

Total LDH Düzeyi Paraprostetik Kaçaklarda Güvenli Bir Hemoliz Görtergesi midir? Sol Atriyal Nekrozun Katkısı: Elektronmikroskopik Çalışma

IS TOTAL LDH LEVEL A SAFE PARAMETER FOR HEMOLYSIS IN PARAPROSTHETIC REGURGITATION? THE LEFT ATRIAL NECROSIS: AN ELECTRONMICROSCOPIC STUDY

Dr. Bengi Yaymacı, Dr. Sinan Dağdelen, *Dr. Kaan Kırallı, **Dr. Feriha Ercan, *Dr. Nilgün Ulusoy Bozbuğa, **Dr. Scrap Arbak, Dr. Yelda Başaran, *Dr. Cevat Yakut

Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

* Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, İstanbul

** Marmara Üniversitesi Histoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Paraprostetik kaçak varlığında hemoliz oluşumundaki artıştan pek çok çalışmada söz edilmektedir. Total laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi hemolizi gösteren önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, mekanik protez kapaklı ve paraprostetik kaçak saptanan vakalarda sol atriyum serbest duvarındaki miyokardial nekrozun LDH seviyesinin yükselmesindeki etkisini ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod: İleri derecede paraprostetik kaçağı olan mekanik protez kapaklı 15 hasta (7 erkek, 8 kadın, ortalama yaş 44 ± 14 yıl) (Çalışma grubu) ile romatizmal kapak hastalığı ve ileri mitral yetersizliği olan 15 hasta (6 erkek, 9 kadın, ortalama yaş 35 ± 10 yıl) (Kontrol grubu) karşılaştırıldı. Transözefageal ekokardiyografik mitral yetersizlik jetleri semikantitatif olarak değerlendirildi. Beş laktat dehidrogenaz izoenzimi rutin elektroforez (sellüloz asetat) ile ayrıldı ve iki grup olarak değerlendirildi. Miyokardiyal doku örnekleri sol atriyum serbest duvarından alınarak %2.5'lik fosfatla tamponlanmış gluteraldehid solüsyonunda fikse edildi. Sol atriyum serbest duvarından randomize alınan örnekler elektron mikroskopunda incelendi.

Bulgular: Total serum LDH seviyeleri çalışma grubunda (571 ± 8 IU/L) kontrol grubuna göre (490 ± 6 IU/L) daha yüksek olarak bulundu ($p < 0.001$). İki gruptaki tüm hastalarda LDH1/LDH2 > 1 olarak bulundu. Elektronmikroskobu, iki grupta benzer nekrotik değişiklikler gösterdi.

Tartışma: Total LDH seviyesindeki yükselme, yüksek LDH1/LDH2 oranı ve tüm hastalardaki elektronmikroskopik bulgular miyokard nekrozunun total LDH düzeyini artırdığını desteklemektedir. Ancak çalışma grubuna ait total LDH değerindeki istatistiksel olarak anlamlı yükselme, paraprostetik kaçağın neden olduğu hemolizin bu artıştaki en önemli faktör olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla total LDH seviyesinin tayini, paraprostetik kaçak varlığında, hemoliz göstergesi olarak miyokardiyal nekroza etkilenmeksizin güvenle kullanılabilir bir parametredir.

Anahtar kelimeler: Mitral, paraprostetik kaçak, miyokardiyal nekroz, LDH, elektronmikroskop

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg
2001;9:88-92

Summary

Background: Increase in hemolysis in the presence of paraprosthetic regurgitation has been stated in many studies. Total lactate dehydrogenase (LDH) showing hemolysis has been considered to be an important parameter in diagnosis. The aim of this study was to identify the possible role of the myocardial necrosis of left atrial free wall in the rise of LDH levels in patients with paraprosthetic regurgitation of mitral mechanical valves.

Methods: We matched 15 patients (7 male, 8 female, mean age 44 ± 14 years) (Study group) who had mitral mechanical valve with severe paraprosthetic regurgitation to 15 patients (6 male, 9 female, mean age 35 ± 10 years) (Control group) who had native mitral valve with severe rheumatological mitral regurgitation. On transesophageal echocardiographic examination, semiquantitative evaluation and spatial distribution of regurgitant jets were noted in both of the groups. Five lactate dehydrogenase isoenzymes separated by routine electrophoresis (cellulose acetate) were examined in two groups. Myocardial tissue specimens taken from the left atrial free wall were fixed in 2.5% phosphate buffered gluteraldehyde solution. Randomly taken grids from left atrial free wall were observed at the transmission electron microscope.

