit bozukluklarına bağlı (intrakorpusküler) ve eritrosit dışı bozukluklara bağlı (extrakorpusküler) olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılırlar. Birinci gruptaki hemolitik anemilerin paroksizmal nokturnal hemoglobinüri dışında hepsi konjenitaldir.

Kapak replasmanı sonrası gelişen hemolizi tedavi etmek için bir çok klinik, çeşitli çalışmalar yapmışlar ve çok çeşitli ilaçlar kullanmışlar ve yanıt alamadıkları hastalarda ise kan transfüzyonu ya da reoperasyon yoluna gitmişlerdir. Pentoksifilin ise prostetik kapak replasmanı sonrası gelişen hemolizde kullanılmaya başlanmış ve değişik sonuçlar alınmıştır.

L: Pentoksifilin

a): Pentoksifilin'in farmakolojisi

Pentoksifilin, 1-(5-oxo-hexyl)-3,7-dimethylxanthine, 1-(5-oxohexyl) thebromine ve oxypentifylline olarak da tanımlanır ve de özellikleri, theophylline, cafeine ve theobromine benzeyen bir methyxanthine türevidir. Diğer methyxantinelerin aksine kardiyak etkileri daha azdır. **Şekil-14**



Bu ilaç, oral veya intravenöz olarak kullanılır. Gastrointestinal yan etkileri, devamlı salınımlı enterik kaplı tabletleri ile minimale indirilmiştir. İntestinal emilimi hızlıdır, maximum plazma konsantrasyonu 3.2 saatte elde edilir.

Karaciğer tarafından metabolize edilen bu ilacın, eliminasyon yarılanma ömrü, 3.4 saattir. Metabolitlerinin kapsamlı bir enterohepatik dolaşımı vardır. Abzorbe olan pentoksifilin'in %90'dan fazlası, idrarda 6 adet metabolit olarak atılır. Bu metabolitler, primer ilaçtan daha fazla fizyolojik etkiden sorumludurlar^{55,56}.

b): Pentoksifilin'in fizyolojisi

Ehrly , tedavi edilmeyen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, pentoxifylline ile tedavi edilen eritrositlerin, millipore filtrelerden daha kolay geçtiğini göstermiştir⁵⁶. Elektron mikroskopik çalışmalarda pentoksifilin uygulanan eritrositlerde flexibilitede artma olduğu gösterilmiştir.

Pentoksifilin etkilediği eritrositlerdeki fizyolojik değişimin mekanizması tam bilinmemektedir. İlk yapılan çalışmalarda, pentoksifilin membranındaki ATP miktarını artırarak membran flexibilitelerini artırdığı saptanmıştır⁵⁷. Pentoksifilin tedavisi ile eritrositlerde ATP seviyesi artar. Genç eritrositlerde ATP inhibisyonu yoluyla, kalsiyumun aktif intraselüler transportununun azaltılmasına rağmen, yaşlı eritrositlerde değişiklik görülmez. Yaşlı eritrositler, azalmış intraselüler ATP ve artmış intraselüler kalsiyum seviyeleri nedeni ile inflexible membranlara sahiptirler. Pentoksifilin eritrosit membranında protein fosforilasyon paternlerini değiştirdiği, protein kinaz aktivitesini artırdığı ve kalsiyuma bağımlı potasyum akımını azalttığı gösterilmiştir^{56,57}.

Eritrosit flexibilitésinin artışının derecesi ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Sato ve arkadaşları elektron spin rezonans spektroskopisi kullanarak pentoksifilin tedavisi sonrasında fosfolipid kaplı bölgelerde, insan eritrositlerinin akıcılığının arttığını gösterdiler. Diğer yazarlarda, pentoksifilin fosfolipidlerin enzimatik metilasyonu vasıtasıyla membran akıcılığını etkilediğini gösterdiler. Hayakama ve arkadaşları iki farklı filtrasyon yöntemi kullanarak, pentoksifiline bağlı kan hücrelerinde anlamlı flexibilité artışını gösterememiştir.

Mikrosirkülasyon içindeki kırmızı hücre flexibilitésini, vasküler

perfüzyonu gösteren tek faktör değildir. Vazokonstriksiyon, eritrosit agregasyonu, trombosit agregasyonu, trombozis, artmış fibrinojen seviyeleri ve lökosit hiperaktivitesi vasküler direnci veya oklüzyonu ilerletebilir .

Eritrosit içinde ve membranında ATP düzeyinde artış sağlar. Genç eritrositlerde ATP'az inhibisyonu yolu ile aktif intrasellüler Ca^{++} transportunu azaltır. Eritrosit hücre membranında protein kinaz aktivitesini ve fosfolipidlerin enzimatik metilasyonunu artırır. Bu mekanizmalara bağlı olarak eritrosit flexibilitesinde artış, deformabilitesinde ise azalma sağlanır.

Pentoksifilin, mikrovasküler konstriksiyonu inhibe eder, eritrosit, trombosit agregasyonunu bloke eder. Fibrinolizisi stimüle ederken, plazma fibrinojen seviyelerini azaltır. Platelet aktivatör faktörleri (PAF) artırarak, süperoksitleri salarak, adhezyon ve lökosit flexibilitesini artırarak lökosit hiperaktivitesini süprese eder⁵⁵ .

MATERYAL VE METOD

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, edinsel kalp kapak hastalığı nedeniyle Ocak 1992 ile Temmuz 1999 arasında, 407 hastaya kalp kapak replasmanı yapıldı. Hastaların 38'i (%9,3) aort ve mitral kapak replasmanı (çift kapak), 86'sı (%21,1) aort kapak replasmanı, 281'ini (%69,3) de mitral kapak replasmanı oluşturmaktadır. Bu hastaların ameliyat sonrası hematolojik incelemelerinde, 47 hastada (%11,1) orta derecede veya ciddi hemoliz bulguları saptandı.

Çalışmamıza kapak replasmanı sonrası hemoliz gelişen 10'u mitral, 10'u da aort kapak replasmanlı olmak üzere 20 hasta alınmıştır. Hastaların 6'sı kadın, 14'ü ise erkek olup, yaş ortalaması $37,2 \pm 8$ idi. Çalışmamızda, mitral ve aort kapak replasmanı sonrası hemoliz gelişen hastalarda pentoksifilin tedavisinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu hastalarda, pentoksifilin tedavisi öncesi ve 120 günlük tedavi sonrası hemoliz parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan mitral ve aort kapak replasmanı yapılmış olan hastalarda biliflet protez kapaklar kullanılmış olup kapak numaraları ve markaları dikkate alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, çalışma öncesi transtorasik ve transözefajiyal ekokardiyografi ile kapak fonksiyonları ve paravalvüler kaçak araştırıldı. Mitral kapak replasmanı yapılan hastalardan dört tanesinde paravalvüler kaçak saptandı ve bu hastalar çalışmaya alınmadılar.

Çalışma protokolü:

Çalışma grubuna alınan mitral ve aort kapak protezli hastalara günlük 3 kez 400mg (1200 mg) dozunda pentoksifilin başlandı ve tedavi dört ay sürdürüldü. Tedavinin etkinliğinin araştırılması amacıyla, dördüncü ayda hematolojik parametreler değerlendirildi. Ameliyattan sonra pentoksifilin başlama periyodu ortalama 1,8 yıl idi.

Laboratuvar:

Hastaların hemoliz taramasında kullanılan laboratuvar parametreleri,

- Hemoglobin
- Hematokrit
- Serum mcv seviyesi
- Serum Ferritin düzeyi
- Serum laktik dehidrogenaz (LDH) seviyesi
- Serum total bilirubini
- Serum indirek billirubini
- Retikülosit sayımı
- Haptoglobulin seviyesi kullanıldı.

İSTATİSTİK

Çalışmada 0-4 ay arasındaki değışimin gruplar arasında karşılaştırılması "Student t" testiyle yapılmıştır. Ayrıca her grup için 0-4 ay değerleri arasındaki karşılaştırma, iki eş arasındaki farkın anlamlılığı testi (Paired t test) ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

Mitral kapak replasmanı yapılan hastaların başlangıç (0.ay) değerleri ve pentoksifilin tedavisi sonrası 4.ay sonunda hematolojik değerlerinin karşılaştırılması.(Tablo 1,Tablo 2)

Tablo-1

YAS	CINS	HEMOGO	HEMOG4	HTCO	HTC4	MCVO	MCV4	FERRO	FERR4
18,00	E	12,10	13,10	36,30	39,30	81,30	85,60	26,70	34,90
38,00	E	12,00	13,80	36,00	40,40	80,20	90,50	30,90	41,80
40,00	K	11,10	12,20	33,30	36,60	82,90	86,80	14,00	28,60
24,00	K	12,40	13,10	36,00	39,30	83,80	86,70	20,00	31,10
40,00	E	10,40	13,00	31,20	39,00	84,00	91,40	42,20	56,40
44,00	E	12,80	14,00	38,40	42,00	84,60	85,20	65,80	78,80
41,00	E	11,70	13,30	37,10	39,80	80,40	86,40	26,40	56,90
51,00	E	12,10	13,20	36,30	39,60	81,80	88,60	28,90	40,40
31,00	K	9,30	11,80	27,90	35,40	67,50	85,40	11,60	31,50
45,00	E	12,10	11,90	36,00	35,10	78,40	78,30	21,30	24,00

