



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

SOL VENTRİKÜL DESTEK CİHAZI İMLANTE EDİLMİŞ HASTALARDA OLUŞAN HEMOLİZİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Veli Burak TAÇKIN

Antalya, 2021



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

SOL VENTRİKÜL DESTEK CİHAZI İMLANTE EDİLMİŞ HASTALARDA OLUŞAN HEMOLİZİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Veli Burak TAÇKIN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlhan GÖLBAŞI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde bana göstermiş oldukları ilgi ve desteklerinden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Ömer BAYEZİD'a, Prof. Dr. Cengiz TÜRKEY'a ve özellikle tez çalışmamda bana desteklerini esirgemeyen ve her konuda yardımcı olan tez danışman hocam Prof. Dr. İlhan GÖLBAŞI'ya, eğitimim sürecinde tüm tecrübelerini paylaşan ve bana çok şey kazandıran Prof. Dr. Ozan ERBASAN'a,

Bu süreçte bana mesleki bilgi ve tecrübelerini fazlasıyla aktarmaya çalışan, yeri geldiği zaman ağabeylik yapan Doç. Dr. Cemal KEMALOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Salih ÖZÇOBANOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi. Umut KÖKSEL'e,

Tez çalışma sürecinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM, Dr. Öğr. Üyesi İkbāl ÖZEN KÜÇÜKÇETİN ve Uzm. Dr. Ünal ATAŞ abime,

Bu zorlu yıllarda birbirimize destek olduğumuz ve tez çalışmamda yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren hiçbir zaman maddi, manevi desteğini esirgemeyen annem ve babama

Ve tüm asistanlık hayatım boyunca özellikle göstermiş olduğu sabır, vermiş olduğu destekten dolayı her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Fatma TAÇKIN'a ve sevgili kızım Elif Rana'ya

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	ix
Şekiller Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetmezliği	3
2.1.1. Kalp Yetmezliği Tanımı	3
2.1.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Kalp Yetmezliğinin Etiyolojisi	4
2.1.4. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi	6
2.1.5. Kalp Yetmezliği Tipleri ve Sınıflandırılması	7
2.1.6. Kalp Yetmezliği Tanısı	11
2.2. Kalp Yetmezliği Tedavisi	15
2.2.1. Non-Farmakolojik Tedavi	15
2.2.2. Farmakolojik Tedavi	16
2.2.3. Destek Cihazları ve Cerrahi	18
2.2.3.1. Cerrahi dışı cihaz tedavisi	18
2.2.3.2. Kalp yetmezliğinde cerrahi tedavi modaliteleri	19
2.3. Mekanik Dolaşım Desteği	21
2.3.1. Tarihçe	23
2.3.2. Kısa Süreli Mekanik Dolaşım Destek Sistemleri ve ECMO	26
2.3.3. Uzun Süreli Mekanik Dolaşım Destek Sistemleri	29
2.3.4. Hasta Seçimi ve Endikasyonlar	35
2.3.5. İdeal Cihaz	46
2.3.6. Komplikasyonlar ve Hemoliz	47
2.4. Kalp Transplantasyonu	50

3. MATERYAL VE METOD	53
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi	53
3.2. Dışlanma Kriterleri	54
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	54
4. BULGULAR	55
4.1. Hastaların Demografik Verileri	55
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	74
7. ÖZET	76
8. ABSTRACT	78
9. KAYNAKLAR	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACC/AHA	Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Birliği
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACT	Etkinleştirilmiş Pıhtılaşma Zamanı
AF	Atriyal Fibrilasyon
AMI	Akut Miyokard Enfarktüsü
APTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARB	Anjiotensin 2 Reseptör Blokeri
ASD	Atriyal Septal Defekt
AV	Atriyovenriküler
A-V	Arteriyovenöz
BD	Karara Köprüleme
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BNP	Brain Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTR	İyileşmeye Köprüleme
BTT	Transplantasyona Köprüleme
BUN	Blood Urea Nitrogen
CI	Kardiyak İndeks
CRP	C-Reaktif Protein
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
CVP	Santral Venöz Basınç
DEF	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu
DKMP	Dilate Kardiyomiyopati
DM	Diyabetes Mellitus

DT	Destination Therapy
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenatörü
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
EMB	Endomiyokardiyal Biyopsi
EMF	Endomiyokardiyal Fibrozis
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HES	Hipereozinofilik Sendrom
HG	Hemoglobin
HIT	Heparin Induced Trombositopeni
HKMP	Hipertrofik Kardiyomiyopati
HM	HeartMate
HT	Hipertansiyon
HVAD	Heartware Ventriküler Destek Cihazı
HW	Heartware Ventriküler Destek Cihazı
ICD	İmplant Edilebilen Defibrilatör
INR	International Normalized Ratio
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IV	Intravenöz
İABP	İntra-Aortik Balon Pompası
İKMP	İskemik Kardiyomiyopati
KAG	Koroner Anjiyografi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı

KEF	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu
KMP	Kardiyomiyopati
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPB	KardiyoPulmoner By-Pass
KY	Kalp Yetmezliği
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı
MCS	Mekanik Dolaşım Desteği
MCV	Mean Corpuscular Volume
MDDS	Mekanik Dolaşım Destek Sistemi
METS	Fonksiyonel Kapasite Metabolik Eşdeğer
MPV	Mean Platelet Volume
MR	Magnetik Rezonans Görüntüleme
NHLBI	Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
NP	Natriüretik Peptit
NSAII	Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
NYHA	New York Heart Association
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PAH	Periferel Arter Hastalığı
PCWP	Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PfHb	Plazmasız Hemoglobin
PLT	Platelet
PT	Protrombin Time
PVAD	Paracorporeal Ventriküler Assist Device

PVR	Pulmoner Vasküler Direnç
RBC	Kırmızı Kan Hücresi
RDW	Red Cell Distribution Width
RV	Sağ Ventrikül
RVAD	Sağ Ventrikül Destek Cihazı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SPECT	Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
SVH	Serebro Vasküler Hastalık
SVO	Serebro Vasküler Olay
SVR	Sistemik Vasküler Rezistans
TAH	Total Artificial Heart
TDI	Doku Doppler Görüntüleme
TEE	Transözofageal Ekokardiyografi
TMR	Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyon
TSH	Tiroid-Stimulan Hormon
Tx	Transplantasyon
V-A	Venö-Arteryel
VAD	Ventriküler Assist Device
VDS	Ventriküler Destek Sistemi
VSD	Ventriküler Septal Defekt
V-V	Venö-Venöz
vWF	von Willebrand Faktör

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kalp yetmezliği etyolojisi	5
2.2. ACC/AHA evrelemesi ve ACC/AHA evrelemesi ile NYHA fonksiyonel sınıflamasının karşılaştırılması	10
2.3. Framingham kriterleri	11
2.4. INTERMACS hasta profilleri ve mekanik dolaşım destek sistemi zamanlaması	41
4.1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	55
4.2. Laboratuvar sonuçları	56
4.3. Hemolizi olan ve olmayan hastaların tanımlayıcı özellikleri	58
4.4. Hemolizi olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçları	59
4.5. Tüm hastalarda laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon	60
4.6. Hemolizi olmayan hastalarda laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon	60
4.7. Hemolizi olan hastalarda laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon	61
4.8. Hastalarda hemoliz varlığını etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	62
5.1. Katz ve ark. çalışmasında demografik veriler, komorbiditeler, laboratuvar değerleri	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Mekanik dolaşım destek cihazları	23
2.2. Birinci nesil VDS-HeartMate I XVE	30
2.3. İkinci nesil VDS-HeartMate II	32
2.4. 3. kuşak VDS, HeartWare	34
2.5. 3. kuşak VDS, HeartMate III	35
5.1. Hastaların yaş, kilo, post-op medyan süreleri	67
5.2. Hastaların Hg, serbest Hg, düz. retikülosit sayısı, haptoglobin, total bilirubin medyan değerleri	70
5.3. Hastaların LDH medyan değerleri	70
5.4. Plazma içermeyen hemoglobin, biyokinetik modelin şeması	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, kalbin yapısal veya fonksiyonel bozukluğunun neden olduğu dolum veya pompa fonksiyonlarında bozulmanın izlendiği; yorgunluk, efor ile gelen nefes darlığı (ileri evrelerde istirahat halinde), ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, noktüri, mental durum değişiklikleri, anoreksi ve abdominal ağrı ile karakterize olabilen kompleks bir klinik sendromdur.

Kalp yetersizliğinin fonksiyonel kapasiteye etkilerini değerlendirmek için “New York Heart Association (NYHA)” tarafından bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Buna göre hastalar semptom oluşması için gereken efor düzeyine göre I’den IV’e kadar olan sınıflara ayrılır. Sınıf I’de olağanüstü eforlarda, Sınıf II’de günlük yaşamda olağan aktivitelerde, Sınıf III’te günlük yaşamda olağandan az eforlar gerektiren işlerde semptomlar gözlenir. Sınıf IV’de ise hastalar istirahatte de semptomatiktir.

Günümüzde sol ventrikül destek sistemi implantasyonu son dönem kalp yetmezliği hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Sol ventrikül destek sistemi implante hastalarda sürekli akıma bağlı olarak vasküler ve hemodinamik değişiklikler, antikoagülan ve antiagregan kullanım gereksinimi gibi sebeplerle, yüksek oranda kanamaya bağlı komplikasyonlar gelişmektedir. Ventrikül destek sistemi kullanımına bağlı belirli oranlarda intravasküler hemoliz olabilmektedir. Mekanik stres, cihazın fiziksel özellikleri, kan hacim değişiklikleri ve basınç değişimleri gibi birçok neden intravasküler hemoliz gelişimine neden olabilir.

Sol ventrikül destek cihazlarının günümüzde daha sık kullanıyor olması, beraberinde bunlara bağlı komplikasyonların da görülmesine ve bunların tedavilerine yönelik girişimlerin de ortaya çıkmasına sebebiyet vermiştir. İntravasküler hemoliz de LVAD (Sol Ventrikül Destek Cihazı) uygulanan hasta popülasyonunda bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışma, sol ventrikül destek sistemi implante edilen hastalardaki, ülkemizde her laboratuvar da rutin olarak ölçümü yapılmayan sHb (serbest hemoglobin) seviyeleriyle intravasküler hemolizin değerlendirilmesi öngörülerek planlanmıştır. Çalışmamızda kliniğimizde LVAD implantasyonu yapılan poliklinik kontrolüne gelen, klinik yatışı yapılan ve yeni implantasyon yapılan hastalarda tüm

hemoliz parametrelerinin karşılaştırıldığı gibi ayrıca serbest hemoglobin düzeyleri de karşılaştırılmıştır. LVAD implante edilmiş hastalardaki serbest hemoglobin değerinin ölçümü, intravasküler hemoliz tanısındaki önemi, laktat dehidrogenaz, haptoglobin ile ilişkisi araştırılmıştır. Kliniğimizde implantasyonunu gerçekleştirdiğimiz ve son 6 ay içinde poliklinik kontrolüne gelen, yeni implantasyon yapılan, klinik yatışı yapılan toplam 40 LVAD hastasının 8'inde karşılaştığımız intravasküler hemolizin tanısı ve etiyolojisi ile ilgili tecrübelerimizi paylaşmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

2.1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı

Kalp yetmezliği (KY) için ilk tanımlama Thomas Lewis tarafından 1933 yılında, “Kalbin muhteviyatının yeterince boşalamaması durumu” olarak yapılmışken, 1950 yılında Paul Wood tarafından, “Kalbin yeterli dolum basıncı oluşturmamasına rağmen vücudun ihtiyacı olan yeterli dolaşımı sağlayamadığı bir durum” olarak nitelendirilmiştir (1). 2013 AHA (American Heart Association) kılavuzunda ise kalp yetmezliği, “Ventriküler dolum veya kan ejeksiyonundaki yapısal veya fonksiyonel bozukluğun herhangi birinin neden olduğu kompleks klinik bir sendrom” olarak tanımlanmıştır (2).

Klinik olarak KY, kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendromdur (3).

Kalp yetmezliğinin kardinal bulguları; egzersiz toleransını sınırlayabilecek dispne ve yorgunluk, sıvı retansiyonuna bağlı gelişebilen pulmoner ve splanknik konjesyon, periferik ödemdir. Bazı hastalarda egzersiz intoleransı olmasına rağmen sıvı retansiyonuna bağlı nefes darlığı, periferik ödem bulunmayabilir. Çünkü bazı hastalar aşırı volüm yüklenmesi sonucu oluşan semptom ve bulguları taşımayabilirler (2).

2.1.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi

Kalp yetmezliğinin görülme sıklığı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. Önümüzdeki 15-20 yıl içerisinde toplum sağlığını tehdit edecek boyutlara ulaşacağı öngörülmektedir. Ömür boyu tedavi gereksinimi, hastane yatış sıklığının ve yatış ihtiyacının fazla olması, kompleks ve pahalı cihaz uygulamaları nedeniyle aynı zamanda sağlık ekonomisi üzerine de yüksek maliyetler getirmektedir.

Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY'ye rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde $\geq$ %10'a kadar

yükselmektedir (4). 40 yaşın üstündeki Amerikalılar için, yaşam boyu kalp yetmezliği gelişme riski %20'dir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde, KY insidansı son 10-20 yılda büyük ölçüde sabit kalmakla birlikte, yıllık yeni tanı konulan hasta sayısı 650.000'in üzerindedir (2,6). KY görülme sıklığı genel nüfusta %1-3 iken, 70 yaş sonrası %10'a, 80 yaş sonrası %15-20'lere çıkmaktadır (7).

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen HAPPY çalışmasının sonuçları Türkiye'de 35 yaş üzeri erişkin popülasyonda KY prevalansının %2,9 olduğunu göstermiştir (8). Bu rakam, daha genç bir nüfusa sahip olmamıza karşın, Batı toplumlarından yüksektir. Ülkemizde ortalama KY yaşı 60 olup, Batı toplumlarına göre neredeyse 10 yıl daha erken KY ile karşılaştığımız söylenebilir (9,10). Bu da KY gelişme potansiyeli yüksek önemli bir nüfusa sahip olduğumuzu göstermektedir.

2.1.3. Kalp Yetmezliğinin Etiyolojisi

Günümüzde KY'nin en önde gelen altta yatan nedeni koroner arter hastalığıdır (KAH) (3). Bu durum genellikle miyokard enfarktüsü sonrasında gelişse de, miyokard enfarktüsü olmadan da ortaya çıkabilir. İkinci önemli neden ise hipertansiyon ve bunun kalp üzerindeki olumsuz etkileridir (11). Bu iki ana nedenin dışında, nadir görülen çok sayıda hastalık sebep olarak sayılabilir. Örneğin; bazı ilaç yan etkileri, bazı toksinler, bazı metabolik nedenler ve obezite KY'ne neden olabilir (3). 2016 ESC (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti) kılavuzunda KY etiyojisi sınıflandırılmıştır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kalp yetmezliği etiyolojisi

Miyokard hastalığı		
İskemik kalp hastalığı	Miyokardiyal skar	
	Miyokardiyal baskılanma, hibernasyon	
	Koroner arter hastalığı	
	Anormal koroner mikrosirkülasyon	
	Endotel disfonksiyonu	
Toksik hasar	Madde kullanımı	Alkol, kokain, amfetamin, anabolik steroid
	Ağır metaller	Demir, kurşun, kobalt, bakır
	İlaç tedavileri	Sitotoksik ilaçlar (antrasiklinler), immunomodülatörler (trastuzumab, cetuximab), antidepresanlar, anestezi, NSAİİ
	Radyasyon	
İmmün aracılı inflamatuvar hasar	Enfeksiyon ilişkili	Bakteri, spiroketler, mantarlar, protozoalar, parazitler, riketsiyalar, virüsler
	Enfeksiyon dışı nedenler	Lenfositik/ dev hücreli miyokardit, otoimmün hastalıklar, hipersensitivite ve eozinofilik miyokarditler
İnfiltrasyon	Malignite ilişkili	Direkt infiltrasyon ve metastazlar
	Malignite dışı nedenler	Amiloidozis, sarkoidoz, hemokramatozis, glikojen depo hastalıkları, lizozomal depo hastalıkları
Metabolik bozukluklar	Hormonal	Tiroid hastalıkları, paratiroid hastalıkları, akromegali, GH eksikliği, hiperkortizolemi, Addison, Conn hastalığı, diyabet, metabolik sendrom, feokromasitoma
	Beslenme	Tiamin, L-karnitin, selenyum, demir, fosfat, kalsiyum eksiklikleri, obezite
Genetik anormallikler	Diğer formlar	HKMP, DKMP, LV bozuklukları, Restriktif KMP, musküler distrofiler, laminopatiler
Anormal dolum durumları		
Hipertansiyon		
Kapak ve miyokard yapısal defektleri	Kazanılmış	Mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapak hastalıkları
	Konjenital	ASD, VSD
Perikardiyal ve endomiyokardiyal patolojiler	Perikardiyal	Konstriktif perikardit, perikardiyal effuzyon
	Endomiyokardiyal	HES, EMF, endokardiyal fibroelastozis
Artmış Output Durumları		Ciddi anemi, sepsis, tirotoksikoz, Paget hastalığı, gebelik, A-V fistüller
Volum Fazlalığı		Böbrek yetmezliği, iyatrojenik sıvı fazlalığı
Aritmiler		
Taşiaritmiler		Atriyal, ventriküler aritmiler
Bradikaritmiler		Sinus nod disfonksiyonu, ileti bozuklukları

NSAİİ: Non Steroid antiinflamatuvar ilaçlar, **GH:** Büyüme hormonu, **HKMP:** Hipertrofik kardiyomyopati, **DKMP:** Dilate kardiyomyopati, **ASD:** Atrial septal defekt, **VSD:** Ventriküler septal defekt, **HES:** Hipereozinofilik sendrom, **EMF:** Endomiyokardiyal fibrozis, **A-V:** Arteriyo-venöz

2.1.4. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi

LV (sol ventrikül) sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, miyokard hasarı (örn. miyokard enfarktüsü) sonrası geriye kalan miyositlerde ve ekstraselüler matrikste maladaptif değişiklikler gözlenir. Miyokard yaralanmasından sonra hayatta kalan miyositlerde ve hücre dışı matrikste meydana gelen bu uyumsuz değişiklik, sol ventrikülün patolojik olarak yeniden şekillenmesine, dilatasyon ve kasılma bozukluğuna yol açar. Ventrikülde genişleme ile patolojik yeniden şekillenme (remodeling) ve kasılmanın azalması (düşük EF (ejeksiyon fraksiyonu) bu durumun ölçütlerinden biridir) bu değişikliklerin sonuçlarıdır (12,13). Tedavi edilmemiş sistolik işlev bozukluğunun karakteristik özelliği, başlangıçta hastada belirtiler olmasa bile, bu değişikliklerin zaman içinde giderek kötüleşmesi, LV genişlemesinde artış ve EF’de düşüştür.

Bu olumsuz ilerlemeden iki farklı mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. İlki, ilave miyosit ölümüne yol açacak yeni olayların gelişmesidir (örn. tekrarlayan miyokard enfarktüsü). Diğeri ise, sistolik işlevlerdeki azalmanın tetiklediği, özellikle nörohümorale aktivasyon gibi, sistemik yanıtlardır. KY’de aktive olan iki anahtar nörohümorale sistem; renin- anjiyotensin- aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemidir. Bu sistemik yanıtlar, yeni miyokard hasarına ek olarak, kan damarları, böbrekler, kaslar, kemik iliği, akciğer ve karaciğere de zarar verirler ve miyokardın elektriksel stabilitesinin bozulmasının da dahil olduğu KY ile ilişkili pek çok klinik durumdan sorumlu olan patofizyolojik kısır döngüyü oluştururlar. Tüm bu yanıtların; semptomların oluşması ve kötüleşmesi, fonksiyonel kapasitenin azalması, dekompanzasyon sonucu hastane yatış gereksinimi, ventriküler aritmi, pompa yetmezliği gibi kalp yetmezliği sendromunun klinik bulgularını içeren zararlı sistemik etkileri vardır. Bu iki anahtar sürecin engellenmesi, KY’nin etkili tedavilerinden çoğunun temelini oluşturur (12,13).

Sistolik kalp yetmezliği olan hastaların sınırlı kardiyak rezervi atriyal kasılmaya ve sol ventrikülün senkronize kasılmasına bağlı olduğundan, bu işlevleri etkileyen (örn. atriyal fibrilasyon, sol dal bloğu) veya kusurlu kalpte ek bir hemodinamik yük uygulayan olaylar (örn. anemi) akut bozulmaya yol açabilir. Sol ventrikül yeniden şekillenmesinin ve sistemik yanıtların kesilmesi, kalp yetmezliğinin etkili tedavisinin temelini oluşturur.

2.1.5. Kalp Yetmezliği Tipleri ve Sınıflandırılması

KY'yi tanımlamak için kullanılan temel yöntem ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçülmesine dayanır. EF atım hacminin (diyastol sonu hacim – sistol sonu hacim) diyastol sonu hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Sol ventrikül kasılma ve boşalma işlevleri azalmış olan hastalarda, diyastol sonu hacmindeki artış nedeniyle atım hacmi korunabilir. Toplumda, klinik kalp yetmezliği sendromu olan hastaların yaklaşık %50'si korunmuş bir ejeksiyon fraksiyonuna sahiptir (14).

2016 ESC akut ve kronik kalp yetersizliğinde tanı ve tedavi kılavuzuna göre sol ventrikül EF $\geq$ %50 olan hastalar korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY), sol ventrikül EF %40-49 arasında olan hastalar “gri alan (mid-range)”, sol ventrikül EF $\leq$ %40 olan hastalar ise düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) olarak sınıflandırılmışlardır (15). Gri alanda bulunan hastaların muhtemel düşük bir sistolik işlev bozukluğu vardır.

DEF-KY tanısı koymak için gerekli kriterler:

- Tipik kalp yetmezliği semptom ve bulgularının olması,
- Sol ventrikül EF $\leq$ %40.

Orta düzeyde kalp yetersizliği (gri alan) için gerekli kriterler:

- Tipik kalp yetmezliği semptom ve bulgularının olması,
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu EF %40-49,
- Artmış natriüretik peptid düzeyi ve en az bir kriterin olması,
 - a) İlişkili yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atriyum büyümesi),
 - b) Diyastolik disfonksiyon.

KEF-KY için gerekli kriterler:

- Tipik kalp yetmezliği semptom ve bulgularının olması,
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu EF $\geq$ %50,
- Artmış natriüretik peptid düzeyi ve en az bir ek kriterin olması,
 - a) İlişkili yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atriyum büyümesi),
 - b) Diyastolik disfonksiyon.

KEF-KY, DEF-KY'ye göre daha farklı etiyolojik ve epidemiyolojik görünüş sergilemektedir (16,17). KEF-KY'li hastalar, DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obez hastalardır. Bu grup hastada koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona (AF) ise daha sık rastlanmaktadır. KEF-KY hastalarının prognozu DEF-KY hastalarına göre daha iyidir (18).

Kalp yetmezliği:

- Fonksiyon bozukluğunun tipine göre: sistolik ve diyastolik,
- Klinik tablonun ortaya çıkışına göre: akut ve kronik,
- Anatomik boşluklara göre: sağ ve sol,
- Atım hacmine göre: yüksek ve düşük debili olarak da sınıflandırılabilir.

Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği

Kanın ejeksiyonundaki kusura yol açan bir sistolik fonksiyon anormalliği sistolik kalp yetersizliği, ventriküler dolumda kusura yol açan bir diyastolik fonksiyon anormalliği ise diyastolik kalp yetersizliği şeklinde sınıflandırılabilir. Diyastolik disfonksiyon ayrıca, bir ya da her iki ventrikülün konjesyona neden olacak şekilde dolum basınçlarındaki ve basınç/ hacim oranındaki artış şeklinde de tanımlanmaktadır (19).

Sistolik kalp yetersizliği, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olarak; diyastolik kalp yetersizliği; korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olarak da tanımlanmaktadır (20). Diyastolik kalp yetmezliğinin klinik tanımı “kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları, korunmuş bir sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve anormal diyastolik fonksiyon ile karakterize klinik bir sendromdur” olarak yapılmıştır (21).

Yaşlılık, hipertansiyon, diyabet, obezite ve koroner arter hastalığı hem sistolik, hem de diyastolik kalp yetmezliği için risk faktörleridir. Diyastolik kalp yetmezliği yaşlı kadınlarda daha yaygın olmasına rağmen, diyastolik disfonksiyon yaşlı erkeklerde daha sık görülür (22). Diyastolik kalp yetmezliğinde en yaygın risk faktörü hipertansiyondur (23).

Akut ve kronik kalp yetmezliği

Akut kalp yetmezliği genel olarak KY'nin yeni veya kötüleşen belirti ve semptomlarının hızlı başlangıcı olarak tanımlanmaktadır (24). Ayrıca kronik kalp

yetmezliğinin dekompanse olması durumunda da ortaya çıkabilir. Genellikle hastaneye yatmayı gerektiren potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur ve acil tedavi ağırlıklı olarak aşırı sıvı yükünü gidermeyi ve hemodinamik stabiliteyi sağlamayı amaçlamaktadır. Akut kalp yetmezliğinde genellikle pulmoner ödem, periferik hipoperfüzyon, periferik ödem, kardiyojenik şok tablosu görülür.

Kronik dekompanse kalp yetmezliği bulunan hastalarda akut LV sistolik disfonksiyonunu karakterize etmek yerine pulmoner ödem veya kardiyojenik şoktan ziyade tıkanıklık ve sıvı tutulumu belirtileri ve semptomları (kilo alımı, egzersiz dispnesi, ortopne, bağımlı ödem) ile başvurma eğilimindedir (25).

Sol ve sağ kalp yetmezliği

Kalbin anatomik boşluklarına göre yapılan sınıflandırmada özellikle pulmoner konjesyona bağlı pulmoner ödem veya sistemik konjesyona bağlı periferik ödemi vurgulanmak istendiğinde kullanılmaktadır. Pulmoner konjesyon belirtilerinin daha belirgin olduğu hastaların etiyolojilerinde genellikle miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, aort veya mitral kapak hastalıkları bulunur. Sağ kalp yetmezliğinin nedenleri arasında; sol kalp yetmezliği, pulmoner emboli, kardiyomiyopati, enfektif endokardit, triküspit kapak yetersizliği, romatizmal hastalık, pulmoner arteriyel hipertansiyon, ASD, konjenital kalp hastalıkları, travma vardır (26).

Yüksek ve düşük debili kalp yetmezliği

Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri anemi, tirotoksikoz, sepsisemi, karaciğer yetmezliği, arteriyovenöz şantlar olmaktadır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın kalbin debisine bağlı olarak çıkan klinik tablolarda semptomlar sebebe yönelik tedaviyle tamamen düzelebilmektedir (27).

Sınıflandırma

Hastaların fonksiyonel durumuna ve semptomlarına göre klinik tablonun sınıflandırılması New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre yapılmaktadır. Hastalar I'den IV'e kadar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır:

- Sınıf I: Fiziksel aktivite kısıtlaması yoktur. Sıradan fiziksel aktivite kalp yetmezliği semptomlarına neden olmaz.

- Sınıf II: Fiziksel aktivitenin hafif sınırlanması. İstirahatte rahat, ancak normal fiziksel aktivite kalp yetmezliği semptomlarına neden olur.
- Sınıf III: Fiziksel aktivitenin belirgin sınırlanması. İstirahatte rahat, ancak normal aktiviteden daha azı kalp yetmezliği semptomlarına neden olur.
- Sınıf IV: Kalp yetmezliği semptomları olmadan herhangi bir fiziksel aktivite sürdürülemez veya istirahatte de kalp yetmezliği semptomları mevcuttur.

NYHA sınıflandırmasının hastalığın şiddeti ve mortaliteyle ilişkili olmasına rağmen bazı sınırlılıkları vardır. Çünkü LV fonksiyonun derecesi ile semptomlar arasında zayıf bir ilişki vardır. Semptomların şiddeti ile sağkalım arasında açık bir ilişki olmasına rağmen, hafif semptomları olan hastaların hastaneye yatış ve ölüm sıklığında artış vardır (12,28).

Bir diğer sınıflandırma ise Amerikan Kardiyoloji Derneği / Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) tarafından yapılmıştır. ACC/AHA'nın evrelemesi kalp yetmezliği gelişimi ve progresyonunu vurgulamak ve bunun üzerinden kişileri ve popülasyonları tanımlamak için kullanılabilir. Kalp yetmezliği hastaları 4 evrede incelenirken, ilk 2 evre (A ve B) asemptomatik ve kalp yetmezliğinin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetmezliği hastalarını tanımlamaktadır. Tablo 2.2'de ACC/AHA sınıflaması ve ACC/AHA evrelemesi - NYHA sınıflamasının karşılaştırılması birlikte verilmiştir.