Results: Total serum LDH level of the study group (571 ± 8 IU/L) was higher than the control group (490 ± 6 IU/L) ($p < 0.001$). In two groups, we found LDH1/LDH2 > 1 in all patients. Electronmicroscopy showed the same necrotic changes in two groups.

Conclusions: Elevation in total LDH levels, high LDH1/LDH2 ratio and electronmicroscopic findings in all patients support that myocardial necrosis increases total LDH level. But statistically significant elevation in total LDH in the study group supports that hemolysis causing by paraprosthetic regurgitation is the most important factor for this increasing so that high LDH level can be used safely for the diagnosis of hemolysis in paraprosthetic regurgitation independent of the presence of myocardial necrosis.

Keywords: Mitral, paraprosthetic regurgitation, myocardial necrosis, LDH, electronmicroscopy

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg
2001;9:88-92

Giriş

Paraprostetik kaçak mitral kapak replasmanının en önemli komplikasyonlarından biridir [1-6]. Hemoliz, prostetik kapaklarda saptanan diğer bir önemli komplikasyondur [7-10]. Özellikle paraprostetik kaçaklarda hemoliz daha yüksek oranda görülmektedir [11].

Hemolizin varlığı klinik ve laboratuvar bulgularıyla anlaşılabilir. Total laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyindeki yükselme hemolizin laboratuvar bulgularından biridir. Serumda beş ayrı LDH izoenzimi yer almakta olup, bunların herbiri farklı patolojilere bağlı olarak yükselme eğilimi göstermektedirler. LDH1 ve LDH2 izoenzimleri kalp kas ve eritrositlerde yüksek oranda bulunmaktadır. Miyokard infarktüsünde LDH1 ve LDH2 izoenzimlerinin her ikisinde de artış görülmekle birlikte, özellikle LDH1 düzeyi daha da artmaktadır. Ancak bu biyokimyasal bulgu hemolitik anemide de gözlenmektedir [12,13].

Bu prospektif çalışmada amaçlanan, paraprostetik kaçak saptanan olgularda total LDH düzeyi ve LDH1/LDH2 oranındaki artışta, hemoliz ile miyokard nekrozunun rolünü saptamak, sol atriyal ultrastrüktürel değişiklikler ile total LDH1 ve LDH1/LDH2 değerleri arasındaki farkların paraprostetik kaçak varlığındaki değişimini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmaya toplam 30 hasta alındı. Çalışma grubundaki (Grup I) 15 hastada (8 kadın, 7 erkek, ortalama yaş 44 ± 14 yıl) ileri derecede paraprostetik kaçak mevcuttu. Bu gruptaki hastalara 1989-1996 yılları arasında mitral kapak replasmanı (MVR) yapılmıştı. Tüm hastalara mekanik ve bileaflet protez kapak (10 hastada St. Jude, 5 hastada Sorin) takılmıştı. Kapak replasmanlarının tümünde tek tek dikiş tekniği kullanılmıştı. Kapak boyutları 27 ile 31 mm arasında değişmekteydi. Kapak yaşları ortalama 7 ± 3 yıl (4-10) olarak belirlendi.

Kontrol grubundaki (Grup II) 15 hastada (9 kadın, 6 erkek, ortalama yaş 35 ± 10 yıl) romatizmal kapak hastalığına bağlı ileri mitral yetersizliği mevcuttu. Her iki grup hastada da önemli ek kapak patolojisi bulunmamaktaydı.

Her iki gruba ait hastaların hiçbirinde klinik olarak hemolitik anemi (HA) saptanmadı. Her iki gruptaki hastalara gerek klinik, gerekse ekokardiyografik bulgulara dayanarak operasyon uygulandı.

