

# Yüksek Rakımın Mitral Stenozda Pulmoner Hipertansiyon ve Cerrahi Morbidite Üzerine Etkisi

## EFFECTS OF HIGH ALTITUDE ON PULMONARY HYPERTENSION AND SURGICAL MORBIDITY IN PATIENTS WHO HAVE RHEUMATIC MITRAL VALVE STENOSIS

Veysel Kutay, \*Başar Sareyyüpoğlu, \*Kaan Kırallı, \*Cevat Yakut

Van Yüksek İhtisas Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Van

\*Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Deniz seviyesinden ortalama 1750 m yüksekte yaşayıp romatizmal kalp hastalığı nedeniyle mitral kapak replasmanı (MVR) yapılan hasta grubu ile deniz seviyesine yakın bölgelerde yaşayan benzer özellikteki hasta grubu karşılaştırılarak yüksek rakımın pulmoner tansiyon ve cerrahi morbidite üzerine etkileri incelendi.

**Materyal ve Metod:** Romatizmal mitral stenoz tanısı konulup MVR operasyonu gerçekleştirilen her biri 50 olgudan oluşan iki grup oluşturuldu. Grup I yüksek rakımda yaşayan, Grup II deniz seviyesine yakın bölgelerde yaşayan hastalardan oluşturuldu. Her iki grup demografik özellikler, semptom süresi ve şiddeti, peroperatif ve postoperatif bulgular yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Her iki gruptaki tüm hastalara mekanik protez kapak implante edildi.

**Bulgular:** Her iki grupta yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, ortalama semptom süresi, fonksiyonel kapasite, mitral kapak alanı, orta-ileri triküspid kapak yetersizliği varlığı yönünden anlamlı bir farklılık görülmedi. Grup I'de pulmoner arter basıncı (PAB) sistolik  $64 \pm 13$  mmHg, ortalama  $31 \pm 7$  mmHg iken, Grup II'de sırası ile  $49 \pm 11$  mmHg ve  $21 \pm 5$  mmHg ( $p < 0.01$ ), sol atriyum çapı Grup I'de  $6.3 \pm 1.4$  cm iken, Grup II'de  $4.8 \pm 0.7$  cm ( $p < 0.01$ ) bulundu. Her iki grupta intraoperatif kriterler (MVR tekniği, kardiyopleji kullanımı, kros klemp zamanı, sol atriyal trombektomi, triküspid kapak rekonstrüksiyonu, inotrop kullanımı), postoperatif komplikasyonlar ve hastane mortalitesi bakımından belirgin farklılık bulunmadı.

**Sonuç:** Yüksek rakımda yaşayan Grup I hastalarında PAB'nin ve geç tami konmasına bağlı sol atriyum çaplarının Grup II'ye göre daha yüksek olmasına karşın, bu yükseklikte yaşamın peroperatif sonuçlar ve major komplikasyonlar üzerine direkt etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Yüksek rakım, pulmoner hipertansiyon, mitral stenoz, kapak replasmanı, sol atriyum

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2002;10:222-225

### Summary

**Background:** To evaluate the effect of high altitude on pulmonary hypertension and surgical morbidity, comparison has been done between two group of the patients undergone mitral valve replacement due to rheumatic mitral stenosis.

**Methods:** The Group I was consisting of 50 patients living in average 1750 m altitude, and the Group II was also containing 50 patients living in near sea level altitude. Both groups were analyzed retrospectively to compare perioperative and postoperative findings. Mechanical mitral valve prostheses were implanted to all patients in both groups.

**Results:** Average age, sex, length and severity of symptoms, functional capacity, mitral valve area and gradients, presence of moderate or severe tricuspid regurgitation were nonsignificant between two groups. Systolic pulmonary artery pressure (PAP) was  $64 \pm 13$  mmHg and mean PAP  $31 \pm 7$  mmHg in Group I, and they were  $49 \pm 11$  mmHg and  $21 \pm 5$  mmHg in Group II ( $p < 0.01$ ). Left atrial size was  $6.3 \pm 1.4$  cm in Group I, and  $4.8 \pm 0.7$  cm in Group II ( $p < 0.01$ ). The operative characteristics such as valve implantation technique, cardioplegia delivery, cross clamp's length, left atrial thrombectomy, tricuspid valve reconstruction, inotropic support and hospital mortality were found nonsignificant between two groups.

**Conclusions:** Although the high-altitude resident's left atrial size and PAP were found higher than Group II, in our opinion, to living at high altitude does not effect directly the peroperative results and the complications.