Tablo 2.2. ACC/AHA evrelemesi ve ACC/AHA evrelemesi ile NYHA fonksiyonel sınıflamasının karşılaştırılması

ACC/AHA kalp yetmezliği evresi		NYHA fonksiyonel sınıflama
A	Kalp yetmezliği açısından yüksek risk altında olup, yapısal kalp hastalığı veya kalp yetmezliği semptomu yok	---
B	Yapısal kalp hastalığı mevcut olup kalp yetmezliği semptom veya bulgusu yok	I
C	Yapısal kalp hastalığı ile beraber mevcut durumda ya da daha öncesinden kalp yetmezliği semptomları var	I
		II
		III
D	Spesifik müdahale gerektiren refrakter kalp yetmezliği	IV

2.1.6. Kalp Yetmezliği Tanısı

1966'daki 8. Framingham inceleme döngüsünün sonunda, araştırmacılar kohortta kalp yetmezliği prevelansının arttığını belirttiler. Bu nedenle, katılımcılar kalp yetmezliğinden klinik olarak şüphelenip şüphelenmediklerini daha önce fark ettikleri yaklaşık yirmi yılda toplanan verilere dayanan kalp yetmezliği için bir dizi klinik kriter geliştirdiler (29,30). Bu kriterler Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Framingham kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
Paroksizmal nokturnal dispne	Ayak bileği ödemi
Boyun venöz dolgunluğu	Gece öksürüğü
Açıklanamayan dispne varlığının artışı	Sıradan eforla dispne
Kardiyomegali ve pulmoner hiler dolgunluk	Hepatomegali
Hastane kayıtlarına geçmiş akut akciğer ödemi	Plevral efüzyon
Ventriküler gallop	Vital kapasitenin 3'te 1'ine düşmesi
Artmış vemöz basınç (sağ atiyum ≥ 16 cm H ₂ O)	Taşikardi ≥ 120 atım/ dakika
Dolaşım zamanı >24 saniye	
Hepato- juguler reflü	
Otopside pulmoner ödem, kardiyomegali	
<i>Hastada aynı anda iki majör veya bir majör artı iki minör kriter varsa "Kesin kalp yetmezliği" tanısı konulur.</i>	

Kalp yetmezliği tanısında kullanılan tetkikler

Elektrokardiyogram (EKG): Tüm kalp yetmezliği hastalarına ve kalp yetmezliğinden şüphe edilen hastalara yapılacak testlerin başında EKG gelmektedir. EKG, sinoatriyal hastalık, atriyoventriküler (AV) blok veya anormal intraventriküler ileti gibi, kalp ritmini ve elektriksel aktiviteyi gösterir. EKG aynı zamanda, LV hipertrofisinin kanıtlarını ya da Q dalgalarını göstererek KY etiyolojisine yönelik bilgi sağlayabilir. Tamamen normal EKG ile başvuran hastalarda KY olasılığı düşüktür (30). Bu nedenle EKG'nin, esas olarak kalp yetmezliğini ekarte etmek amacıyla kullanımı önerilir.

Akciğer grafisi: Akciğer grafisi, akut kalp yetmezliği şüphesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda kullanılan rutin tanı yöntemlerinden

birisidir. Bununla birlikte, vakaların yaklaşık %20'sinde görülen normal bir göğüs radyografisi akut kalp yetmezliği tanısını dışlamaz (31). Kalp yetmezliği hastalarında akciğer grafisinde plevral efüzyon, kardiyomegali, pulmoner venöz konjesyon, interstisyel ödem saptanabilir.

Ekokardiyografi: Ekokardiyografi (EKO), iki boyutlu -üç boyutlu ekokardiyografi, pulsatil ve devamlı dalga Doppler, renk akışı Doppler, doku Doppler görüntüleme (TDI), kontrast ekokardiyografi dahil olmak üzere tüm kardiyak ultrason görüntüleme tekniklerini ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Ayrıca EKO hem sağ hem de sol ventrikül miyokardının sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için tercih edilen bir yöntemdir (15).

LV ve sağ ventrikül (RV) sistolik ve diyastolik fonksiyonu, anatomik boşlukların boyutu, duvar kalınlığı ve kapak anormallikleri dahil, anında bilgi sağlayan en kullanışlı testtir. Ekokardiyografi ile KY'nin kesin tanısı konulabilir ve ekokardiyografik bulgulara dayanan bir tedavi planı oluşturulabilir (32).

Natriüretik peptitler: Natriüretik peptitlerin (NP) plazma konsantrasyonu ölçümü özellikle EKO'nun hemen yapılamayacağı akut olmayan durumlarda başlangıç tanı testi olarak kullanılabilir. Kalp yetmezliği olan hastaların plazma NP değeri normal olarak saptanabilir (15). Hem B tipi natriüretik peptit (BNP) hem de N-terminal pro- BNP (NT-proBNP) değerleri teşhis gücüne sahiptir ve DEF-KY ve KEF-KY için geçerlidir. EKO'nun hemen kullanılamadığı durumlarda, NP'lerin plazma konsantrasyonu ölçümü, KY olasılığını belirleyerek daha fazla kardiyak değerlendirme gerektiren hastaların belirlenmesine izin verir. Eşik değerinin altında NP değerleri olan hastalarda, NP'lerin negatif prediktif değeri çok yüksek olduğu için KY dışlanabilir (0.94 ila 0.98). Diğer yandan, pozitif prediktif değer nispeten düşüktür (0.66 ila 0.67), bu nedenle NP'lerin kullanımı KY'yi dışlamak için uygundur, ancak tanıyı doğrulamak için uygun değildir (33).

Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama eşik değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL'dir (15). Akut olmayan biçimde karşımıza çıkan hastalarda uygun dışlayıcı eşik değeri NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür (34,35).

Rutin laboratuvar testleri: KY hastalarının takibinde ve tedavi sürecinde laboratuvar testlerinin bakılması önem taşımaktadır. Standart biyokimyasal (karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, kanama-pıhtılaşma profili) ve hematolojik (hemoglobin, hematokrit, ferritin, lökositler ve trombositler) testlere ek olarak, tiroid-stimulan hormonun (TSH) ölçülmesi tiroit hastalığı KY'yi arttıracığından veya taklit edebileceğinden dolayı önemlidir. Ayrıca KY hastalarında tanı konulmamış diyabet hastalığı da sık rastlandığı için kan şekeri ölçümü de büyük önem arz eder. Karaciğer enzimleri KY hastalarında hepatik konjesyona sekonder olarak bozulabilir.

Yeni KY tanısı konulmuş hastalar için, olası etiyolojiyi değerlendirmek ve ayrıca prognozu tahmin etmek için troponinler ölçülebilir. Kardiyak troponinler kardiyak hasarın bir göstergesidir. Akut koroner sendromların yanı sıra miyokardit, kalp yetmezliği, sepsisemi, kardiyak travma, kemoterapi gibi durumlarda da troponin yüksek seviyeleri yükselebilir.

Biyokimyasal testler tedavi sonrası izlemde oldukça önemlidir. Renin-angiotensin sistemi blokerleri başlandığında, dozları arttırıldığında ve uzun dönem izlem sırasında, özellikle bu süreçte meydana gelen su ve sodyum kaybına yol açan hastalıklar olduğunda (örn. ishal ve kusma) veya su ve sodyum dengesini ya da böbrek işlevlerini etkileyen bir diğer ilaç başlandığında veya dozu değiştirildiği zaman bu testlerin izlemi önem taşımaktadır (3).

Transözofageal ekokardiyografi (TEE): TEE KY'nin tanısı değerlendirilmesinde rutin olarak uygulanan bir yöntem değildir. EKO ile boşlukların net değerlendirilemediği veya alternatif bir yöntem olan kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme mevcut değilse kullanılabilir. Ayrıca aort diseksiyonu şüphesi varlığında, kapak hastalığı olan hastaların bazı klinik durumlarında, şüpheli endokarditte veya konjenital kalp hastalığında, kardiyoversiyon gerektiren AF'si olan hastalarda intrakaviter trombüs varlığını dışlamak için kullanılabilir. Bir diğer kullanım alanı ise kapak onarımı, kapak değişimi, ASD, VSD ameliyatı sırasında ve sonrasında işlem başarısını değerlendirmektir.

Stres EKO: İndüklenebilir iskemi ve/veya miyokard canlılığının değerlendirilmesi, kapak hastalığı olan hastaların bazı klinik durumlarında egzersiz

ve farmakolojik stres EKO kullanılabilir (36,37). Ayrıca egzersiz dispnesi, korunmuş EF'si olan hastalarda egzersizle ilişkili diyastolik disfonksiyonu ve istirahatte görülmeyen diyastolik parametreleri saptamada da kullanılabilir (38,39). Bu teknik, şüpheli ciddi aort darlığı, düşük EF ve düşük transvalvüler gradiyenti olan hastaların değerlendirilmesinde de kullanışlıdır (37).

Koroner anjiyografi (KAG): Medikal tedaviye rağmen devam eden inatçı göğüs ağrısının olduğu, koroner revaskülarizasyona uygun olan KY hastalarında KAG önerilir (40). Ayrıca semptomatik ventriküler aritmi, geçirilmiş kardiyak arresti olan hastalarda da KAG önerilir. Koroner arter hastalığı için test öncesi olasılığı orta yüksek olan KY hastalarında KAH şiddetini belirlemek ve iskemik etiyolojiyi aydınlatmak amacıyla da KAG uygulanabilir.

Egzersiz testi: Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve dispne, yorgunluk gibi egzersiz semptomlarının objektif olarak değerlendirilmesini sağlar (41). 6 dakikalık yürüme testi, çeşitli koşu bandı ve bisiklet protokolleri mevcuttur. Gaz değişim analizi, dispnenin kardiyak ve solunumsal nedenleri, anaerobik eşiğe ulaşıp ulaşılamadığını gösterir ve prognostik bilgi sağlar. Pik oksijen tüketimi genellikle kalp nakil adaylarının değerlendirilmesinde kullanılır (42). Fonksiyonel kapasite metabolik eşdeğer (METS) değeri ile ifade edilmekte olup, 40 yaşındaki 70 kg ağırlığında bir insanın istirahat halindeki oksijen tüketimi 3,5 ml/kg/dk veya 1 METS olarak kabul edilmektedir (43). Buna göre >10 METS çok iyi, 7-10 METS iyi, 4-7 METS orta, <4 METS ise düşük fonksiyonel kapasiteyi göstermektedir (44).

Kardiyak MR: Kardiyak MR görüntüleme hem sağ hem sol ventrikül hacimleri, kütlesi, EF'nin ölçülmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Tanısal olmayan EKO çalışmalarında (özellikle sağ kalp) ve kompleks konjenital kalp hastalıklarında en iyi alternatif kardiyak görüntüleme yöntemidir (15).

Her yerde ulaşılabilir olmayışı, belirli metalik implantların (hepsi olmasa da, pek çok kalp cihazı bunlara dahildir) bulunduğu hastalarda kullanılamaması ve maliyetinin yüksek olması sınırlılıklarından bazılarıdır. Aynı zamanda atriyal aritmilerin olduğu hastalarda işlevsel analizlerin doğruluğu kısıtlıdır. Bazı hastalar, sıklıkla klostrofobi nedeniyle, işlemi tolere edemeyebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT): Kardiyak tomografi koroner arter hastalığı için test öncesi düşük orta olasılığı bulunan kalp yetmezliği hastalarında koroner anatomiği göstermek için kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. Hastalarda kontrast maruziyeti oluşur ve böbrek yetmezliğini artırabilir.

Pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme: PET iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Temel kısıtlılıkları ulaşılabilirliğinin zor olması, radyasyon maruziyeti ve maliyetinin yüksek olmasıdır.

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (SPECT): KAH'dan şüphelenildiği durumlarda iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanışlı olabilir ve tanısall olduğu kadar prognostik bilgi de sağlar. Ventrikül hacimleri ve işlevleri hakkında bilgi verir, ancak hastaları iyonize radyasyona maruz bırakır.

Genetik testler: İdiyopatik dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati (KMP) de genetik testlerin araştırılması yapılabilir.

Kardiyak kateterizasyon ve endomiyokardiyal biyopsi (EMB): Konstrüktif ve restriktif KMP'den şüphe edilen hastalarda diğer non invaziv görüntüleme teknikleriyle birlikte kardiyak kateterizasyon yapılması doğru tanının konulmasına yardımcı olabilir. Miyokardit ve infiltratif hastalıklardan şüphe edilen hastalarda EMB teşhisi doğrulamak için gerekli olabilir (42).

2.2. Kalp Yetmezliği Tedavisi

KY hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Klinik çalışmaların odak noktası önceleri mortalite iken, KY ile ilişkili hastane yatışlarını önlemenin de hastalar ve sağlık sistemleri için önemli olduğu fark edilmiştir (45). Mortalite ve hastaneye başvuru hızlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma başarısını yansıtmaktadır (46,47).

2.2.1. Non-Farmakolojik Tedavi

KY hastalarında diyet ve kilo alımının kontrol edilmesi, belirli aralıklarla sağlık kontrollerinin düzenli takip edilmesi, su ve tuz tutulumunun azaltılması için

günlük sıvı alımını takip etmek ve tuz alımını kısıtlamak, sigara ve alkolün bırakılması yapılması gerekli olan yaşam tarzı değişikliklerinden bazılarıdır.

KY hastalarında aktivite kısıtlaması yapılabilir ancak aktivitelerin tümüyle kısıtlanması ya da kesin yatak istirahatinin de kas atrofisi, osteoporoz, kabızlık, üriner sistemde taş ve enfeksiyon oluşması gibi yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle hastanın kardiyak semptomlarının ortaya çıkmasını önleyecek ya da semptomları ağırlaştırmayacak düzeyde günlük aktivitelerini ve düzenli egzersiz programını uygulaması önerilir. Günlük, belirli bir tempoda ve belirli bir sürede yapılan yürüyüşler yararlıdır. Egzersiz sempatik tonusu azaltarak ve vagal tonusu artırarak, kas gücü, vazodilatatör kapasiteyi düzenler. Endotel fonksiyonları olumlu yönde etkileyerek oksidatif stresi azaltır. Fiziksel kondüsyonun iyileştirilmesi, mortaliteyi ve hastane yatışlarını azaltır.

2.2.2. Farmakolojik Tedavi

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri: Bu gruptaki ajanlar anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü katalize eden ACE'i inhibe ederek güçlü bir vazokonstriktör olan anjiotensin II'nin oluşumunu engellemek suretiyle etki ederler. Vazodilatasyon sonucunda periferik vasküler direnç azalır. ACE inhibitörleri ayrıca kalp ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve "remodeling"i azaltır. Anjiotensin II'nin aldosteron salınımını uyarıcı etkisi önlenir, natriüretik etki meydana gelir, su ve tuz tutulumu azalır. Pek çok deneysel ve klinik çalışmada ACE inhibitörlerinin sol ventrikül disfonksiyonunun progresyonu üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. ACE inhibitörlerinin DEF-KY'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir ve kontrendike bir durum yoksa semptomatik hastalarda kullanılmalıdır (15). ACE inhibitörleri bilateral renal arter stenozu varlığında, hiperpotasemi ve böbrek yetmezliği durumlarında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Beta blokerler: Periferik beta adrenerjik reseptörleri, katekolaminler ile yarışmaya dayanan (kompetitif) bir mekanizma ile kapatarak, bloke ederler. Böylece arteriyel damar direncini düşürmek suretiyle antihipertansif etkilerini meydana getirirler. Ayrıca, miyokard üzerinde yaptıkları negatif inotrop etki

sonucu kalp kontraktilitesini azaltarak kalp hızını ve debisini azaltırlar. Renal renin salınımını inhibe ederler.

Beta blokerlerin, ACE inhibitörü ve diüretik tedavi almasına rağmen DEF-KY'li semptomatik seyreden hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (49,50,51). DEF-KY tanısı konur konmaz ACE inhibitörü ile beta bloker tedavisinin birlikte verilmesi gerektiği konusunda fikir birliği vardır. Ancak ACE inhibitörü başlanmadan beta bloker tedavisi başlanmasını destekleyen çalışma yoktur (52). Beta blokerler klinik olarak stabil olan hastalarda düşük dozda başlanmalı ve yavaş yavaş maksimum tolere edilen doza çıkılmalıdır.

Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB): ARB'ler temel olarak ACE inhibitörünü tolere edemeyen hastalara alternatif olarak önerilir (48). Anjiotensin I reseptörlerini selektif olarak bloke ederek RAS aktivitesini düşürücü etkilerini gösterirler. Aldosteron üzerine dolaylı etkileri nedeni ile natriüresis sağlarlar.

Diüretikler: Diüretiklerin kullanım amacı, olabilecek en düşük dozda övolemiyi elde etmek ve sürdürmektir. Bu, dozun ayarlanması gerektiği anlamına gelir. Özellikle kuru vücut ağırlığına ulaşıldıktan sonra, hipotansiyon ve böbrek işlevlerinde bozulmaya yol açabileceği için, dehidratasyondan kaçınılmalıdır. Diüretikler DEF-KY hastalarında konjesyona bağlı gelişen semptom ve bulguları gidermek amacıyla kullanılır.

Kıvrım (loop) diüretikleri, daha hafif ve uzun süreli bir diürez oluşturan tiazidlere göre daha yoğun ve kısa süreli bir diürez oluştururlar. Tiazidler böbrek işlevleri azalmış hastalarda olasılıkla daha az etkilidir. Kıvrım diüretikleri, genellikle DEF-KY hastalarında tiazidlere göre daha fazla tercih edilirler, ancak bu iki ilaç sinerjistik olarak etki eder ve kombinasyonları dirençli ödemin tedavisinde kullanılabilir (3).

Aldosteron antagonistleri: Primer etki yerleri distal tubulusların son bölümü ve toplayıcı kanallar olup Na^+ atılımında artma, K^+ reabsorbsiyonunda artış meydana getirirler. Potasyum tutucu etkilerinin yanında zayıf diüretik etkileri de vardır. Bu ilaçlara intolerans ve kontrendikasyon yok ise tüm ileri ve ağır KY hastaların tedavisine mutlaka eklenmesi önerilmektedir. Spironolakton kullanan erkeklerde sık görülen yan etkisi olan jinekomasti Epleronon'da görülmemektedir.

Kardiyak glikozitler: Digoksinin pozitif inotropik etkisi Na/K ATPaz pompasını inhibe etmesiyle, artan hücre içi sodyum, hücre içi kalsiyum miktarını arttırarak kasılma gücünü arttırır. Sempatomimetik etkisinin yanında asıl etkisi parasempatomimetiktir. Vagal tonusu arttırarak sinüs hızının yavaşlamasına ve ileti gecikmelerine sebep olur. Semptomatik KY ve AF'si olan hastalarda, öncelikle diğer tedavilerin tercih edilmesine rağmen ventrikül hızını yavaşlatmak amacıyla digoksin kullanılabilir. Digoksin ayrıca sol ventrikül EF $\leq$ %40 ve semptomatik KY olan sinüs ritmindeki hastalarda kullanılabilir (53).

Vazodilatatör ajanlar: Hem arteriyel, hem de venöz düz kasları gevşeten ajanlar sol ventrikül ejeksiyonuna direnci azaltırlar ve venöz kapasitansı artırırlar. Dilate olmuş sol ventrikülü olan yetersizlik hastalarında bu hemodinamik etki artmış atım volümüne, azalmış ventriküler doluş basınçlarına ve efor kapasitesinde artışa neden olur. Sadece erkeklerde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada; KY tedavisinde beta bloker ve ACE inhibitörü başlamadan hidralazin ve isosorbit dinitrat kombine tedavisinin verilmesi plasebo ile karşılaştırıldığında mortalitede sınırlı bir azalmaya yol açmıştır (54,55).

İvabradin: İvabradin sinüs düğümündeki If kanallarını inhibe eden bir ilaçtır. Tek bilinen farmakolojik etkisi sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmasıdır (AF'de ventrikül hızını yavaşlatmamaktadır). İvabradin bir çalışmada KY nedenli hastane yatışlarında %26 azalma sağlamış ve LV işlevlerini ve yaşam kalitesini de iyileştirmiştir (56).

Oral antikoagülanlar: AF'li hastaların dışında (hem DEF-KY hem de KEF-KY için) bir oral antikoagülanın plasebo ya da aspirinle karşılaştırıldığında mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair kanıt yoktur (57).

2.2.3. Destek Cihazları ve Cerrahi

2.2.3.1. Cerrahi dışı cihaz tedavisi

İmplant edilebilen kardiyoverter- defibrilatör (ICD): KY'li hastalarda, özellikle daha hafif belirtileri olanlarda, ölümlerin yaklaşık yarısı aniden ve beklenmedik şekilde ortaya çıkar; çoğu olmasa da, önemli bir kısmı ventriküler aritmilerle ilişkilidir. Bu yüzden KY'de ani ölümün önlenmesi önemli hedeflerden

birisidir. Daha önce bahsedilen hastalığın seyrini değiştiren başlıca nörohümorale antagonistler ani ölümü azaltsalar da, tamamen ortadan kaldırmazlar. Bu nedenle, ventriküler aritmilerden ölüm riskini azaltmada ICD'ler önemli bir role sahiptir. ICD'ler kardiyak arrest sonrası hayatta kalanlarda ve sürekli semptomatik ventriküler aritmileri olanlarda mortaliteyi azaltırlar. Sonuç olarak, bu tip hastalarda EF'ye bakılmaksızın iyi işlevsel kapasitesi, bir yıldan uzun yaşam beklentisi olanlarda ve sağ kalımı uzatma niyeti söz konusuysa ICD önerilir (58,59). ICD, EF si %35'in altında olan ve bir yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalara primer koruma amaçlı (NYHA II-III, EF: <%35) ya da daha önce hemodinamisini bozan ventriküler aritmi öyküsü olan ve bir yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalara sekonder koruma amacıyla Sınıf I endikasyonla takılır (15).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi: 1994 tarihinde Cazeauve arkadaşları tarafından başlatılan resenkronizasyon çalışmalarında sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu ve serbest duvar aktivitesindeki gecikmeyi ortadan kaldırmayı amaçlamışlardır. Bu bağlamda biventriküler pacemaker ve sağ atrium, sağ ventrikül ve sol ventrikül epikardına üç adet lead yerleştirilerek pacemaker jeneratörü ile sistemi tamamlamışlardır. Bu tedavi optimal medikal tedavi almasına rağmen NYHA Sınıf III-IV, EF'si <%35, normal sinüs ritminde fakat geniş QRS'li hastalarda ventrikül dissenkronisini ortadan kaldırır, egzersiz kapasitesini artırır, remodellingi hızlandırır ve hastane yatışlarını %37 azaltıp mortalitede %22 oranında düşüş sağlar (60,61). Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) EF <%35 olup, optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan, QRS'i sol dal bloğu morfolojisinde ve 150 msn ve üzerinde olan hastalarda Sınıf I endikasyonla takılır (15).

2.2.3.2. Kalp yetmezliğinde cerrahi tedavi modaliteleri

Miyokardiyal, valvüler, perikardiyal ya da nonkardiyak patolojiler sonucu ortaya çıkabilen kalp yetersizliği, başta renal, pulmoner, endokrin ve iskelet kası sistemlerine ait olmak üzere, birçok organ sisteminin patofizyolojisini değiştirir. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi ya da medikal tedavisi konusunda genel kabul görmüş birçok tedavi modalitesi vardır. Son evre kalp yetersizliği olgularında uygun medikal tedavi ve inotropik destek verilmesine rağmen ileri derecede

hemodinamik bozukluk gösteren olgularda, cerrahi alternatifler ön plana çıkmaktadır. Son dönem kalp yetersizliği tanısı almış hastalarda uygulanabilecek çeşitli cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri vardır.

1- *Koroner revaskülarizasyon:* Cerrahi (ve perkütan) koroner revaskülarizasyon, hem DEF-KY hem de KEF-KY hastalarında angina pektorisin giderilmesi için ve cerrahi koroner revaskülarizasyon, ciddi KAH'lı diğer hastalarda, özellikle üç damar hastalığı veya sol ana koroner arter tıkanıklığı olanlarda, 'prognostik' nedenlerle endikedir (3).

2- *Ventriküler rekonstrüksiyon:* Daha fizyolojik bir LV hacmi ve şekli sağlamak amacıyla, LV duvarından skar dokusunun çıkartıldığı, cerrahi ventriküler rekonstrüksiyonun değeri açık değildir (3).

3- *Kapak cerrahisi:*

- **Aort darlığı:** Ciddi aort darlığı olan semptomatik hastalarda, ortalama gradiyent >40 mmHg ise kuramsal olarak aort kapak replasmanını engelleyecek bir EF alt sınırı yoktur. Ancak, LV işlevlerinde belirgin düzelme, yalnızca EF düşüklüğünün aşırı art yüküne bağlı olduğu ve skar dokusu ile ilişkili olmadığı durumlarda gerçekleşir (3).
- **Aort yetersizliği:** Aort kapak tamiri veya replasmanı, tüm semptomatik hastalarda ve asemptomatik ciddi aort yetersizliği olup, EF <50 olan ve diğer yönlerden cerrahiye uygun hastalarda önerilmektedir. Aynı zamanda, ciddi aort yetersizliği olup, LV diyastol sonu çapı >70 mm veya sistol sonu çapı >50 mm olan hastalarda da cerrahi düşünülmelidir. Cerrahi, ölüm ve KY riskini azaltmak için endikedir ve genellikle aort kapak tamiri sonrası LV işlevleri iyileşir (3).
- **Mitral yetersizliği:** Flail yaprakçıklara bağlı birincil mitral yetersizliğinde, hasta ister tıbbi ister cerrahi yolla tedavi edilsin, LV sistol sonu çapının ≥ 40 mm olması mortalite artışı ile ilişkilidir. Sağ kalım üzerine etkisi bilinmese de, EF <30 olduğunda, kalıcı bir cerrahi tamir, belirtileri iyileştirebilir. İskemik mitral yetersizliği ikincil mitral yetersizliğinin özel bir tipidir ve cerrahi tamir için daha uygun olabilir. Sıklıkla dinamik bir durum olduğundan, değerlendirmede stres testi önem taşır. Egzersizle efektif regürjitan orifis artışı (≥ 13 mm²)

kötü prognozla ilişkilidir. Kombine kapak ve koroner cerrahisi, LV sistolik işlev bozukluğu olan, koroner arterleri revaskülarizasyona uygun ve canlılık kanıtları olan semptomatik hastalarda düşünülmelidir (3).

4- *Dinamik kardiyomiyoplasti operasyonları,*

5- *Ventriküler remodelling – Batista operasyonu,*

6- Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyonu (TMR),

7- *İntra-aortik balon pompası (İABP):* İABP'nin kullanımı günler ile sınırlıdır (dolaşım bozukluğu, enfeksiyon vs). İABP akım artışından ziyade ventrikül fonksiyonlarının düzeltilmesinde, özellikle akut koroner sendromlarda ve post kardiyotomi sonrası kardiyojenik şok tablosundan çıkması için afterloadı azaltarak ve koroner perfüzyon arttırarak iyi destek sağlamış ve başarılı olunca da uzun süreli destek cihazları için çalışmalara örnek olmuştur.

8- *Dolaşıma yardımcı mekanik destek sistemleri,*

9- *Total artificial heart (TAH),*

10- *Ortotopik kalp transplantasyonu.*

2.3. Mekanik Dolaşım Desteği

Günümüzde nüfusun giderek yaşlanması ile birlikte; yüksek mortalite, sık hastane başvurusu ve düşük yaşam kalitesi ile seyreden kalp yetmezliği görülme sıklığında önemli bir artış olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 6 milyon kalp yetmezliği hastasının bulunduğu, her yıl 670.000 yeni vakanın tespit edildiği ve yılda 280.000 kişinin kalp yetmezliğine bağlı olarak hayatını kaybettiği bilinmektedir. Kalp yetmezliği tanısı almış olan 65 yaş altı erkeklerin %80'inin, bayanların ise %70'inin hastalığa bağlı hayatlarını kaybetmesi beklenmektedir. Kalp yetmezliği nedeniyle yılda 1 milyonun üzerinde hastaneye yatış olmaktadır. 2010 yılında bu hastaların tedavisi için 39,2 milyar dolar harcanmıştır (62).

Ülkemizdeki verilere bakıldığında 2-4 milyon kalp yetmezlikli hasta bulunmaktadır ve bunların 800 binden fazlası ciddi kalp yetmezliği hastasıdır. Her yıl hastaların %10'undan fazlası son dönem kalp yetmezliğine ilerlemektedir.

Kullanılan tüm farmakolojik ajanlar (inotrop, ACE inhibitörleri, beta blokerler, aldosteron antagonistleri) ve destek cihazlarına rağmen son dönem kalp yetmezliğinde altın standart tedavi kalp transplantasyonudur (63).

İnsanda ilk kalp transplantasyonu 1967 yılında Güney Afrika; Cape Town'da Dr. Bernard tarafından uygulanmıştır. İmmünsüpressif tedavi ve günümüzde başarı ile uygulanan ortotropik kalp transplantasyonu tekniğinin gelişimi ile kalp transplantasyon hastalarının sağ kalımında belirgin artış olmuştur. International Society for Heart and Lung Transplantation 2013 verilerine göre 1982-2011 yılları arasında kalp transplantasyonu sonrası 1 yıllık sağ kalım %81, 5 yıllık sağ kalım ise %69 olarak bildirilmiştir (64).

