

Yapay Kalp Kapağı Replasmanı Yapılan Hastalarda Postoperatif Dönemde Eritrosit Zarı Adenozin-5'Trifosfataz (ATPaz) Enzim Sistemine Ait Değişiklikler ve Bu Değişikliklerin Hemoliz ile İlişkisi

Orhan Kemal SALİH, Şekip Kazım ÇELİK, Mustafa Kemal OSKAY, Lülüfer TAMER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi ve Biyokimya Anabilim Dalı, SSK Mersin Hastanesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi

Kliniğimizde açık kalp yöntemi ile değişik pozisyonlarda aynı türden yapay kalp kapağı replasmanı yapılan 20 hastada postoperatif dönemdeki eritrosit zarı Adenozin 5'Trifosfataz (ATPaz) enzim aktiviteleri ve yine aynı hastalarda postoperatif dönemde gelişen hemoliz incelendi. Bulunan değerler sağlıklı 10 kişinin değerleriyle karşılaştırıldı. Hasta grubunda preoperatif dönemde hemoliz olmadığı, postoperatif 4. ayda gelişen hafif hemolizin, postoperatif 8. ayda sebat ettiği görüldü. Aynı dönemlerde hasta grubunun ATPaz değerleri incelendiğinde, preoperatif dönemde hasta grubunda hemoliz oluşmamasına rağmen her üç ATPaz enzim aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı azalmış olduğu bulundu. Postoperatif 4. ve 8. aylarda yapılan ölçümlerde hafif hemolizle birlikte ATPaz enzim aktivitelerindeki azalmanın devam ettiği gözlemlendi. Bu bulgular bize kapak replasmanı yapılan olgularda ATPaz enzimlerinin aktivitelerinde azalma olduğunu, ancak bu azalmanın doğrudan hemolize bağlı olarak ortaya çıkmadığını, başka faktörlerin de bu aktivite kaybından sorumlu olabileceğini düşündürdü.

GKD Cer Derg 1977;5:76-82

Açık kalp cerrahisinde protez kapak replasmanları yaygın şekilde uygulanmaktadır. Başlangıçta çeşitli dizayn ve materyal problemlerinin yanı sıra hemolizde büyük sorun olarak ortaya çıkmıştır. Sonraki yıllarda ise dizayn, kullanılan materyal ve hidrolik performans üzerinde yapılan çalışmalarda optimale yakın yapı ve akım özellikleri olan yapay kapaklar imal edilerek hemoliz de en aza indirilmiştir. Öyle ki, son zamanlarda klinik olarak hemolize rastlanmadığı bildirilmiştir⁽¹⁾.

Changes of the Erythrocyte Membrane Adenosine-5'Triphosphatase Activities in the Prosthetic Heart Valve Replaced Patients at Postoperative Period and Interrelations of These Changes with Hemolysis

In this study erythrocyte membrane ATPase enzyme activity changes and hemolysis developed in the postoperative period after replacement of the same type of prosthetic heart valves were investigated in twenty patients. The findings were compared with the values obtained from ten healthy people. Hemolysis was not observed in the preoperative period of the patient group; but mild degree of hemolysis was detected in the fourth and the eighth months of the postoperative period. Although no hemolysis occurred in the patient group at the preoperative period, a significant decrease was observed in each of three ATPase enzyme activities as compared to the control group. At the fourth and the eighth months of postoperative period, there were significant decreases in the ATPase enzyme activities with mild hemolysis when compared to preoperative period. These results indicated that the ATPase enzyme activities decreased in the patient group could not be directly related with hemolysis and some other factors might contribute to the loss enzyme activities.

Klinik olarak hemolitik anemi belirtileri ortaya çıkmasa da kapak replasmanı yapılan hastalarda bir miktar intravasküler hemoliz vardır.

Diğer nedenler bir tarafa bırakılacak olsa bile yapay kapağın eritrositlere olan sürekli travma etkisi (çekiç etkisi) hemoliz nedeni olarak kabul edilmektedir. Normalde oldukça elastik ve travmaya dayanıklı bir yapısı olan eritrositte bu travmanın eritrositin zar yapısı üzerinde hemolizi etkileyecek biyokimyasal bir değişiklik

yaratıp yaratmadığı konusu henüz açıklığa kavuşturulmamıştır⁽²⁻⁴⁾.