**Keywords:** High altitude, pulmonary hypertension, mitral stenosis, valve replacement, left atrium

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2002;10:222-225

**Sunulduğu Kongre:** Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VII. Ulusal Kongresi, 23-27 Ekim 2002, Antalya

**Adres:** Dr. Veysel Kutay, Van Yüksek İhtisas Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Van

**e-mail:** vkutay@yahoo.com

## Giriş

Romatizmal mitral kapak stenozu nedeniyle cerrahi gereksinim duyan hastalar özellikle ülkemizin sosyoekonomik olarak geri kalmış bölgelerinde giderek artmaktadır. İlk başarılı prostetik mitral kapak replasmanının üzerinden dört dekad geçmiş olmasına rağmen, operatif mortalite ve morbiditeyi etkileyen risk faktörlerinin varlığı nedeniyle bu operasyonlar önemlerini korumaktadırlar [1]. Bu risk faktörlerinden pulmoner hipertansiyon mitral kapak replasmanı (MVR) ve peroperatif hasta bakımını büyük ölçüde komplike hale getirmektedir. Her ne kadar yükselmiş sol atriyal basınç mitral kapak replasmanı sonrası düzelse bile, pulmoner vasküler rezistansın normal sınırlar içine dönmesi haftalar ve aylar sürebilir [2,3]. Pulmoner hipertansiyon gelişimini tetikleyen ve hızlandıran unsurlardan mitral stenozun şiddeti, süresi, hasta pulmoner kapiller yatağın kronik venöz obstrüksiyona verdiği yanıtın derecesi yanında bu çalışmaya konu olan yüksek rakımda yaşamaya bağlı kronik hipokseminin mitral stenozlu hastalardaki pulmoner hipertansiyona, dolayısıyla cerrahi morbiditeye olan muhtemel etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Romatizmal mitral darlığı tanısı konulup MVR operasyonu gerçekleştirilen ve her biri 50 olgudan oluşan iki grup ele alındı. Grup I yüksek rakımda yaşayıp son iki yıl içerisinde Van Yüksek İhtisas Hastanesi'nde, Grup II deniz seviyesine yakın bölgelerde yaşayıp Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ameliyat edilen hastalardan oluşturuldu. Her iki grup demografik özellikler, semptom süresi ve şiddeti, peroperatif ve postoperatif bulgular yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Daha önce kardiyak cerrahi girişim yapılan, orta-ileri aort kapak darlık ve yetmezliği bulunan, romatizmal olmayan mitral darlığı ve pür ileri mitral yetersizliği olan, açık mitral rekonstrüksiyon yapılan, koroner arter hastalığı ve kronik renal yetersizliği tanısı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Mitral stenoz kesin tanısı transtorasik ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon yapılarak konuldu. Semptomatik olan hastalara yapılan ekokardiyografik verilerde mitral kapak alanın  $< 1.5 \text{ cm}^2$ , sistolik gradientin  $> 15 \text{ mmHg}$  olması cerrahi endikasyon olarak kabul edildi. Ayrıca 40 yaş üzeri hastalara kardiyak kateterizasyon sırasında koroner anjiyografi yapıldı. Preoperatif hasta semptomları New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel kriterlerine dayanarak klasifiye edildi. Mevcut organik triküspid hastalığı, annuler kalsifikasyon varlığı, fonksiyonel kapasite, kronik atriyal fibrillasyon varlığı, pulmoner arter basıncı, sol atriyum çapı gibi preoperatif hasta verileri Tablo 1'de verilmiştir.

### Cerrahi Teknik

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara mekanik mono- veya bileaflet mitral protez kapak implante edildi. Her iki gruptaki tüm hastalar elektif şartlarda operasyona alınmış olup, cerrahi girişim standart kardiyopulmoner bypass tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Medyan sternotomi sonrası asandan aortadan arteriyel ve sağ atriyumdan bikaval venöz kanüller ile sağ üst pulmoner venden vent kanülü konuldu. Hemodilüzyon, orta derecede sistemik hipotermi ( $28-32^\circ\text{C}$ ), antegrad-retrograd