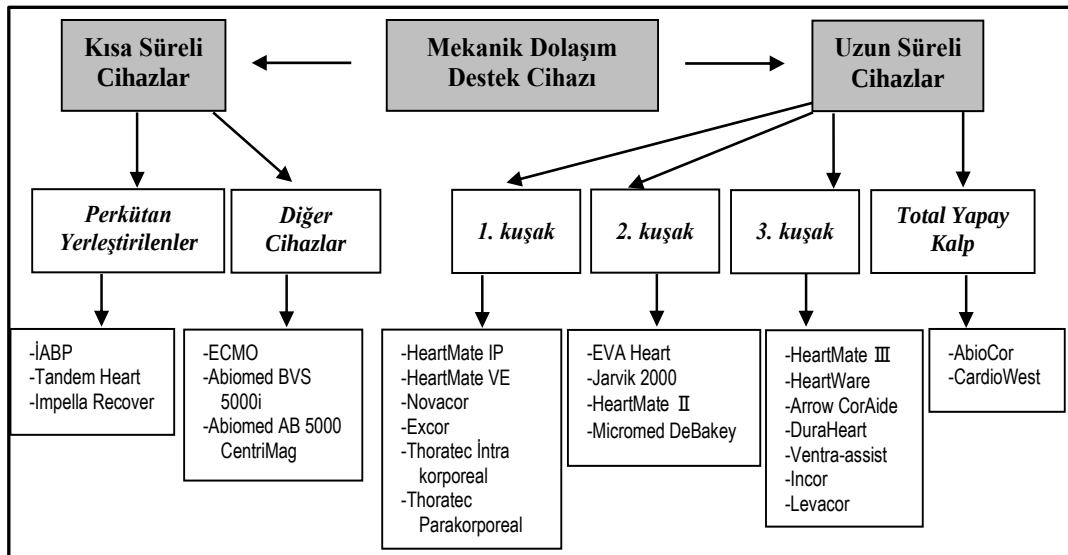
Yılda 100.000'den fazla tıbbi tedaviye dirençli AHA/ACC evre D kalp yetersizliği hastasının Ventriküler Assist Device (VAD)'a ihtiyaç duyduğu düşünülmektedir (65). VAD tedavisi kronik, son dönem kalp yetersizliği olgularında kardiyak transplantasyona köprüleme amaçlı veya transplantasyona uygun olmayan hastalarda kalıcı bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır (66).

Donör kalp sayısındaki kısıtlılık, yaş ve diğer komorbid faktörler nedeniyle kalp transplantasyonuna uygun olmayan hastalar için kök hücre nakli, ventrikül destek cihazları, total yapay kalp gibi alternatif tedavilerin gereksinimi ortaya çıkmıştır. Günümüzde son dönem kalp yetmezlikli hastaların tedavisinde ventrikül destek cihazları yaygın olarak kullanılmaktadır.

Mekanik dolaşım desteği amacıyla kullanılan sistemler destek sağladıkları ventriküle göre üniventriküler destek sağlayan, biventriküler destek sağlayan, total yapay kalp olarak, destek sürelerine göre kısa ve uzun dönem destek cihazları olarak, vücuda yerleştirildikleri yere göre “vücut içi yerleşimli / intracorporeal cihazlar”, “vücut dışı yerleşimli / extracorporeal cihazlar”, “vücut yanı yerleşimli / paracorporeal cihazlar” olarak, sağladıkları akım tipine göre aksiyal akım, sentrifugal akım veya pulsatil akım sağlayan cihazlar olarak sınıflandırılabilirler.

2.3.1. Tarihçe

1930’lu yıllarda Carrel ve Lindberg organları, vücut dışında canlı tutabilen yapay kalp icat ettiler. İn vitro ortamda deney hayvanlarının organları yapay kalp desteği ile birkaç gün canlı kalabildi (67). 1953 yılında J. Gibbon’nın ilk kez başarıyla uyguladığı kardiyopulmoner bypass (KPB) sistemi bir yandan kardiyak patolojilerin düzeltilmesine bir yandan da ameliyatlardan sonra kardiyak fonksiyonların iyileşmesi için uzun süreli (günler, haftalar) dolaşım desteği verebilme imkanı sağlamıştır (68,69). Ancak o dönemlerde KPB nadiren başarılı olduğundan miyokardiyal iyileşme için uzun süre hastaları destekleyebilecek başka bir sisteme ihtiyaç olduğu hissediliyordu ve bir süre sonraki deneyimlerde, geçici destek amacıyla KPB’nin kullanılmasının bazı dezavantajları belirginleşti. Özellikle ilk günlerde ameliyathane şartları gerektirmesi, göğüsü kapalı olgularda kalbi dekomprese edememesi, tam doz heparinizasyon gerektirmesi, kardiyojenik şoklu olguların çoğunda gereksiz oksijenatör desteği gibi nedenlerle kullanımı terk edilerek izole ventriküler destek metodlarının geliştirilmesine yönelik araştırmalar başlatıldı.



Şekil 2.1. Mekanik dolaşım destek cihazları

1962 yılında Dennis ve arkadaşları sol kalp bypass'ını (sol atrio-femoral) geliştirdiler ve aynı dönemde D. Liotta ventriküler destek sistemlerinin ilk prototipini yapmayı başardı (70,71). Bu, dacron ile çevrili silastik bir tüten oluşan, göğüs boşluğu içine tamamıyla implante edilebilen ve pnömotik çalışma mekanizması ile kanı sol atriyumdan torasik aortaya yönlendiren basit bir pompa idi. İlk klinik kullanımı 1962 yılında Liotta ve Crawford tarafından yapılmıştır (72). Sol ventrikül destek sistemlerinin dünyada kabul edilen bu ilk uygulaması 4 gün sürmüş, dakikada 1800- 2500 mL'lik destek ile kardiyak fonksiyonları düzelen hasta koma nedeniyle kaybedilmiştir. 1966 yılında DeBakey ciddi romatizmal hastalık nedeniyle aort ve mitral kapak replasmanı yapılan hastaya parakorporeal pnömotik sol ventrikül assist device uygulamış, sol atrial inflow ve sağ axillar outflow kullanılan hastada postoperatif 9. günde tam iyileşme sağlanması üzerine cihaz çıkartılarak hasta taburcu edilmiştir (73).

1960'lı yıllarda bir yandan ventriküler destek sistemlerinin (VDS) geliştirilmesine çalışılırken bir yandan da kardiyak fonksiyonları desteklemek için "counter pulsation" teorisi ortaya atıldı. Başlangıçta, sistolde alınan arteriyel kanın diyastolde süratle geri verilmesi şeklinde olan bu uygulama, Moloupolous ve ark. tarafından intraaortik balon şekline geliştirildi ve 1968 yılında Kantrowitz ve ark. İABP'nin ilk klinik uygulamasını bildirdiler (74,75).

İlk klinik total yapay kalp uygulaması 1969 yılında Cooley tarafından bildirilmiştir. Agresif sol ventrikül rezeksiyonu yapılan ve kardiyopulmoner bypass'dan ayrılamayan bir hastaya, Dacron ve silastik pnömotik cihaz ile transplantasyona köprüleme (BTT) yapıldı. Hasta erken postoperatif dönemde extübe edilmesine rağmen fulminant nekrotizan pseudomonas pnömonisine bağlı olarak hayatını kaybetti (76).

1980 yılında Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) uzun süreli destek sağlayacak total implante edilebilir sol VDS'lerin geliştirilmesi kararını aldı. Bunun neticesinde 1984 yılında Stanford Üniversitesi'nde Portner ve Oyer, NHLBI kararları doğrultusunda geliştirilen pompalardan biri olan Novacor (World Heart Corp., Oakland, California) ile ilk başarılı mekanik bir sistemle desteklendikten sonra transplantasyon yapılmasını (bridge to tx) gerçekleştirdi (77). 1980'lerde Golding'in centrifugal pompalarla, 1982'de Hill Thoratec ile başarılı uygulamalar

bildirdiler. 1986'da Abiomed BVS5000 ve 1988'de Berlin Heart ile ilk uygulamalar duyuruldu.

1992'de Frazier ve ark. implante edilebilir pnömotik HeartMate IP VAD / Thermo Cardiosystems Thoratec, Pleasanton, California) ile başarılı kalp nakline köprüleme rapor ettiler (78). 1994 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi); HeartMate için kalp nakline köprüleme amaçlı onay verirken bu sistem ilk FDA onaylı implante edilebilir VAD oldu. 2002 yılında FDA HeartMate için kalıcı kullanım (destination terapi) amaçlı onay verdi. 2002 yılında Berlin Incor, 2003'te Heartmate II'nin yeni versiyonu, 2006'da Heartware, 2008'de DuraHeart, 2009'da HeartAssist 5 ve 2010 yılında Levacor insanlarda uygulanmaya başlandı.

Ülkemizde 1960'larda başlayan açık kalp cerrahisinin ilk yıllarından itibaren gelişen post kardiyotomi yetersizlik durumlarında uzayan KPB desteği, İABP kullanımı, roller pompa desteği, sentrifugal pompa desteği ve ECMO (Ekstrakorporeal Membran Oksijenatörü) uygulamaları gibi genel dolaşım destek sistemleri kullanımı olmuştur. Ancak özel olarak VDS uygulamalarına ait ilk rapor; iyileşmeye köprüleme amaçlı (BTR) 11 olguda Abiomed BVS 5000'in, 28 olguda ise Biomedicus Centrifugal pompanın kullanımının yer aldığı, 1987'deki Dr. Kemal Bayazıt ve arkadaşlarına ait olandır (79).

BTT amaçlı VDS kullanımı ilk kez 2001 yılında Dr. Süha Küçükaksu, Erol Şener ve Oğuz Taşdemir tarafından yapılan minyatür implantable Micromed DeBakey VAD ile 6 aylık destek sonrası başarılı kalp nakli uygulamasıdır (80,81). Parakorporeal bir sistem ile (Berlin Heart Excor) ilk başarılı BTT uygulaması 2007 yılında Dr. Mustafa Özbaran ve ark. tarafından, VDS'lerin hayat boyu kalıcı (destination) amaçlı kullanımı ise ilk kez 2006 yılında minyatür implantable Micromed DeBakey VAD ile Dr. Süha Küçükaksu, Incor VAD ile de 2007 yılında Dr. Mustafa Özbaran ve ark. tarafından uygulanmıştır (80,81,82).

2006'da Akdeniz Üniversitesi'nde Dr. Ömer Bayezid ve arkadaşlarınca, 1 hastaya BTT amacıyla Berlin Heart Excor implantasyonu yapıldı. 7 gün destek tedavisi alan hasta sağ ventrikül yetmezliğinden kaybedildi. Aynı yıl içerisinde yine Akdeniz Üniversitesi'nde BTT amacıyla MicroMed DeBakey VAD implante edilen hasta 6 gün destek tedavisi sonrası RV yetmezliğine bağlı kaybedildi (83).

2.3.2. Kısa Süreli Mekanik Dolaşım Destek Sistemleri ve ECMO

Günümüzde kalp yetmezliği hasta sayısının fazla ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle gerek karara kadar köprüleme amacıyla olsun gerekse gerçekleştirilmesi planlanan operasyonel veya girişimsel işleme kadar köprüleme ve destek amacıyla olsun, mekanik ventrikül destek sistemlerinin giderek yaygınlaşan bir kullanım alanı oluşmuştur. Kısa süreli VAD kullanıldığı ve uygun uç organ doku perfüzyonlarının sağlanabildiği fakat cihaza bağımlılığın devam ettiği hastalarda, eğer hala toparlanma ihtimali düşünülüyorsa öncelikli olarak uzun süreli VAD; bu ihtimalin olmadığı kararı alınan hastalarda da kalp nakli için köprüleme amacıyla kısa süreli VAD öncelikli olarak tercih edilmektedir (84).

İntraaortik balon pompası: İlk klinik uygulaması 1968 yılında yapılan İABP günümüzde halen en sık ve kolay klinik kullanıma sahip kısa süreli mekanik dolaşım destek sistemlerinden birisidir. Genel özelliklerine bakıldığında kateter kalınlığı 7-9 Fr arasındadır. Çalışması için gerekli olan senkronizasyonunu EKG'ye de arteriyel basınç dalgalarını kullanarak sağlar. Desenden aortaya yerleştirilir ve sağladığı yaklaşık akım değeri 0,5 L/dk civarındadır. Kateterin yerleştirilmesi diğer VDS'lere kıyasla daha kolay ve kısa sürelidir. Konumlandığı desenden aortada kalbin diyastolik fazında helyum ile şişerek koroner perfüzyonu artırırken, sistolde sönerek distal akımın engellenmemesini sağlar. Sağlamış olduğu diyastolik koroner arteriyel perfüzyon basıncı artışı ile miyokardiyal dolaşım ve O₂ desteğinin artırılması hedeflenmektedir (85,86). İABP takılan hastaların mutlak immobilizasyon gereksinimi mevcuttur. Hastalarda kanama ve ekstremitte iskemisi riski, kateterin kalınlığı ile orantılı olarak daha düşük düzeylerde dir.

Abiomed BVS 5000I: Abiomed BVS 5000I (Abiomed Cardiovascular, Inc., Danvers, Mass) akut postkardiyotomi yetmezliğinde kullanım için FDA onayı almış olan bir cihazdır. İki odacıklı pnömotik özellikli ekstrakorporeal bir pompadır ve kısa süreli kardiyak destek için tasarlanmıştır. İki cihaz yaklaşık olarak 6 L/dk'ya kadar pulsatil bir akım oluşturabilmektedir. Kullanım endikasyonları içinde kardiyotomi sonrası gelişen kardiyojenik şok, akut miyokard enfarktüsü sonucu gelişen kardiyojenik şok, miyokardit ve uzun dönemli sol VDS yerleştirilmesi ile ilişkili geçici sağ ventrikül yetmezliği durumları yer alır (87,88). Avantajları arasında uygulama kolaylığı, destekten kademeli çıkış kolaylığı, maliyet avantajı

ve yaygın olarak bulunabilirliği sayılabilir. Dezavantajları ise; sistemik antikoagülasyon gereksinimi olması, hasta mobilizasyonunun kısıtlanması sayılabilir. 2010 yılında yapılan bir çalışmada, geleneksel ECMO devrelerinde mümkün olmayan, büyük bir ikinci cerrahi prosedüre gerek kalmadan 90 günden fazla bir süre boyunca hastaları desteklediği gösterilmiştir (89). Abiomed AB5000 ise kısa süreli olarak düşünülen (<3 ay), 2003 yılında FDA onayı alınarak kullanıma giren 6 ayı aşan desteklemeler ile uzun süreli destek cihazı olarak da kullanılabilir.

Tandem Heart (CardiacAssist Inc., Pittsburgh, Pennsylvania, USA):

Tandem Heart, sentrifugal özellikte, perkütan yolla yerleştirilen özel kanüller ile (inflow kanül) sağ atriyumdan septum delinerek sol atriyuma geçilmesiyle sol ventriküler destek sağlayan ekstrakorporeal bir sistemdir. Outflow kanül femoral artere yerleştirilir. Pompa debisi 7500 rpm’de maksimum 5 L civarındadır. Sol ventrikül ve sağ ventrikül destek sistemi olarak da kullanılabilir. Bu sistemin kullanım avantajlarının içerisinde, klinik olarak daha sık kullanılan Impella 2.5 gibi nispeten daha kolay uygulanma avantajı sağlayan cihazlara göre daha yüksek bir akım desteği ve daha fazla bir sol ventrikül dekompresyonu sağlaması gösterilebilir (90).

Impella (Abiomed Inc., Pittsburgh, Pennsylvania, USA): Dünya’da ilk başarılı uygulaması Belçika’da gerçekleştirilmiş olan bu sistem; hem sol hem de sağ ventrikül için destek sağlayan farklı modelleri içeren bir cihaz grubunu temsil eder. Bu sistem kateter ucuna yerleştirilmiş, küçültülmüş bir aksiyel pompadan oluşmaktadır. Dakikada 30-50000 rpm hızında 2,5-5 L debi sağlayan bu sistem, sol ventrikülden aldığı kanı asendan aortaya pompalamaktadır. Kateter femoral arterden perkütan olarak, açık femoral arter eksplorasyonu ile veya direk asendan aortaya da yerleştirilebilir. Pompa için sistemik antikoagülasyon gerekmemektedir. Akut kalp yetersizliğinin geliştiği ve aort yetmezliği (2. derece ve üstü), periferik arter hastalığının olmadığı durumlarda kullanılabilir. Özellikle genel medikal tedaviye yanıtız şok durumlarında, kalp cerrahisi sonrası gelişen kalp yetersizliklerinde, 10-14 günlük bir süreç için uygulanabilen ve yeterli hemodinamik destek sağlayan bir sistemdir.

Levitronix CentriMag (Thoratec Corp., Pleasanton, California, USA):

Yüksek akım desteği sağlayabilen ve klinik uygulamada sol ventrikül, sağ ventrikül veya biventriküler destek sistemi olarak kullanılabilen bir VDS'dir. Maksimum 5500 rpm'de 10 L'ye kadar debi sağlayabilmektedir. Sternotomi sonrası sağ üst pulmoner venden sağ atriya inflow, asendan aortaya outflow kanülü yerleştirilerek sol ventrikül destek sistemi olarak kullanılabilir. Bir diğer yöntem ise transseptal olarak sol atriya inflow kanül, femoral veya subklaviyen artere outflow kanül yerleştirilebilir. Ayrıca femoral venden sağ atriya inflow kanül, sağ internal juguler venden pulmoner artere yerleştirilen outflow kanül ile sağ ventrikül destek sistemi olarak da kullanılabilir.

Ekstra-korporeal membran oksijenatörü: Mekanik dolaşım sistemleri içinde hem kardiyak hem de pulmoner desteği sağlayan tek sistem olup, 1965'ten beri kullanılmaktadır (91). Genellikle çok kısa süreli destekler için birkaç günden 1-2 haftaya kadar kullanılan bu sistem; kanın vücuttan çeşitli kanüller yolu ile alınıp, bir roller veya sentrifugal pompa yardımı ile membran oksijenatörden geçirilerek hastaya verilmesi esasına dayanmaktadır. KPB kalp cerrahisi sırasında saatlerce destek sağlarken; ECMO, düşük doz heparin ile günler ve haftalara varan desteklemeler yapabilir. Mekonyum aspirasyonu, hyalin membran hastalığı, konjenital diyafragma hernisi gibi neonatal dönemdeki pulmoner patolojilerde de kullanılmaktadır. Genel kullanım şekline göre 2 gruba ayrılabilir: 1) Venö-venöz (V-V), 2) Venö-arteryel (V-A) ECMO. Venö-arteryel kullanımda hem pulmoner destek hem de hemodinamik dolaşım desteği sağlanabilirken, venö-venöz ECMO'da sadece pulmoner destek sağlanabilmektedir. Periferik tip V-A ECMO'da arter kanülü common femoral artere, venöz kanül common femoral vende sağ atriya kadar uzatılarak konulur. Santral V-A ECMO'da ise arter kanülü asendan aortaya, venöz drenaj kanülü ise sağ atriya konulur. Cihazın sağlayacağı akım desteği dakikada 3-6 L civarındadır. V-V ECMO'da ise internal juguler vene konulan kanül ile sağlanan drenaj, kanın oksijenize edilip common femoral venden vena cava inferiora pompalanması şeklindedir. Diğer bir yöntem ise; common femoral venden sağlanan drenajın diğer common femoral ven yoluyla sağ atriya pompalanması şeklindedir.

Kardiyak cerrahide KPB'dan çıkılamaması, kardiyopulmoner arrest, kardiyojenik şok, pulmoner yetmezlik, hipoksemik solunum yetmezliği, kalp nakline köprüleme amaçlı, VDS yerleştirilmesine köprüleme amaçlı olarak kullanılabilir.

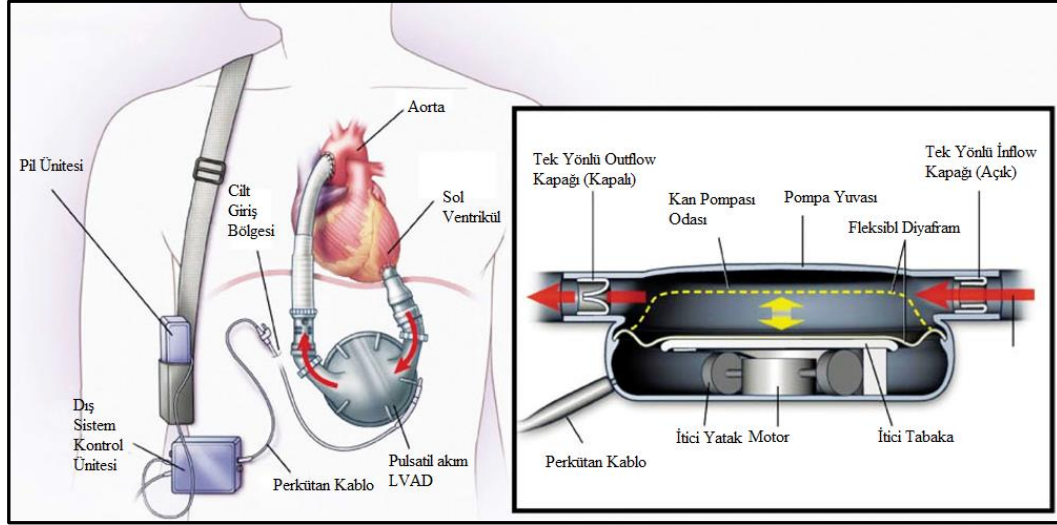
ECMO uygulaması sistemik antikoagülasyon gerektirir. Özellikle V-A ECMO için etkinleştirilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 180-220 sn olacak şekilde heparinizasyon yapılır. Antikoagülasyon tedavisinin mümkün olmadığı kanama, intrakraniyal hemoraji gibi durumlarda ECMO kullanımı kontrendikedir. Ekstremit iskemisi, diyaliz, sepsis, mediastinit, cerrahi eksplorasyon ECMO komplikasyonlarının bazılarıdır.

2.3.3. Uzun Süreli Mekanik Dolaşım Destek Sistemleri

Erken dönemde üretilen mekanik dolaşım destek cihazları, organ perfüzyonu için pulsatilitenin gerekli olduğu düşünülerek pulsatil pompa teknolojisi ile üretilmiştir. Bu cihazlar tek yönlü kan akımına izin veren kapaklar ve 65-85 ml stroke volüm oluşturabilen ventriküler odacığa sahiptir. Mekanik kısımlarının çokluğu ve kompleks bir yapıya sahip olması nedeniyle bu cihazların fiziksel aşınma ve yırtılma gibi problemleri uzun süreli kullanılmalarını sınırlamaktadır (92,93).

Pulsatil VDS'ler

Thoratec HeartMate XVE ve Novacor: En erken yerleştirilen VAD'lar arasında yer alırlar. Elektrik ile beslenen bu pulsatil pompa 10 L/dk'ya kadar akım sağlayabilmektedir. Pompa outflow ve inflow kısmında tek yönlü akıma izin veren domuz kapaklarına sahiptir. İnflow kanül sol ventrikül apeksine, outflow kanül çıkan aortaya ve cihaz subkostal bölge ya da peritoneal kavitede rektus kası kılıfının altına yerleştirilir. İlk jenerasyon LVAD'lar uzun dönem mekanik dolaşım destek sistemi (MDDS) çağını başlatmış olmalarına karşın, yeni jenerasyon cihazların sonuçlarının daha iyi olması nedeniyle günümüzde ilk jenerasyon LVAD'lar nadiren kullanılmaktadır (92).



Şekil 2.2. Birinci nesil VDS-HeartMate I XVE

Thoratec Paracorporeal Ventriküler Assist Device (PVAD) (Thoratec Corporation, Pleasanton, California): PVAD, 65 ml atım volümü sağlayabilen bir odacık ve 2 mekanik kapakçıya sahip üniventriküler ya da biventriküler destek verebilen pulsatil bir pompadır. 1,3 – 7,2 L/dk arasında değişen akım sağlar. Bu cihaz BTT için 1995, kardiyotomi sonrası destek için 1998 yılında FDA onayı almıştır.

Berlin Heart EXCOR Pediatric (Berlin Heart Inc): Thoratec VDS gibi üniventriküler- biventriküler destek sağlaması, paracorporeal pompa olmanın genel avantajlarını içermesi nedeniyle özellikle çocuklarda 10-30 ml’lik stroke volümlü minyatürize pulsatil bir VDS olarak klinik kullanıma girmiştir (94). KPB altında, sol ventrikül desteği için inflow kanül sol atriya transseptal yolla yerleştirilirken, outflow greft asendan aortanın proksimaline anastomoz edilir. Sağ kalp desteği için ise sağ atriyum ve pulmoner arterler uygun bölgelerdir.

Aksiyel akım pompaları

Sentrifugal pompalara benzer yapıda olup pulsatil olmayan devamlı akım üretirler. Pulsatil pompalara göre daha az enerji gerektirirler. Küçük ölçüleri nedeniyle daha rahat implantasyon ve eksplantasyona izin verir. Hareket eden ve kanla temas eden yüzeylerinin azlığı nedeniyle durabilitelerinin teorik olarak daha fazla olduğu düşünülmektedir. Dezavantajları ise pulsatil pnömotik pompalardaki

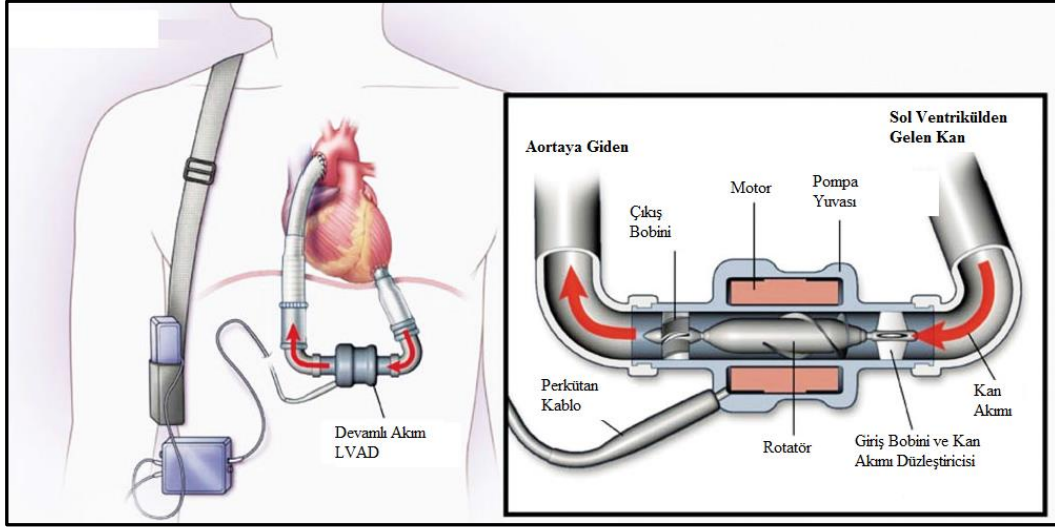
yedek sistemin olmaması, shear kuvvete bağılı hemoliz, hava embolisi, negatif intraventriküler basınç oluşturmaması, cihazda tromboz ve aritmidir.

MicroMed DeBakey VAD: 1998 yılında klinik kullanıma girmiştir. Ülkemizde ise ilk kez 2001'de kullanılmıştır. Pompa dakikada 7500-12000 devir ile 10 L'ye kadar debi sağlamaktadır. INR (International Normalized Ratio) oranı 2.5-3.5 olacak şekilde oral antikoagülasyon ve anti-platelet tedavi yapılır. Göğüs boşluğunda çok az yer işgal etmeleri, çocuklara uygulanabilmeleri, kısa cerrahi süresi, kolay implantasyon süresi, az diseksiyon ve kanama riski avantajlarındandır. En sık görülen komplikasyonu antikoagülasyon tedaviye bağılı gelişen kanamadır. Firma yakın zamanda FDA onaylı pediatrik formu HeartAssist 5'i kullanıma sunmuştur.

Jarvik-2000 VAD: 2005 yılında BTT amaçlı klinik çalışmalara onay verilmiştir. Dakikada 8000-12000 dönüş sağlayarak 7 L'ye kadar debi sağlayabilmektedir. Sıklıkla sol torakotomi ile sol ventrikül ve desendan aorta yoluyla takılır. Cihazın kalıcı VDS tedavisi için 5 yıla yakın uygulandığı olgular bildirilmiştir (95).

HeartMate II LVAS: 2000 yılında ilk kez klinikte kullanılan implanteble aksiyel akım pompasıdır. Diğer aksiyel flow pompalarında olduğu gibi vücut dışına çıkan perkütan kablo hastanın üzerinde taşıdığı kontrol sistemine bağlanır. Pompa hızı 6000-15000 rpm arasında değişirken, sağlanan debi 3-10 L/dk arasındadır. Cihaz warfarin ile sistemik antikoagülasyon gerektirmektedir.