Ekokardiyografik muayene

Grup I'de yer alan tüm hastalarda paraprostetik kaçak varlığı ve derecesini tam olarak göstermek amacıyla multiplan transözefageal ekokardiyografik (TEE) inceleme yapıldı. Grup II'yi oluşturan hastalara ise transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile tanı konuldu. Bu hastalarda, tanıda şüphe olmadığı için TEE'ye gerek duyulmadı. TEE yapılan hastalarda 4 saatlik açlık sonrası IV 2.5-5 mg diazepam verilerek sedasyon sağlandı. Lokal anestezi için %10 lidokain sprey kullanıldı. Ekokardiyografik teknikler ve ölçümler "Amerikan Ekokardiyografi Birliği"nin önerdiği biçimde uygulandı [14]. TTE için 3.5 mHz, TEE için 5 mHz mekanik transducer (VİNGMED CFM 800) kullanıldı. Kaçak dereceleri semikantitatif olarak ekokardiyografideki standart kriterlere göre belirlendi [15].

Mekanik kapakların TEE incelemesinde, mitral yetersizliği dikiş halkasından ise paraprostetik kaçak tanı konuldu. 3 hastada paraprostetik kaçak anterior bölümde iken, 1'inde anterolateral, 8'inde posterior, 3 hastada ise posteromedial bölümden kaçak izlendi.

Biyokimyasal inceleme

Tüm hastalarda total LDH değerinin yanı sıra LDH izoenzimlerine, haptoglobulin ve retikülosit değerlerine bakıldı. Beş LDH izoenzim fraksiyonu agaroz jel üzerinde sellüloz asetat membranlar kullanılarak elektroforez uygulanarak ayrıştırıldı. Elektroforetik ayrıştırılmadan sonra reaksiyon karışımı, separasyon sıvısının içinde bırakılarak, 37 C'de inkübe edildi. NADH oluşturulmuş LDH zonları floressein ile belirlendi [16]. Haptoglobulin düzeyleri, poliakrilamid jel elektroforezi ile ayrıştırılmış haptoglobulin-Hb kompleksinin peroksidoz aktivitesinin ölçülmesi yöntemi ile test edildi [17].

Retikülosit sayımında ise "Brillant Cresyl" mavisini kullanılarak yapılan periferik yaymaların ışık mikroskopundaki görünümünden yararlanıldı [18]. Periferik yayma preparatlarının tümü hemoliz kriterleri açısından da tek tek incelendi.

Histopatolojik inceleme

Miyokard doku örnekleri tüm olgularda operasyon esnasında açık biyopsi olarak alındı. Örnekler romatizmal mitral yetersizlikli hastalarda sol atriyum serbest duvarının herhangi bir kesiminden alınırken, paraprostetik kaçak saptanan vakalarda kaçığın bulunduğu taraftan alındı. Örneklerin fiksasyonu için %2.5 fosfat ile tamponlanmış glüteraldehid solüsyonu kullanıldı. Postfiksasyon içinse %1 OsO4 solüsyonu kullanıldı. Epon 812 içinde yatırılarak bekletildikten sonra kesitler, JEOL 1200 SX transmisyon elektron mikroskopta incelendi.

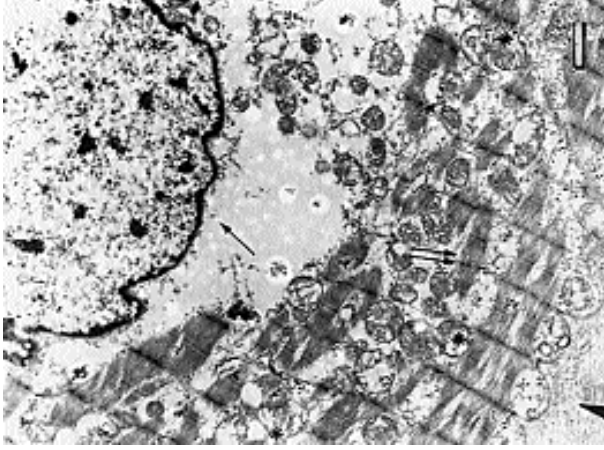
İstatistik

Veriler ortalama değerler \pm standart sapma ile ifade edildi. Her iki grubun total LDH değerlerinin karşılaştırılmasında "Student t" testi uygulandı. p değeri 0.05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

