

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SOL VENTRİKÜL DESTEK CİHAZI İMPLANTASYONU SONRASI
GELİŞEN SAĞ VENTRİKÜL YETMEZLİĞİNİN PREOPERATİF VE
PERİOPERATİF GÖSTERGELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan AVCI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sanem NALBANTGİL

İZMİR-2015

Canım ailem ve güzel eşime...

ÖNSÖZ

Son dönem kalp yetersizliği tedavisinde kalp transplantasyonu halen altın standart tedavidir. Ancak azami tıbbi tedaviye cevap vermeyen kalp yetersizliği vakalarının sayısı giderek artmakta ve kalp transplantasyonu gereği doğan hastaların yaklaşık %10'una kalp transplantasyonu uygulanabilmektedir. Bu tablo alternatif tedavi metodlarına yönelme gereği yanında hastaların transplantasyon için sıra beklerken yaşatılabilmelerini gerektirmiştir. İşte bu ihtiyaçtan hareketle geliştirilen ventrikül destek cihazları ile son dönem dönem kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır.

Biz bu çalışmamızda sol ventrikül destek cihazı implantasyonu sonrası %10-30 oranında gelişen ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan sağ ventrikül yetmezliğinin preoperatif ve perioperatif prediktörlerini belirlemeye çalıştık.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emek veren, bilgi, deneyim ve manevi desteklerini benden esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cemil Gürgün ve tez danışmanı hocam Prof. Dr. Sanem Nalbantgil olmak üzere her biri alanında söz sahibi, çok değerli olan tüm hocalarıma, tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Özbaran'a, Prof. Dr. Tahir Yağdı'ya ve Prof. Dr. Çağatay Engin'e, istatistik aşamasında kıymetli emek ve zamanını bana ayıran Yard. Doc. Dr. Timur Köse'ye ve hem tez hem de asistanlık sürecinde desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana hayatımın her aşamasında destek olan ve emekleri kelimelerle anlatılamayacak, hakkı ödenemeyecek kadar büyük ve kıymetli olan canım aileme ve sınırsız sevgi, sabır ve fedakarlığı için sevgili eşim, hayat arkadaşım, yoldaşım, sırdaşım Duygu Alptekin Avcı'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
1.1.KALP YETERSİZLİĞİ.....	1
1.1.1.TANIM VE TERMİNOLOJİ.....	1
1.1.2.KALP YETERSİZLİĞİ PATOFİZYOLOJİSİ.....	2
1.1.3. KALP YETERSİZLİĞİ TANISI.....	3
1.1.4.KALP YETERSİZLİĞİ SINIFLANDIRILMASI.....	4
1.1.5. KALP YETERSİZLİĞİ ETYOLOJİSİ.....	7
1.1.6.KALP YETERSİZLİĞİ TANISINDA KULLANILAN	
TETKİKLER.....	8
1.1.7. KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ.....	11
1.1.7.1.GENEL ÖNERİ VE ÖNLEMLER.....	11
1.1.7.2.FARMAKOLOJİK TEDAVİ.....	16
1.1.7.3.KALP YETERSİZLİĞİNDE CİHAZ TEDAVİSİ.....	22
1.2.KALP YETERSİZLİĞİNDE MEKANİK DESTEK TEDAVİSİ.....	25
1.2.1.GİRİŞ.....	25
1.2.2.TARİHÇE.....	26
1.2.3.CİHAZLARIN GELİŞİMİ.....	27
1.2.4.VENTRİKÜL DESTEK CİHAZLARININ POTANSİYEL	
FAYDALARI.....	28
1.2.5. KLİNİK UYGULAMA VE ENDİKASYONLAR.....	28
1.2.6. CİHAZ SEÇİMİ.....	32

1.2.7. CERRAHİ TEKNİK VE POSTOPERATİF TAKİP.....	42
1.2.8 SOL VENTRİKÜL DESTEK CİHAZI İMPLANTASYONU SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR.....	44
1.2.9. CİHAZLARIN KALP NAKLİNE ETKİSİ.....	48
1.2.10. SONUÇ.....	49
2.AMAÇ VE HİPOTEZ.....	50
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
4.BULGULAR.....	58
5.TARTIŞMA.....	71
6.SONUÇ.....	77
KISITLILIKLAR	79
ÖZET(TÜRKÇE VE İNGİLİZCE).....	80
KAYNAKLAR	83

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: DEF-KY ve KEF-KY Tanımları.....	5
Tablo 2: ACC/AHA Yapısal Kalp Yetersizliği Evrelemesi ile NYHA Fonksiyonel Kalp Yetersizliği Sınıflamasının Karşılaştırması.....	6
Tablo 3: Kalp Yetersizliğinin Tedavisi.....	13
Tablo 4: Kalp Yetersizliği Evreleri ve Uygun Tedavi Yöntemleri.....	15
Tablo 5: Kalp Yetersizliğinde Önerilen İlaç Dozları.....	20
Tablo 6: Kalp Yetersizliğinde Önerilen Diüretikler ve Dozları.....	21
Tablo 7: ICD Endikasyonları.....	23
Tablo 8: CRT-P/CRT-D Endikasyonları.....	24
Tablo 9: Mekanik Dolaşım Desteğinin(MDD) Çeşitli Kullanım Endikasyonları.....	29
Tablo 10: Ventrikül Destek Cihazı İmplantasyonu İçin Uygun Hastalar.....	30
Tablo 11: INTERMACS Sınıflaması.....	31
Tablo 12. Bazal Karakteristikler ve Komorbid Durumlar.....	59
Tablo 13. Kan Basıncı, Kalp Hızı, INTERMACS Sınıfı, İnotrop Gereksinimi ve Asit Varlığı ile Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi.....	61
Tablo 14. Preoperatif Medikasyon-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi.....	62
Tablo 15. Sağ Kalp Kateterizasyon Ölçümleri-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi.....	63
Tablo 16. Biyokimyasal Laboratuvar Değerleri-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi.....	64
Tablo 17. Klinik Risk Skorları-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi.....	65
Tablo 18. Ekokardiyografik Ölçümler-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi.....	67

Tablo 19. Multipl Lojistik Regresyon-Sağ Ventrikül Yetmezliği.....	68
---	-----------

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mekanik Dolaşım Destek Cihazları.....	32
---	-----------

Şekil 2. RVOT-SE'nin M-Mod ile ölçümü.....	56
---	-----------

Şekil 3. RV-MPI-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi için ROC Eğrisi.....	69
---	-----------

Şekil 4. Prealbumin-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi için ROC Eğrisi.....	69
---	-----------

Şekil 5. RV-FAC-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi için ROC Eğrisi.....	70
---	-----------

Şekil 6. RAA-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi için ROC Eğrisi.....	70
--	-----------

KISALTMALAR

MI	: Miyokard İnfarktüsü
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
KY	: Kalp Yetersizliği
DEF-KY	: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KEF-KY	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
SV	: Sol Ventrikül
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
AF	: Atrial Fibrilasyon
LBBB	: Sol Dal Bloğu
SVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
AHA	: Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
EKG	: Elektrokardiyografi
PAAG	: Arka-Ön Akciğer Grafisi
CMR	: Kardiyak Manyetik Rezonans
KMP	: Kardiyomyopati
EKO	: Ekokardiyografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emülsiyon Tomografisi
RV	: Sağ Ventrikül
ACE-I	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BB	: Beta Bloker
CRT	: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

ICD	: İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör
LVAD	: Sol Ventrikül Destek Cihazı
RVAD	: Sağ Ventrikül Destek Cihazı
VDC	: Ventrikül Destek Cihazı
PKG	: Perkutan Koroner Girişim
CABG	: Koroner Arter Baypas Cerrahisi
DM	: Diyabetes Mellitus
MRA	: Minarelokortikoid Reseptör Antagonisti
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ANP	: A Tipi Natriüetik Peptid
BNP	: B Tipi Natriüetik Peptid
CNP	: C Tipi Natriüetik Peptid
NT-proBNP	: N-terminal proBNP
ARNi	: Anyitensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü
TAH	: Total Yapay Kalp
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Birliği
MDD	: Mekanik Dolaşım Desteği
PCWP	: Pulmoner Kapiller Saplama Basıncı
İABP	: İntra Aortik Balom Pompası
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ASE	: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. KALP YETERSİZLİĞİ

1.1.1.TANIM VE TERMİNOLOJİ

Kalp yetersizliği, kardiyak yapı ya da fonksiyon bozukluğu sonucu kalbin doku ve organların oksijen ihtiyacını karşılayamaması ya da bunu ancak yüksek dolum basınçları ile gerçekleştirmesidir. Klinik olarak hastaların tipik semptom (dispne, ayak bileği ödemi, yorgunluk gibi) ve bulguları (juguler venöz dolgunluk, pulmoner raller, apeksin yer değiştirmesi gibi) taşıdığı bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.[1]

Toplumun yaşlanması, miyokard infarktüsü sonrası yaşam süresinin uzaması ve diğer hastalıklara bağlı mortalitenin azalması sonucu kalp yetersizliği insidansı artmaya devam etmektedir. Yaşam boyu kalp yetersizliği gelişme riski %20 civarındadır.[2] Tedavideki ilerlemeye rağmen kalp yetersizliğine bağlı mortalite hızı yüksek kalmaya devam etmektedir. Bu durum risk altındaki kişilerin belirlenmesi ve risk azaltılmasına yönelik yapılacak girişimleri önemli kılmaktadır.[3] Kullanılan tanımlamadan bağımsız olarak kalp yetersizliği yaşla beraber hızlı bir artış göstermektedir.[3;4;5] Framingham çalışmasında kalp yetersizliği prevalansı 50-59 yaş aralığında erkek ve kadınlarda %0,8 iken, 80- 89 yaş aralığında erkeklerde %6,6, kadınlarda ise %7,9'a yükselmektedir.[3;6] Gelişmiş ülkelerde toplumun %1-2'sinde kalp yetersizliği görülmektedir, 70 yaş üstüne çıkıldığında prevalans %10'a kadar yükselir. Hastaların en az yarısını düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetersizliği (DEF-KY) grubu (EF < % 40) oluşturur.[7]

1.1.2.KALP YETERSİZLİĞİ PATOFİZYOLOJİSİ

Sol ventrikül (SV) kontraksiyon fonksiyonu azalan hastalarda SV dilatasyonu gelişerek atım hacmini (stroke volume) korumaya çalışır, kalp daha büyük bir hacmin daha düşük bir fraksiyonunu pompalar. Sistolik disfonksiyon derecesi daha da arttığı zaman ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşmeye başlar.[1] Kardiyak hasar ya da kardiyak stres artışı, kısa süreli olarak kalbi destekleyen fakat kalbin fonksiyon ve yapısını zaman içinde bozan sistemik bir yanıtı neden olur. Kalp yetersizliği hastasında hastalık kliniği; altta yatan nedenler, kompanzatuvar değişiklikler, kişinin genetik yapısı, çevresel faktörler ve komorbid durumların etkileşimi ile şekillenmektedir.[8]

Miyokard hasarı sonrası sağ kalan miyositlerde ve ekstrasellüler dokuda maladaptif değişiklikler oluşur. Bunun sonucunda kontraktilitede azalma ve sol ventrikülde genişleme ile seyreden yeniden şekillenme gelişir.[9] Bu değişikliklerde rol oynayan mekanizma; primer patolojinin tekrarlaması ile beraber sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonudur.[10] Yeniden şekillenme ve nörohumoral sistem aktivasyonu klinik kalp yetersizliği sendromunun ortaya çıkmasına neden olur. Azalmış kardiyak rezervi olan hastalarda atriyal kontraksiyon ve sol ventrikülün senkron çalışması semptomların sınırlanması açısından büyük öneme sahiptir. Atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi ve başta sol dal bloğu (LBBB) olmak üzere iletim sistemi defektleri klinik durumda bozulma ile seyreder.[11]

1.1.3.KALP YETERSİZLİĞİ TANISI [Kaynak 1]

DEF-KY (Düşük EF'li Kalp Yetersizliği) için gereken koşullar:

- 1- Tipik kalp yetersizliği semptomları
- 2- Tipik kalp yetersizliği bulguları
- 3- Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(SVEF)

KEF-KY (Korunmuş EF'li Kalp Yetersizliği) için gereken koşullar:

- 1- Tipik kalp yetersizliği semptomları
- 2- Tipik kalp yetersizliği bulguları
- 3- Normal ya da sadece hafif azalmış SVEF ve sol ventrikülün dilate olmaması
- 4- İlişkili yapısal kalp hastalığı (SV hipertrofisi, sol atriyum büyümesi) ve/veya diyastolik disfonksiyon.

Kalp yetersizliği için Framingham kriterleri:

Major kriterler:

- 1- Aralıklı (paroksizmal) gece dispnesi veya ortopnesi
- 2- Boyun venöz dolgunluğu
- 3- Akciğerde raller
- 4- Radyografik kardiyomegali
- 5- Akut pulmoner ödem
- 6- S3 galo
- 7- Venöz basınçta artma (>16 cm H₂O)
- 8- Hepatojuguler reflü
- 9-Tedavi ile 5 günde >4,5 kg kaybetme

Minör kriterler:

1-Çift taraflı ayak bileği ödemi

2-Gece öksürüğü

3-Olağan işlerde dispne

4-Hepatomegali

5-Plevral efüzyon

6-Vital kapasite azalması

7-Taşikardi (120 atım/dk)

Tanı için başka bir medikal duruma bağlanamayan 2 major ya da 1 major ve 2 minör kriter gereklidir.[12]

1.1.4.KALP YETERSİZLİĞİ SINIFLANDIRILMASI

Semptom ciddiyeti ile ventrikül fonksiyonu arasında doğrusal ilişki zayıftır. Semptom ciddiyeti ile yaşam süresi arasında açık, doğrusal bir ilişki vardır. Hafif semptomatik olanlarda dahi mortalite riskinde ciddi artış vardır.[11;13;14] Kalp yetersizliğinin sınıflandırılması şu şekillerde yapılmaktadır:[15]

Tablo 1. DEF-KY ve KEF-KY Tanımları.

Sınıflama	EF (%)	Açıklama
I.DEF-KY	≤ 40	Ayrıca sistolik kalp yetersizliği olarak da tanımlanmaktadır. Randomize klinik çalışmalarda genelde bu grup çalışılmıştır ve günümüze kadar sadece bu grupta etkili tedaviler bulunmuştur.
II.KEF-KY	≥ 50	Ayrıca diyastolik kalp yetersizliği olarak da tanımlanmaktadır. Günümüze kadar etkili tedavi tanımlanmamıştır.
a.Sınırdaki KEF-KY	41-49	Bu hastalar ara ya da sınır gruba düşmektedirler. Karakteristikleri, tedavi paternleri ve sonuçları korunmuş EF' li hasta grubu ile benzerdir.
b.İyileşmiş KEF-KY	>40	Korunmuş EF' li bir grup hastanın daha öncesinde düşük EF' ye sahip olduğu saptanmıştır. EF' de iyileşme veya tamamen düzelme olan bu grup klinik olarak KEF-KY ve DEF-KY hastalarından farklı olabilir. Bu hasta grubunu daha iyi tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tablo 2. ACC/AHA Yapısal Kalp Yetersizliği Evrelemesi ile NYHA Fonksiyonel Kalp Yetersizliği Sınıflamasının Karşılaştırması.[15]

ACCF/AHA Kalp Yetersizliği Evresi		NYHA Fonksiyonel Sınıflaması	
A	Kalp yetersizliği için yüksek riskli fakat kalp yetersizliği semptomları ya da yapısal kalp hastalığı yok	YOK	
B	Yapısal kalp hastalığı var fakat kalp yetersizliği semptom ya da bulgusu yok	I	Fiziksel aktivite kısıtlaması yok. Sıradan fiziksel aktivite kalp yetersizliği semptomlarına neden olmaz
C	Yapısal kalp hastalığı ile beraber mevcut durumda ya da daha öncesinden kalp yetersizliği semptomları vardır.	I	Fiziksel aktivite kısıtlaması yok. Sıradan fiziksel aktivite kalp yetersizliği semptomlarına neden olmaz
		II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma olurken istirahatte semptom yoktur, sıradan fiziksel aktivite kalp yetersizliği semptomlarına neden olur.
		III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık vardır. İstirahatte semptom yoktur fakat hafif aktivite ile kalp yetersizliği semptomları vardır.
D	Özellikli müdahale gerektiren refrakter kalp yetersizliği	IV	İstirahatte kalp yetersizliği semptomları olması ya da semptomsuz herhangi bir fiziksel aktivite gerçekleştirilememesi

ACC/AHA kalp yetersizliği sınıflamasında, kalp yetersizliği gelişimi ve ilerlemesi süreklilik arz eden bir patolojik süreç olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamada derecelendirme tek yönde ilerleme gösterir, bir kere semptomlarda ilerleme olduğu zaman evrede yükselme olur, semptomatik düzelme olsa dahi evrede gerileme olmaz.[2] NYHA fonksiyonel kalp yetersizliği sınıflaması mortalitenin bağımsız bir göstergesidir.[16] Miyokard infarktüsü(MI) sonrası hastanın durumunun ciddiyetini göstermek için Killip sınıflaması kullanılmaktadır.[17]

1.1.5. KALP YETERSİZLİĞİ ETYOLOJİSİ

Kronik kalp yetersizliği nedenleri:[18]

- 1- Koroner arter hastalıkları; iskemi, enfarkt
- 2- Kronik basınç yüklenmesi; hipertansiyon, tıkalıcı kapak hastalıkları
- 3- Kronik hacim yüklenmesi; kapak yetersizlikleri, intrakardiyak şantlar (soldan sağa), ekstrakardiyak şantlar
- 4- Noniskemik dilate kardiyomiyopatiler; ailesel veya genetik bozukluklar, infiltratif bozukluklar, toksik madde veya ilaçlar, viral veya diğerk enfeksiyöz ajanlar
- 5- Hız ve ritim bozuklukları; kronik taşiaritmi ve bradikardiler
- 6- Pulmoner kalp hastalıkları; kor pulmonale, pulmoner vasüiler bozukluklar
- 7- Yüksek atım yaratan patolojiler
- 8- Metabolik bozukluklar; tirotoksikoz, nutrisyonel bozukluklar (beriberi)
- 9- Yüksek kan akımı ihtiyacı; sistemik arteriyo-venöz şantlar, kronik anemi

Koroner arter hastalığı (KAH) sistolik kalp yetersizliği hastalarının üçte ikisinden sorumludur.[19]

1.1.6. KALP YETERSİZLİĞİ TANISINDA KULLANILAN TETKİKLER

Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliğinde sık rastlanan elektrokardiyogram (EKG) bulguları; sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi, AF, VT, iskemi/infarkt, patolojik Q dalgası, SV hipetrofisi, atriyoventriküler blok, QRS voltaj kaybı ve dal bloklarıdır.[1]

Ritim, hız, p-QRS morfolojisi, ST-T değişiklikleri, patolojik Q varlığı; kardiyak hastalık varlığı, kompensasyon durumu, kalp yetersizliği etyolojisi ve tedavinin yönlendirilmesi açısından değerli bilgiler verir.[8] Akut semptom gelişimi ile başvuran hastalarda EKG tamamen normal ise kalp yetersizliği ihtimali çok düşüktür (<%2).[20;21] Kronik şikayetlerle başvuranlarda ise normal EKG'nin negatif prediktif değeri daha düşüktür (kalp yetersizliği olma ihtimali < %10-14).[1]

Arka –Ön Akciğer Grafisi (PAAG)

Bilateral kelebek kanadı şeklinde merkezden periferiye uzanan alveolar opasiteler ve hiler dolgunluk dekompanse kalp yetersizliğinde görülen klasik görüntüdür. Peribronşiyal dansiteler ve akciğer üst loblarında vasküler gölgelerin belirginleşmesi en belirgin akciğer grafisi bulgularıdır. Plevral efüzyon, sağ minör fissür gölgesinin belirginleşmesi ve kardiomegali diğer kalp yetersizliği bulgularıdır.

Kerley B çizgileri: İnterstisyel sıvı birikimi sonucu gelişen, plevral yüzeye uzanan, ince çizgi şeklinde opasitelerdir.[18]

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kardiyak MRG; hacim, kitle, duvar hareket ölçümlerinin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği açısından altın standart olarak kabul edilmektedir.[1] MRG inflamatuvar ve infiltratif durumları göstermede değerli bir tekniktir.[22] Ayrıca kardiyomiyopati(KMP) şüphesinde, aritmilerde, kardiyak tümör varlığında, perikardiyal hastalıklar ve konjenital hastalık değerlendirilmesinde güvenilir bir tetkiktir.[23] MRG, ekokardiyografinin (EKO) yetersiz kaldığı, görüntü netliğinin kötü olduğu ve doku özelliğinin önemli olduğu durumlarda tanıda önemli bir alternatif görüntüleme yöntemidir.[24] Ana kısıtlılığı metal implant bulunan kişilere yapılamamaktadır. Ayrıca böbrek yetmezliği varlığında gadolinyum kullanımı nefrojenik sklerozan fibrozise neden olabilir.[8]

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Ana kullanım alanı koroner arterlerin görüntülenmesidir.[25] Radyasyon maruziyeti yaratır, kontrast kullanımı böbrek yetmezliğini arttırabilir. BT anjiyografi obstrüktif koroner arter hastalığını belirlemede yüksek negatif prediktif değer ve yüksek sensitiviteye sahiptir.[8] Miyokard dokusu hakkında bilgi vermek açısından EKO'dan üstündür. Hem BT hem de MRG görüntülemenin yüksek kalp hızlarında ölçüm doğrulukları azalır.[15]

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (SPECT)

Sintigrafi, koroner arter hastalığı şüphesinde viabilite ve iskeminin varlığının araştırılmasında kullanılır. GATED SPECT ile ventriküler hacim ve EF hakkında bilgi edinilebilir.[26] Nükleer görüntüleme yöntemleri iskemik-noniskemik ayrımı yapmada duyarlıdır fakat özgüllükleri düşüktür.[27]

Pozitron Emülsiyon Tomografi (PET)

İskemi ve viabilite araştırılmasında kullanılmaktadır.[28] Nükleer tetkikler radyasyon maruziyeti oluşturur fakat kontrast ajan kullanımı yoktur.[8]

Kateterizasyon

Restriktif ve konstriktif kardiyomiyopati ayrımında, miyokardit ve infiltratif hastalıkların tanısında hemodinamik ölçümler ve biyopsi alınması aracılığıyla tanıya yardımcı olur.[29]

Ekokardiyografi

Öykü, fizik bakı, EKG veya PAAG ile yapılan temel değerlendirme sonucu kalp yetersizliği şüphesi oluşan hastaların ayırıcı tanısının yapılmasında, kardiyak hastalık risk faktörleri olan hastaların kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve sistemik hastalıkların kardiyak tutulumunu göstermede ekokardiyografi temel görüntüleme yöntemidir. Ulaşılabilirliği ve kolay elde edilmesi sayesinde özellikle kalp yetersizliği tanı ve takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmasını sağlamıştır.

1954'te [30] başlayan ilk ultrasonografik kardiyak görüntüleme sonrası 1970'li yılların sonunda iki boyutlu (2B) EKO [31] kullanımı ile kardiyak morfolojik ve fonksiyonel görüntüler elde edilmeye başlanmıştır. M- Mod, Doppler, renkli Doppler, doku Doppler, transözofajiyal, strain ve en nihayetinde üç boyutlu ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri ortaya çıkmıştır. Bu sayede kardiyak morfolojik, hemodinamik ve fonksiyonel değerlendirme daha iyi yapılmaya başlanmıştır.