ATPaz enzim sistemi tüm hücre zarları gibi eritrosit zarında da bulunur ve zarı aktif iyon transportunu sağlar. Böylece hücre metabolizmasının devamlılığı, ozmotik dengesinin korunması ve zar stabilizasyonunu sağlayarak eritrosit bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynar^(5,6). Bu nedenle, kapak replasmanı yapılan hastalarda sürekli travmaya maruz kalan eritrositlerde zarı bulunan ATPaz enzim aktivitesinde bir değişim olup olmadığı ve varsa zaman içinde bu değişimin intravasküler hemoliz ile ilişkisini araştırdık.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde 1 yıl içinde kapak replasmanı yapılan hastalarda postoperatif dönemde karaciğer, böbrek, hemopoietik sistem ve diğer sistemlerde patoloji saptanmayan 20 olgu çalışma grubu olarak alındı. Çalışma grubunu oluşturan bu hastaların yaş ortalaması 34.85±14 olup (13-59), 11'i erkek, 9'u kadındı. Bu hastaların hepsinde bileaflet mekanik kapak protezi kullanılmış olup, 10 hastaya mitral, 6 hastaya aort ve 4 hastaya da aort+mitral pozisyonunda implantasyon yapıldı.

Kontrol grubunu ise hastane personelinden bilinen herhangi bir sistem hastalığı olmayan ve yaşları 31 ile 58 arasında değişen 7'si erkek, 3'ü kadın toplam 10 kişi oluşturdu. Araştırdığımız parametrelerin tayini için kan ve idrar örnekleri kontrol grubunu oluşturan olgulardan bir kez alındı. Hasta grubunu oluşturan olgulardan ise preoperatif dönemde bir kez, postoperatif dördüncü ayda bir kez ve postoperatif sekizinci ayda bir kez olmak üzere toplam üç kez alındı.

Kan örneklerinin alınması

Araştırma ve kontrol grubunu oluşturan, eritrosit zarında ATPaz enziminin spesifik aktivitesini ölçmek için kan örnekleri alındı. Bunun için her iki grupta antekubital venlerden daha önce heparinle yıkanmış enjektörle steril şartlarda 10 ml kan alınır steril bir tüpe konarak, içinde buz

bulunan ikinci bir kap aracılığıyla bir saat içinde süspansiyonu elde etmek için laboratuara götürüldü.

Eritrosit zarının hazırlanması

Eritrosit zarının hazırlanmasında Beutler tarafından önerilen yöntem kullanıldı⁽⁷⁾. Bu yöntemle heparinize kan, kuru sellüloz (Sigma Tip 50) kolonundan 0.154 M NaCl kullanılarak geçirilip lökositlerin ayrılması temin edildi. Bu şekilde elde edilen eritrositler 0.154 M NaCl çözeltisi ile 1000 xg'de 10 dakika çevrilmek suretiyle hazırlanan hemolizat stabilize edici çözeltiliye (b-Merkaptoetanol % 10 ve 0.27 M EDTA Ph 7.4) alınarak eritrosit zarı hazırlanmasında kullanıldı. Bu şekilde hazırlanan eritrosit süspansiyonu 35 ml 0.01 M TrisHCl Ph 7.4 ile muamele edilerek buz içerisinde 5 dakika bekletildikten sonra 30.000 xg'de santrifüje edilip (en az iki defa) eritrosit zarı hazırlandı.

Eritrosit zarında ATPaz enzimi spesifik aktivitesi tayini

ATPaz spesifik aktivitesi ortalama ilave edilen (eritrosit zarına) adenozin trifosfatın (ATP) hidrolizi ile açığa çıkan inorganik fosfatın (Pi) ölçülmesi ilkesine dayanmaktadır. Enzim spesifik aktivitesinin ölçülmesinde kullanılan inkubasyon ortamının hazırlanmasında ise Reading ve İsbir tarafından önerilen yöntem kullanılmıştır⁽⁸⁾. İnkubasyon ortamı 100 mM Na⁺, 5 mM K⁺, 5 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA, 30 mM TrisHCl Ph 7.4 ve 3 mM ATP ihtiva etmektedir. İnkubasyon ortamının iyonik kuvveti 144.1 mM'dür. İnkubasyon işlemi 37°C'de 30 dakika olarak yürütüldü. Reaksiyonlar, karışımlar buz içine konarak durduruldu.