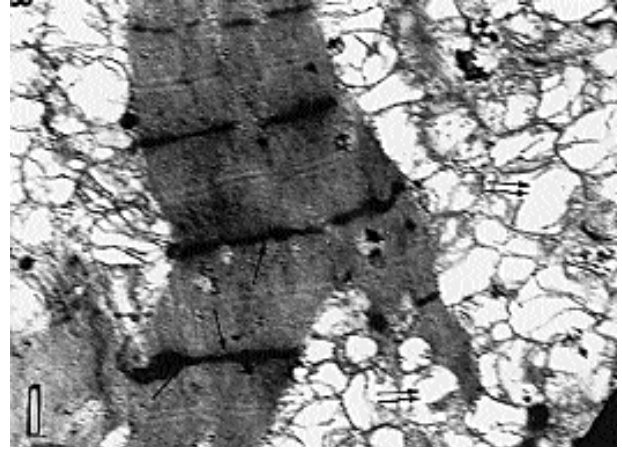
Bulgular

Her iki grubun elektron mikroskopik inceleme bulgularında yaygın endotel dejenerasyonu ve miyosit nekrozu saptandı. İncelemelerde saptanmış olan ultrastrüktürel değişiklikler şiddetli mitokondriyal dejenerasyon, disorganize miyoflamentler, interstisyel ödem olarak tespit edildi. Miyoflamentlere ait organizasyon bozukluğu oldukça belirgin düzeyde idi. Z çizgilerinde anormal protein birikimi saptandı. Endotel hücrelerinde anormal bombeleşme izlendi (Resim 1-6). Mikroskopik inceleme sonrası her iki grup arasında histopatolojik olarak nekroz bulgularına rastlandı ve miyokardiyal dejenerasyon açısından anlamlı fark olmadığına karar verildi.

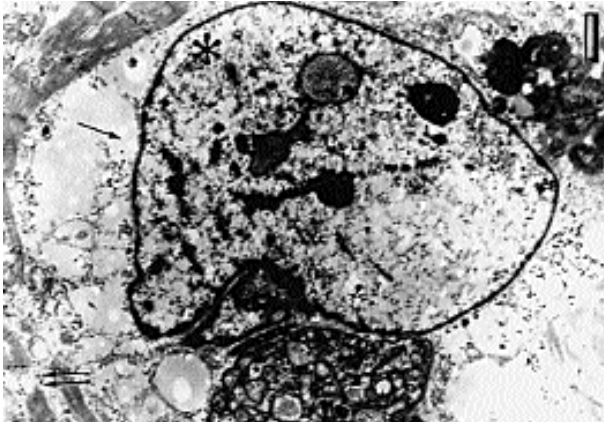
Miyoflamentlere ait disorganizasyonun derecesi Grup I olgularında belirgin olarak izlendi. Haptoglobulin düzeyleri hiçbir olguda patolojik sınırdan değildi. Aynı şekilde retikülosit sayımlarında her iki grupta yer alan olguların tümünde normal sınırlarda bulundu. Periferik yaymalar paraprostetik kaçaklı 10 olguda, mitral yetersizlikli ve nativ kapaklı 2 olguda hemoliz ile uyumlu olarak bulundu. Hiçbir olguda klinik anlamda hemolitik anemi gözlenmezken Grup I olgularından 10'unda (%67) LDH seviyesi yüksek bulundu (> 460 IU/L). Grup I olgularında ortalama LDH değeri 571 ± 8 IU/L olarak saptandı. Grup II olgulardan 4'ünde (%27) LDH değeri yüksek olarak saptanırken ortalama LDH değeri 490 ± 6 IU/L olarak bulundu. Her iki grubun LDH değerleri karşılaştırıldığında Grup I'in LDH değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$). Her iki gruptaki tüm hastalarda LDH1/LDH2 > 1 olarak bulundu.