Tablo-2

LDHO	LDH4	T-BILO	T-BIL4	I-BILO	I-BIL4	HAPTO	HAPT4	R-Y0	R-Y4
752,00	613,00	0,86	0,67	0,62	0,44	5,83	7,00	5,80	4,60
596,00	490,00	0,90	0,69	0,72	0,53	5,83	6,10	6,60	5,40
2149,00	1811,00	1,06	0,90	0,86	0,70	5,83	8,00	9,20	7,20
962,00	841,00	0,92	0,78	0,81	0,63	5,83	8,00	8,20	7,00
2099,00	1897,00	0,81	0,68	0,56	0,49	5,83	9,20	8,20	6,00
1705,00	1598,00	1,03	0,98	0,80	0,72	5,83	9,80	7,00	5,60
900,00	714,00	0,95	0,56	0,84	0,45	5,83	6,40	6,80	4,80
756,00	611,00	0,89	0,70	0,68	0,55	5,83	5,83	5,80	4,80
873,00	567,00	1,23	0,98	1,10	0,76	5,83	9,80	7,20	5,60
977,00	966,00	0,80	0,78	0,69	0,71	5,83	5,83	6,60	6,40

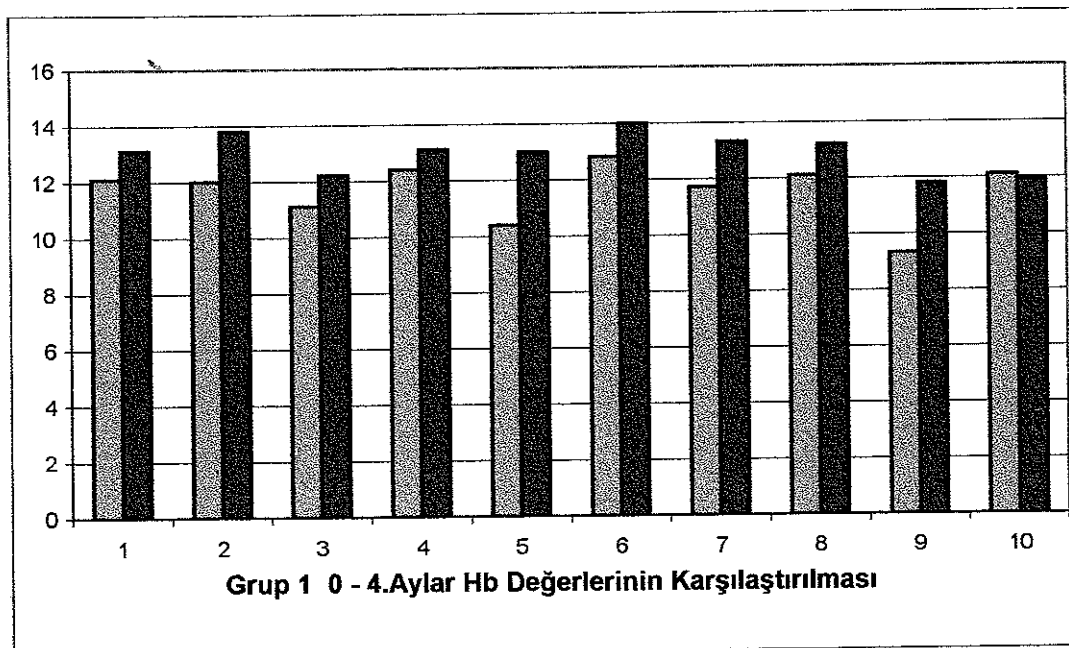
Tablo - 3 Mitral kapak replasmanı hastalarının sonuçları

Parametre	İlk değer	4. ay	P
Hb	11.6 ±1.05	12.94±0.74	<0.01
Htc	34.85± 3.15	38.65 ±2.23	<0.001
MCV	80.49± 4.96	86.49± 3.58	<0.05
Ferritin	28.78± 15.67	42.44±16.88	<0.001
LDH	933,6±263,75	768,9±131,9	<0.01
T bil.	0.94±0.13	0.77±0.14	<0.01
İ. bil.	0.76±0.15	0.59±0.12	<0.01
Haptogl. *	5.83±5.53	7.59±1.59	<0.01
Ret. Yay.	7.14±1.09	5.74±0.9	<0.001

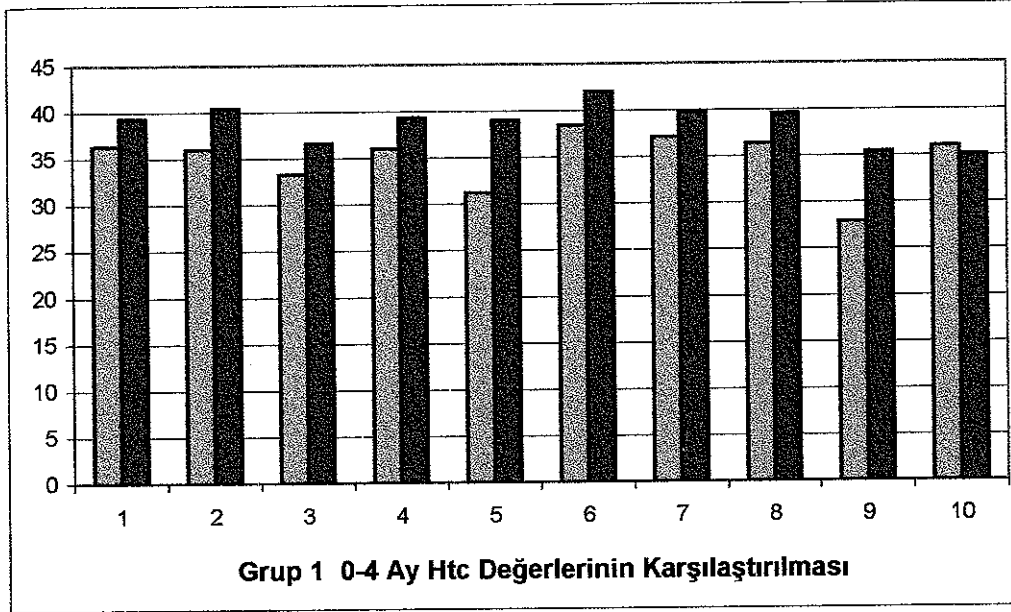
*Lab'da tespit edilebilen en küçük haptoglobulin değeri 5,83 idi.

A: Mitral kapak replasmanı yapılan hastalardan, 4 ay süre ile pentoksifilin kullanılan hastaların sonuçları:

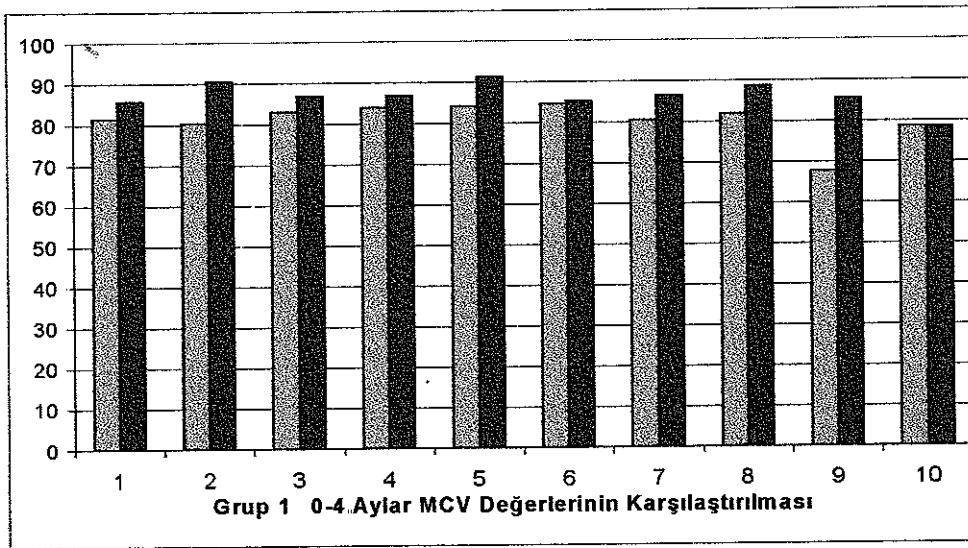
A -1: Mitral kapak hastalarının 11,6 ± 1,05 g/dl olan hemoglobin değerleri dört aylık pentoksifilin tedavisinin sonunda ortalama 12,94 ± 0,74 g/dl bulundu ve 1,34 ± 0,83'lük bir düzelme saptandı (p < 0,01) (Grafik 1)



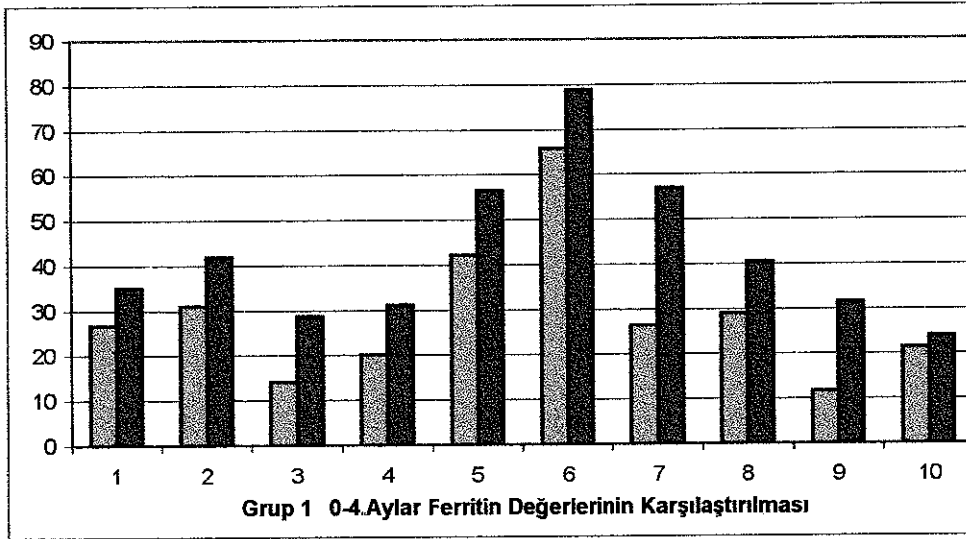
A-2: Mitral kapak hastalarının $34,85 \pm 3,15$ olan hematokrit değerleri dört aylık pentoksifilin tedavisinin sonunda ortalama $38,65 \pm 2,23$ olarak bulundu ve ortalama $3,8 \pm 2,46$ 'lık bir düzelme saptandı ($p < 0,001$). (Grafik-2)