Reaksiyon sonucu açığa çıkan inorganik fosfat Atkinson ve ark. tarafından önerilen yöntemle göre ölçüldü. Bu yöntemle inorganik fosfat, Lubral-molibdik asit ile vermiş olduğu kompleksin 390 nM dalga boyunda göstermiş olduğu absorbans şiddetinin ölçülmesi ile saptandı. İnorganik fosfat hesaplanmasında ise KH₂PO₄ kullanılarak hazırlanan standart eğri kullanıldı⁽⁹⁾. Eritrosit zarı protein ölçümlerinde Lowry ve

ark. önerdiği yöntem kullanıldı ⁽¹⁰⁾. Protein değerlerinin hesaplanmasında ise bovin serum albumin standart olarak kullanıldı. Eritrosit zarı ATPaz değerleri, enzimin bir saatte açığa çıkardığı fosfatın mg protein başına düşen miktarı olarak ifade edildi (nM Pi/mg protein/saat).

Hemoliz incelenmesi

Hemoliz şiddetinin belirlenmesi oluşabilecek klinik tablonun tedavi açısından önemlidir. Aktivite kısıtlanmasından kan transfüzyonuna ve hatta reoperasyona kadar gidebilecek tedavi yöntemleri hemolizin şiddetine göre uygulanabilmektedir ⁽¹¹⁻¹³⁾. Bu konuda çeşitli sınıflandırma kriterleri mevcuttur ^(14,15). Bunların ışığında hemoliz şiddetini tayin edebilmek için laktik dehidrogenaz (LDH), serum haptoglobulin, retikülositoz ve idrarda hemosiderin (hemosiderinüri) değerleri ölçülmüştür.

LDH ölçümü

LDH, Technican RA-XT 10 cihazı ile taze plazmadan çalışıldı. Brown'ın yöntemi kullanıldı ⁽¹⁶⁾. LDH düzeyinin bu yöntemle normal değerleri 37°C'de 150-390 Ü/L kabul edildi.

Haptoglobulin ölçümü

Dacie ve ark. ⁽¹⁷⁾ önerdiği biçimde Radial İmmun Diffüzyon (RID) yöntemi ile taze serumdan "Human Haptoglobulin NL-RID Plate Code-RA 058" kiti ile çalışıldı. Buna göre serum haptoglobulin düzeyinin normal değerleri 40-200 mg/dl kabul edildi.

Retikülosit sayımı

Retikülosit sayımı taze kan örnekleriyle çalışıldı ve Brown'ın ⁽¹⁶⁾ yöntemi ile retikülosit boyası olarak Parlak Krezil mavisini kullanılarak yapıldı. Mikroskopta immersiyon objektifi ile yapılan sayımda normal eritrositler koyu mavi görünerek retikülositlerden ayrıldı.

Retikülosit sayısı: % retikülosit-total retikülosit sayısı/total eritrosit sayısı x 100 formülü ile

hesaplandı. Bu yöntemle normal retikülosit oranı % 0.5-1.5 olarak kabul edildi.

İdrarda hemosiderin tayini

Williams ve ark. ⁽¹⁸⁾ önerdiği yöntem olan demirin potasyum ferrosiyaniür içeren Prusya mavisini ile boyanması esasına dayanan yöntemle hemosiderinüri ölçümü yapıldı. İdrar sedimentinde yapılan yaymalar bu madde ile boyandıktan sonra mikroskopta immersiyon objektifi altında hemosiderin granüllerinin tayini kalitatif olarak yapıldı. Araştırmanın istatistiksel analizlerinde "t testi" veya alternatif "non-parametrik m-w ve Kruskal Wallis/varyans analizi kullanıldı. p değerinin 0.01 ve 0.05'den küçük değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hemoliz bulguları

Çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan 10 olgu ile hasta grubunu oluşturan 20 olguya ait hemoliz parametrelerinden kalitatif olarak bakılan idrar hemosiderinini hem kontrol hem de hasta grubunun her üç döneminden menfi (-) bulunmuştur (Tablo 1). Kontrol ve hasta grubunun kantitatif olarak çalışılan haptoglobulin, LDH ve retikülosit ortalama değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Haptoglobulin düzeyleri Tablo 2'de görüldüğü gibi kontrol grubunda ortalama 120.3 mg/dl; hasta grubunda ise preoperatif dönemde 42.26 mg/dl, postoperatif 4. ayda 31.21 mg/dl, postoperatif 8. ayda 24.60 mg/dl olarak bulundu. Preoperatif dönemdeki değer kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma göstermektedir (p<0.01). Bu azalma postoperatif 4. ay ve 8. aydaki değerlerde preoperatif değere göre yine anlamlı bir şekilde devam etmektedir (p<0.05, p<0.05) (Şekil 1).

LDH düzeyi kontrol grubunda ortalama 260.7 U/l; hasta grubunda ise preoperatif dönemde 272.3 U/L, postoperatif 4. ayda 584.1U/L, postoperatif 8. ayda 640.6 U/L olarak ölçüldü. Hasta grubuna ait preoperatif değer ile kontrol

Tablo 1. Hemolizin şiddetinin belirlenmesinde faydalanılan kriterler

	HEMOLİZ		
	Hafif	Orta	Şiddetli
Serum haptoglobulin (n:40-200 m/dl)	Azalmış (21 mg/dl'ye kadar)	Yok	Yok
Hemosiderinüri LDH (n:150-390 Ü/l)	± Normalin üç katı artmış	+ Normalin 3-5 katı artmış	Çok belirgin Normalin 5 katından fazla artmış
Retikülositoz (n:% 0.5-1.5)	% 5'den az	% 5-10 arası	% 10'dan fazla

Tablo 2. Hemoliz parametrelerinin kontrol ve hasta gruplarındaki ortalama değer ve bu değerlere göre hemolizin belirlenmesi

İncelenen parametreler	Kontrol grubu	Preoperatif dönem	Postoperatif 4. ay	Postoperatif 8. ay
Haptoglobulin (mg/dl)	120.3±46.7	42.26±27.3	31.21±20.7	24.60±7.9
LDH (U/l)	260.7±58	272.3±74	584.1±225	640.6±165
Retikülosit oranı (%)	% 0.9±0.2	% 1.10±0.4	1.39±0.7	1.78±0.5
Hemoliz	Yok	Yok	Hafif	Hafif

Tablo 3. Kontrol ve hasta gruplarına ait ATPaz enzim aktivitesi değerleri*

	Kontrol grubu	Preoperatif dönem	Postoperatif 4. ay	Postoperatif 8. ay
Na ⁺ - K ⁺ / Mg ⁺ ATPaz	576.1±107	442.0±73	402.3±68	344.05±68
Mg ⁺ ATPaz	613.5±122	420.8±79	368.6±68	342.2±46
Ca ⁺ / Mg ⁺ ATPaz	570.7±164	437.5±75	380.7±60	343.05±61

* Enzim aktiviteleri "nMol Pijmg Protein/saat"±Standar sapma olarak verilmiştir.

grubu değeri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Hasta grubunun postoperatif 4. aydaki LDH değerinde preoperatif dönemdeki LDH değerine göre anlamlı artış bulundu (p<0.01). Hasta grubunun postoperatif 4. ay ile 8. aydaki LDH değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Şekil 2).

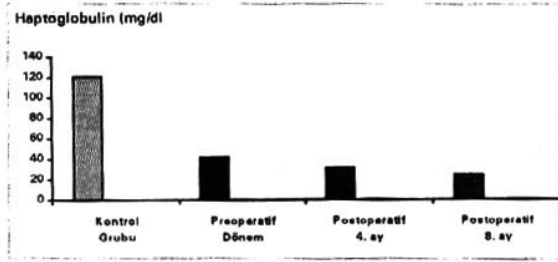
Retikülosit değerleri ortalama olarak kontrol grubuna % 0.94, hasta grubunda ise preoperatif dönemde %1.10, postoperatif 4. ayda % 1.39, postoperatif 8. ayda %1.78 bulundu. Hasta grubunun preoperatif değeri ile kontrol grubunun değeri arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Ancak hasta grubunun postoperatif 4. aydaki değeri

preoperatif döneme göre, 8. aydaki değeri de 4. ay değerine göre anlamlı şekilde artmış olarak tespit edildi (p<0.05 ve p<0.05) (Şekil 3).