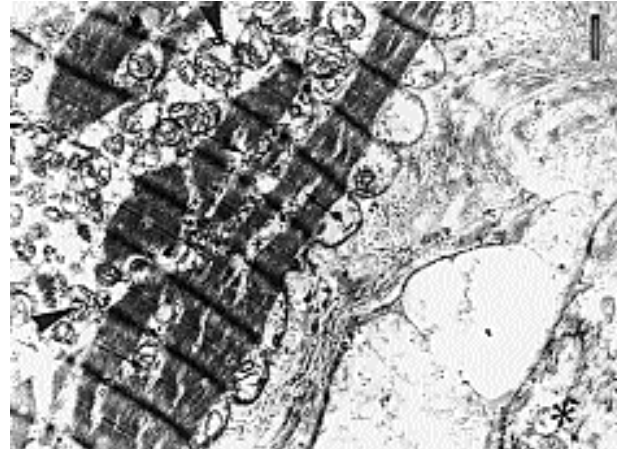
Resim 1. Grup I'deki hastadan alınan sol atriyum biyopsisi: Çekirdek bölgesi etrafında miyoflemlerin yokluğu (- >), disorganize miyoflemler (= >), belirgin olarak hasar görmüş mitokondri (*), intersiyel ödem, (V). Bar: 1µm



Resim 2. Grup I'deki hastadan alınan sol atriyum biyopsisi: Z çizgileri üzerindeki anormal protein akümülayonu (- >), disorganize miyoflemler, silinen kristalleriyle mitokondriyal dejenerasyon (= >). Bar: 1µm



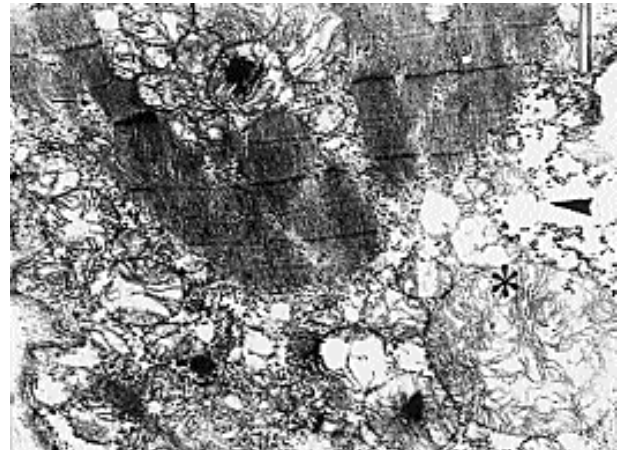
Resim 3. Grup I'deki hastadan alınan sol atriyum biyopsisi: Şiddetli nükleus hasarı(*), belirgin ödem düşündürülen miyoflemlerden yoksun bölge (- >), miyoflemler birbirinden ayrılmış ve düzenli yerleşimlerini kaybetmiş, (= >). Bar: 1µm



Resim 4. Grup II'deki hastadan alınan sol atriyum biyopsisi: Miyoflemlerin seperasyonu ve disorganizasyonu (- >), interisyel ödem (*), şiş ve vakuolizasyon mitokondriler (V). Bar: 1µm



Resim 5. Grup II'deki hastadan alınan sol atriyum biyopsisi: anormal bombeleşen epitel hücreleri (- >). Bar: 1µm



Resim 6. Grup II'deki hastadan alınan sol atriyum biyopsisi: dev mitokondrilerde kristallerin dejenerasyonu (*), disorganize miyoflemler (- >), hücre içi ödem (V). Bar: 1µm

Tartışma

Paraprostatik kaçak, kapak replasmanının gelişen en önemli komplikasyonlarından biri olarak bilinmektedir [1-4]. Geçirilmiş ya da aktif enfeksiyonlar, cerrahi teknik, annuler kalsifikasyon, sol atriyum lehine çevresel dokularında kapsayan geniş kapak rezeksiyonu paraprostatik kaçak gelişiminde önemli unsurlardır [2,4]. Mitral kapak replasmanının paraprostatik kaçak insidansı %0.8-2.9 arasında değişmektedir [2-6]. Çalışmamızda paraprostatik kaçaklı hasta grubunda 3 olguda enfeksiyon, 12 olguda ise mitral annuler kalsifikasyon kaçak nedeni olarak saptanmıştır. Sol atriyum boyutu paraprostatik kaçaklarda tedricen artış göstermekte olup, bu bulgunun prognostik önemi bilinmektedir [4,7,19]. Çalışılan olgularda sol atriyum boyutları artmış olarak izlenmiştir. Bugüne dek paraprostatik kaçaklarla yapılan çalışmalarda sol atriyumun daha çok anatomik yönü ve fonksiyonlarıyla ilgili veriler ortaya konulmuş, ancak histopatolojik değerlendirmeye gidilmemiştir. Çalışmamız bu anlamda yapılan ilk çalışmalardan biri oluşu nedeniyle dikkat çekici sayılabilir.