Endomiyokardiyal Biyopsi

KY tanısında rutin uygulanan bir test değildir. Genellikle sağ ventrikül(RV) olmak üzere özel miyokard hastalıklarının (infiltratif olanlar: amiloid, sakoidoz, hemokromatoz, eozinofilik miyokardit ve restriktif kardiyomiyopati) tanısında miyokardiyal biyopsi bulguları tanıya destek sağlamaktadır.[32]

1.1.7. KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ

Yeniden şekillenmenin engellenmesi ve nörohumoral sistem aktivasyonunun baskılanması kalp yetersizliği tedavisinde temel hedefleri oluşturmaktadır.[11] 1990'lerden önce hastaların %60-70'i 5 yıl içinde ölmekte ve semptomatik kötüleşme nedeniyle sık hastane yatışları olmaktaydı.[33] Etkin tedavi ile her iki sonlanım noktasında iyileşme olmuş ve son yıllarda göreceli mortalitede %20-30 azalma sağlanmıştır.[34] Kalp yetersizliği ile ilgili büyük çalışmalarda düşük EF'li hasta grubu olarak genelde EF < %35 olanlar alınmış ve şu ana kadar ortaya çıkan etkin kalp yetersizliği tedavileri bu grup üzerinde gösterilmiştir.[1] Tedavinin amacı; semptomların azaltılması, hastaneye yatış ve ölümün engellenmesidir.

Tedavide temel köşe taşı farmakolojik tedavi oluşturur. Bunun yanında hayat tarzı değişikliği, seçilmiş kişilerde implante edilebilir cihazlar ve cerrahi gerekebilir.[11]

1.1.7.1. GENEL ÖNERİ VE ÖNLEMLER

Kalp yetersizliği süreci 4 evreye ayrılır. Evre-A, semptom ve bulgular ile yapısal ve fonksiyonel kardiyak anormalliklerin bulunmadığı ancak kalp yetmezliği için risk faktörlerinin bulunduğu süreci ve hasta grubunu tanımlar.[35,36] Evre A olgularda, hipertansiyon, diyabet, subklinik ateroskleroz, hiperlipidemi, obezite, alkol, metabolik sendrom ve kemoterapötik ajan gibi faktörlerin kontrolü önerilir.

Evre B KY, yapısal ve fonksiyonel kardiyak anormalliklerin bulunduğu, henüz semptom ve bulguların gelişmediği süreçteki hasta grubunu tanımlar. Evre B olgularında, Evre-A'daki tüm önlemlere ek olarak, mevcut yapısal anormalliklerin etyolojisine yönelik yaklaşımlar ve uygun hastalarda ACE-I/ARB ve beta bloker(BB) tedavi önerilir.[35;36]

Evre-C KY, yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle beraber semptom ve bulguların gelişmiş olduğu süreç ve hasta grubunu ve Evre-D KY, tedaviye dirençli kalp yetersizliğinin söz konusu olduğu süreç ve hasta grubunu tanımlar.[35;36] Evre-C ve Evre-D olgularında, Evre-A ve B'deki tüm önerilere ek olarak hafif semptomatik klinik tablodan, son dönem-tedaviye dirençli KY tablosuna kadar değişen klinik durumlara özgü ilaç ve cihaz tedavilerinin uygulanması gerekmektedir.[1;35;36;37;38]

Tablo 3. Kalp Yetersizliğinin Tedavisi(Kaynak 1)

Non-Farmakolojik Tedavi	• Korunma stratejisi • Presipite edici faktörlerin ortadan kaldırılması • Yaşam biçiminin ayarlanması • Egzersiz eğitimi • Diyet
Farmakolojik Tedavi	• ACE-İ*/ARB* • Beta Blokerler* • Aldosteron Antagonistleri • İvabradin* • Hidralazin+isosorbid dinitrat* •Diüretikler •Digoksin
Cihaz ve Cerrahi Tedavi	•Cihaz Tedavisi -CRT±ICD* -ICD* -Sol Ventrikül Destek Cihazı(LVAD) •Perkutan/Cerrahi Girişim -Revaskülarizasyon(PKG, CABG) -Kapak Cerrahisi -Kalp Transplantasyonu
	*Randomize klinik çalışmalarda mortaliteyi azalttıkları kanıtlanmıştır.

Kalp yetersizliği tedavisinin ilk basamağı olan genel öneri ve önlemler şu şekilde özetlenebilir;

- Risk faktörlerinin kontrolü
- Tedaviye mutlak uyumun sağlanması
- Hasta ve yakınlarının eğitim ve motivasyonu
- Günlük kilo takibi
- Tuz kısıtlaması/aşırı sıvı alımının önlenmesi
- Hiponatremi ve ileri evrede sıvı kısıtlaması
- VKİ>30kg/m² olgularda kilo azaltımı
- Klinik tabloyu bozan ilaçlardan kaçınma
- Bağışıklama(influenza, pnömokok aşısı)
- Günlük rutin aktivitelere katılımı teşvik
- Düzenli egzersiz programı
- Kilo kaybı ve kaşeksinin önlenmesi
- Obstrüktif/Santral uyku apnesi tanısı ve tedavisi
- Depresyon tespiti ve tedavisi

[Kaynak 38]

Tablo 4. Kalp Yetersizliği Evreleri ve Uygun Tedavi Yöntemleri (AHA/ACC kılavuzu)

Evre-A	• Yapısal bozukluk yoktur • Kalp yetersizliği riski (hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, aşırı alkol tüketimi, aile öyküsü, toksik ilaç kullanımı	• Hipertansiyon tedavisi • Lipid profilinin tedavisi • ACE inhibitörleri • Düzenli egzersiz • Alkolün azaltılması
Evre-B	• Yapısal bozukluk vardır • Kalp yetmezliği semptomları yoktur	• Dönem A tedbirleri • Uygun hastalarda ACE inh. • Uygun hastalarda beta-blokerler
Evre-C	•Yapısal bozukluk vardır •Kalp yetmezliği semptomları vardır (nefes darlığı, çabuk yorulma)	• Dönem A tedbirleri • Diüretikler • ACE inh • Beta-blokerler • Dijitaller • Tuz kısıtlaması
Evre-D	•Yapısal bozukluk vardır •Özel tedavi gerektiren kalp yetmezliği vardır	• Dönem A, B, C tedbirleri • Mekanik destek cihazları • İnotropik infüzyon • Devamlı hastane, ev bakımı • Kalp nakli

1.1.7.2. FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACE-I)

İlk tercih ilaçlardır. Ventrikül boyutlarını küçültür, EF'yi artırır ve semptomları azaltırlar.[32;35] Tüm sistolik disfonksiyonlu hastalara verilmeleri önerilmektedir.[11] Miyokard infarktüsü insidansını azaltırlar.[39] Beta blokerlerle beraber birbirini tamamlayıcı etki gösterirler. ACE-I sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerinde ılımlı etkiye sahipken, Beta blokerler sıklıkla EF'de önemli artış sağlarlar. Ana BB çalışmaları genelde ACE-I alan ve semptomatik kalmaya devam eden grup üstünde yapıldığı için, ACE-I sıralamada başlanan ilk tercih ilaç olmaya devam etmektedir.[1]

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

ARB'ler ACE-I ile karşılaştırıldıklarında benzer etkinlik göstermişlerdir.[40] ACE inhibitörlerine göre pahalı oldukları için genelde ACE inhibitörlerine alternatif olarak, öksürük gibi yan etkiler geliştiğinde tercih edilmektedirler.[11] NYHA sınıf II-IV hastalarında ACE-I ve BB'lere ek olarak da verilebilirler,[41] Fakat mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) bu durumda daha fazla mortalite yararı gösterdikleri için, MRA'ların kontraendike olduğu durumlarda tercih edilebilirler.[1]

Beta Blokerler

ACE-I ile beraber etyolojiden bağımsız olarak ilk basamak tedaviyi oluştururlar.[32;35] Sistolik fonksiyonları arttırırlar, EF'de % 5-10 artma sağlarlar.[11] Üç kontrollü çalışmada (bisoprolol[42], karvedilol[43], metoprolol cr/xl[44]) hastaneye yatışları azaltmış ve mortalitede %34'lük bir azalma

sağlamışlardır. Bir başka BB olan nebivolol ile hastaneye yatışlarda azalma gösterilmiş fakat mortalite yararı saptanmamıştır.[45] Hemodinamik olarak stabil, perfüzyonu bozulmamış kişilerde dekompanzasyon ataklarında kesilmemelidirler.[46]

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri/Aldosteron Reseptör Antagonistleri (MRA)

Spironolakton ve eplerenon mineralokortikoid reseptör antagonistlerdir. Spironolakton[47] ve eplerenon[48] kullanımının total mortalite, kalp yetmezliğine bağlı mortalite ve hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir. ACE-I ve BB kullanmasına rağmen; düşük EF ($EF < \%35$), NYHA sınıf II- IV tüm hastalara önerilmektedirler.[1]

İvabradin

Yüksek istirahat kalp hızı, kalp yetersizliği bulunan koroner arter hastalarında mortalite ve istenmeyen kardiyovasküler klinik sonuçlarla ilişkilidir. Kalp yetersizliği olgularının %50'sinde kalp hızının >70 atım/dk ve $>\%40$ 'nda ise >77 atım/dk olduğu bilinmektedir. Beta bloker çalışmaları, mortalite yararının kalp hızında azalma ile paralel olduğuna işaret etmektedir. If kanal inhibitörü olan ve kalp hızını azaltan ivabradinle yapılan ve semptomatik kalp yetersizliği olan 6505 olgunun dahil edildiği SHIFT çalışması, günde iki kez 7,5 mg uygulanan ivabradin'in, $EF < \%35$, kalp hızı >70 atım/dk ve sinüs ritminde olan ve ACE-I, beta bloker ve aldosteron antagonisti tedavisi almakta olan orta-ileri kalp yetmezliği olgularında kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliği nedeni hastane yatışlarını %18 oranında azalttığını ortaya koymuştur.[49]

İvabradin, EF <35, NYHA sınıf II-IV, kalp hızı >70 olan, tolere edilebilen maksimal beta bloker dozunu alanlarda(sınıf IIa) veya beta bloker tedavisini tolere edemeyen olgularda(sınıf IIb) önerilmektedir.[1]

Hidralazin ve İsosorbid Dinitrat

İki çalışmanın retrospektif subgrup analizinde siyahların beyazlar kadar ACE inhibitörlerine iyi yanıt vermediği, fakat beyazlara oranla isosorbid dinitrat ve hidralazin kombinasyonuna daha iyi yanıt gösterdiği saptanmıştır.[50;51] NYHA sınıf III-IV hastalarında yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada kendi tanımlarına dayanarak belirlenen Afro-amerikalılarda hidralazin ve isosorbid dinitrat tedavisinin hayat kalitesini arttırdığı, hastaneye yatışları azalttığı ve yaşam süresini uzattığı gözlenmiştir.[52]

Diüretikler

Sıvı birikimine ilişkin semptom ve bulguları olan kalp yetersizliği olgularında, pulmoner ve sistemik konjesyonu azaltmak ve yeniden oluşmasını önlemek amacıyla diüretikler kullanılır. Diüretik kullanımı hızla semptomlarda ve egzersiz kapasitesinde düzelme sağlar. En çok tercih edilen diüretikler loop diüretikleri, özellikle de furosemiddir. Tiazid diüretikleri daha çok loop diüretikleri ile beraber etkinliği arttırmak amacıyla kullanılır. Potasyum tutucu diüretikler olan aldosteron antagonistleri NYHA III-IV olgularda mortalite yararı yanı sıra semptomatik düzelme amacıyla da kullanılmaktadır.[1;38]

Diüretiklerin semptom ve klinik bulgularda belirgin düzelme sağladığı gösterilmiş olsa da, mortaliteyi azalttıklarına ilişkin kanıt bulunmamaktadır. ACE-I tedavisi durumunda ilk tercih edilecek diüretik, loop diüretikleri veya tiazidlerdir.

Hafif kalp yetersizliğinde tiazidler kullanılabilir. Ancak ileri kalp yetersizliğinde genelde loop diüretiklere ihtiyaç duyulur. Klinik yanıtı göre doz artışı veya tiazidlerle kombinasyon gerekebilir. Tiazidler, renal fonksiyon bozukluğu durumunda(özellikle GFR<30 ml/dk) etkisizdir ve bu olgularda ancak loop diüretiklerle birlikte diürez etkinliğini arttırmak amacıyla kombine kullanılabilir. Benzer şekilde ciddi kalp yetersizliğinde sinerjistik etki sağlamak ve loop diüretiklerin yüksek dozlarında oluşabilecek yan etkileri minimize etmek amacıyla loop diüretikler ve tiazid kombinasyonu yapılabilir. Diüretik tedavi genelde tuz kısıtlamasıyla(3-4 gr) beraber uygulanır.[1;38]

Digoksin

Sistolik kalp yetersizlikli hastaların alındığı büyük bir çalışmada, mevcut tedaviye digoksin eklendiğinde hastaneye yatışlarda %28 azalma sağlanmış fakat mortalitede azalma sağlanamamıştır.[53] ESC kalp yetmezliği 2012 kılavuz önerisi doğrultusunda kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarını azaltmak amacıyla EF < %45 olan, ACE-I ve MRA alan fakat beta blokerleri (BB) tolere edemeyen veya BB almasına rağmen semptomatik olmaya devam eden hastalarda kullanılması düşünülebilir (sınıf IIb).[1]

Tablo 5. Kalp Yetersizliğinde Önerilen İlaç Dozları

	Başlangıç Dozu	Hedef Doz
ACE-I		
Kaptopril	6.25 mg (x3/gün)	50-100 mg (x3/gün)
Enalapril	2.5 mg (x2/gün)	10-20 mg (x2/gün)
Lisinopril	2.5-5 mg (x1/gün)	20-35 mg (x1/gün)
Ramipril	2.5 mg (x1/gün)	5 mg (x2/gün)
Trandolapril	0.5 mg (x1/gün)	4 mg (x1/gün)
Perindopril	2 mg (x1/gün)	8-16 mg (x1/gün)
ARB		
Kandesartan	4-8 mg (x1/gün)	32 mg (x1/gün)
Valsartan	40 mg (x2/gün)	160 mg (x2/gün)
Losartan	50 mg (x1/gün)	150 mg (X1/gün)
Beta Bloker		
Bisoprolol	1.25 mg (x1/gün)	10 mg (x1/gün)
Karvedilol	3.125 mg (x2/gün)	25-50 mg (x2/gün)
Metoprolol	12.5 mg (x1/gün)	200 mg (x1/gün)
Nebivolol	1,25 mg (x1/gün)	10 mg (x1/gün)
AA		
Spironolakton	25 mg (x1/gün)	25-50 mg (x1/gün)
Eplorenon	25 mg (x1/gün)	50 mg (x1/gün)
If inhibitörü		
İvabradin	5 mg (x2/gün)	7.5 mg (x2/gün)

Kaynak[1;35;36;37;38]

Tablo 6. Kalp Yetersizliğinde Önerilen Diüretikler ve Dozları

	Başlangıç Dozu	Genel Günlük Doz
Loop Diüretikler		
Furosemid	20-40 mg	40-240 mg
Torasemid	2-10 mg	10-20 mg
Bumetanid	0.5-1 mg	1-5 mg
Tiazidler		
Hidroklorotiazid	25 mg	25-100 mg
Bendroflumetiazid	2.5 mg	2.5-10 mg
Metolazon	2.5 mg	2.5-10 mg
İndapamid	2.5 mg	2.5-5 mg
K-Tutucu Diüretikler		
Spironolakton	12.5-25 mg	50 mg
Triamteren	25 mg	100 mg
Amilorid	2.5 mg	20 mg

Kaynak:[1;36]

Kalp Yetersizliği Farmakolojik Tedavisinde Yeni İlaçlar

Anjiotensin reseptör neprilisin inhibitörü(ARNi), bir neprilisin inhibitörü olan sakubutril ile bir ARB olan valsartan'dan oluşan yeni bir ajandır. Neprilisin, natriüretik peptidleri yıkan bir enzimdir ve inhibisyonu ile natriüretik peptid yıkımı azalır, böylece ANP,BNP,CNP'nin kan ve doku düzeyleri artar. Natriüretik peptidlerin; natriürez, diürez ve vazodilatasyonla sistemik vasküler direnci azaltıcı etkileri bulunmaktadır. Böylece, valsartan ile anjiotensin II'nin etkileri bloke edilirken, neprilisin inhibisyonu ile natriüretik peptid düzeylerindeki artışla ARNi

kalp yetersizliği tedavisinde yarar sağlamaktadır. 2014 yılında sonuçları yayınlanan PARADİGM HF çalışmasında ARNi, daha önce yapılan çalışmalarda mortalite ve rehospitalizasyon etkinliği kanıtlanmış olan enalapril ile karşılaştırılmış ve çarpıcı üstünlüğü nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır.[54]

Alliskiren bugün için hipertansiyon tedavisinde kullanılan renin inhibitörüdür. Mevcut renin anjiotensin aldosteron sistemi(RAAS) blokerlerinin üstüne renin inhibisyonun kalp yetersizliğinde ek yarar sağlayabileceği düşüncesiyle yapılan ALOFT çalışmasında alliskirenin NYHA II-IV, düşük EF'li olgularda BNP düzeyleri ile üriner aldosteron ve plazma renin aktivitesini anlamlı oranda azalttığı rapor edilmişti.[55]. ASTRONAUT çalışmasında akut kalp yetersizliği ile hospitalize edilen ve klinik olarak stabil duruma gelen düşük EF-yüksek BNP/NT-proBNP düzeyleri olan hastalarda taburculuk öncesi tedaviye eklenen alliskirenin 6 ve 12 aylık kardiyovasküler ölüm veya hospitalizasyonda anlamlı azalma sağlamadığı, hiperkalemi, renal disfonksiyon ve hipotansiyonda artışa neden olduğu gözlemlendi.[56] Daha sonra yapılan subgrup analizlerde diyabeti olmayan olgularda 12 aylık kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği nedeni hospitalizasyonda ve tüm nedeni ölümlerde azalma izlendiği sonucuna ulaşıldı.[56] Halen devam eden ATMOSPHERE çalışmasının, alliskirenin kronik kalp yetersizliği tedavisindeki rolünü kesinleştirmesi beklenmektedir.

1.1.7.3. KALP YETERSİZLİĞİNDE CİHAZ TEDAVİSİ

İmplant Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatör (ICD)

Sistolik kalp yetersizliğine bağlı ölümlerin yaklaşık yarısı ventriküler aritmiler sonucu gelişmektedir. Aritmiye bağlı ölüm oranı hafif semptomatik olanlarda daha fazlayken, ciddi semptomatik hastalarda ise pompa yetmezliğine bağlı ölüm oranı

artmaktadır.[11] ICD tedavisi faydasını implantasyondan bir sene sonra göstermeye başlar.[57] Sekonder koruma amacıyla kardiyak arrest veya hemodinamik instabilite yaratan ventriküler taşikardi (VT) gelişen kişilere EF'ye bakılmaksızın ICD implante edilmelidir.[58;59] Primer koruma amacıyla optimal medikal tedavi altında, EF < %35, NYHA sınıf II-III, yaşam beklentisi bir senenin üzerinde olan kişilere ICD implantasyonu yapılmalıdır.[57;60]

Tablo 7. ICD Endikasyonları (Kaynak 1)

Sekonder Korunma İçin(SVEF Bakılmaksızın)*
-Hemodinamik anormalliğe yol açan ventriküler aritmiler
Primer Korunma İçin*
-Post-MI, >40 gün, SVEF≤%35, NYHA II-III
-Non-iskemik KMP, SVEF≤%35, NYHA II-III

*Beklenen yaşam süresi >1 yıl olmalı

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT)

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), atriyal senkronize biventriküler uyarım ile kısa sürede atım hacminde artma, mitral yetersizliğinde azalma ve bu etkiler sonucunda kardiyak performansta artma sağlar.[32;35] Randomize çalışmalarda hastane yatışlarında, semptomlarda ve mortalitede azalma gösterilmiştir.[61;62] Sinüs ritmi, EF <%35, NYHA sınıf II, III ve mobilize olabilen sınıf IV, LBBB (sol dal bloğu) ve QRS > 150 msn olanlar en fazla fayda gören gruptur. LBBB olmayan iletim defekti, QRS 120- 150 msn ve ritmin atriyal fibrilasyon(AF) olması durumlarında CRT yararı azalmakla beraber uygun durum

kombinasyonları ile fayda devam etmektedir. Kaliteli yaşam beklentisi, kalp nakli veya destek cihazları planlananlar dışında bir seneden uzun olmalıdır.[1]

Tablo 8. CRT-P/CRT-D Endikasyonları (Kaynak 1)

-Optimal medikal tedaviye yanıt yok
-SVEF $\leq$ %35
-LBBB olan NYHA III-IV olgularda QRS $\geq$ 120 msn
-LBBB olan NYHA II olgularda QRS $\geq$ 130 msn
-Non-LBBB olan olgularda QRS $\geq$ 150 msn
-Sinüs ritminde

Sol Ventrikül Destek Cihazları

Kalp naklinin son dönem KY tedavisindeki büyük başarısına rağmen donör sayısındaki yetersizlik ventrikül destek cihazlarının(VDC) geliştirilmesine sebep olmuştur. Yılda 100,000’den fazla tıbbi tedaviye dirençli AHA/ACC basamak D kalp yetmezliği hastasının VDC’ye ihtiyaç duyduğu düşünülmektedir. 4 yılda bu hastaların yarısından fazlası kaybedilmekte ve bu hastalar akut KY nedeniyle hastaneye başvuruyorsa bu mortalite oranına sadece 1 yılda ulaşılmaktadır.[63;64]

1.2. KALP YETERSİZLİĞİNDE MEKANİK DESTEK TEDAVİSİ

1.2.1. GİRİŞ

Ventriküler destek cihazları, ventrikülün mekanik pompa işlevinin bir bölümünü üstlenerek ventrikülün iş yükünü azaltan, böylece ventrikülün daha rahat fonksiyon görmesini sağlayan, aynı zamanda kan volümünü arteriyel sisteme pompalayarak periferik ve hedef organların kan akımını arttıran sistemlerdir.[35] Kronik kalp yetersizliğinde uzun süreli kullanıma uygun ventrikül destek cihazları ile akut kalp yetersizliğinde kısa süreli mekanik dolaşım desteği sağlayan ventrikül destek cihazları geliştirilmiştir.[65] Günümüzde kullanılan destek sistemleri; sürelerine göre; kısa dönem (0-4 hafta), orta dönem (1-6 ay) ve uzun dönem (>6 ay), sağladıkları kan akımına göre; pulsatil ve devamlı, dolaşımla ilişkilerine göre; ekstrakorporeal(vücut dışına yerleşik), parakorporeal(vücut yüzeyine yerleşik) ve internal sistemler ve destek tiplerine göre; ventriküler ve total kalp olarak sınıflandırılmaktadır.[65]

Kronik, Evre-D-refrakter kalp yetersizliği olgularında ventrikül destek cihazları transplantasyona köprü amaçlı veya transplantasyona aday olmayan olgularda klinik sonuçları düzeltmek üzere kalıcı bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Günümüzde halen devam eden donör sıkıntısı nedeniyle transplantasyon sayılarının sınırlı kalması ve teknolojik ilerlemelerle geliştirilen modern, uyumlu, etkili ve güvenli ventrikül destek cihazlarının kullanıma sunulması gelecekte VDC tedavi yönteminin daha yaygın kullanılacağına işaret etmektedir.[65]

İleri evre kalp yetersizliği olgularının tedavisinde VDC kullanımı ile ilgili olarak 2004 senesinde yapılan prospektif, randomize bir çalışma olan REMATCH çalışması ile mekanik destek cihazı uygulamasının tek başına uygulanan medikal tedaviye kıyasla anlamlı bir sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.[66] Bu

Çalışmada VDC'nin sağkalım avantajının yanında enfeksiyon, cihaz bozulması, tromboembolik olay gibi yan etkilerinin de olduğu vurgulanmıştır. Sağlanan teknolojik gelişmeler ve cihaz tasarımındaki ilerlemeler sonucunda mekanik dolaşım desteği günümüzde uzun süreli hedef tedavisi için kullanılır hale gelmiştir.

1.2.2. TARİHÇE

1966'da DeBakey'nin aort ve mitral kapak replasmanı uyguladığı ve pompadan ayıramadığı bir hastaya sol atriyum ve aksiller arter yoluyla taktığı pnömotik pompa destek cihazı tarihçesinin ilk başarılı örneğidir.[67] 1969'da LV anevrizmektomi uyguladığı bir olguda pompadan çıkmayan Dr. Cooley, Liotta ve DeBakey'nin geliştirdiği total yapay kalbi (Total Artificial Heart-TAH) implante etmiş ve 64 saat sonra hastaya kalp nakli uygulamıştır.[68] Dr. William DeVries ilk kalıcı amaçlı TAH'ı (Jarvik 7) bir dilate kardiyomiyopatili hastaya implante etmiştir. 112 gün destek sonrasında olgu aspirasyon pnömonisi, renal yetmezlik ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.[69] Dr. Copeland ve arkadaşları Arizona'da transplantasyona köprüleme amacıyla TAH implantasyon sürecini 1985'de başlatmış cihaz çeşitli modifikasyonlar geçirmiş ve son olarak Syncardia ismini almıştır. 1978'de Dr. Norman pnömotik mekanizmalı 1. nesil destek cihazını implante etmiş 5 gün destekten sonra uygulanan kalp nakli başarılı olamamış ve hasta sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.[70] 1980'li yıllarda kalp naklinin popüler olmasıyla bekleme listesi artmaya başlamış ancak bu olguların her yıl 1/3'ünün kaybedilmesi VDC ihtiyaını daha da arttırmıştır. 1994'te HeartMate transplantasyona köprüleme amacıyla FDA onayı alan ilk sol ventrikül destek cihazı(LVAD) olmuştur.

1.2.3. CİHAZLARIN GELİŞİMİ

Günümüzde kullanılan destek sistemleri; sürelerine göre; kısa dönem (0-4 hafta), orta dönem (1-6 ay) ve uzun dönem (>6 ay), sağladıkları kan akımına göre; pulsatil ve devamlı, dolaşımla ilişkilerine göre; ekstrakorporeal(vücut dışına yerleşik), parakorporeal(vücut yüzeyine yerleşik) ve internal sistemler ve destek tiplerine göre; ventriküler ve total kalp olarak sınıflandırılmaktadır.[65] Sık uygulama alanı bulunan cihazlara göz atıldığında LV desteğinde giriş(inflow) kanülü sol atriyum veya LV apeksine yerleştirilmekte iken, çıkış(outflow) kanülü ise genellikle asendan aortaya yerleştirilmektedir. RV desteğinde ise giriş kanülünün implantasyon bölgesi sıklıkla sağ atriyum, çıkışı ise pulmoner arterdir.

İlk nesil cihazlar elektriksel enerjiyle veya hava kullanılarak (pnömotik) volüm yer değiştirmesi prensibiyle hareket eden ve pulsatil akım sağlayan HeartMate XVE (Thoratec), Novacor (WorldHeart) gibi intrakorporeal (vücut içerisinde yerleşen) veya Excor (Berlin Heart) ve Thoratec gibi parakorporeal (vücut dışında yerleşen) tipteki pompalardır. İkinci nesilde ise HeartMate II (Thoratec), Jarvik 2000 (Jarvik Heart) ve Micromed DeBakey'nin (Micromed) örneklerini oluşturduğu devamlı akım oluşturan aksiyel akım pompaları geliştirilmiştir. İkinci nesil cihazların akım prensiplerine bakıldığında; LV (inflow) ve aorta (outflow) arasındaki basınç farkının en düşük olduğu sistol esnasında akım artmakta, bu basınç farkının yüksek olduğu diyastolde ise akım azalmaktadır. Pompa akımının devamlı karakterine rağmen bir miktar pulsatilite korunabilmektedir. HeartWare HVAD (Heart Ware), Duraheart (Terrumo Heart), Levacor (WorldHeart) ve Incor'un (Berlin Heart) örneklerini oluşturduğu manyetik veya hidrodinamik prensiple çalışan, devamlı akım sağlayan ve çevre elemanlarında modifikasyonuyla önceki nesillerde görülen durabilite

problemini aşma iddiası taşıyan üçüncü nesil destek cihazlarıyla ilgili gün geçtikçe daha çok tecrübe elde edilmektedir.

1.2.4.VENTRİKÜL DESTEK CİHAZLARININ POTANSİYEL FAYDALARI

VDC ventrikülü boşaltır, doluş basıncını düzeltir ve sistemik debiyi yükseltir. İkincil faydaları ise dolaşımdaki nörohormonal ve sitokin seviyelerini normalize etmesi, LV hipertrofisinde gerileme, ventriküler “remodeling”ın geri dönmesi, miyokardiyal β -adrenerjik cevapsızlığın, kalsiyum kanallarının fosforilasyonunun (riyanodin reseptörleri) ve kalsiyum siklusunda gen kodlayan proteinlerin ekspresyonunun normalizasyonudur. Tüm bu iyi yöndeki değişimlere rağmen cihazdan ayrılma ve tam iyileşme oranları (bridge to recovery ‘iyileşmeye köprü’) istenilen oranlara ulaşmamıştır. Hemodinamik iyileşme sıklıkla geçici son organ hasarını geri çevirebilmekle birlikte özellikle kronik olgularda tam iyileşme oldukça az gözlenmektedir.[71-74]

1.2.5. KLİNİK UYGULAMA VE ENDİKASYONLAR

Ventrikül destek cihazlarının başlıca klinik uygulama alanları iyileşmeye köprüleme (bridge to recovery), transplantasyona köprüleme (bridge to transplant) ve kalıcı tedavidir (destination therapy). Bu kategoriler aynı hastada bazen iç içe geçebilir ve implantasyon esnasındaki endikasyon zamanla bir diğerine kayabilir.[75]

VDC desteği için kontraendikasyonlar; geçirilmiş ve etkisi devam eden ciddi inme, cihaz kullanımını engelleyecek nörolojik defisit, eşlik eden terminal durum (örneğin, metastatik kanser, siroz), 5 cm’den büyük abdominal aort anevrizması, aktif sistemik enfeksiyon veya enfeksiyon için major kronik risk, fiks portal hipertansiyon, ciddi kronik akciğer hastalığı (örn. Fev1 <1 litre), kalıcı renal veya

hepatik yetmezliğe gidiş, çoklu organ yetmezliği, antikoagülasyona intolerans, heparin ilişkili trombositopeni, ciddi psikiyatrik hastalık, sosyal desteğin olmaması ve gebeliktir.[76] Son zamanlarda irreverzibl pulmoner hipertansiyonu bulunan bazı olguların aslında gerçekten irreverzibl olmadıkları ve sol destek cihazıyla uzun sürede geri dönüşümün mümkün olduğuyla ilgili güçlü kanıtlar mevcuttur.[77] Bu durum bu hastalara kalp transplantasyonu olanağını sunmaktadır.

Tablo 9. Mekanik Dolaşım Desteğinin(MDD) Çeşitli Kullanım Endikasyonları

Karara Köprü (Bridge to decision: BTB)	MDD'nin, ilaca dirençli akut dolaşım kollapsında olan ve tam bir değerlendirme tamamlanıp ek tedavi seçenekleri değerlendirilinceye kadar hızla ölme riski olan hastalarda kullanımı
Adaylığa Köprü (Bridge to candidacy: BTC)	MDD'nin, transplantasyona elverişli olmayan bir hastayı transplantasyona uygun hale getirmek için uç organ işlevlerinin iyileştirmek amacıyla kullanımı
Transplantasyona Köprü (Bridge to Transplantation: BTT)	MDD'nin, ölüm riski yüksek olan hastaları donör organ bulunana kadar hayatta tutmak amacıyla kullanımı
İyileşmeye köprü (Bridge to recovery: BTR)	MDD'nin, hastayı kardiyak işlevleri MDD'yi çıkarmaya yetecek kadar iyileşinceye dek hayatta tutmak amacıyla kullanımı
Kalıcı Tedavi (Destination Therapy: DT)	MDD'nin transplantasyona elverişli olmayan ve son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda transplantasyona alternatif olarak uzun dönem kullanımı

Tablo 10. Ventrikül Destek Cihazı İmplantasyonu İçin Uygun Hastalar

Optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen >2 aydır ciddi belirtileri olan ve aşağıdaki özelliklerden birden fazlasını taşıyan hastalar;

- SVEF < %25 ve ölçülmüşse pik VO₂ < 12 mL/kg/dk
- Tetikleyici bir neden olmaksızın son 12 ay içerisinde >3 KY nedeniyle hastaneye yatış
- İ.V. inotropik tedaviye bağlı olma
- Yetersiz ventrikül doluş basıncı olmadan (PKSB>20 mmHg ve SKB<80-90 mmHg ya da Kİ <2 L/dk/m²) perfüzyon azalmasına bağlı ilerleyici uç organ işlev bozukluğu (böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu)
- Sağ ventrikül işlevlerinde bozulma

İ.V.=intravenöz Kİ= kardiyak index; KY= kalp yetmezliği; PKSB= pulmoner kapiller saplama basıncı; SKB= sistolik kan basıncı; SVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Bir diğer önemli konu da zamanlamadır. Geleneksel hemodinamik kriterler maksimal medikasyona ve İABP'na rağmen sistolik kan basıncının 80mmHg, kardiyak indeksin 2.0 L/dk/m² altında, pulmoner kapiller saplama basıncının(PCWP) 20 mmHg üzerinde ve sistemik vasküler rezistansın 2100 dynes-sn/cm⁵ üzerinde olmasıdır.[78] Kronik kalp yetersizliği kötüleşme eğiliminde olan olgularda daha erken davranmak ve daha agresif cihaz endikasyonlarıyla transplantasyon sonrası sağkalımın düzeldiğiyle ilgili kanıtlar mevcuttur.[79]

Birçok son dönem KY olgusu birkaç ataktan sonra inotrop bağımlı hale gelir. İşte bu evrede son organ hasarını beklemeden cihaz takılması yüksek sayılarda uygulama yapan merkezlerin ortak fikridir. INTERMACS veri bankası tarafından oluşturulan sınıflama hastalara mekanik destek verilme zamanlaması için yol göstermektedir. (Tablo 11) Park ve arkadaşları 2000 öncesi ve sonrası VDC sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada sağkalım, böbrek yetmezliği, cihaza bağlı enfeksiyonda yakın zaman lehine ciddi avantaj tespit etmiştir. Bu da hasta ve postoperatif bakımdaki ilerlemeler, artan tecrübe özellikle cihazlardaki modifikasyonlara bağlanmış ve daha agresif cihaz implantasyonu gerekliliğini desteklemiştir.[80]

Tablo 11. INTERMACS Sınıflaması

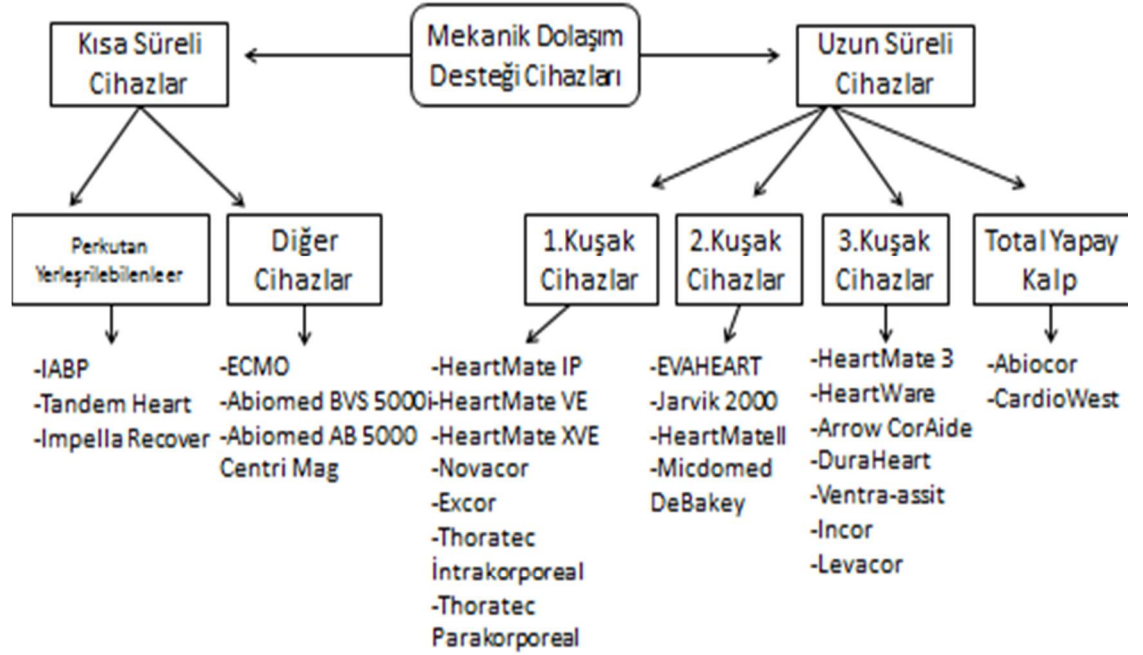
Evre	Tanımlama	Zamanlama
1	Kardiyojenik şok tablosundaki hastalar	Birkaç saat
2	Artan miktarda inotrop ihtiyacı olan hastalar	Birkaç gün
3	İnotrop ihtiyacı olan stabil hastalar	Birkaç hafta
4	Sık sık dekompanzasyon yaşayan hastalar	Birkaç hafta ya da ay
5	Egzersiz intoleransı olan hastalar	Daha ilerde
6	Hafif egzersizi tolere edebilen hastalar	Daha ilerde
7	Ağır egzersizi tolere edemeyen hastalar	Destek ihtiyacı yok

INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

1.2.6. CİHAZ SEÇİMİ

Günümüzde çok çeşitli ventrikül destek cihazları mevcuttur. Birçok yeni cihaz da geliştirilme aşamasındadır. Uygun cihaz seçiminde pek çok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavinin amacı, VDC tipi, tahmin edilen uygulama süresi, ventrikül desteğinin tipi, vücut kitle indeksi ve vücut yüzey alanı, kan grubu ve antikoagülan tedaviye kontraendikasyon oluşturabilecek durumlar dikkat edilmesi gereken başlıca noktalardır. Cerrahi ekibin tecrübesi ve uygulanacak merkezin rolü de cihaz seçiminde önemli bir faktördür. Uygun hastaya uygun cihazın uygun zamanda takılması VDC yerleştirilmesinde çok önemlidir.[65]

Şekil 1. Mekanik Dolaşım Destek Cihazları



Kısa Süreli Mekanik Destek Cihazları

Kısa süreli mekanik destek sağlayan pek çok cihaz vardır. Bunlar içerisinde İABP, santrifugal veya pnömotik pompalar sayılabilir. Bunlar göreceli olarak kolay uygulanabilme avantajı yanında kısa süreli hedef VDC tedavisi için ya da daha kalıcı VDC tedavisine kısa süreli köprüleme amacıyla kullanılabilir.

İABP'nin ilk klinik uygulaması Kantrowitz ve arkadaşlarının 1968 yılında bir MI sonrası gelişen kardiyojenik şok vakasındaki kullanımındır.[81] O günden itibaren İABP mekanik dolaşım desteğinde en sık kullanılan cihazlardan biri haline gelmiştir. İABP ya EKG ile ya da arteriyel basınç dalga formları ile senkronize halde çalışır, balonu desendan aorta içerisinde diyastolde şişip, sistolde sönerek çalışır. Sonuç olarak ardyüğü düşürerek miyokard iş yükünü azaltmakta, diyastolik kan basıncını ve koroner perfüzyon basıncını arttırarak miyokardiyal oksijen desteğini arttırmaktadır.[82;83] Kullanıldığı klinik durumlar içerisinde miyokard infarktüsü sonrası gelişen kardiyojenik şok, kardiyotomi sonrası gelişen kardiyojenik şok, akut MI sonrası gelişen akut mitral yetmezlik ve ventriküler septal defekt sayılabilir. İABP aynı zamanda perkutan girişimler ya da koroner arter baypas greftleme(CABG) için yüksek riskin bulunduğu olgularda da preoperatif olarak kullanılabilir.[84;85]

Santrifugal pompalar hem ameliyat esnasında kardiyopulmoner baypas için hem de sağ, sol veya biventriküler dolaşım desteği için kullanılabilir. Kolay bulunabilirliği, kullanım kolaylığı olması göreceli olarak diğer cihazlara göre maliyetinin düşük olması avantajları olarak sayılabilir.[86;87;88] Dezavantajı ise; kanama komplikasyonlarına yol açabilecek sistemik antikoagülasyon ihtiyacı olması olarak belirtilebilir. Uzun süreli kullanım durumunda kapiller kaçağa sekonder progresif interstisyel ödem gelişimi söz konusu olabilir. En yaygın kullanılan

santrifugal pompalar; Bio-medicus Biopump(Medtronic, Bio-medicus, Inc., Eden Prairie, Minn), Sarns santrifugal pompa(3-M Health Care, Ann-Arbor, Mich), ve St. Jude Lifestream santrifugal pompadır(St. Jude Medical, Inc., Minn).

Santrifugal pompaların pek çok klinik şekilde kullanımları söz konusudur. Bir santrifugal pompanın membran oksijenatörü ile kombine edilmiş şekli olan ekstrakorporeal membran oksijenasyonu(ECMO) dolaşım ve solunum yetmezliği açısından tam bir kardiyopulmoner destek sağlayabilmektedir. ECMO pediatrik vakalarda başarıyla kullanılmaktayken erişkin hasta grubundaki kullanımı biraz daha sınırlı kalmaktadır. ECMO desteği uygulanan kalp yetersizliği hastalarına sağkalım oranlarının yaklaşık %40 olduğu bildirilmektedir ve bu oran erişkin popülasyonda daha da düşüktür.[89]

TandemHeart perkutan VDC (CardiacAssist, Inc., Pittsburg, Penn) santrifugal özellikte, sol atriumdan kanı alıp bir veya iki femoral artere kanı gönderen bir pompadan oluşmaktadır. Sol atriyal kateter perkutan yolla trasseptal ponksiyon ile yerleştirilmektedir.

Impella Recover cihazı (Impella CardioSystems AG, Aachen, Germany) kısa süreli sağ, sol veya biventriküler destek için tasarlanmış aksiyal bir akım pompasının küçültülmüş halidir. Cihaz dakikada yaklaşık olarak 28.000-32.000 devir hızları ile yaklaşık olarak 4-5 L/dk'ya kadar akım oluşturabilmektedir. Minimal antikoagülasyon gereksinimi ve implantasyon kolaylığı avantajları olarak sayılabilir. Perkutan yolla takılabilir ve ekokardiyografi rehberliğinde pozisyonu ayarlanabilir.[90] İlk başarılı kullanımı postkardiyotomi şok ve akut kalp yetersizliği sonrası uygulamalarıdır. Impella cihazının IABP kullanımına göre anlamlı bir sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.[91;92]

Abiomed BVS 5000I (Abiomed Cardiovascular, Inc., Danvers, Mass) akut postkardiyotomi yetmezliğinde kullanım için FDA onaylı bir cihazdır. Çift odacıklı pnömotik özellikli ekstrakorporeal bir pompadır ve kısa süreli kardiyak destek için tasarlanmıştır. İki cihaz yaklaşık olarak 6 L/dk pulsatil akım oluşturabilmektedir. Uygulama kolaylığı ve destekten kademeli çıkış imkanı olması ile uygun maliyet ve yaygın bulunabilmesi cihazın akut kalp yetersizliğinde en sık kullanılan cihazlardan biri olmasını sağlayan avantajlarıdır. Kullanım endikasyonları içerisinde kardiyotomi sonrası şok, akut MI sonrası kardiyojenik şok, miyokardit ve uzun süreli sol VDC yerleştirilmesi ile ilişkili geçici sağ ventrikül yetmezliği durumları yer alır.[93;94;95;96] Dezavantajları ise; sistemik antikoagülasyon gereksinimi ve hasta mobilizasyonunun kısıtlanmasıdır.

Abiomed AB 5000 de FDA onaylı bir diğer cihazdır. Bu cihaz tamamen otomatik vakum destekli bir konsola sahiptir, pnömotik olarak çalışır, parakorporeal yerleştirilir. Hasta mobilizasyonuna ve rehabilitasyonuna olanak sağlaması avantajları ile daha uzun süreli destek için kullanılabilir.

Uzun Süreli Mekanik Destek Cihazları

HeartMate XVE sol VDC (Thoratec Corp., Pleasanton, Calif) kalp nakline köprüleme ve kalıcı tedavi için FDA onayı olan bir cihazdır. Biyoprotez kapak içerir. Pürtüklü titanyum içyapısından ötürü iç yüzeyinde psödo-intima gelişmekte, tromboemboli riski düşmektedir. Bu sayede sistemik antikoagülasyona gerek duyulmaz. Warfarin kullanımı olmadığı durumda dahi düşük tromboemboli insidansı söz konusudur. Bu hastalarda antiinflamatuvar ajan olarak asetil salisilik asit kullanılır. Düşük tromboemboli riski en önemli avantajıdır. Maksimal debisi 10 litredir. 1854 gün destek bildirilmiştir.

Novacor sol VDC (World Heart Corp., Oakland, Calif) ile transplantasyona köprü amaçlı olarak 1984'te kullanımından üretimi durdurulan 2008'e dek 2000'e yakın implantasyon gerçekleşmiştir. HeartMate'e benzer bir konsolu, biyoprotez kapağı ve 9 L/dk pulsatil debi sağlayan pompası mevcuttur.[98] Cihazın cerrahi olarak yerleştirilmesi HeartMate VDC'ye benzer şekildedir. Cihaz HeartMate cihazının aksine warfarin ile sistemik antikoagülasyon gerektirir. Sistemik antikoagülasyona rağmen %20'ye varan oranlarda tromboembolik olay rapor edilmiştir.[99;100] Novacor sisteminin dayanıklılığı uzun süreli kullanımda çok iyidir ve hastaların nakile köprülemede sağkalım oranları %60'ın üzerindedir.[99;101] Herhangi bir cihaz gereksinimi olmadan 4 yıldan fazla kullanılabilir [98]

Thoratec intrakorporeal VDC (Thoratec Corporation, Pleasanton, Calif) nakile köprüleme, kardiyotomi sonrası şok ve hedef tedavi için kullanımda FDA onayı vardır. Tasarımında aynı firmanın parakorporeal cihazı temel alınmıştır. Parakorporeal sistemdekine benzer şekilde intrakorporeal VDC'de sağ, sol veya biventriküler destek verilen tipleri mevcuttur. Pnömotik ve pulsatil akım üretmekte ve 65 ml atım hacmi ile 7.2 L/dk debi sağlayabilmektedir. Ünite intraabdominal veya preperitoneal olarak takılmaktadır. Sistemik antikoagülasyon gerektirmektedir. 30 hastalık bir seride ortalama 82 gün destekte %68 başarı oranı bildirilmiştir. Daha küçük yapısı nedeniyle 1.31 metrekare olguda kullanılabilmiştir.[102;103]

Thoratec parakorporeal VDC cihazının tasarımı 1970'lerde yapılan çalışmalara kadar uzanır. Yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağ, sol veya biventriküler destek sağlayabilen parakorporeal ve pnömotik bir cihazdır. Pompa odacığının parakorporeal yerleşimi vücut yüzey alanı 1,5 metrekareden küçük olan hastalarda kullanım imkanı sağlar. Maksimum atım hacmi olan 65 ml ile 7.2 L/dk debi

sağlayabilir. Cihaz sistemik antikoagölasyon gerektirir. %60'ın üzerinde transplantasyona köprü başarısı bildirilmektedir.[104]

Aksiyal akım pompaları devamlı nonpulsatil kan akımı sağlayan dönen bir çark sistemi içerirler. Tipik olarak sessiz çalışırlar ve pulsatil cihazlara göre daha az enerji tüketirler. Daha az hareketli parçanın olması ve küçük temas yüzeyi olmasına bağlı olarak artmış dayanıklılık avantajına sahiptirler. Küçük boyutları kolay yerleştirilme ve çıkarılma avantajına sahiptir. Hem küçük VYA olan erişkinlerde hem de pediatrik popülasyonda kullanılabilir. Aksiyal akım pompalarının dezavantajları içerisinde cihaz bozulması durumlarında yedek mekanizmalarının olmaması, hemoliz, negatif intraventriküler basınç oluşturma potansiyeli ve cihaz tromboz riski, hava embolisi veya aritmi sayılabilir. Aksiyal akım pompalarında negatif intraventriküler basıncın oluşmasının önlenmesi için önyükün optimizasyonu ve uygun içeri akım kanülünün yerleştirilmesi önemlidir. Uzun süreli nonpulsatil akımın uç organ fonksiyonu üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Nonpulsatil akım ile birçok organın mikrodolaşımı arasındaki farklılıkların gösterildiği çalışmalar olmakla beraber nonpulsatil akım ile normal bir uç organ fonksiyonun elde edildiğini gösteren çalışmalar da vardır.[105;106;107;108]

MicroMed DeBakey VDC (MicroMed Cardiovascular Inc.,Houston, Tex) NASA çalışanları tarafından 1980'lerin sonlarında geliştirilmiştir. Cihaz yaklaşık olarak 10 L/dk akım oluşturabilmektedir. Hastalar INR değeri 2,0-2,5 aralığında olacak şekilde warfarin ile sistemik antikoagölasyona ihtiyaç duyarlar. Cihazın kullanımında nakile köprüleme oranı yaklaşık olarak %67'dir. En sık görülen istenmeyen etki kanamadır ve sistemik antikoagölasyon kullanımı ile ilişkilidir. Taşınabilirliği hastaların nakil beklerken rehabilitasyonuna olanak sağlar.[109;110]

Jarvik 2000 (Jarvik Heart Inc., New York, NY) Robert Jarvik tarafından 1980'lerin sonlarına doğru geliştirilmiştir. Cihaz dakikada 8.000-12.000 devir sağlamak ve maksimal 7 L/dk akım oluşturabilmektedir. Sıklıkla sol torakotomi ile sol ventrikül ve desendan aorta yoluyla takılır. Bol kanlanan saçlı deriden enerji kablusunun çıkarılması enfeksiyon açısından avantaj yaratmaktadır. Transkutanöz enerji transferinin elde edildiği bir versiyonu da vardır. Cihazın kalıcı VDC tedavisi için 5 yıla yakın uygulandığı olgular bildirilmiştir.[111]

HeartMate II VDC (Thoratec Corporation, Pleasanton, Calif) 1990'ların başlarında geliştirilmiş bir aksiyal akım pompasıdır. Pompa 10 L/dk'ya kadar akım oluşturabilmekte ve dakikada 6.000-15.000 devir arası hızlara ulaşabilecek şekilde tasarlanmıştır. Cihaz warfarin ile sistemik antikoagülasyon gerektirir. [112]

Arrow LionHeart LVD-2000 (Arrow International, Reading, PA) tamamen implantabl, kalıcı tedavi için düşünülen pulsatil bir destek cihazıdır. Enerji transkutanöz yolla sağlanır. 64 ml atım hacmi ile 8 L/dk debi sağlar. Tilting disk mekanik kapak içerir. 670 gün destek bildirilmiştir.[113]

Total Yapay Kalp

Kalp nakline benzer şekilde ventrikül ve kapakların ekzizyonunu takiben implante edilen ve kalbin yerini alan cihazlardır. Kalıcı tedavi için henüz onayı bulunmamaktadır. Kalp transplantasyonuna göre cerrahisinin zorluk derecesi oldukça yüksektir. Endikasyonlar açısından yaygın ve yeni miyokard infarktüsü, geniş post MI ventriküler septal defekt, rezeke edilemeyen tümör, sağ ventriküler yetmezliğin ön planda olduğu biventriküler yetmezlik ve daha önce uygulanmış aort mekanik kapak replasmanı durumunda total yapay kalp(TAH) implantasyonu Bi- VAD'a göre daha sık uygulanmaktadır. TAH genellikle daha güçlü yapıda bir cihazdır ve daha

yüksek debi sağladığı düşünülmektedir. Bu da kötü organ fonksiyonu olan olgularda avantajlı bir durum oluşturmaktadır.

SynCardia CardioWest Total Artificial Heart (TAH; SynCardia Systems Inc., Tucson, Ariz) biventriküler yetmezlikli olgularda transplantasyona köprü için FDA onayı mevcuttur. Kalıcı tedavi için de onay beklemektedir. Jarvik-7 ve Symbion'un devamı olan Cardiowest pnömotik pompalı pulsatil akım sağlayan biventriküler bir cihazdır. Ortotopik kalp nakline benzer şekilde kalp eksize edilerek implantasyon uygulanır. Poliüretan yapıda iç yapısı ve Medtronic-Hall mekanik kapaklar içerir. 70 ml atım hacmi ile 10 L/dk üzerinde debi sağlayabilir. Cihazın implantasyonu için uygun genişlikte toraks gereklidir. VYA 1.7 metrekare altında olan ve anteroposterior çapı 10 cm'den küçük olan olgularda uygun değildir. Sistemik antikoagülan tedavi gerektirir. İki adet pnömotik pompayı idare eden bağlantı yeni geliştirilen ve mobilizasyona olanak sağlayan mobil konsola gider. Eski büyük konsoldan sonra geliştirilen bu konsol şu an sadece Avrupa'da kullanımdadır. Copeland ve arkadaşları transplantasyona köprü amaçlı kullanımda %79 başarı elde etmiştir.[114]

AbioCor Implantable Replacement Heart (Abiomed Cardiovascular Inc., Danvers, Mass) hedef tedavi için geliştirilmiştir. Enerji transferi transkutan olarak gerçekleştirilir. Cardiowest gibi kalp atriyumlar kalacak şekilde eksize edildikten sonra implante edilir. Kapakların üstü de dahil olmak üzere poliüretan yapıdaki pompa 60 ml atım hacmi ile 8 L/dk debi sağlar. Pompa santrifugal yapıdadır. Hastalar warfarin ile sistemik antikoagülasyon ve klopidoğrel ile antiplatelet tedavi alırlar.[115]

Yeni Nesil Cihazlar

Günümüzde 20'nin üzerinde yeni cihaz geliştirilme aşamasında ya da araştırma aşamasında kullanılmaktadır. Yeni kuşak cihazlar günümüzdeki cihaz teknolojilerinin tromboembolik komplikasyon, cihaz ilişkili enfeksiyon ve sınırlı dayanıklılık özelliklerine yönelik geliştirilmiştir. Çoğu 3. jenerasyon cihaz manyetik yükseltme teknolojisi kullanmaktadır. Bu teknolojiye dönen çark bir kan sütunu içinde manyetik olarak asılı tutulur ve bu da temas ilişkili hareketli parçacıkların gereksinimini azaltır, dayanıklılığı artırır. Devamlı akım pompaları daha küçük boyuttadır, daha az cerrahi travma ile daha kolay yerleştirilebilirler ve böylece enfeksiyon görülme oranı azalmıştır. Daha küçük kontrol konsolları artmış hasta mobilizasyonu ve rehabilitasyonuna olanak tanır.

Incor (Berlin Heart AG, Berlin, Germany) devamlı akım sağlayan manyetik süspansiyon sistemiyle çalışan aksiyel bir pompadır. 200 gram ve 3 cm çapa sahip pompa 10.000 devirde 7 L/dk debi sağlayabilmektedir. Bu tür devamlı akım pompalarının daha küçük yapılarıyla daha az cerrahi travmaya ve enfeksiyona neden olmaları nedeniyle daha uzun durabiliteye sahip oldukları düşünülmektedir. Schmid ve arkadaşları %60 sağkalım elde ettikleri serilerinde 1 olguda tam iyileşme gerçekleştirmişlerdir.[116]

VentrAssist (Ventracor Ltd., Chatswood NSW, Australia) santrifugal yapıda 300 gram ve 6.3 cm boyunda, 3. nesil intrakorporeal ve devamlı akım veren VDC'dir. Güvenirlilik çalışmalarında diğer sol destek cihazlarına benzer sonuçlar bulunmuştur.[117]

Novacor II (World Heart Corp., Oakland, Calif) yeni jenerasyon VDC'dir. Pulsatil akım sağlayan total yerleştirilebilen bir pompadır. World Heart rotary VDC hedef tedavi için tasarlanmış bir santrifugal pompadır.[118]

Thoratec (Thoratec Corp., Pleasanton, Calif) total olarak yerleştirebilmesi için transkutanöz enerji transfer teknolojilerini kullanan manyetik olarak asılı santrifugal bir pompadan oluşur.[119] Diğer manyetik teknolojiyi kullanan cihazlar içerisinde Terumo Duroheart(Terumo Heart Inc., Ann Arbor, Mich) ve CorAide kan pompası (The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio) da yer almaktadır.[120]

HVAD (Heartware inc.): Küçük (145 gram), devamlı akım veren, santrifugal yapıda kanla kontakt oluşturmayan sol ventrikül destek cihazıdır. İmpeller pasif manyetik ve hidrodinamik mekanizmanın kombinasyonuyla dönmektedir. 2 motora sahip olduğundan arızalara karşı daha güvenilirdir. Pompa dakikada 2.000-3.000 kez dönerek 10 L/dk kadar debi sağlayabilmektedir. 2006'daki ilk klinik uygulamasından beri Avrupa ve Avusturalya'da onay alarak kullanılmakta, ayrıca 150 olguyu içeren transplantasyona köprüleme onayı için alışması Kuzey Amerika'da devam etmektedir.[121;122]

DURAHEART (LVAŞ; terumo Heart inc.) Devamlı akım sağlayan 540 gram ağırlığında ve 72 mm boyunda intrakorporeal yerleşimli santrifugal pompadır. Pompa dakikada 1.200-2.400 kez dönerek 8 L/dk kadar debi sağlayabilmektedir. Aktif manyetik ve hidrodinamik mekanizmanın kombinasyonunu kullanan klinik çalışması olan ilk cihazdır ve manyetik sistemin durması durumunda hidrodinamik sistem harekete geçerek güvenilirliği arttırmaktadır.[123]

LEVACOR VAD (WorldHeart Corporation) 440 gram ağırlığında 10 L/dk kadar debi sağlayabilen tamamen manyetik mekanizmanın kullanıldığı 3. nesil santrifugal pompadır.[124] Avrupa ve Kanada'da klinik çalışmaları devam etmektedir. Transplantasyona köprüleme amaçlı FDA onayı için Kuzey Amerika'daki çalışması beklemektedir.

SYNERGY MICRO-PUMP (Circulite, inc. Hackensack, USA) Bir pil büyüklüğünde 25 gram ağırlığında 3 L/dk debi sağlayabilen mini torakotomi ile sol atriyum ve sağ subklaviyan arter yoluyla takılabilen aksiyel, santrifugal yapıda pompadır. Avrupa’da çalışmaları devam etmektedir.

1.2.7. CERRAHİ TEKNİK VE POSTOPERATİF TAKİP

Sol ventrikül destek cihazlarının yerleştirilmesinde bazı ortak noktalar vardır:

- 1-Mediasteninin açılması ve cihaz için cep hazırlanması
- 2-Asendan aortaya çıkış yolu grefti yerleştirilmesi
- 3-Genellikle sol ventrikül apeksine cihaz girişinin yerleştirilmesi
- 4-Cihazdan hava çıkarılması
- 5-Cihazın devreye sokulması ve kardiyopulmoner baypastan çıkılma

Ameliyat öncesi hazırlık aşamasında koagülopatinin kan ürünleri transfüzyonu ile ve vitamin K uygulanması ile düzeltilmesi önemlidir. Ameliyat öncesi hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı başlanan antibiyotik profilaksisi ameliyat sonrası 48-72 saat devam edilmelidir.

Standart median sternotomiye takiben karnın sol üst kadranında preperitoneal cep oluşturulur.[125] Preperitoneal düzlem genellikle çok ince olduğundan posterior rektus kılıfına girilerek cep hazırlanır. Heparinizasyon sonrası hasta kanüle edilir. Venöz kanülasyon sağ atriya ya yerleştirilen tek two-stage kanül ile yapılabileceği gibi eşzamanlı prosedür gereksinimi durumlarında bıkaval şekilde de yapılabilir.

Kardiyopulmoner baypas zamanını minimalde tutmak için özellikle çaba harcanmalıdır. Kanülasyondan sonra cihaz preperitoneal cebe yerleştirilir. Şarj-batarya aktarım sistemi genellikle sağ üst kadrandan dışarıya alınır. Hastanın hemodinamik durumu izin veriyorsa asendan aortaya çıkış yolu greftinin anatomozu

pompaya girilmeden parsiyel klemp altında yapılır. Anostomoz 4-0 polipropilen sütür kullanılarak gerçekleştirilir ve yaptırıcı ile güvence altına alınır. Kardiyopulmoner baypas balatıldıktan sonra ventriküler apikal giriş kanülü yerleştirilir. Bu işlem genellikle normotermi şartlarında ve atan kalpte yapılır. Sol ventriküler trombüs varlığında sistemik embolizasyon olmaması için kalbin arrest edilmesi gerekebilir. Septumu zedelememek için sol ventrikül apeksini dikkatlice belirlemek gerekir. Kanül girişini etkileyecek trabekülasyonlar veya miyokard dokuları eksize edilir. Açılan deliğe pledget destekli 2-0 polipropilen sütürler ile inflow kanül yerleştirilir ve hava çıkarılır. Hava ıkarma işlemi transözofajiyal ekokardiyografi ile kontrol edilir. VDC çalıştırılır ve kardiyopulmoner baypastan çıkılır.

Sağ ventrikül fonksiyonları, apikal trombüs, septal defekt, asandan aortada plak, aort ve pulmoner kapak yetmezliği, kanül pozisyonu, ventriküler septum çiftinin değerlendirilmesi için intraoperatif transözofajiyal ekokardiyografi şarttır.

Mekanik destek cihazı yerleştirilmesi sonrası iyi sonuç alınması için iyi bir postoperatif takip gereklidir. U-organ perfüzyon bozukluğu olmaması için cihazın uygun fonksiyonda çalışması sağlanmalıdır. Akım miktarının yetersizliği giriş kanülünün obstrüksiyonu veya malpozisyonu, çıkış greftinin katlanması veya kardiyak tamponad gibi mekanik sorunlara bağlı olabilir. Sağ ventrikül foksiyonlarını desteklemek ve optimize etmek için fosfodiesteraz inhibitörleri, inhaler nitrik oksit kullanılabilir.[126] Vazodilatasyona bağlı gelişen hipotansiyonu tedavi etmek için arjinin vazopressin kullanılabilir.[127] Ardyk artıı özellikle aksiyal akım pompası cihazlarında çıkış akımını olumsuz etkileyebilir ve bu nedenle düzeltilmelidir. Antibiyotik profilaksisine ameliyat öncesi balanmalı ve ameliyat sonrası 48-72 saat devam edilmelidir. Trombosit, taze donmuş plazma ve

kriyopresipitat gibi kan ürünleri ihtiyaç durumunda verilmelidir. Kanama durduktan sonra cihazın tipine göre heparin veya warfarin ile sistemik antikoagülasyon başlanır. Hastaların mekanik ventilasyon desteğinden ayrılması olabildiğince erken dönemde yapılır. Hastaların pek çoğunda volüm yükü olduğundan diüretik verilir. Perioperatif oluşabilecek böbrek yetmezliğinin tedavisi ve sıvı dengesinin ayarlanması amacıyla postoperatif erken dönemde devamlı venovenöz hemofiltrasyon uygulanır. Ekstübasyon sonrası hastalara fizik tedavi ve rehabilitasyon yapılması da önemlidir.[128]

1.2.8. SOL VENTRİKÜL DESTEK CİHAZI İMPLANTASYONU SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

Kanama

Sol VDC yerleştirilmesi sonrası kanama bazı serilerde %48'lere varan oranda sık görülen bir komplikasyondur.[129;130] Kanama genellikle erken postoperatif dönemde reoperasyon gerektirir. Predispozan faktörler olarak hepatik konjesyon ve kronik kalp yetersizliği, yetersiz beslenme, antikoagülan kullanımı, cerrahi nedenler, reoperasyonlar, uzamış kardiyopulmoner baypas ile kan elemanları ve cihaz yüzeyi arasındaki etkileşime sekonder gelişen disfoksiyon sayılabilir.[131]

Cihaz takılan hastaların çoğunda antikoagülan ve asetil salisilik asit kullanımı nedeniyle geç dönemde kanama ve tamponad da görülebilir. Sıvı tedavisine rağmen pompa akım miktarı düşen, doluş basınçları yükselen, solunum sıkıntısı gelişen ve uç-organ disfonksiyonu gelişen hastalara kanama açısından özellikle dikkat edilmelidir.[132] Geçmişte serin proteaz inhibitörü aprotininin olumlu etkileri bildirilmiş olmasına rağmen kullanımı günümüzde tartışmalı hale gelmiştir.

Enfeksiyon

Enfeksiyon halen mortalite ve morbiditenin önemli nedenleri arasındadır. REMATCH çalışmasında cihaz yerleştirilen olgularda mortalitenin en önemli nedeni sepsis olmuştur.[66] Bu çalışmanın başka bir analizinde de sol VDC yerleştirilen hastalarda sepsis gelişme oranı ilk yılda %58, ikinci yılda %48 olarak bulunmuştur. İlk 30 günlük erken dönem sepsisin en fazla görüldüğü dönemdir.[133] Enfeksiyon eğilimini arttıran faktörler genel düşkünlük, yetersiz beslenme, diyabet, böbrek yetmezliği ve T hücre ölümü ile birlikte olan immünolojik sorunlardır.[134] Cihaz implante edilen olgulardaki toplam enfeksiyon görülme oranı yaklaşık %50'dir. [135;136] Sepsis sol VDC implante edilen olgulardaki ölümlerin yaklaşık %25'inin nedenidir. Etken patojenler Stafilokok, Pseudomonas, Enterokok ve Candida olabilir.[137;138;139] Yalnızca antibiyotikle tedavi edilebilen olguların yanında absenin cerrahi drenajını gerektiren, debridman gerektiren ve hatta cihaz değişimini gerektiren olgular da vardır. Bazen tek çözüm cihazın çıkartılması ve transplantasyon yapılması olabilir.

Tromboemboli

Mekanik destek cihazı yerleştirilen hastalarda tromboembolik olaylar yıkıcı nörolojik defisitlere ve uç-organ hasarına yol açabilirler. INTERMACS veritabanına göre %2.8 oranında görülmektedir.[140] REMATCH çalışmasında medikal izlenen hastalarla karşılaştırıldığında cihaz takılan hastalarda nörolojik olay geçirme oranı 4,3 kez fazla bulunmuş, bu olayların %47'si geçici olmuştur.[66] Cihazlar arasında tromboemboli görülme oranı farklılık göstermektedir. Bütün hastalara antiinflamatuvar etkilerinden ötürü asetil salisilik asit verilmektedir. Yine hastaların çoğuna INR değeri 2,5-3,5 olacak şekilde warfarin ile sistemik antikoagülasyon

yapılır. Dipiradamol ve klopidoğreli içeren antitrombosit tedavi de eklenebilir. Trombüs oluşma riski ile kanama riskini uygun şekilde ayarlayacak bir antikoagölan strateji bu hastalarda esastır.

Cihaz Problemleri

REMATCH çalışmasında cihazlarla ilgili problemler 2. sıklıktaki mortalite nedenidir. İlk yılda cihazla ilgili sorunlar %13 iken desteğın 2. yılında bu oran %63'e çıkar. Ancak cihazların güvenilirliğı giderek artmıştır. INTERMACS veritabanına göre bu oran ilk yıl için %2'dir.[140] Cihaz fonksiyon bozuklukları sistemin herhangi bir komponentinde oluşabilir. Giriş kanülü, çıkış kanülü, pompa hazneleri, kablolar, enerji kaynağı ve kontrol ünitesi etkilenebilecek bölümlerdir. Cihazın durması halinde nativ ventriküller görev görür ve bazen acil reoperasyon ile cihazın değıştirilmesi gerekebilir. Cihaz bozukluğı teşhisinde hem kardiyak kateterizasyon hem de transözofajiyal ekokardiyografi kullanılmaktadır.[141;142]

VDC Takılmasının İmmünolojik Etkileri

Prostetik cihaz yüzeyi ile dolaşımdaki kan elemanlarının arasındaki etkileşim sonucu sistemik immünolojik olaylar ortaya çıkar.[143] Aberan T hücre aktivasyonu, T hücre proliferasyonunda artış, apoptotik hücre ölümünde artış ve T hücre reseptör aktivasyonuna T hücre proliferasyon bozukluğı görülebilmektedir. Ek olarak B hücre hiperreaktivitesi de görülmektedir. Sol VDC implante edilmiş olgularda antifosfolipid ve anti-HLA antikorlarında artış görülmektedir.[133;143] Sonuçta 2 çeşit klinik tablo ortaya çıkar. Hücresel immünitedeki sorunlara bağılı olarak enfeksiyon riski artar. B-hücre hiperreaktivitesine bağılı olarak da HLA'ya karşı allosensitizasyon gelişir. Allosensitizasyon gelişimi durumunda kalp nakli geciktirilir

Çünkü akut rejeksiyon gelişme riski artmıştır. Bu hastalara plazmaferez, immünglobulin ve siklofosfamid tedavisi önerilir.[143;144]

Sağ Ventrikül Yetmezliği

Sol VDC implantasyonu sonrası olguların yaklaşık %20'sinde sağ ventrikül yetmezliği gelişir. Bu hastaların bir kısmına sağ VDC yerleştirilmesi de gerekebilir. Sağ ventrikül yetmezliği yoğun bakım kalış süresini uzatır, 30 günlük mortaliteyi arttırır ve transplantasyona köprüleme oranını düşürür. [129;145] RV yetmezliği INTERMACS tarafından düşük kardiak output, yüksek santral venöz basınç, düşük sol ventrikül dolum basıncına yol açan ve 14 günden uzun süreli inotrop infüzyonu veya ECMO ya da sağ ventrikül destek cihazı(RVAD) gerektiren bir durum olarak tanımlanmıştır.[146]

Sağ ventrikül yetmezliği sağ ventrikül miyokard yapısından kaynaklanabileceği gibi pulmoner vasküler yatak patolojilerine de bağlı gelişebilir. Sağ ventrikül yetmezliğine neden olan perioperatif faktörler miyokardiyal stunning, iskemi, infarktüs, hava embolisi ve aritmidir. Sol ventrikülün mekanik olarak boşalmasına bağlı olarak gelişen ani septal yer değiştirme de sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunabilir. [147] Sol VDC implantasyonu sonrası artan önyük zaten var olan sağ ventrikül disfonksiyonunu kötüleştirebilir.[126] Hangi hastalarda sağ ventrikül yetmezliği gelişeceğini öngörmek zordur. Ameliyat öncesi hastanın dolaşım desteği alıyor olması, kadın cinsiyet, iskemik olmayan kalp yetersizliği ameliyat sonrası sağ ventrikül yetmezliği gelişimi açısından predispozan faktörlerdir.

Düşük pulmoner basınç (ortalama ve diyastolik), düşük sağ ventrikül stroke work indeksi ile birlikte ise sağ ventrikül kontraktilite bozukluğuna işaret etmektedir. Pulmoner vasküler rezistans yüksekliği ve yüksek pulmoner arter basıncı risk faktörü değildir.[148] Sağ ventrikül yetmezliği santral venöz basınçta yükselme, sol doluşun azalması, düşük cihaz debisi ve sistemik perfüzyonun bozulmasıyla ortaya çıkar. Fosfodiesteraz inhibitörleri, inhale nitrik oksit ve sağ ventrikülün inotropla agresif desteği sağ VDC gereksinimini azaltmıştır. Kan ürünü kullanımı pulmoner vasküler rezistansı olumsuz etkilemektedir. Antifibrinolitik ajan kullanımı bu nedenle sağ VDC kullanımı insidansını ve mortaliteyi azaltmıştır.[149] Sağ VDC gerektiğinde geç kalınmaması ve 24 saat içerisinde implantasyon yapılması mortaliteyi düşürmektedir.[150]

1.2.9. CİHAZLARIN KALP NAKLİNE ETKİSİ

VDC özellikle pulmoner basınçları yüksek bulunan olgularda pulmoner arter basıncını düşürerek kalp nakli sonrası sağ ventrikül disfonksiyonu riskini azaltmaktadır. Hemodinamisi bozuk olgularda önce destek cihazıyla stabilizasyon sağlandıktan sonra yapılan kalp transplantasyonunun daha başarılı olduğu görülmektedir [79] Ancak kanın yabancı yüzeylerle teması bazı immün etkiler ortaya çıkarmaktadır. Itescu ve John bazı spesifik immün etkiler bildirmiştir. Bu olgularda uygulanan transplantasyonda akut rejeksiyon riski artmaktadır. Plazmaferez, immünglobulin ve siklofosfamid tedavisinin bu immün etkileri azaltacağı ve rejeksiyon ihtimalini azaltacağı belirtilmektedir.[143;144]

1.2.10. SONUÇ

Donör yetersizliği ve uzamış nakil bekleme listeleri göz önüne alındığında sol VDC implantasyonunun hem kalp nakline köprüleme hem de hedef tedavide çok önemli hale geldiği, bazı hastalara da miyokardiyal iyileşme şansı tanıdığı görülmektedir.

REMATCH çalışmasında medikal tedaviyle karşılaştırıldığında sol VDC takılan hastalarda ölüm riskinin %48 azaldığı saptanmıştır. Ek olarak yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasitede artış görülmüştür. Sol VDC takılan hastalarda istenmeyen etkiler 2 kat fazla gerçekleşmiştir. İmplantasyon sonrası ilk 3 ayda cihaza bağlı enfeksiyon gelişme oranı %28 olarak saptanmış ve sepsis mortalitenin en önemli sebebi olarak tespit edilmiştir. Mortalitenin 2. önemli nedeni cihaz bozulmasıdır. Kanama oranları da bu hasta grubunda yüksek bulunmuş ve 6 aylık süre içinde bu hastaların %42'sinde çeşitli nedenlere bağlı kanama tespit edilmiştir.[66] Hedef VDC tedavisi için de iyi sonuçlar bildirilmiştir.[151]

Akut ve kronik kalp yetersizliğinin tedavisinde mekanik dolaşım desteği önemli bir yer edinmiştir.[71] Güncel çalışmalar ile daha dayanıklı cihazların üretimi tromboembolik ve enfeksiyon komplikasyonlarının azaltılması ile yaşam kalitesinin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu cihazların çocuklarda kullanımı için boyutlarının küçültülmesi ve özelliklerinin geliştirilmesi gerekecektir.[152] Çalışmaların detaylandırılması ve teknolojinin geliştirilmesi ile sonuçlar da iyileşecektir.

2. AMAÇ VE HİPOTEZ

Sağ ventrikül yetmezliği; sol ventrikül destek cihazı implantasyonu sonrası önemli oranda mortalite ve morbidite nedeni olan bir komplikasyondur. Sağ ventrikül yetmezliği gelişecek hastaları hasta seçimi aşamasında öngördürebilecek faktörlerin saptanmasına ilişkin bugüne dek pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen sağ ventrikül yetmezliği gelişecek hastaları öngörmek halen zordur.

Bu çalışmanın amacı; son dönem kalp yetersizliği ile izlenen ve mevcut tedavi kılavuzlarının önerileri doğrultusunda sol ventrikül destek cihazı implante edilecek olgularda operasyon sonrası gelişen sağ ventrikül yetmezliğini cerrahi öncesi dönemde öngördürebilecek klinik, laboratuvar, hemodinamik, ekokardiyografik risk faktörlerini belirlemek ve sol VDC yerine biventriküler destek cihazı implantasyonunun daha uygun olabileceği olguları saptamaktır.

Sol ventrikül destek cihazı implantasyonu sonrası sağ ventrikül yetmezliği gelişecek olgular preoperatif dönemde belirlenebilirse bu olgularda en başta biventriküler destek cihazı tercih edilebilir, böylece morbidite ve mortalite kazancı elde edilebilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Son dönem kalp yetersizliği ile izlenen ve EÜTF Kalp Nakli Konseyinde sol ventrikül destek cihazı implante edilmesi kararı alınan 42 olgu çalışma kendilerine anlatıldıktan ve gönüllü onam formları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Dahil Etme Kriterleri

1. Son dönem kalp yetersizliği ile izlenen
2. 18-70 yaş arası
3. Konsey kararı ile sol VDC implante edilmesi kararı verilen olgular

Dışlama Kriterleri

1. Geri dönüşümsüz son organ hasarı
2. Kalıcı nörolojik defisit
3. Kontrol altına alınamayan enfeksiyon, sepsis
- 4.Sol VDC implantasyonu sonrası kanama nedeniyle geçirilen reoperasyon

3.2. YÖNTEM

Çalışmaya Ege Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Mart 2013-Nisan 2014 tarihleri arasında sol ventrikül destek cihazı implante edilen 42 hasta dahil edildi.

Araştırmanın Tipi

Çalışma sol ventrikül destek cihazı implantasyonu sonrası gelişebilecek sağ ventrikül yetmezliğinin risk faktörlerini belirlemeye yönelik tasarlanan, prospektif, tek merkezli, analitik, gözlemsel, vaka serisi çalışmasıdır.

Kimlik ve Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve vücut yüzey alanı olgu rapor formlarına detaylı bir şekilde kaydedildi.

Etyoloji, Yandaş Hastalık ve Komorbid Durumlar

Olgular kalp yetersizliği etyolojisine göre iskemik ve non-iskemik olarak iki gruba ayrıldı. Olguların sahip oldukları diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, önceden geçirilmiş sternotomi varlığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi yandaş hastalık ve komorbid durumları olgu rapor formlarına kaydedildi.

Kan Basıncı, Elektrokardiyografi Bulguları

Olguları operasyon öncesi sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, operasyon öncesi 12 derivasyon elektrokardiyografi bulguları(ritm, kalp hızı, QRS süresi ve morfolojisi) olgu rapor formlarına kaydedildi.

INTERMACS Sınıfı, İnotrop Gereksinimi, Asit Varlığı

Tüm olgular için INTERMACS sınıf düzeyi belirlendi:

1-Kardiyojenik şok tablosundaki hastalar

2-Artan inotrop ihtiyacı olan hastalar

- 3-İnotrop ihtiyacı olan stabil haastalar
- 4-Sık dekompanzasyon yaşayan hastalar
- 5-Egzersiz intoleransı olan hastalar
- 6-Hafif egzersizi tolere edebilen hastalar
- 7-Ağır egzersizi tolere edemeyen hastalar

ve olgu rapor formlarına kaydedildi. Olgular INTERMACS 1-2, INTERMACS 3-4, INTERMACS 5-7 olarak 3 ayrı gruba ayrıldı.

Hastalar yine iv inotrop gereksinimi olanlar ve olmayanlar ve de batında asit saptananlar ve saptanmayanlar olarak iki gruba ayrıldılar.

Preoperatif Medikasyon

Tüm olguların operasyon öncesi dönemde almakta oldukları medikasyonlar olgu rapor formlarına kaydedildi.

Sağ Kalp Kateterizasyonu

Olguların sağ kalp kateterizasyonu ile elde edilen sistolik, diyastolik, ortalama pulmoner arter basınçları, pulmoner kapiller saplama basınçları, sağ venrikül ve sağ atriyum basınçları ile transpulmoner gradient ve diyastolik pulmoner basınç gradientleri olgu rapor formlarına kaydedildi.

Laboratuar Verileri

Ayrıca tüm olguların operasyon öncesi hemogram, INR, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, sodyum düzeyleri, albümin, prealbumin değerleri, transaminaz, LDH, bilirubin ve NT-proBNP düzeyleri olgu rapor formlarına kaydedildi.

Klinik Risk Skorları

Tüm hastalar için Michigan ve Lietz-Miller sağ ventrikül risk skorları hesaplandı. Olgular Michigan RV risk skoruna göre düşük(<3 puan), orta(4-5 puan), yüksek(>5,5 puan) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Olgular Lietz-Miller skoruna göre de düşük (<8 puan), orta (9-16 puan), yüksek (17-19 puan) ve çok yüksek (>19 puan) olmak üzere 4 gruba ayrıldılar, olgu rapor formlarının doldurulması sonrası hasta sayısı ve risk dağılımına göre Michigan skoru için düşük ve orta risk grupları, Lietz-Miller skor için ise yüksek ve çok yüksek grupları tek grup olarak değerlendirildi. Tanımlanan risk skorlarının hesaplanması;

Michigan RV Risk Skoru:

- Vazopressör ihtiyacı: **4 puan**
- AST>80: **2 puan**
- Total Bilirubin>2: **2,5 puan**
- Kreatinin>2,3: **3 puan**

Lietz-Miller Risk Skoru:

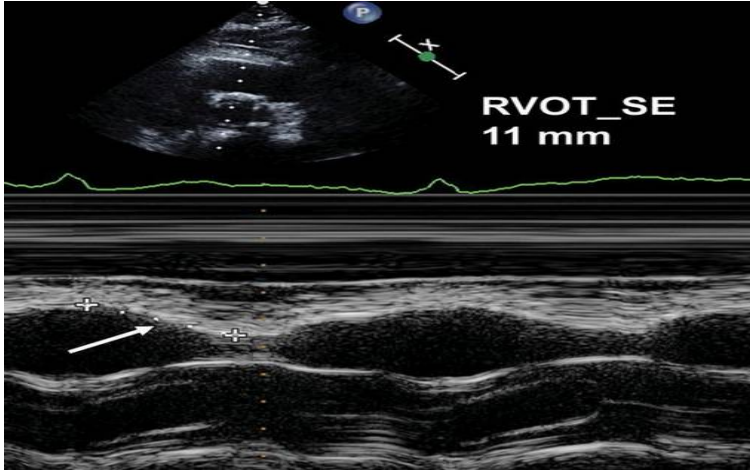
- Trombosit<148.000: **7 puan**
- Albumin<3,3: **5 puan**
- INR>1,1: **4 puan**
- Vazodilatör tedavi: **4 puan**
- Ortalama PAP<25 mmHg: **3 puan**
- AST>45: **2 puan**
- Htc<%34: **2 puan**
- BUN>51: **2 puan**
- iv inotrop ihtiyacı olmaması: **2 puan**

Ekokardiyografi

Tüm olgulara operasyondan önce transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Transtorasik Ekokardiyografi (VİVİD 7 PRO, GE, M4S prob, 1.5- 4.3 MHz) ile standart ekokardiyografik ölçümler (SVDSC, SVSSÇ, M-Mod ile FK, Modifiye Simpson yöntemi ile EF, Mitral inflow akım E-A, TAPSE, SağV Sm, Lateral ve Septal duvar Em ölçümleri ve detaylı kapak değerlendirmeleri) yapıldı. Ayrıca sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, sağ atriyum alanı, sağ ventrikül çıkış yolu(RVOT) proksimal(RVOT1, diyastol ve sistol) ve distal(RVOT2) çapları ile sağ ventrikül çıkış yolu fraksiyonel kısalması(RVOT-FS), sağ ventrikül çapları(RVD1,RVD2,RVD3), triküspit yetmezlik velositesi(TRV), sistolik pulmoner arter basıncı(SPAP) değerleri ASE(Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti) önerileri doğrultusunda hesaplandı. Sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı yine 2 boyutlu ölçümler kullanılarak hem apikal hem de parasternal kesitlerden ayrı ayrı ölçüldü(RV/LV ratio apikal, RV/LV ratio parasternal)

Çalışma kapsamında pulsed wave doppler tekniği ile tüm olgular için sağ ventrikül miyokard performans indeksi(RV-MPI) hesaplandı. Ayrıca parasternal kısa aks görüntülerden aort kapak düzeyinden sağ ventrikül çıkış yolu anterior duvarından, M-mod tekniği kullanılarak sağ ventrikül çıkış yolu sistolik yer değişimi(RVOT-SE) ölçümleri yapıldı. (Şekil 2)

Şekil 2. RVOT-SE'nin M-Mod ile ölçümü(153 numaralı kaynaktan alınmıştır)



Parasternal kısa aks kesiti aort kapak düzeyinden RVOT-SE'nin M-Mod ile ölçümü. RVOT-SE; sağ ventrikül çıkış yolu ön duvarının(beyaz ok) sistolik yer değişimini

Sağ Ventrikül Yetmezliği

Çalışmanın sonlanım noktası sağ ventrikül yetmezliği gelişimi olarak belirlendi. Sağ ventrikül yetmezliği; >14 gün inotrop ihtiyacı olması ve/veya sağ ventrikül destek cihazı(RVAD) implantasyonu olarak tanımlandı. Olgular sağ ventrikül yetmezliği gelişenler ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı ve olgu rapor formlarına kaydedildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 18,0 paket programı kullanılarak hesaplandı.

Tüm değişkenler için sonuçlar yüzde ya da ortalama $\pm$ standart sapma değerleri olarak raporlandı.

Tüm sürekli değişkenler, değişken dağılımları gözden geçirildikten sonra Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ise Ki-kare veya Fisher's exact testi ile değerlendirildi.

Tek değişkenli analizler sonucu sağ ventrikül yetmezliği ile anlamlı ilişki içinde olduğu saptanan değişkenler için lojistik regresyon analizi yapıldı. Yine anlamlı ilişki saptanan sürekli değişkenler için cut off değerlerin belirlenmesi ve sağ ventrikül yetmezliği gelişimi açısından tanısal duyarlılık ve özgüllüklerin saptanması için ROC eğri analizleri yapıldı. $p<0,05$ değeri tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 42 olgu dahil edildi, 7 olguda(%16,7) sağ ventrikül yetmezliği gelişti. Sağ ventrikül yetmezliği açısından oldukça önemli bir risk faktörü olduğu bilinen kanamanın etkisini en aza indirerek preoperatif laboratuvar değerleri, ekokardiyografik ve hemodinamik verilerin tanısal değerinin daha doğru değerlendirilebilmesi amacıyla çalışmaya kanama nedeniyle revizyona alınan olgular dahil edilmedi. Sağ ventrikül yetmezliği gelişen 1 olguya sağ ventrikül destek cihazı(RVAD) implante edildi, 6 olgu ise >14 gün inotrop gereksinimi olması nedeniyle sağ ventrikül yetmezliği grubuna dahil edildi. Olgular cinsiyet açısından %7 (n=3) kadın, %93 erkek(n=39) olarak dağılım göstermekteydi ve cinsiyet ile sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması $50,2 \pm 12,4$ olarak saptandı ve sağ ventrikül yetmezliği gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu. Olguların VYA ve VKİ ortalamaları $1,7 \pm 0,1$ ve $24,5 \pm 3,3$ olarak saptandı. VYA ve VKİ ile sağ ventrikül yetmezliği arasında ilişki izlenmedi. Çalışmaya dahil edilen olgular kalp yetersizliği etyolojisi açısından değerlendirildiğinde; hastaların %57'sinin (n=24) iskemik, %43'ünün(n=18) non-iskemik olduğu izlendi ve etyoloji ile sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Olguların 32'sine(%76) HeartWare, 10'una(%24) HeartMate II implante edildi, cihaz tipi ile sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Çalışmaya dahil edilen olgularda %31 diyabet, %43 hipertansiyon öyküsü, %38 hiperlipidemi, %12 KOAH, %5 kronik karaciğer hastalığı, %12 sekel değişikliğinin izlenmediği serebrovasküler hastalık, %5 periferik arter hastalığı mevcuttu ve oranları verilen komorbid durumların hiçbirisi sağ ventrikül yetmezliği ile ilişkili değildi. Çalışmaya dahil edilen olguların %17'sinin(n=7)

geçirilmiş sternotomi öyküsü mevcuttu ve sternotomi öyküsü ile sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Tablo 12. Bazal Karakteristikler ve Komorbid Durumlar

	Tüm Hastalar (N=42)	Sağ Vent. Yetm. (+) (N=7)	Sağ Vent. Yetm. (-) (N=35)	P değeri
Yaş	50,2±12,4	50,1±15,4	50,2±11,9	0,774
Cinsiyet(Erkek,%)	93	100	91	1,000
VYA(m²)	1,7±0,1	1,8±0,1	1,7±0,1	0,223
VKİ(kg/m²)	24,5±3,3	24,1±2,7	24,6±3,4	0,698
Etyoloji(%)				0,438
-İskemik	57	43	60	
-Non-iskemik	43	57	40	
Diyabet(%)	31	43	29	0,657
HT(%)	43	29	46	0,679
Hiperlipidemi(%)	38	29	40	0,690
Kronik AC Hast. (%)	12	0	14	0,569
Kronik KC Hast.	5	14	3	0,309
Geçirilmiş Sternotomi(%)	17	0	20	0,326
Serebrovasküler Hastalık(%)	12	0	14	0,569
Periferik Arter Hast. (%)	5	0	6	1,000
Cihaz(%)				1,000
-HeartWare	76	71	77	
-HeartMate II	24	29	23	

Olgular ameliyat öncesi sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızları açısından değerlendirildiğinde; sistolik kan basıncı ortalamaları sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta 85 ± 5 mmHg, gelişmeyen grupta 96 ± 10 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalamaları sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta 52 ± 8 mmHg, gelişmeyen grupta 60 ± 7 mmHg olarak saptandı, kalp hızı ortalamalarının ise sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta 85 ± 17 atım/dk, gelişmeyen grupta 81 ± 13 atım/dk olduğu izlendi. Düşük sistolik kan basıncı($p=0,002$) ve düşük diyastolik kan basıncı($p=0,032$) değerlerinin sağ ventrikül yetmezliği gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdikleri saptandı. Kalp hızı değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen olguların %19'u($n=8$) INTERMACS 1-2, %81'i($n=34$) INTERMACS 3-4 grubundaydı. Sağ ventrikül yetmezliği gelişen 7 olgunun 4'ü INTERMACS 1-2(%57), 3'ü ise INTERMACS 3-4(%43) grubundaydı. Çalışmada düşük INTERMACS sınıfı ile sağ ventrikül yetmezliği gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı($p=0,017$). Yine preoperatif inotrop gereksinimi ile sağ ventrikül yetmezliği ilişkisi değerlendirildiğinde; inotrop alan 11 hastanın 4'ünde(%36), inotrop almayan 31 hastanın ise 3'ünde(%9,7) sağ ventrikül yetmezliği geliştiği izlendi. İnotrop gereksinimi olan hastalarda sağ ventrikül yetmezliği daha sık izlenmiş olmasına rağmen fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi($p=0,063$). Çalışmaya dahil edilen 7 olguda ameliyat öncesinde asit saptandı ve asit saptanan 7 olgunun 4'ünde(%57) takipte sağ ventrikül yetmezliği gelişti. Çalışmamızda asit varlığı ile sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı ilişki olduğu sonucuna ulaşıldı($p=0,009$).

Tablo 13. Kan Basıncı, Kalp Hızı, INTERMACS Sınıfı, İnotrop Gereksinimi ve Asit Varlığı ile Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi

	Tüm Hastalar (N=42)	Sağ Vent. Yetm. (+) (N=7)	Sağ Vent. Yetm. (-) (N=35)	P değeri
Sistolik KB (mmHg)	94±10	85±5	96±10	0,002*
Diyastolik KB (mmHg)	59±7	52±8	60±7	0,032*
Kalp Hızı (atım/dk)	81±13	85±17	81±13	0,685
INTERMACS(%)				0,017*
-1/2	19	57	11	
-3/4	81	43	89	
İv inotrop(%)				0,063
(+)	26	57	20	
(-)	74	43	80	
Asit(%)				0,009*
(+)	17	57	9	
(-)	83	43	91	

Olgular preoperatif dönemde almakta oldukları medikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; olguların %36'sının ACE-İ, %2'sinin ARB, %64'ünün beta bloker, %71'inin aldosteron antagonisti, %29'unun statin, %38'inin asetil salisilik asit, %7'sinin klopidoğrel, %12'sinin ivabradin, %91'inin furosemid, %17'sinin hidroklorotiyazid, %24'ünün amiodaron, %50'sinin DMAH, %7'sinin warfarin ve %38'inin digoksin kullandığı izlendi. Yine olguların %62'sinin ICD'si olduğu izlendi. ACE-İ almakta olan 15 hastanın hiçbirinde sağ ventrikül yetmezliği gelişmezken, almayan 27 hastanın 7'sinde(%25,9) takipte sağ ventrikül yetmezliği gelişti. Çalışmada ACE-İ kullanılmamasının sağ ventrikül yetmezliği ile istatistiksel

açından anlamlı ilişki gösterdiği sonucuna ulaşıldı(p=0,038). Oranları verilen diğer medikasyonlar için ise iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 14. Preoperatif Medikasyon-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi

(%)	Tüm Hastalar (N=42)	Sağ Vent. Yetm. (+) (N=7)	Sağ Vent. Yetm. (-) (N=35)	P değeri
ICD	62	85	77	0,222
ACE-i	36	0	100	0,038*
ARB	2	0	100	1,000
Beta Bloker	64	11	89	0,225
Aldosteron Ant.	71	57	74	0,387
Statin	29	0	34	0,164
ASA	38	14	43	0,222
Klopidogrel	7	14	6	0,430
İvabradin	12	29	9	0,188
Furosemid	91	86	92	0,532
HCTZ	17	0	20	0,326
Amiodaron	24	14	26	1,000
DMAH	50	57	49	1,000
Warfarin	7	0	9	1,000
Digoksin	38	43	37	1,000

Olgular preoperatif sağ kalp kateterizasyon bulguları açısından değerlendirildiğinde; sistolik pulmoner arter basıncı(PAP) ortalamalarının sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta 51±11 mmHg, gelişmeyen grupta 54±18 mmHg, diyastolik PAP ortalamalarının her iki grupta 24±8 mmHg, ortalama PAP ortalamalarının sağ ventrikül yetmezliği grubunda 35±8 mmHg, gelişmeyen grupta 34±10mmHg, pulmoner kapiller saplama basıncı(PCWP) ortalamalarının sağ ventrikül yetmezliği grubunda 28±7 mmHg, gelişmeyen grupta 25±7 mmHg, sağ atriyum basıncı(RAP)

ortalamalarının sağ ventrikül yetmezliği grubunda 15 ± 6 mmHg, gelişmeyen grupta 9 ± 4 mmHg ve transpulmoner basınç gradientinin sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta 8 ± 4 mmHg, gelişmeyen grupta ise 7 ± 2 mmHg olduğu saptandı. Sağ kalp kateterizasyonu ölçümlerinden yüksek sağ atriyum basınçlarının sağ ventrikül yetmezliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği izlendi($p=0,039$), diğer kateterizasyon verileri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 15. Sağ Kalp Kateterizasyon Ölçümleri-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi

(mmHg)	Tüm Hastalar (N=42)	Sağ Vent. Yetm. (+) (N=7)	Sağ Vent. Yetm. (-) (N=35)	P değeri
SPAP	53±17	51±11	54±18	0,697
DPAP	24±8	24±8	24±8	0,786
MPAP	34±9	35±8	34±10	0,879
PCWP	25±7	28±7	25±7	0,635
RA	10±5	15±6	9±4	0,039*
TPG	8±4	7±2	9±5	0,508

Hastalar ameliyat öncesi biyokimyasal laboratuvar değerleri açısından değerlendirildiğinde; Hb, Htc, lökosit sayısı, trombosit sayısı, INR, üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, AST, ALT, LDH değerleri ile sağ ventrikül yetmezliği arasında ilişki saptanmadı. Albumin değerleri sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta daha düşük izlenmiş olmasına rağmen($3,6\pm0,4$ karşılık $4,1\pm0,5$) farkın istatistiksel açıdan anlamlı boyuta ulaşmadığı izlendi($p=0,063$). Prealbumin değeri ortalamaları sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta 11 ± 3 mg/dl, gelişmeyen grupta 19 ± 7 mg/dl olarak saptandı. Düşük prealbumin değerleri ile sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlendi($p=0,003$). Total bilirubin değerleri sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta $3,5\pm3,2$ mg/dl, gelişmeyen grupta $1,5\pm1,7$ mg/dl olarak,

NT-proBNP değerleri ise sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta 9237 ± 6882 pg/ml, gelişmeyen grupta ise 5406 ± 6527 pg/ml olarak saptandı. Ve yüksek total bilirubin değerleri($p=0,008$) ile yüksek NT-proBNP değerleri($p=0,041$) ile sağ ventrikül yetmezliği gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu belirlendi.

Tablo 16. Biyokimyasal Laboratuvar Değerleri-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi

	Tüm Hastalar (N=42)	Sağ Vent. Yetm. (+) (N=7)	Sağ Vent. Yetm. (-) (N=35)	P değeri
Hb(g/dl)	12,6 $\pm$ 1,7	12,2 $\pm$ 1,8	12,7 $\pm$ 1,7	0,380
Htc(%)	38,2 $\pm$ 4	37,1 $\pm$ 4,3	38,4 $\pm$ 4	0,353
Lökosit(K/mm³)	7 $\pm$ 2	6 $\pm$ 1	8 $\pm$ 2	0,052
Trombosit(K/mm³)	240 $\pm$ 84	250 $\pm$ 105	239 $\pm$ 80	0,566
INR	1,2 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,2	0,313
Üre(mg/dl)	55 $\pm$ 34	66 $\pm$ 58	53 $\pm$ 28	0,457
Kreatinin(mg/dl)	1,07 $\pm$ 0,2	1,02 $\pm$ 0,4	1,08 $\pm$ 0,2	0,589
Ürik Asit(mg/dl)	6,4 $\pm$ 1,9	5,8 $\pm$ 1,3	6,5 $\pm$ 2	0,489
Sodyum(mEq/l)	134 $\pm$ 5	133 $\pm$ 4	134 $\pm$ 5	0,624
Albumin(g/dl)	4 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 0,5	0,063
Prealbumin(mg/dl)	18 $\pm$ 7	11 $\pm$ 3	19 $\pm$ 7	0,003*
AST(IU/l)	31 $\pm$ 22	50 $\pm$ 43	27 $\pm$ 12	0,146
ALT(IU/l)	36 $\pm$ 41	57 $\pm$ 78	32 $\pm$ 30	0,468
LDH(IU/l)	245 $\pm$ 77	250 $\pm$ 70	244 $\pm$ 80	0,826
Bilirubin(mg/dl)	1,8 $\pm$ 2,1	3,5 $\pm$ 3,2	1,5 $\pm$ 1,7	0,008*
NTproBNP(pg/ml)	6045 $\pm$ 6660	9237 $\pm$ 6882	5406 $\pm$ 6527	0,041*

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular için Michigan RV yetmezlik skoru ve Lietz-Miller skoru hesaplandı. Michigan skoru açısından değerlendirildiğinde; olguların 33'ünün(%78,6) düşük/orta risk grubunda, 9'unun(%21,4) yüksek risk grubunda olduğu görüldü. Yüksek risk grubunda yer alan olguların 4'ünde(%44,4)

takipte sağ ventrikül yetmezliği geliştiği saptandı. Çalışmamızda yüksek Michigan RV risk skoru ile sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki olduğu izlendi($p=0,02$). Lietz-Miller risk skoru ile sağ ventrikül yetmezliği arasında ise anlamlı ilişki izlenmedi($p=0,203$).

Tablo 17. Klinik Risk Skorları-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi

(%)	Tüm Hastalar (N=42)	Sağ Vent. Yetm. (+) (N=7)	Sağ Vent. Yetm. (-) (N=35)	P değeri
Michigan Sağ Yetmezlik Skoru				0,02*
-Düşük/Orta	79	43	86	
-Yüksek	21	57	14	
Lietz-Miller Risk Skoru				0,203
-Düşük	79	57	83	
-Orta	19	43	14	
-Yüksek/ Çok yüksek	2	0	3	

Preoperatif ekokardiyografi bulgularının sağ ventrikül yetmezliği gelişimi ile ilişkisi değerlendirildiğinde; parasternal uzun akstan ölçülen RV çapının sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta ortalama $3,4\pm0,6$ cm, gelişmeyen grupta $2,6\pm0,5$ cm olduğu izlendi ve artmış RV çapı ile sağ ventrikül yetmezliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı($p=0,004$). LVEF değerleri sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta $\%13\pm4$, gelişmeyen grupta $\%18\pm5$ olarak belirlendi ve düşük LVEF ile sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı($p=0,032$). Orta-ciddi triküspit yetmezliği 18 olguda($\%42,9$) mevcuttu ve bu 18 olgunun 6'sında($\%33,3$) takipte sağ ventrikül yetmezliği gelişti. Orta-ciddi TY izlenmeyen 24 olgunun ise sadece 1'inde sağ ventrikül yetmezliği gelişti. Çalışmamızda orta-ciddi TY varlığı ile

sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı($p=0,031$). RV-FAC verileri değerlendirildiğinde; sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta ortalama $\%20\pm3$, gelişmeyen grupta ise ortalama $\%31\pm6$ değerleri elde edildi ve düşük FAC değerleri ile sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı($p<0,001$). Sağ atriyum alanı(RAA) sağ ventrikül yetmezliğine giden grupta $29,8\pm3,3$ cm², sağ ventrikül yetmezliği gelişmeyen grupta $23,1\pm5,5$ olarak saptandı ve artmış RAA değerlerinin sağ ventrikül yetmezliği ile anlamlı istatistiksel ilişki gösterdiği belirlendi($p=0,004$). RVOT-FS değerleri için ise sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta ortalama $\%12\pm7$, gelişmeyen grupta ortalama $\%19\pm7$ değerleri belirlendi ve düşük RVOT-FS değerleri ile sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı ilişki saptandı($p=0,018$). Triküspit anulus çapı sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta $5,4\pm0,2$ cm, gelişmeyen grupta $4,6\pm0,6$ olarak saptandı ve artmış triküspit anulus çapı ile sağ ventrikül yetmezliği arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu($p=0,005$). TAPSE, RVSm, RVOT-SE değerleri sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta sırasıyla $12,8\pm1,8$ mm, $6,5\pm1,6$ cm/sn ve $4,1\pm0,6$ mm, sağ ventrikül yetmezliği gelişmeyen grupta ise sırasıyla $15,8\pm3,2$ mm, $8,8\pm2,2$ cm/sn ve $7,9\pm1,7$ mm olarak ölçüldü. Düşük TAPSE, RVSm ve RVOT-SE değerleri ile sağ ventrikül yetmezliği gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı(TAPSE için $p=0,019$, RVSm için $p=0,021$, RVOT-SE için $p<0,001$). RV-MPI değerleri sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta $0,51\pm0,21$, gelişmeyen grupta $0,27\pm0,08$ olarak saptandı ve uzamış RV-MPI değerlerinin sağ ventrikül yetmezliği ile anlamlı ilişki içinde olduğu izlendi($p=0,007$). RV/LV oranı için apikal ve parasternal uzun eksen den elde edilen değerler sağ ventrikül yetmezliği gelişen grup için sırasıyla $0,66\pm0,14$ ve $0,52\pm0,15$ olarak, gelişmeyen grup için sırasıyla

0,53±0,12 ve 0,39±0,09 olarak ölçüldü. Hem apikal kesitten elde edilen RV/LV oranı hem de parasternal uzun eksen den elde edilen RV/LV oranının artmış değerleri sağ ventrikül yetmezliği ile ilişkili bulundu(RV/LV apikal için p=0,036, parasternal için p=0,049).

Tablo 18. Ekokardiyografik Ölçümler-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi

	Tüm Hastalar (N=42)	Sağ Vent. Yetm. (+) (N=7)	Sağ Vent. Yetm. (-) (N=35)	P değeri
LA(cm)	4,7±0,5	4,6±0,3	4,7±0,6	0,932
LVEDD(cm)	6,2±0,7	6,2±0,9	6,2±0,7	0,933
LVEDV(ml)	258±83	232±81	263±83	0,447
LVESV(ml)	212±67	198±61	215±68	0,698
EF(%)	17±5	13±4	18±5	0,032*
MY(orta/ciddi)(%)	45	43	46	1,000
TY(orta/ciddi)(%)	43	86	34	0,031*
PY(orta/ciddi)(%)	7	14	6	0,430
FAC(%)	29±7	20±3	31±6	<0,001*
RAA(cm2)	24,2±5,8	29,8±3,3	23,1±5,5	0,004*
RVOT-FS(%)	18±8	12±7	19±7	0,018*
Triküspit Anulus Çapı(cm)	4,7±0,6	5,4±0,2	4,6±0,6	0,005*
TRV(m/sn)	2,9±0,6	2,9±0,7	2,9±0,6	0,986
SPAP(mmHg)	50±16	50±15	50±16	0,879
TAPSE(mm)	15,3±3,2	12,8±1,8	15,8±3,2	0,019*
RVSm(cm/sn)	8,4±2,3	6,5±1,6	8,8±2,2	0,021*
RVOT-SE(mm)	7,3±2,1	4,1±0,6	7,9±1,7	<0,001*
RV-MPI	0,31±0,14	0,51±0,21	0,27±0,09	0,007*
RV/LV oranı(apikal)	0,55±0,13	0,66±0,14	0,53±0,12	0,036*
RV/LV oranı(parasternal)	0,41±0,11	0,52±0,15	0,39±0,09	0,049*

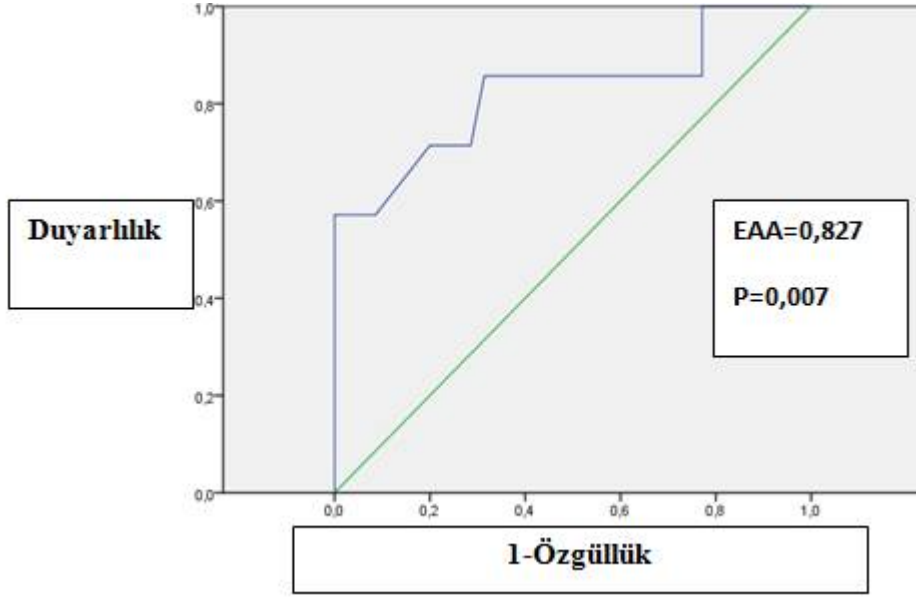
Tek değişkenli analizler sonucu sağ ventrikül yetmezliği ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanan değişkenler için multipl lojistik regresyon analizi yapıldı. Multipl lojistik regresyon analizi sonucu asit varlığı($p=0,006$, OR:14,2, 95%CI:2,1-95,8), prealbumin<14 mg/dl($p=0,014$, OR:10, 95%CI:1,5-62,7), total bilirubin>1,5 mg/dl($p=0,018$, OR:15, 95%CI:1,5-140,9), RV çapı(parasternal uzun aks)>3,2 cm($p=0,003$, OR:19,3, 95%CI: 2,7-135,1), FAC<%24($p<0,001$, OR:99, 95%CI: 7,7-1271,9), RAA>28cm²($p=0,009$, OR:20,2, 95%CI:2,1-193,9) ve RV-MPI>0,35($p=0,014$, OR:10, 95%CI:1,5-62,7) sağ ventrikül yetmezliği ile en anlamlı değişkenler olarak saptandı.

Tablo 19. Multipl Lojistik Regresyon-Sağ Ventrikül Yetmezliği

	P değeri	OR	95 %CI
Asit+	0,006	14,2	2,1-95,8
Prealbumin<14 mg/dl	0,014	10	1,5-62,7
Bilirubin>1,5 mg/dl	0,018	15	1,5-140,9
RV>3,2 cm	0,003	19,3	2,7-135,1
FAC<%24	<0,001	99	7,7-1271,9
RAA>28 cm²	0,009	20,2	2,1-193,9
RV-MPI>0,35	0,014	10	1,5-62,7

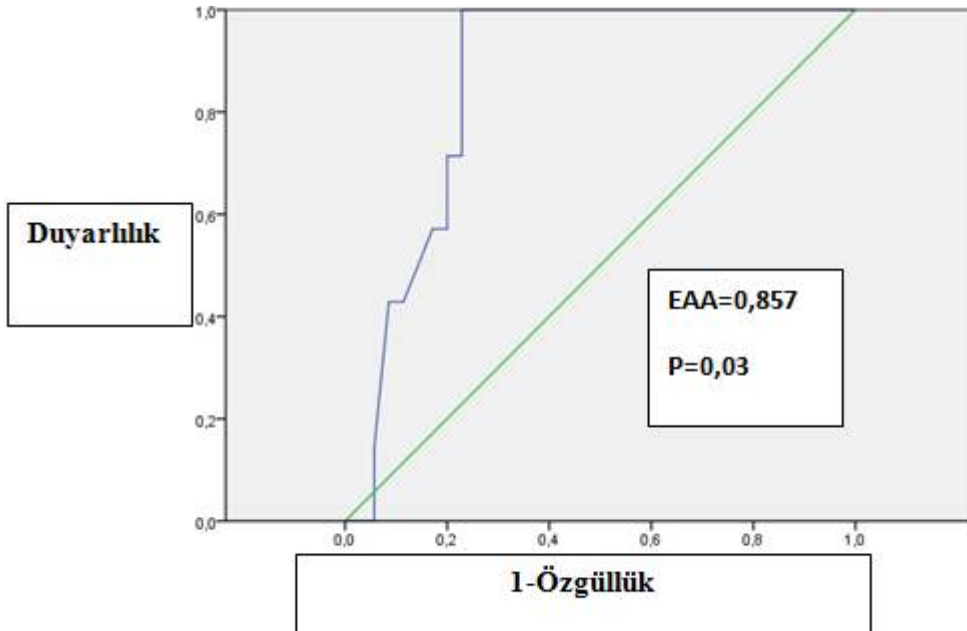
Ayrıca RV-MPI, prealbimin, RV-FAC ve RAA sürekli değişkenleri için ROC eğri analizleri yapıldı.(**şekil 3, şekil 4, şekil 5, şekil 6**)

Şekil 3. RV-MPI-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi için ROC Eğrisi



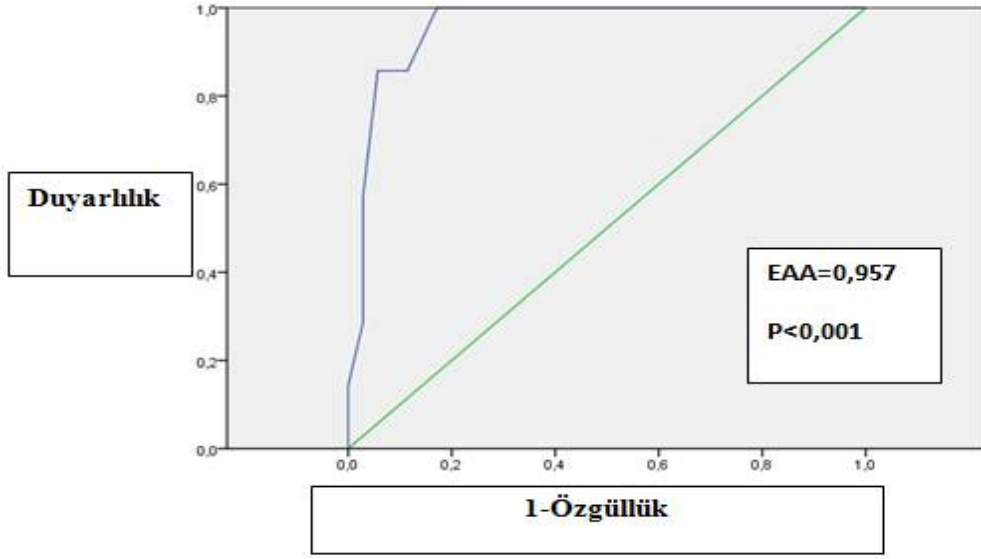
RV-MPI>0,35 değeri sağ ventrikül yetersizliği gelişimini %80 özgüllük ve %71 duyarlılık ile tahmin etmektedir.

Şekil 4. Prealbumin-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi için ROC Eğrisi



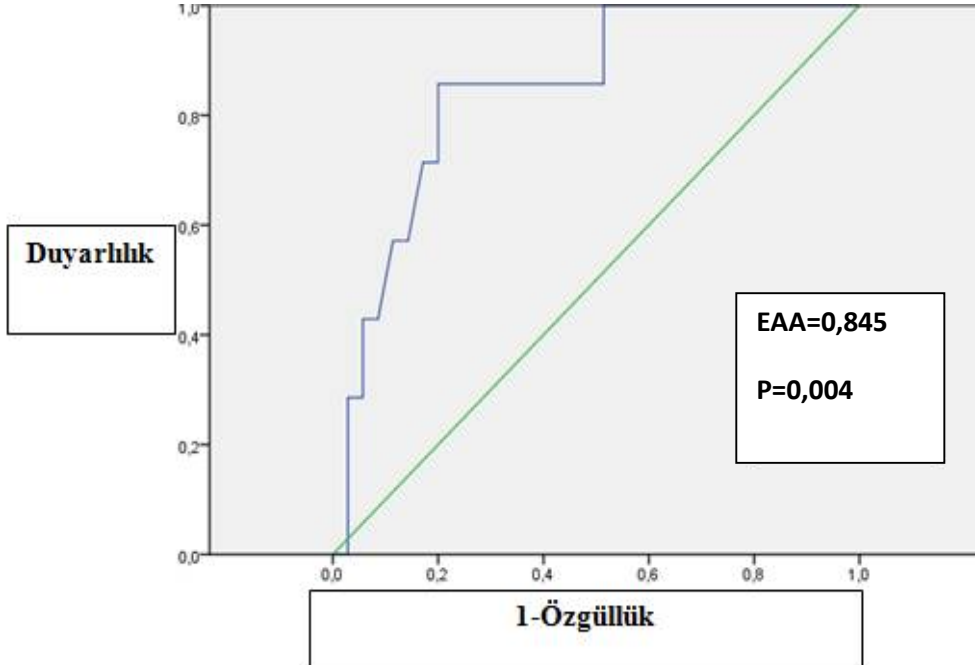
Prealbumin< 14 mg/dl sağ ventrikül yetmezliği gelişimini %80 özgüllük ve %71 duyarlılık ile tahmin etmektedir.

Şekil 5. RV-FAC-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi için ROC Eğrisi



RV-FAC<%24 değeri sağ ventrikül yetmezliği gelişimini %95 özgüllük ve %86 duyarlılık ile tahmin etmektedir.

Şekil 6. RAA-Sağ Ventrikül Yetmezliği İlişkisi için ROC Eğrisi



RAA>28 cm² değeri sağ ventrikül yetmezliği gelişimini %78 özgüllük ve %86 duyarlılık ile tahmin etmiştir.

p değeri; tüm tablolarda sağ ventrikül yetmezliği (+) ve (-) gruplar arasında değerlendirilmiştir.

5.TARTIŞMA

Sol VDC implantasyonu sonrası sağ ventrikül yetmezliği insidansı bugüne dek yapılmış çalışmalarda %6-%44 gibi geniş bir aralıkta rapor edilmiştir. Bu değişkenlik temel olarak sağ ventrikül yetmezliği tanımlanmasındaki ve çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.[154] Biz yaptığımız çalışmada sağ ventrikül yetmezliğini >14 gün inotrop gereksinimi ve/veya sağ VDC takılması olarak tanımladık. Sağ ventrikül yetmezliği açısından iyi bilinen ve oldukça önemli bir risk faktörü olan kanamanın etkisini en aza indirerek postoperatif gelişebilecek sağ ventrikül yetmezliğini öngörebilmek için kullanılacak preoperatif belirteçlerin tanısal gücünü daha net ortaya koyabilmek açısından sol ventrikül destek cihazı takılmasından sonra kanama nedeniyle revizyona alınan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil ettiğimiz 42 olgunun 7'sinde sağ ventrikül yetmezliği gelişti (%16,7).

Araştırmamızda yaş, cinsiyet, VYA, VKİ, kalp yetmezliği etyolojisi açısından sağ ventrikül yetmezliği gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Ochiai ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sağ ventrikül yetmezliğinin kadınlarda ve non-iskemik etyolojiye sahip olgularda daha fazla izlendiğini bildirmişlerdir[148]. Ayrıca Fukamachi ve arkadaşları da sağ ventrikül yetmezliğini genç, kadın ve vücut yüzey alanı küçük olgularda daha sık saptamışlardır [155]. Matthews ve arkadaşları ise 197 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında yaş, cinsiyet, VYA, VKİ ve etyoloji açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir [156]. Cowger ve arkadaşları tarafından ise aksine ileri yaş ile sağ ventrikül yetmezliği arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [157].

INTERMACS sınıflaması olguların klinik durumlarını yansıtan ve mekanik destek tedavisi için zamanlamanın belirlenmesinde kullanılan bir sınıflamadır ve düşük INTERMACS sınıfı daha kötü kardiyak rezerv ve sistemik dolaşımın bir göstergesidir. Araştırmamızda düşük INTERMACS sınıfı ile postoperatif sağ ventrikül yetmezliği arasında anlamlı ilişki belirledik ($p=0,017$). Raina ve arkadaşları da 55 olguyu dahil ettikleri çalışmalarında düşük INTERMACS sınıfının sağ ventrikül yetmezliği açısından bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir [158]. INTERMACS sınıflamasında sınıf 3 inotrop almakta iken stabil olan, sınıf 2 artan dozlarda inotrop gereksinimi olan, sınıf 1 ise kardiyojenik şok tablosundaki olguları tanımlamaktadır. Araştırmamızda INTERMACS 1-2 grubu olgularda sağ ventrikül yetmezliğin daha sık izlendiği ($p=0,017$) ancak inotrop almakta olan olgularla inotrop almayan olgular arasında sağ ventrikül yetmezliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı ($p=0,063$) belirlendi. Bu veri sağ ventrikül yetmezliğini öngörmede INTERMACS sınıfının inotrop gereksinimine göre daha değerli olduğunu düşündürmekle birlikte INTERMACS sınıf 3 olguların sağ yetmezlik gelişimi açısından nispeten daha düşük riskli olduklarını ve bu grupta klinik tablo kötüleşmeden daha erken dönemde yapılacak sol VDC implantasyonu ile belirgin mortalite ve morbidite kazancı sağlanabileceğini de düşündürmektedir.

Çalışmamızda asit varlığı ile sağ ventrikül yetmezliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki belirlendi ($p=0,006$, OR:14,2, 95%CI:2,1-95,8). Bugüne dek bu konuda yapılmış çalışmalarda asit varlığı ile sağ ventrikül yetmezliği gelişimi ilişkisi hiç değerlendirilmemiş olmakla birlikte tanımlanan klinik risk skorlarının hiçbirinde asit varlığına yer verilmemiştir. Asit varlığının hem sağ ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesi olması hem de oldukça kolay değerlendirilebilen bir bulgu olması

nedeniyle preoperatif risk deęerlendirmesinde ve geliřtirilecek yeni risk skorlama sistemlerinde yer verilmesi gereken bir deęiřken olabileceęi dūřunūlebilir.

Araştırmamızda tek değişkenli analizler sonucu preoperatif ACE-I kullanan olgularda saę ventrikūl yetmezliğinin kullanmayanlara gōre istatistiksel aēıdan anlamlı ōlēūde daha az geliştiği saptandı ($p=0,038$). Ancak ACE-I kullanımı ile INTERMACS sınıfı arasında yapılan lojistik regresyon analizi sonucu bu farkın olguların INTERMACS sınıfından kaynaklandığı belirlendi ve ACE-I kullanımı saę ventrikūl yetmezliğinden koruyucu bir etken olarak değerlendirilmedi.

Olguların preoperatif saę kalp kateterizasyonu verileri incelendięinde; yūksək saę atriyum basıncı ile saę ventrikūl yetmezlięi arasında istatistiksel olarak anlamlı iliřki saptandı($p=0,039$). Matthews ve arkadaşları da 197 olguyu dahil ettikleri ēalıřmalarında yūksək saę atriyum basıncının postoperatif saę ventrikūl yetmezlięi ile iliřkili olduęunu bildirmişlerdir [156]. Raina ve arkadaşları da ēalıřmalarında yūksək saę atriyum basıncının saę ventrikūl yetmezlięi iēin bir risk faktōrū olduęunu rapor etmişlerdir [158]. Yine Topilsky ve arkadaşları ise yaptıkları bir dięer ēalıřmada saę ventrikūl yetmezlięi geliřen olgularda preoperatif saę atriyum basınēlarının gelişmeyen olgulara gōre anlamlı olarak daha yūksək olduęunu bildirmişlerdir [159]. ēalıřmamızda deęerlendirdięimiz dięer hemodinamik parametreler olan sistolik PAP, diyastolik PAP, ortalama PAP, pulmoner kapiller saplama basıncı ve transpulmoner basınē gradienti ile saę ventrikūl yetmezlięi arasında anlamlı iliřki saptamadık. Ancak Fukamachi ve arkadaşları dūřūk ortalama PAP deęerlerinin saę ventrikūl yetmezlięi gelişimi aēısından bir risk faktōrū olduęunu bildirmişlerdir [155]. Preoperatif yūksək pulmoner arter basınēları ile ařıkar disfonksiyon gözlenmeyen saę ventrikūlün sol VDC implantasyonu sonrası dūřen pulmoner arter basınēları karřısında yetmezlięe gidiři daha az görūlebilirmiş

gibi görünse de ve düşük pulmoner arter basıncı postoperatif sağ ventrikül yetmezliği açısından bir risk faktörü olabilirmiş gibi düşünülse de bu hipotez bu konuda yapılmış pek çok çalışmada doğrulanamamıştır. Bu durum sağ ventrikül yetmezliğinin her hastada tek mekanizma üzerinden gelişmiyor olması ve multifaktöriyel doğasından kaynaklanıyor olabilir.

AST, ALT, bilirubin, INR, üre, kreatinin artışı ve albumin düşüklüğü son organ hasarını gösteren parametreler olmakla birlikte sağ ventrikül yetmezliğine spesifik değildir. Yine NT-proBNP de kalp yetersizliği tanı ve takibinde kullanılmakla birlikte kalp yetersizliğinde yüksek değerlerin olumsuz sağkalım ve advers olaylarla ilişkisi bilinmektedir. Çalışmamızda AST, ALT, INR, üre, kreatinin düzeyleri ile sağ ventrikül yetmezliği arasında ilişki saptanmamıştır. Yine albumin düzeyleri sağ ventrikül yetmezliği grubunda daha düşük izlenmekle birlikte fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.($p=0,063$) Ancak Fukamachi ve arkadaşları [155] artmış AST düzeylerini, Cowger ve arkadaşları[157] ve Lietz ve arkadaşları [160] artmış kreatinin değerleri ile birlikte $INR>1,1$, $albumin\leq 3,3$ mg/dl düzeylerini, Farrar ve arkadaşları [161] artmış total bilirubin düzeylerini, Kato ve arkadaşları [162] ise artmış bilirubin düzeylerini ve artmış NT-proBNP düzeylerini sol VDC implantasyonu sonrası sağ ventrikül yetmezliği gelişimi açısından risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Preoperatif bilirubin düzeyleri ise çalışmamızda sağ ventrikül yetmezliği gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ve $>1,5$ mg/dl total bilirubin değerleri sağ ventrikül yetmezliği gelişimi için güçlü bir risk faktörü olarak belirlendi($p=0,018$, OR:15, 95%CI:1,5-140,9). Aminotransferaz düzeyleri ve INR artışı ile albumin düşüklüğünün sağ ventrikül yetmezliği gelişiminde risk faktörü olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar olmakla birlikte çalışmamızda anlamlı bulunmamasının nedeni gerek hasta sayısının kısıtlı olması gerekse de çalışmaya

dahil edilen olguların sadece %19'unun INTERMACS 1-2 kategorisinde olmasından ve merkezimizde olgulara aşkar son organ hasarı gelişmeden sol VDC takılıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Olgular prealbumin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde; sağ ventrikül yetmezliğinin düşük değerlere sahip olgularda daha fazla geliştiği saptandı. Prealbumin düzeyleri ile sol VDC implantasyonu sonrası sağ ventrikül yetersizliği gelişimi ilişkisi bugüne dek çalışılmamıştır. Ancak Luorenco ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada düşük prealbumin değerlerinin kalp yetersizliği hastalarında artmış hastane yatışı ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır [163]. Çalışma planlanırken prealbuminin hem negatif bir akut faz reaktanı olması ve yetersiz nütrisyonun önemli bir belirteci olması, hem son organ hasarının göstergesi olması, hem de kısa yarılanma ömrüne(~2 gün) sahip olması nedeniyle sağ ventrikül disfonksiyonun hassas ve erken bir göstergesi olabileceği, dolayısıyla sol VDC implantasyonu sonrası gelişebilecek sağ ventrikül yetmezliğinin prediktörü olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak 14 mg/dl altındaki prealbumin değerlerinin sağ ventrikül yetmezliği gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu belirlendi ($p=0,014$, OR:10, 95%CI:1,5-62,7). Yapılan ROC eğri analizi sonucunda ise <14 mg/dl prealbuminin postoperatif sağ ventrikül yetersizliğini %80 özgüllük ve %71 duyarlılık ile tahmin ettiği sonucuna ulaşıldı (EAA=0,857).

Hastalar preoperatif ekokardiyografi verileri açısından değerlendirildiğinde ise; artmış RV çapı, hem apikal hem parasternal kesitten ölçülen RV/LV oranlarının artışı, orta-ciddi TY varlığı, düşük RV-FAC, artmış sağ atriyum alanı, artmış triküspit anulus çapı, düşük TAPSE, düşük RVOT-SE ve RVSm değerleri ve uzamış RV-MPI değerleri tek değişkenli analizler neticesinde sağ ventrikül yetmezliği ile anlamlı istatistiksel ilişki gösteren parametreler olarak belirlendi. Kukucka ve arkadaşları

[164] yaptıkları bir çalışmada >43 mm triküspit annulus çapının sağ ventrikül yetmezliği ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Potapov ve arkadaşları ise ciddi TY varlığını sağ ventrikül yetmezliği açısından bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır [165]. Puwanant ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları çalışmalarında $<7,5$ mm TAPSE değerinin sağ ventrikül yetersizliğinin bağımsız bir göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir [166]. Yine Kukucka ve arkadaşları $>0,72$ RV/LV oranı ile sağ ventrikül yetmezliği arasında ilişki belirlemişlerdir [167]. Haneya ve arkadaşları 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında artmış sağ atriyum boyutları ile postoperatif sağ ventrikül yetmezliğinin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [168] Raina ve arkadaşları ise düşük RV-FAC değerleri ile sol VDC implantasyonu sonrası sağ ventrikül yetmezliği gelişimin ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir [158]. Çalışmamızda sağ ventrikül yetmezliği ile ilişkili olarak saptadığımız ekokardiyografik parametreler literatürle uyumlu olarak değerlendirilebilir. Daha önce bu alandaki rolüne ilişkin veri olmayan RVOT-SE'nin sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ile ilişkisi Asmer ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiş ve <6 mm RVOT-SE'nin azalmış sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu %100 özgüllük ve %100 duyarlılık ile öngördüğünü bildirmişlerdir [169]. Yine Candeles ve arkadaşları akut pulmoner embolide düşük RVOT-SE değerleri tanımlamışlardır [170]. Çalışmamız RVOT-SE ile sol VDC implantasyonu sonrası gelişen sağ ventrikül yetersizliği arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Araştırmamızda tek değişkenli analizlerde düşük RVOT-SE değerleri ile sağ ventrikül yetersizliği arasında anlamlı ilişki saptanmış($p<0,001$) olmasına rağmen bu anlamlılık çoklu lojistik regresyon analizleri sonrası devam etmemiştir. RVOT-SE'nin bu konudaki rolünü belirlemek için daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir. Ayrıca çoklu lojistik regresyon analizleri sonrası $RV>3,2$

cm(p=0,003, OR:19,3, 95%Cl:2,7-135,1), RAA>28 cm²(p=0,009, OR:20,2, 95%Cl:2,1-193,9), RV-MPI>0,35(p=0,014, OR:10, 95%Cl:1,5-62,7), RV-FAC<%24(p<0,001, OR:99, 95%Cl:7,7-1271,9) postoperatif sağ ventrikül yetersizliği gelişimi ile istatistiksel açıdan en anlamlı parametreler olarak belirlendi. Ve RV-FAC<%24 için ROC eğri analizi yapıldığında sağ ventrikül yetersizliğini %95 özgüllük ve %86 duyarlılık ile tahmin ettiği saptandı (EAA=0,957).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sağ ventrikül yetersizliği; sol ventrikül destek cihazı implantasyonu sonrası halen %10-30 oranında karşılaşılan ve ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan bir komplikasyondur. Bu durum sağ ventrikül yetmezliği gelişecek hastaların preoperatif dönemde saptanıp, gerekirse en başından total yapay kalp ya da biventriküler destek cihazı implantasyonuna refere edilerek morbidite ve mortalite kazancı sağlanması gerekliliğini doğurmuştur. Bu çalışmada sağ ventrikül yetersizliği gelişimi için oldukça önemli bir risk faktörü olduğu bilinen ve preoperatif dönemde öngörülmesi ve kontrolü mümkün olmayan kanamanın etkisini en aza indirerek preoperatif klinik, laboratuvar, hemodinamik ve ekokardiyografik değişkenlerin sağ ventrikül yetersizliği ile ilişkisini daha net değerlendirebilmek amacıyla sol VDC implantasyonu sonrası kanama nedeniyle revizyona alınan olgular çalışmaya dahil edilmemiş ve ideale yakın koşullarda sağ ventrikül yetersizliğinin prediktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Ve asit varlığı, <14 mg/dl prealbumin düzeyi, >1,5 mg/dl bilirubin düzeyi, RV>3,2 cm olması, RAA>28 cm² olması, FAC<%24 olması ve artmış RV-MPI değerleri sol VDC implantasyonu sonrası gelişen sağ ventrikül yetersizliği ile istatistiksel açıdan en anlamlı parametreler olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak rutin olarak değerlendirilmeyen ekokardiyografik parametreler olan RAA ve RV-FAC, sol VDC implantasyonu planlanan olgularda mutlaka değerlendirilmelidir. Ve bugüne kadar sağ ventrikül yetersizliğini tahmin etmek için hazırlanan risk skorlarında hiç yer verilmemiş olan asit varlığı ve prealbumin düşüklüğünün rolü daha geniş kapsamlı çalışmalarda değerlendirilmeli ve yeni skorlama sistemlerine dahil edilmesi düşünülmelidir.

KISITLILIKLAR

Çalışmanın ana kısıtlılığı sınırlı sayıda hasta ile yapılmış olması ve sağ ventrikül yetersizliği olarak tanımlanan sonlanım noktasına ulaşan hasta sayısının azlığı olarak belirtilebilir. Bu durum bazı parametreler ile sağ ventrikül yetersizliği gelişimi arasında gerçekte fark olsa bile çalışmamızda saptanmasına engel teşkil etmiş olabilir. Yine olguların tüm laboratuvar, hemodinamik, ekokardiyografik verilerinin tek operator tarafından toplanmış olması bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir ancak tüm veriler preoperatif dönemde toplanmış ve ekokardiyografik ölçümler preoperatif dönemde yapılmıştır. Böylece operatörün hastaların sonlanım noktası açısından kör olması sağlanmıştır.

ÖZET

SOL VENTRİKÜL DESTEK CİHAZI İMPLANTASYONU SONRASI GELİŞEN SAĞ VENTRİKÜL YETMEZLİĞİNİN PREOPERATİF VE PERİOPERATİF GÖSTERGELERİ

AMAÇ: Sol ventrikül destek cihazı(VDC) implantasyonu sonrası gelişen sağ ventrikül yetmezliğinin preoperatif göstergelerinin belirlenmesi, üzerinde çok kez çalışılan bir antite olmakla birlikte fikir birliği sağlanmış herhangi bir parametre bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı sol VDC implantasyonu sonrası gelişebilecek sağ ventrikül yetmezliğini öngördürebilecek klinik, hemodinamik, laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerin belirlenmesidir.

METOD: Çalışma tek merkezli, prospektif, gözlemsel, vaka-serisi çalışmasıdır. Çalışmaya Mart 2013-Nisan 2014 tarihleri arasında sol VDC implante edilen 42 hasta dahil edildi(39 erkek, 3 kadın, ortalama yaş $50,2 \pm 12,4$). Hastaların preoperatif klinik, laboratuvar, sağ kalp kateterizasyonu ve ekokardiyografi bulguları toplandı. Postoperatif sağ ventrikül yetmezliği; 14 gün ve üzerinde inotrop gereksinimi ve/veya sağ VDC implantasyonu yapılması olarak tanımlandı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 24 hasta iskemik, 18 hasta ise non-iskemik etyolojiye sahipti. 32 hastaya HeartWare, 10 hastaya ise HeartMate II cihazı implante edildi. Olguların fonksiyonel durumları INTERMACS sınıflamasına göre belirlendi ve 8 hasta INTERMACS 1-2, 34 hasta ise INTERMACS 3-4 grubundaydı. 7 hastada sağ ventrikül yetmezliği gelişti(%16,7). Sağ ventrikül yetmezliği gelişen 4 hasta(%57,1) INTERMACS 1-2, 3 hasta(%42,9) ise INTERMACS 3-4 grubundaydı. Klinik verilerden; düşük sistolik($p=0,02$) ve diyastolik($p=0,032$) kan basıncı, düşük INTERMACS sınıfı($p=0,017$), asit varlığı($p=0,009$), sağ kalp kateterizasyonu bulgularından; yüksek sağ atriyum basıncı(RAP)($p=0,039$), laboratuvar bulgularından; düşük prealbumin($p=0,003$), yüksek bilirubin($p=0,008$) ve NT-proBNP($p=0,041$) değerleri, klinik risk skorlarından; yüksek Michigan sağ yetmezlik risk skoru($p=0,02$) ve ekokardiyografik veriler arasından ise; düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF)($p=0,032$), sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi(RV-FAC)($p<0,001$), triküspit anüler plan sistolik yer değişimi(TAPSE)($p=0,019$), sağ ventrikül bazal segment sistolik velositesi(RVSm)($p=0,021$), sağ ventrikül çıkış yolu sistolik yer değişimi(RVOT-SE)($p<0,001$), artmış parasternal uzun aks sağ ventrikül(RV) çapı($p=0,004$), triküspit anülüs çapı($p=0,005$), RV miyokard performans indeksi(MPI)($p=0,007$), artmış sağ atriyum alanı(RAA)($p=0,004$) ve orta-ciddi triküspit yetersizliği(TY) parametrelerinin sağ ventrikül yetmezliği ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gösterdikleri saptandı. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda; asit varlığı(OR:14,2), prealbumin <14 mg/dl(OR:10), bilirubin $>1,5$ mg/dl(OR:15), RV çapı $>3,2$ cm(OR:19,3), RV-FAC $<\%24$ (OR: 99), RAA >28 cm²(OR:20,2), RV-MPI $>0,35$ (OR:10) sağ ventrikül yetmezliği için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. RV-FAC $<\%24$ değerinin sağ ventrikül yetmezliğini %95 özgüllük ve %86 duyarlılık ile tahmin ettiği saptandı.

SONUÇ: Asit varlığı, prealbumin <14 mg/dl, bilirubin >1,5 mg/dl, RV çapı >3,2 cm, RV-FAC <%24, RAA >28 cm², RV-MPI >0,35 sol VDC implantasyonu sonrası gelişen sağ ventrikül yetmezliğinin en önemli prediktörleridir. Artmış RAP, artmış triküspit anülüs çapı, orta-ciddi TY ve düşük RVOT-SE ise sağ ventrikül yetmezliği ile ilişkili diğer önemli parametrelerdir. Kısıtlı hasta sayısına rağmen bu çalışmadan elde edilen veriler yapılacak daha büyük, prospektif çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sol ventrikül destek cihazı, sağ ventrikül yetmezliği, prealbumin, ekokardiyografi

ABSTRACT

PREOPERATIVE AND PERIOPERATIVE PREDICTORS OF RIGHT VENTRICULAR FAILURE AFTER LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE IMPLANTATION

OBJECTIVES: Although preoperative prediction of Right Ventricular Failure (RVF) after Left Ventricular Assist Device(LVAD) implantation is a frequently laboured entity, there isn't a consensus about any parameter. In this trial, we aimed to detect clinical, laboratory, hemodynamic and echocardiographic parameters in order to predict RVF after continuous flow LVAD implantation.

METHODS: From March 2013 to April 2014, 42 continuous flow LVAD implanted patients (39 male, 3 female; mean age $50,2 \pm 12,4$) were included in our single center, prospective, observational, case series study. Patients' pre-operative clinical, laboratory, Right Heart Catheterisation(RHC) and echocardiographic findings were evaluated. Post-operative RVF was defined as inotrope dependence for more than 14 days and/or need for RVAD implantation.

RESULTS: 24 patients included in the study had ischemic and 18 patients had non-ischemic etiology. 32 patients had HeartWare and 10 patients had HeartMate II. Functional classes were defined according to INTERMACS classification. 8 patients were in INTERMACS I-II, 34 patients were in INTERMACS III-IV. 7 patients(16,7%) had RVF. In 4 patients in INTERMACS I-II(57,1%) and 3 patients(42,9%) in INTERMACS III-IV, RVF was stated. Among clinical data; poor INTERMACS class($p=0,017$), low systolic blood pressure($p=0,02$) and diastolic blood pressure($p=0,032$), fluid retention in abdominal cavity(ascites)($p=0,009$), among RHC findings; increased right atrial pressure(RAP)($p=0,039$), among laboratory data; low prealbumin($p=0,003$), high bilirubin($p=0,008$) and NT-proBNP($p=0,041$) levels, among clinical risk scores; high Michigan RVF score and among echocardiographic data; low left ventricular ejection fraction (LVEF) ($p=0,012$), right ventricular fractional area change(RV-FAC)($p<0,001$), tricuspid annular plane systolic excursion(TAPSE)($p=0,019$), right ventricular systolic velocity (RVSm)($p=0,021$), right ventricular outflow tract systolic excursion (RVOT-SE)($p<0,001$), increased RV diameter($p=0,004$), tricuspid annulus diameter($p=0,005$), mild to severe tricuspid regurgitation(TR)($p=0,031$) and RV-MPI(myocardial performance index)($p=0,007$) value were found statistically significant to be associated with RVF. Risk factors by multivariable logistic regression were fluid retention in abdominal cavity(ascites)(OR:14,2), prealbumin<14 mg/dl(OR:10), total bilirubin>1,5 mg/dl(OR:15), RV diameter>3,2 cm(OR:19,3), RV-FAC<24(OR:99), RAA>28 cm²(OR:20,2), RV-MPI>0,35(OR:10). RV-FAC<24 predicted RVF with 95% specificity and 86% sensitivity(AUC:0,957).

CONCLUSIONS: Fluid retention in abdominal cavity, prealbumin <14 mg/dl, bilirubin > 1,5 mg/dl, RV diameter > 3,2 cm, RV-FAC<24, RAA > 28cm² and RV-

MPI > 0,35 were the most significant predictors for RVF after LVAD implantation. Increased RAP, high tricuspid annulus diameter, mild to severe TR and low RVOT-SE were also other important parameters. Despite our small study population, this information will be a pathfinder for bigger prospective trials with larger study populations.

Key Words: Left ventricular assist device, right heart failure, prealbumin, echocardiography

KAYNAKLAR

- [1] J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 14 (2012) 803-869.
- [2] B.H.a.W.H.W. Tang, Heart failure with systolic dysfunction, Lipincot Williams & wilkins, 2009.
- [3] K.K. Ho, J.L. Pinsky, W.B. Kannel, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 22 (1993) 6A-13A.
- [4] M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, J.C. Burnett, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 289 (2003) 194-202.
- [5] R.S. Vasan, E.J. Benjamin, D. Levy, Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 26 (1995) 1565-1574.
- [6] A. Heimdal, A. Støylen, H. Torp, T. Skjaerpe, Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. J Am Soc Echocardiogr 11 (1998) 1013-1019.
- [7] M. Jessup, S. Brozena, Heart failure. N Engl J Med 348 (2003) 2007-2018.

- [8] Bonow, Mann, Zipes, Libby, Braunwald's Heart Disease, Ninth ed., (2012) 487-504.
- [9] P. Abrahamsson, J. Dobson, C.B. Granger, et al. Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 30 (2009) 338-345.
- [9] P. Abrahamsson, J. Dobson, C.B. Granger, et al. Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 30 (2009) 338-345.
- [10] G.S. Francis, S.R. Goldsmith, T.B. Levine, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 101 (1984) 370-377.
- [11] J.J. McMurray, Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 362 (2010) 228- 238.
- [12] M. Senni, C.M. Tribouilloy, R.J. Rodeheffer, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 98 (1998) 2282-2289.
- [13] J. Chen, S.L. Normand, Y. Wang, H.M. Krumholz, National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 306 (2011) 1669-1678.
- [14] S.M. Dunlay, M.M. Redfield, S.A. Weston, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 54 (2009) 1695-1702.
- [15] C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. A.A.T.F. Members, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* (2013).

- [16] B.K. Madsen, J.F. Hansen, K.H. Stockholm, et al. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J* 15 (1994) 303-310.
- [17] U.N. Khot, G. Jia, D.J. Moliterno, et al. Topol, Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 290 (2003) 2174-2181.
- [18] Bonow, Zipes, Libby, Braunwald's Heart Disease, Ninth ed., ELSEVIER (2012) 543- 577.
- [19] G.P. Aurigemma, W.H. Gaasch, Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 351 (2004) 1097-1105.
- [20] A.P. Davie, C.M. Francis, L. Caruana, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 90 (1997) 335-339. 51.
- [21] J.T. Thomas, R.F. Kelly, S.J. Thomas, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 112 (2002) 437-445.
- [22] J. Schwitter, A.E. Arai, Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 32 (2011) 799-809.
- [23] P.J. Kilner, T. Geva, H. Kaemmerer, et al. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 31 (2010) 794-805.

- [24] T.D. Karamitsos, J.M. Francis, S. Myerson, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 54 (2009) 1407-1424.
- [25] J.M. Miller, C.E. Rochitte, M. Dewey, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 359 (2008) 2324-2336.
- [26] G.A. Beller, R.C. Heede, SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 4 (2011) 416-424.
- [27] P.G. Danias, G.I. Papaioannou, A.W. Ahlberg, et al. Usefulness of electrocardiographic-gated stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography to differentiate ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 94 (2004) 14-19.
- [28] R.S. Beanlands, G. Nichol, E. Huszti, D. Humen, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 50 (2007) 2002-2012.
- [29] L.T. Cooper, K.L. Baughman, A.M. Feldman, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 50 (2007) 1914-1931.

- [30] I. Edler, C.H. Hertz, The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954. Clin Physiol Funct Imaging 24 (2004) 118- 136.
- [31] A.J. Tajik, J.B. Seward, D.J. Hagler, et al. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure identification, and validation. Mayo Clin Proc 53 (1978) 271-303.
- [32] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail. 2008;10(10):933-89.
- [33] P.A. McKee, W.P. Castelli, P.M. McNamara, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 285 (1971) 1441-1446.
- [34] P.S. Jhund, K. Macintyre, C.R. Simpson, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. Circulation 119 (2009) 515-523.
- [35] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Circulation 2005; 112: 154-235.
- [36] Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adults. Circulation 2009; 119: 1977-2006.

- [37] Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al, Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
- [38] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
- [39] Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 325 (1991) 293-302.
- [40] C.B. Granger, J.J. McMurray, S. Yusuf, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 362 (2003) 772-776.
- [41] J.N. Cohn, G. Tognoni, V.H.F.T. Investigators, A randomized trial of the angiotensinreceptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345 (2001) 1667-1675.
- [42] A. Maisel, C. Mueller, K. Adams, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 10 (2008) 824-839.
- [43] M. Packer, A.J. Coats, M.B. Fowler, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344 (2001) 1651-1658.
- [44] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353 (1999) 2001- 2007.

- [45] M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 26 (2005) 215-225.
- [46] G. Jondeau, Y. Neuder, J.C. Eicher, et al. Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 30 (2009) 2186-2192.
- [47] B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341 (1999) 709-717.
- [48] F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum, et al. Group, Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364 (2011) 11-21.
- [49] Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradin and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875-85.
- [50] J.N. Cohn, D.G. Archibald, S. Ziesche, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 314 (1986) 1547-1552.
- [51] J.N. Cohn, G. Johnson, S. Ziesche, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325 (1991) 303-310.
- [52] A.L. Taylor, S. Ziesche, C. Yancy, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 351 (2004) 2049-2057.
- [53] The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 336 (1997) 525-533.

- [54] McMurray JJV, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, ePub ahead of print, DOI:10.1056/NEJMoa1409077.
- [55] McMurray JJV, Pitt B, Latini R et al. Effects of the oral direct renin inhibitor alliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
- [56] Gheorghiade M, Böhm M, Greebe SJ et al. Effects of alliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;309: 1125-35.
- [57] G.H. Bardy, K.L. Lee, D.B. Mark, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352 (2005) 225-237.
- [58] A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 337 (1997) 1576-1583.
- [59] K.H. Kuck, R. Cappato, J. Siebels, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 102 (2000) 748-754.
- [60] A.J. Moss, W.J. Hall, D.S. Cannom, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 335 (1996) 1933-1940.

- [61] M.R. Bristow, L.A. Saxon, J. Boehmer, et al. Comparison of Medical Therapy, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators, Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350 (2004) 2140-2150.
- [62] J.G. Cleland, J.C. Daubert, E. Erdmann, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352 (2005) 1539-1549.
- [63]. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N *et al.* Heart disease and stroke statistics: 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: 25–146. 48.
- [64]. Allen LA, Rogers JG, Warnica JW, Disalvo TG, Tasissa G, Binanay C, *et al.* High mortality without eSCAPE: the registry of heart failure patients receiving pulmonary artery catheters without randomization. *J. Card. Fail.* 2008; 14: 661 69.
- [65] Küçükaksu S. Hedef Tedavi; Cerrahi: Ventriküler yardımcı cihazlar ve total yapay kalp. *Türkiye Klinikleri Kardioloji Dergisi*, Kalp Yetersizliği Özel Sayısı-1, 2008; 1 (2): 12-33.
- [66] Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long term use of left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1435.
- [67] DeBakey ME: Development of mechanical heart devices. *Ann Thorac Surg*;2005; 79: 2228.
- [68] Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am J Cardiol.* 1969; 24(5):723-30.

- [69] DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD, et al: Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med* 1984; 310:273.
- [70] Norman JC, Dacso CC, Reul GJ, Massin EK, Klima T, Kahan BD, et al. Partial artificial heart (ALVAD) use with subsequent cardiac and renal allografting in a patient with stone heart syndrome. *Artif Organs* 2(4):1978; 413-20.
- [71] Mancini, D, Burkhoff, D: Mechanical device based methods of managing and treating heart failure *Circulation* 2005; 112:438–48.
- [72] Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, Jayaraman T, Burkhoff D, Rosemblyt N, *et al.* PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 2000; 101:365–376.
- [73] McCarthy PM, Savage RM, Fraser CD, Vargo R, James KB, Goormastic M, *et al.* Hemodynamic and physiologic changes during support with an implantable left ventricular assist device. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109:409–17.
- [74] Klotz S, Barbone A, Reiken S, Holmes JW, Naka Y, Oz MC. *et al.* Left ventricular assist device support normalizes left and right ventricular betaadrenergic pathway properties. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 668–76.
- [75] Wilson, S. R., Mudge, G. H. Jr, Stewart, G. C. & Givertz, M. M. evaluation for a ventricular assist device: selecting the appropriate candidate. *Circulation* 2009; 119:2225–32.
- [76] Krishnamani R, DeNofrio D, Konstam MA: Emerging ventricular assist devices for long-term cardiac support. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7(2):71-6.
- [77] 50. Alba AC, Rao V, Ross HJ, Jensen AS, Sander K, Gustafsson F, et al. Impact of fixed pulmonary hypertension on post-heart transplant outcomes in bridge-to-transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Jul 8. [Epub ahead of print]

- [78] Pagani FD, Aaronson KD: Mechanical devices for temporary support. In Franco KL, Verrier ED (eds): *Advanced Therapy in Cardiac Surgery*, 2nd ed. Hamilton, Ontario, BC Decker, 2003; p 460.
- [79] Frazier OH, Rose EA, McCarthy P, Burton NA, Tector A, Levin H *et al.* Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist system. *Ann. Surg.* 1995; 222, 327–338.
- [80] Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, *et al.* Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129:9–17.
- [81] Kantrowitz AM, Tjonneland S, Freed PS, *et al.* Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968;203:135.
- [82] Papaioannou TG, Stefanidis C: Basic principles of the intraaortic balloon pump and mechanisms affecting its performance. *ASAIO J* 2005;51:296.
- [83] Moulopoulos SD, Topaz S, Kolff WJ: diastolic balloon pumping(with carbon dioxide) in the aorta-a mechanical assistance to the failing circulation. *Am Heart J* 1962;63:669.
- [84] Bregman D, Casarella WJ: Percutaneous intraaortic balloon pumping: initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1980;29:153.
- [85] Stone GW, Ohman EM, Miller MF, *et al.* Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;40:1940.
- [86] Curtis JJ, Walls JT, Wagner-Mann CC, *et al.* Centrifugal pumps: description of devices and surgical techniques. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:666.

- [87] Joyce LD, Kiser JC, Eales F, et al: Experience with generally accepted centrifugal pumps: personal and collective experience. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:287.
- [88] Hoy FB, Mueller DK, Geiss DM, et al.: Bridge to recovery of postcardiotomy failure: is there still a role for centrifugal pumps? *Ann Thorac Surg* 200; 70:1259.
- [89] Barlett RH,: Extracorporeal life support registry report 1995. *ASAIO J* 1997; 43:104.
- [90] Catena E, Barosi A, Milazzo F, et al: Three-dimensional echocardiographic assessment of a patient supported by intravascular blood pump Impella Recover 100. *Echocardiography* 2005; 22:682.
- [91] Jurmann MJ, Siniawski H, Erb M, et al: Initial experience with miniature axial flow ventricular assist devices for postcardiotomy heart failure. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1642.
- [92] Siegenthaler MP, Brehm K, Stecker T, et al: The Impella Recover microaxial left ventricular assist device reduces mortality for postcardiotomy failure: a three-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:812.
- [93] Guyton RA, Schonberger JP, Everts PA, et al: Postcardiotomy shock: clinical evaluation of the BVS 5000 biventricular support system. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:346.
- [94] Jett GK: ABIOMED BVS 5000: experience and potential advantages. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:301.
- [95] Samuels LE, Holmes EC, Thomas MP, et al: Management of acute cardiac failure with mechanical assist: experience with the ABIOMED BVS 5000. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S67.

- [96] Couper GS, Dekkers RJ, Adams DH,: The logistics and cost-effectiveness of circulatory support: advantages of the ABIOMED BVS 5000. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:646.
- [97] Thoratec Corporation: Thoratec registry 2004, www.thoratec.com.
- [98] Potapov EV, Weng Y, Drews T, Jurmann M, Hetzer R. Longest time of support by the Novacor left ventricular assist device without pump exchange. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2421.
- [99] Murali S: Mechanical circulatory support with Novacor LVAS: World-wide clinical results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 49:316.
- [100] Portner PM, Jansen PG, Oyer PE, et al: Improved outcomes with an implantable left ventricular assist system: A multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:205.
- [101] Dagenais F, Portner PM, Robbins RC, et al: The Novacor left ventricular assist system: clinical experience from the Novacor registry. *J Card Surg* 2001; 16:267.
- [102] Reichenbach SH, Farrar DJ, Hill JD: A versatile intracorporeal ventricular assist device based on the Thoratec VAD system. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S171.
- [103] Farrar DJ, Reichenbach SH, Rossi SA, et al: Development of an Intracorporeal Thoratec ventricular assist device for univentricular and biventricular support. *ASAIO J* 2000; 46:351.
- [104] Farrar DJ: The Thoratec ventricular assist device: A paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 243.
- [105] Sezai A, Shiono M, Orime Y, et al: Major organ function under mechanical support: comparative studies of pulsatile and nonpulsatile circulation. *Artif Organs* 1999; 47(Suppl):307.

- [106] Reddy RC, Goldstein AH, Pacella J, et al: End organ function with prolonged nonpulsatile circulatory support. ASAIO J 1995; 41:M547.
- [107] Macha M, Litwak P, Yamazaki K, et al; Survival for up to six months in calves supported with an implantable axial flow ventricular assist device. ASAIO J 1997; 43:311.
- [108] Saito S, Nishinaka T: Chronic nonpulsatile blood flow in compatible with normal end-organ function: implications for LVAD development. J Artif Organs 2005; 8:143.
- [109] Noon GP, Morley DL, Irwin S, et al: Clinical experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device. Ann Thorac Surg 2001; 71:S133.
- [110] Goldstein DJ, Zucker M, Arroyo L, et al: Safety and feasibility trial of the MicroMed DeBakey ventricular assist device as a bridge to transplantation. J Am Coll Cardiol 2005; 45:962.
- [111] Siegenthaler MP, Frazier OH, Beyersdorf F, Martin J, Laks H, Elefteriades J, et al: Mechanical reliability of the Jarvik 2000 Heart. Ann Thorac Surg 2006; 81: 1752.
- [112] Strüder M, Sander K, Lahpor J, Ahn H, Litzler PY, Drakos SG, et al: Initial multicenter clinical results with the Heartmate II axial flow left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant 2005; S74:98 (abstr).
- [113] El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Tenderich G, Pae WE Jr, et al: Preliminary experience with the LionHeart left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure. Ann Thorac Surg 2003; 75: 1469.

- [114] Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, et al: Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:859.
- [115] Dowling RD, Gray LA Jr, Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L, et al: Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:131.
- [116] Schmid C, Tjan TD, Etz C, Schmidt C, Wenzelburger F, Wilhelm M, et al: First clinical experience with the InCor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2004; 24: 1188.
- [117] Boyle AJ, Moazami N, John R, Ewald GA, Anyanwu AC, Pinney SP, *et al.* The ventrassist US pivotal bridge to cardiac transplantation trial. Presented at the 58th annual meeting of the American College of Cardiology, March 30, 2009.
- [118] World Heart Corporation website: www.worldheart.com.
- [119] Thoratec Corporation website: www.thoratec.com.
- [120] Horvath DJ, Golding LA, Massiello A, et al: The CorAide blood pump. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:S191.
- [121] Slaughter MS, Sobieski MA 2nd, Tamez D, Horrell T, Graham J, Pappas PS, *et al.* HeartWare miniature axialflow ventricular assist device-design and initial feasibility test. *Texas Heart Inst. J.* 36, 12–16 (2009). erratum in: *Texas Heart Inst. J.* 2009; 36:186.
- [122] Tuzun E, Roberts K, Cohn WE, Sargin M, Gemmato CJ, Radovancevic B, *et al.* *In vivo* evaluation of the Heart-Ware centrifugal ventricular assist device. *Texas Heart Inst. J.* 2007; 34: 406–11.

- [123] Nishinaka T, Schima H, Roethy W, Rajek A, Nojiri C, Wolner E, et al. The DuraHeart VAD, a magnetically levitated centrifugal pump-The University of Vienna bridge to transplant experience. *Circulation* 2006; 70: 1421–25.
- [124] Pitsis AA, Visouli AN, Vassilikos V, Ninios VN, Sfirakis PD, Mezilis NE, et al. First human implantation of a new rotary blood pump: design of the clinical feasibility study. *Hellenic J. Cardiol.* 2006; 47: 368–76.
- [125] McCarthy PM, Wang N, Vargo R: Preperitoneal insertion of the HeartMate 1000IP implantable left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:634.
- [126] Kavarana, M. N., Pessin-Minsley, M. S., Urtecho, J., et al. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2002; 73, 745–750.
- [127] Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, et al: A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997; 96:II-90.
- [128] Morrone TM, Buck LA, Catanese KA, et al: Early progressive mobilization of left ventricular assist device patients is safe and optimizes recovery before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15:423.
- [129] McCarthy PM, Smedira NO, Vargo RL, et al: One hundred patients with the HeartMate left ventricular assist device: evolving concepts and technology. *J Thorac Surg* 1998; 115:904.
- [130] Frazier OH, Rose EA, Oz MC, et al: Multicenter clinical evaluation of the HeartMate ventedelectrical left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:1186.

- [131] Spanier T, Oz MC, Levin H, et al: Activation of coagulation and fibrinolytic pathways in patients with left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1090.
- [132] Smart K, Jett GK, Late tamponade with mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:2027.
- [133] Holman WL, Park SJ, Long JW, et al: Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:1359.
- [134] Ankersmit HJ, Tugulea S, Spanier T, et al: Activation-induced T cell death and immune dysfunction after implantation of left ventricular assist device. *Lancet* 1998; 354:550.
- [135] Holman WL, Skinner JL, Waites KB, et al: Infection during circulatory support with ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 1998; 68:711.
- [136] Chinn R, Dembitsky W, Eaton L, Chillcott S, Stahovich M, Rasmusson B, et al: Multicenter experience: prevention and management of left ventricular assist device infections. *ASAIO J* 2005; 51: 461.
- [137] Holman WL, Rayburn BK, McGiffin DC, et al: Infection in left ventricular assist devices: prevention and treatment. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:S48.
- [138] Minami K, El-Banayosy A, Sezai A, et al: Morbidity and outcome after mechanical ventricular support using Thoratec, Novacor and HeartMate for bridging to heart transplantation. *Artif Organs* 2000; 24:421.
- [139] Nurozler F, Argenziano M, Oz MC, Naka Y: Fungal left ventricular assist device endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:614.

- [140] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *Heart Lung Transplant*. 2010; 29(1):1-10.
- [141] Horton SC, Khodaverdian R, Powers A, et al: Left ventricular assist device malfunction: a systematic approach to diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1574.
- [142] Horton SC, Khodaverdian R, Chatelain P, et al: Left ventricular assist device malfunction: an approach to diagnosis by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1435.
- [143] Itescu S, John R: Interactions between the recipient immune system and the left ventricular assist device surface: immunological and clinical implications. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:S58.
- [144] John R, Lietz K, Schuster M, et al: Immunologic sensitization in recipients of left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:578.
- [145] Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA, et al: Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 1998; 339:1522.
- [146] Kirklin J, Naftel D, Kormos R, et al. Third annual report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30(1):115–123.
- [147] Santamore WP, Gray LA Jr: Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LVAD support. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 350.
- [148] Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, et al: Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002; 106(Suppl I):I198.

- [149] Goldstein DJ, Seldomridge JA, Chen JM, Catanese KA, DeRosa CM, Weinberg AD, et al: Use of aprotinin in LVAD recipients reduces blood loss, blood use, and perioperative mortality. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1063.
- [150] Morgan JA, John R, Lee BJ, Oz MC, Naka Y: Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality? *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 859.
- [151] Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, et al: Long-term destination therapy with HeartMate XVE left ventricular assist device: Improved outcomes since the REMATCH study. *Congest Heart Fail* 2005; 11:155.
- [152] Konertz W, Reul H: Mechanical circulatory support in children. *Int J Artif Organs* 1997; 20:657.
- [153] Asmer J, Adavi S, Ganaeem M, et al: Right ventricular outflow tract systolic excursion: A novel echocardiographic parameter of right ventricular function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:871.
- [154] Koptivanac et al: Predictors of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Croat Med J*. 2014;55:587-95.
- [155] Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC, Young JB. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:2181-2184.
- [156] Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2163-2172.
- [157] Cowger J, Sundareswaran K, Rogers JG, et al. Predicting survival in patients receiving continuous flow left ventricular assist devices: the HeartMate II risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:313-321.

- [158] Raina A, Seetha Rammohan HR, Gertz ZM, et al. Postoperative right ventricular failure after left ventricular assist device placement is predicted by preoperative echocardiographic structural, hemodynamic, and functional parameters. *J Card Fail* 2013;19:16-24.
- [159] Topilsky Y, Oh JK, Shah DK, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes after continuous left ventricular assist device implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:211-222.
- [160] Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation*. 2007;116:497-505.
- [161] Farrar DJ, Hill JD, Pennington DG, et al. Preoperative and postoperative comparison of patients with univentricular and biventricular support with the thoratec ventricular assist device as a bridge to cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:202-209.
- [162] Kato TS, Chokshi A, Singh P, et al. Markers of extracellular matrix turnover and the development of right ventricular failure after ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:37-45.
- [163] Laurencio P, Silva S, Frioies F et al. Low prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure. *Heart*. 2014;100:22 1780-1785.
- [164] Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, Krabatsch T, Kuppe H, Habazettl H. Impact of tricuspid valve annulus dilation on mid-term survival after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:967-971.
- [165] Potapov EV, Stepanenko A, Dandel M, et al. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after

implantation of a left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant. 2008;27:1275-1281.

[166] Puwanant S, Hamilton KK, Klodell CT, et al. Tricuspid annular motion as a predictor of severe right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. J Heart Lung Transplant. 2008;27:1102-1107.

[167] Kukucka M, Stepanenko A, Potapov E, et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant. 2011;30:64-69.

[168] Haneya A, Philipp A, Puehler T, et al. Temporary percutaneous right ventricular support using a centrifugal pump in patients with postoperative acute refractory right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. Eur J Cardiothorac Surg 2012;41:219-23.

[169] Asmer I, Adawi S, Ganaeem M et al. Right ventricular outflow tract systolic excursion: a novel echocardiographic parameter of right ventricular function. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2012) 13, 871–877.

[170] Candales AL, Edelman K. Right Ventricular Outflow Tract Systolic Excursion: A Distinguishing Echocardiographic Finding in Acute Pulmonary Embolism. Echocardiography 2013; DOI: 10.1111/echo.12120.