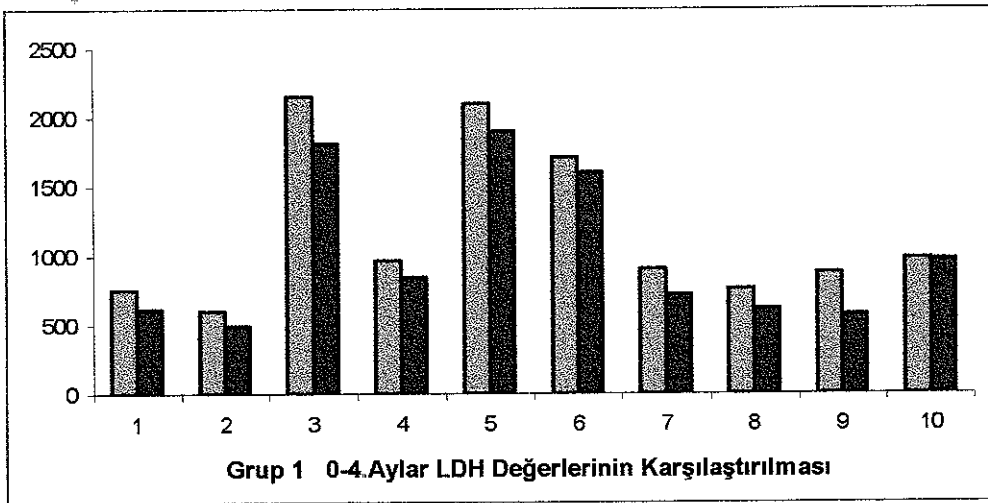
A- 3: Mitral kapak hastalarının $80,49 \pm 4,96$ f/L olan mcv değerleri dört aylık pentoksifilin tedavisinin sonunda ortalama $86,49 \pm 3,58$ f/L olarak bulundu ve $6,0 \pm 0,79$ 'luk bir düzelme saptandı ($p < 0,05$). (Grafik-3)



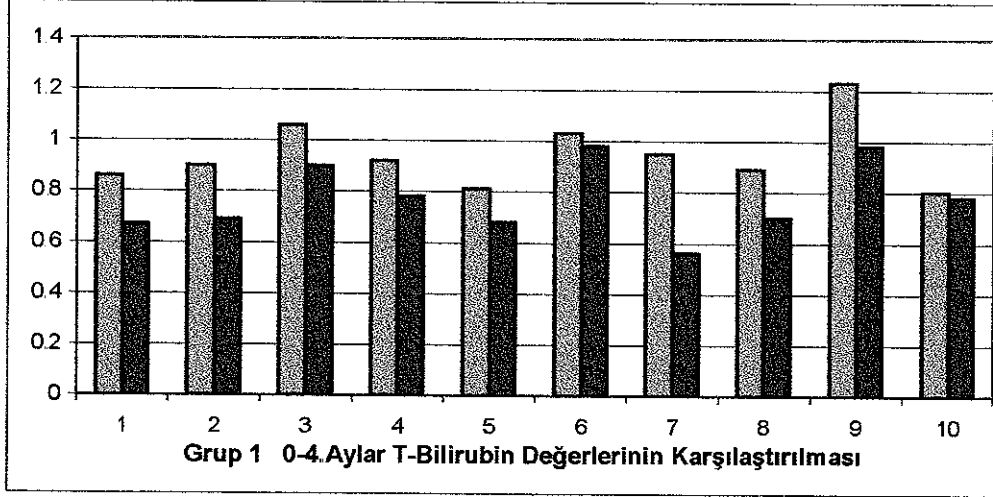
A-4: Mitral kapak hastalarının $28,78 \pm 15,67$ olan ferritin değerleri dört aylık pentoksifilin tedavisinin sonunda ortalama $42,44 \pm 16,88$ olarak bulundu ve $13,66 \pm 7,4$ 'lük bir düzelme saptandı ($p < 0,001$) (Grafik 4)



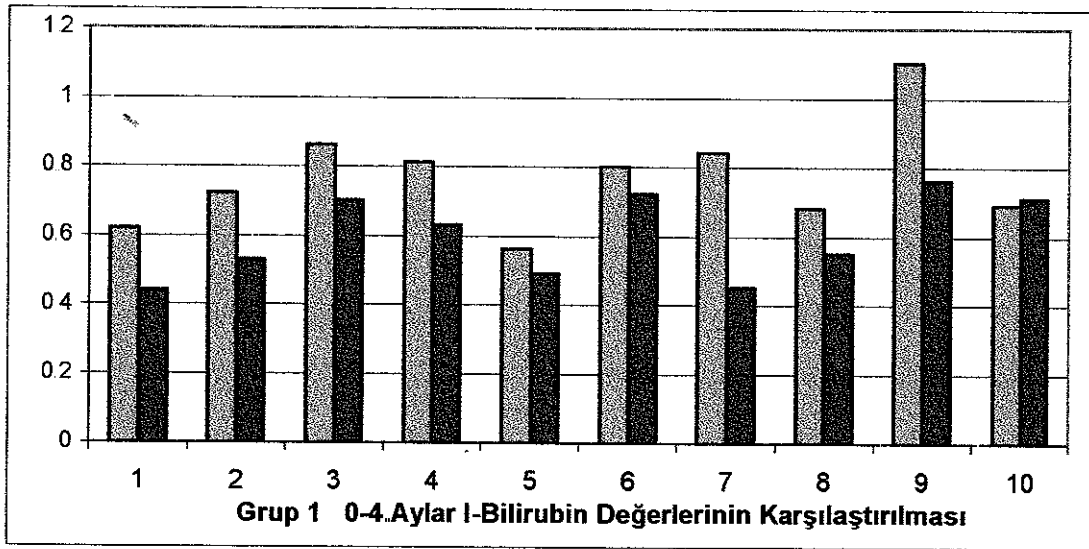
A-5: Mitral kapak hastalarının $933,6 \pm 263,75$ U/L olan LDH değerleri dört aylık pentoksifilin tedavisinin sonunda ortalama $768,9 \pm 131,3$ U/L olarak bulundu ve $164,5 \pm 132,4$ 'lük bir düzelme saptandı ($p < 0,01$). (Grafik 5)



A-6: Mitral kapak hastalarının $0,94 \pm 0,13$ mg/dl olan total bilirubin değerleri dört aylık pentoksifilin tedavisinin sonunda ortalama $0,77 \pm 0,14$ mg/dl olarak bulundu ve $0,17 \pm 0,1$ 'lik bir düzelme saptandı ($p < 0,01$). (Grafik 6)

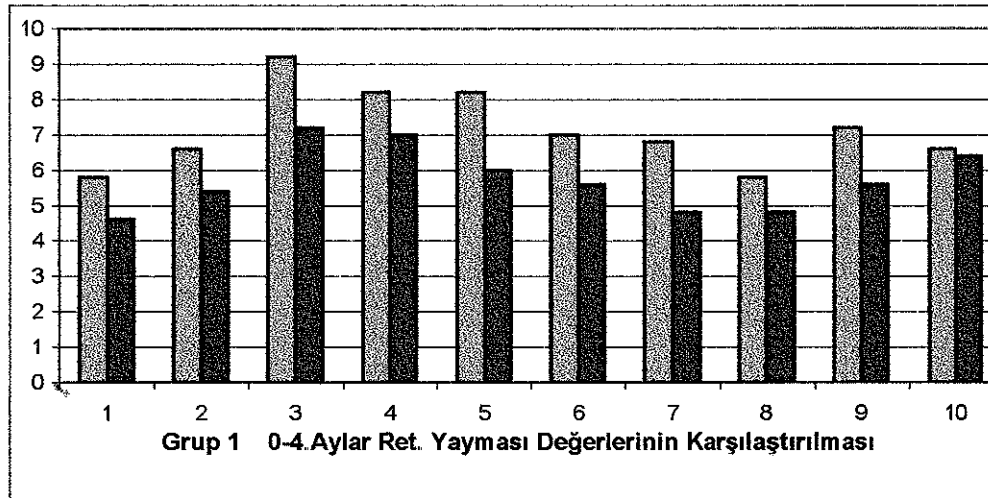
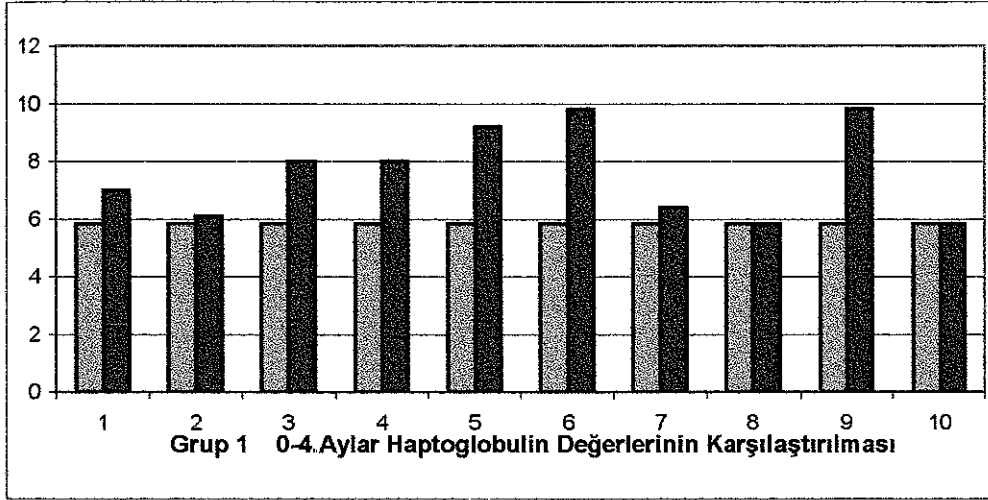


A-7: Mitral kapak hastalarının $0,76 \pm 0,15$ mg/dl olan indirekt bilirubin değerleri dört aylık pentoksifilin tedavisinin sonunda ortalama $0,59 \pm 0,12$ mg/dl olarak bulundu ve $0,17 \pm 0,12$ 'lik bir düzelme saptandı ($p < 0,01$). (Grafik 7)



A-8: Mitral kapak hastalarının $5,83 \pm 5,53$ olan haptoglobulin değerleri dört aylık pentoksifilin tedavisinin sonunda ortalama $7,59 \pm 1,59$ bulundu ve $1,76 \pm 1,59$ 'luk bir düzelme saptandı ($p < 0,01$).