kombine izotermik hiperkalemik kan kardiyoplejisi kullanıldı. Triküspid lezyonu olup rekonstrüksiyon planlanan ve sol atriyotomi ile yeterli görünüm sağlanamayan olgularda sağ atriyotomi sonrası interatriyal septum yoluyla, triküspid kapağa müdahale edilmeyen olgularda standart sol atriyotomi yapılarak mitral kapağa ulaşıldı. Mitral kapak annulus boyutu 27 mm üzeri ve yaygın annuler kalsifikasyonu olmayan kombine lezyonlu olgularda posterior leaflet korundu. Annuler fibrotik yapısı yeterli mukavemette olan olgularda 2/0 polyester basit tek veya U dikişler ile prostetik kapak implante edildi. Annuler dekalsifikasyon yapılan ve dokusu frajil olan olgularda teflon pledgetli sütürler kullanıldı. İleri triküspid kapak yetersizliği ve annuler dilatasyonu olan olgularda triküspid DeVega annuloplasti gerçekleştirildi. Kapak replasmanı gerçekleştirildikten sonra atriyotomiler primer olarak kapatıldı. Hava çıkarma işlemi takiben kros klemp kaldırıldı. Düşük kalp debisi, sağ kalp yetersizliği nedeniyle kardiyopulmoner bypasstan çıkılmayan hastalara inotrop ile destek ve pulmoner kateter yoluyla Nitroglicerine infüzyonu başlandı. Komplikasyonsuz hastalar hemodinamik parametrelerine ve kan gazları takiplerine uygun olarak postoperatif ortalama 4-6 saat sonra endotrakeal tüpleri çıkarılarak postoperatif 2. gün serviste takibe alındı.

### Hasta Takibi ve İstatistik

Her iki gruptaki tüm hastaların peroperatif ve postoperatif verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel farklılıklar Student t testi, ki-kare testi kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı,  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Her iki gruptaki hastaların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, semptom süresi, ileri düşük fonksiyonel kapasite (NYHA klas IV) dağılımı, kronik atriyal fibrilasyon (AF) varlığı, geçirilmiş tromboembolik olay yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hemodinamik ve ekokardiyografik parametreler açısından bakıldığında sol atriyum çapı ve ortalama ile sistolik pulmoner basınç Grup I'de anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer hemodinamik veriler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1). İleri triküspid yetersizliği Grup II'de daha sık idi. Sol atriyal trombektomi, mitral annuler kalsifikasyon, kros klemp ve kardiyopulmoner bypass zamanı, inotrop destek ihtiyacı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. İntraoperatif veriler ve erken postoperatif komplikasyon dağılımı Tablo 2'de verildi.

Toplam hastane mortalitesi Grup I'de 2 hastada (%4), Grup II'de 1 hastada (%2); tromboemboliye sekonder geçici nörolojik defisit Grup I'de 2 (%4), Grup II'de 1 hastada (%2) görüldü. Grup I'de kaybedilen olgulardan biri 37 yaşında ileri pulmoner hipertansif ( $115/60 \text{ mmHg}$ ), blok kalsifik mitral stenozlu, NYHA klas IV fonksiyonel kapasitede erkek hastaydı. Bu hastada mitral replasmanı sonrası yüksek doz inotrop ve intraaortik balon destekle kardiyopulmoner bypassdan çıkıldı, ancak postoperatif erken dönemde düşük kalp debisi nedeniyle kaybedildi.

Grup I'de preoperatif ritmi kronik AF olan hastaların postoperatif sinüs ritmine dönüş oranı %28 iken, Grup II'de bu oran %41 olarak bulundu. Postoperatif dönemde ( $11.2 \pm 4.3$

**Table 1.** Preoperatif hasta verileri.

	Grup I	Grup II	p
Yaş (yıl)	40 ± 12	42 ± 9	> 0.05
Cinsiyet (E/K)	16/34	19/31	> 0.05
Semptom süresi (yıl)	8.1 ± 2.2	7.2 ± 1.7	> 0.05
New York Heart Association fonksiyonel kapasite			
klas II	13	22	< 0.05
klas III	33	24	< 0.05
klas IV	4	4	< 0.05
Ritim (AF / NSR)	32/18	36/14	> 0.05
Preoperatif pulmoner arter basıncı			
sistolik (mmHg)	64 ± 13	49 ± 11	< 0.01
ortalama (mmHg)	31 ± 7	21 ± 5	< 0.01
MVA (cm <sup>2</sup> )	1.05 ± 0.1	1.1 ± 0.2	> 0.05
Gradyent (mmHg)	21 ± 7	19 ± 5	> 0.05
Sol atriyum çapı (cm)	6.3 ± 1.4	4.8 ± 0.7	< 0.01
Orta / ileri triküspid yetmezliği	22 / 5	15 / 8	< 0.05