Incor VAD (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 dayanıklı oldukları düşünülmektedir (96).



Şekil 2.3. İkinci nesil VDS-HeartMate II

Total implantabl cihazlar

Total Artificial Heart (TAH) (Syncardia Systems, Inc. Tucson, AZ):

Biventriküler yetmezlikli olgularda transplantasyona köprü için FDA onayı mevcuttur. Ortotopik yerleştirilen 70 cc'lik pnömonik bir pompadır. Ventriküllerin tamamen eksize edildiği tek mekanik destek cihazıdır. 9 L/dk'nın üstünde kardiyak output sağlayabilir. Endikasyonları; şiddetli biventriküler yetmezlik, miyokardiyal rüptü, kalp nakli sonrası rejeksiyon, LV trombüs, restriktif kardiyomiyopati, dirençli disritmiler olarak sıralanabilir.

AbioCor Total Artificial Heart (TAH)(AbioMed Inc, Denver, MA):

2001 yılında FDA onayı almış olan bu cihaz kalp nakline alternatif olarak üretilen ilk TAH'dır. 8 L'ye ulaşan kardiyak output sağlayabilir. Kalp nakli için uygun olmayan, biventriküler yetmezliğin LVAD ile tedavisi mümkün olmayan hastalarda kullanılması uygundur. Doğrudan sol ventriküler takılarak vücuda sürekli olarak oksijen yönünden zengin kan pompalar.

Sentrifugal VDS'ler

Duraheart LVAS (Thermo Heart, Ann Arbor, MI, USA):

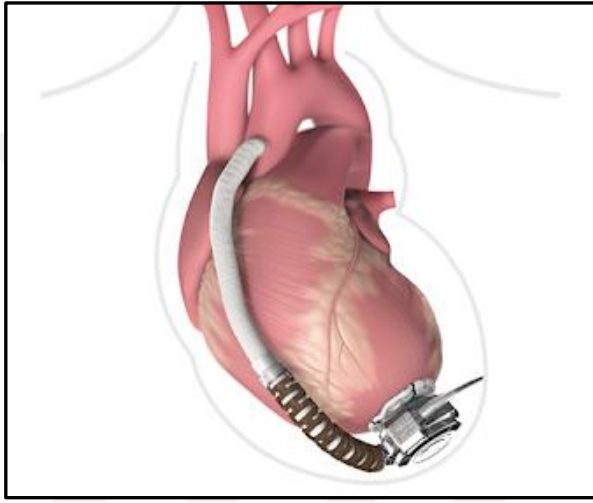
Sol ventrikülden aldığı kanı aortaya pompalayan 3. kuşak pompalardandır. Dünyada manyetik olarak havada duran uzun süreli ilk LVAD sistemidir. 2008 yılında Amerika'da ilk implantasyonu yapılmıştır. Pompa dakikada 1.200-2.400 kez

dönerek 8 L/dk kadar debi sağlayabilmektedir. DuraHeart pompa odacığı ve pervane sistem arasında oluşan manyetik alan sebebiyle odacıkta kanın hiçbir mekanik teması olmaz, bu potansiyel trombüs oluşumunu azaltır, hemoliz olasılığını azaltır, sürtünme olmadığı için hareketli parçaların dayanıklılığını artırır.

Levacor VAD (World Heart Corp., Salt Lake City, Utah): Pervanesi havada duran ve hareket edebilen bir pompadır. Subkostal, periperitoneal bölgeye yerleştirilir. Titanyumdan yapıldır ve outflow grefti 12 mm çaplı kollajen kaplı woven dacrondur. Pompa 800-3000 rpm hızında çalışarak 9 L/dk'nın üzerinde bir akım sağlayabilir. 2006 yılında ilk kez implantasyonu yapıldı.

Heartware VAD (HeartWare, Inc., Framingham, Massachusetts): Üç ana bölümden oluşur, bunlar; 1) İnflow kanülün yerleştiğı ön yuva, 2) Manyetik merkezin olduğu arka yuva, 3) Pervanedir. Ön ve arka yuva titanyum- seramik karışımıdır. Polyester çıkış grefti ve bir perkütan aktarma hattı da mevcuttur. Ciltteki çıkış yerinde dokunun içe doğru büyümesini sağlamak için aktarma hattı kabloşu dokuma polyester kumaşla sarılıdır. Prime volümü 50 ml, pompa ağırlığı 160 gr'dır. Pompa muhafazasında biri yedek olmak üzere iki motor vardır. Bu pompa kesintisiz akış pompasıdır. Rotasyonel kinetik enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürerek kana enerji sağlayan döner bir pervane içerir. Pervane kanatları hidrodinamik ve merkezkaç güçleri kullanarak sıvıyı pompa içinde iter. HVAD (Heartware Ventriküler Destek Cihazı) pompası tarafından oluşturulan akış hacmi pervanenin dönüş hızı ve pompadaki basınç farkı tarafından belirlenir. Kısa inflow kanülü pompa yatağı içine yerleşmiştir, inflow kısmı intraperikardiyal olarak LV apeksine, outflow grefti ise asendan aortaya implante edilir. 1800-4000 rpm hızında dönerek 10 L/dk'lık bir akım oluşturabilir. Median sternotomi veya sol torakotomi yoluyla yerleştirilebilir. Piller tam olarak şarj edilmiş durumdayken yaklaşık 4 ila 7 saat HVAD pompasına güç sağlayacak şekilde lityum iyon hücreleri içerir. Kontrol birimine bağlı olduğunda, pil kontrol biriminin pil kapasitesi ve diğer parametreleriyle iletişim kurar. Bu pompa 2012'de BTT amaçlı kullanım için FDA onayı almıştır. Geçtiğimiz yıllar içinde endikasyonlar, transplantasyon için bir köprü, transplantasyon ile ilgili bir karara köprü olarak veya transplantasyon adayı olmayanlar için hedef tedavisi olarak kullanılmak üzere genişletildi. Konjestif Kalp Yetmezliği (REMATCH), 2001 yılında yayınlanan, geleneksel tıbbi tedaviye karşı

birinci kuşak LVAD alan hastalarda iyileşmiş sonuçlar gösteren önemli bir çalışmadır. 12. ayda sağkalım LVAD grubunda %52 iken, tıbbi tedavi grubunda %25 idi. 24. ayda, LVAD grubunda %23, medikal tedavi grubunda %8 sağkalım ile trend devam etmiştir (97). Şu anda, ikinci ve üçüncü kuşak LVAD, kardiyak transplantasyona kıyasla benzer 1 yıllık sağkalım (yaklaşık %90) sağlayarak transplantasyona veya hedef tedaviye köprü olarak kullanımını da desteklemektedir (98,99).



Şekil 2.4. 3. kuşak VDS, Heartware

HeartMate III (Thoratec Corp. Pleasanton, CA, USA): HeartMate III'ün dünya çapındaki ilk implantasyonu Prof. Schmitto ve ekibi tarafından 2014 yılında Almanya'da Hannover Tıp Okulu'nda gerçekleştirildi (100). Manyetik olarak havada asılı duran bir pervaneye sahiptir ve pompa yatağında hiçbir yüzeye temas etmeden 2-10 L/dk arası bir akım sağlar. 200 gr ağırlığındadır. Diğer pompalardan farklı olarak 2 saniyede bir pompa hızını artırıp azaltır. Bu özellik sayesinde staz ve trombüs oluşumunu azaltması hedeflenmiştir. Hidrodinamik veya mekanik rulmanlar gerektirmeyen, tamamen havalandırılmalı, kendinden merkezlemeli rotor, stazı azaltmak ve trombüsü en aza indirmek için doğal pulsatilete, kayma gerilimini azaltmak için geniş, tutarlı kan akış yollarına sahiptir. Hastanın güven ve rahatlığı için 17 saate kadar pil ömrü sunar. İntraperikardiyal yerleştirme için tasarlanmıştır. Pompa bağlantısı için ince, mekanik apikal manşet kilidi, harici bölümün değiştirilmesini kolaylaştıran modüler bir aktarma organından oluşur. 2017 yılında

BTT amaçlı olarak ileri evre kalp yetmezliği hastalarında kullanımı için FDA onayı aldı. MOMENTUM 3, manyetik olarak havalandırılan sentrifugal akımlı HeartMate III (HM III) LVAD ile aksiyel akımlı HeartMate II (HM II) pompasını karşılaştıran çok merkezli bir randomize klinik çalışmadır. 2 yıllık hayatta kalma oranına bakıldığında HM II'ye göre HM III'ün üstünlüğü göstermiştir. Pompa trombozu, herhangi bir tipte veya şiddette inme, cerrahi olmayan kanama dahil olmak üzere hemokompatibilite ilişkili yan etkiler HM II'de daha fazla görülmüştür (101).



Şekil 2.5. 3. kuşak VDS, HeartMate III

2.3.4. Hasta Seçim Kriterleri ve Endikasyonlar

Mekanik dolaşım desteği için cihaz implantasyonu genel olarak diğer tedavi stratejilerinin uygulanamadığı ya da yetersiz kaldığı ileri evre kalp yetmezliğinde yapılmaktadır. Bu hastalarda temel amaç; semptomları, yaşam kalitesini ve sağ kalımı iyileştirmektir. Akut miyokard enfarktüsü, post kardiyotomi sendromu gibi hızlı gelişen klinik durumlarda endikasyon olabileceği gibi iskemik veya dilate KMP gibi kronik süreçte ortaya çıkan kalp yetmezliği hastasında da implantasyon için endikasyon oluşabilir. Medikal tedaviye dirençli kalp yetmezliği ve VAD implante edilen hastaların bağımsız kayıtlarını içeren Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support (INTERMACS) çalışması bize çeşitli klinik kullanım endikasyonları özetlemektedir. ABD'de 75 merkezde Haziran 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında MDDS uygulanan 430 hasta prospektif olarak

izlendi. Hastaların çoğuna (n=336) MDDS transplantasyona köprüleme (Bridge to Transplantation) amaçlı uygulandı. 63 hastaya kalıcı tedavi (Destination Therapy) olarak implantasyon yapılırken geri kalan 31 hastaya ise iyileşmeye kadar köprüleme (Bridge to Recovery) amaçlı implantasyon yapılmıştır (102).

Bridge to Transplantation: Daha önce belirtildiği gibi son dönem kalp yetmezliğinde altın standart tedavi kalp naklidir. Ancak donör sayısındaki yetersizlik ve son yıllarda donör sayısındaki azalma nedeniyle nakil bekleme listesindeki hasta sayısı artmakta ve organ bekleyen birçok hasta hayatını kaybetmektedir. Sağ kalan hastaların ise durumları kötüleşmekte ve böbrek, karaciğer, beyin gibi vital organlara kan akımının sağlanabilmesi için dolaşım desteğine ihtiyaç duymaktadırlar. LVAD kalp transplantasyonuna uygun olan hastalarda bekleme süresince vital organ perfüzyonun sağlanabilmesi amacıyla kullanılabilir (103,104).

Transplantasyona Köprüleme Yaklaşımı için Hasta Seçim Kriterleri (105,106,107,108,109):

- Kardiyak Index değeri $<2,2 \text{ L/dk/m}^2$,
- Sağ atrium basıncı $>10 \text{ mmHg}$,
- Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı (PCWP) $>15 \text{ mmHg}$,
- NYHA Sınıf IV veya evre D (90 gün içinde 60 gün maksimum doz inotrop tedavi almasına rağmen),
- $\text{EF} < 25\%$ olması,
- En yüksek oksijen tüketimi $<12 \text{ ml/kg/dk}$,
- Yüksek doz inotrop alınmasına rağmen hemodinamik olarak stabilitenin sağlanamaması (sistolik kan basıncı $<90 \text{ mmHg}$).

Birçok kardiyolog ve kalp cerrahının ortak görüşü; uygun inotrop tedavisi ve intraaortik balon tedavisi ile stabil hemodinami sağlanamayan hastalarda, uç organ hasarı oluşmadan implantasyonun gerçekleşmesi yönündedir (110). İnotrop ve intraaortik balon tedavisine rağmen yeterli kardiyak outputun sağlanamadığı, majör cerrahi ve diğer tedavi yöntemleri ile klinik durumun iyileştirilemeyeceği durumlarda VAD kullanılabilir. Bu durumlarda VAD tedavisi ilk tedavi seçeneği olmamakla beraber implantasyonu da geciktirilmemelidir.

Bridge to Recovery (İyileşmeye köprüleme): Bazı hastalarda, MDD sırasında gelişen LV tersine yeniden şekillenmesi ve işlevsel iyileşme ventrikül destek cihazının çıkarılmasına (iyileşmeye köprü) olanak verir. Bu sonuç bazı iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarında gözlense de, daha çok akut miyokardit gibi, akut fulminan seyreden fakat geri döndürülebilir nedenlere bağlı gelişen KY'de görülür (111).

Post kardiyotomi kalp yetmezliği, kardiyak cerrahi sonrası gelişen ve inotrop desteklere rağmen kardiyak indeksin $1,5 \text{ L/dk/m}^2$ 'nin altında olması ile belirginleşen bir klinik tablodur. Böyle durumlarda mekanik kardiyak destek muhtemelen reperfüzyon hasarını en aza indirerek ve miyokard ödeminin çözülmesi ile kardiyak fonksiyonların toparlanmasını sağlayabilir.

Gelişen tedavi yöntemlerine rağmen akut miyokard enfarktüsü sonrası gelişen kardiyojenik şok tablosunun mortalitesi %70'tir (112). Şoktaki bu hastalarda da geçici süreliğine mekanik dolaşım desteği gerekebilir.

Özellikle genç hastalarda akut miyokardit gelişmesinde sağlanacak MDDS implantasyonu BTT yerine iyileşmeye köprü amaçlı olabilmektedir. Akut miyokardit teşhisi net olmayan, birçok klinik prezentasyonları olan bir hastalıktır. Genellikle viral prodromu takiben konjestif kalp yetmezliğine ait semptomlar, aritmi ve göğüs ağrısı olmaktadır. Mekanik ventriküler destek uygulanan miyokardit olgularında transplantasyona kadar yaşam şansı veya tam iyileşme oranları %50-70 civarındadır. Kardiyak iyileşme fulminan ve katastrofik olgularda bile mümkün olmaktadır (113).

Destination Terapi: Toplumda Tx (transplantasyon) adaylarından çok daha fazla sayıda çeşitli nedenlerden dolayı Tx yapılamayan (ko-morbid hastalık, ileri yaş vb.) hasta grubu vardır ve aslında bu gruptaki hastalar için mekanik sistemler tek çözüm olarak görülmektedir. Hatta, bazı çalışmalarda kalp transplantasyonu sonrası kötü sonuçlara sahip hasta gruplarına kalp Tx'i yerine kalıcı mekanik sistemlerin tercih edilmesinin daha avantajlı olacağı bildirilmektedir (114). Hastanın yaşam kalitesinin artırılması veya yaşam süresinin uzatılması için tek şansı VAD implantasyonu ise bu amaca yönelik kalıcı implantasyon yaklaşımına Destination Therapy (DT) adı verilmektedir. REMATCH çalışması deneyimi ışığında VDS'lerin kalıcı kullanım endikasyonları şunlardır:

1. Son 3 ayın en az 2 ayında optimal medikal tedaviye rağmen NYHA klas IV olan hastalar,
2. LVEF <%25 olan hastalar,
3. Tüm vücut peak oksijen tüketimi <12 ml/kg/dk veya devamlı intravenöz (IV) inotropik ilaç ihtiyacı olan hastalar.

Bunlar genel olarak kalp nakline uygun olmayan 2 yıldan daha az yaşam beklentisi olan hastalardır.

DT için VAD kontrendikasyonları ise şu şekilde belirtilmiştir:

- Tedavi edilmemiş tiroit patolojilerinden, obstrüktif veya restriktif kardimiyopatiden kaynaklanan kalp yetmezliği,
- Cerrahi prosedür açısından yüksek risk sınıfında değerlendirilebilecek teknik engellerin varlığı,
- Vücut Kitle İndeksi (BMI) değeri >40 kg/m²,
- Trombosit sayısı <50.000/mm³,
- Çapı 5 cm'den büyük tedavi edilmemiş aort anevrizması varlığı,
- Psikiyatrik patolojiler veya geri dönüşümsüz kognitif disfonksiyon,
- Aktif ve kontrol altına alınamamış enfeksiyon varlığı,
- Antikoagülan veya antiplatelet tedaviye karşı intolerans,
- Antikoagulan tedavi veya klopidoğrel kullanımına bağlı olmaksızın INR >2,5 olması,
- İntrensek hepatik hasarı destekler nitelikteki bulguların varlığı,
- Ciddi obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı varlığı,
- Farmakolojik ajanlara yanıtız, pulmoner vasküler direncin (PVR) >6 Wood olduğu kalıcı pulmoner hipertansiyon tablosu,
- Son 90 gün içerisinde meydana gelen serebro-vasküler olay (SVO),
- Serum kreatinin değerinin 3,5 mg/dl düzeyinin üzerinde olması veya kronik renal replasman tedavisi ihtiyacı,
- Ekstremitelerde ülserasyonlara veya istirahat ağrısına yol açan ciddi periferik vasküler hastalık varlığı,
- Beklenen sağ kalım süresini 3 yılın altına çeken kalp yetmezliği dışında başka sebeplerin varlığı.

Bridge to Decision: Akut tablolarda ve kardiyojenik şok durumlarında da mekanik destek cihazları gerekli olabilmektedir. Akut hemodinamik dekompanseasyon tablosunda BTT veya DT yaklaşımlarından hangisinin tercih edileceğine dair elektif bir karar verebilmek için yeterli süre pek çok zaman bulunamamaktadır. Bu zamanı oluşturabilmek amacıyla kısa dönem mekanik dolaşım desteği verilmesine Bridge to Decision (BD) yani karara kadar köprüleme adı verilmektedir (115). Uzun süreli VAD kontrendikasyonu olarak, ancak kardiyak ya da non-kardiyak nedenlerden dolayı nörolojik durumu net değerlendirilemeyen hastaların nörolojik durumlarının tespitine kadar geçen sürede yine BD amaçlı kısa süreli VAD kullanılabilir. Bu durum için perkütan destek cihazları ve ECMO kullanılabilir (116,117).

Hasta seçimi ve zamanlama

VAD ile tedavide başarının temel noktası; zamanında ve uygun hastaya uygulanmasıdır. Bu nedenle mekanik dolaşım desteği adayları için preoperatif ve postoperatif risk sınıflandırması çok önemlidir. VAD tedavisi alan hastaların klinik sonuçları; mekanik destek cihazlarının gelişmesi, VAD için doğru adayların seçilmesi, hastaların peroperatif ve postoperatif bakımlarının daha iyi olması, VAD implante edilme zamanının doğru kararlaştırılması sayesinde giderek iyileşmektedir. Fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf III-IV olan kalp yetmezliği hastaları LVAD için potansiyel aday olmakla beraber; çeşitli faktörlerin etkisi ile elde edilecek faydanın ve operasyon riskinin büyüklüğü, kişiler arası farklılıklar gösterecektir. Uygun hasta seçiminde endikasyonlar ve kontrendikasyonlar açısından kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.

2016 yılında yayımlanan ESC Akut ve Kronik Kalp Yetmezliğinde Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre; 2 aydan uzun süredir optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen ciddi semptomları olan hastalara aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını karşıladığı durumlarda LVAD implantasyonu düşünülebilir:

- Sol ventrikül EF <25 ve hesaplanmış en yüksek oksijen tüketim kapasitesi $VO_2 <12$ ml/kg/dk,
- Son 12 ayda üç veya üçten fazla defa açıklanabilen predispozan sebep olmaksızın KY nedeni ile hastaneye yatış öyküsü,

- İnotropik tedavi ihtiyacı,
- Azalmış perfüzyona ve uygunsuz ventriküler dolum basınçlarına (Pulmoner kapiller wedge basıncı ≥ 20 mmHg ve sistolik kan basıncı (SKB) $\leq 80-90$ mmHg veya kardiyak indeks (CI) ≤ 2 L/dk/m²) bağlı ilerleyici son organ disfonksiyonu (Renal ve/veya hepatik fonksiyonlar),
- Ciddi triküspid yetmezliği ile birlikte seyreden ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu olmaması (15).

2016 ESC Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre;

- En uygun tıbbi ve cihaz tedavisine rağmen son aşamada DEF- KY'ye sahip olan ve semptomları iyileştirmek, KY'den dolayı hastaneye yatma riskini ve erken ölüm riskini azaltmak için kalp nakline uygun olan hastalarda; Öneri: IIa, Kanıt Düzeyi: C,
- En uygun tıbbi ve cihaz tedavisine rağmen son aşamada DEF- KY'ye sahip ve kalp nakline uygun olmayan hastalarda; Öneri: IIa, Kanıt Düzeyi: B, mekanik dolaşım destek sistemi implantasyonu düşünülmelidir (15).

Son dönem KY hastaları genellikle zaman içinde inotrop bağımlı hale gelirler. Bu evrede uç organ hasarı oluşmadan VDS implantasyonu düşünmek gerekmektedir. NYHA sınıflamasına göre daha objektif ve ayrıntılı olan INTERMACS sınıflaması; mekanik destek zamanlanması için yol göstericidir. Bu sınıflamada hastalar, operasyon öncesi durumları itibarıyla kardiyojenik şoktan, ayakta takip edilen stabil KY'ye kadar değişen evrelerdeki hastalıkların şiddetine göre profil 1'den 7'ye kadar kademeli olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.4).

VAD için tam bir risk değerlendirilmesi; kalp yetmezliğinin ciddiyeti ve aciliyetinin belirlenmesi ile başlar ve komorbitelerin değerlendirilmesi ile devam eder. İlk basamak hastanın kalp transplantasyonu adayı olup olmadığının belirlenmesidir. Kalp transplantasyonu adayı olabilmek için gerekli şartlar ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) tarafından belirlenmiştir (98).

Tablo 2.4. INTERMACS hasta profilleri ve mekanik dolaşım destek sistemi zamanlaması

Profil	NYH Sınıf	Tanım	Hemodinamik durum	MDDS implantasyon zamanı
1	IV	Kritik kardiyojenik şok “crash and burn”	İnotrop tedavisine rağmen inatçı hipotansiyon ve İABP uygulamasına rağmen kritik organ hipoperfüzyonu	Saatler içerisinde
2	IV	İnotrop desteğine rağmen hemodinamik kötüleşme “sliding on inotropes”	Nutrisyon, renal fonksiyon bozukluğu ve sıvı retansiyonu devam eden ancak inotrop desteği ile uygun kan basıncı sağlanır.	Günler içerisinde
3	IV	Stabil fakat inotrop bağımlı “dependent stability”	İlımlı dozlarda inotrop ile hemodinamik stabilitenin sağlandığı ancak hipotansiyon nedeniyle kötüleşen semptomlarda ve ilerleyici renal hasardan kaçınmada güçlük	Elektif olarak haftalar, aylar içerisinde
4	IV	İstirahat semptomları “frequent flyer”	İnotrop tedavisinin kesilebildiği ancak özellikle sıvı retansiyonu gibi tekrar kötüleşme gösteren hastalar	Elektif olarak haftalar, aylar içerisinde
5	IV	Egzersiz intoleransı, eve bağımlılık	İstirahat semptomları olmayan ancak ciddi egzersiz intoleransı, sıvı retansiyonu ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar	Nutrisyon ve organ fonksiyonlarına bağlı olarak değişken aciliyette
6	III	Egzersiz kısıtlaması “walking wounded”	Daha az egzersiz intoleransı olan, sıvı yükü olmayan ancak kolay dekompanzasyon	Nutrisyon ve organ fonksiyonlarına bağlı olarak değişken aciliyette
7	III	İleri NYHA III “symptoms placeholder”	Şu an ya da yakın zamanda sıvı inbalansı olmayan NYHA II veya III hastalar	MDDS endike değil

BTT için hasta seçim kriterleri kalp transplantasyonu için hasta seçimi ile benzerlik göstermektedir. VAD’ın hedeflerinden bir tanesi de stabilizasyon ve mevcut organ hasarını düzeltme ve transplantasyon başarısını arttırmak olduğundan dolayı, VAD için hasta seçim kriterleri transplantasyon kriterlerine oranla daha geniş olabilir. Bu yüzden transplantasyon için kontrendike olan uç organ hasarı, pulmoner hipertansiyon, nutrisyonel yetersizlik, renal yetmezlik gibi komorbid durumlar VAD için kontrendikasyon oluşturmayabilir. Kalp transplantasyonu için

kontrendikasyonu bulunan hastalara DT amaçlı VAD önerilir. Ancak DT amaçlı VAD uygulanan hastaların %17'sinde transplantasyon için kontrendikasyon oluşturan komorbid durum düzelir ve transplantasyona yönlendirilir (98). VDS implante edilecek hastanın preoperatif dönemde kardiyak ve ekstrakardiyak sistemleri detaylı olarak değerlendirilmelidir.

Sağ kalp yetmezliği: LVAD implante edilen hastalarda özellikle perioperatif dönemde en önemli mortalite nedenlerinden birisidir. Ciddi RV yetmezliği; maliyeti, yoğun bakımda kalış süresini ve hospitalizasyonu artırır. İzole sol VDS implantasyonu düşünülen hastalarda erken postoperatif dönemde olası sağ VDS ilavesi açısından bazı hemodinamik ve klinik verilerle tahmin yapılabilir. Preoperatif dönemde pulmoner arter basıncının (PAB) 60 mmHg'den yüksek olması, CVP (santral venöz basınç) >20 mmHg olması, pulmoner kapiller wedge basıncın >20 mmHg olması sağ ventrikül yetersizliğini gösterir ki, bu da sağ VDS için en güçlü prediktörler olarak gösterilmektedir (118,119). Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda VAD implantasyonu sonrası pulmoner vasküler rezistansta iyileşme pulmoner arter basıncında azalma görülmekte ve pulmoner arter basıncı yüksek olmayan hastalarla aynı posttransplant sağkalıma sahip oldukları görülmektedir. Bu nedenle pulmoner hipertansiyon VDS implantasyonu için kesin bir kontrendikasyon oluşturmamalıdır (120,121).

Kapak hastalıkları: Sol VDS uygulanan hastalarda LV boşalması cihaz tarafından sağlandığı için aort kapak ya hiç açılmayacak ya da aralıklı açılacaktır. Bu durum metalik protez aort kapağı olan hastalarda yüksek tromboz ve tromboemboli riski doğuracaktır (122). Bu hastalarda implantasyon sırasında mekanik protez kapağın biyoprotezle değiştirilmesi gerekir (123,124). Sol ventrikül boşaltılmasının büyük bir bölümü VAD tarafından gerçekleştirileceği için aort kapağında var olan stenoz genelde VAD implantasyonundan önce düzeltme gerektirmez. Sol ventrikül ve mitral anuler dilatasyona bağlı mitral yetmezlik gelişir. Mitral yetmezlik, cihaz desteğinde sorun oluşturmaz ancak weaning yapılacak olgularda onarım yapılmalıdır. Ciddi mitral stenozları cihazın maksimal dolumunu ve performansını bozabilir. Triküspit yetmezliği RV yetmezliğini arttırabilir. Genel görüş ciddi triküspit yetmezliğinin VAD implantasyonu ile birlikte düzeltilmesi yönündedir (125).

Hemodinamik parametreler: Preoperatif komorbiditeler genelde akut veya kronik düşük perfüzyon, konjesyon ya da ikisinin birden sonucudur. Hemodinaminin özellikle de kardiyak debinin mümkünse inotropik ve intraaortik balon pompası desteği ile artırılması bir hastanın preoperatif durumunu geliştirebilir (126). İmplanttan 24 saat önce takılacak pulmoner arter kateteri çoğu hastada kardiyak indeksin ve hacim durumunun belirlenmesinin yanı sıra diüretik, vazodilatör ve inotropik desteğe kılavuzluk etmesi açısından faydalıdır.

Ana hedeflerden biri sistemik vasküler rezistansın (SVR) 15 mmHg veya daha aşağısına indirgenmesidir. Bu RV iş yükünün azaltılmasına, hepatik konjesyonun ve olası RVAD (Sağ Ventrikül Destek Cihazı) ihtiyacının en aza indirgenmesine yardımcı olacaktır. SVR 20 mmHg'yi aşarsa ultrafiltrasyon ve inotrop ve vazodilatör tedavisi kullanılmalıdır. Geçici RVAD desteği de düşünülebilir. Vazodilatörler, inotrop ve intraaortik balon pompası kullanarak kardiyak indeksin artırılması, tüm organ sistemleri için durumu iyileştirir. Vazopressör ilaçların preoperatif kullanımının kötü sonuçlarla ilişkili olduğu ispatlandığından, bu ajanların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (126).

İskemi: Özellikle sağ sistem için implantasyon sırasında koroner bypass işlemi gerekebilir. Sol sistem için recovery beklenen olgular dışında gerekli değildir.