(Grafik 8)



A-9: Mitral kapak hastalarının $\% 7,14 \pm 1,09$ olan retikülosit yayması değerleri dört aylık pentoksifilin tedavisinin sonunda ortalama $5,74 \pm 0,9$ olarak bulundu ve $1,4 \pm 0,58$ 'lik bir düzelme saptandı ($p < 0,001$). (Grafik 9)

Aort kapak replasmanı yapılan hastaların hematolojik sonuçları.(Tablo-4,Tablo-5)

YAS	CINS	HEMOGO	HEMOG4	HTCO	HTC4	MCVO	MCV4	FERR0	FERR4
33,00	E	12,10	14,10	33,60	42,40	81,20	91,90	33,70	49,20
41,00	E	12,00	12,80	36,00	38,40	83,40	86,00	12,20	17,40
47,00	K	13,00	13,90	39,00	41,70	81,80	83,20	16,00	21,60
42,00	E	11,80	12,80	35,40	38,40	76,60	79,30	42,90	44,80
43,00	E	13,00	12,80	39,00	38,40	86,80	84,80	34,20	34,80
41,00	E	12,80	12,60	38,10	37,50	80,60	83,90	32,80	29,90
33,00	K	10,50	10,10	33,10	31,00	53,90	52,80	8,70	6,90
43,00	K	8,35	13,00	28,20	39,00	62,90	90,20	6,80	21,60
23,00	E	12,10	13,00	36,20	39,00	82,60	84,00	17,90	18,00
29,00	E	12,00	13,00	36,20	39,00	78,60	80,40	25,90	28,90

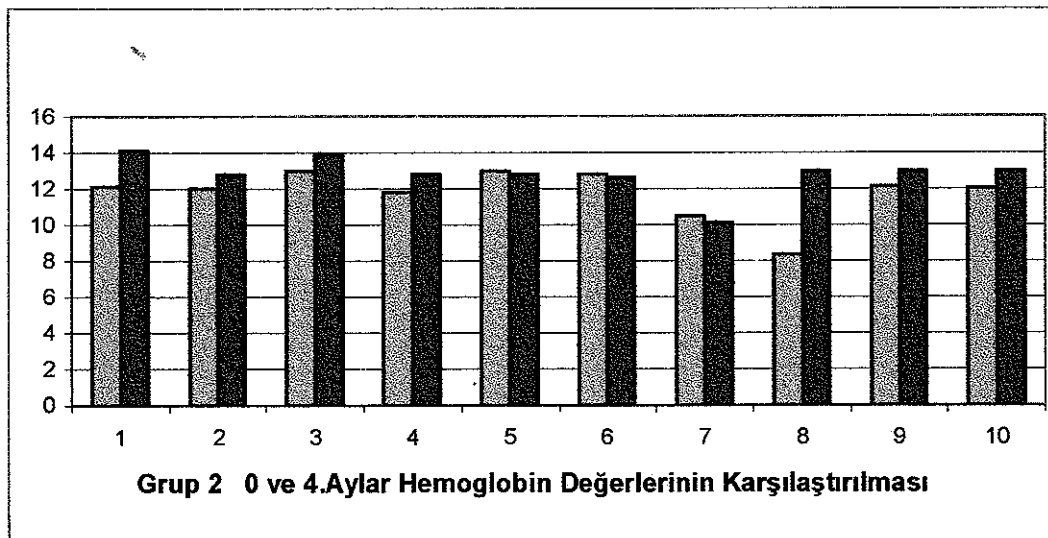
LDHO	LDH4	T-BILO	T-BIL4	I-BILO	I-BIL4	HAPTO	HAPT4	R-Y0	R-Y4
1117,00	911,00	0,47	0,40	0,37	0,31	5,83	5,83	6,20	4,80
919,00	801,00	0,88	0,61	0,68	0,44	5,83	5,83	5,00	4,20
729,00	608,00	0,79	0,46	0,52	0,30	5,83	5,83	5,20	4,20
941,00	893,00	1,28	1,20	0,92	0,88	5,83	6,40	6,40	5,00
1038,00	941,00	0,76	0,76	0,54	0,56	5,83	5,83	5,40	5,20
684,00	811,00	0,61	0,68	0,56	0,56	5,83	5,83	5,20	5,30
849,00	686,00	1,10	1,20	0,92	0,99	5,83	5,83	7,60	7,20
816,00	476,00	0,95	0,68	0,88	0,52	5,83	8,90	6,80	5,20
1333,00	1201,00	1,63	1,51	1,38	1,26	5,83	5,83	6,00	5,40
932,00	461,00	0,84	0,61	0,71	0,42	5,83	9,80	6,00	4,80

Tablo-6: Aort kapak replasmanlı hastaların sonuçları.

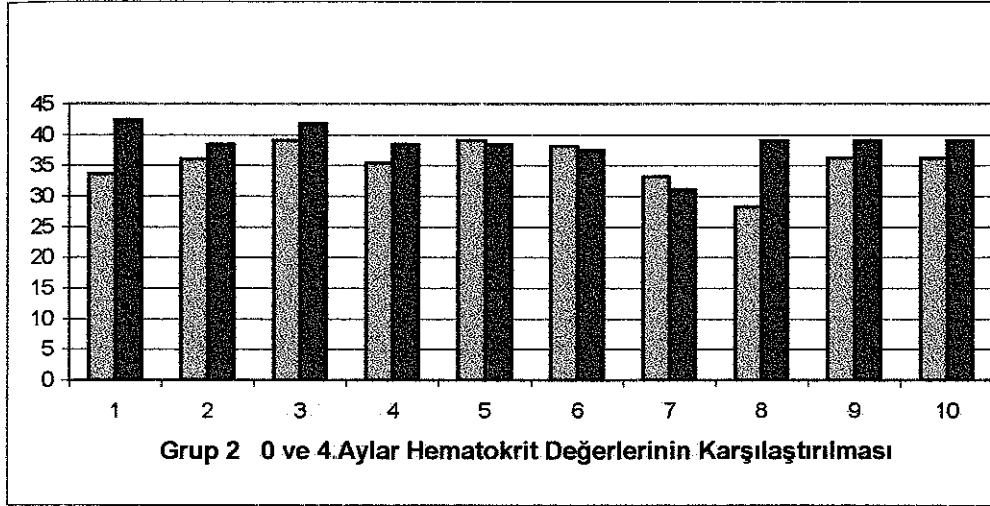
Paramet.	İlk değer	4. ay	P
Hb	11.76±1.4	12.81±1.07	>0.05
Htc	35.48±3.25	38.48±3.04	>0.05
MCV	76.84±10.31	81.65±10.84	>0.05
Ferritin	23.11±12.46	27.31±12.98	>0.05
LDH	1176,9±579,6	1010,8±545,24	<0.05
T bil.	0.93±0.33	0.81±0.36	>0.05
İ. bil.	0.74±0.28	0.62±0.31	>0.05
Haptogl.	5.83±5.53	6.59±1.48	>0.05
Ret. Yay.	5.98±0.81	5.13±0.84	<0.05

B: Aort kapak replasmanı yapılan hastalardan, 4 ay süre ile pentoksifilin kullanılan hastalarının hematolojik parametrelerinde 4.ay sonundaki değişikliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

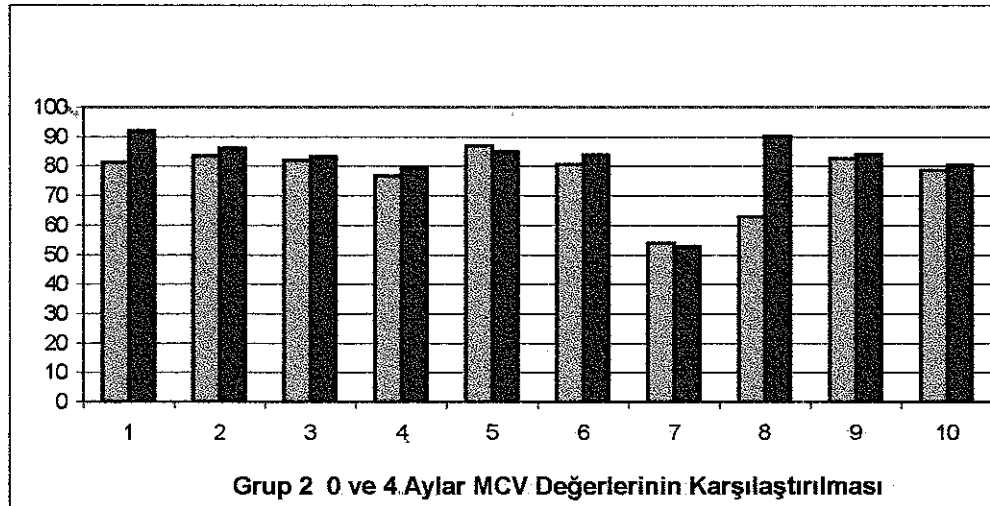
B-1: Aort kapak replasmanlı hastaların 11,76 ± 1,40 g/dl olan hemoglobin değeri, pentoksifilin tedavisinin 4. ayında 12,81± 1,07g/dl olarak bulunmuştur. Ortalama düzelme miktarı 1,04 ± 1,46'dır (p>0.05). (Grafik-10)