Kalbe yerleştirilmiş olan sentetik materyaller hemolize yol açabilmektedir. Bu bulgu ilk kez Teflon yama kullanılarak ASD onarımı yapılan bir vakada hemolitik aneminin ortaya çıkışı ile farkedilmiştir [7]. Daha sonraki yıllarda yayınlanan çeşitli çalışmalarda mekanik protez kapaklarda da hemolitik aneminin oluşabileceği ortaya konulmuştur [8-10]. Normofonksiyone mekanik protez kapaklarda hafif düzeyde intravasküler hemoliz nadir olmayan bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda hemolizin şiddeti ile kapak boyutu ve pozisyonu arasında korelasyon saptanmamıştır [9,19,20]. Hemolitik anemi mekanik kapaklarda nadir bir komplikasyon olmakla birlikte, paraprostatik kaçak varlığında kaçak jetinin yarattığı yüksek aşındırıcı baskı (shear stress) nedeniyle daha sıklıkla izlenmektedir [11,19]. Paraprostatik kaçak nedeniyle oluşan aşındırıcı baskıye yabancı maddeye bağli heritrosit üzerindeki oluşan travmatik etki klinik olarak hemolitik anemiye yol açabilmektedir [7-10]. Ancak çalışmamızdaki paraprostatik kaçak saptanan ve ileri mitral kaçığı olan olgularda klinik ve laboratuvar düzeyinde hemolitik anemi saptanmamakla birlikte hemolizin önemli göstergelerinden biri olan total LDH yüksekliğinde artış saptanmıştır.

Garcia ve arkadaşları [21] mekanik kapaklarda tüm paraprostatik kaçakların hemolize yol açmadığını, kaçığın varlığından çok akım şeklinin daha önemli olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak kliniğimizde yapılmış olan bir çalışmada 31 adet paraprostatik kaçaklı vaka incelenmiş ve akım tipleri ile hemoliz arasında bağlantı olmadığı bulunmuştur [22].