AF = atriyal fibrillasyon, MVA = mitral kapak alanı, NSR = normal sinüs ritmi

**Table 2.** İntraoperatif ve postoperatif erken dönem veriler.

	Grup I	Grup II	p
<b>Operatif veriler</b>			
Protez kapak boyutu (mm)			> 0.05
25	4	6	
27	16	14	
29	19	20	
31	11	10	
Mitral kalsifikasyon	17	16	> 0.05
Sol atriyal trombektomi	7	6	> 0.05
Triküspid onarım	6	8	> 0.05
Aort kros klemp zamanı (dak)	53 ± 12	65 ± 16	< 0.05
Kardiyopulmoner bypass zamanı (dak)	74 ± 17	91 ± 28	< 0.05
Postoperatif pulmoner arter basıncı			
sistolik (mmHg)	40 ± 9	29 ± 6	< 0.01
ortalama (mmHg)	23 ± 5	17 ± 5	< 0.01
<b>Morbidite</b>			
Postoperatif ritim (AF / NSR)	23 / 27	21 / 29	> 0.05
İnotrop destek	10	8	> 0.05
Revizyon	1	2	> 0.05
Mediastinit	0	2	> 0.05
Tromboemboli	2	1	> 0.05
<b>Mortalite</b>	2	1	> 0.05

ay) poliklinik takiplerinde ve telefonla ulaşılan hastalarda Grup I'de NYHA klas I ve II sayısı 27 ve 15 iken, Grup II'de bu sayılar 33 ve 10 olarak bulundu ( $p < 0.05$ ). Bu süre içerisinde Grup I'de üç hasta nefes darlığı, çarpıntı, halsizlik, bir hasta sağ hemipleji, iki hasta sağ kalp yetmezlik tablosu nedeniyle kardiyovasküler cerrahi kliniğine müracaat etti. İki hastada ekokardiyografik olarak mitral protez kapak üzerinde trombüs tespit edildi. Bu hastalar trombolitik tedavi sonrası yapılan

ekokardiyografi tekrarında mitral protez üzerindeki trombüs imajının kaybolduğu ve gradientin düzeldiği tespit edildi, genel durumları düzelen hastalar oral antikoagülan dozları artırılarak taburcu edildi.