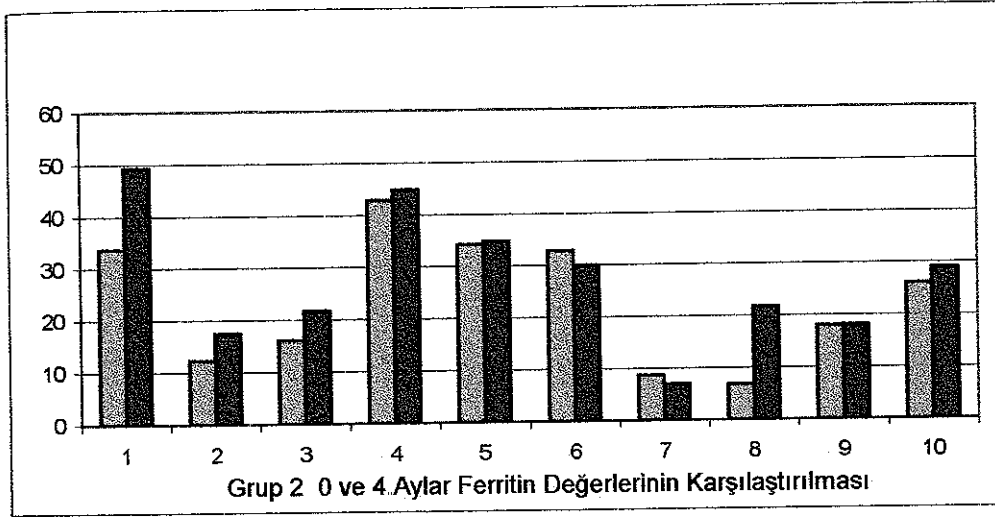
B-2: Aort kapak replasmalı hastaların $35,48 \pm 3,25$ olan hematokrit değeri, pentoksifilin tedavisinin 4. ayında $38,48 \pm 3,04$ olarak bulunmuştur. Ortalama düzelme miktarı $3,0 \pm 4,04'$ dür ($p>0.05$).
(Grafik-11)



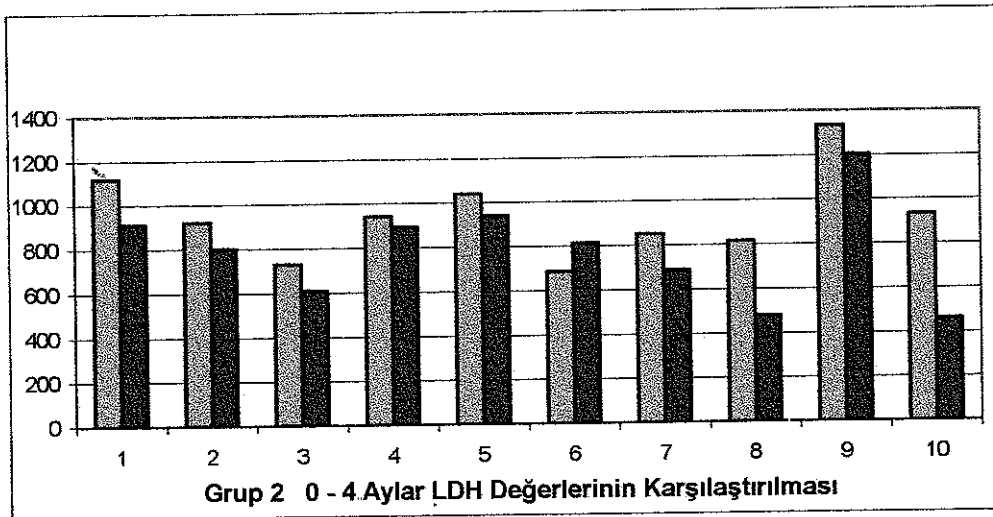
B-3: Aort kapak replasmanlı hastaların $76,84 \pm 10,31$ f/L olan mcv değeri, pentoksifilin tedavisinin 4. ayında $81,65 \pm 10,84$ f/L olarak bulunmuştur. Ortalama düzelme miktarı $4,81 \pm 8,6'$ dir ($p>0.05$).
(Grafik-12)



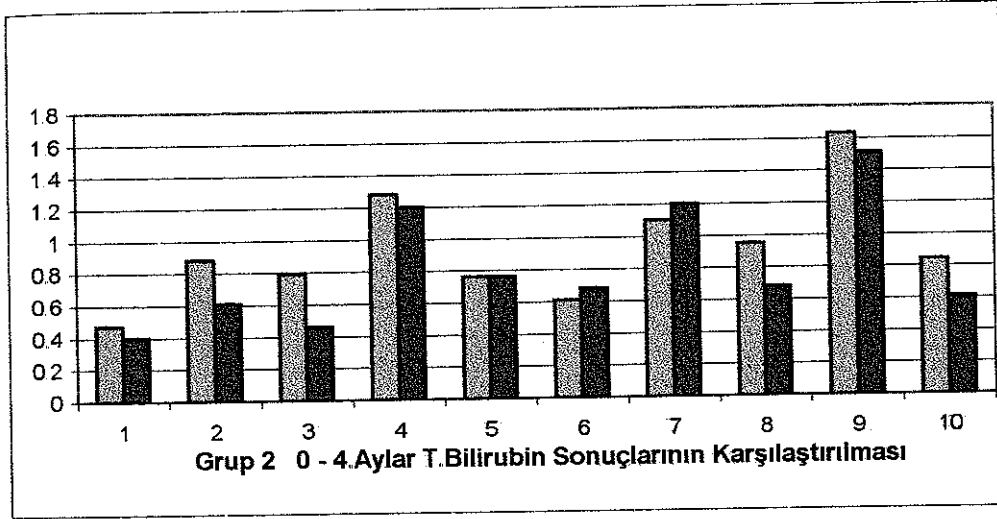
B- 4: Aort kapak replasmanlı hastaların $23,11 \pm 12,46$ olan ferritin değeri dördüncü ayın sonunda $27,31 \pm 12,98$ olup, ortalama $4,2 \pm 6,37$ 'lik değişiklik saptanmıştır ($p>0.05$). (Grafik-13)



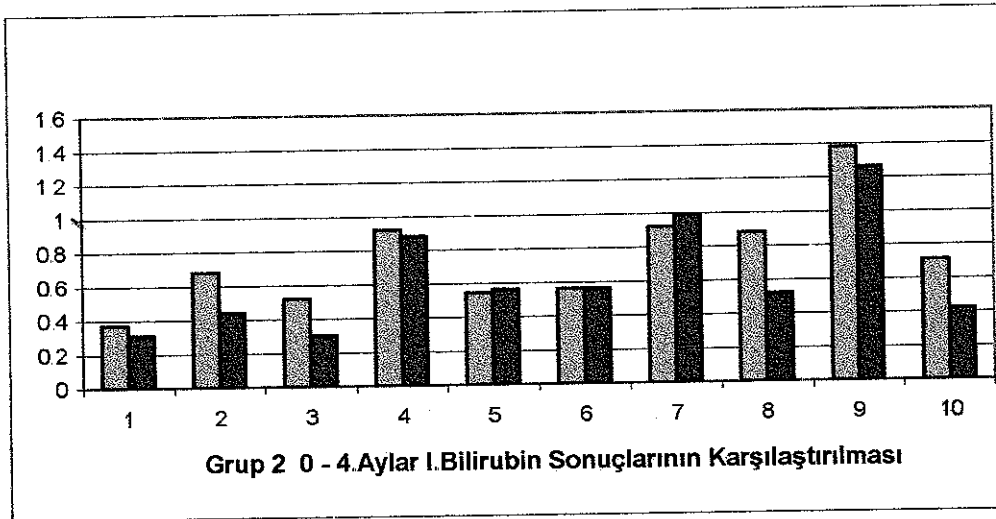
B -5: Aort kapak replasmanlı hastaların $1176,9 \pm 579,6$ U/l olan LDH değeri dördüncü ayın sonunda $1010,8 \pm 545,25$ U/l olup, ortalama $186,1 \pm 343,5$ 'lik değişiklik saptanmıştır ($p<0.05$). (Grafik-14)