İntrakardiyak şant: Preoperatif dönemde mutlak değerlendirilmelidir. Fark edilmemiş patent foramen ovale ya da atrial septal defekt sağdan sola şant nedeniyle VDS implantasyonu sonrası hipoksemiye ve paradoks emboliye neden olabilir. Patent foramen ovale varsa VDS implantasyonundan önce kapatılmalıdır. İşlem sırasında TEE ile kontrol edilmelidir.

Renal fonksiyonlar: Renal yetmezlik, postoperatif mortalitenin en güçlü göstergesidir. Bu nedenle diyaliz bağımlı hastalarda, kreatinin >5 mg/dl olan olgularda implantasyondan kaçınılmalıdır. BUN (Blood Urea Nitrogen) düzeyi 40 mg/dl'nin üzerinde olan olgularda survival %46 iken, 20 mg/dl'nin altındaki olgularda %76 olarak verilmektedir (127). Sürekli hemodiyaliz tedavisi alan kronik

böbrek yetmezliği olan hastalar DT olarak LVAD takılması çok riskli adaylar olarak düşünülür çünkü; bu hastalarda ciddi enfeksiyon riski oluşmaktadır.

Hepatik fonksiyonlar: Kalp yetmezliği hepatik kan akımında azalmaya, venöz konjesyona ve oksijen saturasyonunda düşmeye bağlı olarak hepatik disfonksiyon oluşturabilir (128). İleri KY'de karaciğer disfonksiyonu, geri dönüşümlü hasardan, sürekli yüksek venöz basınca bağlı gelişen siroza kadar değişebilir. İmplantasyon öncesi albumin, transaminazlar, bilirubin ve koagülasyon testleri çalışılmalıdır. Hepatik disfonksiyona bağlı koagülopati nedeniyle intraoperatif ve perioperatif dönemde kan transfüzyonu ihtiyacı artar. İntravenöz K vitamini, taze donmuş plazma verilmesi ile koagülasyon bozuklukları preoperatif dönemde düzeltilmelidir.

Beslenme ve vücut ağırlığı: Kardiyak kaşeksi olan hastalarda bağışıklık sistemi bozuklukları, bozulmuş yara iyileşmesi gibi nedenlerle LVAD implantasyonu sonrası hastanede kalış süresi uzar (129). Preoperatif serum albumin seviyesinin $<3,5$ g/dL, total protein seviyesinin <6 g/dL veya lenfosit sayısının $<0,85 \times 10^3/\text{mL}^3$ olması, yoğun bakım yatış süresini uzatır, sepsis riskini artırır ve hastaların transplantasyona kadar hayatta kalabilme ihtimallerini azaltır. Prealbumin, transferrin ve LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) kolesterol nutrisyonel durumu göstermede yardımcı parametrelerdir.

Obesite kalp transplantasyonu sonrası kötü sonuçlarla ilişkili olmakla beraber morbit obesite (vücut kitle indeksi >35 kg/m²) kalp transplantasyonu için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Obezite kalp yetmezliği olan hastalarda yaygın olarak kullanılan HeartMate II BTT ve DT çalışmalarında, vücut kitle indeksi (BMI) >40 kg/m² çalışma amaçları açısından dahil edilmeme kriteriydi. 2016 yılında yapılan bir çalışmada VKİ'ne göre sınıflandırılan gruplar (VKİ $<18,5$, $18,5 < \text{VKİ} < 25$, $25 < \text{VKİ} < 30$, $30 < \text{VKİ} < 35$, VKİ >35) arasında ölüm riski açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (130). 2017 yılında yapılan bir başka çalışmada ise; VKİ 35 ve üstü olan hastalarda solunum yetmezliği ve sağ ventrikül yetmezliği riskinin arttığı gösterilmiştir (131).

Hematolojik bozukluklar: Trombositopeni ve anemi VDS implantasyonu sonrası kötü cerrahi sonuçlarla ilişkili parametrelerdendir. Bu nedenle preoperatif

dönemde hematolojik parametrelerde anormallik varsa düzeltilmeli, etiyoloji araştırılmalıdır. Çoğu aday hastanın koagülasyon sisteminde gerek iyatrojenik gerekse de hastalıkla ilişkili olarak normal dışı durum vardır. Perioperatif ve postoperatif dönemde kan ürünlerinin transfüzyona hazırlanması için preoperatif dönemde kan grubu ve crossmatch testleri yapılmalıdır.

Koagülopati: LVAD implante edilecek kalp yetmezliği hastalarında preoperatif dönemde; hepatif disfonksiyon, antikoagülan veya antiplatelet kullanımı, malnütrisyon, sağ ventrikül yetmezliği gibi nedenlerle koagülasyon testlerinde anormallik saptanabilir. Özellikle antikoagülan ve antiagregan tedavinin mümkünse implantasyon öncesinde kesilmesi gerekmektedir. Warfarin etkisini nötralize etmek için Vitamin K verilebilir. Taze donmuş plazma da koagülasyon bozukluklarında kullanılabilir. Uzamış INR, düşük platelet sayısı, antikoagülan ve/veya antiplatelet kullanımı ciddi perioperatif kanamaya ve sonunda sağ kalp yetmezliğine, enfeksiyona ve multiorgan yetmezliğine neden olmaktadır. Heparin induced trombositopeni (HIT) trombosit sayısı <150.000 olan ya da son zamanlarda trombosit sayısında %20 düşüş olan hastalarda düşünülmelidir (132,133). Hastada HIT gelişmesi hem mekanik destek cihazlarında hem de total yapay kalp pompalarında artmış kanama ve pıhtılaşma riski ile birliktedir (134).

Psikososyal durum: Mekanik destek cihazının harici sistem bileşenlerinin kullanımı ve steril driveline çıkış bakımını yapamayacak veya hareket etmeleri risk oluşturacak nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıkları olan hastalar VAD için uygun aday değildirler. Aynı zamanda VAD implantasyonu yapılacak hasta, cihaz ile ilgili acil durumları algılayabilecek bilişsel düzeye sahip olmalıdır (135). Hastaların yapılacak operasyondan beklentilerinin ne olduğu belirlenmelidir. Ayrıca kısa ve uzun dönem riskler ve komplikasyonlar hakkında bilgi verilmeli ve işlem için onay alınmalıdır. Postoperatif bakım ve tedaviye uyumun yeterli olup olmayacağını değerlendirmek açısından hastaların psikososyal durumu, kognitif fonksiyonları, aile ve sosyal çevrelerinin desteği, madde kullanım öyküsü değerlendirilmelidir. Yakın tarihte madde kullanımı öyküsü olan ve koopere olmama öyküsü bilinen hastalar implantasyon için uygun olmayabilirler. Bir diğer önemli konu ise hastaya gerektiğinde destekleyici bakım sağlayabilecek aile bireyi veya arkadaşlarının olmasıdır.

2.3.5. İdeal Cihaz

İdeal mekanik dolaşım destek cihazı; dayanıklı, yeterli sistemik debiyi sağlayabilen, fiziksel aktiviteyle orantılı metabolik ihtiyaçları karşılayabilen, küçük, hafif, sessiz, immün yanıt meydana getirmeyen yapıda, enfeksiyona rezistansı olan, tromboz, kanama, hemoliz riskinin minimal olduğu ve antikoagülasyona ihtiyaç olmayan cihaz olarak tanımlanabilir. Ayrıca tam olarak kolayca implante edilebilmeli, eksternal bir güç kaynağına ihtiyaç duymamalı ve ucuz olmalıdır. Hiç kuşkusuz böyle bir cihazın üretimi günümüz teknolojisinde yetersiz kalmaktadır. LVAD teknolojisi birinci jenerasyon pulsatil akım sağlayan cihazlardan üçüncü jenerasyon sentrifugal devamlı akım sağlayan cihazlara ilerlemiştir (136). Özellikle birinci nesil cihazların büyük olması, büyük aktarma parçaları ve çoklu hareketli parçaları olduğu için enfeksiyon riski ve zamanla pompa disfonksiyonu riski yüksekti. Ancak bu cihazlar pulsatil akım sağladıkları için pompa trombozu ve gastrointestinal kanama daha az görülmekteydi (137,138).

İkinci nesil aksiyel akım sağlayan cihazların ise daha küçük olmaları ve pompada hareket eden tek parçanın olması dayanıklılık problemini azalttığı görülmektedir. Ancak mekanik yatakları etal içerdiği için trombojenisitede bir miktar artış söz konusudur. Edinsel von Willebrand Faktör (vWF) eksikliği ve gastrointestinal arteriyovenöz malformasyon insidansında devamlı akıma bağlı olarak kanama riskinde bir miktar artış söz konusudur (121,139).

Aksiyel ve sentrifugal devamlı akım sağlayan cihazlar basınç akım karakteri açısından birbirinden farklıdır. Aksiyel akım pompaları devamlı akımı pompa giriş çıkışı arasındaki yüksek basınç farkı ile sağlarlar. Sentrifugal akım pompasında ise akım ve basınç farkı arasında daha az lineer ilişki mevcuttur. Bu durum aksiyel akım pompaları ile sentrifugal pompa arasında bazı farklılıklara sebep olmaktadır (140,141). Sentrifugal akım pompaları afterload artışına daha duyarlı olup buna göre akım hızlarını ayarlarlar. Sentrifugal akım pompaları preload azalmasına bağlı olarak gelişecek olan interventriküler septumun suction yapmasına daha az eğilimlidir. Sentrifugal akım pompaları, küçük intraventriküler basınç değişimi durumunda bile ciddi pulsatil akım sağlayabildikleri için gastrointestinal kanamalar daha az görülmekte, LVAD ilişkili aort yetersizliği daha az görülmekte, sol ventrikül pozitif remodeling daha iyi olmaktadır.

HM III, HVAD gibi üçüncü nesil cihazlar ise hidrodinamik ve manyetik mekanizmalarıyla sentrifugal impeller başını hareket ettirerek çalışmaktadır. Perkütan kabloları ve çevre üniteler modifiye edilmiştir. Klinik sonucu iyileştirmek ve VAD implantasyonunun olumsuz cerrahi komplikasyonlarını azaltmak için pompa tasarımını iyileştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

2.3.6. Komplikasyonlar ve Hemoliz

Günümüz teknolojilerine rağmen VAD'ların postoperatif cihaza veya hastaya bağlı komplikasyonları hala önem arz etmektedir. Bunların içinde en sık görülen postoperatif komplikasyonlardan bazıları; kanama, sağ ventrikül yetmezliği, LVAD trombozu, hemoliz, enfeksiyon, aort kapak patolojileri ve tromboembolik olaylardır (142). Erken dönemde görülebilecek komplikasyonlardan birisi olan kanama için; hastada uzun süredir kalp yetmezliğinin bulunması, hepatik konjesyona bağlı koagülasyon faktörlerinin sentezinin bozulması, dilüsyon ve ilaçlara bağlı trombosit kaybı ve disfonksiyonunun olması, kronik anemi, hipotermi, geçirilmiş kardiyak cerrahi olması en önemli predispozan faktörlerdendir. Postoperatif ilk 14 gün içindeki kanama genellikle cerrahi ile ilişkilidir. İlk 30 gün içindeki kanama hastaların %20-40'ında görülmektedir. Taburculuk sonrası 6 ay içindeki kanamaya bağlı olaylar %13 oranında görülmektedir (143). Ayrıca oral antikoagülan ve antiagregan ilaç kullanımı da kanama riskini artırmaktadır.

LVAD implantasyonu sonrası sağ kalp yetmezliği, postoperatif 14 günden daha uzun süren pozitif inotropik ve vazodilatör medikasyon gereksinimi veya RVAD implantasyonu ihtiyacı olarak tanımlanmaktadır. Bu durum LVAD kullanımını ciddi oranda sınırlandırmakta ve hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (144). Sağ ventrikül yetmezliğinde hemodinamik olarak sağ atriyal basınç 20 mmHg'nin üstünde, sol atriyal basınç 10 mmHg'nin altında, kardiyak indeks $1,8 \text{ L/dk/m}^2$ 'den düşüktür. Pulmoner vasküler rezistans yüksekliği ve pulmoner arter basıncı risk faktörü değildir (145). Sağ ventrikül yetmezliği gelişiminde perioperatif faktörler; miyokardiyal stunning, iskemi, enfarktüs, hava embolisi ve aritmidir. LV dekompresyonuna bağlı septumun deviasyonu da RV fonksiyonlarını olumsuz etkiler (146). Tedavide ilk aşamada medikal seçenekler

uygulanır. Öncelikle sağ ventrikül doluş basınçlarını arttırarak outputu arttırmak için volüm yüklemesi yapılır. Ancak bu etki sınırlı olup, pozitif inotropikler, selektif nitrik oksit ve non-selektif vazodilatörler ile direkt kontraktilite artışı sağlanmaya çalışılır. Cerrahi olarak; sağ VDS, ECMO, sağ-sol shunt ile dekompresyon yapmak mümkündür. En çok tercih edilen yöntem sağ VDS implante edilmesidir. Sol VDS sonrası sağ VDS gerektiren biventriküler yetmezlik durumlarında survival çok düşüktür (147).

Hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir diğer önemli komplikasyon ise enfeksiyonlardır. Driveline çıkış yeri lokal enfeksiyonundan mediastinal ve pompa cebi enfeksiyonlarına kadar geniş bir spektrumu vardır. VDS destek süresinin uzaması, hastanın kaşektik olması, azalmış mobilite, uzun süren hospitalizasyon, çok sayıda yapılan invaziv işlemler, aşırı transfüzyon, reoperasyonlar enfeksiyon riskini artıran faktörlerdir. En sık görülen etkenler; Staphylococcus, Pseudomonas, Enterococcus ve Candida'dır (148). Mekanik destek süresince enfeksiyon saptanırsa, agresif antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Bazı olgular konservatif tedaviyle izlenebilir hale gelirken bir grupta cerrahi eksplorasyon veya transplantasyon gerekir. İlginç olarak ciddi cihaz enfeksiyonlarında kalp nakli uygulanması postoperatif dönemdeki immunsupresyona rağmen oldukça iyi sonuç vermektedir (149).

Nörolojik olaylar LVAD komplikasyonlarının en korkutucu komplikasyonlarından biridir ve en önemli ölüm nedenleri arasındadır. INTERMACS kayıtlarıyla yapılan 5300 hastalık bir LVAD çalışmasında 1 ay, 6 ay ve 1 yıllık inme oranları %3, %5 ve %11 olarak görülmüştür (150). Atriyal fibrilasyon inme için iyi bilinen bir risk faktörüdür.

LVAD ile ilişkili kanamanın birincil nedeni olarak büyük vWF multimerlerin ADAMTS-13 tarafından aşırı bölünmesini destekleyen kanıtlar halen geçerliliğini sürdürmektedir. Bir çalışma, LVAD ile ilişkili büyük VWF multimer kaybının trombositlere oksidatif stres kaynaklı vWF bağlanmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bu varsayım, daha önce gastrointestinal kanama geçirmiş olan LVAD hastalarında tromboembolik olayların meydana gelme olasılığının 7,4 kat daha yüksek olduğuna dair yakın tarihli bir raporla tutarlıdır (151). Bu fenotipik çeşitliliğin tanımlanması, edinilmiş von Willebrand Sendromu'nun LVAD

implantasyonu ile ilişkili kanama ve trombotik komplikasyonlara katkısını anlamının anahtarı olabilir (152).

Hemoliz

Postoperatif dönemde antikoagülan düzeyinin yüksek olduğu durumlarda dahi tromboembolik hadiselerin görülmesi, farklı mekanizmaların tromboz gelişimi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bunlar; kullanılan cihazların içerisinde yer alan trombojenik yüzeyler, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve inhibisyonu arasındaki dengenin pıhtılaşma lehine bozulması, staz alanları ve türbülans akıma bağlı olarak platelet aktivasyonudur. Pompa trombozu pompanın kendisinde veya greftte olabilir. 900 hastalık çok merkezli bir çalışmaya göre Mart 2011'den önce LVAD pompa trombozu oranları %2,2 iken, Mart 2011'den sonra bu oran %8,4'leri bulmaktadır (153). Konjestif KY, enfeksiyon, malignite ve hiperkoagülabilité sendromları, outflow greftinde king olması, dıştan bası, uygunsuz antikoagülasyon pompa trombozu için risk faktörlerindendir.

Kan hücreleri ve yabancı yüzeyler arasındaki uzun süreli temas ve çarpışma, kavitasyon, yüksek sıvı streslerine aşırı maruz kalma ve türbülans, kırmızı kan hücrelerinin (RBC) tamamen mekanik olarak tahrip olmasına neden olabilir. Bu faktörler ayrıca proteinleri denatüre edebilir, trombositleri ve lökositleri aktive edebilir, enflamatuar mediatörleri yükseltebilir, kompleman aktivasyonuna neden olabilir ve kırmızı kan hücrelerinin mekanik özelliklerini hızlandırılmış yaşlanmaya benzer şekilde değiştirebilir (154,155). Kısmi veya tam LVAD trombozunda artan pompa gücü ile hemoliz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (156,157). Cihaz trombozunun yedek belirteçleri arasında güç yükselmesi, klinik hemoliz bulguları, laktat dehidrogenazda (LDH) izole bir artış ve kalp yetmezliği belirtileri bulunmaktadır (158). VAD ile ilişkili hemoliz, hemolitik aneminin diğer nedenlerinin yokluğunda yüksek LDH (normalin üst sınırının >2.5 katı) ve düşük haptogloblin varlığında teşhis edilir. Klinik olarak hemoliz, koyu renkli idrar, hematüri, anemi, ikter, yüksek LDH düzeyinin saptanması ile belirlenebilir. Ardışık 20 pompa trombozu vakasının kohort çalışmasında, LDH; plazma içermeyen hemoglobin ve kreatinin dahil hematolojik belirteçler, ekokardiyografik veya pompa parametrelerinin aksine, LVAD trombozunun tek güvenilir belirtisidir

(159). Hemoliz pompa trombozunun habercisi olduğundan, hemolizle ilişkili biyobelirteçler yaklaşan pompa trombozu için erken bir uyarı işlevi görebilir (160). LDH gibi bir serum biyomarkerının serum seviyesinin yükselmesi, pompa tromboz riski ile ilişkilidir (161). INTERMACS kısa süre önce, ABD Gıda ve İlaç İdaresi ve Endüstrisi tarafından kabul edilen ve hemolizin biyokimyasal belirteçlerinin daha düşük bir eşiğini gösteren yeni bir tanım belirledi. Hemolizi tanımlamak için implantasyondan 72 saat sonra klinik hemoliz bulguları ile ilişkili olarak serum serbest hemoglobin >40 mg/dl olmasını bir cut-off değeri olarak kullandılar (162). Bir çalışmada, LVAD implantasyonundan 2 yıl sonra LVAD hastalarında hemoliz insidansının %9 olduğu tahmin edilmiştir (163). INTERMACS verileri, serum serbest hemoglobin >40 mg/dl ve klinik belirtilerdeki artışla tanımlandığı gibi hemolizin, implant sonrası 6 ayda HMII desteği olan bireylerin %3'ünde, 1 yılda %6 ve 2. yılda %9 olarak görüldüğünü, hemolizin nadir bir olay olmadığını gösterir (163).

2.4. Kalp Transplantasyonu

20. yüzyılın başlarında A. Carrel tarafından ilk heterotipik kalp naklinin gerçekleştirilmesinin ardından 1960 yılında N. Shamway tarafından köpeklerde ortotopik kalp naklini uygulanmıştır. 1967'de C. Bernard tarafından 54 yaşındaki erkek hastada ortotopik kalp naklini gerçekleştirilmiştir. 1970'li yıllarda endomiyokardiyal biyopsi ve 1980'li yıllarda siklosporinin bulunup immünsüpresyon tedavisi içinde yer almasından sonra sağ kalım oranları belirgin olarak artmıştır. Türkiye'de ilk başarılı kalp nakli 1989 yılında Dr. Bayezid ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde ise 1998 yılında ilk kalp nakli yapılmıştır.

2016 ESC kılavuzuna göre kalp nakli yapılması düşünülen hastaların özellikleri belirtilmiştir (15):

- Alternatif tedavi seçeneği kalmayan, kötü prognozlu, şiddetli semptomları olan kalp yetmezliği bulunması,
- Motive, iyi bilgilendirilmiş ve duygusal olarak kararlı,
- Ameliyat sonrasında yoğun tedaviye uyum sağlayabilme.

ACC/AHA Kılavuzu kardiyak transplantasyon için aşağıdaki endikasyonları içerir (164):

- İABP veya LVAD gerektiren refrakter kardiyojenik şok,
- Sürekli intravenöz inotropik tedavi gerektiren kardiyojenik şok,
- Pik VO₂ <10 ml/kg,
- Maksimum tıbbi ve resenkronizasyon tedavisine rağmen III veya IV NYHA sınıfı,
- ICD, antiaritmik tedavi veya kateter bazlı ablasyona rağmen tekrarlayan hayatı tehdit eden sol ventriküler aritmiler,
- Pulmoner hipertansiyon kanıtı olmayan son dönem konjenital KY,
- Potansiyel tıbbi veya cerrahi tedavi seçenekleri olmayan refrakter anjina.

Kontrendikasyonlar:

Kesin kontrendikasyonlar

- Eşzamanlı böbrek nakil planı olmadan Cr >2 ml/dk veya kreatinin klerensi <30-50 mL/dk olan ileri derecede geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği,
- İleri derecede geri dönüşümsüz karaciğer hastalığı,
- İleri derecede geri dönüşümsüz pulmoner parankimal hastalık veya (FEV₁ <1 L/dk),
- İleri derecede geri dönüşümsüz pulmoner arter hipertansiyonu (pulmoner arter sistolik basıncı >60 mmHg, pulmoner vasküler direnç > vazodilatörlere rağmen 4-5 wood ünite),
- Nüks olasılığı nedeniyle son 5 yıl içinde solid organ veya hematolojik malignite öyküsü.

Rölatif Kontrendikasyonlar

- Şiddetli periferik vasküler hastalık,
- Şiddetli serebrovasküler hastalık,
- Şiddetli osteoporoz,
- Morbit obezite (BMI >35 kg/ m²) ya da kaşeksi,
- Akut pulmoner emboli,
- Aktif enfeksiyon (LVAD ile ilişkili enfeksiyonlar hariç),

- İleri yaş (>70 yaş),
- Psikososyal bozukluklar,
- Aktif veya yakın zamanda (6 ay içinde) madde bağımlılığı (alkol, kokain, opioidler, tütün ürünleri, vb.),
- Uç organ hasarı olan diyabetes mellitus,
- İmmünsüpresif ilaçlara erişime, sık tıbbi takibe uyum sağlamak için sosyal destek veya yeterli kaynak eksikliği.



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya Ocak 2012 ile Ocak 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından, sol ventrikül destek sistemi (LVAD) implantasyonu yapılmış olan, Temmuz 2020 ile Ocak 2021 tarihleri arasında poliklinik kontrolüne gelen ve bu tarihler arasında klinik yatışı yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmamıza HeartWare LVAD implante edilen toplam 40 hasta dahil edilerek incelemeler tamamlandı. Çalışmadan önce hastalara ve hasta yakınlarına bilgi verildi ve yazılı onam formu imzalatıldı. Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve 07/08/2020 tarih ve 70904504/516 sayılı kararla onaylandı.

Hastalara ait veriler, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Veritabanı Elektronik Hasta Dosyaları, Epikriz Formları, Laboratuvar Sonuçları ile hastalardan alınan anamnezlerden elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinik kontrolüne geldikten veya klinik yatışı yapıldıktan sonra anamnezleri alındı, muayeneleri yapıldı ve çalışma için venöz kan ile idrar örnekleri alındı. Kan örneğinden hemogram, serbest hemoglobin, haptoglobin, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, PT (Protrombin Time), APTT (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı), direkt ve indirekt coombs, folat, ferritin, vitamin B12, periferik yayma, retikülosit sayımı; idrar örneğinden ise tam idrar tetkiki değerlendirildi. Periferik yaymalar hematolog tarafından değerlendirildi ve eritrositlerin morfolojileri, fragmentasyonu, trombosit sayısı kayıt edildi. Plazma serbest hemoglobin düzeyi ölçümü, oksihemoglobinin maksimum absorbandsının 415 nm'deki (Soret bandı) ölçümüne dayanan ve 415 nm'deki ölçümden, 380 ve 450 nm'lerde yapılan ve bulanıklık ile diğer spesifik olmayan absorbandsların çıkartıldığı Harboe E'nin metoduna göre spektrofotometrik olarak yapıldı. Plazma serbest hemoglobin referans düzeyi <5 mg/dL olarak tanımlandı (165).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda hemoglobin, düzeltilmiş retikülosit sayısı, LDH, total bilirubin, haptoglobin, serbest hemoglobin seviyelerine göre hemolizin

olup olmadığını tespit ettik. Hemoglobin, haptoglobin düzeyinin düşük olması; düzeltilmiş retikülosit sayısı, total bilirübin, serbest hemoglobin düzeyinin yüksek olması ve LDH seviyesinin laboratuvar normal aralıklarının üst seviyesinde olması hemoliz düşündüren pozitif parametrelerdi. Hemoliz tanısı koymak için her hastada belirtilen parametrelerin tümünün olması aranmamıştır.

3.2. Dışlanma Kriterleri

- 1- Bilgilendirilmiş olur formunu okuduktan sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar,
- 2- Takibi yapılamayan veya başka bir merkezde takibi yapılan hastalar,
- 3- Belirtilen tarihler arasında LVAD implante edilen ancak çalışma döneminde hayatını kaybeden ve hayatta olup bu dönemde poliklinik kontrolüne gelemeyen hastalar,
- 4- 16 yaşından küçük hastalar.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Kategorik değişkenler n (%) ve sayısal değişkenler ortalama±standart sapma (SS) veya medyan (min-maks) değerleri ile belirtildi. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact test kullanıldı. Hemolizi olan ve olmayan hastaların ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastaların sayısal verileri arasındaki korelasyonun tespitinde Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Hastalarda hemoliz gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı ve sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) ile sunuldu. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verileri

Çalışmaya 37'si (%92,5) erkek, 3'ü (%7,5) kadın olmak üzere 40 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $49,37 \pm 11,3$ (min:17; maks:71) yıl, kilo ortalaması $80,68 \pm 14,7$ (min:55; maks:120) kg'dı. Hastaların %50'sinde iskemik KMP, %50'sinde dilate KMP etiyolojisi mevcut olup, tüm hastaların %47,5'i (n=19) sigara içmekteydi. Hastaların %55'inden rutin poliklinik kontrolüne geldiği zaman, %32,5'inden klinik yatışı olduğu zaman, %12,5'inden LVAD implantasyonu sonrasında çalışma için kan ve idrar örneği alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ikisinin cihaz parametrelerinde anormallik saptanmış olup, her ikisinde de watt ve litre yüksekliği mevcuttu. Diğer tüm hastaların cihaz parametreleri, kan ve idrar örneği alınırken normal değer aralıklarındaydı. Hastaların %60'ında (n=24) koroner arter hastalığı, %42,5'inde (n=17) hipertansiyon, %22,5'inde (n=9) diyabet, %17,5'inde (n=7) kronik böbrek hastalığı bulunmaktaydı. Hemodiyalize giren hasta yoktu. Hastaların LVAD implantasyonundan günümüze kadar geçen medyan postoperatif süre 502 (min:9; maks:3147) gündü. Hastaların demografik verileri ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri (n=40)

Değişkenler	n=40
Yaş (yıl), ort $\pm$ SS	49,38 $\pm$ 11,34
Cinsiyet , n (%)	
Erkek	37 (92,5)
Kadın	3 (7,5)
Kilo (kg), ort $\pm$ SS	80,68 $\pm$ 14,7
Sigara , n(%)	19 (47,5)
HT , n (%)	17 (42,5)
DM , n (%)	9 (22,5)
KAH , n (%)	24 (60)
KBH , n (%)	7 (17,5)
Etiyoloji , n (%)	
İKMP	20 (50)
DKMP	20 (50)
Post-op süre (gün), medyan (min-maks)	502 (9-3147)

Hastalardan alınan örneklerde ölçülen ortalama hemoglobin değeri 12,59±2,26, Htc değeri 37,83±6,95, eritrosit sayısı 4,73±1,01, MCV (Mean Corpuscular Volume) değeri 82,05±5,41, RDW (Red Cell Distribution Width) değeri 14,85±1,96, MPV (Mean Platelet Volume) değeri 10,19±0,89, düzeltilmiş retikülosit sayısı 1,51±0,54, PT değeri 31,6±9,75, APTT değeri 42,8±7,53, INR değeri 2,41±0,78 ve haptoglobin değeri 1,18±0,74 olarak hesaplandı. Hastaların medyan serbest Hg (hemoglobin), PLT (Platelet), folat, ferritin, vitamin-B12, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin ve CRP (C-Reaktif Protein) değerleri sırasıyla; 18,46 (min:2,66; maks:144,88), 253 (min:94; maks:674), 7,62 (min:0; maks:16,74), 83 (min:7,4; maks:1278), 356,5 (min:166; maks:1272), 292,5 (min:151; maks:3050), 0,7 (min:0,2; maks:3,3), 0,19 (min:0,07; maks:1,1) ve 12 (min:1; maks:150) olarak bulundu. Hastaların %85'inde (n=34) indirect coombs negatif, %77,5'inde (n=31) direct coombs negatif olarak saptandı. Tam idrar tetkikinde hastaların %30'unda (n=12) hemoglobin ve eritrosite rastlanmamış olup, 6 hastada eritrosit sayısı 50'nin üzerinde belirlendi. Hastaların laboratuvar sonuçlarına ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Laboratuvar sonuçları (n=40)

Değişkenler	Ort±SS	Medyan(min-maks)
Hemoglobin (g/dL)	12,59±2,26	12,85 (8,4-17)
Serbest Hg (mg/dL)	25,39±25,08	18,46 (2,66-144,88)
Htc (%)	37,83±6,95	39 (24,8-52)
Eritrosit sayısı (milyon/mm ³)	4,73±1,01	4,76 (3,11-8,48)
PLT (bin/mm ³)	264,8±101,19	253 (94-674)
MCV (fL)	82,05±5,41	83,5 (69-91)
RDW (%)	14,85±1,96	14 (12-20,6)
MPV (fL)	10,19±0,89	10 (8,6-12,3)
Düzeltilmiş retikülosit sayısı (%)	1,51±0,54	1,49 (0,66-3,08)
PT (sn)	31,6±9,75	32,5 (15-49)
APTT (sn)	42,8±7,53	41 (33-69)
INR	2,41±0,78	2,4 (1,1-3,99)
Haptoglobin (g/L)	1,18±0,74	1,13 (0,02-2,69)
Folat (ng/ml)	8,35±4,12	7,62 (0-16,74)
Ferritin (ng/mL)	177,9±239,7	83 (7,4-1278)
Vitamin-B12 (pg/dL)	411,05±216,12	356,5 (166-1272)
LDH (U/L)	376,1±450,66	292,5 (151-3050)
Total bilirubin (mg/dL)	0,85±0,58	0,7 (0,2-3,3)
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,29±0,23	0,19 (0,07-1,1)
CRP (mg/L)	36,03±42,9	12 (1-150)

Çalışmaya dahil olan 40 hastanın %20'sinde (n=8) hemoliz olduğu, %80'inde (n=32) olmadığı tespit edildi. Hemoliz olarak değerlendirilen 8 hastanın 7'si (%87,5) erkek ve 1'i (%12,5) kadın olup, medyan yaşı 59 (min:33; maks:63) yıl ve medyan kilosu 89,5 (min:62; maks:120) kg'dı. Hemolizi olmayan hastaların 30'u (%93,8) erkek ve 2'si (%6,2) kadın olup, medyan yaşı 49,5 (min:17; maks:71) yıl ve medyan kilosu 75,5 (min:55; maks:109) kg'dı. Hemolizi olan hastalarda yaş ve kilo değerlerinin hemolizi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlenirse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,065$ ve $p=0,153$). Hastalarda hemoliz varlığına göre sigara kullanımı ($p=0,442$), HT (Hipertansiyon) ($p=0,999$), DM (Diyabetes Mellitus) ($p=0,348$), KAH ($p=0,114$), KBH (Kronik Böbrek Hastalığı) ($p=0,128$) görülme oranları açısından anlamlı fark gözlenmedi. Hastalar etiyoloji dağılımı açısından değerlendirildiğinde, hemolizi olan hastalarda İKMP (İskemik Kardiyomyopati) yüzdesi (%87,5) ve olmayanlarda ise DKMP yüzdesi (%59,4) istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,044$). Hemolizi olan hastaların medyan post-op süresi (986 gün) hemolizi olmayanlara göre (439,5 gün) daha yüksek bulunurken, bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,829$).