## Tartışma

Mitral stenozun en önemli ve en sık görülen nedeni romatizmal ateştir ve özellikle de üçüncü dünya ülkelerinde her yıl ortalama yirmi milyon insanda görülmektedir [4]. Mitral stenozlu hastaların ancak %50-60'ında romatizmal ateş öyküsü alınır, kadınlar erkeklerden iki üç kat daha sık tutulur. Kardiyak tutulum 10-30 yıl içinde klinik olarak semptom verir. Romatizmal kapak tutulumlarının yaklaşık %40'ı izole mitral stenozdur. Patoanatomik değişiklikler kommissural füzyon, leafletlerde fibrotik kalınlaşma ve retraksiyon, kordal füzyon ve kısalmayı içerir. Kalsifikasyon varlığı erkeklerde ve yaşlı hastalarda daha sık görülür [3,5]. Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda annuler kalsifikasyon görülme oranı %8.5 olup, bu olguların %45'inin erkek olduğu ve yaş ortalamasının 44.7 olduğu belirlenmiştir. İleri mitral stenozu olan hastalarda pulmoner sistolik arter basıncının 60 mmHg üzerinde olduğunda, sağ ventrikül afterload artarak ejeksiyon performansı belirgin ölçüde düşer. Sol atriyal basıncın 30 mmHg üzerine çıkması durumunda plazma onkotik basıncı artarak pulmoner interstisyuma serum sızarak akciğer kompliyansını düşürür. Pulmoner vasküler obliteratif değişiklikler sonucunda kapiller wedge basıncında belirgin ve kalıcı yükseklik oluşur. Gerek kardiyopulmoner bypass ve myokardiyal koruma yöntemlerin gelişmesi, gerek postoperatif erken dönem invaziv ve noninvaziv yoğun bakım takip ve medikal tedavilerin başarısı nedeniyle ileri pulmoner hipertansif mitral kapak hastalarında operatif mortalite günümüzde %6-8'e kadar düşmüştür [6-8]. Pulmoner hipertansif olgularda erken dönem mortalite, pulmoner hipertansiyonu belirgin olmayan mitral operasyonlara göre daha yüksek olmasına rağmen, uzun dönem hayatta kalım ve fonksiyonel kapasitede anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür [9]. Prostatiklin, nitrik oksit, nitroglicerine gibi vazodilatör etkili farmakolojik maddelerin klinik kullanımı bu hastalarda pulmoner vasküler rezistansı (PVR) düşürerek başarılı sonuçlar verse de [10], PVR'si 1000 dynsec<sup>5</sup> üzerinde olan hastalarda sağ ventrikül yetersizliğine bağlı mortalite oranı hala belirgin ölçüde yüksektir. Mitral kapak replasmanı yapılan pulmoner hipertansif hastaların postoperatif ilk saatlerdeki respiratör asit-baz durumu ile PVR arasında direkt korelasyon vardır. Mekanik ventilasyon desteğindeki ileri pulmoner hipertansif sağ ventrikül yetmezliği olan hastalarda hipokarbik alkaleminin PVR'nin düşmesine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir [11]. Bizim hasta grubumuzda pulmoner hemodinamik parametreleri müsait olan hastalarda 4-6 saatte mekanik ventilasyon sonlandırılırken, yüksek pulmoner basınçlı hastalarda parsiyel karbondioksit basıncı, pH ve arteriyel oksijen saturasyonu optimal seviyede tutulacak şekilde tedrici olarak (8-24 saat) ekstübasyon uygulanmıştır. Yüksek rakıma bağlı pulmoner ödem tablosu hipoksi ve basınç düşüklüğüne bağlı inflamatuvar markırlarda (lökotrien B4, C5a) ve endotelin-1 düzeylerinde artışa bağlı olarak kapiller basınç yükselmesi ve permeabilitede artış sonucunda gelişmektedir [12,13]. Akut ve kronik pulmoner hipertansiyon gelişiminde endotelin-1'in önemi yapılan birçok deneysel ve klinik çalışmada ortaya konmuştur [12-14]. Goerre ve arkadaşları [12] 22 sağlıklı sporcu ile yaptıkları çalışmada, düşük rakımdan 4000 m yükseğe çıkarılan bu gönüllülerde pulmoner arter basıncı yükselmesine paralel olarak plazma endotelin-1 seviyesinin  $2.9 \pm 1.1$  pg/mL'den  $5.9 \pm 2.2$  pg/mL'ye yükseldiğini tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda Grup I hastalarının ortalama 1750 m yükseklikte yaşamalarının arteriyel hipoksi yönünden belirgin bir etkisi olmamakla birlikte, altta yatan neden mitral stenozu olduğundan bu küçük etkinin zaten rezervi azalmış olan bu hastalarda anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz. Grup I'de ameliyat edilen hastaların pulmoner arter basınçlarının Grup II'ye göre daha yüksek bulunması bu tezi doğrular niteliktedir. Sonuç olarak yüksek rakımda yaşayan mitral stenozlu hastalarda pulmoner arter basıncı ve sol atriyum çapları daha yüksek olup, postoperatif erken dönemde pulmoner basınç düşüşü deniz seviyesinde yaşayan hastalara göre daha az olmakla birlikte bu yükseklikte yaşamın cerrahi morbidite ve mortalite üzerine direkt etkisinin olmadığı kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: Clinical experience with a ball valve prothesis. *Ann Surg* 1961;154:726-40.
2. Braunwald E. Valvular heart disease. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1997:1007.
3. Fann J, Ingels B, Miller C. Pathophysiology of mitral valve disease and operative indications. In: Edmunds H, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. NY: McGraw-Hill, 1997:965.
4. Burge DJ, DeHoratius RJ. Acute rheumatic fever. *Cardiovasc Clin* 1993;23:3-7.
5. Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of mitral valve stenosis. *Clin Cardiol* 1994;17:330-34.
6. Vincens JJ, Temizer D, Post JR, Edmunds HL. Long-term outcome of cardiac surgery in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. *Circulation* 1995;92[suppl II]:II-137-42.
7. Camara ML, Aris A, Padro J. Long-term results of mitral valve surgery in patients with severe pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1988;45:133-6.
8. Christakis GT, Kormos RL, Weisel RD, et al. Morbidity and mortality in mitral valve surgery. *Circulation* 1985;72(suppl II):II-120-8.
9. Cesnjevar RA, Feyrer R, Walther F, et al. High-risk mitral valve replacement in severe pulmonary hypertension: 30 years experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:344-52.
10. Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, et al. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1992;77:880-3.
11. Fullerton DA, McIntyre R, Kirson L, et al. Impact of respiratory acid-base status in patients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996;61:696-701.
12. Goerre S, Wenk M, Bartsch P, et al. Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high-altitude exposure. *Circulation* 1995;91:359-64.
13. Alleman Y, Schere R U, Maggiorini M. Echocardiographic and invasive measurements of pulmonary artery pressure correlate closely at high altitude. *Am J Physiol* 2000;279:H2013-6.
14. Sartori C, Vollenweider L, Delabays A, et al. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999;20:2665-8.