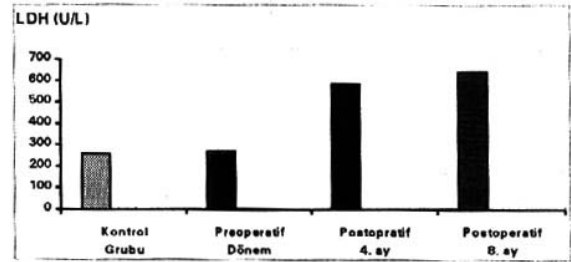
Bu bulgular ışığında hastalar hemoliz açısından değerlendirildiğinde, preoperatif dönemde hemoliz olmadığı, postoperatif 4. ayda hafif hemoliz ortaya çıktığı ve bu hemolizin postoperatif 8. ayda devam ettiği görüldü.

ATPaz enzim sistemine ait bulgular

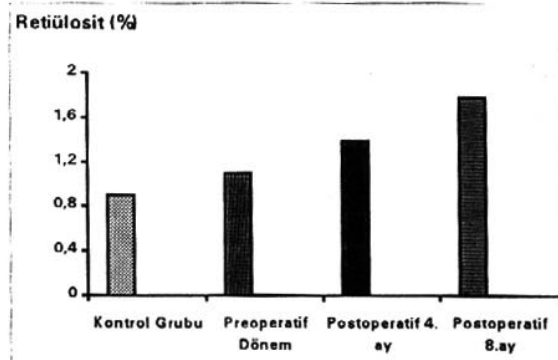
Araştırmada kontrol grubunu oluşturan olgularla hasta grubunun preoperatif, postoperatif 4. ayve postoperatif 8. ay dönemlerinde ATPaz enzim aktivitesi ölçülmüştür (Tablo 3).



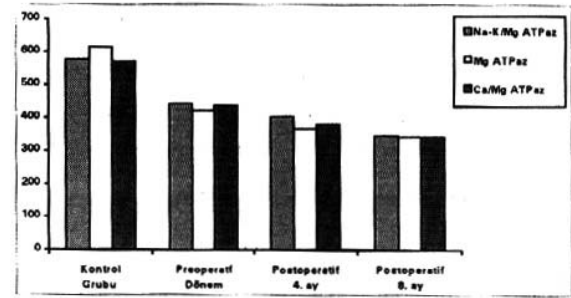
Şekil 1. Hastalara ait haptoglobulin değerlerinin değişimi ve kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılması.



Şekil 2. LDH düzeyinin hasta grubunda değişimi ve kontrol grubuyla karşılaştırılması.



Şekil 3. Hasta grubu ile kontrol grubu retikülosit değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4. Hasta grubuna ait preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki ATPaz aktivite değişimi ile kontrol grubuna ait ATPaz aktivite değerleri.

Na⁺-K⁺ATPaz değerleri: Kontrol grubunda ortalama 576.1 nMol Pi/mg protein/saat iken hasta grubunda preoperatif dönemde 442.0 nMol Pi/mg protein/saat olarak ölçülmüş, bu ikisi arasındaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Hasta grubuna ait postoperatif 4. aydaki değer 402.3 nMol Pi/mg protein/saat olarak ölçülmüş, bu değere preoperatif dönem değerine göre anlamlı şekilde azalmış olarak tespit edilmiştir (p<0.01). Postoperatif 8. aydaki değer ise 344.05 nMol Pi/mg protein/saattir, bu değer postoperatif 4. aydaki değere göre azalışı anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Mg²⁺ ATPaz değerleri: Kontrol grubuna ait değer 613.5 nMol Pi/mg protein/saat; hasta grubunun değerleri ise preoperatif dönemde 420.8, postoperatif 4. ayda 386.6, postoperatif 8. ayda 342.2 nMol Pi/mg protein/saat olarak ölçülmüştür. Bu enzimin her üç dönemde de azalışı anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Ca²⁺/Mg²⁺ ATPaz değerleri: Kontrol grubuna ait enzim aktivitesi 570.7; hasta grubu aktivite değerleri; preoperatif dönemde 437.05, postoperatif 4. ayda 380.7, postoperatif 8. ayda ise 343.05