Hemoliz tanısı konulan 2 hastadan cihaz içi trombüs nedeniyle servis ve yoğun bakım yatışı olduğu zaman, 2 hastadan implanttan sonraki 15 gün içinde, 4 hastadan rutin poliklinik kontrolüne geldiği zaman kan ve idrar örneği alındı. Hemolizi olan hastalardan ikisinin cihaz parametrelerinde anormallik saptanmış olup her ikisinde de watt ve litre yüksekliği mevcuttu. Diğer tüm hastaların cihaz parametreleri, kan ve idrar örneği alınırken normal değer aralıklarındaydı. Hemolizi olmayan hastaların 5'inde çeşitli nedenlerle servis ve yoğun bakım yatışı olduğu zaman, 5 hastadan implanttan sonraki 15 gün içinde, 22 hastadan rutin poliklinik kontrolüne geldiği zaman kan ve idrar örneği alındı. Hemolizi olmayan tüm hastaların cihaz parametreleri, kan ve idrar örneği alınırken normal değer aralıklarındaydı. Hemolizi olan ve olmayan hastaların demografik verileri ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.3'te karşılaştırılmıştır.

Hemolizi olmayan hastaların %87,5'inde (n=28) indirect coombs negatif, %75'inde (n=24) direct coombs negatif olarak saptandı. Tam idrar tetkikinde hastaların %28'inde (n=9) hemoglobin ve eritrosite rastlanmamış olup, 3 hastada

eritrosit sayısı 50'nin üzerinde gözlemlendi. Hemolizi olan hastaların %75'inde (n=6) indirect coombs negatif, %87,5'inde (n=7) direct coombs negatif olarak izlendi. Tam idrar tetkikinde hastaların %37,5'inde (n=3) hemogloblin ve eritrosite rastlanmamış olup, 3 hastada eritrosit sayısı 50'nin üzerinde belirlendi.

Tablo 4.3. Hemolizi olan ve olmayan hastaların tanımlayıcı özellikleri

Değişkenler	Hemoliz yok (n=32)	Hemoliz var (n=8)	P
Yaş (yıl)	49,5 (17-71)	59 (33-63)	0,065
Cinsiyet			
Erkek	30 (93,8)	7 (87,5)	0,498
Kadın	2 (6,2)	1 (12,5)	
Kilo (kg)	75,5 (55-109)	89,5 (62-120)	0,153
Sigara	14 (43,8)	5 (62,5)	0,442
HT	14 (43,8)	3 (37,5)	0,999
DM	6 (18,8)	3 (37,5)	0,348
KAH	17 (53,1)	7 (87,5)	0,114
KBH	4 (12,5)	3 (37,5)	0,128
Etiyoloji			
İKMP	13 (40,6)	7 (87,5)	0,044
DKMP	19 (59,4)	1 (12,5)	
Post-op süre (gün)	439,5 (9-3147)	986 (11-2802)	0,829

Bulgular medyan (min-maks) veya n (%) ile sunulmuştur. Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

Hastaların hemoliz varlığına göre hemogloblin (p=0,728), serbest Hg (p=0,278), Htc (p=0,584), eritrosit sayısı (p=0,778), MCV (p=0,209), PT (p=0,342), APTT (p=0,829), INR (p=0,415), folat (p=0,126), ferritin (p=0,434), vitamin-B12 (p=0,415), direkt bilirubin (p=0,278) ve CRP (p=0,986) değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu. Hemoliz tanısı alan hastaların medyan PLT değeri 210 (min:94; maks:415), almayan hastaların 274 (min:156; maks:674) olarak hesaplanmış olup farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,055). Hemolizi olan hastaların medyan RDW değerinin (16,5; min:14, maks:18) olmayanlara göre (14; min:12, maks:20,6) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,027). Hemoliz tanısı alan hastaların medyan MPV değeri 11,15 (min:10; maks:12,3), almayan hastaların 9,85 (min:8,6; maks:11,7) olarak bulunurken hemoliz tanılı hastalarda MPV değerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,001). Hemolizi olan hastaların medyan düzeltilmiş retikülosit sayısının [1,94 (min:1,49; maks:3,08)] olmayanlara göre [1,33

(min:0,66; maks:2,24)] istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Hemoliz tanılı hastalarda medyan haptoglobin değeri 0,07 (min:0,02; maks:1,11), hemoliz tanısı olmayan hastalarda 1,27 (min:0,3; maks:2,69) olarak hesaplanırken hemoliz tanılı hastalarda haptoglobin değeri istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Hemolizi olan hastalarda medyan LDH değeri [422,5 (min:307; maks:3050)] olmayanlara göre [269,5 (min:151; maks:462)] anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Hemoliz tanılı hastaların medyan total bilirubin değeri 0,85 (min:0,6; maks:3,3), hemoliz tanılı olmayan hastaların 0,6 (min:0,2; maks:2,1) olarak bulunmuş olup, hemoliz hastalarının total bilirubin değerlerinin istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,048$). Hemolizi olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 4.4'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.4. Hemolizi olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçları

Değişkenler	Hemoliz yok (n=32)	Hemoliz var (n=8)	P
Hemoglobin (g/dL)	12,65 (8,4-17)	13,1 (9,3-16,6)	0,728
Serbest Hg (mg/dL)	18,16 (2,66-77,18)	20,22 (12,15-144,88)	0,278
Htc (%)	38,45 (24,8-52)	39,9 (28,1-51,5)	0,584
Eritrosit sayısı (milyon/mm ³)	4,79 (3,11-8,48)	4,69 (3,21-5,76)	0,778
PLT (bin/mm ³)	274 (156-674)	210 (94-415)	0,055
MCV (fL)	82 (69-91)	84 (80-88)	0,209
RDW (%)	14 (12-20,6)	16,5 (14-18)	0,027
MPV (fL)	9,85 (8,6-11,7)	11,15 (10-12,3)	0,001
Düzeltilmiş retikülosit sayısı (%)	1,33 (0,66-2,24)	1,94 (1,49-3,08)	<0,001
PT (sn)	33 (15-48)	26,5 (15-49)	0,342
APTT (sn)	41 (34-69)	40 (33-49)	0,829
INR	2,45 (1,1-3,99)	2 (1,1-3,7)	0,415
Haptoglobin (g/L)	1,27 (0,3-2,69)	0,07 (0,02-1,11)	<0,001
Folat (ng/ml)	6,77 (0-16,74)	9,48 (5,05-16,41)	0,126
Ferritin (ng/mL)	79,5 (7,4-1278)	132 (21,8-450)	0,434
Vitamin-B12 (pg/mL)	349 (166-1272)	390 (201-817)	0,415
LDH (U/L)	269,5 (151-462)	422,5 (307-3050)	<0,001
Total bilirubin (mg/dL)	0,6 (0,2-2,1)	0,85 (0,6-3,3)	0,048
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,19 (0,07-0,83)	0,32 (0,11-1,1)	0,278
CRP (mg/L)	12 (1-138)	18 (2-150)	0,986

Bulgular medyan (min-maks) ile sunulmuştur. Mann-Whitney U test.

Tüm hastaların laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon analizine ait sonuçlar Tablo 4.5'te verilmiştir. Buna göre, serbest Hg ile düzeltilmiş retikülosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ($r=0,318$; $p=0,045$),

düzeltilmiş retikülosit sayısı ile LDH ($r=0,489$; $p=0,001$) ve LDH ile total bilirubin ($r=0,425$; $p=0,006$) arasında pozitif orta düzeyde bir korelasyon belirlendi. Haptogloblin ile LDH ($r=-0,357$; $p=0,024$) ve total bilirubin ($r=-0,377$; $p=0,017$) arasında zayıf negatif yönde bir korelasyon bulundu.

Tablo 4.5. Tüm hastalarda laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon ($n=40$)

Değişkenler		Serbest Hg	Retikülosit sayısı	Haptogloblin	LDH	Total Bilirubin
Serbest Hg	<i>r</i>	1				
	<i>p</i>	-				
Retikülosit sayısı	<i>r</i>	0,318	1			
	<i>p</i>	0,045	-			
Haptogloblin	<i>r</i>	-0,084	-0,289	1		
	<i>p</i>	0,606	0,070	-		
LDH	<i>r</i>	0,054	0,489	-0,357	1	
	<i>p</i>	0,742	0,001	0,024	-	
Total bilirubin	<i>r</i>	-0,178	0,131	-0,377	0,425	1
	<i>p</i>	0,270	0,419	0,017	0,006	-

Spearman korelasyon test.

Hemolizi olmayan hastaların laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon analizine ait sonuçlar Tablo 4.6’da verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, serbest Hg ile düzeltilmiş retikülosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0,363$; $p=0,041$).

Tablo 4.6. Hemolizi olmayan hastalarda laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon ($n=32$)

Değişkenler		Serbest Hg	Retikülosit sayısı	Haptogloblin	LDH	Total Bilirubin
Serbest Hg	<i>r</i>	1				
	<i>p</i>	-				
Retikülosit sayısı	<i>r</i>	0,363	1			
	<i>p</i>	0,041	-			
Haptogloblin	<i>r</i>	0,107	0,022	1		
	<i>p</i>	0,560	0,906	-		
LDH	<i>r</i>	-0,083	0,178	0,010	1	
	<i>p</i>	0,651	0,331	0,958	-	
Total bilirubin	<i>r</i>	-0,288	-0,107	-0,240	0,327	1
	<i>p</i>	0,109	0,560	0,185	0,068	-

Spearman korelasyon test.

Hemolizi tanımlı hastaların laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon analizine ait sonuçlar Tablo 4.7’de sunulmuştur. Buna göre, serbest Hg ile haptogloblin ve LDH, haptogloblin ile total bilirubin ve LDH ile total bilirubin arasındaki korelasyon katsayılarının yüksek olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Hemolizi olan hastalarda laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon ($n=8$)

Değişkenler		Serbest Hg	Retikülosit sayısı	Haptogloblin	LDH	Total Bilirubin
Serbest Hg	<i>r</i>	1				
	<i>p</i>	-				
Retikülosit sayısı	<i>r</i>	-0,167	1			
	<i>p</i>	0,693	-			
Haptogloblin	<i>r</i>	-0,452	0,119	1		
	<i>p</i>	0,260	0,779	-		
LDH	<i>r</i>	0,357	0,143	-0,238	1	
	<i>p</i>	0,385	0,736	0,570	-	
Total bilirubin	<i>r</i>	-0,084	0,156	-0,311	0,419	1
	<i>p</i>	0,844	0,713	0,453	0,301	-

Spearman korelasyon test.

Hastalarda hemoliz gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile Tablo 4.8’de incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda, oluşturulan tüm modellerde yaş, RDW ve MPV hemoliz gelişimi ile bağımsız ilişkili bulunmamıştır ($p>0,05$). Model 1’de, hastalarda artan düzeltilmiş retikülosit sayısının hemoliz oluşum riskini de arttırdığı belirlendi (Odds ratio [OR]: 1,58; %95 Güven aralığı [GA]: 1,011-2,469; $p=0,044$). Model 2’de, hastalarda azalan haptogloblin değerinin hemoliz gelişimini pozitif yönde etkilediği izlendi (OR: 0,028; %95 GA: 0,001-0,678; $p=0,028$). Model 3’te, hastalarda LDH değeri arttıkça hemoliz gelişim riskinin de arttığı tespit edildi (OR: 1,045; %95 GA: 1,006-1,086; $p=0,023$).

Tablo 4.8. Hastalarda hemoliz varlığını etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Değişkenler	OR (%95 GA)	p
Model 1		
<i>Yaş</i>	0,994 (0,83-1,192)	0,952
<i>RDW</i>	1,752 (0,783-3,922)	0,173
<i>MPV</i>	6,22 (0,929-41,634)	0,060
<i>Düzeltilmiş retikülosit sayısı</i>	1,58 (1,011-2,469)	0,044
Model 2		
<i>Yaş</i>	0,96 (0,825-1,116)	0,594
<i>RDW</i>	1,809 (0,793-4,13)	0,159
<i>MPV</i>	4,592 (0,692-30,492)	0,115
<i>Haptoglobin</i>	0,028 (0,001-0,678)	0,028
Model 3		
<i>Yaş</i>	1,055 (0,911-1,223)	0,474
<i>RDW</i>	2,192 (0,692-6,945)	0,182
<i>MPV</i>	4,059 (0,624-26,424)	0,143
<i>LDH</i>	1,045 (1,006-1,086)	0,023

5. TARTIŞMA

Kalp yetmezliği büyüyen bir sağlık sorunudur ve ABD’de 6.5 milyondan fazla kişiyi etkileyen başlıca ölüm nedenidir. KY hastalarını tedavi etmek için; yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçlar, müdahaleler ve ameliyat dahil olmak üzere birçok tedavi şekli mevcuttur. Ancak, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavideki ilerlemelere rağmen, teşhis edilen KY hastalarının %40’ından fazlası 5 yıl içinde ölmektedir (166). Son dönem KY’si olan hastalar için, kalp nakli en iyi tedavi seçeneğidir, ancak yaş, önceki ameliyatlara ve uç organ işlevi dahil olmak üzere birçok faktöre bağlı olduğundan hasta seçimi sınırlı olmaktadır. Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri’ndeki donör kalplerinin sayısı 2008’den beri artmış olsa da, bulunabilirlik hala sınırlıdır ve sürekli artan talebi karşılayamamaktadır.

Bu klinik ihtiyacı karşılamak için, son elli yılda mekanik dolaşım destek cihazları önerilmiş ve geliştirilmiştir. Küçük, dayanıklı sol ventriküler destek cihazlarının (LVAD’ler) geliştirilmesi ile son on yılda MCS’de (Mekanik Dolaşım Desteği) önemli ilerleme kaydedilmiştir. MCS, kalp nakli alıcılarınınkine benzer sağkalım oranları ile ileri düzey KY için standart bir tedaviye dönüşmüştür (99,167). LVAD’ler, herhangi bir geleneksel tıbbi tedaviye kıyasla sağkalımı iyileştirir; genel sağkalım 12 ayda %83, 5 yılda %46 ve halihazırda 25.000’den fazla hastaya implante edilmiştir (168).

Bununla birlikte, şu anda mevcut LVAD’lerle MCS tedavisi yetersiz kalmaktadır ve sıklıkla ciddi komplikasyonlarla ilişkisi mevcuttur (169). LVAD cihazlarının kullanımına bağlı olarak en sık görülen komplikasyonlar perioperatif kanama, gastrointestinal sistem kanamaları, driveline yeri enfeksiyonu, cihaz içi trombus oluşumu, postoperatif dönemde böbrek ve karaciğer yetmezliği, sağ ventrikül yetmezliği, aort kapak yetmezliği, hemorajik veya iskemik serebrovasküler olay gibi bazı nörolojik komplikasyonlardır. Pompa teknolojisindeki ilerlemelere rağmen, tromboembolik olaylar ve akut pompa trombozu potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlar olmaya devam etmektedir (170,171).

Mekanik destek cihazları intravasküler alanda türbülansa neden olur, ancak aynı zamanda daha fazla trombosit tüketimine, trombosit degranülasyonuna yol

açar ve staz alanlarında pıhtı oluşumuna yatkın hale getirebilir. Cihazlar kanı silindir pompalar tarafından sıkıştırarak trombosit travmasına neden olurken, vücudun fizyolojik otoregülasyon ve basınç algılama sistemi de pulsatil akış için tasarlanmıştır. Sürekli akış, baroseptörlerin aşırı uyarılması ve dolayısıyla mikrosirkülasyonu etkilemesi, artmış hemorajik inme riski, artmış matriks metalloproteinaz ekspresyonu, oksidatif stres ve artmış aort sertliği gibi ek istenmeyen sonuçlara sahiptir (172).

Hemoliz, kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında ve sonrasında plazmasız hemoglobin (PfHb) düzeylerinin artması ve haptogloblin düzeylerinin düşmesiyle çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi, tüm ekstrakorporeal devrelerde görülmesi beklenen bir durumdur. Kırmızı kan hücresi (RBC) yıkımı veya hemolizin yanı sıra, RBC'ler ölümcül olmayan bir düzeyde de hasar görebilir ve bu da reolojik özelliklerin değişmesine neden olabilir.

İntravasküler hemoliz ve pompa trombozu oluşumunda pompa hızı düşüklüğü, hipertansiyon, yetersiz antikoagülan ve antiagregan tedavi, inflow ve outflow kanüllerinin king yapması, yeni nesil cihazlarda görülen sürekli akım ve buna bağlı artan shear stres nedeniyle artmış fibrinoliz, direk hemoliz, trombositopeni ve von Willebrand Faktör eksikliği sebep olarak gösterilmektedir (173).

Kısa süreli LVAD'lerle tedavi edilen hastalar arasında hemoliz, en yaygın görülen komplikasyonlardan birisidir ve her 10 hastadan neredeyse 1'inde mevcuttur. Hemoliz ile ilgili sınırlı veriler olması nedeniyle, LVAD implante edildikten sonraki ilk 60 gün içinde hemoliz oluşması nadiren görülse de, daha uzun süreli destek ile hemolitik olayların insidansı büyük ölçüde bilinmemektedir (174).

“Hemoliz” terimi, eritrositlerin çözünmesi veya bozulması anlamına gelir. Kırmızı kan hücresinin (RBC) normal yaşam döngüsünde, bu bozulma yaklaşık 120 gün sonra gerçekleşir. Yaşlanmış ve dolayısıyla elastik olmayan hücreler mekanik stresle yok edilir ve içlerinde bulunan hemoglobin kan plazmasına salınır ve ardından demir atomlarının geri dönüştürüldüğü karaciğerde bozulur. Hücre zarının kalıntıları makrofajlar tarafından emilir ve ayrıştırılır. Sağlıklı bir insanda, doğal hemolizin neden olduğu kandaki serbest hemoglobin konsantrasyonu yaklaşık 0.5-2.0 mg/100 L'dir. 10 mg/100 L'lik bir seviyenin şu anda insanlar için tolere edilebilir olduğu varsayılmaktadır (175).

Klinik olarak belirgin hemoliz koyu idrar, anemi, sarılık ve/veya yüksek LDH seviyeleri ile birlikte görülebilir. Sferositlerin veya otoaglutinasyonun varlığı, immün hemolizi gösterebilirken; fragmanların varlığı, yüksek flow velositesi veya pompa trombozu nedeniyle oluşan mekanik hemolizi gösterebilir. LDH ve haptoglobin, hemolizin derecesinin değerlendirilmesine izin verir, benzer şekilde artan toplam ve indirekt bilirubin de hemolizi gösterebilir. Haptoglobin, damar içi ve dışı hemoliz arasında ayırım yapmaya çalışmak için faydalıdır ve hızlı otoimmün hemoliz varsa, MDDS ile ilişkili önemli intravasküler hemoliz varlığında da olmaması beklenir. LDH ayrıca intravasküler hemoliz derecesinin değerlendirilmesine yardımcı olur. Bununla birlikte LDH, hemoliz için spesifik değildir, ancak bazıları tarafından çok güvenilir bir ölçüm olduğu savunulmaktadır ve zaman içindeki değişiklikler pompa trombozunu gösterebilir (176).

The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS), implantasyondan 72 saat sonraki süreçte klinik hemoliz belirtileri ile ilişkili olarak plazmasız Hgb >40 mg/dl olmasını hemoliz olarak tanımlar (177). HMII transplanta köprü çalışmasında hemoliz, 24 saat içinde 2 plazmasız Hgb >40 mg/dl ölçümü ve aynı 24 saatlik süre içinde bir LDH >1.000 U/L ölçümü olarak tanımlanmıştır (178). Ashwin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise aşağıdaki 3 parametreye sahip hastaları hemoliz var olarak tanımlamışlardır: 1) Herhangi bir belirgin kanama olmaması durumunda açıklanamayan anemi (Hb <10 g/dl), 2) Saptanamayan haptoglobin (<8 g/dl), 3) Yüksek LDH (>250 U/L) (176). Gölbaşı ve ark. tarafından 2003 yılında çift kapak replasmanı yapılan 40 hasta üzerinde yapılan çalışmada ise hemoliz kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır (179):

- 1) LDH seviyeleri >460 U/L (normal, 230-460 U/L),
- 2) Aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasının varlığı:
 - a) Hemoglobin <13.8 ve <12.4 g/dl, sırasıyla erkek (normal, 13.8-17.9 g/dl) ve kadın (normal, 12.4-15.5 g/dl),
 - b) Düzeltilmiş retikülosit fraksiyon seviyesi >%2 (normal, <%2),
 - c) Periferik yaymada şistositlerin varlığı (normalde yoktur),
 - d) Serum haptoglobin <0.5 g/L (normal, 0.5-3.2 g/L).

Bizim çalışmamızda ise hemoliz tanımı; LDH seviyesinin laboratuvar üst sınırından yüksek olması, total bilirubin ve serbest hemoglobin düzeyi yüksekliği,

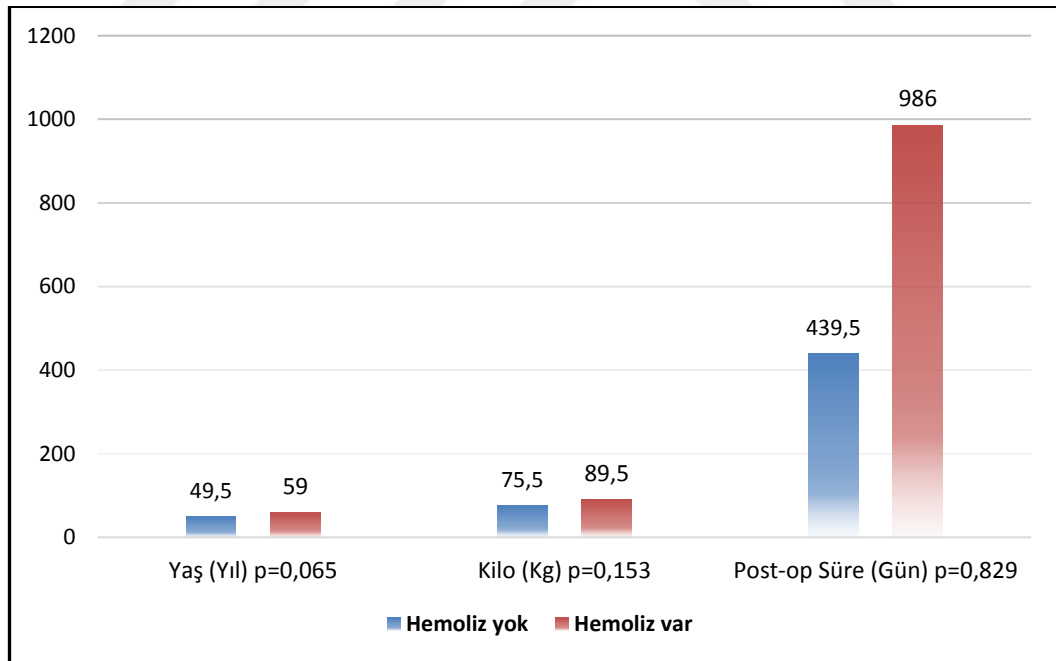
haptoglobin, hemoglobin düzeyi düşüklüğüne bakılarak yapılmıştır. Serbest hemoglobin yüksekliğine göre hemoliz olup olmadığı tespit edilmiştir. Hemoliz tanımı için her hastada belirtilen tüm parametreler aranmamıştır. Ayrıca otoimmün hemolitik anemi olasılığını ortadan kaldırmak için tüm hastalara eş zamanlı antiglobin test de yapılmıştır.

Cowger ve ark. HMII implante edilen 182 hasta üzerinde yaptığı kohort çalışmasında INTERMACS kriterlerine göre 32 hastada (%18), LDH kriterine göre (laboratuvar normalinin üst sınırının 2,5 katından yüksek olması) 68 hastada (%37) hemoliz saptanmıştır (180). Ashwin ve ark. toplam 100 HMII hastasında yapılan çalışmada insidansı %18, Allison ve ark. yaptığı 2 merkezli retrospektif bir çalışmada 367 hastanın 49'unda (%13) hemoliz olduğunu saptamışlardır (181,182). Kendi çalışmamızda ise bu oran %20 (40 hastanın 8'inde) saptanmış olup, literatüre göre biraz yüksek olduğu görülmüştür. Bu farklılığın nedeni tek bir faktöre bağlı değildir. Hemoliz teşhisinde karşılaşılan zorluklarla ilgili olabilir. Ayrıca bir diğer neden; çalışmamızın sadece HW (Heartware Ventriküler Destek Cihazı) implante edilen hastalarda yapılması ve literatürde HW hastalarında yapılan hemoliz çalışmalarının az olması, çalışmaların genellikle HM hastalarında yapılması olarak düşünülmüştür.