Total LDH seviyesindeki artış hemolitik reaksiyonların önemli bir göstergesi olmakla birlikte, LDH1'nin LDH2'ye oranındaki artış daha anlamlı bir göstergedir. LDH1 ve LDH2 izoenzimleri eritrosit ve miyositlerde diğer LDH izoenzimlerine göre daha fazla oranda bulunmaktadır. Bunlardan LDH1 miyokard hücrelerin ve eritrositte LDH2'ye göre daha yoğun olarak bulunduğundan dolayı her iki hücre grubunun hasarında LDH1'in LDH2'ye oranı, LDH1 yönünde artmaktadır. Çalışmamızda paraprostatik kaçak grubundaki hastaların %67'sinde total LDH 460 IU/L'nin üzerinde iken, kontrol grubunda bu değer %27 ile sınırlı kalmaktadır. Dolayısıyla iki grup arasında total LDH düzeyi bakımından anlamlı bir fark bulunmaktadır. Ancak LDH1 / LDH2 oranı tüm vakalarda LDH1 lehine bozularak 1'in üzerinde bulunmuştur. Bu bulgudan yola çıkılarak özellikle LDH1'in miyositlerde daha yoğun bulunması nedeniyle tüm vakalarda miyokard nekrozunun önemli düzeyde olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda elektronmikroskopik bulguların iki grup arasında anlamlı fark göstermediğini bulduk. Bu bulgularla LDH1 düzeyindeki artışın total LDH'yi artırıcı önemli bir unsur olduğunu söylemek mümkündür. Ancak paraprostatik kaçaklı vakalarda total LDH değerinin doğal kapaklı hastalara göre anlamlı olarak yüksek oluşunun hemolizin katkısıyla açıklamanın daha uygun olacağı görülmektedir. Sonuç olarak paraprostatik kaçak varlığında klinik olarak hemolitik anemi saptanmasa da biyokimyasal düzeyde hemoliz mevcuttur. Bunun en önemli göstergesi de total LDH düzeyidir. Nekrozun katkısına rağmen total LDH düzeyi artışı güvenilir bir hemoliz parametresi olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Genoni M, Franzen D, Vogt P. Paravalvular leakage after mitral valve replacement: Improved long-term survival with aggressive surgery? Eur J Cardiothorac Surg 2000;17:14-9.
2. Jindani A, Neville EM, Venn G, Williams BT. Paraprostatic leak. A complication of cardiac valve replacement. J Cardiovasc Surg 1991;32:503-8.
3. Mazzucco A, Milano A, Mazzaro E, Bortolotti U. Reoperation in patients with bioprosthesis in the mitral position. Indication and early results. J Heart Valve Dis 1993;2:646-8.
4. Kırallı K, Mansuroğlu D, Yayımcı B, et al. Paravalvular leakage after mitral valve replacement: Is left atrial enlargement an additional indication for reoperation? J Heart Valve Dis 2001;10:418-25.
5. Remadi JP, Bizouarn P, Baron O, et al. Mitral valve replacement with the St Jude medical prosthesis. A 15-year follow-up. Ann Thorac Surg 1998;66:762-7.
6. Goldsmith I, Lip GY, Patel RL. Evaluation of the Sorin bicarbon bileaflet valve in 488 patients (519 prostheses). Am J Cardiol 1999;83:1069-74.
7. Sayed HM, Dacic JV, Handley DA, et al. Hemolytic anemia of mechanical origin after open heart surgery. Thorax 1961;16:356-60.
8. Magilligan DJ, Fisher E, Alam M. Hemolytic anemia with porcine xenograft aortic and mitral valves. Thorac Cardiovasc Surg 1980;79:628-31.
9. Nitter Hauge S, Sommerfelt SC, Hall KV, et al. Chronic intravascular hemolysis after aortic disc valve replacement. Comparative study between Lillehei-Kaster and Bjork-Shiley disc valve prostheses. Br Heart J 1974;36:781-5.
10. Weesner KM, Rocchini AP, Rosenthal A, Behrendt D. Intravascular hemolysis associated with porcine mitral valve calcification in children. Am J Cardiol 1981;47:1286-8.
11. Kastor JA, Akbarian M, Buckley MJ, et al. Paravalvular leaks and hemolytic anemia following insertion of Starr-Edwards aortic and mitral valves. J Thorac Cardiovasc Surg 1968;56:279-88.
12. Gulbis B, Unger P, Lenaers A, et al. Mass concentration of creatine kinase MB isoenzyme and lactate dehydrogenase isoenzyme 1 in diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary bypass surgery. Clin Chem 1990; 36:1784-8.
13. Hornykewycz S, Gabriel H, Huber K. Biochemical markers of myocardial necrosis in acute myocardial infarction and thrombolysis. Ann Hematol 1994;69:59-63.

14. Henry WL, De Maria A, Framiak R, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62:212-7.
15. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, et al. Color doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75:175-83.
16. Moses GC, Ross ML, Henderson AR. Ten electropretic methods compared with a selected method for quantifying lactate dehydrogenase isoenzymes in serum. *Clin Chem* 1988;33:1885-90.
17. Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:814.
18. Hayhoe FGJ, Flemans RJ, eds. *A Colour Atlas of Haematological Cytology*. Wolfe Publishing, 1992:12.
19. Pizzarello RA, Turnier J, Padmanabhan VT, Goldman MA, Tortolani AJ. Left atrial size, pressure and V wave height in patients with isolated, severe, pure mitral regurgitation. *Cath Cardiovasc Diag* 1984;10:445-54.
20. Marsh GW. Intravascular hemolytic anemia after aortic valve replacement. *Lancet* 1964;55:986-8.
21. Garcia MJ, Vandervoort P, Stewart WJ, et al. Mechanisms of hemolysis with mitral prosthetic regurgitation: Study using transesophageal echocardiography and fluid dynamic simulation. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:399-406.
22. Yaymacı B, Say B, Başaran Y, ve arkadaşları Mitral paravalvüler kaçaklarda hemoliz varlığı ve transözefageal ekokardiyografik akım özellikleriyle ilişkisi. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2000;28:225-9.