nMol Pi/mg protein/saat olarak ölçüldü. Hasta grubunun preoperatif değeri kontrol grubuna göre anlamlı azalma göstermektedir (p<0.05). Hasta grubunun postoperatif 4. ve 8. aydaki enzim aktivite değerlerindeki azalma preoperatif dönem göre anlamlıdır (p<0.05). Hasta grubunda postoperatif 4. ay ile preoperatif dönem ve postoperatif 8. ay ile 4. ay karşılaştırıldığında enzim değerlerinde anlamlı oranda azalmanın mevcut olduğu saptanmıştır (p<0.01 ve p<0.01). Kontrol grubu ile hasta grubuna ait preoperatif ve postoperatif enzim aktivite değerlerine ait değişim Şekil 4'de gösterilmiştir.

Tartışma

Yapay kalp kapağı replasmanına ait komplikasyonlardan biri olan hemoliz günümüzde protez kapak yapı elemanlarının ve dizaynlarının gelişimine bağlı olarak önemli ölçüde azalmıştır. Başlangıç yıllarında replasman sonrası hemoliz görülme oranı %65-80 arasında, hemolitik anemiye ait klinik bulguların tespit

edilme oranı ise %5-15 idi. Ayrıca cerrahi tekniklerin gelişmesi ile perivalvüler kaçakların ortadan kaldırılması, kapaklarda santral akım sağlanarak jet akımın ve türbülansın minimum düzeye indirilmesi de bu gelişmede önemli etkenler olmuşlardır ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Jones ve ark. ⁽¹⁾ yaptıkları bir çalışmada bileaflet yapay kapak replasmanı uygulanan 94 hastanın hiçbirinde hemoliz görmediklerini belirtmişlerdir. Yine Akalın ve ark. ⁽²²⁾ menteşe diskli kapak replasmanı sonrasında hemoliz hızının yılda %0.14 düzeyinde olduğunu göstermişlerdir.

Klinik düzeyde hemoliz görülme insidansı çok düşük oranlara indirilmiş olsa da yapay kapak nedeni ile eritrositlerin maruz kaldığı travma artışına bağlı bir miktar hemoliz her zaman mevcuttur. Bu hemolizin belirlenmesi ve derecelendirilmesinde serum haptoglobulin, serum LDH, idrar hemosiderin ve retikülosit sayısının önemli parametreler olduğu bildirilmiştir ⁽²³⁾.

İntravasküler hemolizde direkt travmaya bağlı eritrosit parçalanmasının yanısıra eritrositli travmaya daha hassas kılan veya dayanıklılığını, esnekliğini azaltan etkenlerin de rol oynadığı yapılan biyokimyasal ve biyomoleküler çalışmalarla gösterilmiştir ⁽²⁴⁾.

Mekanik hemoliz sonucu oluşan heminin eritrositlerde K⁺ kaybına, ozmotik frajilite artışına ve nihayet eritrositlerin şişerek parçalanmasına yol açtığı Chou ve Fitch tarafından gösterilmiştir ⁽²⁵⁾. Hemin aynı zamanda eritrosit zarı iskeletini oluşturan proteinlerin çözülmesine neden olarak eritrositlerin mekanik etkiye olan dayanıklılığını azaltmaktadır ⁽²⁶⁾. Hemin protein yapıda olan CA²⁺/Mg²⁺ ATPaz enzim aktivitesini de inhibe etmektedir ⁽²⁷⁾, ancak bu inhibitör etkinin hemolizi tam olarak açıklayabileceği konusunda görüş birliği yoktur.