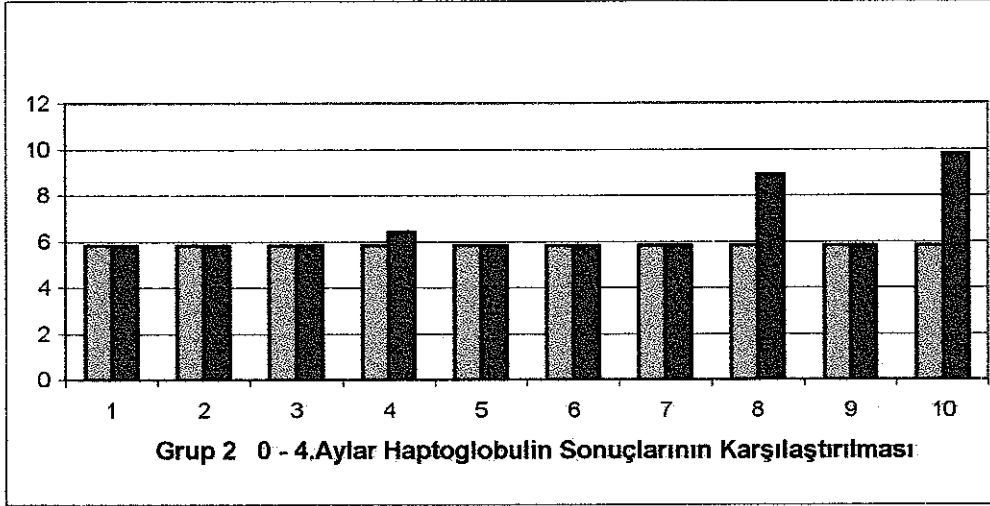
B-6: Aort kapak replasmanlı hastaların $0,93 \pm 0,33$ mg/dl olan total bilirubin değeri dördüncü ayın sonunda $0,81 \pm 0,36$ mg/dl olup, ortalama $0,12 \pm 0,15$ 'lık değişiklik saptanmıştır ($p>0.05$). (Grafik-15)



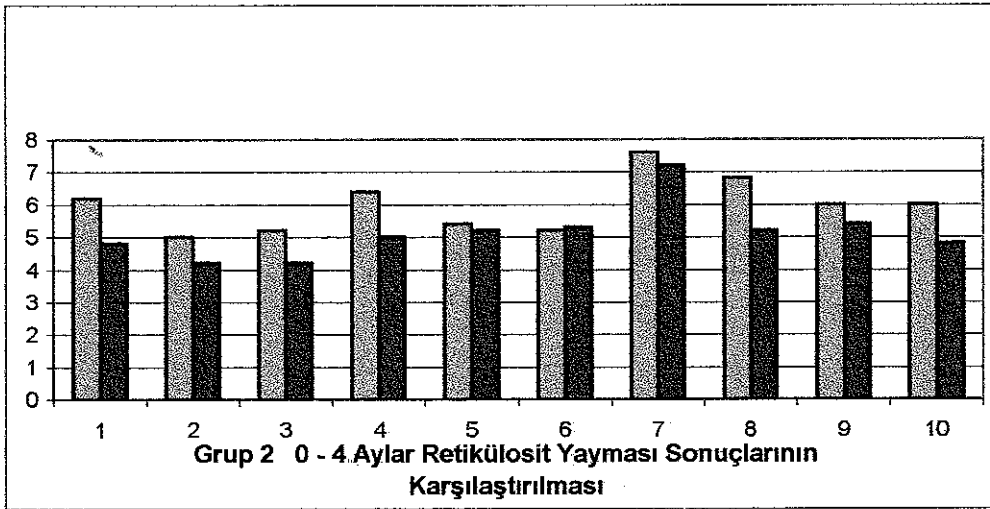
B-7: Aort kapak replasmanlı hastaların $0,74 \pm 0,28$ mg/dl olan indirekt bilirubin değeri dördüncü ayın sonunda $0,62 \pm 0,31$ mg/dl olup, ortalama $0,12 \pm 0,14$ 'lük değişiklik saptanmıştır ($p>0.05$). (Grafik-16)



B-8: Aort kapak replasmalı hastaların $5,83 \pm 5,53$ olan haptoglobulin değeri dördüncü ayın sonunda $6,59 \pm 1,48$ olup, ortalama $0,76 \pm 1,48$ lik değişiklik saptanmıştır ($p>0,05$). (Grafik-17)



B-9: Aort kapak replasmalı on hastadan oluşan grup III'de, $5,98 \pm 0,81$ olan retikülosit değeri, pentoksifilin tedavisinin 4. ayında $5,13 \pm 0,84$ olarak bulunmuştur. Ortalama düzelme miktarı $0,85 \pm 0,56$ 'dir ($P < 0,05$) (Grafik-18)



TARTIŞMA

Protez kapak replasmanı sonrası hemoliz %10-20 oranında görülmektedir. Ancak, hemolizin kemik iliği aktivasyonundaki artış ile kompanse edilmesi nedeniyle, hemolitik anemi daha az oranda ortaya çıkmaktadır. Hemolitik anemi insidansı, prostetik aort kapağı takılan hastalarda %3-22.5, prostetik mitral kapağı takılanlarda %1-10 oranında görülmektedir⁶.

Genel olarak hemoliz gelişiminden, dar orifisten geçen kan akımının türbülansı, eritrositlerin mekanik yüzey ile teması, eritrosit membranına ait anormallikler ve paravalvüler kaçak sorumlu tutulmaktadır^{5,24}.

İlk olarak, Sayed ve ark.⁶ 1961 yılında, intrakardiyak yabancı cisimlere bağlı hemolizi endokardial yastık defektli hastalarda teflon kaplı yama kullanımından sonra tanımlanmıştır. Rubinson, Crexells ve ark.⁸ ise mekanik kapağa bağlı hemolizin patogeneğinde yabancı cisim yüzeyi ve eritrositler arasında oluşan yüzeyel stresin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Nevaril ve ark.²⁴ ise deneysel olarak bu yüzeyel stresin 3.000 dynes/cm²'den fazla olduğunda hemolizin çok arttığını göstermişlerdir. (Bernoulli formülüne göre; 50 mmHg gradiente yol açan bir darlık, 4000 dynes/cm² lik bir yüzeyel strese yol açar). Schlichting ve ark.⁵¹ yüzeyel stresin direk olarak stenoze alandan geçen eritrositlerin hızıyla orantılı olarak arttığını göstermişlerdir.

Kronik intravasküler hemolizin, aort kapak replasmanından sonra daha yüksek ve şiddetli oranda görülmesi, aorta alanındaki basıncın ve akım hızının mitrale göre fazla oluşundandır⁴².

Hemolitik anemi normal fonksiyon gösteren kapaklarda nadir görülen bir komplikasyon iken, fonksiyon bozukluğu gösteren protez kapaklarda, özellikle paravalvüler kaçaklarda daha sık ve ciddi olarak tespit edilmiştir⁸. Paravalvüler kaçaklarda özellikle akselerasyon ve kolüzyon tipindeki akımlarda hemolizin daha yüksek düzeylerde olduğu, kaçak şiddeti ile hemoliz arasında ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır⁴⁴.

Rogers ve ark.⁴² paravalvüler kaçağa bağlı mekanik hemolizin, AVR sonrası daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Bununla beraber, mitral paravalvüler kaçakta yüzeyel stresin daha fazla olması nedeniyle daha büyük hemoliz tablosu ortaya çıkmaktadır⁵¹. Zira sol ventrikül kontraktilitesi, sistol sırasında paravalvüler kaçağın daha fazla olmasına yol açar. Sistolde sol atrium ve sol ventrikül arasındaki basınç gradienti, aorta sol ventrikül arasındaki basınç gradientinden daha fazladır.

Bizim hemoliz parametrelerine baktığımız hastalardan sadece dört tanesinde mitral kapak replasmanı sonrası transözofajiyal EKO ile paravalvüler kaçak saptanmıştır. Bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Reoperasyon gerektiren paravalvüler kaçak insidansı çeşitli serilerde %3-8 arasındadır⁵⁰. Kliniğimizde 407 hastadan sadece birisinde önemli paravalvüler kaçak nedeniyle reoperasyon yapılmıştır.

Mekanik kapak disfonksiyonuna bağlı gelişen hemolizin mekanizması konusunda en önemli deneysel çalışmayı Garcia ve ark.^{23,24} tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarında sıvı dinamik simulasyon modelleri kullanarak; akselerasyon, fragmantasyon ve kollüzyon jetlerinin yüksek aşındırıcı baskıya yol açtığı ve hemoliz yarattığını bildirmişlerdir. Bizim hemoliz gelişen hastalarımızda yapılan

değerlendirmede hiçbir hastamızda kapak disfonksiyonu saptanmamıştır.

Intrakardiyak protezlere bağlı mikroanjiopatik hemolitik anemi (MHA), eritrositlerin mekanik olarak yıkılması ve fregmantasyonu sonucu gelişir. Bu hastalarda klinik olarak derin anemi tablosu ortaya çıkabilir. Hemosidenüri nedeni ile idrarla demir kaybı ve eritrositlerin artmış folat kullanımını da anemiye katkıda bulunabilir. Bizim çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarımızın hepsinde hemolize bağlı demir kaybı nedeniyle ferritin düzeylerinde azalma olduğu saptandı. Ancak çalışma süresince hastalarımıza demir ve folat replasmanı yapılmadı.

Kapak replasmanı sonrası ciddi hemoliz gelişen hastalarda medikal veya cerrahi yaklaşımlar uygulanmıştır. Özellikle önemli paravalvüler kaçak bulunan hastalarda cerrahi tedavi uygulanır. Hafif paravalvüler kaçak veya protez kapağın yapısal özelliklerine bağlı hemolitik anemi gelişen hastaların medikal tedavisinde sıklıkla demir ve folat kullanılır.