LVAD implantasyonu sonrası takip edilen hastalarda görülen intravasküler hemoliz pompa trombozu gelişimine neden olmakta ve bu da ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Bu nedenden dolayı pompa trombozu gelişimini engelleyebilmek için intravasküler hemoliz belirteçleri ve erken teşhis üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Katz ve ark. tarafından 2014 yılında 117 merkezde LVAD implantasyonu yapılan toplam 4850 hasta üzerinde yapılan çalışmada hemolitik olay geçiren kişilerin olmayanlara göre daha genç, daha yüksek BMI'ya sahip olduğu ve kadın cinsiyette daha sık görüldüğü saptandı (174). Ravichandran ve ark. tarafından yapılan çalışmada da hemoliz tanısı alan hastaların daha genç yaşta olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p: 0,029) (179). Kirklin ve ark. 6910 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada daha genç yaş, daha yüksek BMI değeri ve beyaz ırkı hemoliz ve pompa trombozu gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (183). Aynı çalışmada sigara kullanımının hemoliz

olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir farkı saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise hemolizi olan hastalarda yaş ve kilo değerlerinin hemolizi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlenirse de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,065$ ve $p=0,153$). Hastalarda hemoliz varlığına göre sigara kullanımı ($p=0,442$) açısından da anlamlı bir fark görülmedi. Çalışmaya katılan 37 erkek ve 3 kadın hasta olması nedeniyle cinsiyet açısından istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Literatürden farklı olarak yaptığımız hemolizi olan ve olmayan hastaların implanttan günümüze kadar geçen sürelerini karşılaştırdığımız da ise hemolizi olan hastaların medyan post-op süresi (986 gün) hemolizi olmayanlara göre (439,5 gün) daha yüksek bulunurken, bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,829$). Bunun nedeni olarak; hemoliz tanısı alan 2 hastanın yeni implant yapılan hasta olması ve post-op süresinin çok kısa olması; bundan dolayı hemolizi olan grupta post-op süre ortalamasını fazla düşürmesi olarak düşünülmüştür. İki gruptaki hastaların yaş, kilo ve post-op sürelerinin medyan değeri Şekil 5.1’de verilmiştir.



Şekil 5.1. Hastaların yaş, kilo, post-op medyan süreleri

Katz ve ark. tarafından yapılan kohort çalışmasındaki hastaların demografik verileri, komorbiditeleri ve laboratuvar değerleri Tablo 5.1’de belirtilmiştir (174).

Bu çalışmada DM, KAH, PAH (Periferik Arter Hastalığı), SVH'ı (Serebro Vasküler Hastalık) olan ve olmayan hastalar arasında hemoliz oluşumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı şekilde aktif sigara kullanımı da her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Ancak KOAH'ı (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) olan hastalarda hemoliz görülme oranı daha yüksek saptanmıştır ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cowger ve ark. tarafından 182 HMII hastası üzerinde yapılan çalışmada da KAH ve DM'si olan hastalarda hemoliz görülme oranı hemoliz görülmeyen hastalar ile benzer saptanmıştır. İKMP etiyojisi olması da anlamlı bir fark oluşturmamıştır (180). Akın ve ark. tarafından 40 HMII hastasında yapılan çalışmada da yine benzer şekilde DM, KAH'ı olan hastalar arasında hemoliz oluşumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. İKMP ve DKMP etiyojisi olan hastalar arasında da hemoliz oluşumu benzer şekilde saptanmıştır (184).

Tablo 5.1. Katz ve ark. çalışmasında demografik veriler, komorbiditeler, laboratuvar değerleri

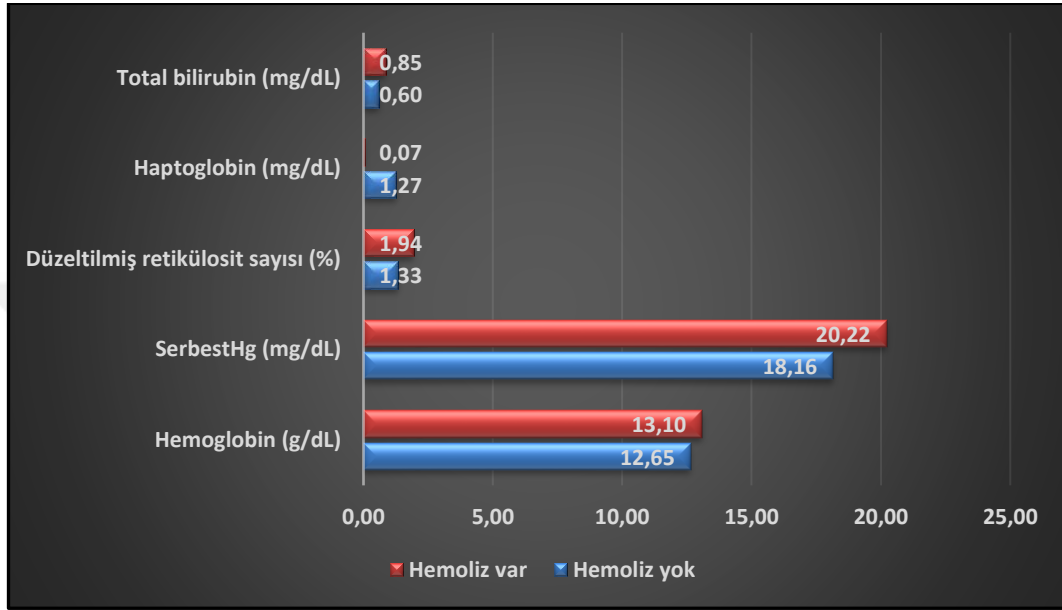
Pre-implant variables	No Hemolysis	Hemolysis	p-value
Temel özellikler			<0.0001
Yaş (yıl)	56.3	52.7	
Erkek cinsiyet	%79.4	%72.3	0.01
Beyaz ırk	%70.2	%67.7	0.39
BMI (kg/m ²)	%28.6	%29.9	0.003
Komorbiditeler			0.0005
KOAH	%13.5	%21.3	
PAH	%6.2	%7.4	0.43
SVH	%7.9	%8.7	0.68
KAH	%8.8	%6.9	0.29
Diyabetes Mellitus	%39.2	%41.5	0.46
Sigara içimi	%12.1	%14.9	0.18
Laboratuvar değerleri			
Total bilirubin (mg/dl)	1.39	1.41	0.88
Albumin (g/dl)	3.37	3.39	0.80
BUN (mg/dl)	30.3	30.2	0.87
Kreatinin (mg/dl)	1.44	1.39	0.15
Hemoglobin (mg/dl)	11.4	11.5	0.35
INR (IU)	1.4	1.3	0.21
AST (U/liter)	67.3	58.7	0.44
ALT (U/liter)	76.7	67.9	0.48

Bizim çalışmamızda hastalarda hemoliz varlığına göre HT ($p=0,999$), DM ($p=0,348$), KAH ($p=0,114$), KBH ($p=0,128$) görülme oranları açısından anlamlı fark gözlenmedi. Hastalar etiyoloji dağılımı açısından değerlendirildiğinde ise hemolizi olan 7 hastanın etiyolojisi İKMP, 1 hastanın etiyolojisi DKMP'ydı. Hemolizi olan hastalarda İKMP yüzdesi (%87,5) ve olmayanlarda ise DKMP yüzdesi (%59,4) olup istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,044$).

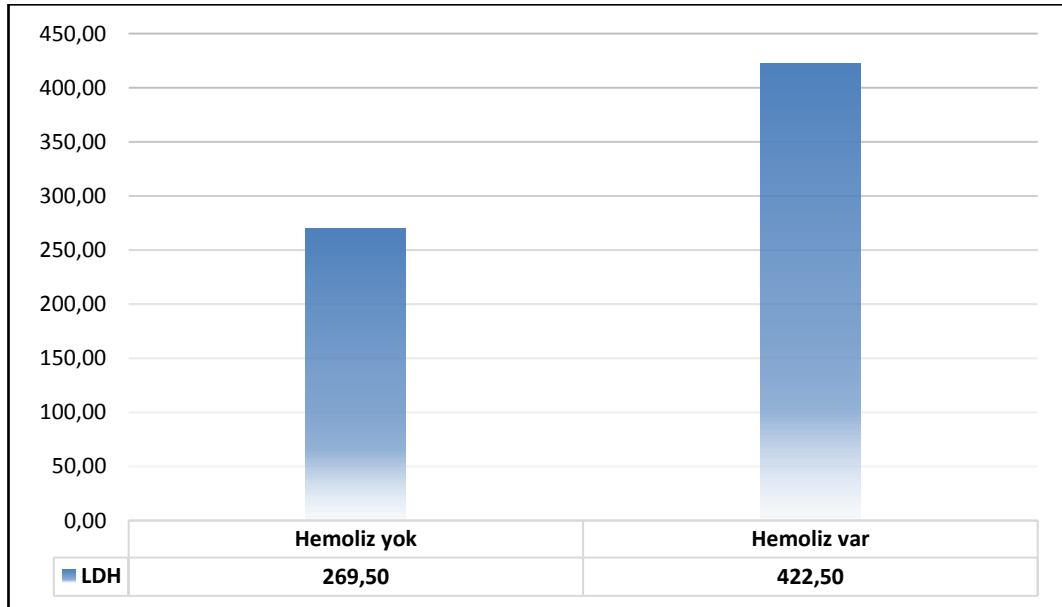
Katz ve ark. yapmış olduğu çalışmada hemolizi olan ve olmayan grubun total bilirubin, INR, hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (174). Yine aynı çalışmada hemolizi olan grupta hemoliz sırasında, ortalama serum hematokrit düzeyi 28.3 ± 0.3 , plazma içermeyen hemoglobin düzeyi $115,3 \pm 8,0$ mg/dl olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada hemolizi daha iyi tanımlayan biyolojik belirteç LDH düzeyi bakılmamıştır ve çalışmanın sınırlılıklarından birisidir. Whitson ve ark. 193 HMII implante edilen hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada hemolizi olan hastalarda INR, total bilirubin, LDH, PLT, plazma hemoglobin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Hemolizi olan hastalarda hemoliz sırasında PLT sayısı medyan değeri 175000 mg/dL, INR medyan değeri 1.9, total bilirubin medyan değeri 1.8 mg/dL, LDH medyan değeri 3235.5 U/L, plazma hemoglobin medyan değeri 53.5 mg/dL olarak ölçülmüştür. Bu çalışma LDH için cut-off değeri 1500 U/L olarak yapılmıştır (171). Ravichandran ve ark. yapmış olduğu çalışmada 100 hastanın 18'inde hemoliz saptanmış ve bu grupta LDH, total bilirubin anlamlı daha yüksek, INR değeri anlamlı daha düşük saptanmıştır. EKO ile ölçümü yapılan outflow greft velositeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. INR medyan değeri hemoliz olan grupta 1.6, kontrol grubunda ise 2.0 olarak saptanmıştır. Ayrıca düşük INR düzeylerinin morbid durumların oluşumu için yüksek bir predispozan bir faktör olduğu tespit edilmiştir (181).

Bizim çalışmamızda ise hemolizi olan ve hemolizi olmayan grup arasında Hg, serbest Hg, eritrosit sayısı, Htc, PLT sayısı, PT, APTT, INR, direk bilirubin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hemolizi olan hasta grubunda hemoglobin medyan değeri daha yüksek saptanmıştır ancak bunun nedeni; çalışmadaki hastaların eşlik eden komorbiditelerin olması, bu nedenle diğer sekonder nedenlere bağlı olarak anemik hastaların olduğu ve hemolizi olmayan

hastaların hemoglobin medyan değerinin düşük olduğu düşünülmüştür. Her iki gruptaki hastaların Hg, serbest Hg, düzeltilmiş retikülosit sayısı, haptoglobin, total bilirubin düzeyi Şekil 5.2’de karşılaştırılmıştır. Her iki grubun LDH düzeyleri Şekil 5.3’te belirtilmiştir.

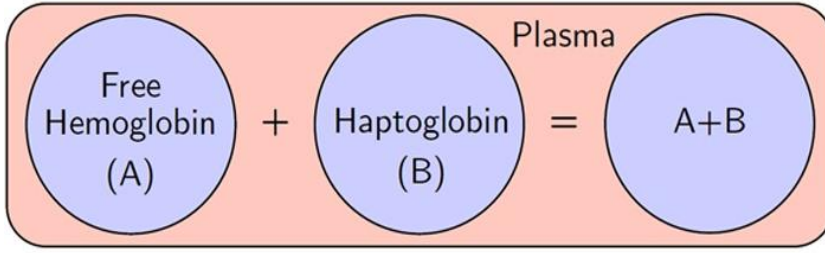


Şekil 5.2. Hastaların Hg, serbest Hg, düz. retikülosit sayısı, haptoglobin, total bilirubin medyan değerleri



Şekil 5.3. Hastaların LDH medyan değerleri

Ayrıca hemolizi olan bazı hastalarda anemi saptanmamıştır. Hemolizi olan gruptaki hastaların hepsinin serbest hemoglobin değeri normal değer aralığının üstündedir ancak hemolizi olmayan grupla aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Serbest hemoglobin medyan değeri hemolizi olan grupta daha yüksektir. Hemolizi olmayan gruptaki hastaların da 3'ünün serbest Hg değeri normal değer aralıklarında saptanmıştır. Kalan 29 hastada serbest Hg değeri normal değer aralığının üstünde saptansa da, bu hastalarda hemoliz olmadığı tespit edilmiştir. Hemolizi olan grupta INR medyan değeri daha düşük, direk bilirubin medyan değeri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hemolizi olan gruptaki hastaların 3 tanesinin INR düzeyi beklenen değer aralıklarındaydı (2,5-3,5). Diğer 5 hastanın INR düzeyi efektif değer aralığının altındaydı.



Şekil 5.4. Plazma içermeyen hemoglobinin, biyokinetik modelin şeması

İntravasküler hemolizlerde serbest hemoglobin artışına bağlı haptoglobinin düzeyinin azaldığı bilinmektedir (Serbest hemoglobin ve haptoglobinin kompleks oluşturur).

Tıbbi bir cihaz nedeniyle hemoliz sonucu üretilen plazma içermeyen hemoglobinin biyokinetik modelin şeması yukarıdaki gibidir. Bu model plazmasız hemoglobin (A)'nın AB kompleksi oluşturmak için Haptoglobin (B) ile bağlanma reaksiyonunu içermektedir (185).

Hemolizi olan grupta LDH, düzeltilmiş retikülosit sayısı, total bilirubin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek; haptoglobinin düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır. Hemolizi olan hastaların tümünde LDH düzeyi beklenildiği gibi normal değer aralığının üstünde saptanmıştır. Hemolizi olmayan 32 hastanın 21'inde LDH düzeyi normal değer

aralığının üstünde saptanmış olmasına rağmen bu hastalarda hemoliz saptanmamıştır. LDH seviyelerindeki anlamlı olmayan ve stabil artışlar hiperdinamik dolaşım, artmış pompa hızı ve dehidratasyon ile ilişkili olabilir. LDH düzeylerinde belirgin bir yükselme saptanırsa hemolizin altta yatan nedenini tespit etmek için daha ayrıntılı araştırmalar yapmak gerekebilir (186).

Total bilirubin düzeyi ise hemolizi olan hastaların 5'inde normal değer aralığında saptanmıştır. Haptoglobin düzeyi hemolizi olan 8 hastanın 6'sında normal değer aralığının altında, 2 hastada ise normal değer aralığında saptanmıştır. Haptoglobin düzeyi normal değer aralığında olan 2 hastanın ortalama Crp değeri yüksek olup, aktif enfeksiyonu olan hastalardır. Haptoglobin; enfeksiyon, akut miyokardiyal enfarktüs (AMI) ve enflamatuar reaksiyon gibi çeşitli uyaranlara yanıt olarak artan plazma konsantrasyonu ile bir akut faz proteini olarak işlev görür. Bu 2 hastada değerlerin düşük saptanmaması mevcut enflamatuar sürece bağlanmıştır.

Hemolizi olan hastaların hiçbirinde anlamlı bir direk coombs pozitifliği saptanmamıştır ve bu hastalarda otoimmün hemolitik anemi ekarte edilmiştir. Direk coombs testi 3+ ve 4+ olarak saptanan hastaların ise hiçbirinde hemoliz izlenmemiştir.

Ayrıca çalışmamızda tüm hastaların laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon analizinde; serbest Hg ile düzeltilmiş retikülosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ($r=0,318$; $p=0,045$), düzeltilmiş retikülosit sayısı ile LDH ($r=0,489$; $p=0,001$) ve LDH ile total bilirubin ($r=0,425$; $p=0,006$) arasında pozitif orta düzeyde bir korelasyon belirlendi. Haptoglobin ile LDH ($r=-0,357$; $p=0,024$) ve total bilirubin ($r=-0,377$; $p=0,017$) arasında zayıf negatif yönde bir korelasyon bulundu. Hemoliz tanılı hastaların laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon analizinde ise; serbest Hg ile haptoglobin ve LDH, haptoglobin ile total bilirubin ve LDH ile total bilirubin arasındaki korelasyon katsayılarının yüksek olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Çalışmamızda hastalarda artan düzeltilmiş retikülosit sayısının hemoliz oluşum riskini de arttırdığı belirlendi. Hastalarda azalan haptoglobin değerinin hemoliz gelişimini pozitif yönde etkilediği izlendi. Hastalarda LDH değeri arttıkça hemoliz gelişim riskinin de arttığı tespit edildi.

Klinik uygulamada, hemoliz aynı zamanda VAD'nin uygun işlevini değerlendirmek için değerli bir parametredir. Hemolizde beklenmedik bir artış, örneğin bir trombüs veya VAD giriş kanülünde bir king olması veya yanlış konumlandırmaya işaret edebilir (187). Bu sebeple hemoliz tanımında kullanılan, hemoliz ile ilişkisi gösterilmiş ve hemoliz riskini artıran parametrelerden LDH, haptogloblin, düzeltilmiş retikülosit sayısı düzeyine rutin aralıklarla bakılması kanaatine vardık.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Çalışmamızda az sayıda hastayı, tek bir VAD sisteminin (HW) implante edildiği hasta grubunu analiz ettik. Ayrıca VAD implantasyonundan hemen sonra çalışmaya dahil edilen grupta cerrahi prosedür ve kullanılan kan ürünleri nedeniyle hemoliz oluşmuş olabilir. Bununla birlikte, VAD desteğinin neden olduğu kayma stresine bağlı hemoliz oluşumunun implantasyondan hemen sonra zaten yaygın olarak görüldüğünü varsayıyoruz. Ayrıca hemolizi olan hastalarda EKO ile outflow greftin velositesi ölçülmemiştir ve karşılaştırılması yapılmamıştır.

6. SONUÇLAR

İntravasküler hemoliz, LVAD implantasyonu yapılan hastalarda sık olarak görülebilen komplikasyonlardan birisidir. Özellikle hemolizin neden olduğu pompa trombozu, serebrovasküler olay hastalarda ciddi mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Bu nedenle hastalarda hemoliz tanısının erken teşhisi, öngörülebilirliği ve tedavisi sağ kalımı, yaşam kalitesini artırabilir. Ancak günümüzde hemoliz tanısında kullanılan altın standart bir tanı yöntemi ve fikir birliği yoktur. Biz, çalışmamızda rutin hemoliz parametrelerini (LDH, total bilirubin, periferik yayma, hemoglobin, haptoglobın) değerlendirdiğimiz gibi serbest hemoglobin düzeyi ölçümü de yaptık ve serbest hemoglobinin tanıdaki önemini ortaya koymayı amaçladık. Ayrıca hemoliz insidansını, demografik verilerin, komorbiditelerin, laboratuvar parametrelerinin hemoliz ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızda hemolizi olan hastalarda yaş ve kilo değerlerinin hemolizi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,065$ ve $p=0,153$). Hastalarda hemoliz varlığına göre sigara kullanımı ($p=0,442$), HT ($p=0,999$), DM ($p=0,348$), KAH ($p=0,114$), KBH ($p=0,128$) görülme oranları açısından anlamlı fark gözlenmedi. Hastalar etiyoloji dağılımı açısından değerlendirildiğinde, hemolizi olan hastalarda İKMP yüzdesi (%87,5) ve olmayanlarda ise DKMP yüzdesi (%59,4) istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,044$). Hemolizi olan hastaların medyan post-op süresi (986 gün) hemolizi olmayanlara göre (439,5 gün) daha yüksek bulunurken, bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,829$).

Hastaların hemoliz varlığına göre hemoglobin ($p=0,728$), serbest Hg ($p=0,278$), Htc ($p=0,584$), eritrosit sayısı ($p=0,778$), MCV ($p=0,209$), PT ($p=0,342$), APTT ($p=0,829$), INR ($p=0,415$), direkt bilirubin ($p=0,278$) ve CRP ($p=0,986$) değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu. Hemolizi olan hastaların medyan RDW değerinin [16,5 (min:14; maks:18)] olmayanlara göre [14 (min:12; maks:20,6)] anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,027$). Hemoliz tanısı alan hastaların medyan MPV değeri 11,15 (min:10; maks:12,3), olmayan hastaların 9,85 (min:8,6; maks:11,7) olarak bulunurken, hemoliz tanılı hastalarda MPV değerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$).

Hemolizi olan hastaların medyan düzeltilmiş retikülosit sayısının [1,94 (min:1,49; maks:3,08)] olmayanlara göre [1,33 (min:0,66; maks:2,24)] istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Hemoliz tanılı hastalarda medyan haptogloblin değeri 0,07 (min:0,02; maks:1,11), hemoliz tanısı olmayan hastalarda 1,27 (min:0,3; maks:2,69) olarak hesaplanırken hemoliz tanılı hastalarda haptogloblin değeri istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Hemolizi olan hastalarda medyan LDH değeri [422,5 (min:307; maks:3050)] olmayanlara göre [269,5 (min:151; maks:462)] anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Hemoliz tanılı hastaların medyan total bilirubin değeri 0,85 (min:0,6; maks:3,3), hemoliz tanılı olmayan hastaların 0,6 (min:0,2; maks:2,1) olarak bulunmuş olup, hemoliz hastalarının total bilirubin değerlerinin istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,048$).

Hemolizi tanılı hastaların laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon analizinde ise serbest Hg ile haptogloblin ve LDH, haptogloblin ile total bilirubin ve LDH ile total bilirubin arasındaki korelasyon katsayılarının yüksek olduğu görüldü de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Hemoliz tanısı alan grupta serbest hemoglobin değeri hemoliz tanısı almayan gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Bunun nedeninin çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması olabileceği gibi tüm LVAD hastalarında serbest hemoglobin düzeyinin hemoliz olmasa dahi belirli bir düzeye kadar yükseldiği veya kan alımı sırasında kanın hemolize uğradığı ve bundan dolayı serbest hemoglobin seviyesinin yükselmiş olabileceği düşünülmüştür. Çünkü hemolizi olmayan gruptaki 32 hastanın sadece 3'ünün serbest hemoglobin düzeyi normal değer aralıklarındaydı.

Çalışmamızda serbest hemoglobin değerinin hemoliz tanısı koymada tek başına yeterli olmayacağı, bu parametre haricinde ek tetkikler ile desteklenmesi gerektiği sonucuna vardık. Hemolizin erken teşhisi amacıyla, hemolizin neden olacağı morbiditeleri önlemek için LVAD hastalarından düzenli aralıklarla LDH, haptogloblin, retikülosit sayısı ölçümü yapılması bu hastalarda oldukça önemli olacaktır. Ayrıca gelecekte geniş seriler içeren, çok merkezli, daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar ile hemoliz tanısında fikir birliğine varılabileceği kanaatindeyiz.

7. ÖZET

Sol Ventrikül Destek Cihazı İmplant Edilmiş Hastalarda Oluşan Hemolizin Değerlendirilmesi

Amaç: Kalp yetmezliği, kalbin yapısal veya fonksiyonel bozukluğundan kaynaklanan dolum veya pompa fonksiyonlarında bozulmanın izlendiği; yorgunluk, efor dispnesi, ortopne, paroksizmal noktürn dispne, noktüri, mental durum değişiklikleri, anoreksi ve abdominal ağrı ile karakterize olabilen kompleks bir klinik sendromdur. Kalp yetmezliği tedavisinde günümüzde uygun medikal tedavi, inotrop desteği uygulamalarına rağmen yanıt alınamayan hastalarda ve transplanta köprüleme amacıyla sol ventrikül destek cihazı (LVAD) implantasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. LVAD implantasyonu yapılan hastalar implant sonrası dönemde birtakım komplikasyonlarla karşılaşmaktadırlar. İntravasküler hemoliz ciddi morbidite ve mortalite oluşturmaları nedeniyle bu komplikasyonların en önemlilerinden birisidir.

Bu çalışmamızda; LVAD implante edilen hastalarda klinik ve laboratuvar verilerine dayanarak intravasküler hemoliz insidansını, etiyolojisini, serbest hemoglobinin hemoliz tanısındaki önemini, serbest hemoglobinin diğer hemoliz parametreleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Böylece hemolizin erken teşhisini, teşhiste bize yol gösterici olan laboratuvar bulgularını elde edip hastaları hemolizin komplikasyonlarından korumayı ve sağkalımı artırmayı hedefliyoruz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2012 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından sol ventrikül destek sistemi (HEARTWARE, LVAD) implantasyonu yapılmış olup, rutin poliklinik kontrolüne gelen, klinik yatışı yapılan ve yeni LVAD implantasyonu yapılan toplam 40 hasta dahil edildi. Hemoliz tanımı; LDH, total bilirubin ve serbest hemoglobin yüksekliği, haptoglobin, hemoglobin düşüklüğüne bakılarak yapılmıştır. Ayrıca otoimmün hemolitik anemi olasılığını ortadan kaldırmak için tüm hastalara eş zamanlı antiglobin test de yapılmıştır. Hemolizi olan ve olmayan hastalarda demografik veriler, komorbiditeler ve laboratuvar

sonuçları karşılaştırılmıştır. Hemoliz parametrelerinin kendi arasında korelasyonu ve erken teşhisteki önemi saptanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 40 hastanın %20'sinde (n=8) hemoliz olduğu, %80'inde (n=32) olmadığı tespit edildi. Hemolizi olan hastalarda yaş ve kilo değerlerinin hemolizi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlenirse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,065$ ve $p=0,153$). Hemolizi olan hastaların medyan düzeltilmiş retikülosit sayısının olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Hemoliz tanılı hastalarda medyan haptogloblin değeri hemoliz olmayanlara göre daha düşüktü ($p<0,001$). Hemolizi olan hastalarda medyan LDH değeri olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Hemoliz tanılı hastaların medyan total bilirubin değerinin hemoliz olmayanlara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,048$). Hastalarda artan düzeltilmiş retikülosit sayısının hemoliz oluşum riskini de arttırdığı belirlendi (Odds ratio [OR]: 1,58; $p=0,044$). Hastalarda azalan haptogloblin değerinin hemoliz gelişimini pozitif yönde etkilediği izlendi (OR: 0,028; $p=0,028$). Hastalarda LDH değeri arttıkça hemoliz gelişim riskinin de arttığı tespit edildi (OR: 1,045; $p=0,023$).

Sonuç: İntravasküler hemoliz LVAD implantasyonundan sonra hastalarda sık karşılaşılan komplikasyonlardan birisidir ve ciddi morbidite ve erken mortaliteye yol açabilmektedir. Hemoliz için risk faktörlerinin saptanması, erken teşhiste kullanılabilecek laboratuvar parametrelerinin belirlenmesi çok önemlidir. LDH, total bilirubin, haptogloblin, serbest hemoglobin değeri ve düzeltilmiş retikülosit sayısı hemoliz tanımında kullanılan en önemli parametrelerdendir. Serbest hemoglobin değerinin yüksekliği; hemoliz tanısı koymada tek başına yeterli olmamaktadır ve mutlaka ek tetkikler ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: LVAD, hemoliz, LDH, serbest hemoglobin.

8. ABSTRACT

Evaluation of Hemolysis Occurred in Patients with Left Ventricle Support Device Implanted

Objective: Impaired filling or pump functions due to heart failure, structural or functional impairment of the heart is observed; It is a complex clinical syndrome characterized by fatigue, exertional dyspnea, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, nocturia, mental status changes, anorexia and abdominal pain. In the treatment of heart failure, left ventricular assist device (LVAD) implantation is widely used in patients who do not respond despite appropriate medical treatment, inotropic support, and for bridging to transplantation. Patients with LVAD implantation experience some complications in the post-implant period. Intravascular hemolysis is one of the most important complications because it causes serious morbidity and mortality.

In this study; based on clinical and laboratory data in patients with LVAD implantation, we aimed to investigate the incidence and etiology of intravascular hemolysis, the importance of free hemoglobin in the diagnosis of hemolysis, and the relationship of free hemoglobin with other hemolysis parameters. Thus, we aim to obtain early diagnosis of hemolysis, to obtain laboratory findings that guide us in diagnosis, to protect patients from the complications of hemolysis and to increase survival.

Materials and Methods: Left ventricular support system (HEARTWARE, LVAD) was implanted by Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery between January 2012 and August 2021, a total of 40 patients who were newly operated, hospitalized in the service, intensive care unit and came for routine polyclinic control were included in the study. The definition of hemolysis was made by evaluating high levels of LDH, total bilirubin and free hemoglobin, low levels of haptoglobin and hemoglobin. In addition, antiglobin test was performed simultaneously in all patients to eliminate the possibility of autoimmune hemolytic anemia. Demographic data, comorbidities and laboratory results were compared in patients with and without hemolysis. The correlation

between hemolysis parameters and their importance in early diagnosis has been determined.

Results: It was found that 20% (n=8) of 40 patients included in the study had hemolysis, and 80% (n=32) did not. Although it was observed that age and weight values were higher in patients with hemolysis than patients without hemolysis, this difference was not statistically significant ($p= 0.065$ and $p= 0.153$, respectively). It was found that the median corrected reticulocyte count of patients with hemolysis was statistically higher than those without ($p <0.001$). The median haptoglobin value was lower in patients with a diagnosis of hemolysis than those without hemolysis ($p <0.001$). The median LDH value was significantly higher in patients with hemolysis than those without ($p <0.001$). It was observed that the median total bilirubin value of patients with a diagnosis of hemolysis was higher than those without hemolysis ($p= 0.048$). It was determined that the increased corrected reticulocyte count in the patients also increased the risk of hemolysis (Odds ratio [OR]: 1.58; $p= 0.044$). It was observed that decreased haptoglobin value in patients positively affected the development of hemolysis (OR: 0.028; $p= 0.028$). It was found that as the LDH value increased in patients, the risk of developing hemolysis increased (OR: 1.045; $p= 0.023$).

Conclusion: Intravascular hemolysis is one of the common complications in patients after LVAD implantation and can lead to severe morbidity and early mortality. It is very important to determine the risk factors for hemolysis and to determine the laboratory parameters that can be used in early diagnosis. LDH, total bilirubin, haptoglobin, free hemoglobin value and corrected reticulocyte count are among the most important parameters used in the definition of hemolysis. High free hemoglobin value; alone is not sufficient to diagnose hemolysis and must be supported by additional laboratory tests.

Keywords: LVAD, hemolysis, LDH, free hemoglobin.

9. KAYNAKLAR

1. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. *BMJ* 2000; 320(7226): 39-42. doi: 10.1136/bmj.320.7226.39
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics. 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: 6-245. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>
3. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2012; 3: 77-137.
4. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93(3): 1137-46. doi: 10.1136/hrt.2003.025270
5. Djousse L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA* 2009; 302(4): 394-400. doi: 10.1001/jama.2009.1062
6. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292: 344-50. doi: 10.1001/jama.292.3.344
7. Seferovic PM, Stoerk S, Filippatos G, Mareev V, KAvoliuniene A, Ristic AD, et al. Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(9): 947-59. doi: 10.1093/eurjhf/hft092
8. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, ve ark. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012; 40(4): 298-308. doi: 10.5543/tkda.2012.65031
9. Çavuşoğlu Y, Kozan O, Temizhan A, Küçükoğlu S. Clinical characteristics of the Turkish population with heart failure and treatment modalities used in daily practice: Reality HF data. *Anatolian J Cardiol* 2014; 14: 20.
10. Maggioni AP, Dahlström U, Flippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808-17. doi: 10.1093/eurjhf/hft050
11. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168(2): 1186-94. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.065

12. McMurray JJV. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; 362(3): 228–38. doi: 10.1056/NEJMcp0909392
13. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011; 378(9792): 704–12. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60894-5
14. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14(10): 591-602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
16. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(3): 317–27. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.046
17. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(1): 18–28. doi: 10.1093/eurjhf/hfq121
18. MAGGIC (Meta analysis Global Group in Chronic Heart Failure). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1750-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehr254
19. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease? *Eur J Heart Fail* 2007; 9(2): 136-43. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.05.014
20. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail* 2007; 13(7): 569–76. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.04.006
21. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387–93. <https://doi.org/10.1161/hc1102.105289>
22. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24(4): 320-8. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00428-1
23. Redfield MM, Jacobson SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289(2): 194-202. doi: 10.1001/jama.289.2.194

24. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112(25): 3958-68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590091
25. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14(5): 385-92. doi: 10.1007/s11897-017-0351-y
26. Sayer G, Semigran MJ. Acute and Chronic Right Ventricular Failure. In: Eisen H, editor. *Heart Failure*. 1st ed. London: Springer- Verlag 2017; 65-84.
27. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for 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; 29(19): 2388-442. doi: 10.1093/eurheartj/ehn309
28. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(18): 1695–702. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.019
29. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet* 2014; 383(9921): 999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
30. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009; 13(32): 1–207. doi: 10.3310/hta13320
31. Ural D, Çavuşoğlu Y, Eren M, Karaüzüm K, Temizhan A, Yılmaz MB, et al. Diagnosis and management of acute heart failure. *Anatol J Cardiol* 2015; 15(11): 860-89. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6567
32. Choi HM, Park MS, Youn JC. Update on heart failure management and future directions. *Korean J Intern Med* 2019; 34(1): 11-43. doi: 10.3904/kjim.2018.428
33. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Mohammad AA, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015; 350: 910. doi: 10.1136/bmj.h910
34. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006; 56(526): 327–33. PMID: 16638247

35. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64(7): 619–28. doi: 10.1080/00365510410002878
36. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30(3): 278–89. doi: 10.1093/eurheartj/ehn492
37. Garnier F, Eicher J-C, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho L-S, et al. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(6): 648–54. doi: 10.1002/ejhf.78
38. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(12): 1345–61. doi: 10.1002/ejhf.184
39. Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H, et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17(1): 106–13. doi: 10.1093/ehjci/jev144
40. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvechio S, Dabrowski R, Wacławski MA, Petrie MC, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(19): 2092–100. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.882
41. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2011; 17(3): 115–9. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00216.x
42. McMurray JJv, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, 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 Heart J* 2012; 33(14): 1787–847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
43. Albes JM, Eckstein FS, Heinemann MK, Ziemer G. Successful weaning of a transplanted heart from biventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(1): 277–8. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01276-5

44. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88(1): 107-15. doi: 10.1161/01.cir.88.1.107
45. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(3): 361–71. doi: 10.1016/s1388-9842(01)00198-2
46. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(12): 997–1003. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.069
47. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(5): 970–5. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02063-6
48. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8): 1414–21. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02304-5
49. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169): 2001–7. PMID: 10376614
50. Lechat P, Brunhuber KW, Hofmann R, Kuhn P, Nesser HJ, Slany J, et al. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13. Doi: 10.1016/S0140-6736(98)11181-9
51. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, 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* 2005; 26(3): 215–25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115
52. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112(16): 2426–35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320
53. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336(8): 525–33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801

54. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314(24): 1547–52. doi: 10.1056/NEJM198606123142404
55. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351(20): 2049–57. doi: 10.1056/NEJMoa042934
56. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
57. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1859-69. doi: 10.1056/NEJMoa1202299
58. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337(22): 1576–83. doi: 10.1056/NEJM199711273372202
59. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004; 19(1): 26–30. doi: 10.1097/00001573-200401000-00007
60. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(1): 111-8. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01932-0
61. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007; 297(22): 2502-14. doi: 10.1001/jama.297.22.2502
62. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125(1): 188-97. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46
63. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *Engl J Med* 2003; 348(20): 2007-18. doi: 10.1056/NEJMra021498

64. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. MPH the Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; Focus Theme: Age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2013; 32(10): 1147-274. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006
65. 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(4): 25–146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998
66. Küçükaksu S. Hedef Tedavi; Cerrahi: Ventriküler yardımcı cihazlar ve total yapay kalp. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi* 2008; 1(2): 12-33.
67. Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science* 1935; 81(2112): 621–3. doi: 10.1126/science.81.2112.621
68. Gibbon Jr JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37(3): 171-85. PMID: 13154149
69. Spencer FC, Eisemen B, Trinkle JK, Rossi NP. Assisted circulation for cardiac failure following intracardiac surgery with cardiorespiratory bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49(1): 56-73. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)33319-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)33319-7)
70. Dennis C, Carlens E, Senning A, Hall DP, Moreno JR, Cappelletti RR, et al. The use of a cannula for left heart bypass without thoracotomy. *Ann Surg* 1962; 156(4): 623-37. doi: 10.1097/00000658-196210000-00009
71. Liotta D, Taliani T, Giffoniello AH, Deheza FS, Liotta S, Lizarraga R, et al. Artificial heart in the chest: preliminary report. *Trans Ann Soc Artif Intern Organs* 1961; 7: 318-22. PMID: 13762534
72. Liotta D, Crawford ES, Cooley DA, DeBakey ME, Urquia M, Feldman L. Prolonged partial left ventricular bypass by means of an intrathoracic pump implanted in the chest. *Trans Ann Soc Artif Organs* 1962; 8: 90-9. doi: 10.1097/00002480-196204000-00022
73. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol* 1971; 27(1): 3-11. doi: 10.1016/0002-9149(71)90076-2
74. Moulopoulos SD, Topaz S, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta. Mechanical assistance of the failing circulation. *Am Heart J* 1962; 63: 669-75. doi: 10.1016/0002-8703(62)90012-1.
75. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman Jr JL. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968; 203(2): 113-8. PMID: 5694059

76. Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotropic cardiac prosthesis for the staged cardiac replacement. *Am J Cardiol* 1969; 24(5): 723-30. doi: 10.1016/0002-9149(69)90460-3
77. Portner PM, Oyer PE, McGregor CG, Baldwin JC, Ream AK, Wyner J, et al. First human use of an electrically powered implantable ventricular assist system. *Artif Organs* 1985; 9(A): 36.
78. Frazier O, Duncan J, Radovancevic B, Vega JD, Baldwin RT, Burnett CM, et al. Successful bridge to heart transplantation with a new left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(3 pt 1): 530-7. PMID: 1610860
79. Güner S, Yaşa B, Kantaroğlu B, Küçükaksu DS, Tarcan O, Karagöz H, ve ark. Postkardiyotomi kardiyojenik tedavisinde ventriküler destek aygıtlarının kullanımı. XIV. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 10-13 Ekim 1998, Antalya, sayfa 92.
80. Ozbaran M, Yagdi T, Engin C, Ertugay S, Eygi B, Ozturk P, et al. Mechanical cardiac support in the adult with the Berlin Heart EXCOR pulsatile ventricular assist device: Report of the first two case. TÜYOD 1. Ulusal Yapay Organlar ve Destek Sistemleri Kongresi, İstanbul 15-17 Haziran 2007; ss. 15.
81. Kucukaksu DS, Wieselthaler G, Goksedef D, Yildiz C, Bulbul S, Bayrak F, et al. The first implantation of DeBakey VAD for destination therapy in Turkey. *Artif Organs* 2007; 10: 116.
82. Eygi B, Ertugay S, Turhan S, Oguz E, Ayik F, Kurtaran P, et al. Intracorporeal LVAD applications: Ege University experience. TUYOD 2. Yapay Organlar ve Destek Sistemleri Kongresi, Antalya, 23-26 Nisan 2009, sayfa 6.
83. Tuncer ON. Sürekli akım sağlayan iki farklı uzun süreli ventrikül destek sistemi cihazının implantasyon sonrası orta ve uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer Bayezid, Antalya 2015.
84. Balkanay OO, Balkanay M. Kısa süreli mekanik ventrikül destek sistemleri ve ECMO. In: Ömer Bayezid, editor. *Kalp yetmezliğinde mekanik dolaşım destek sistemleri*. 1st ed. Antalya: Akdeniz Üniversitesi 2015; 191.
85. Papaioannou TG, Stefanadis C. Basic principles of the intraaortic balloon pump and mechanisms affecting its performance. *ASAIO J* 2005; 51(3): 296-300. doi: 10.1097/01.mat.0000159381.97773.9b
86. 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: 669-75. doi: 10.1016/0002-8703(62)90012-1

87. Guyton RA, Schonberger JP, Everts PA, Jett GK, Gray LA, Gielchinsky I, et al. Postcardiotomy shock: clinical evaluation of the BVS 5000 biventricular support system. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(2): 346-56. doi: 10.1016/0003-4975(93)91174-I
88. 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(2): 646-9. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00584-6
89. Lad V, Elhenawy A, Harwood S, MacIver J, Badiwala MV, Vallelonga M, et al. Mechanical circulatory support with the ABIOMED BVS 5000: The Toronto General Hospital experience. *Can J Cardiol* 2010; 26(9): 467-70. doi: 10.1016/s0828-282x(10)70449-9
90. Naidu SS. Novel percutaneous cardiac assist devices: the science of and indications for hemodynamic support. *Circulation* 2011; 123(5): 533-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.945055
91. Spencer FC, Eisman B, Trinke JK, Rossi NP. Assisted circulation for cardiac failure following intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49: 56-73. PMID: 14261875
92. Rose EA, Gelinjs AC, Moscovits AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assistance device for end stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(20): 1435-43. doi: 10.1056/NEJMoa012175
93. Long JW, Healy AH, Rasmusson BY, Cowley CG, Nelson KE, Kfoury AG, et al. Improving outcomes with long-term “destination” therapy using left ventricular devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(6): 1353-60. Disc. 1360-1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.124
94. Hetzer R, Loebe M, Potapov EV, Weng Y, Stiller B, Hennig E, et al. Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(5): 1498-506. doi: 10.1016/s0003-4975(98)00914-x
95. Siegenthaler MP, Frazier OH, Beyersdorf F, Martin J, Laks H, Eleftheriades J, et al. Mechanical reliability of the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(5): 1758-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.12.013
96. Schmid C, Tjan TDT, 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(9): 1188-94. doi: 10.1016/j.healun.2004.08.024
97. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(20): 1435-43. doi: 10.1056/NEJMoa012175

98. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation* 2007; 116(5): 497-505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.691972
99. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Stawinski GG, John R, Jorde U, et al. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19): 1890-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.062
100. Schmitto JD, Hanke JS, Rojas SV, Avsar M, Haverich A. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(6): 858-60. doi: 10.1016/j.healun.2015.03.001
101. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland Jr JC, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device—the final cohort. *N Engl J Med* 2019; 380(17): 1618-27. doi: 10.1056/NEJMoa1900486
102. Holman WL, Kormos RL, Naftel DC, Miller MA, Pagani FD, Blume E, et al. Predictors of death and transplant in patients with a mechanical circulatory support device: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(1): 44-50. doi: 10.1016/j.healun.2008.10.011
103. Miller LW, Pagani, FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous –flow device in patients awaiting list transplantation. HeartMate II Clinical Investigators. *N Engl J Med* 2007; 357(9): 885-96. doi: 10.1056/NEJMoa067758
104. Frazier OH, Shah NA, Myers TJ, Robertson KD, Gregoric ID, Delgado R. Use of the Flowmaker (Jarvik 2000) left ventricular assist device for destination therapy and bridging to transplantation. *Cardiology* 2004; 101(1-3): 111-6. doi: 10.1159/000075991
105. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 112(12): 154-235 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586
106. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13(4): 107–12. PMID: 7947865

107. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(9): 1024–42. doi: 10.1016/j.healun.2006.06.008
108. Stelken AM, Younis L, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise using percent achieved of predicted peak oxygen consumption for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(2): 345–52. doi: 10.1016/0735-1097(95)00464-5
109. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, et al. Determining the preferred percent-predicted equation for peak oxygen consumption in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2009; 2(2): 113–20. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.834168
110. Osaki S, Edwards NM, Johnson MR, Velez M, Munoz A, Lozonschi L, et al. Improved survival after heart transplantation in patients with bridge to transplant in the recent era: a 17-year single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(6): 591-7. doi: 10.1016/j.healun.2009.03.008
111. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1873–84. doi: 10.1056/NEJMoa053063
112. Gordon RJ, Weinberg AD, Pagani FD, Slaughter MS, Pappas PS, Naka Y, et al. Prospective, Multicenter Study of Ventricular Assist Device Infections. *Circulation* 2013; 127(6): 691-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128132
113. Acker MA. Mechanical Circulatory support for patients with acute-fulminant myocarditis. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(3 suppl): 73-6. Disc. 82-5. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02628-x
114. Long JW. Rematch trial LVAD performance, adverse events and targets to improve outcomes. Utah Artificial Heart Program. Presented at the I. Cleveland Clinic Foundation Heart Failure-Circulatory support Summit, 22-25 August 2002, Cleveland, Ohio, page 22-5.
115. John R, Liao K, Lietz K, Kamdar F, Adams MC, Boyle A, et al. Experience with the Levitronix CentriMag circulatory support system as a bridge to decision in patients with refractory acute cardiogenic shock and multisystem organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(2): 351–8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.085
116. De Robertis F, Rogers P, Amrani M, Petrou M, Pepper JR, Bahrami T, et al. Bridge to decision using the Levitronix CentriMag short-term ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(5): 474–8. doi: 10.1016/j.healun.2008.01.027
117. Doll N, Kiaii B, Borger M, Bucerius J, Kramer K, Schmitt DV, et al. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane

- oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(1): 151–7. doi: 10.1016/s0003-4975(03)01329-8
118. Williams MR, Oz MC. Indications and patient selection for mechanical ventricular assistance. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(3 suppl): 86-91. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02627-8
 119. 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(6): 2181-4. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00753-5
 120. Salzberg SP, Lachat ML, von Harbou K, Zund G, Turina MI. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(2): 222–5. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.11.001
 121. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(3): 689–95. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.104
 122. Rose AG, Connelly JH, Park SJ, Frazier OH, Miller LW, Ormaza S. Total left ventricular outflow tract obstruction due to left ventricular assist device-induced sub-aortic thrombosis in 2 patients with aortic valve bioprosthesis. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(5): 594-9. doi: 10.1016/s1053-2498(02)01180-4
 123. Mokashi SA, Schmitto JD, Lee LS, Rawn JD, Bolman RM, Shekar PS, et al. Ventricular assist device in patients with prosthetic heart valves. *Artif Organs* 2010; 34(11): 1030-4. doi: 10.1111/j.1525-1594.2010.01102.x
 124. John R, Mantz K, Eckman P, Rose A, May-Newman K. Aortic valve pathophysiology during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(12): 1321-9. doi: 10.1016/j.healun.2010.06.006
 125. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(4 suppl): 1–39. doi: 10.1016/j.healun.2010.01.011
 126. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(2): 195–200. doi: 10.1016/j.healun.2009.05.030
 127. Farrar DJ. The thoratec ventricular assist device: A paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12(3): 243-50. doi: 10.1053/stcs.2000.19620

128. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 2002; 6(4): 947–67. doi: 10.1016/s1089-3261(02)00056-9
129. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349(9058): 1050-3. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07015-8
130. Clerkin KJ, Naka Y, Mancini DM, Colombo PC, Topkara VK. The impact of obesity on patients bridged to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 2016; 4(10): 761-8. doi: 10.1016/j.jchf.2016.05.010
131. Yost G, Coyle L, Gallagher C, Graney N, Siemeck R, Tatoes A, et al. The impact of extreme obesity on outcomes after left ventricular assist device implantation. *J Thorac Dis* 2017; 9(11): 4441-6. Doi: 10.21037/jtd.2017.10.52
132. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101(5): 502–7. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00258-6
133. Koster A, Loebe M, Sodian R, Potapov EV, Hansen R, Müller J, et al. Heparin antibodies and thromboembolism in heparin-coated and non-coated ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(2): 331–5. doi: 10.1067/mtc.2001.111655
134. Schenk S, El-Banayosy A, Prohaska W, Arusoglu L, Morshuis M, Koester-Eiserfunke W, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving mechanical circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(6): 1373–81. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.048
135. Tylus-Earl N, Chillcott S. Mental health and medical challenges. Management of a depressed patient with a left ventricular assist system in an inpatient psychiatric setting. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2009; 47(10): 43-9. doi: 10.3928/02793695-20090902-02
136. Kamdar F, Boyle A, Liao K, Colvin-Adams M, Joyce L, John R. Effects of centrifugal, axial, and pulsatile left ventricular assist device support on end – organ function in heart failure patients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(4): 352–9. Doi: 10.1016/j.healun.2009.01.005
137. Estep JD, Mushtag A, Bhardway R, Loebe M, Orrego C, Torre-Amione G. Continuous flow LVADs exert lower levels of sustained mechanical unloading compared to pulsatile devices: A need for prospective evaluation to optimize continuous flow support. *J Card Fail* 2009; 15: 45.
138. Cheng A, Williamitis CA, Slaughter MS. Comparison of continuous-flow and pulsatile flow left ventricular assist devices: Is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3(6): 573–81. Doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.24

139. Fitzpatrick JR, Frederick JR, Hiesinger W, Hsu VM, McCormick RC, Kozin ED, et al. Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(4): 971-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.021
140. Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, Smedira NG, Hoercher KJ, Massiello A, et al. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: A translation from pump mechanics to clinical practice. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(1): 1–11. doi: 10.1016/j.healun.2012.10.001
141. Nakajima S, Seguchi O, Sunami H, Sato T, Murata Y, Hata H, et al. Hemodynamic differences between axial and centrifugal-flow pumps: Which type of left ventricular assist device should be selected for each patient?. *J Card Fail* 2014; 20: 204. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.07.395>
142. Grimm JC, Magruder T, Kemp CD, Shah AS. Late complications following continuous-flow left ventricular assist device implantation. *Front Surg* 2015; 2: 42. eCollection 2015. doi: 10.3389/fsurg.2015.00042
143. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks E, Cotts WG, Gregoric I, et al. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(7): 675-83. doi: 10.1016/j.healun.2013.04.004
144. Dang NC, Topkara VK, Mercado M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, et al. Right failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(1): 1-6. doi: 10.1016/j.healun.2005.07.008
145. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J, et al. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002; 106(1): 198-202. PMID: 12354733
146. Santamore WP, Gray Jr LA. Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LVAD support. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(1): 350-6. doi: 10.1016/0003-4975(95)01056-4
147. Chen JM, Levin HR, Rose EA, Addonizio LJ, Sistino JJ, Michler RE, et al. Experience with right ventricular assist devices for perioperative right-sided circulatory failure. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(1): 305-10. Disc. 311-3. doi: 10.1016/0003-4975(95)01010-6
148. 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(4): 461-70. doi: 10.1097/01.mat.0000170620.65279.aa
149. Sinha PK, Dubey PK, Singh S. Identifying tracheomalacia. *Br J Anaesth* 2000; 84(1): 127-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013372
 150. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(2): 141-56. doi: 10.1016/j.healun.2012.12.004
 151. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000; 84(2): 345-9. PMID: 10959711
 152. Nascimbene A, Neelamegham S, Frazier OH, Moake JL, Dong J. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device. *Blood* 2016; 127(25): 3133-41. doi: 10.1182/blood-2015-10-636480
 153. Starling RC, Moazami N, Sivestry SC, Ewald GA, Rogers JG, Milano CA, et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med* 2014; 370(1): 33-40. doi: 10.1056/NEJMoa1313385
 154. Berger S, Salzman EW. Thromboembolic complication of prosthetic devices. *Prog Hemost Thromb* 1974; 2(0): 273-309. PMID: 4605382
 155. Ismeno G, Renzulli A, Carozza A, Feo MD, Iannuzzi M, Sante P, et al. Intravascular hemolysis after mitral and aortic valve replacement with different types of mechanical prostheses. *Int J Cardiol* 1999; 69(2): 179-83. doi: 10.1016/s0167-5273(99)00024-8
 156. Ravichandran AK, Parker J, Novak E, Joseph SM, Schilling JD, Ewald GA, et al. Hemolysis in left ventricular assist device: a retrospective analysis of outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(1): 44-50. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.019
 157. Steffen RJ, Soltesz EG, Miracle K, Lee S, Mountis M, Moazami N. Incidence of increases in pump power use and associated clinical outcomes with an axial continuous-flow ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(1): 105-6.
 158. Druml W, Laggner AN, Lenz K, Grimm G, Schneeweiss B. Pancreatitis in acute hemolysis. *Ann Hematol* 1991; 63(1): 39-41. doi: 10.1007/BF01714959
 159. Bartoli CR, Ghotra AS, Pachika AR, Birks EJ, McCants KC. Hematologic markers better predict left ventricular assist device thrombosis than echocardiographic or pump parameters. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62(5): 414-8. doi: 10.1055/s-0034-1376891

160. Shah P, Mehta VM, Cowger JA, Aaronson KD, Pagani FD. Diagnosis of hemolysis and device thrombosis with lactate dehydrogenase during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(1): 102-4. doi: 10.1016/j.healun.2013.07.013
161. Cowger JA, Romano MA, Shah P, Shah N, Mehta V, Haft JW, et al. Hemolysis: a harbinger of adverse outcome after left ventricular assist device implant. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(1): 35-43. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.021
162. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(2): 157–87. doi: 10.1016/j.healun.2012.09.013
163. Katz JN, Jensen BC, Chang PP, Myers SL, Pagani FD, Kirklin JK. A multicenter analysis of clinical hemolysis in patients supported with durable, long-term left ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(5): 701–9. doi: 10.1016/j.healun.2014.10.002
164. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *Circulation* 2009; 119(14): 1977-2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064
165. Harboe M. A method for determination of hemoglobin in plasma by near-ultraviolet spectrophotometry. *Scand J Clin Lab Invest* 1959; 11: 66-70. doi: 10.3109/00365515909060410
166. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137(12): 67–492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558
167. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM, et al. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(12): 1375–82. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.040
168. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(2): 114–26. doi: 10.1016/j.healun.2018.11.013

169. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(12): 1495–504. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.003
170. Goldstein DJ, John R, Salerno C, Silvestry S, Moazami N, Horstmanshof D, et al. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(7): 667–70. doi: 10.1016/j.healun.2013.05.002
171. Whitson BA, Eckman P, Kamdar F, Lacey A, Shumway SJ, Liao KK, et al. Hemolysis, pump thrombus, and neurologic events in continuous-flow left ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 2014; 97(6): 2097–103. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.02.041
172. Castagna F, Stohr EJ, Pinsino A, Cockcroft JR, Willey J, Garan AR, et al. The Unique Blood Pressures and Pulsatility of LVAD Patients: Current Challenges and Future Opportunities. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(10): 85. doi: 10.1007/s11906-017-0782-6
173. Eckman PM, John R. Bleeding and thrombosis in patients with continuous flow ventricular assist devices. *Circulation* 2012; 125(24): 3038–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040246
174. Katz JN, Jensen BC, Chang PP, Myers SL, Pagani FD, Kirklin JK. A multicenter analysis of clinical hemolysis in patients supported with durable, long-term left ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(5): 701–9. doi: 10.1016/j.healun.2014.10.002
175. Korakianitis T, Rezaie MA, Paul G, Avital E, Rothman M, Mozafari S. Optimization of axial pump characteristic dimensions and induced hemolysis for mechanical circulatory support devices. *ASAIO J* 2017; 64(6): 727–34. doi: 10.1097/MAT.0000000000000719
176. Besser MW. Post-operative of bleeding, haemolysis and coagulation in mechanical circulatory support patients. *Ann Transl Med* 2020; 8(13): 832. DOI: 10.21037/atm-20-405
177. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: Executive Summary. Task Force 5: Outpatient management of the MCS recipient. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(2): 157–87. doi: 10.1016/j.healun.2012.09.013
178. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357(9): 885–96. doi: 10.1056/NEJMoa067758

179. Golbasi I, Turkay C, Timuragaoglu A, Ozdem SS, Belgi A, Akbas H, et al. The effect of pentoxifylline on haemolysis in patients with double cardiac prosthetic valves. *Acta Cardiol* 2003; 58(5): 379-83. doi: 10.2143/AC.58.5.2005300
180. Cowger JA, Romano MA, Shah P, Shah N, Mehta V, Haft JW, et al. Hemolysis: A harbinger of adverse outcome after left ventricular assist device implant. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(1): 35-43. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.021
181. Ravichandran AK, Parker J, Novak E, Joseph SM, Schilling JD, Ewald GA, et al. Hemolysis in left ventricular assist device: A retrospective analysis of outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(1): 44-50. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.019
182. Levin AP, Saeed O, Willey JZ, Levin CJ, Fried JA, Patel SR, et al. Watchful Waiting in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Patients with Ongoing Hemolysis Is Associated with an Increased Risk for Cerebrovascular Accident or Death. *Circ Heart Fail* 2016; 9(5): e002896. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002896
183. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Pagani FD, Myers SL, Stevenson LW, et al. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(1): 12-22. doi: 10.1016/j.healun.2013.11.001
184. Akin S, Soliman OI, Constantinescu AA, Akca F, Birim O, van Domburg RT, et al. Haemolysis as a first sign of thromboembolic event and acute pump thrombosis in patients with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II. *Neth Heart J* 2016; 24(2): 134-42. Doi: 10.1007/s12471-015-0786-2
185. Saylor DM, Buehler PW, Brown RP, Malinauskas RA. Predicting Plasma Free Hemoglobin Levels in Patients Due to Medical Device–Related Hemolysis. *ASAIO J* 2019; 65(3): 207-18. doi: 10.1097/MAT.0000000000000801
186. Papanastasiou CA, Kyriakoulis KG, Theochari CA, Kokkinidis DG, Karamitsos TD, Palaiodimos L. Comprehensive review of hemolysis in ventricular assist devices. *World J Cardiol* 2020; 12(7): 334-41. 10.4330/wjc.v12.i7.334
187. Heilmann C, Geisen U, Benk C, Berchtol-Hertz M, Trummer G, Schlensak C, et al. Haemolysis in patients with ventricular assist devices: major differences between systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36(3): 580-4. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.015