Eritrosit zarındaki diğer taşıma enzimleri gibi ATPaz enziminin de aktivite gösterebilmesi için zar yapısındaki fosfolipidlerin varlığına gereksinim duyduğu bilinmektedir. Yapay kapağın eritrositlere uyguladığı hafif şiddette ama sürekli travma nedeni ile eritrosit zarından sürekli parçacıklar kopacak ve fosfolipid kaybı

olacaktır. Bu durumda eritrosit zarı alanı azalacak ve buna bağlı olarak hücrez arında 200-400 arasında lokalizasyona sahip olduğu bilinen ATPaz miktarı da azalacaktır. Travmaya bağlı olarak eritrosit membran fosfolipidlerinde ve proteinlerinde denatürasyon meydana gelecek, bu da ATPaz aktivitesini olumsuz yönde etkileyecektir.

Diğer taraftan başta oubain olmak üzere kardiyak glikozidler, oligomisin, butadion ve vanadatın NA⁺-K⁺/mg ATPazı inhibe ettiği artık kesinlik kazanmıştır. Ayrıca hemidiyaliz, ekstrakorporeal dolaşım gibi eritrosi travması yaratan hallerde serbest O₂ radikalleri oluşmasına bağlı lipid peroksidasyonu gelişmekte, bunun sonucunda ise eritrosit zarı sisteminde fonksiyon bozukluğu ve zar enzim sistemlerinde aktivite kaybı meydana gelmektedir ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Bu bilgiler ışığında çalışmanın bulguları gözden geçirildiğinde; hasta grubunda preoperatif devrede hemoliz parametreleri normal sınırlarda iken (hemoliz oluşmamışken) her üç ATPaz enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (p<0.01). Bu durumda Na⁺-K⁺/Mg²⁺ ATPaz aktivitesindeki azalma için hastaların preoperatif dönemde zaman zaman kardiyotonik glikozid kullanmış olmalarının etkili olduğu düşünülebilir. Fakat Mg²⁺, ATPaz ve Ca²⁺/Mg²⁺ ATPaz enzim aktivitesinin azalma nedenlerini bununla açıklayamayız.

Hasta grubunda postoperatif 4. ayda ATPaz enzim aktivitesi preoperatif döneme göre anlamlı biçimde azalmış ve aynı dönemde hastalarda hafif hemoliz tespit edilmiştir. Bu devrede bu azalmaya yol açan etkenler arasında heminin ATPaz enzimine inhibitör etkisi aklı gelmekteyse de, plazma haptoglobulin düzeyi tamamen yok olmadan hemin teşekkül edemeyeceği ve yine bu devredeki enzim aktivite azalmasının kardi-yotonik glikozid kullanılmasına, mekanik travmaya bağlı fosfolipid tabakası bozulması ve bu-nun sonucu

oluşan lipid peroksidasyonuna bağlı olduğu düşünülebilir.

Postoperatif 8. ayda da hasta grubu ATPaz enzim aktivitelerindeki azalma anlamlı bir şekilde sürmekte olduğu ve hafif hemoliz varlığı saptanmıştır. Yani hemoliz şiddetinde değişme olmamış ancak enzim aktivitelerinde azalma devam etmiştir. Bu durum bize yapay kapak replasmanı yapılan hastalarda görülen ATPaz enzim aktivitesi azalmasının yalnızca hemolize bağlı olmadığını başka faktörlerin de bunda etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Konunun iyice aydınlatılabilmesi için yapay kapak hastalarının devamlı kullandığı oral anti-tikoagulanların (warfarin-Na) ve antiagreganların, lipid peroksidasyon ürünlerinin ve heminin detaylı incelendiği çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Jones TW, Thomas GI, Stavney GS: The St. Jude Experience. *Am J Surg* 1984; 147:593-97.
2. Indeglia RA, Shea MA, Varca RL: Erythrocyte destruction by prosthetic heart valves. *Circulation* 1968; 38:86-93.
3. Cooley DA, Norman JA: Severe intravascular hemolysis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74:322-30.
4. Crexells C, Aerichide N, Bonny Y: Factors influencing hemolysis in valve prosthesis. *Am Heart J* 1972; 84:161-69.
5. Beutler E: Red cell enzyme defects as nondisease and diseases. *Blood* 1979; 54:101-6.
6. Schwartz A, Lindenmayer GE, Ailen JC: The sodium-potassium adenosine triphosphatase: pharmacological, physiological and biochemical aspects. *Pharmacol Re* 1975; 27:134-42.
7. Beutler E: Na⁺-K⁺+Mg⁺⁺ ATPase in red cell metabolism. San Diego, Grune and Stratton Inc, 1984; p.95.
8. Reading HWT, İsbir T: The role of cation activated ATPases in transmitter release from rat iris. *Quartely J Exp Physiology* 1980; 65:105-15.
9. Atkinson A, Gatenby AD, Lowe AG: The determination of inorganic orthophosphate in biological systems. *Bioc Biophys Acta* 1973; 320:195-204.
10. Lowry OH, Rosenbrough NS: Protein measurement with folin phenol reagents. *J Biol Chem* 1951; 193:265-74.
11. Burch DE, Giles TD: Clinical evaluation of aortic and mitral valve prosthesis. *Am Heart J* 1976; 92:245-51.