Protez kapak replasmanı sonrası ortaya çıkan hemolizin medikal tedavisinde az sayıda olguda pentoksifilin etkinliği araştırılmıştır. Pentoksifilin bilinen temel biyokimyasal etkisi; eritrosit içinde ve membranında ATP seviyesinde artış, genç eritrositlerde ATP az inhibisyonu yolu ile aktif intrasellüler Ca^{++} transportunda azalma, eritrosit hücre membranında protein kinaz aktivitesini ve fosfolipitlerin enzimatik metilasyonunu artırma olarak kabul edilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda, bu etki mekanizmalarına bağlı, eritrosit fleksibilitesinde artış ve deformabilitesinde azalma sağlandığı gösterilmiştir. Pentoksifilin bilinen bu etkisinden yararlanmak amacıyla protez kapak replasmanı sonrası gelişen hemolizde az

sayıda olguda kullanılmıştır. Ancak bu konuda kapsamlı bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

İlk olarak Robert T. ve ark.⁵⁸ tarafından mitral biyoprotez kapak takılan ve ciddi hemolize bağlı sürekli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulan bir hastada pentoksifilin kullanılmıştır. Pentoksifilin tedavisi başladıktan 10-12 ay sonra hemoglobinde ani düşmeler ortadan kalkmış ve tekrar kan transfüzyonuna ihtiyacı olmamıştır. Hemolizdeki bu azalmanın, pentoksifilinin eritrosit fleksibilitesini arttırmasına ve deformabiliteyi azaltmasına bağlı olduğu kadar, protez kapak endotelizasyonun artışının da önemli katkısının olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim hastalarımızdan hiç birisinde kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulacak düzeylerde hemoliz gelişmemiştir.

Steven G ve ark' nın⁵⁹ mitral, aort ve trikuspit kapak (Björk-Shiley-Convexo-Concave) replasmanı yapılan ve hemolize bağlı kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulan bir hastalarında pentoksifilin tedavisini takiben hematokrit değerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da pentoksifilin tedavisi ile mitral kapak replasmanı yapılan hastaların hematokrit değerlerinde anlamlı düzelmelerin olduğunu saptadık.

Pentoksifilinin protez kapağın mekanik etkilerine bağlı hemolizde oldukça etkili olduğu bildirilmekle birlikte, önemli paravalvüler kaçak gibi cerrahi düzeltmeye ihtiyaç duyulan durumlarda yetersiz kaldığı bildirilmektedir. Okita Y ve ark.¹⁰ paravalvuler kaçak bulunan dört hastasında hemoliz nedeniyle pentoksifilin kullanmışlardır. Araştırmacılar, paravalvüler kaçağın hemodinamik bir bozukluğa yol açmamakla birlikte, ciddi hemolize neden olduğunu ve pentoksifilin ile çeşitli derecelerde geçici düzelmelerin sağlandığını ancak esas tedavinin reoperasyon ile gerçekleştirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Alessandra ve ark.⁶⁰ aort ve mitral kapak replasmanı yapılan ve paravalvüler kaçağa bağlı önemli miktarda hemoliz gelişen dört hastada pentoksifilin kullanmışlardır. Pentoksifilin tedavisini takiben hastaların semptomlarında düzelme sağlanabilmiştir. Ancak, hematolojik parametrelerde yeterli ölçüde düzelme sağlanmaması nedeniyle pentoksifilin tedavisi propranolol ile kombine edilmiştir. Paravalvüler kaçağa bağlı hemoliz gelişen hastalarda kombine tedavi sonuçlarının daha olumlu olduğunu bildirmişlerdir.

Araştırmamızda, 120 günlük pentoksifilin tedavisini takiben, mitral kapak replasmanlı hastalarda bütün hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde (hb, htc, ferritin, retikülosit yayması, LDH, billirubin) istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptandı. Ancak, aort kapak replasmanı yapılan hastalarda ise, yalnızca LDH ve retikülosit yaymalarında anlamlı düzelmenin olduğu saptandı. Mitral kapak replasmanlı gruptaki düzelmenin daha fazla olmasının en önemli nedeni olarak, eritrositlerin aort kapak replasmanlı gruba göre daha az mekanik travmaya maruz kalmaları olduğunu düşünmekteyiz. Genellikle küçük ölçekli aort kapak takılan ve aortik gradiyentin yüksek olduğu hastalar ciddi hemoliz gelişen hasta grubunu oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; biz pentoksifilin protez kapak replasmanı sonrası hemoliz tedavisinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Biz bu çalışmamızda kapak replasmanı sonrası hemoliz gelişen hastalarda pentoksifilin etkinliğini kapsamlı bir klinik çalışma ile araştırmayı amaçladık.

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, edinsel kalp kapak hastalığı nedeniyle Ocak 1992 ile Temmuz 1999 arasında, 407 hastaya kalp kapak replasmanı yapıldı. Bu hastaların ameliyat sonrası hematolojik incelemelerinde, 47 hastada (%11,1) orta derecede veya ciddi hemoliz bulguları saptandı. Çalışmamıza kapak replasmanı sonrası hemoliz gelişen 10'u mitral, 10'u da aort kapak replasmanlı olmak üzere 20 hasta alınmıştır.

Bu hastalarda pentoksifilin verilmeden önceki ve 4 aylık pentoksifilin tedavisi sonrası hemoliz parametrelerine bakılmıştır. 20 hastanın 6'sı kadın, 14'ü ise erkek olup yaş ortalaması $37,2 \pm 8$ 'idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, çalışma öncesi transtorasik ve transözefajiyal ekokardiyografi ile kapak fonksiyonları ve paravalvüler kaçak araştırıldı. Mitral kapak replasmanı yapılan hastalardan dört tanesinde paravalvüler kaçak saptandı ve bu hastalar çalışmaya alınmadılar.

Çalışma grubuna alınan mitral ve aort kapak protezli hastalara günlük 3 kez 400mg (1200 mg) dozunda pentoksifilin başlandı ve tedavi 120 gün sürdürüldü. Ameliyattan sonra pentoksifilin başlama periyodu ortalama 1,8 yıl idi.

Tedavinin etkinliğinin araştırılması amacıyla, dördüncü ayda hematolojik parametreler değerlendirildi. Çalışmaya alınan mitral ve aort kapak replasmanı yapılmış olan hastalarda biliflet protez

kapaklar kullanılmış olup kapak numaraları ve markaları dikkate alınmamıştır.

Pentoksifilin tedavisinin 120 gününde yapılan hematolojik ve biyokimyasal değerlendirmede mitral kapak replasmanı yapılan hastaların hb,htc, mcv, LDH, ferritin, bilirubin, haptoglobulin, retikülosit yayması değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmenin olduğu, aort kapak replasmanı yapılan hastalarda ise sadece LDH ve retikülosit yayması değerlerinde düzelmenin olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; biz pentoksifilin tedavisinin protez kapak replasmanı sonrası gelişen hemoliz tedavisinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E: Valvular heart disease in heart disease. A textbook of cardiovascular medicine found ed. Ed: Braunwald E, WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, 1992; 1018-35
2. Rao KM, Learoyd PA, Rao RS, Rajah SM, Watson DA. Chronic hemolysis after Lillehei-Kaster valve replacement. Comparison with the findings after Bjork-Shiley and Starr-Edwards mitral valve replacement. *Thorax* 1980 Apr; 35(4): 290-3
3. Barnhorst DA, Oxman HA, Connolly DC, et al. Long term follow up of isolated replacement of the aortic or mitral valve with the Starr-Edwards prosthesis. *Am J Cardiol* 1975; 35: 228-33
4. 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
5. Bradley M. Rodgers, MD., and David C. Sabiston, Jr., MD. Hemolytic Anemia Following Prosthetic Valve Replacement. Supplement I to *Circulation*, Vols. XXXIX and XL, May 1969
6. Sayed HM, Dacie JV, Handley DA, et al: Hemolytic anemia of mechanical origin after open heart surgery. *Thorax* 1961; 16: 356-60
7. Grosse-Brockhoff F, Gehrman G: Mechanical hemolysis in patients with valvular heart disease and valve prosthesis. *AM Heart J* 1967; 74: 137-9

8. Carlos Crexells, MD., Nicolas Aerichide, MD., Yvette Bonny, MD., Gilles Lepage, MD., Lucien Campeau, MD. Factors influencing hemolysis in valve prosthesis . AM. Heart J 1972 ;84-2
9. R.Johnsson, P.T. Harjola & P.Siltanen Effect of pentoxifylline on red cell flexibility in arterio-sclerotic patients and in patients with heart valve prosthesis Scand. J. Clin.Lab.Invest.,41,Suppl.156,1981
10. Yutaka Okita,MD., Shigehito Miki,MD., Kenji Kusuhara,MD., Yuichi Ueda,MD., Takafumi Tahata, MD., Yasuhiko Tsukamoto,MD., Kazuo Yamanaka, MD., and Shoichiro Shiraishi, MD. Intractable hemolysis caused by perivalvular leakage following mitral valve replacement with St. Jude Medical prosthesis Ann.Thorac Surg 46:89-92,July 1988.
11. Yutaka Okita,MD, Shigehito Miki,MD,Kenji Kusuhara, MD Yuichi Ueda, MD Takafumi Tahata , MD, and Kazuo Yamanaka, MD Propranolol for intractable hemolysis after open heart operation Ann Thorac Surg 1991;52:1158-60
12. Flameng W.,Vandeplas A.,Narine K., Daenen W.,Herijgers P . Postoperative hemodynamics of two bileaflet heart valves in aortic position. J Heart Valve Dis 1997;6(3):269-273
13. Khan SS.Assesment of prosthetic valve hemodynamics by doppler : lessons from invitro studies of the St Jude valve. J Heart Valve Dis 1993;2:183-193
14. Rashtian MY,Stevenson DM,Allen DT et al.Flow characteristics of ioprosthesis heart valves.Chest 1990;98:365-375
15. Weesner KM, Rocchini AP,Rosenthal A,Behrendt D.Intravascular hemolysis associated with porcine mitral valve calcification in children.Am Heart Cardiol 1981;47:1286

16. Noera G, Pensa P.M., Lamarra M., Mascagni R., Cremonesi A., Balestra G. Haemodynamic evaluation of the carbomedics R, ST. Jude Medical HP and Sorin Bicarbon valve in patients with small aortic annulus. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1997 ;(11):473-476
17. Lawrence H. Cohn, MD., Elizabeth N. Allred, M.S. Leslie A. Cohn, B.S., John C. Austin, MD., Joseph Sabik, B.A., Verdi J. DiSesa, MD., Richard J. Shemin, MD and John J. Collins, Jr., MD. Early and late risk of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:872-881, 1985
18. Panidis IP, Ross J, Mintz GS et al. Normal and abnormal prosthetic valve function as assessed by doppler echocardiography. *JACC* 1986;8:317-326
19. Kit V. Arom, MD., Demetre M. Nicoloff, MD., Thomas E. Kersten, MD., William G. Lindsay, MD., and William F. Northrup, III, MD. St. Jude Medical Prosthesis: Valve-related deaths and complications *Ann Thorac Surg* 43:591-598, June 1987
20. Ergun Salman, Özlem Erbaş, Alp Dolgun, Cahit Kocakavak, Ertan Yücel, Yavuz Yörükoğlu. Sorin İki Yaprakçıklı Aort Kapağının St. Jude Medical ve Carbomedics Aort Kapakları İle Karşılaştırılması: Ekokardiyografik Çalışma. *Türk Kardiyol Dem Arş* 22:136-139, 1994
21. Michael R. Brown, MD, PhD, Nahidh W.A. Hasaniya, MD, and Collin R. Dang, Hemolytic anemia secondary to a porcine mitral prosthetic valve leaflet dissection. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1573-4
22. Myers TJ, Hild DH, Rinaldi MJ. Hemolytic anemia associated with heterograft replacement of the mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:214

23. Collins JJ Jr. The Evolution of artificial heart valves. *N.England J Med* 1991;324:624-626
24. Hans Nygaard ,ME, Peter K.Paulsen, MD,DMSc, J.Michael Hasenkam,MD, DMSc, Erik M.Pedersen ,MD and Poul E.Rovsing, ME, Aarhus, Denmark Turbulent stresses downstream of three mechanical aortic valve prostheses in human beings *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* February 1994; 107 : 438-46
25. Kuwaki K.,Abe T.,Komatsu K.,Koshima R.,Komatsu. Early clinical results of bicarbon valve prosthesis. *Jpn J Artif Organs* 1996;25(3):596-598
26. Reul H,van Son JAM, Steinseifer U,et al: In vitro comparison of bileaflet aortic heart valve prosthesis: St Jude medical , Carbomedics,modified Edwards-Duromedics, and Sorin Bicarbon valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:412-420,1993
27. Kastor JA,Akbarian M,BuckleyMJ,et al: Paravalvular leaks and hemolytic anemia following insertion of Starr-Edwards aortic and mitral valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968;56:279-88
28. Horstkotte D, Korfer R,Seipel L,Bircks W,Loogen F. Late complications in patients with Bjork-Shiley and St.Jude Medical heart valve replacement. *Circulation* 1983 Sep;68(3 Pt 2):II175-84.
29. J.B.Borman, A.Pecker,A.Lavi,E.Deviri. Early experience with the Sorin Bileaflet prosthetic valve. *J Cardiovasc Surg* 1996;37 (Suppl.1 to no .6)43-7
30. Smith JA,Westlake GW,Mullerworth MH,et al: Excellent long term results of cardiac valve replacement with the St Jude Medical valve prosthesis. *Circulation* 88 (part 2):49-54,1993
31. Aron KV,Nicoloff DM,Kersten TE,et al: Ten year experience with the St Jude Medical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 7:831-837,1993

32. Williams GA, Labovitz AJ. Doppler hemodynamic evaluation of prosthetic (Starr-Edwards and Bjork-Shiley) and bioprosthetic (Hancock and Carpentier –Edwards) cardiac valves. *Am J Cardiol* 1985 ; 56: 325-32
33. Montorsi P ,Repossini A,Bartorelli AL. Cinefluoroscopic identification of Bjork –Shiley prosthetic heart valves. *Eur Heart J* 14:1514-1518,1993
34. Reddy SB,Pater JL, Pym J,Armstrong PW. Hemolytic anemia following insertion of Ionescu –Shiley mitral valve bioprosthesis. *Can Med Assoc J* 1984;131:1469-70
35. Vallana F,Rinaldi S , Galletti PM,et al: Pivot design in bileaflet valves . *ASAIO Journal* 38 : M600-M606,1992
36. Di Salvo C.,Walesby R.K. Early single centre experience with 192 Sorin Bicarbon valves . *J Cardiovasc surg* 1996;37 (S1) : 13-15
37. Mehlman DJ : A guide to the radiographic identification of prosthetic heart valves : an addendum. *Circulation* 69:102-105,1984
38. Steiner RM, Flicker S : The radiology of prosthetic heart valves ,in Morse D, Steiner RM,Fernandez J, (eds). *Guide to prosthetic heart valves* .New York,NY, Springer-Verlag,1985 pp 35-78
39. Badano L.,Moccheagiani R.,Bertoli D.,Degatano G.,Carratino L.,Pasetti L., Caudullo M.,Budini A.,Mannello B.,Passerone G. Normal Echocardiographic characteristic of the Sorin-Bicarbon bileaflet prosthetic heart valve in mitral and aortic position. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10(6):632-643
40. Botman J.B.,Deviri E.,Bitran D.,Locker C., Sharoni R.,Uretzky G.,Yakirevich V. Early experience with the Sorin Bileaflet prosthetic valve. *J Cardiovasc Surg* 1996;37:43-47

41. Horstkotte D,Aul C,Seipel L,Korfer R,Budde T,Schulte HD,Bicks W, Loogen F. Effect of valve type and valve function on chronic intravascular hemolysis after alloprosthetic mitral and aortic valve replacement .Z Kardiol 1983 Feb;72 (2) :119-31
42. Marsh GV:Intravascular hemolytic anemia after aortic valve replacement. Lancet 1964;55:986-8
43. Seyr M,Hasibeder W,Furtwaegler W, Antretter H,Mutz NJ.Multiple organ failure after mitral valve repair with intravascular hemolysis and its recovery due to mitral valve replacement.Intensive Care Med 1993;19(6):358-60
44. Bengi Yaymacı,Birol Say, Yelda Başaran,M.C.Hakan Ermeydan,Kaan Kırallı ,Cevat Yakut.Mitral paravalvüler kaçaklarda hemoliz varlığı ve transözefajiyal ekokardiyografik akım özellikleriyle ilişkisi.Türk Kardiyol Dern Arş 2000;28:225-229
45. Verdi J.DiSesa, MD., John J.Collins, Jr,MD, and Lawrence H.Cohn,MD Hematological complications with the St.Jude valve and reduced -dose coumadin. Ann Thorac Surg 1989 ;48:280-3
46. Ary L.Golberger , MD ., Roger Orth, MD., and William Y.Moores, MD. Severe hemolytic anemia after attempted repair of paraprosthetic mitral regurgitation AM Heart J 1982;104:1381-2
47. Pirofsky B:Hemolysis in valvular heart disease.Ann Intern Med 1966;65:373-6
48. Rand RP,Burton AC: Mechanical properties of the red cell membrane : Membrane stiffness and intracellular pressure.biophys J 1964;4:115-35
49. Dismukes WE: Prosthetic valve endocarditis:factors influencing outcome and recommendations for therapy.In Bisno AL (ed):

- treatment of infective endocarditis. New York, Grune & Stratton, 1981, pp 167-175
50. Cerfolio RJ, Orszulak TA, Daly RC, Schaff HV. Reoperation for hemolytic anemia complicating mitral valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 Mar; 11(3):479-84
 51. Leverett LB, Hellums JD, Lynch EC. Red blood cell damage by shear stress. *Biophys J* 1972; 12:257-73. Mak-24: Bowman BH, Barnett DR, Lum JB, et al: haptoglobin, methods *Enzymology*, 1988, 163:452-74
 52. Rao KRP, Patel AR, Kumaraiah V, Towne WD. Erythrocyte survival in patients with porcine xenograft aortic and mitral valves. *South Med J* 1982; 75:296-7
 53. Pamela Mok, BS, Eric H. Lieberman, MD, Leonard S. Lilly, MD, Andrew I. Schafer, MD, Verdi J. Disesa, MD, and Cynthia R. Rutherford, MB, ChB. severe hemolytic anemia following mitral valve repair *Am Heart Journal* 1988; 117;5:1171
 54. Bowman BH, Barnett DR, Lum JB, et al: Haptoglobin, methods *enymology*, 1988, 163:452-74
 55. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34:50-97
 56. Hakim J, Mandell GL, Novick WJ Jr. Preface. In Hakim J, Mandell GL eds. *Pentoxifylline and analogues: Effects on leukocyte function*. Basel, Switzerland: Karger, 1990
 57. Seidler NW, Swislocki NI. The Effects of pentoxifylline on the plasma membrane calcium ATPase in age-separated rat and human erythrocytes. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:332-7

58. Robert T.S. Jim, MD. New Therapy for cardiac valve prosthesis caused by microangiopathic hemolytic anemia :A case report .Hawaii Medical Journal Vol.47,no.6-June 1988
59. Steven Geller,MD., FACP,and Rene Gelber ,MD.,FACS Pentoxifylline treatment For microangiopathic hemolytic anemia caused by mechanical heart valves. Maryland Medical Journal July/August 1999
60. Alessandro Golino,MD., Paolo Stassano, MD., Nicola Spampinato, MD. Hemolysis after open heart operations. Ann Thorac Surg 1992;54:1244-9