12. Bozer Y: Kalp hastalıkları ve cerrahisi. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayını 1985; p.1027.
13. Kloster FE: Diagnosis and management of complications of prosthetic heart valves. *Am J Cardiol* 1975; 35:872-84.
14. Ahmad R, Manohitharajah SM, Deverall PB, et al: Chronic hemolysis following mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71:212-20.
15. Hatipoğlu A, Bozer Y: Prostetik aort kapakları vekronik intravasküler hemoliz. *Ankara Numune Hastanesi Bülteni* 1983; 23:166-72.
16. Brown BA: Hematology principles and procedures. Philadelphia, Lea & Febiger 1980; p.95.
17. Dacie JV, Lewis SM: Practical hematology. New-york, Churchill and Livingstone 1975; p.126.
18. Williams WJ, Beutler E, Ersiev AJ, Lichtman MA: Hematology. Newyork, McGraw-Hill 1983; p.365.
19. Hatipoğlu A, Bozer Y: Mitral kapak replasmanı yapılan hastalarda değişik yapay kapakların kronik intravasküler hemoliz yönünden karşılaştırılması. *Ankara Numune Hastanesi Bülteni* 1983; 27:87-95.
20. Müftüoğlu E, Demircioğlu F, Şahin A: Mitral kapak hastalıklarında intravasküler hemoliz. *Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni* 1982; 15:333-36.
21. Dale J, Myhre E: intravascular hemolysis in the late course of aortic valve replacement; relation to valve type, size and function. *Am Heart J* 1978; 96:24-33.
22. Akalın İH, Çorapçıoğlu ET, Özyurda Ü, et al: Clinical evaluation of the omniscience cardiac valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:259-66.
23. Myhre E, Rasmussen K: Serum lactic dehydrogenase activity in patients with prosthetic heart valves. *Am Heart J* 1970; 80:463-68.
24. Ricci G, Martinelli L, Vigano, et al: Reduced membrane sialic acid contents of erythrocytes after heart valve replacement with prosthetic devices. *Biomed Pharmacother* 1986; 40:25-27.
25. Chou AC, Fitch CD: Mechanism of hemolysis induced by ferriprotoporphyrin IX. *J Clin Invest* 1981; 68:672-77.
26. Liu SC, Zhai SY, Lawler J, et al: Hemin-mediated dissociation of erythrocyte membrane skeletal proteins. *J Biol Chem* 1985; 260:12234-39.
27. Chiu D, Lubin B: Oxidative denaturation and red blood cell destruction. The effect of heme on red cell membranes. *Semin Hematology* 1989; 26:128-35.
28. Salih OK, Kısacıkıoğlu BK, Oskay MK, et al: Eks-trakorporal dolaşım sırasında eritrosit zarı lipid peroksidasyonu ve Na⁺-K⁺+Mg⁺⁺ adenozin trifosfat enzim sistemine ait değişimler. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1991; 3:473-79.
29. Lynch RE, Fridovich I: Effects of superoxide on the erythrocyte membrane. *J Biol Chem* 1975; 253:1838-45.
30. Lunec J: Free radicals: Their involvement in disease process. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:173-82.

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Orhan Kemal Salih, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana